

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 25 日現在

機関番号：82674

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861126

研究課題名(和文)メタボリックシンドロームに関連する脳神経病理の脳画像解析

研究課題名(英文)White matter changes in patients with metabolic syndrome by diffusion tensor imaging analysis and diffusional kurtosis imaging analysis.

研究代表者

下地 啓五(Keigo, Shimoji)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：20348931

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：高磁場3テスラ MRIを用いて撮像した拡散テンソル像を解析し、若年肥満者群と正常対照群を比較検討し、中年の肥満者においてbody mass index(BMI)に関連して微細な変化が生じる大脳白質部位を初めて同定した。この結果は神経症状が全くない若年肥満者であっても、既に大脳白質にはネットワーク機能が低下している部位が存在することを示している。また高磁場3テスラ MRIを用いて撮像した拡散テンソル像を解析し、diffusional kurtosis imaging法を用いて、高血圧の中年男性では血管障害の顕在化前から微細な白質変化が生じていることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Our research suggests that microstructural white matter changes occur in middle-aged men with hypertension, even before the onset of cerebrovascular disease. Our research also suggests that microstructural white matter changes occur in patients with metabolic syndrome. The fractional anisotropy values may be useful indices of white matter alterations in patients with metabolic syndrome.

研究分野：放射線科学

キーワード：MRI brain diffusion tensor imaging diffusional kurtosis

1. 研究開始当初の背景

平成16年の国民健康・栄養調査によると、40～74歳ではメタボリックシンドロームが強く疑われる人は約940万人、メタボリックシンドローム予備群は約1,020万人、あわせて約1,960万人と推計されている。これは我が国の中高年男性の2人に1人、女性の5人に1人に相当する。近年の疫学的研究によりメタボリックシンドロームは、従来より知られていた心血管疾患、糖尿病といった身体疾患だけでなく、アルツハイマー病をはじめ加齢に伴う脳神経疾患のリスクファクターでもあることも明らかになってきた。メタボリックシンドロームがアルツハイマー病をはじめとする脳神経疾患の危険因子でもあることは、脳神経疾患が心身の深刻な障害の原因となりうることから、国民の健康問題として非常に重要である。心血管疾患や糖尿病などの身体疾患には、血圧、血糖値といった身体疾患発症前から活用できる生物学的マーカーが多数存在する。しかしながらアルツハイマー病をはじめとする加齢に伴う脳神経疾患は、現在でも疾患発症後の臨床症状による評価法が主体で、発症前から活用できる生物学的マーカーとなる客観的指標はほとんど存在しない。

2. 研究の目的

メタボリックシンドロームは心血管疾患、糖尿病といった身体疾患だけでなく、アルツハイマー病をはじめとする脳神経疾患のリスクファクターでもある。身体疾患には、血圧、血糖値といった生物学的マーカーが多数存在する。しかし脳神経疾患は、現在でも疾患発症後の臨床症状による評価法が主体で、疾患発症前から活用できる客観的指標がほとんど存在しない。最近の非侵襲的な脳画像解析の発展は、脳神経疾患における有力な生物学的マーカーになり得ると注目されている。本研究では様々な脳画像解析を組み合わせ、メタボリックシンドロームで生じる脳の変化を捉え、脳神経疾患発症前から活用できる客観的指標の開発を目指した。

3. 研究の方法

被検者のリクルートは順天堂大学大学院の附属研究拠点と協力して行い、脳MRIの撮像には高精細脳画像を取得可能な3テスラ高磁場MRI装置であるPhilips社製のAchieva 3.0Tを使用した。拡散異常部位や脳萎縮部位について多様な分析手法を駆使して脳MRI画像の解析が可能な当施設の強みを活かし、脳神経疾患発症前の神経病理の解明を目指した。具体的には、1) 3D T1強調像をVBM解析することで脳灰白質障害を評価、2) 拡散テンソル像をTBSS解析することで脳白質障害を評価、3) functional MRIをICA分析することで脳機能的結合を評価し、これらの脳画像解析を包括的に総合し、既知の神経病理障害と比較することでメタボリックシンドロームにおける神経病理学的変化の同定を試みた。

