

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461819

研究課題名(和文) 深部灰白質穿通動脈とその障害に伴う脳萎縮・変性や血流・代謝障害の可視化技術開発

研究課題名(英文) Visualization of the deep perforating artery and related brain changes

研究代表者

岡田 知久 (Okada, Tomohisa)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：30321607

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、深部灰白質穿通動脈を可視化するFSBB撮像法を3T-MRI装置により検証し、その有用性を明らかにした。さらに最終年度には7T-MRI装置でも検討を進めた。深部灰白質穿通動脈における病態変化の同定は現在解析が継続しており、高血圧症等基礎疾患の有無による描出変化を検討している。さらに、深部灰白質病変に関しては、Volumetryや定量的な計測値であるT1値計測の精度評価をとともに、拡散テンソル画像解析により、小構造に生じる変化を研究報告した。また深部灰白質穿通動脈枝の拡張が生じるもやもや病における病態に関する報告も行い、その臨床に対する影響に関しても研究成果を報告した。

研究成果の概要(英文)：This research targeted the perforating artery of the deep gray matter. Firstly, its visualization was successfully conducted using a new scan method of FSBB at 3T. The visualization was also confirmed on 7T. Secondly, its pathological changes caused by such factors as hypertension are under analysis now. Thirdly, for structural changes caused by the perforating artery, methodological validation was conducted on volumetry and T1 value quantitation. Diffusion tensor imaging was also conducted to investigate small structures in the brain. Moya-moya disease was selected as a representative case for a pathological condition related to the perforating artery and the investigational results was reported.

研究分野：中枢神経系放射線診断学

キーワード：深部灰白質穿通動脈 MRアンギオグラフィ

1. 研究開始当初の背景

レンズ核線条体動脈・視床穿通動脈などの深部灰白質穿通動脈は脳血管障害の約 1/3 において責任血管となる。しかし、その画像評価には、侵襲性の高い血管造影もしくは造影 CT 検査を行わなくてはならず、その生理的变化や病態の解明は遅々として進まなかった。WHO guideline (J Hypertens 2003; 21: 1983) によれば、脳血管障害において高血圧は最も震要なりスク要因でその約 2/3 を占める。高血圧症以外にも、生活習慣に起因する肥満や糖尿病、喫煙といったリスク要因も重要であるが、これらは基本的に適切な治療や生活習慣の変更により改善可能な習慣である。実際に適切な降圧治療を行うことにより、認知症に関係すると報告されている T2 強調画像で観察される深部白質高信号域の拡大・増加を食い止めたり、遅らせたりすることが可能である (Circulation 2005; 112: 1644)。米国 NIH からの報告 (Hypertension 2008; 52: 818) によれば、高血圧患者は人口の約 3 割を占めており、しかもその約 3 割は高血圧症であることを自覚していない。日本においても高齢化、肥満化が進む中で同様の傾向を示すものと考えられる。高血圧の治療により脳血管障害のリスクを 40% 軽減できるという報告 (Lancet 1990; 335: 827) があるにも関わらず、関心が低いのが実情である。日本における 3400 人の高血圧通院患者を対象とした研究 (J Hyperten 2005; 23: 1653) でも、多くの患者において、必ずしも十分な降圧が得られていないと報告されている。これは生活習慣に根ざす疾病状態を変えることの困難さをあらわしており、患者もしくはその前段階にある健常者に改善を志す強い動機を与えることが必須と考えられる。深部灰白質・白質病変の成因には高血圧症や喫煙、高指血症・肥満などは生活習慣(病)が大きく関連するが、頭では理解していてもこうした状態を変えることは容易ではない。そこで本研究では、発症前に深部灰白質穿通動脈描出の低下を中心に、これに加えて脳萎縮や変性、血流・代謝の状態を正しく把握することで将来を予測し、「生活習慣変えよう！」と決意させるに足る視覚的かつ非侵襲的な脳画像検査法を研究・開発しようとするものである。

2. 研究の目的

深部灰白質穿通動脈は end artery であり、その傷害により片麻痺などを生じうる小梗塞や出血を来す臨床上重要な血管である。しかし、主幹脳動脈と比較して非常に細いため、描出には血管造影検査や造影 CT 検査を要する。しかしこれらの検査は、放射線被曝を伴い、造影剤使用によるアレルギーや腎障害などの副作用が生じうる。このため、深部灰白質穿通動脈の研究は進んでいない。そのため、(1) 造影剤を使用することなく、放射線被曝のない MRI 装置、中でも現在の診療用最先端機器である 3 テスラ MRI 装置により深部

