

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K12767

研究課題名（和文）脳間質液流を検出する新しい MR 画像法の開発とヒトのリンパティック系の解明

研究課題名（英文）Development of a novel diffusion magnetic resonance imaging for detecting cerebral interstitial fluid flow and investigation of human glymphatic system

研究代表者

梅沢 栄三（Umezawa, Eizou）

藤田医科大学・保健学研究科・准教授

研究者番号：50318359

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000 円

研究成果の概要（和文）：リンパ系が存在しない脳にはそれに代わってリンパティック系が存在する可能性が指摘されている。その構成要素である脳間質液の動きを MRI で検出する方法を開発した。特に、拡散強調 MR 画像の強度は水分子の方向が揃った動き、coherent な動きには影響されないといわれてきたが coherent 成分と incoherent 成分が混在する場合には coherent 成分も拡散強調画像強度に影響することを明らかにし、それを使って coherent な動きの性質を検知する方法を開発した。その方法を使い脳間質液の動きの特徴の一部を明らかにした。脳間質液は重力方向に流れる傾向があることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

拡散強調 MR 画像（DWI）は広く臨床で使われている。水分子の方向が揃った（coherent な）動きは DWI の位相には影響するが強度には影響しないと言われてきた。本研究では coherent・incoherent 成分が混在する場合には coherent 成分も DWI 強度に影響することを明らかにした。これはこれまで見過ごされてきた事実であり、それに基づき新しい技術や解析法が今後開発される。また、脳間質液は重力方向に流れる傾向があることが示唆された。これはリンパティック系による脳の老廃物の除去のメカニズムの解明につながる発見であり、今後アルツハイマー型認知症の治療などに貢献する。

研究成果の概要（英文）：It has been pointed out that the brain, where the lymphatic system does not exist, may have a glymphatic system instead. We have developed a method to detect the movement of the cerebral interstitial fluid, a component of the glymphatic system, using MRI. It has been said that the intensity of diffusion-weighted MR images is not affected by the coherent movement of water molecules, but we found that the coherent component also affects the intensity of diffusion-weighted images when the coherent and incoherent components are mixed. Using this fact, we developed a method to detect the nature of coherent movement. We revealed some of the characteristics of cerebral interstitial fluid movement with this method. It was suggested that cerebral interstitial fluid tends to flow in the direction of gravity.

研究分野：物理学

キーワード：MRI 拡散 グリンパティック neurofluid diffusion MRI glymphatic machine learning self-sustained

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。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

脳にはリンパ系が存在しないことが知られている。近年、リンパ系の代わりにグリンパティック系と呼ばれる系が脳に存在しリンパ系に近い機能を果たしている可能性が指摘され活発な研究がなされている。グリンパティック系の構成要素の一つに脳間質液の流れがある。この流れは脳における老廃物の除去と関連しており、アルツハイマー型認知症と関係があるアミロイドを除去するシステムの1つと考えられている。グリンパティック系における脳間質液の動きは、これまで蛍光トレーサと2光子励起画像法を使った実験などでマウスで確認されて、睡眠時は覚醒時よりもアミロイドなどの除去が亢進していることが報告された。しかし、ヒトのグリンパティック系の存在は直接的には確認されておらず、その存在や脳間質液の挙動の性質などを明らかにすることが求められていた。

### 2. 研究の目的

(1) 造影剤を使用しない非侵襲的な磁気共鳴画像法 (MRI) によって、脳間質液の動きをヒトにおいて検出する方法を開発する。

(2) 脳間質液の挙動や性質を解明し、ヒトのグリンパティック系の詳細を確認する。

### 3. 研究の方法

(1) 体内の水分子はランダムな熱運動をしており拡散している。拡散強調 MRI はこの拡散運動を反映したコントラストを得る方法である。脳梗塞部位で拡散運動が抑制されることを利用して、拡散強調 MRI により脳梗塞を起早期に検知することが可能で、拡散 MRI は現在臨床で広く利用されている。MRI の1ボクセル内には毛細血管が複数走行しておりその血流(灌流)による水分子の動きも疑似的に拡散と同様にランダム動きとみなしうる。真の拡散と毛細血管流による灌流を総称して intravoxel incoherent motion (IVIM) と呼ばれる。拡散 MRI 信号を解析することで IVIM の様々な性質を知ることができる。グリンパティック系における脳間質液の動きがどのような性質を持つかは未知であるが、その動きには IVIM 成分もあることが予想でき、IVIM 解析によって脳間質液の動きの性質を知ることができる可能性がある。IVIM 解析の確度・精度を向上させるためにこれまで多くの研究がなされてきたが未だ発展途上といえる。本研究では拡散尖度画像法 (diffusional kurtosis imagin: DKI) と呼ばれる拡散 MRI 技術を用いる。DKI は現在臨床応用されている解析法より進んだ方法であり、より高正確度で IVIM の性質を検知しうるが精度が低い。この精度を保つためにベイズ推定法の利用を試みる。これにより高正確度・高精度な IVIM 解析を行う技術を開発する。

