

平成 30 年 6 月 27 日現在

機関番号：82729

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461843

研究課題名(和文) 3T装置MRSによる小児脳内代謝物・神経伝達物質の脳・小脳での定量

研究課題名(英文) MRS quantification of brain metabolites and neurotransmitters in the pediatric cerebrum and cerebellum by 3T scanner

研究代表者

相田 典子 (Aida, Noriko)

地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター(臨床研究所)・臨床研究所・部長

研究者番号：20586292

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：3T装置1H-MRSを用いて神経伝達物質(GABA、グルタミン酸)を含む脳代謝物を基底核部・半卵円中心・小脳で定量計測し、年齢変動と神経疾患との関連を明らかにし早期診断や治療効果判定に応用することを目的とした。定量解析はのべ2417症例7079部位で、MEGA-PRESS法GABA解析はのべ405症例734部位で、同意を得たボランティア27名のうち25名でMRSを取得できた。

未解明の新生児脳代謝物の特徴の一部と、新生児低酸素性虚血性脳症とGABA代謝異常症でのMRSの有用性を明らかにした。代謝物異常からの病態の検討、小脳の代謝物変化と発達の関連を明らかにすることが今後の課題である。

研究成果の概要(英文)：We performed quantitative 1H-MRS measurement of pediatric brain metabolites including neurotransmitters (GABA, glutamate) in the basal ganglia, centrum semiovale and cerebellum using a 3T scanner. Our purpose was to aim early diagnosis and evaluation of therapeutic effect of diseases by clarifying the relationship among brain metabolites concentration, age change and neurological disorders.

We did MRS analysis in a total of 2417 cases, 7079 sites, and MEGA-PRESS GABA analysis a total of 405 cases 734 sites. The analysis was obtained in 25 out of 27 volunteers with written consent. We published some of unknown changes of newborn brain metabolites. We reported powerful predictability of metabolite concentrations in perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy and usefulness of MRS for GABA metabolism disorders. We aim the clarification of disease condition by each metabolite's abnormality and the relationship between children's development and their cerebellar metabolite's changes.

研究分野：放射線診断学

キーワード：MRS 脳内代謝物 神経伝達物質 GABA newborn infant 新生児低酸素性虚血性脳症 1H-MRS

1. 研究開始当初の背景

発達遅滞・発達障害、てんかん患児などに代表されるように、神経症状を示しながら MRI などの通常の画像診断では明らかな異常を認めないことはしばしば経験される。その病態を解明するために、MRI 装置を用いて詳細な部分体積計測、拡散強調像を用いた手法での計測などが試みられているが、未だに解明は不十分である。MR Spectroscopy(MRS)は臨床 MRI 装置を用いて直接 in Vivo の脳内代謝物を測定できる手法であり、新生児仮死の予後予測に関する Meta-analysis でも前述の指標よりも有用という報告がされている。研究代表者の所属する神奈川県立こども医療センター放射線科では、神経疾患の疑いの患児、早産児退院前スクリーニング MRI 全例にルーチンで大脳(基底核部と白質)、小脳での ¹H-MRS が取得されており、定量解析だけでもこれまでに約 2000 症例以上の実績があり、MRS が様々な病態の診断に成果を上げていた。また、代謝物濃度の確立していない出生予定日前の早産児に関し、予定日より約 10 週間前の修正 30 週前後から新生児期にかけての詳細な代謝物濃度変化を報告した実績があった。

2. 研究の目的

3T 装置 ¹H-MRS を用いて、小児脳内の神経伝達物質 (GABA、グルタミン酸) を含む脳内代謝物を大脳基底核部 (灰白質)・半卵円中心(白質)と小脳で定量計測し、発達による年齢的変動を明らかにする。また、様々な病態での特徴があるかどうかを検討し、神経伝達物質・代謝物の異常と神経症状、疾患の関連を明らかにすることで、早期診断や治療効果判定に応用することを目的とする。同時に、小児の発達や病態における小脳機能の影響を解明することを目指す。具体的には、GABA 濃度の正常範囲を含む大脳・小脳での脳内代謝物の年齢別変化と、発達障害や各種疾患で各脳内代謝物濃度に異常があるかどうか、部位別変化があるかどうかを明らかにする。それらの解析から特定の疾患の早期診断に有用な指標となりうる代謝物の変化を解明する。また神経症状、重症度と部位別代謝物濃度異常の関連を解明する。

