

脳の疾患に挑む

牧 敦
Maki Atsushi

越智 久晃
Ochi Hisaaki

木口 雅史
Kiguchi Masashi

現代のQoLを語るときに、脳の疾患を無視することができない状況となってきている。医療技術や生活習慣の向上とともに、さまざまな疾患への対処ができるようになってきたが、心の座である脳の疾患については、人類は有効な手段を持ち合わせていない。今後、この大きな社会的課題に取り組み、世界発展に貢献するために、脳疾患に対応したソリューション開発に挑戦している。そのためには、

140億個もの神経細胞が互いに数千の結合をしている複雑な神経回路の意味をひもといていくことが重要となる。日立は、この課題に対して脳神経の機能と構造・行動を観測する技術を集約し、脳内の現象理解とモデル構築により、臨床現場においての有効性を評価する取り組みを進めている。

1. はじめに

近年、医療技術の進歩に伴い、世界の疾患の現状を把握する考え方として、罹(り)患率や死因率だけでなく、罹患後の生活への影響度を加味したDALY (Disability-adjusted Life-years) 統計^{1), 2)}を用いる方法が注目されている。WHO (World Health Organization: 世界保健機関) 統計から作成したDALY統計値を図1に示す。ここでは、

成長著しい中上位所得国の2000年および2012年の値と、世界全体の未来の姿と考えられる高所得国の2012年のDALY統計を示す。

DALY統計は、わが国では障害調整生存年と呼ばれ、近年若干の修正は加えられているが、基本的には(死亡数×標準寿命までの年数) + (疾病数×疾病ごとの重み×死亡あるいは快癒までの年数) で求められる。

このDALY統計を健康に起因する狭義のQoL (Quality of Life: 生活の質) の指標として考えると、精神疾患や脳疾患(以下、「脳疾患」と記す。)がQoLへいかに大きな影響を与えているかが分かる。また、DALY統計の推移から、経済発展とともに顕著に増加している疾患は、脳疾患・新生物・循環器疾患・筋骨格疾患となっていることが分かる。脳疾患の経済的負荷を直接医療費・直接非医療費・間接費から分析したデータを基³⁾、各国のGDP (Gross Domestic Product) で試算すると約440兆円程度となる。この数字は、全GDPの約5%程度に相当する。

今後、この大きな社会的課題に向けて、予防や治療を創出していくためには、脳を科学的に理解する技術が必須である。本稿では、日立グループが臨床機関と連携し、脳の理解に向けて進めている技術開発の現状と将来展望について述べる。

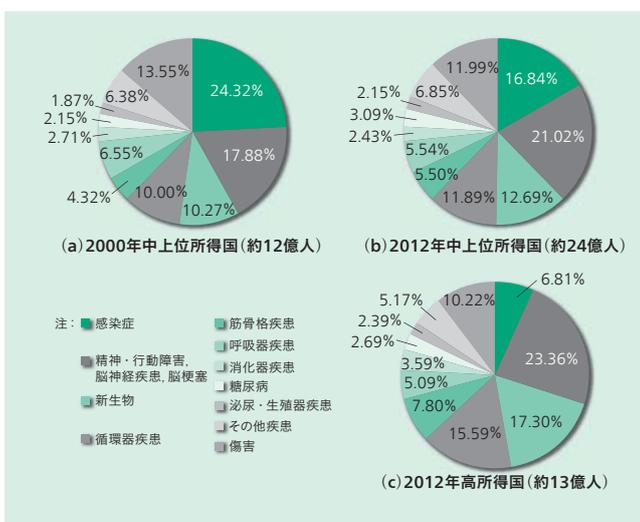


図1 | 世界のDALY統計

健康障害の原因別のDALY (Disability-adjusted Life-years) 統計を世界銀行の分類による所得群別に示す。ただし、通常脳梗塞は循環器疾患に分類されているが、今回は脳疾患の分類とした。