(2) グリンパティック系における脳間質液の動きが脳老廃物の除去を担っているなら、脳間質液の動きには incoherent (ランダム)

な動きのみではなく coherent な動き、つまり、運動方向が揃った流れもあると考えるのが自然である。従来より coherent な動き(例えば大血管の血流)は拡散強調 MRI の位相画像には影響するが強度画像には影響しないことが知られている。しかし、1ボクセルに incoherent な動きと coherent な動きが混在している場合には信号強度を表す式の交叉項に影響が現れる可能性がある。このことを利用して拡散強調 MRI の強度画像から coherent な動きの性質を抽出した。このためには信号強度を表すモデル式を測定データにフィットする必要がある。このフィッティングのために人工ニューラルネットワークを用いる方法を用いた。これは、信号強度のモデル式がモデルパラメータに高度に非線形であり従来の最小二乗法やベイズ推定法では満足な結果が得られなかったことによる。人工ニューラルネットワークによるパラメータ推定法としては、信号値モデルを用いて教師データを作りそれにより人工ニューラルネットワークを訓練する方法と、自己教師型の訓練を行う方法の2種類を利用し、それらの結果の差異の有無を見ることで信頼性の確認を行った。

### 4. 研究成果

(1) 従来、拡散尖度の測定には  $b$  値(拡散 MRI の撮像パラメータで  $b$  が大きい程、拡散強調が強くなる)が大きい必要があると考えられてきた。通常、高  $b$  値の場合は拡散時間が長く設定されるため水分子の平均変位が長くなり生体内の微細構造により水分子の動きが制限される状況が顕わになる。制限拡散では拡散尖度が大きくなりうるので、高  $b$  値を利用することで生体内の微細構造を反映した拡散尖度画像が取得できこれが従来 DKI の利用法であった。今回、灌流を拡散とみなした擬拡散と本来の拡散が混在している場合にも尖度が非常に大きくなることに注目した。混在がある場合に尖度が大きくなる理由は、擬拡散による変位の確率密度分布の分散は大きく本来の拡散のそれは小さいため、この2つの確率密度分布を加え合わせると裾が厚くピークが高い高尖度の確率密度関数になるためである。尖度は生体内の微細構造のみならず擬拡散を含めた IVIM の性質を調べるためにも有用である。本研究では1ボクセル内の灌流成分の割合  $f$  と擬拡散係数  $D_p$  の積  $fD_p$  を DKI を利用して推定する方法を構築した。

IVIM の信号強度への影響を捉えるためには  $b$  値の小さい測定が必要になるため、この方法を行うためには低  $b$  値のデータを利用する。このデータ収集時の最大  $b$  値が小さい程、推定値の正確度は高くなる(推定値が真値に近くなる)が、最大  $b$  値が小さい程、推定値のばらつき(統計誤差)が増大する(精度が低下する)。本研究ではこの統計誤差の増大をベイズ推定法の適用で抑制して正確度精度ともに高い fDp 推定法を開発した。この fDp はグリッパティック系における脳間質液の動きの incoherent 成分の特徴を反映しうる。しかし、現段階では fDp に寄与するものが毛細血管流による動きなのか脳間質液の動きなのかを区別するまでには至っていない。今後、他の脳間質液の coherent な動きを反映するデータ(次の(2)参照)と fDp のデータを総合して解析することが求められる。

(2) 方法の (2) で述べた通り、1 ボクセルに incoherent な動きと coherent な動きが混在している場合には拡散 MRI 信号強度を表す式の交叉項に coherent な動きの影響が現れることに注目し、脳間質液の動きにおける coherent 成分についての情報を得るために、拡散 MRI 信号強度から coherent な動きの性質を検知する新しい方法を開発した。この成果は当初想定していなかったものである。従来、拡散強調画像の強度画像は coherent な動きの影響を受けないと考えられてきたが、必ずしもそうではないということを示したことは一つの成果である。Incoherent・coherent な動きが混在している場合の信号強度式を利用して合成信号を作成することができるため、人工ニューラルネットワークの機械学習のための教師データ( $b$  値ごとの信号強度データと incoherent・coherent な動きの各種パラメータとの対からなるデータ)を作成できる。この教師データで訓練された人工ニューラルネットワークから得られる結果の 1 つを図に示す。図は coherent な動き(流れ)の方向を示すマップである。1 ボクセル内の coherent 成分が