3. 研究の方法

(1) 神経症状・疾患のある患児の MRI 検査時に大脳 (基底核部と半卵円中心)、小脳から short TE 法による ¹H-MRS を取得しグルタミン酸 (Glu) を含む脳内代謝物、N-アセチルアスパラギン酸 (NAA)、コリン (Cho)、クレアチン (Cr)、ミオイノシトール (mIns)、グルタミン (Gln) などを定量し、同意を得た患児 (100 名以上) に MEGA-PRESS 法を用いて脳内 GABA 定量を行う。¹H-MRS の取得は神奈川県立こども医療センター設置の臨床機 MAGNETOM Verio 3T を使用、32

チャンネル頭部コイルを用いて行う。グルタミン酸と NAA、Cho、Cr 等の脳内代謝物の定量には当院が従来から使用している MRS シーケンス (Single Voxel, PRESS 法 TR5000, TE30, シミングを入れて約 5 分) にて、LC Model を用いて定量解析を行う。取得部位は 1 患者につき、基底核部 (深部灰白質)、半卵円中心 (白質) と小脳の 3 カ所を原則とする。MRI の異常所見部位で適宜追加の MRS 取得を行う。取得部位の voxel size は患児の脳と解剖学的部位の大きさに合わせた最大のものとする。GABA の測定には通常の ¹H-MRS に加えて同意を得た患者ではさらに MEGA-PRESS 法を用いる。

(2) 同時進行で同意を得て健常ボランティアから同じ 3 カ所で MRS 定量データを取得 (15 才以下 30-40 名を目標とする) し、結果的に異常なしと診断された臨床例と合わせて、年齢別、解剖学的部位別の脳内代謝物変化を明らかにする。

(3) 異常値を示した代謝物から臨床症状との関連を検討するアプローチと、神経症状・疾患から MRS データを検討するアプローチの双方を行い、小児・新生児神経学専門家とともに総合的に臨床症状、重症度、臨床データと神経伝達物質・脳内代謝物の大脳・小脳各部位との関連を検討し、病態との関わりを解明する。

4. 研究成果

(1) ¹H-MRS 定量解析は小児神経科および新生児科の患児を中心にのべ 2417 症例、7079 部位で行った。同意を得た MEGA-PRESS 法による GABA 解析は、のべ 405 症例、734 部位で行うことができた。

(2) 自然睡眠での撮像を目指す乳幼児を含むボランティアは、計 27 名から同意を得て 25 名で MRS を取得できた。そのうち 24 例で MEGA-PRESS 法にて GABA を計測でき、通常の MRS 解析部位数は 74、MEGA-PRESS 法 GABA は 48 ヶ所であった。(ただし研究期間前年度に先行して行っていたボランティア検査を合わせると通常 MRS 計 34 例、MEGA-PRESS 法 GABA は 33 例にてデータを取得した)

嫌気性解糖の指標で通常は病的状態で検出される乳酸は、MRI 所見と経過観察で異常のない新生児期においても、正常ボランティアの乳幼児と小児に比べて有意に高いこと (図 1) を多数例の新生児解析データより明らかにした (雑誌論文)。

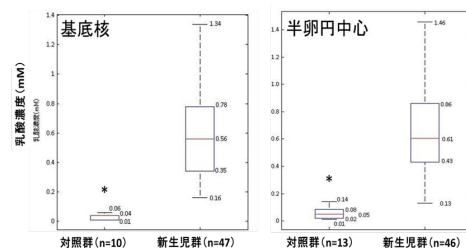


図 3. 基底核および半卵円中心における乳酸濃度。* < 0.001.

