

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08204

研究課題名（和文）血行再建術後の脳機能再構築：マルチパラメトリックMRIに基づく画像マーカーの創設

研究課題名（英文）Brain function reconstitution after revascularization: establishment of an image marker on the basis of multiparametric MRI

研究代表者

上村 清央（KAMIMURA, Kiyohisa）

鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・講師

研究者番号：30593652

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：もやもや病では、血行再建術（バイパス術）を施行することにより高次脳機能予後が改善することが知られているが、その術前の予後予測因子や術後の神経ネットワークの再構築の機序は十分明らかになっていない。本研究では、非侵襲的な術前マルチパラメトリックMRI（IVIM灌流画像、NODDI、APTイメージング）を観察した。IVIM灌流画像から得られる灌流成分（ $f$ ）は、脳血流シンチから得られる脳循環予備能（CVR）と相関することが観察された。非侵襲的なMRIによるIVIM解析によって、脳循環予備能を予測することができる可能性が示唆された。高次脳機能の改善については、観察期間が短く、十分な検討が困難であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、非侵襲的なMRI検査の拡散強調像によるIVIM灌流画像から得られる灌流成分（ $f$ ）によって、脳循環予備能を予測することができる可能性が示唆された。脳血流シンチグラフィによる放射性医薬品の投与や動脈血採血などの侵襲を与えることなく、また、ダイアモックス負荷による脳梗塞や急性心不全、肺水腫を起こす危険性を与えることなく、脳循環予備能を推測できることは、患者にとって非常に有益である。特に、もやもや病患者は若年者に多く、これらの侵襲的な方法を回避できることは重要である。本研究期間中に、MRI検査によって、重篤な副作用は1例も発生しなかった。

研究成果の概要（英文）：In moyamoya disease, revascularization (bypass surgery) is known to improve the prognosis of higher brain function. The order is not sufficiently clear. In this study, we observed non-invasive preoperative multiparametric MRI (IVIM perfusion imaging, NODDI, APT imaging). It was observed that the perfusion component ( $f$ ) obtained from IVIM perfusion images correlated with cerebrovascular reserve (CVR) obtained from cerebral perfusion scintigraphy. Non-invasive MRI-based IVIM analysis suggested the possibility of predicting cerebrovascular reserve. Regarding the improvement of higher brain function, the observation period was short, and it was difficult to fully examine it.

研究分野：放射線診断学

キーワード：もやもや病 脳循環予備能 MRI IVIM

## 1. 研究開始当初の背景

もやもや病は、内頸動脈が時間をかけて徐々に狭くなり、その結果閉塞してしまう疾患であり、側副血行路として脳底部にもやもや血管が形成される。日本をはじめ東アジアに多い原因不明の疾患で、難病に指定されている。発症年齢は、小児期より成人期に及び、小児では脳虚血症状、成人では頭蓋内出血症状で発症するものが多い。脳虚血発作を繰り返す例では脳萎縮を呈し、精神機能障害、知能低下をきたすことがある。もやもや病診断・治療ガイドラインによると、虚血発症のもやもや病に対しては、主に浅側頭動脈を用いたバイパスによる直接または間接血行再建術(図1)が推奨されている。血行再建術前後の脳循環については、ダイアモ



図1. 内頸動脈終末部が狭小化し、もやもや血管が発達してくる。血行再建術に伴い脳循環の改善が得られる。

ックス負荷による脳循環予備能の評価も含めた脳血流 SPECT も標準的に行われている。もやもや病患者に対する血行再建術は、脳循環を改善し、一過性脳虚血発作などの脳虚血症状を改善し、脳梗塞リスクを低減することが知られている。また、血行再建により ADL の改善や高次脳機能の改善が得られることが報告されている。本疾患により生じる高次脳機能の障害は、患者の社会適応等において非常に重要であるが、血行再建術後の脳機能改善を術前に予測する因子については、十分に明かになっていない。また、術後の高次脳機能の改善は、脳内神経回路の再構築に基づいているものと予想されるが、それがどのように生じているのかについても明らかにされていない。

近年、画像診断、特に MRI により、脳の灌流や神経組織の微小構造の変化を定量的に評価する手法が発達してきた。これらの画像診断法は、放射線被ばくがなく、造影剤も使用しないため、小児や若年成人の評価では、安全面でのメリットが大きい。本研究では、非侵襲的な定量的 MRI の組み合わせ(マルチパラメトリック MRI)を用いて、もやもや病患者における血行再建術後の高次脳機能の改善を予測し、術後の神経ネットワーク再構築を解明することができるとの仮説を立てた。

## 2. 研究の目的

本研究は以下の2つを目的とする：

- もやもや病患者において術前に行う非侵襲的な定量的 MRI の組み合わせ(マルチパラメトリック MRI)により、血行再建術後の高次脳機能改善を予測する方法を開発する
- 血行再建術後の脳機能改善の基盤となる脳内神経ネットワーク再構築を、マルチパラメトリック MRI を用いて解明する

