

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：87301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09402

研究課題名(和文) 小児難治てんかん手術例における脳梁髄鞘化の発達プロファイリング

研究課題名(英文) Developmental profile of callosal myelination in children with refractory epilepsy

研究代表者

小野 智慧 (Ono, Tomonori)

独立行政法人国立病院機構(長崎医療センター臨床研究センター)・脳神経外科・脳神経外科医長

研究者番号：10393456

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：ミエリン塩基性タンパク(MBP)は、大脳白質の髄鞘形成に関与する主要なタンパクであり、酵素免疫測定法(ELISA)などの手法によって定量測定できる。本研究は、脳梁離断術を受けたてんかん患者から採取した白質組織内のMBP含有量とMRI拡散テンソルイメージング(DTI)における年齢依存的変化とを相関させた。生後8～267カ月の患者を対象とした。MRI-DTI データから脳梁の見かけの拡散係数(ADC)を計測した。採取した白質組織からELISAを用いてMPB含有量を測定した。最後に、これらのデータを12人の患者間で個別に比較したところ、MPB量とADCの値との間に強い負の相関がみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳の発達における主要な特徴の1つは髄鞘形成である。MRIは加齢に伴う白質の変化を視覚化し、それは髄鞘化によると説明されているが、ヒトにおける直接的な証拠はなかった。本前向き研究は小規模なパイロット研究ではあるが、MRI-DTIで同定されたヒトの脳梁における成長に伴う信号変化が、大脳白質線維のMBP含有量の増加と強く相関し、髄鞘形成を表しているという初めての直接的な証拠を提供するものである。これにより、脳発達を可視化する検査としてのMRIの妥当性が示され、今後の診断技術にも貢献できると考える。

研究成果の概要(英文)：Although MRI is used to observe the development of myelination of the brain, we do not have direct evidence in humans. Myelin basic protein (MBP) is a major protein involved in myelination that can be measured by biological techniques such as the ELISA method. This prospective study correlated age-related changes in MRI-diffusion tensor imaging (DTI) and the amount of MBP in the corpus callosum obtained from patients with refractory epilepsy who underwent callosotomy. Patients aged 8-267 months were included. The apparent diffusion coefficients (ADC) of the corpus callosum were individually averaged by using MRI-DTI ($0.65-1.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). White-matter tissues were intraoperatively collected, and ELISA detected 9.4-22.9 pg/mL of MBP in the tissues. Finally, these data could be individually compared among 12 patients, and the amount of MBP was negatively correlated with those of ADC ($R = -0.75$). The results provide a direct correlation between age-related changes on MRI and myelination.

研究分野：小児神経学

キーワード：髄鞘化 大脳白質 脳梁 ミエリン塩基性タンパク MRI てんかん

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳の発達における主要な特徴の1つは、神経線維の髄鞘化である。磁気共鳴画像法(MRI)は、加齢に伴う白質の信号変化を可視化し、最近では拡散テンソル画像法(DTI)によってさらなる定量分析が可能となっている¹。これらの変化は神経線維の髄鞘形成のプロセスを表すと考えられている。しかしながら、ヒトにおけるこの直接的な証拠はなかった。

2. 研究の目的

ミエリン塩基性タンパク(MBP)は、神経線維髄鞘形成に関与する主要なタンパク質であり、ELISA法などの生化学的および免疫学的手法で測定できる²。この前向き研究では、MRI-DTIデータの年齢に関連した変化と、脳梁離断術を受けたてんかん患者から得られた脳梁白質中のMBP含有量とを相関させた。