大きい程、色が濃く、coherent な動きが左右方向の場合が赤、上下(足頭)方向の場合が青、前後方向の場合が緑である。対象は健常ボランティアである。また、仰向けに寝た状態で MRI 撮像しているため、頭部の前後方向が重力方向である。図より全体的に前後方向を示す緑色が多い傾向が分かり、特に脳脊髄液が比較的自由に動くことができる脳室やクモ膜下腔でこのことが顕著である。緑は重力方向を示すため、この結果は coherent な動きが重力方向で顕著であることを意味する。この結果はこれまで示された先例がないものであり慎重な確認が必要である。このため、真値が明らかな MRI 信号の数値ファントムを作成してそれに対してパラメータ推定を行った。その結果、推定値の系統誤差は十分に小さいことが確認できた。

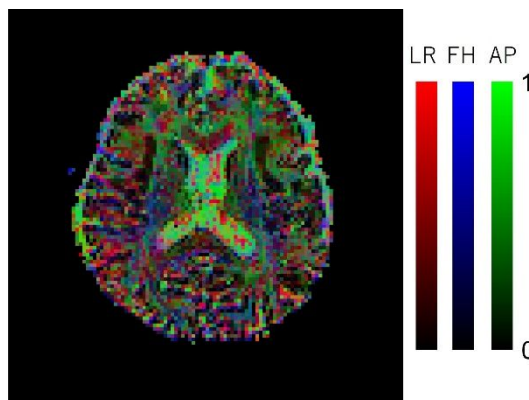


図: Coherent motion map

濃度は coherent 成分割合を表し、赤は左右 (LR)、青は上下 (足頭 FH)、緑は前後 (AP) 方向を表す

しかし、この数値ファントムを作成する際の信号値モデルにもフィッティングする信号値モデルを使っている。機械学習の教師データ作成と検証用数値ファントム作成ではモデルパラメータの値は変えており含まれるノイズも異なるものになっているものの、数値ファントムを用いた系統誤差の検証以外のさらなる検証も望まれる。また、図の結果を得る際に使っている、教師データで訓練した人工ニューラルネットワークを用いるパラメータ推定法では、教師データに含まれるモデルパラメータの範囲や分布に結果が依存する可能性がある。教師データにおける coherent な動きの方向は等方的でほぼ均等に選んであるものの、この観点からも別の方法による追試が望まれる。このため、自己教師型訓練された人工ニューラルネットワークを利用する方法による検証も行った。この方法では教師データを用いないため教師データに関連する前述の問題は存在しない。しかし、この方法は頑健性の面で問題があり、人工ニューラルネットワークのハイパーパラメータに対する結果の依存性もあった。このため、比較的真値が分かっている coherent な動き以外のモデルパラメータ (incoherent な動きである拡散関連の各種パラメータ) の推定が正しくできている場合を正常な推定ができている場合と考えた。この正常な推定ができている場合には、coherent な動きの方向の結果は教師データで訓練された人工ニューラルネットワークを用いる方法の結果と同様の結果であった。このことは、脳間質液の動きに重力が影響しているという上述の結果を支持する。本期間内の研究では、覚醒時と睡眠時における脳間質液の動きの違いに関する実験的検討が行えなかった。これは今後の課題である。

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 0件）

1. 著者名 Umezawa Eizou, Ishihara Daichi, Kato Ryoichi	4. 巻 86
2. 論文標題 A Bayesian approach to diffusional kurtosis imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medicine	6. 最初と最後の頁 1110-1124
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/mrm.28741	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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 梅沢栄三, 内藤尊人, 森田愛理
2. 発表標題 Self-supervised convolutional U-net を用いた DKI-based IVIM 解析
3. 学会等名 第51回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Eizou Umezawa, Tatsuya Hashizaki
2. 発表標題 Accuracy and precision of coherent flow detection method using diffusion weighted image intensity
3. 学会等名 第50回日本磁気共鳴医学共鳴医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Eizou Umezawa, Koki Ishikawa
2. 発表標題 Intravoxel incoherent motion MR imaging using diffusional kurtosis imaging with Bayesian inference
3. 学会等名 第50回日本磁気共鳴医学共鳴医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Eizou Umezawa
2. 発表標題 Bayesian Inference & DKI
3. 学会等名 International Society for Magnetic Resonance in Medicine 27th annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梅沢栄三、福場 崇、村山 和宏、山田雅之、高野一輝、白川誠士、山口弘次郎
2. 発表標題 コヒーレントな流れ を拡散強調画像強度から検出する方法の検討
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Umezawa E., Sonoda Y., Itoshiro I.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer, Singapore.	5. 総ページ数 413
3. 書名 MRI: Magnetic Resonance Q-Space Imaging Using Generating Function and Bayesian Inference. In: Hashizume M. (eds) Multidisciplinary Computational Anatomy.	

〔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
---------	---------