2. 脳疾患早期診断向けMRI計測技術

2.1 MRI計測技術

MRI (Magnetic Resonance Imaging) は、核磁気共鳴現象を利用した画像診断装置である。X線CT (Computed Tomography) と比較すると、放射線被ばくがないうえ、形態情報に加えて生体機能情報を得られることが特長である。一般にMRI装置のSN (Signal-noise) 比は静磁場強度に比例し、近年、3テスラ以上の高磁場MRIが開発され、高分解能・高コントラストの画像描出が可能となり、MRIの性能が急速に向上している (図2参照)。

先進国を中心とした高齢化社会では、パーキンソン病やアルツハイマー病などの脳神経変性疾患の急増への対応が重要課題となっている。他の重要疾患と同様に、脳神経変性疾患も早期発見・早期治療導入によって予後は大きく改善する。しかし、脳神経変性疾患は、発症初期の身体的な症状が類似している疾患が多く、これまでは、脳が大きく形態変化しているMRI所見で診断していたため、病気が進行した状態でしか鑑別診断することができなかった。このため、早期に鑑別する診断技術が求められている。

本章では、脳神経変性疾患の早期診断を目的に開発したMRIの診断アプリケーションとして、拡散尖(せん)度画像化技術(DKI: Diffusion Kurtosis Imaging)、および、定量的磁化率マッピング技術(QSM: Quantitative Susceptibility Mapping)について述べる。

2.2 DKI

水分子の拡散現象を利用して生体組織の性質を画像化するMRIの診断アプリケーションとしては、これまでも拡散強調画像(DWI: Diffusion Weighted Image)が脳梗塞や腫瘍の診断で用いられ、高い有用性が示されてきた。DWIでは、分子拡散の遷移確率密度分布を正規分布と仮



図2 | 3テスラ超電導MRI装置

3テスラ超電導MRI (Magnetic Resonance Imaging) 装置TRILLIUM OVAL (株式会社日立メディコ)の外観を示す。ポア幅(74 cm)のオープン性と、4チャンネル独立送信による高画質を両立している。

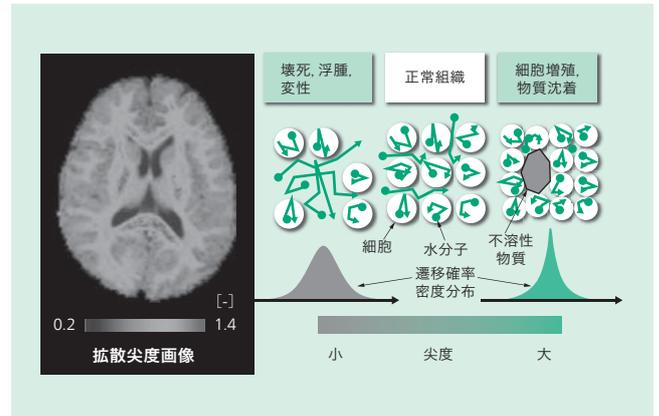


図3 | DKI (Diffusion Kurtosis Imaging) の概要

拡散尖度画像の例を示す。脳神経変性疾患の早期診断をめざし、疾患初期の微小な構造の変化を捉える技術を開発している。

定して求めた拡散係数を主な診断指標としているのに対し、近年、非正規分布を仮定した解析方法が、生体組織の微細構造による制限拡散を強く反映するものとして注目されている。これは、病気による微細構造の僅かな変化を鋭敏に捉えられると期待されるためである。

DKIは、水分子の拡散運動が組織構造によって制限される度合いを、遷移確率密度分布の尖度(kurtosis)によって評価する手法であり、組織内の細胞密度の増減や不溶性物質の多寡を可視化できる(図3参照)。脳神経変性疾患においては、発症初期で起こる白質・灰白質構造の軽微な変化を観測できる。DKIは得られる診断情報量が飛躍的に向上する一方で、DWIに比して撮像時間が増大するという課題があったが、誤差伝搬解析によって計測誤差が最小となる撮像条件を抽出することで撮像時間を短縮した⁴⁾。日立は、他社に先駆けて製品に搭載し、一般臨床検査での適用を実現し、現在、岩手医科大学との共同研究において、パーキンソン症候群鑑別の臨床研究が進められている⁵⁾。

