

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 1 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791380

研究課題名(和文) 脳と脊髄の拡散テンソルを用いた神経難病の早期診断、治療効果判定の指標の開発

研究課題名(英文) Development of noninvasive imaging biomarker for early diagnosis and prediction of outcome of intractable diseases of the central nervous system

研究代表者

Tha K. K. (THA, KHIN KHIN)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・特任講師

研究者番号：20451445

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、脳と脊髄の拡散テンソル(最新MRI法の一つ)を用いた、神経難病の評価のための非侵襲性指標の開発を目的とした。神経難病疾患である、孤発性筋萎縮性側索硬化症や多発性硬化症、視神経脊髄炎類似疾患では、通常のMRIで明らかな異常を認めない場合でも、拡散テンソルの主な指数に有意な変化が認められた。これら変化は軸索縮小や脱髄を反映していると思われる。また、これら変化は孤発性筋萎縮性側索硬化症の臨床重症度や進行の度合と、高い相関を示した。以上、脳・頸髄拡散テンソルは、これら神経難病による神経線維の微細な変化を指摘できるとともに、重症度や進行の度合を評価できる定量的な指標となり得る、と考えられた。

研究成果の概要(英文)：This study evaluated if the major diffusion tensor imaging (DTI) metrics of the brain and the spinal cord can become the quantitative metrics for noninvasive evaluation of intractable diseases of the central nervous system. Significant alterations in the major DTI metrics were observed in sporadic amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, and neuromyelitis optica spectrum disorders, despite no abnormality on the routine MRI sequences. The abnormalities detected on DTI are thought to reflect axonal loss and/ or demyelination. In sporadic amyotrophic lateral sclerosis, the DTI abnormalities correlated strongly with the scores which determine disease severity or progression. In conclusion, DTI is considered a sensitive technique to detect the microstructural abnormalities of the brain and the spinal cord in the intractable diseases of the central nervous system; and can be used to noninvasively quantify the severity or progression of these diseases.

研究分野：放射線医学分野

科研費の分科・細目：神経放射線

キーワード：拡散テンソル 神経難病 頸髄 脳 MRI

1. 研究開始当初の背景

中枢神経系を冒すいわゆる難病には、神経変性疾患や脱髄性疾患、炎症性疾患、免疫性神経疾患が含まれている。具体的な疾患として、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、脊髄小脳変性症 (SCD)、多発性硬化症 (MS)、視神経脊髄炎及びその類似疾患(いわゆる NMO spectrum disorders)、などが挙げられる。これら神経難病の総罹病者数は決して少なくない。

神経難病による社会経済的な負担の軽減、患者の QOL の向上が望まれる。神経難病による社会経済的な負担の軽減、患者の QOL の向上には、これら疾患の早期診断、治療効果・予後の早期予測が重要である。これら疾患の早期診断、治療効果・予後の早期予測のための適切な非侵襲性指標はない。

2. 研究の目的

本研究は、脳と脊髄の拡散テンソルによる神経難病の評価(早期診断、治療効果・予後の早期予測)のための非侵襲性指標の開発を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 拡散テンソルの変化は微細であり、患者さんのデータのみから異常を指摘することは難しい。拡散テンソルの評価には、健常人データとの統計学的な比較が必要とされる。また、拡散テンソルのパラメータは年例、解剖学的部位によって異なる可能性があるため、拡散テンソルの評価には同年代・性別の健常人データとの比較が望まれる。そのため、正常人脳・頸髄拡散テンソルデータを収集し、正常人の脳と頸髄の 3T (T は Tesla ; 磁場の強さを示す) 装置での拡散テンソルデータベースを作成した。作成した拡散テンソルデータベースを、神経難病患者の脳・頸髄拡散テンソルデータとの比較を行った。また、本データベースを用いて、正常人頸髄の拡散テンソル特徴や錐体路の拡散テンソル特徴を明らかにした。

(2) また、拡散テンソル評価に重要である拡散テンソルの再現性及び心拍や呼吸などの拡散テンソル指数への影響について、健常人 10 人を用いた基礎検討を行い、安定性の高い拡散テンソル撮像条件を確認した。拡散テンソルデータベース及び神経難病評価のための拡散テンソル撮像には、最適化した撮像条件を用いた。

