

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K18453

研究課題名(和文)生活習慣を改善する意欲を形成する客観的画像指標の創成

研究課題名(英文)Image indexes for facilitating to change the lifestyle for health

研究代表者

岡田 知久(Okada, Tomohisa)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：30321607

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)： 超高磁場MR装置を用いて、下記3項目の画像データ収集と定量値解析を実施した。大脳皮質定量値では、 $R2^*$ 値の早期変化を学会報告し、若年者から高齢者100名以上のデータを収集して詳細な解析を行うとともに、データ収集の高速化手法を論文化した。深部灰白質穿通動脈枝計測では、等方0.25mmの超高解像度MRアンギオグラフィ撮像を可能とし、画質改善のアルゴリズムを開発して投稿した。神経伝達物質など脳内代謝物量の研究では、140人の後部帯状回計測データから加齢に伴い抑制性神経伝達物質の減少を投稿した。加えて複数領域での脳内物質量の相関マップの違いなど、多数の指標から加齢性変化の画像指標を創生が見えてきた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者の疾病を積極的に予防して「健康寿命」を増加させることは重要である。これを阻害する要因の一つに脳卒中や認知症などの脳疾患がある。これには、神経組織とそれを栄養する細動脈の状態が大きく関与しており、肥満や喫煙等の生活習慣が関係している。早期であれば生活習慣の変更で改善できる可能性が高い。本研究の成果として脳自体の変化を客観的かつ具体的に示すことで、生活習慣を改善する意欲を大いに改善できている。

研究成果の概要(英文)： Image data was collected and analyzed mainly on the following three items using a ultra-high field MR system. In quantitative values of cerebral cortex, early changes in  $R2^*$  values were found in healthy middle-aged people. Data was collected for more than 100 subjects and analyzed. We published a speed-up method of measurement. In the analysis of deep gray matter penetrating arterial branches, an ultra-high resolution of isotropic 0.25 mm was attained, and an algorithm for image quality improvement was developed and submitted. In a study of brain neurochemicals of 140 subjects at the posterior cingulate cortex found a decrease in inhibitory neurotransmitters with aging. Furthermore, the maps of correlations between neurochemicals were different among multiple brain regions such as the dorsolateral prefrontal cortex, which was investigated for age-dependency. These MR findings are expected to elucidate early index of aging.

研究分野：脳画像研究

キーワード：超高磁場磁気共鳴装置 加齢性変化 脳画像定量値 脳神経伝達物質

## 1. 研究開始当初の背景

2015年時点で我が国の65歳以上人口の割合が26.7%と、急速に超高齢社会が進行している。今後の日本において高齢者の「健康寿命」を増加させて自立を促すことは急務であり、疾病を積極的に予防する必要がある。高齢者の自立を阻害する大きな要因の一つに脳卒中や認知症などの脳疾患がある。その成因には、動脈硬化をはじめとする脳血管の健康状態が大きく関与している。例えば、高血圧症の治療で脳血管障害のリスクを40%軽減できる (Collins R, et al., Lancet 1990)が、実際には十分な治療を受けている割合は低いことが報告されている (Alderman MH, J Hyperten 2005)。他にも肥満や糖尿病、喫煙等のリスク要因も重要であるが、これらは基本的に適切な治療を受けたり、生活習慣を変更したりすることで、改善できる可能性が高い。今後の日本で高齢者の「健康寿命」を増加させて、可能な限り長期の自立を促すことができる指標の研究開発は急務である。

## 2. 研究の目的

健康長寿を妨げるものとして、脳卒中や認知症などの脳疾患がある。これらを生じるリスク要因として、高血圧症や肥満、喫煙などが挙げられるが、生活習慣に根付いたものであることは広く知られている。これを変える必要性・重要性を頭では理解していても、身に付いた習慣を変えることは容易でない。しかし、画像という病態を直接的にとらえうる手法により、客観的に病態の初期変化を呈示することができれば、生活習慣を変える上での強い動機づけとなりうる。

本研究は、これまで画像検査では検出が困難であった脳組織や脳血管に生じる形態や代謝物の変化を、非侵襲的なMRによる脳画像や脳代謝物上の変化として捉えることを目的としている。得られる直接的かつ客観的な変化は対象者に強い印象を与えることが出来、生活習慣を改善する意欲を高めることが出来るのではないかと考えている。最新の超高磁場7テスラMR装置を活用することで、従来の計測を超える加齢性変化を反映した画像指標を創出し、生活習慣により脳に生じる初期変化を客観的な画像指標として捉えて呈示することで、生活習慣を改善する意欲の形成を目指すことが本研究の目的である。

