

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月15日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591318

研究課題名（和文）MRI 大脳白質病変より神経症状を予測する数理統計学的方法論の確立

研究課題名（英文）Mathematic statistical analyses of relationship between severity of neurological symptom and MRI measurements of white matter injury

## 研究代表者

寺島 健史（TERAJIMA KENSHI）

新潟大学・医歯学総合病院・准教授

研究者番号：00377160

## 研究成果の概要（和文）：

本課題では、大脳白質病変のコンピュータ・プログラムによる特徴抽出と、新しい MRI 撮像法による解析結果を統合評価し、数理統計学的手法を駆使して臨床症状を予測する新しい方法論を確立することを目的に研究をすすめ、1) 大脳白質形成の数理工学的モデルの構築、2) 新しい MRI 撮像技術を用いたグリオーシスの非侵襲的定量評価手法の開発、3) 白質脳症の臨床症状と MRI 解析結果の相関関係と治療効果についての検討、を研究成果としてまとめた。

## 研究成果の概要（英文）：

The purposes of this project are: 1) to develop a computer-based method of characterizing white matter injury; 2) to develop a method of analyzing white matter injury by using modern MR techniques; and 3) to integrate these two methods mathematically and statistically. This report overviews the results of this project as follows. Firstly, we proposed a mathematic statistical model of growth cone behavior that employs multiple sensors designed for simulating the signal transduction system. Secondly, we found biomarkers of disease severity in multiple system atrophy of cerebellar type (MSA-C) by imaging disease specific regions using proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) on a 3.0 T system. Finally, we analyzed relationship between severity of clinical symptoms of a patient with white matter injury and MRI measurements of the lesions.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	2,200,000	660,000	2,860,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学，放射線科学

キーワード：核磁気共鳴画像（MRI），大脳白質，神経症状，数理統計学，シミュレーション，磁気共鳴スペクトロスコピー，一酸化炭素中毒，白質脳症

## 1. 研究開始当初の背景

大脳白質病変は加齢に伴い増加し、認知症や前頭葉症状、歩行障害や平衡感覚障害など様々な神経症状と関連することが知られている。しかしながら、画像検査による見た目の白質病変の程度と実際の神経症状の重症度は必ずしも相関するわけではなく、その成因や神経症状発現の機序については不明な点が多い。可視的な白質病変の数や量・空間的な分布のパターンの違いに加えて、通常の画像検査では捉えられない微細構造や代謝状態の変化が影響している可能性もあり、これらを客観的かつ統合的に評価・分析する手法が確立していないのがその一因であると考えられる。

これまで研究代表者は、MRI 拡散テンソルイメージング (DTI) およびプロトン磁気共鳴スペクトロスコーピー (1H-MRS) といった新しい MRI 撮像法を用いて、通常の画像検査では捉えられない脳組織障害を解析する方法を考案し、これらを用いた解析結果が、各種神経疾患の重症度などの臨床指標とよく相関することを見出し、以下のような業績としてまとめてきた。

- 1) DTI を用いて白質の神経線維脱落を可視化する磁気共鳴トラクトグラフィ
- 2) DTI や 1H-MRS を用いた白質病変の経時的・定量的評価法
- 3) DTI により自動分離した大脳皮質・白質を神経細胞・軸索レベルで詳細に解析する手法

## 2. 研究の目的

本研究では、大脳白質病変のコンピュータ・プログラムによる特徴抽出と、新しい MRI 撮像法による解析結果を統合評価し、数理統計学的手法を駆使して臨床症状を予測する新しい方法論を確立することを目的とする。さらに、大脳白質病変の発症機序を解明し、脳血管障害による神経症状の発症予防や早期介入による重症化の予防など臨床の現場に貢献することを目指す。

## 3. 研究の方法

(1) 大脳白質病変特徴抽出コンピュータ・プログラムの開発：脳 MRI 画像上の可視的な大脳白質病変を自動的に分析して、その特徴をグループ化およびスコア化するプログラムの開発をめざす。

