

機関番号：15101  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2008 ～ 2010  
 課題番号：20591444  
 研究課題名（和文）神経メラニン細胞密度と MRI の信号強度の相関：剖検脳と 3T MRI による検討  
 研究課題名（英文）Correlation between neuromelanin cell density and MR signal intensity: evaluation by autopsied brains and 3 tesla MR imaging  
 研究代表者  
 小川 敏英（OGAWA TOSHIHIDE）  
 鳥取大学・医学部・教授  
 研究者番号：00125709

研究成果の概要（和文）：神経メラニンイメージング（NMI）の病理学的背景を検討する目的で、剖検脳の NMI と病理組織を対比検討した。また、NMI での青斑核の信号強度の多寡を元に 2 群に分類し、脳血流 SPECT により大脳皮質の脳血流量の違いを検討した。その結果、中脳黒質の神経メラニン含有細胞と NMI の信号強度には正の相関を認め、NMI での高信号は神経メラニン含有細胞を反映していることが確認できた。また、神経メラニン含有細胞が減少している群では、楔前部、楔部、背側後帯状皮質で有意に血流量が低下していた。

研究成果の概要（英文）：To clarify the histopathological background of neuromelanin imaging (NMI), we performed NMI-pathologic correlations of autopsied brains. We also evaluated cerebral blood flow using single photon emission CT with 99mTc-ECD in patients undertaken NMI. NMI well reflected amount of neuromelanin-containing neurons of the substantia nigra of the midbrain. Patients with decreased signal intensity in NMI showed significantly lower regional cerebral blood flow in the precuneus, cuneus, and posterior part of the cingulate gyrus.

## 交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2008年度 | 1,200,000 | 360,000   | 1,560,000 |
| 2009年度 | 1,000,000 | 300,000   | 1,300,000 |
| 2010年度 | 1,300,000 | 390,000   | 1,690,000 |
| 年度     |           |           |           |
| 年度     |           |           |           |
| 総計     | 3,500,000 | 1,050,000 | 4,550,000 |

研究分野：神経放射線診断学

科研費の分科・細目：

キーワード：神経科学、脳神経疾患

## 1. 研究開始当初の背景

(1) MRI における神経メラニンイメージングの信号強度は、神経メラニン含有神経細胞や単位細胞当たりの神経メラニン含有量に相関するとされている。したがって、パーキンソン病症例で見られる中脳黒質や青斑核の信号強度の低下は、主病変である黒質緻密層や青斑核の神経細胞脱落を反映していると考えられているが、これまでに MRI 所見

と病理学的所見を直接に対比検討した報告はない。

(2) Braak らは、パーキンソン病の進行における神経病理学的 grading を提案している。それによれば、パーキンソン病における中枢神経系の初期の病理学的変化は脳幹部尾側から始まり、初期には中脳黒質には病理学的変化は見られない。橋の青斑核も初期には保たれているが、病期が進むと共に上行性に病

理学的変性が生じ、青斑核および中脳黒質共に神経メラニン含有神経細胞の高度脱落が生じる。末期には大脳皮質に病理学的変性が生じ、皮質の機能低下を来すと考えられている。しかしながら、神経メラニン含有神経細胞の低下と大脳皮質血流を対比検討した報告は見られない。

## 2. 研究の目的

(1) 神経メラニンイメージングとその病理組織像を直接対比し、その病理学的背景を明らかにする。

(2) 臨床的にパーキンソン病ないしパーキンソン症候群と診断された患者を対象に、青斑核における神経メラニン含有神経細胞の多寡による大脳皮質の局所脳血流量の差異を検討する。

## 3. 研究の方法

(1) 病理学的に正常、パーキンソン病、レビー小体型認知症と診断された各症例において、3T MRI 並びに表面コイルを用いて剖検脳の神経メラニンイメージングを撮像する。剖検脳の髄鞘染色にて、中脳黒質緻密層および青斑核における神経メラニン含有神経細胞数を顕微鏡下に直接計測し、神経メラニンイメージングにおける信号強度比と直接対比検討した。

(2) 臨床的にパーキンソン病ないしパーキンソン症候群と診断され、3T MRI により神経メラニンイメージングを施行し、またその1ヶ月以内に 99mTc-ECD による脳血流 SPECT を施行した 56 名の患者を対象にした。患者は、男性 28 名、女性 28 名、年連は 49-85 歳 (平均 71.4 歳)、罹病期間は平均 5.8 年である。神経メラニンイメージングにおいて円形の関心領域を青斑核、橋被蓋に設定し、信号強度を測定し、以下の信号強度比を算出した。

$$\text{信号強度比} = (\text{SLC-SPT}) / \text{SPT}$$

(SLC: 青斑核の信号強度、SPT: 橋被蓋の信号強度)

