

令和 5 年 5 月 7 日現在

機関番号：82626

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22605

研究課題名（和文）神経変性疾患の本態解明に向けた定量的多核MRIの開発

研究課題名（英文）Development of quantitative multinuclear MRI for the elucidation of neurodegenerative diseases

研究代表者

疋島 啓吾（HIKISHIMA, KEIGO）

国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・主任研究員

研究者番号：30420219

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：非侵襲的な画像診断機器であるMRIを用いて、神経軸索や髄鞘を病理組織解析のように特異的に捉えることができれば、様々な神経疾患の本態の解明にきわめて有用なツールになる。本研究の目的はMRIの定量的な計測法の開発により、神経変性疾患の診断に資する新たな検査法を提案することであり、マウスの脊髄標本を対象にした定量的な神経組織MRI法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発した定量的MRIによって、神経組織構造を病理組織解析のように特異的に捉えることが可能となり、今後、その臨床応用によって様々な神経変性疾患の病態解明に有用な検査技術としての展開が期待される。

研究成果の概要（英文）：If MRI, a non-invasive imaging tool, can be used to specifically visualize nerve axons and myelin sheaths, as in histopathological analysis, it will be an invaluable tool for understanding the mechanism of various neurological diseases. The aim of this study was to develop a quantitative method of MRI for the diagnosis of neurodegenerative diseases. We have developed a quantitative neural tissue MRI method for mouse spinal cord specimens.

研究分野：非侵襲イメージング

キーワード：非侵襲イメージング

1. 研究開始当初の背景

中枢神経系の構成要素である髄鞘や髄鞘に覆われた神経軸索を、非侵襲的な画像診断技術である磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging; MRI) を用いて病理組織解析のように組織特異的に捉えることができれば、様々な神経変性、精神疾患の本態解明や治療法の効果判定においてにきわめて有用なツールになる。

2. 研究の目的

本研究の目的は MRI を用いた中枢神経系の定量的計測・解析法の開発により、神経変性疾患の診断に資する新たな検査法を提案することである。

3. 研究の方法

MRI はブルカー社製 11 テスラ小動物用 MRI 装置 (BioSpec117/11) を用いた。正常マウスおよび髄鞘形成不全である Shiverer マウスの脊髄標本を、4%パラホルムアルデヒドで組織固定後、MRI 造影剤である Gd-DTPA を含むリン酸緩衝液に一週間浸漬し、脊髄組織内のプロトンの縦緩和時間を短縮させた。脊髄標本は、Ex vivo MRI 用に作成したアクリルチューブ内に固定し、周囲をフロリナートで満たし、高感度 MRI コイルであるクライオプローブを用いて計測した。計測・解析は神経微細構造を捉えるため水分子制限拡散現象の定量的分析を進めた。

4. 研究成果

正常なマウスの脊髄標本において、比較的神経軸索径が小さい神経束である dorsal corticospinal tract (dCST) と比較的神経軸索径が大きい神経束である vestibulospinal tract (VST) の水分子制限拡散現象を調べた。解析により得られた拡散係数および拡散尖度の値は、計測時の拡散時間を短く設定するといずれの解析値においても dCST と VST の違いを捉えられることがわかった。しかし、計測時の拡散時間を長く設定すると dCST と VST における拡散尖度値の差が消失した。次に、同様な計測・解析を正常なマウスおよび髄鞘形成不全マウスの脊髄に適用した。その結果、拡散尖度の計測・解析法は、拡散係数よりも髄鞘形成不全マウスと正常なマウス脊髄の違いを大きく捉えられることがわかった。

本研究による水分子の制限拡散現象の定量解析によって、拡散尖度は神経微細構造を形成する軸索や髄鞘の存在を高い感度で捉えられることがわかった。さらに、これら微細構造において計測される拡散尖度は拡散時間特異性を有していることがわかった。そのため、将来的に複数の拡散時間を組み合わせた拡散尖度解析により、MRI を用いた神経微細構造特異的な評価法を実現できる可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hata Junichi, Nakashima Daisuke, Tsuji Osahiko, Fujiyoshi Kanehiro, Yasutake Kaori, Sera Yasushi, Komaki Yuji, Hikishima Keigo, Nagura Takeo, Matsumoto Morio, Okano Hideyuki, Nakamura Masaya	4. 巻 14
2. 論文標題 Noninvasive technique to evaluate the muscle fiber characteristics using q-space imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0214805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0214805	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 Horiuchi Yosuke, Tsuji Osahiko, Komaki Yuji, Fujiyoshi Kanehiro, Hikishima Keigo, Konomi Tsunehiko, Nagoshi Narihito, Watanabe Kota, Matsumoto Morio, Horiuchi Keisuke, Nakamura Masaya	4. 巻 58
2. 論文標題 Characteristic cerebral structural changes identified using voxel-based morphometry in patients with post-surgical chronic myelopathic pain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Spinal Cord	6. 最初と最後の頁 467 ~ 475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41393-019-0391-0	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 Ando Kiyoshi, Inoue Takashi, Hikishima Keigo, Komaki Yuji, Kawai Kenji, Inoue Ryo, Nishime Chiyoko, Nishinaka Eiko, Urano Koji, Okano Hideyuki	4. 巻 31
2. 論文標題 Measurement of baseline locomotion and other behavioral traits in a common marmoset model of Parkinson's disease established by a single administration regimen of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine: providing reference data for efficacious preclinical evaluations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Behavioural Pharmacology	6. 最初と最後の頁 45 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FBP.0000000000000509	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 Yamada Ichiro, Yohino Norio, Yokokawa Misaki, Oikawa Yu, Harada Hiroyuki, Hikishima Keigo, Kurabayashi Tohru, Saida Yukihisa, Tateishi Ukihide, Ohata Yae	4. 巻 77
2. 論文標題 Diffusion tensor imaging of oral carcinoma: Clinical evaluation and comparison with histopathological findings	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 99 ~ 108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mri.2020.12.016	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
---------	---------