GABA 濃度の正常変化では、新生児脳においては基底核部 (BG) 小脳ともに乳幼児期以降と比べて低いこと (図 2) を明らかにした (雑誌論文)

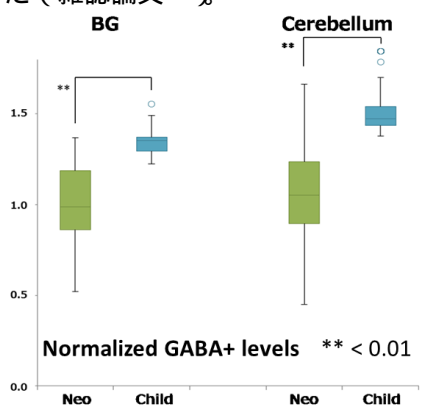


図 2

(3) 神経症状、疾患からのアプローチでは、先行研究からデータを蓄積してきた周産期の低酸素性虚血性脳症 (新生児仮死) の生後 96 時間以内 (早期) の MRS 定量値と 7-14 日の定量値の変化と予後予測能を検討した。予後不良例では早期から NAA、Cr の絶対値濃度が低下しており、7-14 日では更に低下する傾向にあり予後予測能が非常に高いこと、Lac と Glu+Gln 高値は早期のみで予測能が高いが、異常高値はしばしば一過性であり、その後は下がることを明らかにした。GABA 代謝異常症に関しては、各々疾患は非常に稀であるが、診断、経過観察においてかなり有用である可能性を明らかにした。その他の稀な代謝疾患 (脳クレアチン欠乏症、メチルマロン酸血症) においては MRI では診断困難であるが MRS の有用性が高いことを報告した。

代謝物異常からのアプローチに関しては十分な検討が行えなかった。NAA 低値は様々な中枢疾患で報告され神経細胞機能低下を示唆するとされているが、Cho 低値や mIns 高値あるいは低値を示す病態が散見されたため今後の課題として検討していきたい。また、小脳代謝物と高次機能を含めた長期発達予後に関しても検討していきたい。

<引用文献>

Thayyil S, Chandrasekaran M, Taylor A, Bainbridge A, Cady EB, Chong WK, Murad S, Omar RZ, Robertson NJ. Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2010 Feb;125(2): e382-95.

Tsuji M, Aida N, Obata T, et al. A new case of GABA transaminase deficiency facilitated by proton MR spectroscopy. *J Inher Metab Dis*. 2010 Feb;33(1):85-90.

Tomiyasu M, Aida N, et al. Monitoring the brain metabolites of children with acute encephalopathy caused by the H1N1 virus responsible for the 2009 influenza

pandemic: a quantitative in vivo 1H MR spectroscopy study. *Magn Reson Imaging*. 2012 Dec;30(10):1527-33

Tomiyasu M, Aida N, Obata T, et al. Neonatal Brain Metabolite Concentrations: an In Vivo Magnetic Resonance Spectroscopy Study with a Clinical MR System at 3 Tesla. *PLOS ONE* 2013Nov;8(11) : e82846

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 5 件)

Shibasaki J, Aida N, Morisaki N, Tomiyasu M, Nishi Y, Toyoshima K. Changes in brain metabolite concentrations after neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Radiology* 査読有 Published Online:Jun 12 2018

<https://doi.org/10.1148/radiol.2018172083>

相田典子、小児の中核神経画像 Update: 1 H-MR スペクトロスコピー (MRS) 小児科診療 81 巻 8 号 査読なし 印刷中 2018

Ichikawa K, Tsuji M, Tsuyusaki Y, Tomiyasu M, Aida N, Goto T. Serial Magnetic Resonance Imaging and 1H-Magnetic Resonance Spectroscopy in GABA Transaminase Deficiency: A Case Report. *JIMD Rep*. 査読有 2018. pp.1-6 doi: 10.1007/8904_2018_95.