## 3. 研究の方法

研究に用いる7テスラMR装置だが、テスラは磁場強度の単位であり、磁場強度以上にMRI装置で得られる信号強度は上昇する。日本で診療に使用できるのは3テスラまでであり、研究開始時点で7テスラMR装置は研究用として世界で50台程とその普及率は低い。しかし2017年、欧州・米国に於いて診療機器として承認されるに至った。今後、日本における承認も視野に、1) 深部灰白質穿通動脈枝、2) 大脳皮質穿通静脈枝、3) 大脳皮質定量値、4) 大脳皮質結合マップ、5) 神経伝達物質を含む脳内代謝物量を対象とした計測手法を確立する。さらに、そのデータの解析により、生活習慣を改善する意欲を形成する客観的な画像指標を研究開発する。

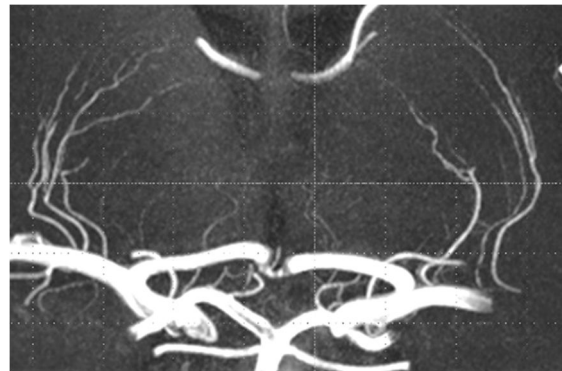
## 4. 研究成果

### 1) 深部灰白質穿通動脈枝

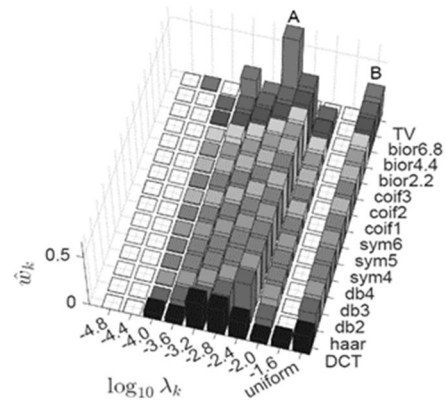
深部灰白質(尾状核・被殻・淡蒼球・視床など)は、大脳皮質全域と広く結合を有しており、その活動に大きな影響を与えている。その深部灰白質の活動を支える細い血管である深部灰白質穿通動脈枝は終末動脈であり、狭窄や閉塞を来すと酸素や栄養素が供給されなくなり、機能不

全や梗塞に陥る。深部灰白質穿通動脈枝は脳梗塞の約 1/3 を占めるラクナ梗塞を生じるが、臨床に使用されている 3 テスラ MRI 装置では描出困難であり、その病態解明が進んでいないことは大きな問題として提起されている (Greenberg SM. “ Small Vessels, Big Problems ” NEJM, 2006)。

本研究では 7T-MR 装置により、等方 0.25mm の超高解像度 MR アンギオグラフィ撮像を可能とした (右図参照)。白く描出された横走する構造が主幹動脈であり、直径は 4-5mm である。そこから分岐して、上側に走行するのが深部灰白質穿通動脈枝であり、1mm 以下と非常に細いことがわかる。



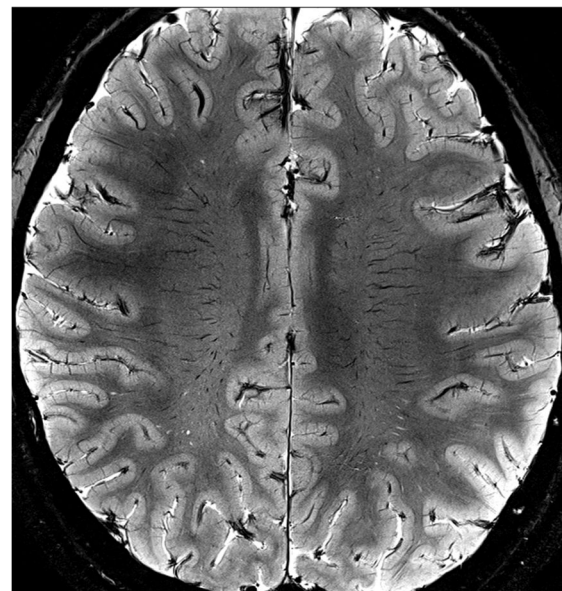
本撮像法により 50-80 才の被験者 50 人で実施した。当初、全てのデータを収集する約 20 分の撮像を行ったが、長時間撮像では頭部の動きにより画像が乱れてしまう。そこで、3 倍速の高速撮像を採用したが、収集データ量の減少により画質が低下してしまう。早稲田大学・井上真郷教授との共同研究により、画質を改善するために多種の関数を使用した画像再構成法 (次頁図参照) を研究し、成果を投稿中である (Kubota N, ..., Inoue M. Prior Ensemble Learning -Theory and Application to MR Image Priors-, in submission )



