

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08161

研究課題名（和文）脳脊髄疾患による四肢の運動感覚機能障害の回復過程における脊髄の微細構造変化の解明

研究課題名（英文）Elucidation of microstructural changes in spinal cord during recovery process of sensorimotor damage at extremities caused by brain and spinal cord diseases

研究代表者

堀 正明（Hori, Masaaki）

順天堂大学・医学部・客員准教授

研究者番号：40334867

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、脊髄脊椎のMRI撮像手法と解析法の最適化を行い、臨床応用のための基盤を築いた。高度かつ新たな撮像技術を用いて高分解能の撮像を実現し、MPGパルスの検討により新たな定量値を取得した。また、Spinal cord toolboxを用いた解析法の妥当性を確認し、定量的MRIデータベースの構築を試みた。頸椎症性脊髄症の患者に対するMRIデータの解析結果から、臨床的バイオマーカーの有用性も確認された。COVID-19の影響でデータ収集に制約があったものの、臨床応用への可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果は、MRIを用いた脊髄の定量的な微細構造解析を目的とした撮像や解析が、かなり高度なレベルで臨床における条件下でも可能であることを示すものであった。社会的意義としては、現在、臨床で広く普及している形態的なMRI撮像ではとらえることが困難な、脊髄内における健常および病的な微細構造変化をMRIで定量的に評価することが可能であることを意味し、客観的な画像を用いた脊髄の評価方法として重要である結果と考えられた。

研究成果の概要（英文）：In this research, we optimized MRI imaging techniques and analysis methods for the spinal cord and spine, establishing a foundation for clinical applications. By employing advanced and novel imaging technologies, we achieved high-resolution imaging and obtained new quantitative values through the examination of MPG pulses. Furthermore, we validated the analysis methods using the Spinal Cord Toolbox and attempted to construct a quantitative MRI database. The analysis results of MRI data from patients with cervical spondylotic myelopathy also confirmed the utility of clinical biomarkers. Despite the constraints on data collection due to the impact of COVID-19, we demonstrated the potential for clinical application.

研究分野：放射線診断学

キーワード：脊髄MRI 拡散定量値 ミエリン定量 再生医療

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

外傷や梗塞などの脳疾患により、四肢の運動感覚機能障害が起こりうるが、適切なりハビリテーションにより、その機能は完全ではないにせよ回復しうる。ただし、脳や脊髄の神経軸索の損傷は通常不可逆的であり、損傷後は変性が進行し、通常の治療や機能訓練では再生はしないことが知られており、この回復の過程において、脳や脊髄においてどのような変化が生じているのかは解明されていない。脳においては、損傷をうけた白質回路とは別の回路が代償的に再編成され、その役割を担うという報告がある (Takenobu Y, et al. Neuroimage Clin 2014) が、歩行障害などの機能回復には、脊髄刺激療法や薬物療法での脊髄内の変化のみでも代償しうるとの説もある (Dietz V, et al. Brain 2014)。

しかし、実際のヒトにおけるこのような回復過程における神経内の微細な変化は、生体において、特に脊髄では観察困難であった。なぜなら非侵襲的に生体の観察を行う手段として MRI (magnetic resonance imaging) はその画像のコントラスト (正常構造および病変部) を考慮した場合、最も優れた手法であるが、従来の臨床で使用しているような MRI の撮像法では空間分解能や実現可能な撮像時間、病変部の識別においてかなりの制約・限界が存在し、実際には、神経内の微細構造の詳細な評価は不可能であったといえる。

しかし、最近の MRI 装置の進歩により、通常臨床で用いる T1 強調像や T2 強調像といったマクロ解剖的な形態の情報を主とした撮像法に加え、水分子の分子の拡散を可視化する拡散強調像や、組織固有の T1 値や T2 値をマッピングする手法のような微細構造変化が観察可能かつ定量的な評価方法が、ヒト生体で応用可能になりつつある。このような手法は、まずは脳の生体評価において普及し、実際脳における MRI を用いた様々な撮像、解析は現在までに多数報告がある。しかし、脳から連続する重要な器官である脊髄に関しては、その定量的な解析手法はほとんど確立したものが無いのが現状である。その理由としては、脳と比較して周囲に骨や肺 (空気) などが存在し、限定した空間内における磁化率の強い変化が見られ、MRI で良好な画像を得るのが技術的に困難であったという背景がある。しかしながら、脳疾患 (脳血管障害や脳腫瘍) に伴う運動や感覚の障害とその回復過程においては、脊髄はかなり重要な役割を果たしていることが容易に推察できるので、ルーチンの臨床的な MRI 撮像ではその変化は今まで捉えられず、より高度な微細構造変化を反映するような評価手法が必要である。