灰白質穿通動脈を描出する手法を確立し、さらに、その非侵襲的手法を多くの患者・健常者に活用して、(2) 深部灰白質穿通動脈に生じる生理的・病的な変化を観察・同定することで、脳梗塞・脳出血に至る前の変化を特定することが必要である。さらに、(3) 深部灰白質やこれと密接な神経連絡を有する大脳皮質に生じる病態変化を構造・血流・機能画像により探索することで、梗塞や出血に先行する変化を具体的かつ視覚的に個々人に呈示することで、治療や生活習慣改善への動機を高めるとともに、治療効果を画像により評価可能とすることで、脳梗塞・脳出血や認知症発症の予訪への貢献可能と考えるに至った。

3. 研究の方法

本研究では全体を**課題 1：深部灰白質穿通動脈を可視化する撮像法の開発と超解像技術の導入**、**課題 2：解析手法の開発と疾患における病態変化の同定**、および**課題 3：深部灰白質変化に関連する脳画像の生理的变化・病変(二次性変化)の検出**、の 3 項目に分けて実施した。平成 25 年度から課題 1 を開始し、平成 26・27 年度は課題 2・3 を中心に実施した。

4. 研究成果

課題 1：深部灰白質穿通動脈を可視化する撮像法の開発と超解像技術の導入

深部灰白質穿通動脈の撮像法として、血管を高信号に描出する Time-of-Flight (TOF) MRA 法と低信号に描出する Flow-Sensitive Black-Blood (FSBB) 法とが存在する。研究代表者らは、これまでに 1.5T-MRI 装置では、FSBB 法がより描出能に優れていることを示した (Gotoh K, et al. JMRI 2009)。しかし、3T-MRI 装置における評価は行われておらず、まずその検討を実施した。

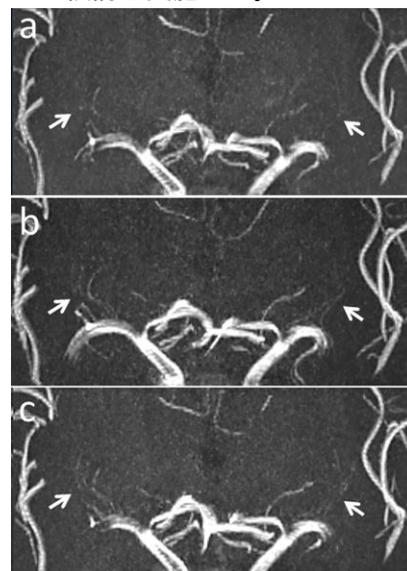


図 1 . TOF-MRA での描出能最適化。上より順に MTC パルス (a) 0°、(b) 400°、(c) 750° の画像。矢印が描出された穿通動脈を示す。

TOF-MRA 法による深部灰白質穿通動脈描出を実施、magnetization transfer contrast パルスを採用することで描出を改善できることを示した(図1)。しかし、その描出能は FSBB 法と比較して有意に低いことが判明した(雑誌論文)ので、以降の検討は FSBB 法を中心に実施した(図2)。

