HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	脳機能評価における定量MRI指数の探索研究［全文の要約］
Author(s)	北川, 真歩
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医理工学)
Dissertation Number	甲第16472号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95863
Type	doctoral thesis
File Information	Kitagawa_Maho_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文（要約）

脳機能評価における定量 MRI 指数の探索研究

(Development and Application of Quantitative MRI Indices for Advancing Brain Function Evaluation)

2025 年 3 月

北 海 道 大 学

Maho Kitagawa

北川 真歩

諸言

脳磁気共鳴画像（Magnetic Resonance Imaging、MRI）は、中枢神経疾患の診断や経過観察において広く用いられる画像診断法であり、脳の解剖学的構造から機能的情報まで幅広いデータを取得することができる。また MRI 検査は電離放射線や放射性医薬品を用いない非侵襲的検査のため繰り返しの観察に適している。さらに優れた組織コントラストをもつ MRI は、臨床において、疾患に伴う組織の変化を評価するために必要不可欠な検査である。疾患で生じる組織構造の変化は患者の状態を正確に把握する手がかりとなりうる。

臨床において、認知機能検査や日常生活機能の評価は、疾患に伴う認知機能や生活動作パフォーマンスの変化を定量的に測定するため用いられる。認知機能スコアや機能回復スコアは、疾患の重症度や治療効果、患者の社会復帰などを評価する上で非常に重要である。さらに健常人においても、個々の認知機能パフォーマンスを把握することで健康の維持や業務のエラーを低減できる可能性がある。

一般に、認知機能スコアや機能回復スコアを得るには、被験者の協力が必要となるが被験者の年齢や疾患の状態によっては協力が難しい場合もある。また検査結果は検査実施者の経験などに左右される可能性もある。そこで我々は、タスクを必要としない脳 MRI 指標は、患者・健常人における認知機能パフォーマンスや身体機能状態を示唆する代替指標となりうると仮説を立てた。本研究の目的は、疾患と健常、2 つの状態において MRI 指標が各状態のパフォーマンスを表す指標となりうるか調査することであった。第一章では神経学的後遺症をもつ亜急性期から慢性期の外傷性脳損傷（Traumatic Brain Injury、TBI）における MRI 指標と認知機能との関係性、第二章では自己幹細胞移植療法に伴う虚血性脳卒中患者の MRI 指標と機能回復との関係性について調査した。第三章では健常人において非定常的かつ短期的夜間覚醒下の MRI 指標と認知機能パフォーマンスの関係性について調査した。

第一章
外傷性脳損における WB-MRSI を用いた脳温と認知機能の関係性評価

1.1 緒言

頭部に突然強い衝撃が加わることで生じる TBI は全世界における重要な公衆衛生上の課題である。TBI 後には短期もしくは長期の後遺症として記憶や注意、処理速度、実行機能など認知障害が生じ、特に中等度から重度の TBI 患者では慢性期においても認知機能障害が持続することが報告されている一方で、軽度から中等度 TBI 患者の長期転帰は過小評価される可能性がある。コンピューター断層撮影（Computed Tomography、CT）や MRI は TBI の診断に高い有用性を示す。特に組織コントラストに優れる MRI は、TBI の主要な合併症であるびまん性軸索損傷の評価などに用いられる。また脳内の代謝物を評価するプロトン MR スペクトロスコピー（Proton MR Spectroscopy, ^{1}H-MRS）を用いた研究では軽度から中等度の TBI における脳内代謝産物比 Choline（Cho）/ N-acetyl aspartate（NAA）と認知能力との相関が報告された。脳内主要代謝物はエネルギー代謝に関与すると考えられてい

るため、エネルギー代謝や脳血流など複数の因子に影響を受ける脳温は脳の状態をより良く表す包括的指標となる可能性がある。本研究の目的は、脳代謝物から算出した脳温が TBI の認知機能スコアを反映する指標となるか検討することであった。