申請者は、以前より、臨床で用いるルーチン撮像ではない、脊髄の定量的 MRI 解析を行ってきた (Hori M et al. JMIR 2006)。実際、申請者の過去の科研費を用いた研究も、脊髄の定量的解析に関するものであり、本研究はその過去の知見やノウハウを踏まえた上での継続性のある研究といえる。今回の研究も、過去の経験やノウハウを踏まえた上で脊髄の微細構造変化を検討すれば、病態を理解する上での学問的にも新たな知見が得られ、かつ放射線医学や臨床的にも貢献できると考えた。

2. 研究の目的

申請者は、MRI で非侵襲的に、生体で観察可能な脊髄の微細構造 (髄鞘や軸索) に着目し、それらの変化が様々な疾患で重要な役割を果たしている新たな可能性を確認した。そこで本研究では、脳脊髄疾患による四肢の運動感覚機能障害の回復過程における脊髄の微細構造変化の解明を目的に、ルーチン MRI 撮像と異なる、高度な MRI 撮像および解析による髄鞘や軸索の包括的な評価を実施した。

本研究で得られた成果はすぐに臨床に反映されうるものであり、正しい病態理解、さらに再生医療を含む治療法決定に寄与するものである。

3. 研究の方法

(1) 本イメージングに必要な MRI 撮像の撮像条件の検討、至適化

本手法は動物実験あるいは臨床で用いていないような高性能の MRI (特に 7 テスラを超える超高磁場の静磁場を有する MRI) では以前より可能であり、実際マウスなどを用いた脊髄での微細構造イメージングの報告があるが、撮像時間が数時間～数日等におよび、実際にヒトで応用可能なものは少ない。これは数学的あるいは物理的に理想的な解 (= 軸索や髄鞘のイメージング) を追求すると、臨床ではまず不可能な撮像時間や撮像機器、撮像パラメーターが必要となることを示唆するものである。

従って、まずは実際の臨床で用いる性能の MRI 装置にて、拡散時間や空間分解能質や撮像範囲等を調整しつつ本手法のための至適な条件を、臨床応用を前提に模索し、特にどの部分において画質を落とさずに省略可能かを含め、詳細な検討を行った。当初の目標とする撮像時間は臨床応用を考慮すると 15 分以下程度である。撮像方法や解析手法に関しては、以前の研費による画像の研究の結果を含め、われわれは既にいくつかの予備実験を終了しさせているが、必要に応じてファントムや資料の撮像を行い、

解析し、その妥当性を検討した。実際の撮像手法として、髄鞘のイメージングには、緩和時間測定法あるいは磁化移動率画像のいずれか、あるいは組み合わせたもの、軸索のイメージングには、高度の拡散強調像が有力な撮像手法であった。

- (2) 正常ボランティアからの MRI データ取得による、正常構造のモデルの確立
上記検討に基づいた撮像手法を用いて、正常ボランティアの脊髄の MRI 撮像を行った。ソフトウェアを含む複数の解析手法の速さや正確さ、データの画質や解析後の定量値が理論値と比し妥当なものであるかを確認、検証した。十分な結果が得られない場合、上記撮像条件や解析手法の検討を再び行った。当初はある程度以上の人数分(20-30人程度)のデータを用いて、正常脊髄の MRI でのモデル構築を行い、データベース化を目指した。
- (3) 患者群におけるデータ収集
正常ボランティアにおける、正常脊髄微細構造のモデルがある程度確立した段階において、本イメージングの安全性や妥当性を確認したうえで、実際に脳脊髄疾患による四肢の運動感覚機能障害の回復過程にある患者群において本撮像法を病院倫理委員会の許可および患者さんの同意のもとデータ収集を施行した。基本的には、臨床で用いられている従来のルーチンの解剖学的な MRI 撮像(T1 強調像や T2 強調像など)に本撮像法を追加あるいは置き換えることで検討したが、実際には追加の撮像となった。対象となる疾患群は、脳梗塞や脳出血等の血管性病変、脳腫瘍、脱髄性疾患等で、得られた MRI データと臨床的な評価指標(疾患重症度スケール等)との関連の確認を当初計画した。
- (4) 上記基礎的検討結果に基づいた、本評価法の臨床における有用性の検討
上記試験撮像の結果、特に臨床における有用性が期待できる疾患において、より多くの患者さんにて撮像を行い、そのデータより各種定量値の有用性について検討を行う予定であった。また、臨床症状等の付随するデータも収集し、本解析結果との関連や相関についても解析検討を行う予定であった。また、解析の結果において、本手法の有用性を示唆するような結果が得られなかった場合、MRI の撮像手法や、その後の画像解析手法に問題はなかったかどうか随時再検討を行い、必要に応じて変更を行った。