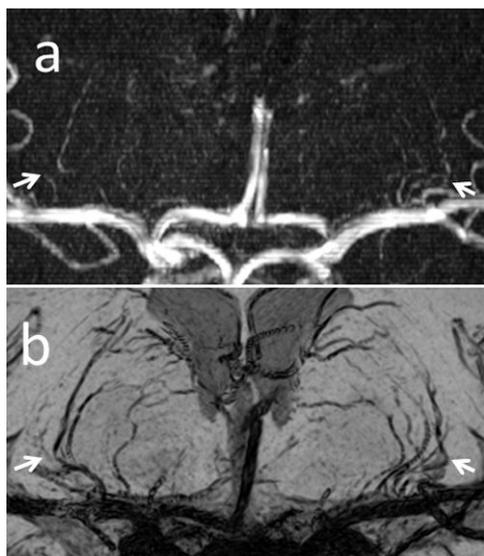


図2. (a)TOF-MRA と(b)FSBB-MRA の比較。FSBB 法の描出能がより優れていることがわかる。

しかし、研究最終年度に最新の 7T-MRI 装置が導入されたため、さらにこれを活用した深部灰白質穿通動脈描出法の研究を並行して進めている。

超解像研究は主に平成 27 年度に、広く用いられている Yang 法(Yang J, et al. IEEE Trans IP. 2010)を活用して進めた。同法では制約条件として high-pass filtering により画像境界情報の保持を強調する手法である。本手法により超解像は可能であるが、高周波数情報を強調するためか、ノイズが非常に大きなことが判った。深部灰白質穿通動脈は非常に細いためノイズの影響が大きく出てしまい、その影響を低減するための追加研究を実施しているところである。

課題 2 : 解析手法の開発と疾患における病態変化の同定

深部灰白質穿通動脈の描出長や屈曲・蛇行について、信号値をベースに自動的にトレースする手法の研究を実施した。近位部における血管追跡能は高いものの、末梢では非常に細くなっており、視認上は血管として追跡可能な場合でも、自動追跡は必ずしも成功しなかった。ノイズ低減フィルタの活用など、新たな手法の適用を検討している。

また、深部灰白質穿通動脈自体に生じる病態変化を検討するために、3T-MRI 装置を用いて、FSBB 撮像法による prospective study のデータ収集を終えた。現在そのデータにおける深部灰白質穿通動脈の評価と、高血圧や糖尿病などの因子による解析を進めている。

課題 3 : 深部灰白質変化に関連する脳画像の生理的变化・病変(二次性変化)の検出

代表的な手法としては VBM(Voxel-Based Morphometry) が挙げられる。経時的变化を含めて、その精度を評価した成果を欧州 MRI 学会において報告した(学会発表、図3)。

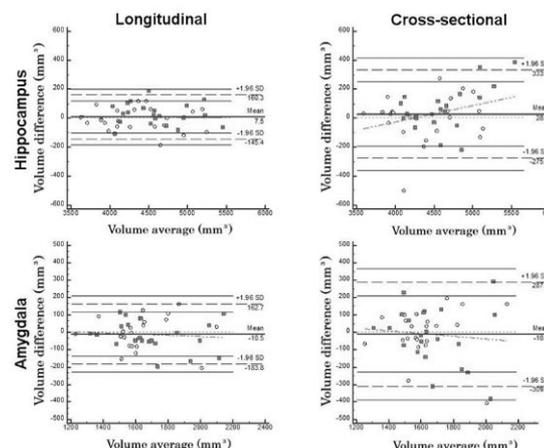


図3. 計測再現性結果の Bland-Altman plot. Amygdala や Hippocampus など、ヒト認知機能において重要な局所領域においても、高い再現性が示された。

さらに深部灰色質穿通動脈が還流する探部灰白質を対象に、定量値である T1 値を計測可能な MP2RAGE(Magnetization Prepared 2 Rapid Acquisition of Gradient Echo)法に着目、これを従来法である MPRAGE 法と比較して、その有用性を報告した(雑誌論文、図4)。

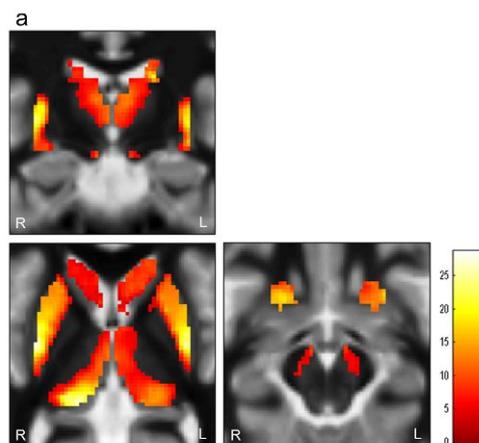


図4. 従来法(MPRAGE)と比較した新規撮像手法(MP2RAGE)法の深部灰白質検出における優位性の検討結果。広範な領域での有用性が示された。

本手法を活用して、健常者に生じる T1 値の加齢性変化に着目した研究を進めた。71 人の被験者を対象として MP2RAGE 撮像を実施、深部灰白質の T1 値の変化を VBM により検討したところ、虚血性変化で観察される T1 値の延長ではなく、むしろ短縮が認められることが判り、論文を投稿中である(図5)。