(3) 最後に、脳及び脊髄の拡散テンソルは、神経難病の評価のために非侵襲的な指標となり得るかについて検討した。対象は、孤発

性 ALS、SCD、MS、NMO Spectrum disorders とした。各々の患者の脳・頸髄の拡散テンソルを撮像し、同年代・性別の健常人データとの比較を行った。拡散テンソル異常値と臨床重症度や進行の度合、罹病期間との相関についても検討し、拡散テンソルはこれら神経難病の早期診断・予後予測のための非侵襲的な指標となり得るかについて検討した。また、拡散テンソルは臨床所見や通常の MRI 画像所見の類似した疾患の鑑別に有効かについて検討した。

4. 研究成果

(1) 正常人の脳と頸髄の 3T 装置での拡散テンソルデータベース「全 111 例、8 人の左利きを含む ; 年代 = 20 ~ 60 歳代」作成に成功した。作成した拡散テンソルデータベースを用いて、健常人頸髄の拡散テンソル特徴や錐体路の拡散テンソル特徴を、明らかにした。頸髄拡散テンソルは、解剖学的部位(図 1)、性別(図 2)、利き手によって異なり、それぞれ神経線維の構成の違いを反映していると考えられた。よって、頸髄拡散テンソルの評価には、年齢・性別・利き手を考慮した評価が必要と考えられた。本データベースは神経難病における神経線維の変化を検出するための貴重な財源となると思われる。また、この成果は、国内・海外学会で発表し、第 40 回日本磁気共鳴医学会では、大会長賞を受賞した。

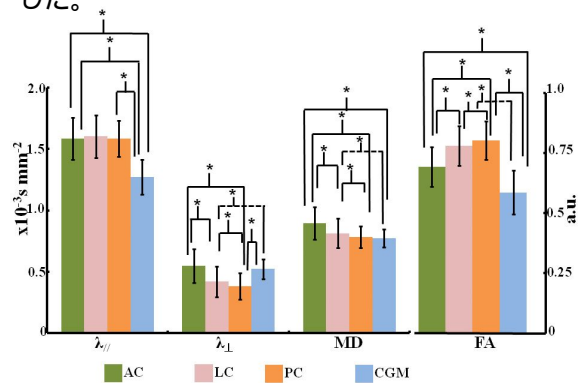


図 1 : 頸髄の解剖部位による拡散テンソル指数の違い。AC=前索、LC=側索、PC=後索、CGM=中心灰白質。 // = 神経線維の走行方向に沿った拡散の大きさ、 $\perp$  = 神経線維の走行方向を垂直した拡散の大きさ、MD = 平均拡散、FA=異方性の度合。平均 +/- SD を示す。\*は P<0.05 を示す。

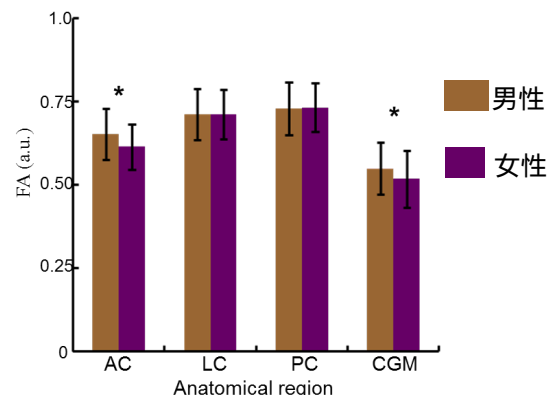


図2：頸髄の解剖部位毎の拡散テンソル指数の男女差。異方性の度合（FA）を示す。AC=前索、LC=側索、PC=後索、CGM=中心灰白質。平均 $\pm$ -SDを示す。\*は $P<0.05$ を示す。

(2) 拡散テンソルは、心拍・呼吸の影響を受け、心電図・呼吸同期状態とそうでない状態で、拡散テンソルの主な指数が有意に異なっていた(図3、4)。

同一条件下(心電図・呼吸同期でない状態)での拡散テンソルの再現性の検討では、脳・頸髄(前索を除く)ともに拡散テンソルの再現性が高いことが統計学的に証明された(ICC>0.80)。

以上、拡散テンソルの評価には、同一条件で撮像することが望ましいと考えられた。拡散テンソルデータベース及び神経難病評価のための拡散テンソル撮像には、最適化した撮像条件を用いた。心拍や呼吸などの生理的な条件の拡散テンソルへの影響について、2014年3月にVienna, Austriaで行われたヨーロッパ放射線学会で発表した。現在論文投稿中である。