さらに、描出された深部灰白質穿通動脈枝を同定して、全体の長さや本数などを計測するため、NVIDIA 社の Clara など既存手法を元にした AI 学習に基づく自動解析手法を含めた共同研究を展開している。

## 2) 大脳皮質穿通静脈枝

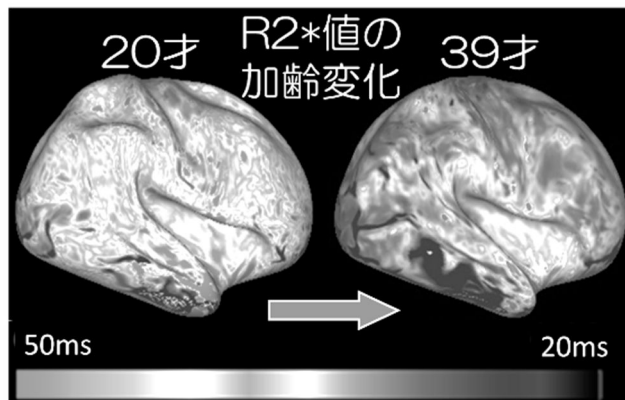
Cortical angiome の概念 (Blinder P, et al. Nat neurosci, 2013) に基づき、大脳皮質を対象に血流・代謝とそれを支える血管系、中でも大脳皮質を穿通する静脈枝を詳細に撮像可能とした。その定量化の過程で、個々の静脈枝を対象とした解析は定性的なものとなる。そこで、次項の大脳皮質定量値として測定する方法へと統合した。



## 3) 大脳皮質定量値

一般に大脳皮質における加齢性変化として、皮質厚の減少 (萎縮) が指摘されている。しかし、その変化のベースとなっている組織変化を MR 画像で検出するには、T1 値、T2 値、T2\* 値などの緩和定数を計測し、変化の要因を推測することが必要である。中でも T2\* 値は組織変性に伴う鉄沈着を強く反映する。アルツハイマー病に代表される神経細胞の変性は、認知症を発症する 10 年以上前から生じていることが知られている。それに伴い大脳皮質にアミロイド斑沈着するが、同時に鉄沈着を伴うため、早期の変化を捉えることは、発病を予防する先制医療の視点からも重要である。

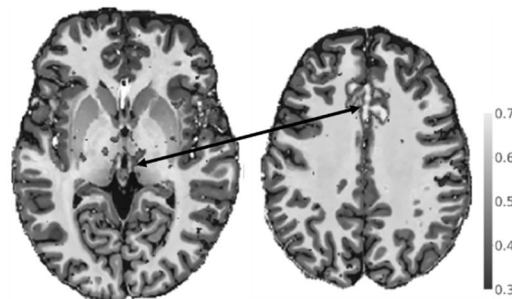
右図は 20 才と 39 才の健常被験者を対比して大脳皮質の  $R2^*$  値 ( $=1/T2^*$  値) をマッピングしたものである。鉄沈着により  $R2^*$  値は減少するが、40 才前の若い時点でもこうした変化が生じていることが判った。若年者から高齢者まで 100 例以上のデータ収集を終えている。予備的な解析結果を国際学会で発表するとともに、現在、より詳細な解析を進めている。



他にも T1 値・T2 値を対象とした計測法として、MR 指紋法がある。これは、MR 撮像パラメータを変化させることで生じる信号変化パターンを、T1 値・T2 値に応じて事前に準備した膨大な辞書と対比させることで計測を行うものである。撮像時間は従来法よりも短縮されているが、それでも高齢者を対象として撮像を行うには長時間を要する。そこで撮像時間を従来の半分まで低減した実用的な計測手法を提唱した (Yokota Y, Okada T, et al. MAGMA 2020)