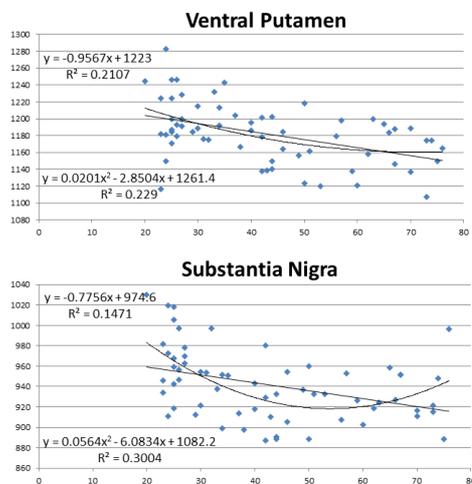


図 5. 被殻腹側部・黒質における T1 値の加齢性変化

また深部灰白質穿通動脈枝の拡張が生じるモヤモヤ病における病態に関する報告（雑誌論文）も行い、その臨床に対する影響に関する研究を実施した。さらに、モヤモヤ病に関する総説出版（図書）し、その中で本研究の成果を公表した。

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）

Okuchi S, Okada T, Fujimoto K, Fushimi Y, Kido A, Yamamoto A, Kanagaki M, Dodo T, Miyazaki M, Zhou X, Togashi K. Visualization of lenticulostriate arteries at 3T: Optimization of slice-selective off-resonance sine pulse-prepared TOF-MRA and its comparison with flow-sensitive black-blood MRA. Acad Radiol, 2014. 21(6): 812-6. doi: 10.1016/j.acra.2014.03.007.

Funaki T, Takahashi JC, Takagi Y, Kikuchi T, Yoshida K, Mitsuhara T, Kataoka H, Okada T, Fushimi Y, Miyamoto S. Unstable moyamoya disease: clinical features and impact on perioperative ischemic complications. J Neurosurg, 2015. 122(2): 400-7. doi: 10.3171/2014.10.JNS14231.

Okubo G, Okada T, Yamamoto A, Kanagaki M, Fushimi Y, Okada T, Murata K, Togashi K. MP2RAGE for deep gray matter measurement of the brain: A comparative study with MPRAGE. J Magn Reson Imaging, 2016. 43(1): 55-62. doi: 10.1002/jmri.24960.

Fushimi Y, Okada T, Y. Takagi Y, Funaki T, Takahashi JC, Miyamoto S, Togashi K. Voxel Based Analysis of Surgical

Revascularization for Moyamoya Disease: Pre- and Postoperative SPECT Studies. PLoS One, 2016. 11(2): e0148925. doi: 10.1371/journal.pone.0148925.

〔学会発表〕（計 2 件）

Okubo G, Okada T, Yamamoto A, Kanagaki M, Fushimi Y, Okada T, Murata K, Togashi K. MP2RAGE for deep gray matter measurement of the brain: A comparative study with MPRAGE. ISMRM 23rd Annual Meeting. Toronto, Canada, May 30-Jun 5, 2015.

Maruguchi N, Fushimi Y, Okada T, Fujimoto K, Hinoda T, Yamamoto A, Okada T, Kido A, Sakashita N, Togashi K. Brain Morphometry Reproducibility Analysis between Longitudinal and Cross-sectional Processing. ESMRMB 2015. Edinburgh, UK. Oct 1-3, 2015.

〔図書〕（計 1 件）

Yamamoto A, Okada T, Takahashi JC. Moyamoya Disease (Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis). p.1-50. In Luca S, Eytan R (Eds.) Neurovascular Imaging: From Basics to Advanced Concepts. Springer Science + Business Media, New York 2014.

〔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
<https://kyouindb.iimc.kyoto-u.ac.jp/j/oN8zI>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡田 知久 (OKADA, Tomohisa)

京都大学・大学院医学研究科・特定准教授
研究者番号：30321607

(2)研究分担者

山本 憲 (YAMAMOTO, Akira)
京都大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：60525567

金柿 光憲 (KANAGAKI, Mitsunori)
京都大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：50378676

(3)連携研究者

該当なし。