図3：心拍、呼吸による拡散テンソル指数(平均拡散を示す)の違い。平均 $\pm$ -SDを示す。\*は $P<0.05$ を示す。

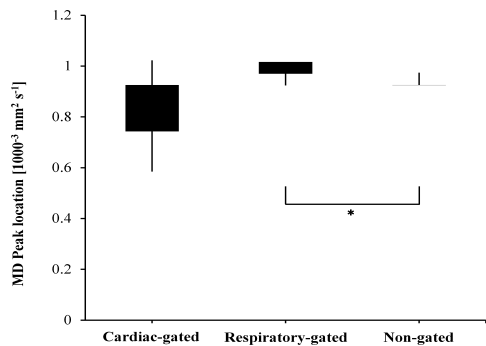
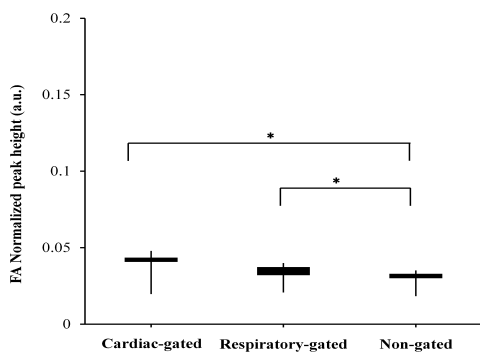


図4：心拍、呼吸による拡散テンソル指数(拡散異方性の度合を示す)の違い。平均 $\pm$ -SDを示す。\*は $P<0.05$ を示す。



(3) 神経難病の評価では、頸髄の通常MRI法で明らかな異常を認めない場合でも、拡散テンソルの主な指数に有意な変化が認められた(図5)。これら変化は、神経難病による軸索縮小及び脱髄を反映していると思われる。また、これら拡散テンソルの変化は臨床重症度の指数である改訂版筋

萎縮性側索硬化症機能評価スケールや進行の度合と、高い相関を示した(図6)。以上、拡散テンソルは、神経難病による微細な神経線維の変化を指摘できること、神経難病の重症度や進行の度合を評価できる定量的な指標となり得ること、が示された。拡散テンソルは臨床所見や通常MRI画像所見の類似した疾患の鑑別に有用かについての検討では、ALS、MS、NMO spectrum disorders間で、拡散テンソルの主な指数の変化の度合に有意な違いを認めなかった。拡散テンソルは、神経線維の微細な変化の検出に有用であるが、拡散テンソルによる疾患の鑑別は難しいと考えられた。これら成果を国内・国際学会に発表し、現在論文投稿中である。

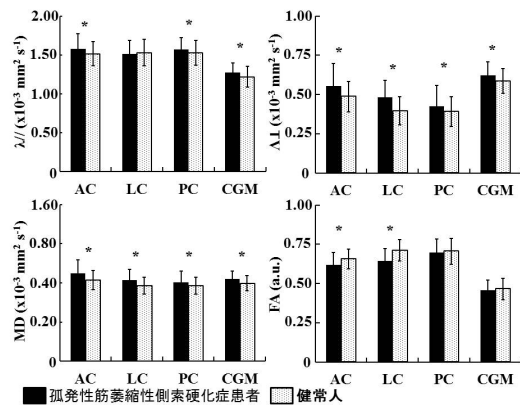


図5：筋萎縮性側索硬化症による頸髄拡散テンソル指数の変化。AC=前索、LC=側索、PC=後索、CGM=中心灰白質。// = 神経線維の走行方向に沿った拡散の大きさ、 $\perp$  = 神経線維の走行方向を垂直した拡散の大きさ、MD = 平均拡散、FA=異方性の度合。平均 $\pm$ -SDを示す。\*は $P<0.05$ を示す。