1.2 実験方法

軽度から重度までの男性 TBI 患者 8 名を対象に 3T MRI 装置を用いて全脳 MR スペクトロスコピー画像（Whole Brain MR Spectroscopic Imaging、WB-MRSI）撮像を行った。さらに認知機能パフォーマンスを評価するため Paced Auditory Serial Addition Test（PASAT）を含む認知機能検査を実施した。認知機能スコアは年齢で補正を行った。また TBI 患者群と比較を行うため、年齢・性別をマッチさせた健常成人 15 例を対象に、TBI 群同様、WB-MRSI 撮像を行った。自動解析ツール MIDAS を用い WB-MRSI から全脳における代謝物比マップ（NAA/Cr、Cho/Cr）と各代謝物から計算された脳温マップ（T_{NAA}、T_{Cho}、T_{Cr}、T_{AWC}）を再構成し、各マップの脳実質部から最頻値を抽出した。TBI 群と健常群の脳温を比較するためスチューデントの t 検定を、TBI 群における脳温と認知機能スコアの関係性を調査するため偏相関解析を行った。

1.3 結果

健常群と比べ TBI 群では算出した 4 種の脳温すべてで有意に温度が低下した。また TBI 群において脳温 T_{NAA} と認知機能スコア 2s-PASAT との間に有意な強い正の相関が示された。他の脳温指標・脳主要代謝物比と認知機能スコアとの間の有意な相関は見られなかった。

1.4 考察

過去の研究では、TBI 患者における酸素とグルコースの代謝低下が報告されている。くわえて酸素やグルコースを組織に運搬する脳血流（Cerebral Blood Flow、CBF）も外傷性脳損傷により低下することが報告されている。脳の主要なエネルギー源であるグルコースは好気的代謝に利用され、産生されたエネルギーのうち 40%は ATP 合成に、60%は熱産生に利用される。よって本研究で観察された TBI 群における有意な脳温の低下は、酸素やグルコースの代謝低下を反映する可能性がある。また今回、脳温 T_{NAA} と有意な相関を示した 2s-PASAT は連続的に 2 秒間隔で提示される数字を順次暗算で足し、答えるテストであり、被検者の情報処理能力や注意力、集中力を反映する。したがって 2s-PASAT と脳温との相関は、脳温の低下により認知機能パフォーマンスが低下することを示唆するものである。また本研究では、4 種の脳温計算方法のうち T_{NAA} で他の方法よりも優れた性能を示した。この結果には、ニューロンマーカーである NAA は、比較的ピークが大きいため信号を簡単に分離できることが影響している可能性がある。

1.5 結論

脳代謝物から算出できる脳温は、脳代謝物の情報以外にエネルギー代謝や脳血流などさまざまな脳の状態を反映する包括的な指標となりうるかもしれない。また脳温は認知機能検査が難しい患者において認知機能パフォーマンスを把握する代替手法となる可能性

がある。

第二章
定量的 MRI 法を用いた自己幹細胞移植に伴う
虚血性脳卒中の脳組織評価および機能回復予測

2.1 緒言

世界的な死亡原因の第 1 位かつ長期後天性障害の原因の第 1 位である脳卒中は、患者の離職などによる生産性損失により社会に重大な経済的負担を与える。脳卒中のうち脳内の動脈が閉塞することで起こる虚血性脳卒中の治療は、組織プラスミノーゲンアクチベータを用いた血栓溶解療法または機械的血栓除去術が主である。しかしこれら再灌流療法を受けた患者の半数以上に神経学的欠損が残ることが報告されている。長期にわたる脳損傷を引き起こす虚血性脳卒中の新たな治療法である自家幹細胞移植療法は患者に機能回復を促す可能性がある。しかし幹細胞が組織の回復を促すメカニズムの評価には生検が必要になるため実施が難しく、代わりに患者に負担の少ない繰り返し観察できる技術が求められる。本研究の目的は幹細胞療法に伴う脳組織の変化を、最新の定量的 MRI 法である拡散尖度画像（Diffusional Kurtosis Imaging、DKI）と導電率イメージング（Electric Properties Tomography、EPT）を用いて評価することであった。DKI は組織の微細構造の複雑さを、EPT は組織におけるナトリウムイオン濃度とその移動率を反映すると考えられている。