3. 研究の方法

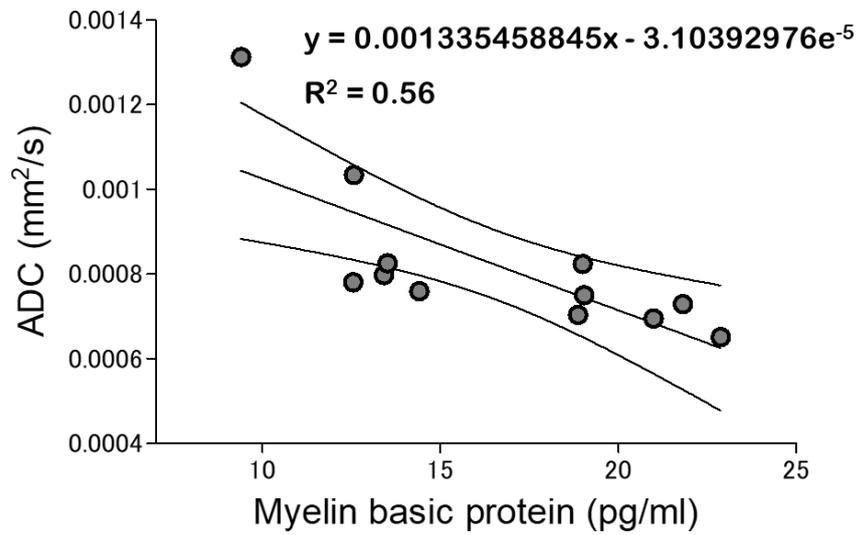
本研究は施設内倫理審査委員会によって承認された。研究への参加については、患者またはその両親から書面による同意を得た。生後8~267ヵ月の患者16人(男性13人、女性3人)が対象となった。すべての患者は、乳児けいれん、レノックス・ガストー症候群、その他の症候性全般性てんかんを含む薬剤耐性てんかんを治療するための外科的選択肢として脳梁離断術を受けた。アーチファクトのない高解像度MRI-DTIデータ($b = 1000 \text{ s/mm}^2$, 30方向)を14名の患者から取得でき、脳梁体部前方部の見かけの拡散係数(ADC)を個別に計測した。MBP含有量の測定に関しては、通常の手術操作の中で白質組織を採取し、14名人の患者でELISAを用いて検出できた。最後に、これら2つの計測のデータを12名の患者(男性9人、女性3人)間で個別に比較した。ADC値、およびMBP量間の相関関係は線形モデルを用いて解析した。

4. 研究成果

ELISAにより白質組織中に9.4~22.9 pg/mLのMPBが検出され、ADCの測定値は $0.65 \sim 1.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ の範囲であった。これらの値を患者ごとに比較すると、脳梁白質のMBP含有量はMRI-DTIのADCの値と強い負の相関がみられた($y = 0.001335458845x - 3.10392976e-5$, $R = -0.75$, 図)。

これは小規模なパイロット研究ではあるが、この結果は、MRI-DTIで特定されたヒト脳梁における加齢に伴う信号変化が、白質線維に存在するMBPの増加と強く相関し、その結果髄鞘形成を引き起こすという最初の直接的な証拠を提供するものである。

本前向き研究は小規模なパイロット研究ではあるが、MRI-DTIで同定されたヒトの脳梁における成長に伴う信号変化が、大脳白質線維のMBP含有量の増加と強く相関し、髄鞘形成を表しているという初めての直接的な証拠を提供するものである。これにより、脳発達を可視化する検査としてのMRIの妥当性が示され、今後の診断技術の発展に貢献できると考える。



参考文献

1. Hasegawa T, Yamada K, Morimoto M, et al. Development of corpus callosum in preterm infants is affected by the prematurity: in vivo assessment of diffusion tensor imaging at term-equivalent age. *Pediatr Res.* 69(3):249-54, 2011.
2. Nishimura RN, Wang J, Merrill JE, et al., Quantitation of myelination and demyelination by the measurement of myelin basic protein by ELISA. *J Neurol Sci* 73(3):317-24, 1986.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 小野智恵
2. 発表標題 てんかん外科からニューロサイエンス発信：ヒトにおける脳梁の機能的、および形態的な年齢依存的成熟過程を直接観察する
3. 学会等名 第44回日本てんかん外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野智恵、馬場啓至、馬場史郎、本田涼子、内田大貴、戸田啓介
2. 発表標題 てんかん外科からニューロサイエンス発信：ヒトにおける脳梁の機能的、および形態的な年齢依存的成熟過程を直接観察する
3. 学会等名 第44回日本てんかん外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野智恵
2. 発表標題 Undetectable or subtle GFAP expression in cortical astrocytes as a potential pathological hallmark in patients with developmental and epileptic encephalopathy
3. 学会等名 Workshop on Neurobiology of Epilepsy 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小野智恵
2. 発表標題 Direct Evidence that Age-related Changes in MRI-diffusion Tensor Imaging in the Human Corpus Callosum Represent the Development of White Matter Myelination
3. 学会等名 第65回日本小児神経学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小野智憲
2. 発表標題 Direct Evidence that Age-related Changes in MRI-diffusion Tensor Imaging in the Human Corpus Callosum Represent the Development of White Matter Myelination
3. 学会等名 35th International Epilepsy Congress (国際学会)
4. 発表年 2023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	本田 涼子 (Honda Ryoko) (70457555)	独立行政法人国立病院機構(長崎医療センター臨床研究センター)・小児科・医師 (87301)	

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
---------	---------