

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17177

研究課題名（和文）脳微細構造を多角的に定量する次世代MRIによる多発性硬化症の新規診断法の構築

研究課題名（英文）Development of a new diagnostic method for multiple sclerosis using advanced MRI technique quantify brain microstructures

研究代表者

藤田 翔平（Fujita, Shohei）

順天堂大学・医学部・非常勤助手

研究者番号：60827244

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：多発性硬化症患者においてプラークの検出能評価を行い、conventional MRIとほぼ同等の検出能を維持しつつ、撮像時間を約半分に短縮することを示した(Fujita et al. AJNR 2021)。さらに、縦緩和時間(T1)、横緩和時間(T2)、プロトン密度(PD)、ミエリン量を含めた各種定量値のROI解析および画像統計解析を並行して行い、疾患に特徴的な障害分布や程度の探索を開始した。これらの解析を単一の装置ではなく、複数の装置で動作させることに成功し、報告した(Fujita et al. Proc. ISMRM 2022)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多発性硬化症のMRI検査において、撮像時間を約半分に短縮しながら、従来の方法と同等のプラーク検出能力を維持できることが示されました。また、病気に特有の障害分布や程度を調べることが可能であることも明らかになりました。この研究成果は、より迅速で正確な多発性硬化症の診断と治療につながり、患者の生活の質の向上に貢献することが期待されます。さらに、撮像時間の短縮によって、検査待ち時間の短縮にもつながる可能性があります。

研究成果の概要（英文）：We conducted an evaluation of quantitative synthetic MRI in the detection ability of plaques in patients with multiple sclerosis and demonstrated that it was possible to maintain detection ability while reducing the imaging time by about half (Fujita et al. AJNR 2021). Furthermore, we explored the distribution and degree of characteristic disease impairments through ROI analysis and image statistics analysis of various quantitative values, including longitudinal relaxation time (T1), transverse relaxation time (T2), proton density (PD), and myelin content. We successfully performed these analyses not only on a single scanner but also on multiple scanners from different vendors (Fujita et al. Proc. ISMRM 2022).

研究分野：放射線科学

キーワード：磁気共鳴画像 イメージング 多発性硬化症

1. 研究開始当初の背景

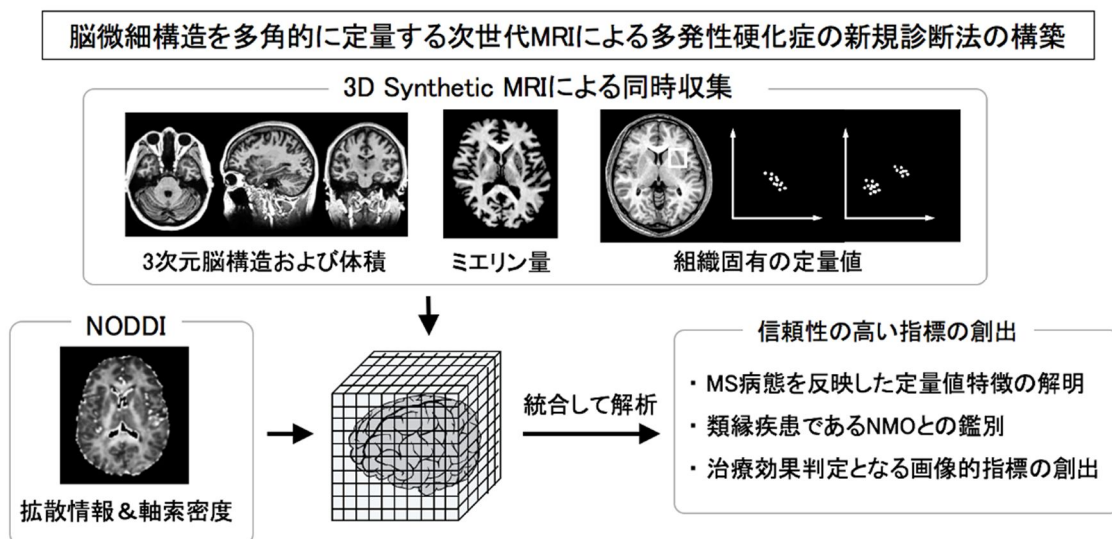
多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)は再発寛解ないし進行性に中枢神経系に生じる炎症性脱髄疾患である。若年成人で発症することが多く、視力障害や歩行障害をきたし、日常生活や社会生活に重大な影響を与える。MSは国の指定難病の一つで国内に1.8万人の患者が存在し、若年成人を侵す神経難病としては最も頻度が高い。詳細な機序は不明であるが、炎症性細胞浸潤や星細胞障害などの複合的な要因が関連して脱髄や再髄鞘化、軸索変性することが知られている。神経変性が軽度な早期のタイミングでの適切な治療により臨床症状の進行を有意に抑制することができ予後に影響するため、早期診断・早期治療介入が重要である。