Tomiyasu M, Aida N, Shibasaki J, Umeda M, Murata K, Heberlein K, Brown MA, Shimizu E, Tsuji H, Obata T. In vivo estimation of gamma-aminobutyric acid levels in the neonatal brain. *NMR Biomed*. 査読有 2017 Jan;30(1);e3666. doi: 10.1002/nbm.3666.

Tomiyasu M, Aida N, Shibasaki J, Tachibana Y, Endo M, Nozawa K, Shimizu E, Tsuji H, Obata T. Normal lactate concentration range in the neonatal brain. *Magn Reson Imaging*. 査読有 2016 Nov;34(9);pp.1269-1273. doi: 10.1016/j.mri.2016.07.006.

(学会発表)(計 22 件)

Noriko Aida, Moyoko Tomiyasu. MRI/S to Study Metabolic Signatures of Early Brain Development & Disease ISMRM2018, 2018

Noriko Aida, Moyoko Tomiyasu, Yuta Fujii, Kazushi Ichikawa, Yu Tsuyusaki,

Megumi Tsuji, Tomohide Goto, Brain MRI and MRS finding in GABA metabolism disorders, 12th Asian-Oceanian Congress of Neuroradiology / Symposium Neuroradiologicum 2018, 2018

相田典子, Pediatric Neuroradiology is fun!, 第3回宮崎フェニックス神経画像研究会、2018

藤井裕太、相田典子、野澤久美子、藤田和俊、平山麻利子、山本亜矢子、市川和志、後藤知英、特徴的MRI・MRS所見が診断に有用であったVigabatrin toxicityによる脳症の1例、第47回日本神経放射線学会、2018

相田典子、小児脳へのMRSへの応用、第10回Neuroimaging Refresher Club、2017

富安もよこ、In vivo brain MRS for clinical use、第45回日本磁気共鳴医学会大会、2017

富安もよこ、相田典子、立花泰彦、柴崎淳、友滝清一、佐藤公彦、草切孝貴、村本安武、鈴木悠一、清水栄司、小島隆行、早産児の脳内代謝物濃度とDKI解析値との関連性、第45回日本磁気共鳴医学会大会、2017

富安もよこ、相田典子、柴崎淳、梅田雅宏、村田勝俊、Keith Heberlein、Mark A. Brown、清水栄司、辻比呂志、小島隆行、Edited MRS法を用いたin vivo 新生児脳のGABA信号の定量化、第29回臨床MR脳機能研究会、2017

相田典子、1H-MRSの小児神経代謝疾患への応用、厚労科研和田班研究発表会、2017

相田典子、富安もよこ、花川純子、野澤久美子、平山麻利子、藤井裕太、室谷浩二、メチルマロン酸血症新生児期のMRI、MRS所見、第46回日本神経放射線学会、2017

富安もよこ、相田典子、柴崎淳、友滝清一、佐藤公彦、草切孝貴、村本安武、鈴木悠一、他、早産児の新生児期における脳内代謝物濃度/脳容積とその予後との関連性、第44回日本磁気共鳴医学会大会、2016

柴崎淳、豊島勝昭、相田典子、西悠里、森崎菜穂、プロトンMRスペクトロスコピーを用いた脳内代謝物絶対値測定 新生児仮死・低酸素性虚血性脳症での予後予測性、第52回日本周産期・新生児医学会学術集会、2016

Moyoko Tomiyasu、Noriko Aida、Jun Shibasaki、Katsutoshi Murata、Keith Heberlein、Mark A. Brown、Eiji Shimizu、

Hiroshi Tsuji、Takayuki Obata、Estimation of in vivo γ -aminobutyric acid (GABA) levels in the neonatal brain, ISMRM2016 国際MRI学会、2016

Noriko Aida、Jun Shibasaki、Moyoko Tomiyasu、Yuri Nishi、Naho Morisaki、Takeo Fujiwara、Katsuaki Toyoshima、Takayuki Obata、Absolute metabolite concentration of Creatine in the deep gray matter measured using short echo 1H-MRS predict long-term prognosis of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy as excellent as NAA concentration, ISMRM2016 国際MRI学会、2016