4. 研究成果

(1) MRI の撮像方法(撮像条件等)に関する成果

脊髄脊椎の撮像手法の至適化と解析法の検討、試行を行った。過去の研究成果から脊髄の軸索のマッピングとしては形態的、解剖学的な特殊性を考慮した MRI 画像の特質を考慮したうえで、脳科学で広く用いられる single-shot EPI 法という MRI 撮像方法ではなく、過去の研究にも用いた Simultaneous Multi-Slice (SMS) Readout Segmentation of Long Variable Echo-trains (RESOLVE) EPI、あるいは撮像視野を限定することで、高分解能かつ周囲からのアーチファクト低減を目指した ZoomIt といった撮像手法を選択して、それぞれで撮像条件を至適化し、実際に撮像を行った。他、撮像のオプションとして、複数のスライスを同時励起・同時収集する手法(Multiband / Simultaneous Multi-Slice)における至適化も行った。実際の拡散 MRI における同時スライス数は 2 あるいは 3 が妥当であるとの結果が示された。この手法により、撮像時間(データ収集)の短縮が可能で、臨床応用への前提条件として今後不可欠な技術であるが、現状で 4 以上の多くスライスの同時励起は画質の致命的な低下を招くことがあった。他、拡散強調 MRI において、水分子の動きの方向や程度を検出するのに必須な MPG (Motion Probing Gradient) と呼ばれる傾斜磁場パルスの強度や、数、印加のタイミングを検討し、それらを変化、組み合わせることで得られる新たな定量値(μ FA、ボクセル単位の異方性)等も、その有用性に関して検討を行った。

さらに、髄鞘のマッピングとしては、磁化率移動(magnetization transfer)を用いた撮像方法を主として候補としているが、T1 値測定などの MRI 緩和測定などの他の撮像手法も候補として、その妥当性の比較や実際のテスト撮像を行った。

他、新たに脊髄神経の賦活化の測定が可能である functional MRI や、神経線維における微量金属の沈着や、ミエリン成分の多寡を測定可能な QSM(定量的磁化率マッピング)を臨床的に妥当な時間での撮像の可能性も検討された。ただし、脊髄という部位の特殊性および世界的にもみても同様の研究目的の結果の報告が僅少あるいは皆無であるという状況のもとに、いわゆる標準的な到達点の設定がしがたく、同様の神経組織である脳 MRI の過去の研究結果を参考にして、試験的に撮像を行ったが、現状の装置や機器では実際の患者に適応できるほどの手法の確立には至らなかった。

(2) 主に解析手法に関する成果

いずれのデータも歪み補正や後処理としての定量的マップの構築が必要であるが、それに関しては先行報告や論文を参照の上、脳科学で用いられているような数値計算の手法を本研究向けに構築を行った。特に解析前の処理としての、MRI 画像のノイズ除去に関して、本来脳の解析用に開発された海外のソフトウェアが、研究機関のコミュニティを通じて公開されており、それらの脊髄 MRI データでの動作や妥当性を確認した後、本研究にも応用したところ、解析結果に明らかな良好な影響が認められた。

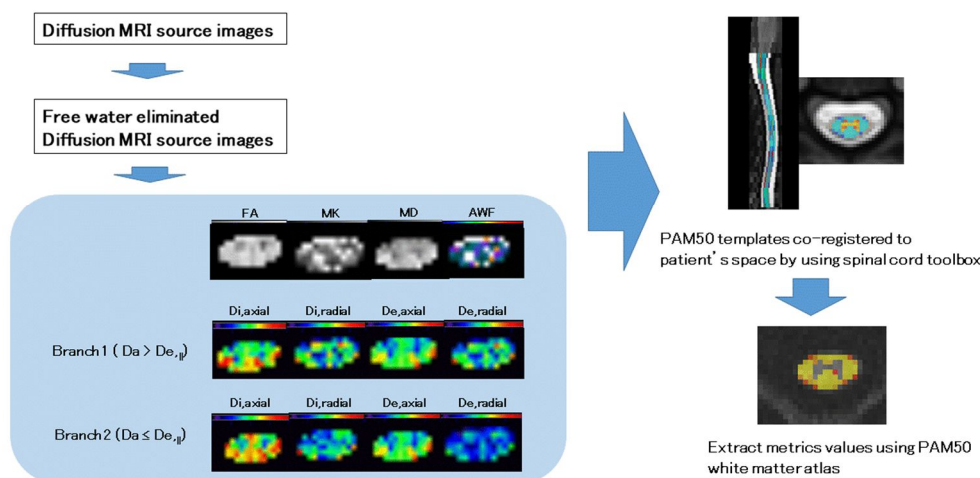
また、研究当初より導入されている、より客観性の高い定量的な脊髄 MRI 画像の解析手法であり、かつ広く一般的にも公開されている Spinal cord toolbox を用いて、脊髄における各種 MRI 画像の定量値に関して、正常アトラスをベースとする解析の試行を行い、その結果の一部を、邦文誌にて解説した。ただし、解析途中でソフトウェアに起因すると思われる計算のエラーがみられ、本ソフトウェアの開発者であるカナダ・モントリオール工科大学の Julien 先生と協議、修正を行った。