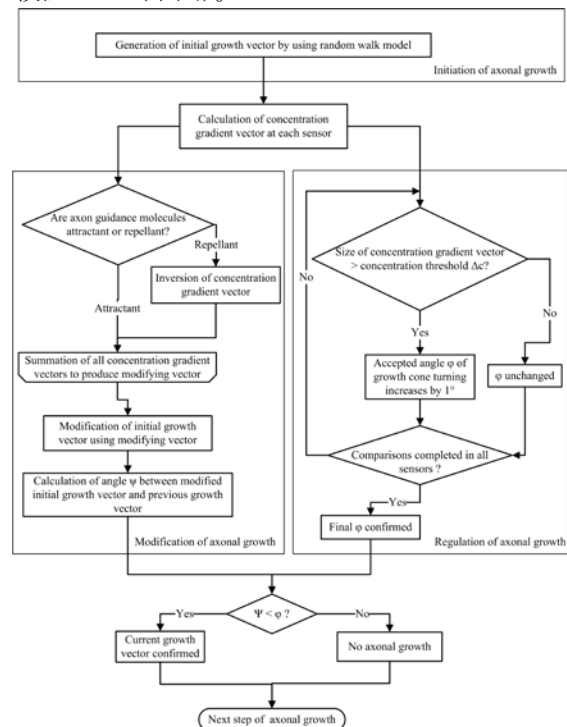
(2) 新しい MRI 撮像技術を利用した患者

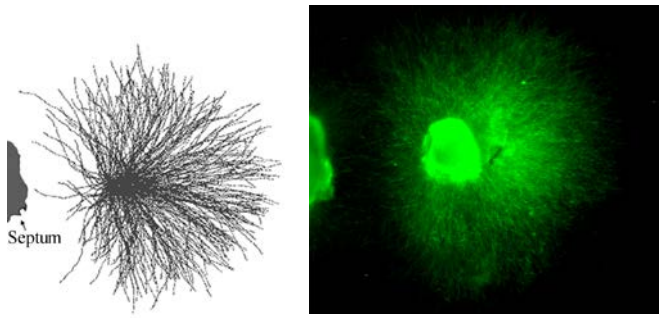
データの解析：研究代表者がさまざまな疾患に適用してきた MRI 拡散テンソルイメージング (DTI) およびプロトン磁気共鳴スペクトロスコーピー (1H-MRS) を用いて解析した結果とプログラムによる特徴抽出の結果との相関を検討する

(3) 白質病変解析結果と他の臨床データとの関連の検討と神経症状予測方法論の確立：白質障害をもつ患者の臨床症状と上記 (1), (2) の解析結果の相関を検討し、神経症状増悪の危険因子や介入治療効果についての検討を行う。

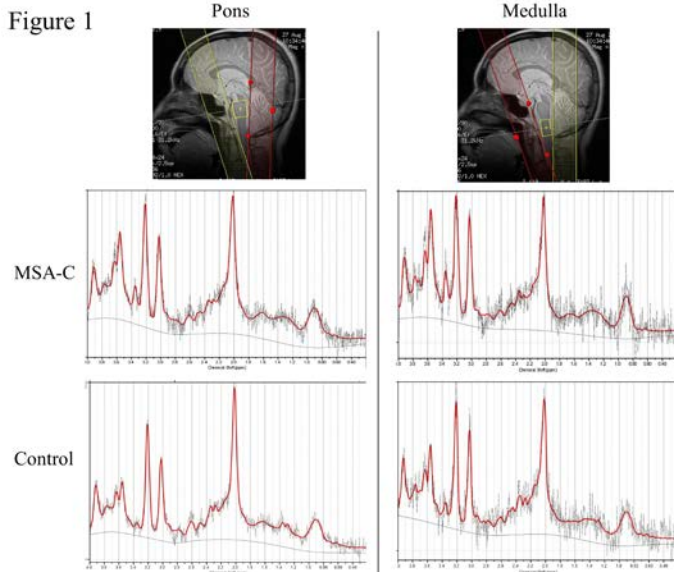
## 4. 研究成果

(1) 大脳白質形成の数理統計学的モデルの構築：白質病変の形成過程を分析する上で重要な役割を果たす神経軸索伸長の数理統計学的モデルの構築をすすめた。神経細胞成長円錐の伸長をランダムウォークによって発生する伸長ベクトルとして表現し、その伸長ベクトルが周囲のガイダンス因子の濃度勾配によって修正を受け最終的な伸長ベクトルが決定するモデルを構築した。本モデルを Microsoft Windows 環境でプログラム化し、構築モデルを用いたコンピュータ・プログラムによるシミュレーションを行った。さらに、ラット嗅索の神経細胞を培養し、実際の神経軸索画像を得た。このシミュレーション結果と培養実験による神経軸索の分布が確率分布上よく一致することを統計学的に検証した (下図)。





(2)新しいMRI撮像技術を用いたグリオーシスの非侵襲的定量手法の開発：プロトン磁気共鳴スペクトロスコピー(1H-MRS)の撮像条件を最適化し、さらに得られたデータを解析することにより、これまで病理学的な検索以外では解析の難しかったグリオーシスの程度を定量評価することに成功し、かつその定量値が臨床症状とよく相関することを明らかにした(下図)。



(3)一酸化炭素(CO)中毒後遅発性白質脳症に対する高気圧酸素療法(HBO)の治療効果についての検討：CO中毒後に遅発性の白質脳症を来した患者に対して、プロトンMRスペクトロスコピー(1H-MRS)および拡散テンソルイメージング(DTI)を用いて経時的に解析を行い、臨床症状との相関およびHBOの治療効果について検討を行った。  
患者9名(平均：49.4±14.4歳)を対象に1H-MRS/DTIを用いた白質病変の経時的