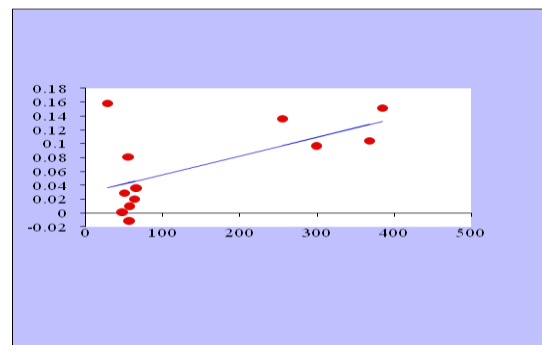
その計算値の中央値を用い 2 群に分け、各群における局所脳血流量を eZIS (SPM2) 解析を行い、2 群間での局所脳血流量における有意な変化領域を検討した。

## 4. 研究成果

(1) 正条例の神経メラニンイメージングでは、黒質緻密層、特に内側部に高信号域が広く分布して見られ、病理組織像では同部に一致して神経メラニン含有神経細胞が多く認められた。レビー小体型認知症の神経メラニンイメージングでは、中脳黒質の信号強度は上丘の信号強度とほぼ同等であるが、外側部の信号強度は上丘よりも高信号を示していた。病理組織像では、信号上昇の見られない部分には神経メラニン含有神経細胞は同定

できなかった。パーキンソン病の神経メラニンイメージングでは、緻密層を中心に黒質の高信号域はほぼ消失しており、黒質の内側と外側の信号強度には差は見られなかった。病理組織像では神経メラニン含有神経細胞は黒質に内側、外側共にほぼ同程度に減少していた。

中脳黒質の各領域における信号強度比と神経メラニン含有神経細胞に付き、回帰直線を用いて両者間の相関関数を調べた結果、中脳黒質の神経メラニン含有神経細胞とその信号強度比の間には有意な正の相関が認められた。(図 1)



(図 1)

X: 神経メラニン含有量が保たれている神経メラニン含有神経細胞数

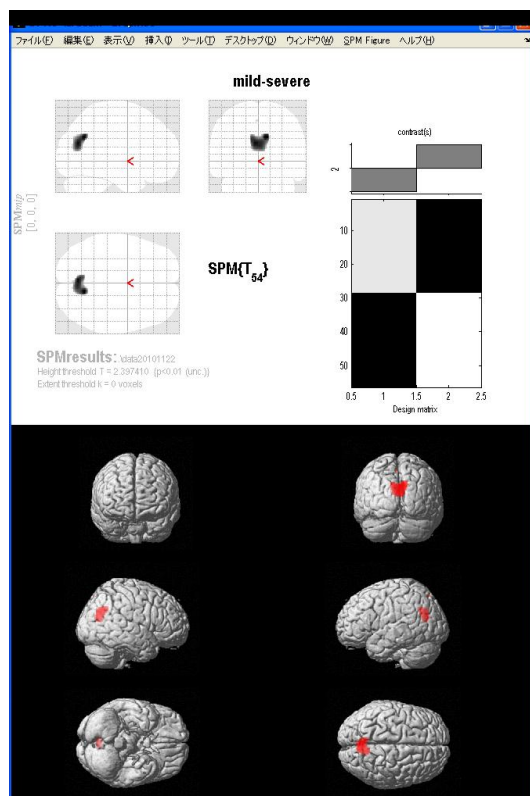
Y: 中脳黒質の各領域における信号強度比

以上の結果から、パーキンソン病の神経メラニンイメージングにおける中脳黒質の高信号域の消失は、神経メラニン含有神経細胞の脱落がその主因であると結論づけられる。

(2) 神経メラニンイメージングによる信号強度比 (SLC-SPT) / SPT の平均値は 0.0478 で、中央値は 0.0417 であった。中央値以下の群を①群、中央値以上の群を②群に分類すると、平均罹病期間は①群で 7.29 年、②群で 4.25 年であった。脳血流 SPECT による局所脳血流量の検討では、①群では②群に比して楔前部、楔部、背側後帯状皮質において、有意な血流低下 ( $p < 0.01$ ) を認めた。(図 2)

Braak らによると、特発性パーキンソン病は 6 段階の典型的な神経病理段階を示す。各段階は、数種類の決まった神経細胞に生じる独特の封入体形成で特徴付けられる。この封入体は紡錘状ないし糸状で、一部は分岐したレビー神経突起や、核周囲で類球形のレビー小体として存在する。ステージ 2 では、レビー神経突起が青斑核-青斑核下核複合体の中に出現する。ステージ 3 では、レビー神経突起が黒質緻密層に生じ、次いでメラニン化投射細胞内にレビー小体が出現する。神経メラニン含有神経細胞の脱落はステージ 4 以降で起こり、青斑核でも同様の病理学的変化が

顕著に現れる。ステージ4以降では大脳皮質、ステージ5、6では新皮質にレビー神経突起、レビー小体が出現する。



(図2)

今回の検討から青斑核の信号強度比の値の小さい①群は、神経メラニン含有神経細胞の脱落の程度が強い集団と考えられ、ステージ4以降の病理学的に最終段階に近い仮推測される。今回の検討結果では、青斑核の病理学的変性が強い①群では、軽度である②群に比べ、楔前部、楔部、背側後帯状皮質の血流が有意に低下していた。このことは、パーキンソン病では、病理学的変性の進行に伴いこれらの領域に血流低下が生じることが示唆された。