また、実際に取得した正常群の MRI データより、軸索および髄鞘の定量値の妥当性について検討し、一定の結果は得られた。ただし、COVID-19 の影響で正常ボランティアの MRI へのアクセス制限等の影響が強く、研究計画時の想定よりデータ収集数が十分とはいえず、当初想定していた脊髄の定量的 MRI データベースの構築までは至らなかった。

下記に、複数の脊髄 MRI データからの解析のプロセスの 1 例を示す。(この図は、2021 年の国際学会における発表に使用したものの一部である)

複数の脊髄の定量的マップを作成し、その値を客観的かつ AI (人工知能) を併用した Spinal cord toolbox および国際的に認められている標準脊髄解剖アトラスマップを用いた精神的な解析手法である。

Representative metric maps and analysis process



(3) 主に脊椎脊髄疾患における臨床的評価に関する成果

脊髄の解析手法として、MRI を用いた複数の定量化マッピングが可能となり、その撮像および解析における条件の至適化や、正常値における妥当性の検討が行われ、それらの知見を基に実際の患者における MRI 撮像を行い、データを取集した。ただし、正常ボランティア同様、COVID-19 の影響で MRI へのアクセス制限等の影響が強く、研究計画時の想定よりデータ収集数が十分とはいえなかった。

また、本研究の一環として、頸椎症性脊髄症の患者群の過去のデータを用いて、今回の検討により検討、確立された手法を用いた MRI データの解析結果から得られた定量値が、臨床的バイオマーカーとして有用であるかどうかの検討を行い、ある程度の有用性が確認されたのでその結果は英文論文として報告することが可能であった (Iwama T, Hori M, et al. Spine J. 2020)。従って、解析手法の妥当性はある程度担保できていると予想される。しかしながら、現状で最も良いと思われる撮像手法や解析手法を選択しても常に安定した、検討に適した安定した良好な画質とは言い難く、その定量値のばらつきを症例によっては認めうるのさらには別の撮像方法や解析手法も検討する必要性がある。