4. 研究成果

研究代表者らは高磁場3テスラMRIを用いて撮像した拡散テンソル像を解析し、中年の肥満者においてbody mass index(BMI)に関連して微細な変化が生じる大脳白質部位を初めて同定した(Shimoji K, Aoki S, et al. *Diabetes Care* 2013 Mar;36(3):696-700.)。掲載論文では若年肥満者群と正常対照群を比較検討し、右前頭後頭縦束や脳梁において若年肥満者群で異方性比率 (fractional anisotropy: FA 値)が有意に低下していることを示した。この結果は神経症状が全くない若年肥満者であっても、既に大脳白質にはネットワーク機能が低下している部位が存在することを示している。研究代表者らは同じく高磁場3テスラMRIを用いて撮像した拡散テンソル像を解析し、diffusional kurtosis imaging法を用いて、高血圧の中年男性では血管障害の顕在化前から微細な白質変化が生じていることを明らかにした。(Shimoji K, Aoki S, et al. *Diffusional kurtosis imaging analysis in patients with hypertension*. *Jpn J Radiol.* 2014 Feb;32(2):98-104.)。

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12件)

1. Shimoji K, Uka T, Tamura Y, Yoshida M, Kamagata K, Hori M, Motoi Y, Watada H, Kawamori R, Aoki S. Diffusional kurtosis imaging analysis in patients with hypertension. *Jpn J Radiol.* 2014 Feb;32(2):98-104. doi: 10.1007/s11604-013-0275-8. 査読有

2. Ota M, Sato N, Sakai K, Okazaki M, Maikusa N, Hattori K, Hori H, Teraishi T, Shimoji K, Yamada K, Kunugi H. Altered coupling of regional cerebral blood flow and brain temperature in schizophrenia compared with bipolar disorder and healthy subjects. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014 Sep 3. doi: 10.1038/jcbfm.2014.151. 査読有

3. Ota M, Noda T, Sato N, Hattori K, Teraishi T, Hori H, Nagashima A, Shimoji K, Higuchi T, Kunugi H. Characteristic distributions of regional cerebral blood flow changes in major depressive disorder patients: a pseudo-continuous arterial spin labeling (pCASL) study. *J Affect Disord.* 2014 Aug;165:59-63. doi: 10.1016/j.jad.2014.04.032. 査読有

4. Ito K, Shimoji K, Miyata Y, Kamiya K, Minamoto R, Kubota K, Okasaki M, Morooka M, Yokoyama J. Prognostic value of

post-treatment (18)F-FDG PET/CT for advanced head and neck cancer after combined intra-arterial chemotherapy and radiotherapy. Chin J Cancer Res. 2014 Feb;26(1):30-7. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.01.06. 査読有

5. Kamagata K, Tomiyama H, Hatano T, Motoi Y, Abe O, Shimoji K, Kamiya K, Suzuki M, Hori M, Yoshida M, Hattori N, Aoki S. A preliminary diffusional kurtosis imaging study of Parkinson disease: comparison with conventional diffusion tensor imaging. Neuroradiology. 2014 Mar;56(3):251-8. doi: 10.1007/s00234-014-1327-1. 査読有

6. Shimoji K, Abe O, Uka T, Yasmin H, Kamagata K, Asahi K, Hori M, Nakanishi A, Tamura Y, Watada H, Kawamori R, Aoki S. White matter alteration in metabolic syndrome: diffusion tensor analysis. Diabetes Care. 2013 Mar;36(3):696-700. doi: 10.2337/dc12-0666. 査読有

7. Hayakawa YK, Kirino E, Shimoji K, Kamagata K, Hori M, Ito K, Kunimatsu A, Abe O, Ohtomo K, Aoki S. Anterior cingulate abnormality as a neural correlate of mismatch negativity in schizophrenia. Neuropsychobiology. 2013;68(4):197-204. doi: 10.1159/000355296. 査読有