パーキンソン病では循環代謝に関わる多数の報告がなされている。大脳皮質の血流がびまん性に低下し、病期の進行に応じて低下すると言う報告があるが、基底核に関しては血流が低下すると言う報告の他に、増加や変化がないという報告もありまちまちである。これは1-dopa 剤を含む薬剤の修飾と考えられている。18F-FDG を用いた検討では、淡蒼球、被殻、視床、橋背側、小脳歯状核で糖代謝が亢進する一方、一次運動野、運動前野、補足運動野、前頭前野、頭頂連合野では代謝低下が観察され、パーキンソン病の特徴的なパターンとして報告されている。

一方、パーキンソン病において頭頂後頭溝周囲、すなわち、楔前部、楔部、背側溝帯状

皮質の血流低下に言及した報告は少ない。認知症を伴わないパーキンソン病を対象に123I-IMPにより検討した報告では、楔前部、楔部に有意な血流低下が認められたと報告されている。また、幻覚を伴うパーキンソン病の同様の検討では、楔前部、背側後帯状皮質に有意な血流低下があったと報告されている。また、その報告では、MMSEのスコアが低い例ほど、楔前部の血流低下が顕著で、罹病期間が長い例ほど楔部の血流低下が強いと述べられている。

今回の検討では、青斑核の信号強度比の低下をより示した①群では、罹病期間は長く、楔前部、楔部、背側後帯状皮質に有意な血流低下を示した。この結果は、経時的に上行性に病理学的変性が生じ、皮質の機能低下に至るというBraakらの仮説に合致している。

今回の検討には解決すべき問題点があることも事実である。パーキンソン病とアルツハイマー病と共に加齢により有病率が増加する疾患であり、頻度も高く容易に併発する疾患である。パーキンソン病の剖検例の約40%にアルツハイマー病の病理所見があることも確認されている。アルツハイマー病では、楔前部や後部帯状回の血流低下が観察され、今回の結果と同様の結果が生じうる。しかしながら、前述の様に認知症を伴わないパーキンソン病でも、楔前部の血流低下が示されていることは、今回の結果が必ずしもアルツハイマー病の患者が含まれているためとは言えないものとする。

以上から、神経メラニンイメージングを用いパーキンソン病における橋青斑核の信号変化を捉えることで、パーキンソン病の進行を画像により評価できる。また、パーキンソン病の進行例では楔前部、楔部、背側後帯状皮質の血流低下が認められ、これらの皮質領域の血流低下は、パーキンソン病の皮質機能異常を反映しているものと理解される。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

① Fujii S, Ogawa T, et al. Demonstration of cerebral venous variations in the region of the third ventricle on phase-sensitive imaging AJNR Am J Neuroradiol 31:55-59, 2010

② Ishibashi M, Ogawa T, et al. The ability to identify the intraparotid facial nerve for locating parotid gland lesions in comparison to other indirect landmark methods: evaluation by 3.0 T MR imaging with surface coils Neuroradiology 52:1037-1045, 2010

- ③ Matsusue E, Fujii S, et al. Cerebellar lesions in multiple system atrophy: postmortem MR image-pathologic correlations AJNR Am J Neuroradiol 30:1725-1730, 2009
- ④ 藤井進也, 松末英司, 他. 脳変性疾患の 3T MRI 臨放 54:238-245, 2009
- ⑤ 藤井進也, 松末英司, 他. MRI で何がどこまでわかるか -2008 年の現状- 臨床画像 24:1408-1416, 2008

[学会発表] (計 5 件)

- ① 北尾慎一郎, 小川敏英, 他. 剖検脳を用いた神経メラニンイメージングの病理学的背景の検討 第 40 回日本神経放射線学会平成 23 年 2 月 26 日 東京コンファレンスセンター・品川 (東京)
- ② 藤井進也, 小川敏英, 他. パーキンソン病における <sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィと MRI による神経メラニンイメージングの対比検討 第 50 回日本核医学会学術総会 平成 22 年 11 月 12 日ソニックシティ大宮 (埼玉)
- ③ 松末英司 3T MRI 装置を用いた脳微細構造の描出 -変性疾患を中心に- 第 39 回日本神経放射線学会 平成 22 年 2 月 13 日 学術総合センター (東京)
- ④ 塚本和充, 松末英司, 他. ADC 値による多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、パーキンソン病の判別 第 39 回日本神経放射線学会平成 22 年 2 月 13 日 学術総合センター (東京)
- ⑤ 藤井進也 3T MRI の現状と展望: 脳変性疾患の 3T MRI 第 67 回日本医学放射線学会総会 平成 20 年 4 月 4 日 パシフィコ横浜 (横浜)

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小川 敏英 (OGAWA TOSHIHIDE)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号: 0 0 1 2 5 7 0 9

### (2) 研究分担者

松末 英司 (MATSUSUE EIJI)

鳥取大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 3 0 3 2 5 0 1 3

(H 2 0 → H 2 1)

藤井 進也 (FUJII SHINYA)

鳥取大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 1 0 3 7 9 6 3 8

### (3) 連携研究者