### 3. 研究の方法

マルチパラメトリック MRI を構成する MRI 撮影・解析技術について、以下に示す (図2)。

#### ➤ Intravoxel

##### Incoherent

##### Motion (IVIM) 灌 流画像

拡散強調画像の原理に  
基づいて、組織内の水  
分子の微小運動から、  
毛細血管内の灌流を画  
像化する技術。脳血液  
量 (cerebral blood  
volume, CBV) を得るこ  
とができ、脳循環予備  
能を評価できる可能性

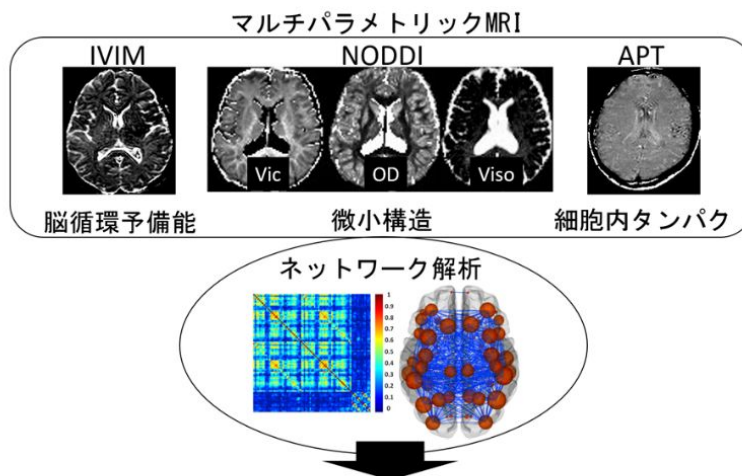


図2. マルチパラメトリックMRI

がある。他の MRI 灌流画像法と比べ、造影剤を必要としない点および血液到達の遅れの影響を受けない点が特徴。

IVIM 灌流画像から、脳血液量を反映する perfusion fraction の画像を取得する。術前のデータは、同時期に取得したダイヤモンド負荷脳血流 SEPCT から得られる脳循環予備能のデータと比較して、IVIM による脳循環予備能評価の有用性を検証する。

#### ➤ Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI)

拡散強調画像を 3 コンパートメントモデル (神経突起を表す restricted diffusion、細胞外やグリアを表す hindered diffusion、脳脊髄液を表す free diffusion) に基づいて解析する画像。神経線維方向のばらつき (orientation dispersion, OD) 細胞内容積比 (intracellular volume fraction, Vic) 脳脊髄液容積比 (Viso) などを得ることができる。脳脊髄液の影響を除外して、白質のみならず皮質の微小構造を正確に評価できることが特徴。

#### ➤ Amide proton transfer (APT) イメージング

組織内の可動性タンパクを画像化する分子イメージング法。正常脳組織の細胞内タンパクを反映するため、神経細胞の脱落など、神経組織のダメージを評価できる可能性がある。

#### ➤ ネットワーク解析

様々な MRI の定量値をグラフ理論に基づいて解析することで、脳領域間のコネクティビティやその変化を様々なグラフ解析指標により評価することができる。血行再建後の高次脳機能改善と関連するネットワークパタンの同定、血行再建術後の神経ネットワークの再構築を調べる。

定量的 MRI によって血行再建術後の神経再構築のイメージングの評価の報告はなく、独創的な試みである。特に、グラフ理論に基づくネットワーク解析を導入して、神経ネットワークの変化まで評価する点は斬新である。また、定量的 MRI による血行再建術後の脳機能改善の予後予測の研究もほとんど報告がない。特に、本研究では、灌流、拡散、分子情報という 3 つの側面からもやもや病の慢性虚血による神経組織のダメージと、血行再建後の再構築を評価する点が独創的である。これらの定量的 MRI は、いずれも造影剤を使用しない非侵襲的な画像法であり、将来の臨床応用も十分可能である。

#### 4. 研究成果

もやもや病患者 17 例（平均 30 歳、男性 6 例、女性 11 例）。IVIM は臨床用 3T 装置を用いて、EPI 拡散強調像で 0~1000 s/mm<sup>2</sup> の 13 個の b 値で撮影した。Bi-exponential モデルを用いて、f、D、D\*を算出した。b0 マップを用いて、脳脊髄液マスク画像を作成し、f マップの脳脊髄液領域をマスクした。I-123 静注後、安静時脳血流量（cerebral blood flow: CBF）を測定し、アセタゾラミド 1g 静注 15 分後の CBF も測定した。メジフィジックス社製の FALCON を用いて、脳循環予備能

（cerebrovascular reserve: CVR）（%） =  
 （アセタゾラミド負荷後 CBF - 安静時 CBF）/安静時 CBF x 100 を算出し、両側の ACA、M2ant、M2post、PCA 領域に ROI を設定した。脳脊髄液をマスクした f マップにも同様の ROI を設定した。IVIM で得られた f と脳血流シンチで得られた CVR の相関を、ピアソンの相関係数を用いて比較した。