2.2 実験方法

片側亜急性期脳梗塞かつ幹細胞移植療法を施行した患者 6 例を対象に入院時から治療 1 年後までの間で計 5 回、3T-MRI 装置を用いて DKI と EPT の撮像を行った。また MRI 撮像と同時点において、患者の機能回復度合いを評価した。DKI から平均拡散率（MD)、異方性度（FA)、平均尖度（MK）マップを、EPT から導電率（σ）マップを再構成した。各マップにおいて、運動を司る脳領域の中心前回（PrCG）と中心後回（PoCG）の同側と対側の平均値を取得した。また梗塞部の同側・対側からも各マップの平均値を取得した。MRI 指標の組織局所的変化はウィルコクソンの符号順位検定、経時的変化はフリードマン検定とウィルコクソンの符号順位検定で評価した。また入院時における MRI 指標から治療 1 年後の機能回復度合いを予測可能か、ピアソン相関解析を用いて評価した。

2.3 結果

ほとんどの時点で、同側の PrCG と PoCG の MK と FA は対側より有意に低く、MD と σ は有意に高いことが示された。梗塞部においても同様の結果を示した。幹細胞療法に伴う組織の時系列変化の評価では、同側 PrCG においての MK と FA は時間とともに有意に減少し、MD は有意に増加した。σ は時間による有意な変化を示さなかった。同側 PoCG でも同側 PrCG と同様の傾向がみられたが、MK では有意な変化が見られなかった。また入院時の MD、FA、σ は、幹細胞移植 12 か月後の患者の機能回復スコアと有意な相関を示した。

2.4 考察

虚血性脳卒中発症後に生じる血管原性浮腫は血液脳関門（BBB）の破壊を特徴とす

る。また虚血性障害により細胞の収縮や壊死、不可逆的な神経細胞損傷も生じる。よってほとんどの時点において観察された同側の MD 上昇と FA・MK の低下は病変部で生じる細胞消失や脱髄、軸索損失による細胞外空間の増加の影響を反映すると考えられる。また同側部における σ の有意な増加は Na^+/K^+ ATPase の乱れによる細胞内空間への Na^+流入と、BBB 損傷による血液から組織への Na^+の移動を示唆する。また本研究で見られた同側部における有意な DKI 指標の時間的変化は虚血による細胞消失や脱髄、軸索損失による細胞外空間の増加によるものと考える。一方、梗塞部で MRI 指標の有意な時間に関連した変化が見られなかったのは、幹細胞治療効果により細胞壊死や神経細胞の喪失の影響が抑えられた可能性がある。また今回、術前の DKI、EPT 指標と治療 12 か月後の機能回復スコアは有意な相関を示した。本研究でみられた相関は入院時の時点で病変部の傷害が少ない組織ほど機能回復度合いが高くなる可能性を示唆するものである。

2.5 結論

MRI 指標は幹細胞移植療法に伴う組織の変化の評価に有用であるかもしれない。本研究では術前の DKI、EPT 指標が治療 1 年後の機能的転帰を推定できる予測指標となりうる可能性を示唆した。