2.3 QSM

生体組織の磁化率の影響により、MRI磁石の磁場にさらされた生体内部では局所的に磁場の変化が生じる。QSMは、この生体内部での空間的な磁場変化によるMRI信号位相差を計測し、生体組織の磁化率分布を定量的に算出する手法であり、組織のタンパク質や鉄の含有による磁化率差を可視化できる(図4参照)。変性疾患組織では形態変化以前から鉄沈着が観測される。

従来の計測技術には微細構造の推定精度劣化という課題があったが、空間周波数に応じた推定処理を加えることで僅かな変化も検出可能な技術を開発した⁶⁾。現在、この技術の有効性を大学との共同研究で検証している。岩手医科大学との共同研究では、DKIと併せて、脳神経変性疾患の早期鑑別診断に応用する研究が進められており⁷⁾、早期

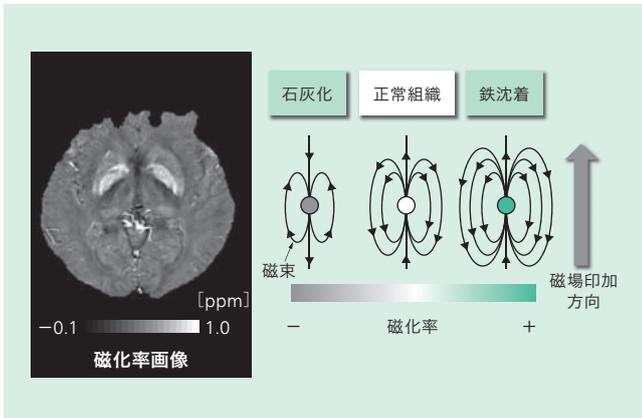


図4 | QSM (Quantitative Susceptibility Mapping) の概要
磁化率画像の例を示す。脳神経変性疾患組織における鉄代謝異常を捉える技術を開発している。

鑑別の実現によって早期治療法の確立に寄与することが期待されている。

3. 光トポグラフィの脳疾患への応用

3.1 光トポグラフィ技術

光トポグラフィは、脳の機能を日常的な環境下で可視化するために開発された技術である⁸⁾。生体透過性の高い2波長の近赤外光を用いて、脳表の脳活動に伴う血流変化を計測し、画像化することで脳活動をトポグラフィックに観測することができる(図5参照)。この原理に基づき、前頭葉をターゲットとしたウェアラブルのものから、全頭までを計測できる光トポグラフィ装置が開発され、さまざまな脳疾患のための研究が進められている^{9), 10), 11)}。2014年には抑うつ症状の鑑別診断補助が保険診療に収載され、臨床への応用が広がっている。また、無侵襲で日常的な環境下で計測できることから、発達脳科学^{12), 13), 14)}や社会脳科学¹⁵⁾における活用も進んできている(図6参照)。