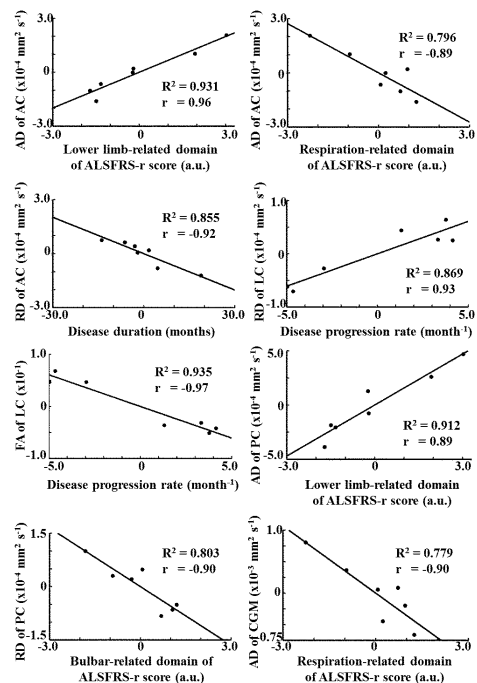


図6：筋萎縮性側索硬化症の臨床重症度の指数である改訂版筋萎縮性側索硬化症機能評価スケールや進行の度合、罹病期間と、頸髄拡散テンソル指数との相関を示す。

#### 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 1 件)

Tha KK, Terae S, Hamaguchi H, Ishizaka K, Popy KA, Hirotani M, Sugimori H, Fujima N, Yoshida A, Minowa K, Suzuki Y, Shirato H. Laterality of the corticospinal tract and the influence of handedness: the findings of a DTI study. 日本磁気共鳴医学会雑誌 2013 ; 33 (1) : 33-34.(査読無)  
他、現在 2 件投稿中。

[学会発表](計 9 件)

(1) Tha KK.小脳白質：解剖と疾患(仮)。第7回 Neuro-imaging Refresher Club.2014年11月23日、東京

(2) Tha KK, Yabe I, Terae S, Hirotani M, Hamaguchi H, Suzuki Y, Okuaki T, Minowa K, Sasaki H, Shirato H. Regional DTI metrics of the cervical spinal cord in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. 第73回日本放射線学会。2014年4月10日~13日、横浜

(3) Hamaguchi H, Tha KK, Sugimori H, Nakanishi M, Nakagawa S, Fujiwara T, Yoshida H, Takamori S, Shirato H. The effect of respiratory and cardiac gating on the major diffusion imaging metrics. European Congress of Radiology. 2014年3月6日~10日、Vienna, Austria

(4) Tha KK, Yabe I, Terae S, Hirotani M, Hamaguchi H, Ishizaka K, Suzuki Y, Okuaki T, Minowa K, Sasaki H, Shirato H. The ascending sensory pathways may not be spared in amyotrophic lateral sclerosis. The 11<sup>th</sup> International Symposium for Future Drug Discovery and Medical Care. 2013年8月1日~2日、札幌

(5) Tha KK, Terae S, Hamaguchi H, Ishizaka K, Hirotani M, Minowa K, Suzuki Y, Shirato H. Laterality of the corticospinal tract and variation with handedness: a diffusion tensor imaging observation. ISMRM 21<sup>st</sup> Annual Meeting & Exhibition. 2013年4月20~26日、Salt Lake City, USA  
(6) Tha KK. 体内水分子の拡散を非侵襲的に観察する MRI 撮像法：現状と将来展望。第78回未来医療イノベーションセミナー。2013年4月10日、札幌

(7) Tha KK, Terae S, Hamaguchi H, Ishizaka K, Hirotani M, Okuakai T, Suzuki Y, Minowa K, Shirato H. Diffusion tensor imaging characteristics of the normal

human corticospinal tract. 第42回日本神経放射線学会。2013年2月15日~16日、北九州

(8) Tha KK, Terae S, Hamaguchi H, Ishizaka K, Popy KA, Hirotani M, Minowa K, Suzuki Y, Shirato H. Laterality of the corticospinal tract and influence of handedness: a diffusion tensor imaging observation. The 10<sup>th</sup> International Symposium for Future Drug Discovery and Medical Care. 2012年10月2日~3日、札幌

(9) Tha KK, Terae S, Hamaguchi H, Ishizaka K, Popy KA, Hirotani M, Sugimori H, Fujima N, Yoshida A, Minowa K, Suzuki Y, Shirato H. Laterality of the corticospinal tract and influence of handedness: a diffusion tensor imaging observation. 第40回日本磁気共鳴医学会、2012年9月6日~8日、京都(大会長賞受賞)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

タキンキン(THA, KHIN KHIN)

北海道大学・大学院医学研究科・特任講師  
研究者番号：20451445

(2)研究協力者

寺江 聡(TERAЕ, SATOSHI)

北海道大学・大学院医学研究科・客員教授  
研究者番号：40240634

(3)研究協力者

矢部 一郎(YABE, ICHIRO)

北海道大学・大学院医学研究科・准教授  
研究者番号：60372273