MSの診断に重要な位置を占めるのがMcDonald診断基準に定められるようにMRIによる評価である。これまで、診断のみならず、その病態把握のために非侵襲的なアプローチ方法であるMRIは大きな役割を果たしてきた。MSでは、MRIで異常が見つかった部分を「プラーク」と呼ぶ。しかし、通常のMRIでは見つけられない微妙な脳のダメージが、患者の運動障害や複雑な思考能力に影響を及ぼす可能性があると考えられている。

最近の研究では、多発性硬化症では、神経の保護部分が破壊されるだけでなく、脳組織の構成や量が変わることが分かってきた。3次元の脳の構造や神経の情報、ミエリン(神経を保護する物質)の量の画像を一緒に見ることで、多発性硬化症に特有の脳の微細なダメージの分布や、時間と共にどのように変化していくのかを詳しく調べることが期待されている。しかし、これまでの技術では、これらの多くの情報を同時に解析するのは難しく、特にMRIの技術的な制限が問題となっていた。たとえば、ミエリンの量を測定するためには、長い時間(20分以上)が必要で、さらに画像の質が悪いという問題もあった。そのため、従来の技術では、多発性硬化症による脳の微細なダメージの詳細な特徴を把握するのが難しい状況である。

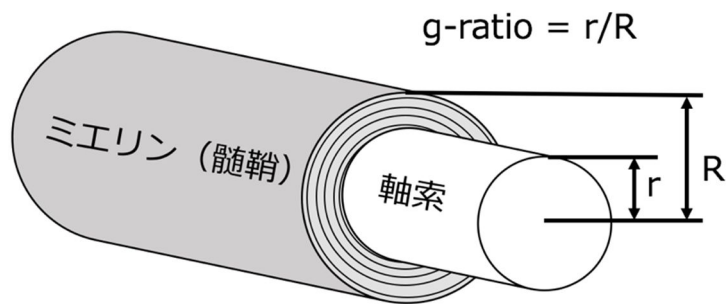
2. 研究の目的

本研究の目的は、先進的MRIで得られる複数の定量値を統合的に解析する新規アプローチを提案し、MSに特異的な脳微細組織障害の分布・程度に関して包括的な評価を行いMSの病態を反映した画像的特徴を解明することである。これに基づき、MSの類縁疾患で治療法が異なる視神経脊髄炎(NMO)との鑑別、ならびに治療効果を反映する指標の創出を目指す。



3. 研究の方法

申請者は、脳微細組織障害の評価法のひとつであり新しい拡散 MRI 画像手法である NODDI(neurite orientation dispersion and density imaging)と、3D quantitative synthetic MRI で得られる複数の定量値を統合的に解析することにより、MS の脳微細組織障害の分布・質的特徴を的確に把握することが可能になると着想した。具体的には、NODDI は、ボクセル内での神経突起密度や神経突起の配向を定量化できる(Zhang H, 2012, Neuroimage)ため、NODDI とミエリンマップを融合させ、神経伝達速度の指標となる神経線維(軸索+ミエリン)と軸索の比率(g-ratio)を算出することで、軸索とミエリンのどちらに障害があるかを定量的に推定可能となる(右図)。これにより MS における脱髄と再髄鞘化・軸索変性の評価に有用であり病態の解明に寄与できる。さらに、近年、提唱された 3D quantitative synthetic MRI は、1度の撮像で脳の 3 次元構造および T1 値・T2 値・プロトン密度を短時間で取得し、さらにミエリン量画像の作成も同時に可能である。しかしながら、3D quantitative synthetic MRI は、2018 年に本邦初であり、世界でも Karolinska institutet に次いで 2 番目に、申請者が所属する順天堂大学医学部附属病院に導入されたばかりであり、研究への応用が困難であった。そこで、申請者は、臨床現場で使用可能な撮像時間内に、高い精度と解像度を実現させるために、撮像法の最適化を行い、臨床応用可能な 10 分以内に、 $1 \times 1 \times 1\text{mm}^3$ の解像度で 3 次元的な構造、組織定量値、ミエリン量を同時に位置ずれなく測定することを実現し、本研究の基盤を確立する。