8. Kamagata K, Tomiyama H, Motoi Y, Kano M, Abe O, Ito K, Shimoji K, Suzuki M, Hori M, Nakanishi A, Kuwatsuru R, Sasai K, Aoki S, Hattori N. Diffusional kurtosis imaging of cingulate fibers in Parkinson disease: comparison with conventional diffusion tensor imaging. Magn Reson Imaging. 2013 Nov;31(9):1501-6. doi: 10.1016/j.mri.2013.06.009. 査読有

9. Tsuchiya K, Aoki S, Shimoji K, Mori H, Kunimatsu A. Consecutive acquisition of time-resolved contrast-enhanced MR angiography and perfusion MR imaging with added dose of gadolinium-based contrast agent aids diagnosis of suspected brain metastasis. Magn Reson Med Sci. 2013;12(2):87-93. 査読有

10. Fukunaga I, Hori M, Masutani Y, Hamasaki N, Sato S, Suzuki Y, Kumagai F, Kosuge M, Hoshito H, Kamagata K, Shimoji K, Nakanishi A, Aoki S, Senoo A. Effects of diffusional kurtosis imaging parameters on diffusion quantification. Radiol Phys Technol. 2013 Jul;6(2):343-8.

doi: 10.1007/s12194-013-0206-5. 査読有

11. Kamagata K, Motoi Y, Tomiyama H, Abe O, Ito K, Shimoji K, Suzuki M, Hori M, Nakanishi A, Sano T, Kuwatsuru R, Sasai K, Aoki S, Hattori N. Relationship between cognitive impairment and white-matter alteration in Parkinson's disease with dementia: tract-based spatial statistics and tract-specific analysis. Eur Radiol. 2013 Jul;23(7):1946-55. doi: 10.1007/s00330-013-2775-4. 査読有

12. Yoshida M, Hori M, Yokoyama K, Fukunaga I, Suzuki M, Kamagata K, Shimoji K, Nakanishi A, Hattori N, Masutani Y, Aoki S. Diffusional kurtosis imaging of normal-appearing white matter in multiple sclerosis: preliminary clinical experience. Jpn J Radiol. 2013 Jan;31(1):50-5. doi: 10.1007/s11604-012-0147-7. 査読有

〔学会発表〕(計4件)

1. 下地啓五. 拡散テンソル像とネットワーク解析. スタディグループ 次世代 diffusion MR を用いた脳の microstructure の解析と臨床応用. 第 42 回日本磁気共鳴医学会大会, 2014 年 9 月 19 日, 京都
2. 中村雅一, 荒木学, 林幼偉, 佐藤和貴郎, 岡本智子, 村田 美穂, 下地啓五, 佐藤典子, 三宅幸子, 荒浪利昌, 山村隆. 再発寛解型多発性硬化症病態における IL-6 依存性プラズマプラストの関与. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014 年 5 月 24 日
3. 横山幸太, 佐藤典子, 坂本敦子, 下地啓五, 今林悦子, 松田博史, 村田美穂. 123I-FP-CIT の CT を利用した標準脳変換による定量的評価の試み. 第 81 回日本核医学会関東甲信越地方会. 東京, 2014 年 7 月 12 日.
4. 横山幸太, 今林悦子, 松田博史, 坂本敦子, 下地啓五. SPECT/CT における CT 画像を用いた標準脳変換による 123I-FP-CIT の半定量的評価. 第 81 回日本核医学会関東甲信越地方会. 東京, 2014 年 7 月 12 日.

〔図書〕(計2件)

1. 下地啓五. 【神経放射線診断 Update "Knowledge is power"】白質の解剖. 画像診断 (0285-0524)35 巻 4 号 Pages10-s21(2015.03)
2. 下地啓五, 徳丸 阿耶. 【大脳皮質 vs. 大脳白質】脳白質線維トラクトグラフィーと定量解析. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 (1881-6096)67 巻 4 号 Page475-485(2015.04)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況（計0件）

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

下地啓五（SHIMOJI KEIGO）

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・
研究員

研究者番号：20348931

(2)研究分担者

(3)連携研究者