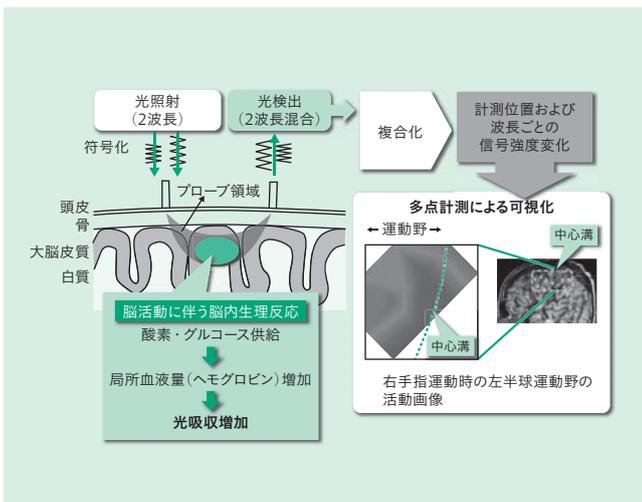


図5 | 光トポグラフィの原理
波長および照射位置ごとに符号化した近赤外光を頭皮から照射し、脳の活動に伴う血流変化を計測する。

	臨床・研究用	研究用ウェアラブル	
シリーズ	ETGシリーズ(臨床用) OTRシリーズ(研究用)	WOTシリーズ	HOT121B
外観	FDA認証機: ETG-4000 		
応用	臨床応用(保険適用) ・抑うつ症状の鑑別診断補助 ・言語優位半球の術前診断 ・てんかん焦点位の検査	前頭葉研究	前頭葉46野研究
特徴	2波長, 24~120か所, 据え置き	2波長, 10~22か所, 無線ウェアラブル, 4人同時計測	1波長, 2か所, 皮膚血流低減, ウェアラブル
販売元	株式会社日立メディコ	株式会社日立ハイテクノロジーズ	株式会社日立ハイテクノロジーズ
製造		株式会社日立国際八木ソリューションズ	

注: 略語説明 FDA (Food and Drug Administration)

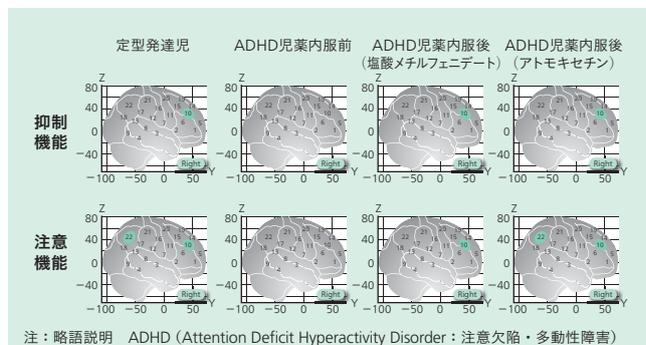
図6 | 研究および臨床診断に用いられる光トポグラフィ装置

全頭を計測するタイプから、前頭葉に特化したウェアラブルタイプのラインアップを示す。1人の脳を詳細に計測することや、複数人同時計測によるコミュニケーションに応じた脳の活動を調べることが可能である。

3.2 光トポグラフィによる薬効予測

脳の機能を発現する根本は化学反応である。そのため、脳疾患の治療として薬物は一つの重要な選択肢である。薬物の効果は大規模な治験を通じてその安全性と効果が確認されているが、個性が個人で異なるように、発達で構築される神経回路は個人で異なる。そのため、実際には脳疾患の薬剤効果が個人ごとで異なってしまう。一方で、前述のように脳の疾患は相対的に増加して投薬機会は増加しているが、その効果については投与後に症状の回復が見込まれるかどうかを数か月様子を見て判断し、継続および中止の診断が下される。そこで、脳に対する薬の効果を確認する技術があれば、より定量的にその効果を一人ひとり確認して治療経過を見守れるようになる。

このような脳疾患に関する一般的な課題に対して、脳に対する薬効を光トポグラフィで可視化する方法が提案された(自治医科大学および中央大学の共同研究)(図7参照)^{16), 17)}。



注: 略語説明 ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder: 注意欠陥・多動性障害)

図7 | ADHD児の薬効評価

塩酸メチルフェニデート徐放剤とアトモキセチン投与後に、抑制機能および注意機能実行時に定型発達児と同様な反応を示す(提供: 自治医科大学講師 門田行史氏)。

脳疾患に対する薬効評価技術は、投薬の初期段階における薬効予測を可能とし、投与後に効果を確認するための数か月間の期間を短縮できるようになる。また、薬効を自覚しにくい場合であっても、患者が納得して治療にあたることができるようになるため、治療の中断を防ぐことにもつながる。同様の考え方で、神経の(再)構築を目的とした、認知行動療法やニューロフィードバックといった新しい治療法への適用も可能である。このように脳の状態を生物学的に記述することによって、画一化医療からPrecision Medicine(個別化医療)へ向かい、患者のQoLを高めることを実現できる。