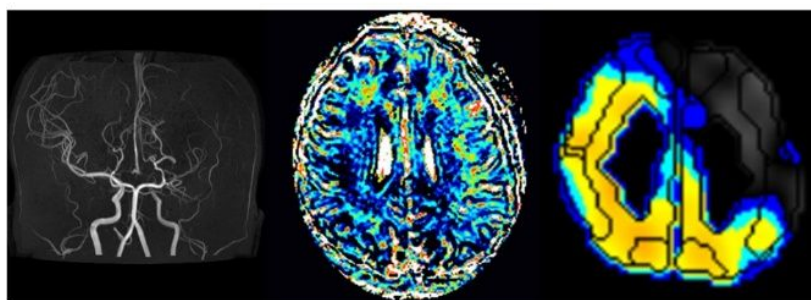
右 ACA、左 ACA、右 M2ant、左 M2ant、右 M2post、左 M2post、右 PCA、左 PCA の CVR は、それぞれ 19.8 ± 34.3%、22.8 ± 34.0%、18.6 ± 35.1%、17.6 ± 35.1%、29.1 ± 31.7%、26.0 ± 34.3%、47.1 ± 30.5%、46.2 ± 32.2%であった。また f は、それぞれ 9.80 ± 2.36%、9.38 ± 2.29%、8.93 ± 2.12%、9.44 ± 2.37%、7.82 ± 1.89%、7.91 ± 2.11%、6.48 ± 1.92%、6.15 ± 2.07%であった。IVIM の f と脳血流シンチの CVR との間に、有意な負の相関関係が見られた（r = -0.216, P = 0.01）。

未治療のもやもや病患者において IVIM による灌流成分 f は、脳血流シンチによる脳循環予備能 CVR と負の相関を示し、MRI による脳循環予備能評価に有用と考えられた。

脳血流シンチグラフィによる放射性医薬品の投与や動脈血採血などの侵襲を与えることなく、また、ダイヤモンド負荷による脳梗塞や急性心不全、肺水腫を起こす危険性を与えることなく、脳循環予備能を推測できることは、患者にとって非常に有益である。特に、もやもや病患者は若年者に多く、これらの侵襲的な方法を回避できることは重要である。本研究期間中に、MRI 検査によって、重篤な副作用は 1 例も発生しなかった。

高次脳機能の改善については、観察期間が短く、十分な検討が困難であった。

### 11歳 男性 もやもや病

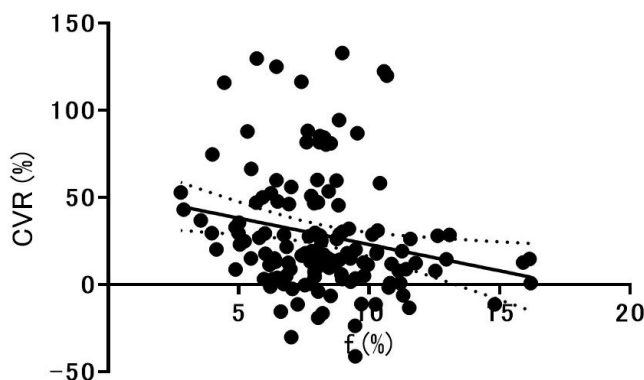


MRA

f map

CVR map

MRAで左内頸動脈終末部の狭窄を認め、左中大脳動脈の描出が不良である。両側前大脳動脈の描出も低下している。CVR mapにて、左MCA、両側ACA領域の脳循環予備能低下を認める。f mapにて、左MCA、両側ACA領域の灌流の割合の上昇を認める。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 上村清央、中條正典、米山知秀、Manisha Bohara、田中俊一、赤嶺雄太、吉浦敬
2. 発表標題 Intravoxel incoherent motionによるもやもや病患者の脳循環評価：脳血流シンチによる脳循環予備能との比較
3. 学会等名 第49回日本神経放射線学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上村清央、中條正典、米山知秀、Manisha Bohara、田中俊一、赤嶺雄太、吉浦敬
2. 発表標題 Intravoxel incoherent motion MRI によるもやもや病患者の脳循環評価：脳血流 SPECT による脳循環予備能との比較
3. 学会等名 第32回鹿児島ブレインサイエンスカンファランス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上村清央、中條正典、米山知秀、Manisha Bohara、田中俊一、岩永崇、赤嶺雄太、吉浦敬
2. 発表標題 Intravoxel incoherent motionによるもやもや病患者の脳循環評価：脳血流シンチによる脳循環予備能との比較
3. 学会等名 第49回日本神経放射線学会
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	田中 俊一  (TANAKA Syun-ichi)  (00793936)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・助教    (17701)	

6. 研究組織（つづき）

	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	米山 知秀  (YONEYAMA Tomohide)  (30724512)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・助教    (17701)	
研究分担者	吉浦 敬  (YOSHIURA Takashi)  (40322747)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授    (17701)	
研究分担者	福倉 良彦  (FUKUKURA Yoshihiko)  (50315412)	鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授    (17701)	
研究分担者	中條 正典  (NAKAJO Masanori)  (60727171)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・助教    (17701)	

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