Noriko Aida、Moyoko Tomiyasu、Kumiko Nozawa、Mikako Enokizono、Yuta Fujii、Yu Tsuyusaki、Tomohide Goto、Takayuki Obata、Takahito Wada、Brain MRI and 1H-MRS findings in Japanese patients with Creatine transporter deficiency, 第10回アジアオセアニア神経放射線学会 AOCNR2015, 2015

Noriko Aida、Moyoko Tomiyasu、Kumiko Nozawa、Mikako Enokizono、Yuta Fujii、Yu Tsuyusaki、Tomohide Goto、Takayuki Obata、1H-MR Spectroscopy in the diagnosis and disease monitoring for pediatric CNS disorders, 第10回アジアオセアニア神経放射線学会 AOCNR2015, 2015

富安もよこ、相田典子、柴崎淳、佐藤公彦、草切孝貴、鈴木悠一、村本安武、野澤久美子、清水栄司、小島隆行、辻比呂志、In vivo ^1H -MRSによる新生児脳内GABAレベルの測定、第43回日本磁気共鳴医学会、2015

榎園美香子、相田典子、富安もよこ、藤井裕太、野澤久美子、佐藤睦美、後藤知英、鈴木悠一、村本安武、草切孝貴、佐藤公彦、MRSでの著名な乳酸上昇のみがインフルエンザ脳症の所見として認識できたAlexander病の1例、第43回日本磁気共鳴医学会、2015

相田典子、富安もよこ、榎園美香子、野澤久美子、藤井裕太、露崎悠、後藤知英、小島隆行、和田敬仁、脳クレアチン欠乏症のMRI/MRS所見の検討、第43回日本磁気共鳴医学会、2015

相田典子、富安もよこ、小島隆行、先天性小児神経疾患代謝疾患の診断、経過観察における1H-MRSの有用性、第42回日本磁気共鳴医学会大会、2014

②富安もよこ、相田典子、野澤久美子、佐藤公彦、草切孝貴、村本安武、鈴木悠一、立花泰彦、松澤大輔、辻比呂志、清水栄司、小島

隆行、In Vivo ¹H-MRS による新生児の脳内
乳酸濃度、第 42 回日本磁気共鳴医学会大会、
2014

②Noriko Aida, Moyoko Tomiyasu, Kumiko
Nozawa, Yuta Fujii, Mikako Enokizono,
Takayuki Obata, Sumimasa Yamashita,
Utility of ¹H-MRS in the diagnosis and
disease monitoring for pediatric CNS
disorders, 20th Symposium
Neuroradiologicum, 2014

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)
該当なし

取得状況 (計 0 件)
該当なし

〔その他〕

ホームページ等
該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

相田 典子 (AIDA, Noriko)
地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈
川県立こども医療センター・臨床研究所・
部長
研究者番号 : 20586292

(2) 研究分担者

富安 もよこ (TOMIYASU, Moyoko)
国立研究開発法人量子科学技術研究開発機
構・放射線医学総合研究所 分子イメージ
ング診断治療研究部・主任研究員
研究者番号 : 10443079

柴崎 淳 (SHIBASAKI, Jun)
地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈
川県立こども医療センター・臨床研究所・
医長
研究者番号 : 70725449

露崎 悠 (TSUYUSAKI, Yu)
地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈
川県立こども医療センター・臨床研究所・
医長
研究者番号 : 70725449

後藤 知英 (GOTO, Tomohide)
地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈
川県立こども医療センター・臨床研究所・
部長
研究者番号 : 50317179

(3) 連携研究者

小坂 仁 (OSAKA, Hitoshi)

自治医科大学・医学部・教授
研究者番号 : 90426320

小畠 隆行 (OBATA, Takayuki)
国立研究開発法人量子科学技術研究開発機
構・放射線医学総合研究所 分子イメージ
ング診断治療研究部・チームリーダー
研究者番号 : 00285107