4. 復職支援

うつ病などの精神疾患で長期休職となった場合、病気が寛解してもすぐに職場復帰することは難しい。無理に復職して、再休職、再入院を繰り返すことも多い。そのため、職場に戻る前のリハビリ的なトレーニングが重要視されており、日立ではグループの休職者を対象に、集合教育スタイルによる復職支援プログラムを提供している。その目的は、日々の就業に耐えうるように体力を回復し、生活リズムを整えること、職場や生活のストレスに上手に対処し、耐性をつけて再休職を防ぐことにある。そのためには、本人が自分自身の心身の状態を把握し、自己コントロールできるようになることが求められる。

復職支援プログラムにおいて、メンタルヘルス状態の指標としては、抑うつ気分¹⁸⁾、ストレス度、生活リズム、睡眠の質、労働基礎体力・職業能力(職能判定)などが用いられる。一般に、心身の状態把握には、本人の主観に基づく質問紙や臨床心理士によるインタビュー・観察が用いられている。しかし、本人は発症当初のひどい状態を経験しているために、それに比べて状態がとても良いと判断してしまったり、復職を焦るあまり良い状態を装ったり、逆に故意に悪い状態を訴えるなど、主観に基づく状態把握は正確性に欠ける場合がある。そこで、日立は客観的な心身の状態把握を可能とする計測技術を開発してきた。

抑うつ気分やストレスに起因する脳機能や生理状態の変化を、脳機能計測装置(光トポグラフィ)や自律神経計測装置(疲労・ストレス検診システム)を用いてそれぞれ計測する。また、生活リズムや睡眠の質は加速度計(ライフログ)を用いて、職能はPC(Personal Computer)操作モニタリング(BM1)を用いてそれぞれ計測する。これらのデータを経時的に取得して、状態の回復の様子を多角的に可視化することにより(図8参照)、本人の状態把握や臨床心理士の指導を支援し、より効果の高い復職支援プログラムを実現することをめざす。現在、前述の復職支援プログラ

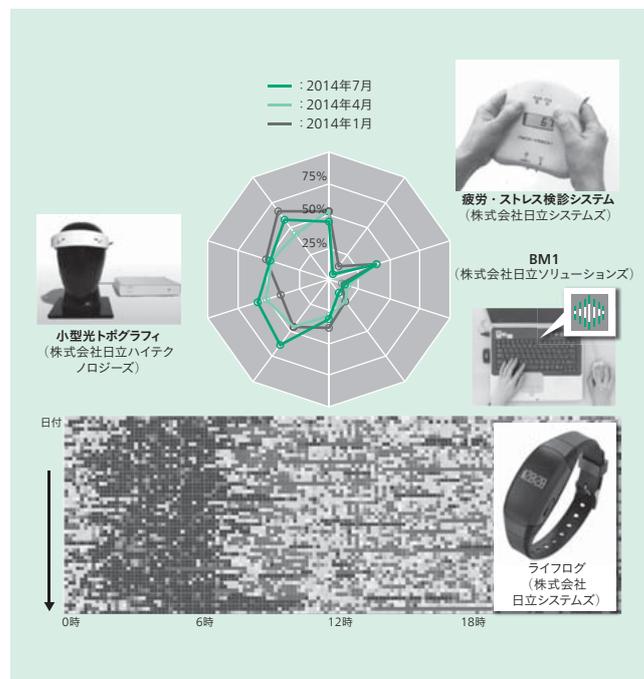


図8 | メンタルヘルス状態の可視化

各計測項目の経時変化を示すレーダチャート(上図)と、生活リズムを表すライフタベストリ(下図)を示す。

ムにおいて、この「計測に基づくメンタルヘルスケア」の実証を進めている。

将来的には、この技術をIT(Information Technology)と融合することによって低コスト化すれば、復職後の自己状態把握や、精神疾患の予防を含めた総合的なメンタルヘルスケアサービスへの適用も期待できる。