#### 4) 大脳皮質結合マップ

超高齢社会では高齢者の認知機能低下が大きな問題であり、その機序の解明と解決への活用を目指して、数多くの脳機能画像研究が進められている。認知機能の低下に大きな影響を与える因子として、うつ病・うつ状態がある。その成因には手綱核の関与が疑われている。手綱核は前部帯状回をはじめとする前頭葉と脳幹部とを連絡しており、その活動異常がうつ状態に関与している可能性が示唆されている。7T では等方 1.6mm の高解像度の安静時 fMRI が撮像可能であり、その解析により、手綱核・前部帯状回間の機能的結合が観察可能であることが判ってきた (右図参照)。

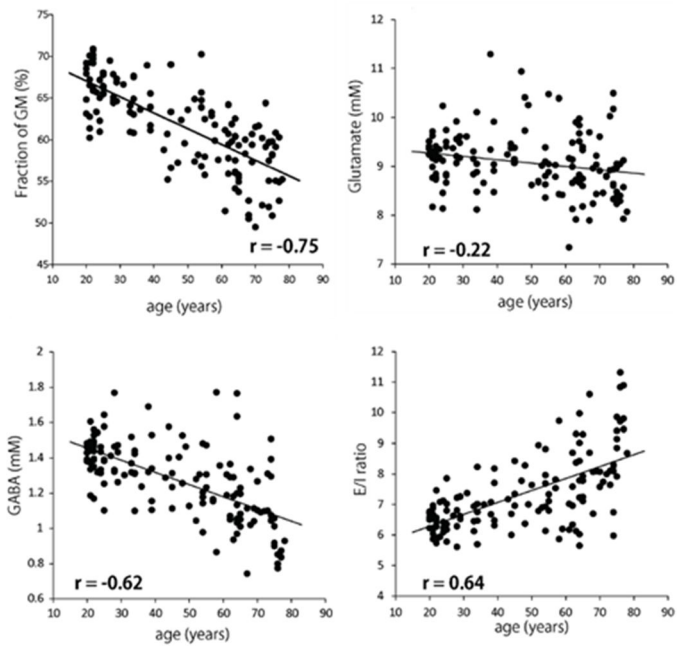


#### 5) 神経伝達物質を含む脳内代謝物量

加齢による神経細胞の変性に伴い、その活動が変化することが知られている。例えば、機能的 fMRI の解析結果によれば、若年健常者と比較して高齢健常者では、同一課題を行った際に performance が同じであれば、局所のより強い信号変化や関連する脳部位の活動がみられることが判っている。これは、加齢による局所神経活動の低下に伴い生じる機能低下を補うべく、神経活動の強化や関連脳部位の動員を行うためである。機能的 fMRI では、こうした活動を脳血流の変化から間接的に観察しているが、超高磁場である 7 テスラ MR 装置では、興奮性・抑制性神経伝達物質であるグルタミン酸・ $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) を含む脳内物質を計測して計測する MR スペクトロスコピー (MRS) の手法 (Okada T, et al. QIMS 2021) を用いた計測により、加齢性変化の指標を研究した。

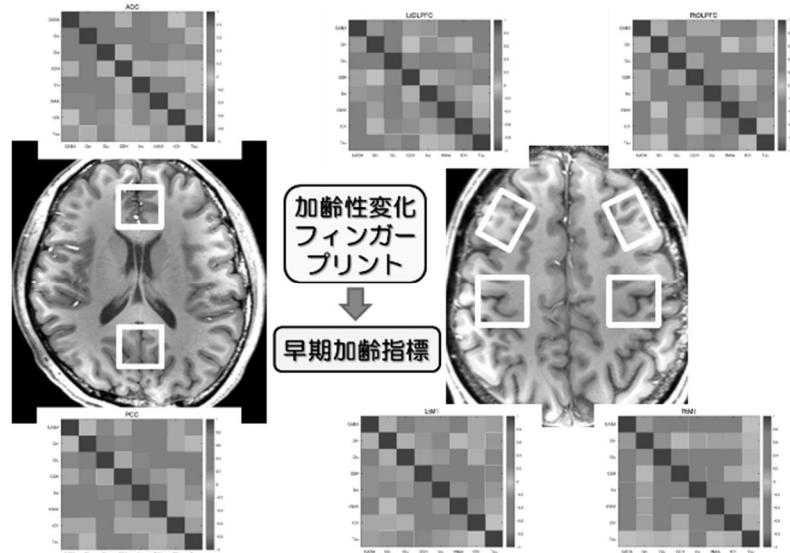
MRS 計測は後部帯状回で実施した。従来の 3 テスラ MRS 計測により、アルツハイマー型認知症患者において、同部位で神経細胞に存在する N-acetylaspartate (NAA) が低下することが報告されている。さらに安静時 fMRI の研究によれば、後部帯状回は default mode network において重要な役割を果たしていることが知られている。