定量評価により、白質障害の悪化ないしは回復が認められなくなったと判断されるまで、2.8気圧60分のHBOを1日1回週5回継続した。同時に知能評価テスト(改訂長谷川式簡易知能スケール, Mini-mental state examination, ウェクスラー成人知能検査改訂版)を経時的に実施し、臨床症状の改善の有無を評価した。  
その結果、HBOの施行回数は20回-71回(平均：53±18回)だった。全患者で、1H-MRS/DTIによる白質障害の改善および知能評価テストスコアの改善が認められ、1H-MRS/DTIによる本分析法がHBOの治療効果判定に有用であることが明らかとなった。また、本研究の結果からは、CO中毒後遅発性脳症に対するHBOの有効性が強く示唆された(下表)。

No.	性別	年齢	HBO回数	HDS-R	MMSE	WAIS-R	臨床経過
1	男	23	59	28→30		VIQ 73→73	改善
						PIQ 58→83	
						FIQ 63→76	
2	男	37	40	6→30	18→30	PIQ scale out→95	著明改善
						VIQ 66→106	
						FIQ 50→101	
3	男	43	66	30→22→28	16→28	VIQ scale out→63	改善
						PIQ scale out→47	
						FIQ scale out→52	
4	男	44	20	21→30	23→30	VIQ 58→75	改善
						PIQ 59→87	
						FIQ 61→71	
5	男	51	66		23→26	PIQ 60→64	やや改善
						VIQ 57→65	
						FIQ scale out→70	
6	男	54	71	1→23	0→25	PIQ scale out→60	改善
						VIQ scale out→62	
						FIQ 88→88	
7	男	56	47	24→27	25→24	PIQ 79→87	やや改善～不変
						VIQ 82→86	
						FIQ 51→91	
8	男	60	40	3→26	8→24	PIQ scale out→56	改善
						VIQ 45→74	
						FIQ 63→70	
9	女	77	66	1→21	0→19	PIQ 54→66	改善
						VIQ 55→65	
						FIQ 55→65	

### 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4件)

1. Saito S, Shimizu U, Nan Z, Mandai N, Yokoyama J, Terajima K, Akazawa K. Economic impact of combination therapy with infliximab plus azathioprine for drug-refractory Crohn's disease: A cost-effectiveness analysis. J Crohns Colitis 2013;7:167-74 査読有り.  
doi: 10.1016/j.crohns.2012.04.007.
2. Zhang N, Yu C, Wen D, Chen J, Ling Y, Terajima K, Akazawa K, Shan B, Wang

S. Association of nitrogen compounds in drinking water with incidence of esophageal squamous cell carcinoma in Shexian, China. *Tohoku J Exp Med* 2012;226:1:11-7 査読有り.  
[https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/226/1/226\\_1\\_11/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/tjem/226/1/226_1_11/_article)

3. Takado Y, Igarashi H, Terajima K, Shimohata T, Ozawa T, Okamoto K, Nishizawa M, Nakada T. Brainstem metabolites in multiple system atrophy of cerebellar type: 3.0-T magnetic resonance spectroscopy study. *Mov Disord* 2011;26:7:1297-302 査読有り.  
doi: 10.1002/mds.23550
4. Kobayashi T, Terajima K, Nozumi M, Igarashi M, Akazawa K. A stochastic model of neuronal growth cone guidance regulated by multiple sensors. *J Theor Biol* 2010;266:4:712-22 査読有り.  
doi: 10.1016/j.jtbi.2010.07.036

[学会発表] (計 4 件)

1. 寺島健史, 五十嵐博中, 高堂裕平, 眞島卓弥, 赤澤 宏平, 西澤正豊, 中田力. 一酸化炭素中毒後遅発性脳症に対する高気圧酸素療法の治療効果の検討. 第52回日本神経学会総会, 2011年5月20日, 名古屋.
2. 小林 太一郎, 寺島 健史, 野住 素弘, 五十嵐 道弘, 赤澤 宏平. 神経軸索の成長過程を推定するアルゴリズムの開発. 第30回医療情報学連合大会, 2010年11月19日, 浜松.
3. 高堂裕平, 五十嵐博中, 寺島健史, 下畑享良, 小澤鉄太郎, 岡本浩一郎, 西澤正豊, 中田力. 3T MRS を用いた多系統萎縮症における脳幹 myo-inositol の評価. 第51回日本神経学会総会, 2010年5月20日, 東京.
4. Takado Y, Igarashi H, Terajima K, Shimohata T, Ozawa T, Okamoto K, Nishizawa M, Nakada T. Brainstem Myo-inositol as a biomarker of disease severity in MSA-C: A 3T 1H-MRS study. 第62回米国神経学会年次総会, 2010年4月15日, トロント (カナダ).

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

寺島 健史 (TERAJIMA KENSHI)  
新潟大学・医歯学総合病院・准教授  
研究者番号：00377160

### (2)研究分担者

なし

### (3)連携研究者

赤澤 宏平 (AKAZAWA KOUHEI)  
新潟大学・医歯学総合病院・教授  
研究者番号：10175771

小野寺 理 (ONODERA OSAMU)  
新潟大学・脳研究所・教授  
研究者番号：20303167