5. 将来展望

脳の仕組みは非常に複雑で、かつ、環境情報を吸収して時間とともに発達していく。ダイナミクスを伴う複雑な回路であるため、脳疾患に至る因果関係を定量的に把握することが困難である。現状では、個々の計測モダリティごとに観測された信号と症状とを突き合わせることによって診断に供する技術が開発されている。しかし、前述のように脳疾患の社会的影響は大きく、脳疾患に真に対処できるソリューションの開発は焦眉の急である。予防法や治療法は多く開発され、個々に効果を挙げているが、現実にはDALY統計を圧縮する方向にはまだ働いていない。

その中で、一つ重要な課題を挙げるのであれば、個人差の大きい脳の疾患に対するPrecision Medicineの実現である。単一の疾患であっても、予防・診断・治療までを一貫通貫した計測指標で貫くことで、個の多様性に適応できる。そのためには、一生を通じて出来上がっていく脳神経回路を、遺伝子発現/変異・脳神経の機能と構造・行動を定量的に理解できるシステムの構築と知識基盤の構築が必要となる。なぜなら、刻々と変化する脳神経回路を理解す

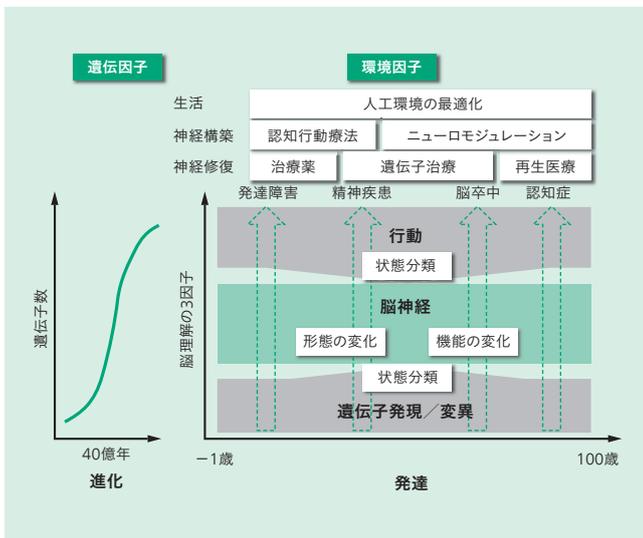


図9 脳疾患ソリューション開発のための発達羅針盤

脳理解のための3因子を、各年齢層で縦断的に計測し（緑色の点線矢印）、発達軸に沿って知識基盤を構築していくことで脳疾患の理解が可能となる。その結果、個人ごとの診断・治療法の選択が実現し、新しい治療法開発も加速する。

るためには、まず、遺伝子と行動によって脳の状態を分類し、その分類ごとに脳構造と機能を明らかにしていくことで体系化された知識にする必要があるからである。今後、脳を理解する3因子を情報的に統合して解釈する情報理論とセンサー技術の研究開発を進め、「発達の羅針盤」を構築することが重要である（図9参照）。

こういった、新しい技術基盤の統合と知識基盤の再構築によって、ロボットやICT（Information and Communication Technology）を活用した神経（再）構築技術開発や、より生物学的な指標に基づく神経修復技術開発が加速される。また、脳発達を定量的に理解することは、ヘルスケア領域にとどまらず、健やかな発達を促す人工環境の構築にまで波及するであろう。日立は、人間と社会の核である脳の理解を推し進め、新しい未来を開拓していく。