第三章
定量的 MRI 法を用いた短期的夜間覚醒が脳に与える影響の評価

3.1 緒言

2019 年、COVID-19 の拡大を皮切りに増加した国際会議のオンライン開催は、開催国と時差のある国からの参加者に夜間勤務を強いる場合がある。夜間業務は、通常、身体が休息するする夜の時間帯に仕事を行うため、非定常的な夜間覚醒は概日リズムの乱れに繋がり、眠気や疲労によるパフォーマンス低下など時差ぼけのような症状をきたす。一般に、通常勤務と比べ睡眠が障害されやすい夜間勤務では注意力や集中力、作業記憶などの認知能力が低下することが知られている。タスクを介さない安静状態における脳の自発的活動を評価する安静時機能 MRI（resting-state functional MRI、rs-fMRI）研究では、夜間勤務者において rs-fMRI 指標が認知機能パフォーマンスや心理的ストレスなどと相関することが報告されている。また脳における主要な抑制性神経伝達物質である Gamma-Amino Butyric Acid（GABA）は睡眠時間が短い潜在性の不眠症群において有意に低下することが報告された。このように慢性的な睡眠不足が脳代謝物や機能的結合性に与える影響は報告があるが、短期的夜間業務が脳に及ぼす影響については調査が未だ不十分である。本研究の目的は短期的夜間覚醒が脳に与える影響について定量的 MRI 法を用いて調査することであった。

3.2 実験方法

国際オンライン会議の参加などにより非定常的かつ短期的夜間覚醒を行うことに

なった健常成人 14 名を対象に短期夜間覚醒、日中業務の前後で 3T-MRI 撮像と認知機能検査を実施した。14 名のうち同意の取得できた 7 名で就寝の前後、また実際の時差ぼけの前後でも同様の評価を行った。MRI 撮像では拡散テンソル画像（Diffusion Tensor Imaging、DTI）、^{1}H-MRS、rs-fMRI を撮像し、各画像から modified index for diffusion tensor image analysis along the perivascular space（mALPS）値、脳代謝物比 GABA/ Glutamate + Glutamine（Glx）、機能的結合（Functional Connectivity、FC）を算出した。各条件下における指標の比較には対応のある t 検定、MRI 指標と認知機能の関係性は偏相関解析を用いて評価した。

3.3 結果

短期夜間覚醒後に主観的な眠気の指標であるカロリンスカ眠気尺度（Karolinska Sleepiness Scale、KSS）が有意に増加した一方、認知機能スコアの処理速度指数（Processing Speed Index、PSI）が有意に低下した。また MRI 指標の mALPS 値は夜間覚醒後に有意に低下し、FC は夜間勤務や時差ぼけで影響を受けると報告のある領域デフォルトモードネットワーク（Default Mode Network、DMN）領域と各脳領域との間で有意な変化を示した。これらの指標は日中業務や就寝条件では変化しなかった。また本研究では夜間覚醒条件下において、KSS と FC 間で有意な相関が示された。

3.4 考察

本研究で観察された主観的眠気の指標 KSS の夜間覚醒後の増加は夜間覚醒の睡眠不足により眠気が増加したことを示す。また夜間勤務後、有意に低下した PSI はウェクスラー成人知能検査のスコアである。過去には交代勤務群における有意な PSI 低下が報告されておりこれは今回の結果と一致する。MRI 指標においては、側脳室レベルにおける血管周囲腔に沿った水の拡散能を示す mALPS が夜間覚醒後に有意に低下した。これまでにマウスやヒトで、睡眠中の CSF 流入量は覚醒時よりも多いことが示されている。本研究で見られた mALPS 値の有意な低下は、非定常的かつ短期的夜間覚醒により脳内のクリアランス機能が低下する可能性を示唆する。さらに脳活動パターンの類似性を示す FC においても、夜間業務条件下で有意な変化がみられた。今回、各脳領域と有意な変化を示した DMN 領域は、安静時において協調的に自発的な神経活動を行う領域であり、夜間勤務群や時差ぼけ群でその活性が変化することが報告されている。本研究における FC の変化は睡眠が妨げられると特異的に活性もしくは非活性化する領域を、また FC と KSS との間の有意な相関は夜間業務による眠気の増加を反映すると考えられる。

3.5 結論

本研究では、非定常的かつ短期的夜間覚醒がグリンパティックシステムの活動や神経の自発的活動、認知機能パフォーマンスに影響を及ぼす可能性を示唆する。