具体的には、

- 順天堂大学医学部附属病院を受診する MS や NMO が疑われている患者ないし既に診断されている患者、及び MS との鑑別が問題となる症状を呈する患者に対し、従来の MRI に加えて、NODDI と 3D quantitative synthetic MRI の撮像を行い、患者データの収集を行う。MS 患者 100 例、NMO 患者 30 名、健常対象者 100 例程度の集積を目標とする。フォローアップにおいても同様の撮像を行う。
- MS および NMO の NABT に関して、組織定量値・ミエリン量・軸索量・g-ratio の ROI 解析および画像統計解析を行い、それぞれの疾患に特徴的な障害分布や程度を検討する。特徴量抽出には古典的アプローチに加えて深層学習を用いる。
- 画像解析と並行して視覚誘発電位、体性感覚誘発電位、総合障害度評価尺度や機能別障害度などの一般的な臨床データを収集し、MS の病勢に一致して変動する画像的指標を検索する。臨床データと画像との相関について統計解析を行う。

これらの結果に基づき、研究期間内には以下のことを明らかにする。

- MS との鑑別において重要となる NMO と NABT における特徴を比較することで、両疾患の鑑別に有用なイメージングバイオマーカーを検索し、新規診断法の確立を目指す。
- MS の治療前後での脳領域毎のミエリン量を含む定量値の変化を検出し、治療効果判定に有用な指標を創出する。

4. 研究成果

2019 年度は、健常者および多発性硬化症患者にて順天堂大学医学部附属病院を受診する MS や NMO が疑われている患者ないし既に診断されている患者、及び MS との鑑別が問題となる症状を呈する患者に対し、従来の MRI に加えて、NODDI と定量 MRI の撮像を行い、患者データの収集を開始した。並行して、健常者を対象とした技術開発を行い、定量 MRI 技術の再現性および反復性に関して報告を行った(Fujita et al. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2019; Fujita et al. Magnetic Resonance Imaging 2019)。具体的には、定量 MRI により測定された T1、T2、PD 値は、基準値と強い直線性(それぞれ T1、T2、PD に対する $R^2 = 0.998, 0.998, 0.960$)および高い再現性を有する(それぞれ T1、T2、PD に対する平均 CV は 1.2%、2.8%、2.9%)ことを示した。さらに、生体内脳領域の T1、T2、PD 値は、被験者内で高い一貫性を示した。

2020 年度には初期検討にて多発性硬化症患者においてブランクの検出能評価を行ったところ、通常の MRI と比較してほぼ同等の検出能を維持しつつ、撮像時間を約半分短縮することができた(Fujita et al. AJNR 2021)。さらに、縦緩和時間(T1)、横緩和時間(T2)、プロトン密度(PD)、ミエリン量を含めた各種定量値の ROI 解析および画像統計解析を並行して行い、疾患に特徴的な障害分布や程度の探索を開始している。2021 年度にはこれらの解析を単一の装置ではなく、複数の装置で動作させることに成功した。異なる装置でも信頼できることを示した。2022 年度には上記を国際学会にて報告している(Fujita et al. Proc. ISMRM 2022)。具体的には、各装置での平均変動係数は 0.5% から 2.1% の範囲であることを示した。また装置間の誤差は 4% 以内に収まることを示した。