謝辞

最後に、脳疾患に挑むためにご指導いただいている岩手医科大学の佐々木真理氏、北海道大学病院の工藤與亮氏、自治医科大学の永井良三氏、渡辺英寿氏、山形崇倫氏、門田行史氏、長嶋雅子氏、群馬大学の福田正人氏、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センターの樋口輝彦氏、中込和幸氏、野田隆政氏、池澤聰氏、東京大学の笠井清澄氏、東北大学の川島隆太氏、中央大学の檀一平太氏、MDA-Japan（うつ・気分障害協会）の山口律子氏、岡野依子氏に謝意を表す。

参考文献など

- 1) Christopher J. L., et al.: Evidence-Based Health Policy--Lessons from the Global Burden of Disease Study, *Science*, 274, pp. 740-743 (1996)
- 2) WHO: Global Health Estimates, http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/
- 3) K. Smith: Trillion-dollar brain drain, *Nature*, 478, 15 (2011)
- 4) S. Yokosawa, et al.: Optimization of Scan Parameters to Reduce Acquisition Time for Diffusion Kurtosis Imaging at 1.5T, *Magn. Reson. Med. Sci.* (2015)
- 5) K. Ito, et al.: Differentiation among parkinsonisms using quantitative diffusion kurtosis imaging, *Neuroreport*, 26 (5), pp. 267-272 (2015)
- 6) R. Sato, et al.: Quantitative Susceptibility Mapping with a Combination of Different Regularization Parameters, *Proc. of ISMRM*, 3179 (2014)
- 7) 伊藤 外: 拡散尖度画像と定量的磁化率画像を用いたパーキンソン症候群の早期鑑別診断, 第42回日本磁気共鳴医学会大会, P-1-068 (2014)
- 8) A. Maki, et al.: Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography, *Med. Phys.* 22 (12), 1997 (1995)
- 9) E. Watanabe, et al.: Noninvasive cerebral blood volume measurement during seizures using multichannel near infrared spectroscopic topography, *J Epilepsy*, 11, 335-340 (1998)
- 10) E. Watanabe, et al.: Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping, *Neurosci. Lett.*, 256, pp. 49-52 (1998)
- 11) T. Suto, et al.: Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study, *Biological Psychiatry*, 55, pp. 501-511 (2004)
- 12) M. Peña, et al.: Sounds and silence: An optical topography study of language recognition at birth, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100 (20), 11702-11705 (2003)
- 13) G. Taga, et al.: Brain imaging in awake infants by near-infrared optical topography, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100 (19), 10722-10727 (2003)
- 14) F. Homae, et al.: Development of Global Cortical Networks in Early Infancy, *The Journal of Neuroscience*, 30, 4877-4882 (2010)
- 15) T. Funane, et al.: Synchronous activity of two people's prefrontal cortices during a cooperative task measured by simultaneous near-infrared spectroscopy, *Journal of biomedical optics*, 16 (7), 077011 (2011)
- 16) Y. Monden, et al.: Clinically-oriented monitoring of acute effects of methylphenidate on cerebral hemodynamics in ADHD children using fNIRS, *Clinical Neurophysiology*, 123, 1147-1157 (2012)
- 17) M. Nagashima, et al.: *Neurophotonics* 1 (2), 1 (2014)
- 18) R. Aoki, et al.: Relationship of negative mood with prefrontal cortex activity during working memory tasks: An optical topography study, *Neuroscience Research* 70 (2), 189-196 (2011)

執筆者紹介



牧 敦

日立製作所 研究開発グループ 基礎研究センタ 所属
現在、脳神経科学の研究に従事
博士（工学）
生体医用工学会会員、日本赤ちゃん学会会員、応用物理学会会員



越智 久晃

日立製作所 研究開発グループ ヘルスケアイノベーションセンタ 所属
現在、画像診断機器の研究開発に従事
工学博士
日本磁気共鳴医学会会員、電子情報通信学会会員



木口 雅史

日立製作所 研究開発グループ 基礎研究センタ F2プロジェクト 所属
現在、脳科学応用の研究に従事
理学博士
日本光学会会員、応用物理学会会員