本研究における最も重要なコンセプトは、通常の診療で広く行われている MRI 撮像では観察困難な、脊髄脊椎病変内の微細な構造変化の観察や定量化、およびマッピングと臨床症状等との相関であり、今回、疾患群における MRI データの取集および解析によってその臨床的有用性について、症例的な可能性は示された。また、縦断的な変化およびそこから導き出される予後予測を可能とするための、ある一定の期間をおいての繰り返しのデータ収集も重要であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hori M, Hagiwara A, Goto M, Wada A, Aoki S.	4. 巻 56
2. 論文標題 Low-Field Magnetic Resonance Imaging: Its History and Renaissance.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Invest Radiol.	6. 最初と最後の頁 669-679
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/RLI.0000000000000810.	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 -
1. 著者名 Hori M, Maekawa T, Kamiya K, Hagiwara A, Goto M, Takemura MY, Fujita S, Andica C, Kamagata K, Cohen-Adad J, Aoki S.	4. 巻 21
2. 論文標題 Advanced Diffusion MR Imaging for Multiple Sclerosis in the Brain and Spinal Cord.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Magn Reson Med Sci.	6. 最初と最後の頁 58-70
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2463/mrms.rev.2021-0091	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 該当する
1. 著者名 岩崎 敬, 福永 一星, 濱崎 望, 佐藤 秀二, 小美野 高志, 芳土戸 治義, 村田 勝俊, 堀 正明, 京極 伸介, 青木 茂樹	4. 巻 1
2. 論文標題 Multiband-EPIにおけるLeakage Artifactの抑制技術の影響	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 順天堂保健医療学雑誌	6. 最初と最後の頁 30~38
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 福永 一星, 堀 正明, 村田 勝俊, 濱崎 望, 佐藤 秀二, 芳土戸 治義, 坂野 康昌, 青木 茂樹	4. 巻 1
2. 論文標題 拡散テンソルトラクトグラフィーにおけるMulti-Band Read Out Segmented EPIの初期検討(Comparison between Multi-Band Readout-Segmented Echo-Planar Imaging and Single-Shot Echo-Planar Imaging by Diffusion Tensor Tractography: A Preliminary Study)(英語)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 順天堂保健医療学雑誌	6. 最初と最後の頁 17~22
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 堀 正明、神谷 昂平、鈴木 賢一、高橋 木綿子	4. 巻 37
2. 論文標題 脊髄疾患のMRI	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 神経治療学	6. 最初と最後の頁 S204 ~ S204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15082/jsnt.37.6_S204	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamiya Kouhei, Hori Masaaki, Aoki Shigeki	4. 巻 346
2. 論文標題 NODDI in clinical research	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience Methods	6. 最初と最後の頁 108908 ~ 108908
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneumeth.2020.108908	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hagiwara Akifumi, Fujimoto Kotaro, Kamagata Koji, Murata Syo, Irie Ryusuke, Kaga Hideyoshi, Someya Yuki, Andica Christina, Fujita Shohei, Kato Shimpei, Fukunaga Issei, Wada Akihiko, Hori Masaaki, Tamura Yoshifumi, Kawamori Ryuzo, Watada Hirota, Aoki Shigeki	4. 巻 56
2. 論文標題 Age-Related Changes in Relaxation Times, Proton Density, Myelin, and Tissue Volumes in Adult Brain Analyzed by 2-Dimensional Quantitative Synthetic Magnetic Resonance Imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Investigative Radiology	6. 最初と最後の頁 163 ~ 172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RLI.0000000000000720	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 -

1. 著者名 堀 正明、鈴木 賢一、神谷 昂平、古寺 順一、水村 直	4. 巻 33
2. 論文標題 【脊椎脊髄MRI再入門-これだけは知っておこう】Advanced MRIとしての拡散強調像	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 脊椎脊髄ジャーナル	6. 最初と最後の頁 51-56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.5002201292	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Iwama T, Ohba T, Okita G, Ebata S, Ueda R, Motosugi U, Onishi H, Haro H, Hori M.	4. 巻 20
2. 論文標題 Utility and validity of neurite orientation dispersion and density imaging with diffusion tensor imaging to quantify the severity of cervical spondylotic myelopathy and assess postoperative neurological recovery.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Spine J.	6. 最初と最後の頁 417-425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.spinee.2019.10.019.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Masaaki Hori , Kouhei Kamiya , Akifumi Hagiwara , Kazumasa Yokoyama , Issei Fukunaga , Katsuhiro Sano , Koji Kamagata , Katsutoshi Murata , Shohei Fujita , Christina Andica , Akihiko Wada , Julien Cohen-Adad , and Shigeki Aoki
2. 発表標題 Free Water Eliminated White Matter Tract Integrity of Spinal Cord in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder
3. 学会等名 ISMRM 2022 第30回国際磁気共鳴学会 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masaaki Hori, Kouhei Kamiya, Akifumi Hagiwara, Kazumasa Yokoyama, Issei Fukunaga, Katsuhiro Sano, Koji Kamagata, Katsutoshi Murata, Shohei Fujita, Christina Andica, Akihiko Wada, Julien Cohen-Adad, and Shigeki Aoki
2. 発表標題 Free Water Eliminated White Matter Tract Integrity of Spinal Cord in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder
3. 学会等名 ISMRM 2021 第29回国際磁気共鳴学会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masaaki Hori, Akifumi Hagiwara, Kazumasa Yokoyama, Issei Fukunaga, Katsuhiro Sano, Koji Kamagata, Katsutoshi Murata, Shohei Fujita, ChristinaAndica, Akihiko Wada, Kouhei Kamiya, Julien Cohen-Adad, Shigeki Aoki
2. 発表標題 Anisotropic and Isotropic Kurtosis Estimation of Spinal Cord Microstructure in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder
3. 学会等名 ISMRM 2023 第31回国際磁気共鳴学会 (国際学会)
4. 発表年 2023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
--	---------------------------	-----------------------	----

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			
カナダ	Ecole Polytechnique de Montreal			