これまでに 140 人で MRS 計測を完了して解析を実施した（右図参照）。脳萎縮を補正後の代謝産物量の変化では、加齢に伴い脳神経細胞マーカーの NAA には有意な変化（低下傾向）は認められなかった。同様に興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸も低下傾向を示したが有意な相関は無かったのに対して、抑制性神経伝達物質である GABA は明瞭に減少していることが判明した。それらの比（E/I ratio）も同様であった。これらは脳萎縮を補正した結果であることから、単位体積当たりの神経活動量自体には変化はないが、灰白質（GM）の神経細胞量が低下することによる全体としての活動低下を、抑制の低下により補っていると考えられた（Ishii T, ..., Okada T. J Neurosci. in revision）。加えて、脳部位（PCC：後部帯状回、M1：一次運動野、V1：一次視覚野）により神経伝達物質量やその比に違いがあることが判り、国際磁気共鳴医学会で報告した。



これらの成果に基づき、さらに前部帯状回や背外側前頭前野を含めた計測を対象者 40 人で実施した。神経伝達物質に加えて、計測可能であったイノシトールやグルタチオン、タウリンなども含めた包括的解析から

各領域での脳内代謝物量の関係を示す相関マトリックスが得られた（右図参照）。その各々が加齢性変化の特徴を指し示すフィンガープリントであると同時に、領域間の関係解析を含めることで早期加齢指標となりうるか、さらに研究を実施している。



超高磁場 7 テスラ MR 装置による多様な脳計測値から加齢性変化を可視化することで、客観的かつ具体的に個人の脳に生じている変化をフィードバックして生活習慣を改善する意欲を形成する加齢早期の画像指標の研究を実施した。さらなる解析を進めている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yusuke Yokota, Tomohisa Okada, Yasutaka Fushimi, Akira Yamamoto, Satoshi Nakajima, Koji Fujimoto, Sonoko Oshima, Gregor Koerzdoerfer, Mathias Nittka, Josef Pfeuffer, Kaori Togashi.	4. 巻 33
2. 論文標題 Acceleration of 2D-MR fingerprinting by reducing the number of echoes with increased in-plane resolution: a volunteer study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 783 ~ 791
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10334-020-00842-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Koji Fujimoto, Yuta Urushibata, Hideto Kuribayashi, Tobias Kober, Tadashi Isa, and Tomohisa Okada.
2. 発表標題 Age-related changes in cortical thickness and R1 values measured at 7T.
3. 学会等名 Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toru Ishii, Koji Fujimoto, Hideto Kuribayashi, Yuta Urushibata, Nouha Salibi, Ravi Seethamraju, Sinyeob Ahn, Tadashi Isa, and Tomohisa Okada.
2. 発表標題 Age-related neurochemical changes in normal human brain: a proton MR spectroscopy study at 7T.
3. 学会等名 Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koji Fujimoto, Martijn A Cloos, Atsushi Shima, Dinh Ha Duy Thuy, Nobukatsu Sawamoto, Ryosuke Takahashi, Tadashi Isa, and Tomohisa Okada
2. 発表標題 Age-related changes in tissue T1, T2 values of the human brain quantified by 2D PnP-MRF at 7T MRI
3. 学会等名 ISMRM 27th Annual Meeting and Exhibition（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomohisa Okada, Koji Fujimoto, Dinh HD Thuy, Hideto Kuribayashi, Yuta Urushibata, Ravu Seethamraju, Ahn Sinyeob, and Tadashi Isa.
2. 発表標題 Glutamate, GABA and Excitatory/Inhibitory Ratios observed by Short-TE STEAM proton MRS measurements of young healthy subjects at 7T.
3. 学会等名 Proceedings of the 2020 ISMRM & SMRT virtual conference and exhibition. (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	井上 真郷  (Inoue Masato)  (70376953)	早稲田大学・理工学術院・教授   (32689)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	藤本 晃司  (Fujimoto Koji)		
研究協力者	石井 徹  (Tohru Ishii)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------