本研究では、申請者が開発した基盤技術に基づき、高解像度の3次元的な解剖情報（1.0 mm 等方性ボクセル）で位置ずれなく3次元的な構造、組織定量値、ミエリン量などの定量値を解析し、加えてNODDIによるボクセル内での軸索の情報も含めて、統合的に解析を行うものであり、高い独自性を有する。また、得られる多数の定量値は、深層学習を含めた特徴量取得に適した形式であるため、ビッグデータの解析やAIを活用した診断への応用が容易である。

また、MSによって脳の微細な部分が傷つくということは、病理学（病気が体にどんな影響を及ぼすかを研究する学問）で確認されている。しかし、今までのMRI検査では、画像の明るさの違いを見て評価を行っていたため、MSの診断は主に、医師が目で見えて判断する、つまり主観的な評価に頼っていた。これは、脳にできた傷の数や、どの部分に傷ができていのかを見て判断していた。これを改善するために、より正確な評価を行うための研究が行われてきた。しかし、検査に時間がかかるという問題があったため、主に脳の一部の体積を調べる、あるいはミエリン（神経を保護する物質）の量を調べるといった、一つまたは少数の要素に焦点を当てた解析が中心であった。

一方で、多発性硬化症は複数の要素が絡み合って進行する病気であることが知られている。そのため、本研究手法のように複数の要素を一度に調べて評価することで、患者一人一人の病気の進行具合をより詳しく理解することが期待されている。これにより、患者の治療に対するアプローチもより適切なものになり、治療結果の改善につながる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5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 4件）

1. 著者名 Fujita S., Yokoyama K., Hagiwara A., Kato S., Andica C., Kamagata K., Hattori N., Abe O., Aoki S.	4. 巻 42
2. 論文標題 3D Quantitative Synthetic MRI in the Evaluation of Multiple Sclerosis Lesions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 471 ~ 478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3174/ajnr.A6930	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 Shohei Fujita, Akifumi Hagiwara, Masaaki Hori, Marcel Warntjes, Koji Kamagata, Issei Fukunaga, Christina Andica, Tomoko Maekawa, Ryusuke Irie, Mariko Yoshida Takemura, Kanako Kunishima Kumamaru, Akihiko Wada, Michimasa Suzuki, Yutaka Ozaki, Osamu Abe, Shigeki Aoki	4. 巻 63
2. 論文標題 Three-dimensional high-resolution simultaneous quantitative mapping of T the whole brain with 3D-QALAS: An accuracy and repeatability study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 235-243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mri.2019.08.031	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 Fujita Shohei, Hagiwara Akifumi, Aoki Shigeki, Abe Osamu	4. 巻 47
2. 論文標題 Synthetic MRI and MR fingerprinting in routine neuroimaging protocol: What's the next step?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 134 ~ 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neurad.2020.02.001	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 Fujita Shohei, Hagiwara Akifumi, Otsuka Yujiro, Hori Masaaki, Takei Naoyuki, Hwang Ken-Pin, Irie Ryusuke, Andica Christina, Kamagata Koji, Akashi Toshiaki, Kunishima Kumamaru Kanako, Suzuki Michimasa, Wada Akihiko, Abe Osamu, Aoki Shigeki	4. 巻 55
2. 論文標題 Deep Learning Approach for Generating MRA Images From 3D Quantitative Synthetic MRI Without Additional Scans	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Investigative Radiology	6. 最初と最後の頁 249 ~ 256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RLI.0000000000000628	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 Fujita Shohei, Hagiwara Akifumi, Hori Masaaki, Warntjes Marcel, Kamagata Koji, Fukunaga Issei, Goto Masami, Takuya Haruyama, Takasu Kohei, Andica Christina, Maekawa Tomoko, Takemura Mariko, Yoshida, Irie Ryusuke, Wada Akihiko, Suzuki Michimasa, Aoki Shigeki	4. 巻 50
2. 論文標題 3D quantitative synthetic MRI derived cortical thickness and subcortical brain volumes: Scan?rescan repeatability and comparison with conventional T 1 weighted images	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 1834 ~ 1842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmri.26744	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0件

〔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
---------	---------