

課題番号 : 26指118  
研究課題名 : 全身MRI測定による体の形態学的構造からみた糖尿病・代謝性疾患等生活習慣病の病態解明と予防への応用  
主任研究者名 : 松下由実  
分担研究者名 : 鎚木 康志, 福田 尚司, 廣井 透雄  
キーワード : 肥満、生活習慣病、MRI、心血管疾患、インピーダンス  
研究成果 :

(1) 目的

全身のMRIを撮影することにより、ヒトの全身の形態学的構造を明らかにし、体のどの部分を測定すると疾病リスクが判定できるかを見極め、そのうえで、MRIを用いずとも心血管疾患を予測できる新しい肥満等の体格指標を作成することを本研究の目的とする。人体の形態学的特徴と疾病リスクに関するブレイクスルーになる研究であると考えられる。また、新しいインピーダンス法の作成も目的とする。

(2) 研究成果

1. 全身MRI測定による体の形態学的構造と疾病との関連

①倫理審査（新規申請）

研究体制を整え、倫理審査委員会へ申請し、承認された。

②MRIの撮影方法の検討

ファントムを作成し、放射線科、臨床検査技師と協力してMRIの撮影方法（スライス幅など）の検討を行った。また、各スライス画像から全身のMRI画像の組み立て方法の検討を行った。

③MRI画像からの各臓器の体積算出ソフトの開発

全身MRI画像をパソコンに取り込んで各臓器および脂肪、筋肉などの体積を自動算出するソフトを企業と連携して新たに開発を開始した。

④調査・検査スタッフの教育

倫理審査申請、調査・検査の準備およびスタッフの研修・教育を行った。

⑤測定方法決定のためのMRI測定および調査（条件検討研究）

国立国際医療研究センターで本研究についての説明・依頼文書と同意書を渡し、書面で同意を得た。MRI測定、身長、体重、ウエスト周囲径、皮脂厚、インピーダンスの測定を行った。

⑥データの解析方法の検討

測定した全身MRIデータの解析方法についての検討を行った。

⑦倫理審査（項目追加のため、再申請）

MRI方法の妥当性を検証するため、CT、血液検査の追加を倫理委員会へ追加項目申請を行い、承認された。

⑧採血・採尿・MRI・CT測定および調査

国立国際医療研究センターで本研究についての説明・依頼文書と同意書を渡し、書面で同意を得、同意の得られた人からMRI測定、CT測定、血液検査、身長、体重、ウエスト周囲径、皮脂厚、インピーダンスの測定を行った。

⑨データの解析方法の検討

測定した全身MRIデータの解析方法についての検討を行った。

2. プロテオーム解析による身体指標関連バイオマーカーの探索

・プロテオミクス解析

昨年度の候補因子について、質量分析では測定が困難であるタンパク質も含まれていたため、健常者の血清と尿を使ったショットガンプロテオミクス解析から、アディポカインやマイオカインが検出可能であるかの検討を追加で行った。健常者の血清より695タンパク質、尿より363タンパク質が同定された。解析結果について代表的なアディポカインやマイオカインを確認したところ、adiponectin、DPP4、FSTL1、MMP-2、SPARC、PEDFなどが検出可能であった。これらのタンパク質は、バイオマーカー探索本番でも定量比較が可能であることが示唆された。

Subject No. : 26-118

Title : Whole body MRI scanning for morphological structure analysis of the body to elucidate the pathology of lifestyle diseases such as diabetes and metabolic disease and application for prophylaxis

Researchers : Yumi Matsushita, Koji Kaburagi, Shoji Fukuda, Yukio Hiroi.

Key word : Obesity, Lifestyle related diseases, MRI, CDV, Impedance method.

Abstract :

(1) Objectives

This study aims to conduct magnetic resonance imaging (MRI) of the whole body to understand the morphological structure of the human body, assess the part of the body to measure that is appropriate for judging the risk of a disease, and prepare a new obesity index with which a cardiovascular disease can be estimated without using MRI. It will be a breakthrough study on the morphological characteristics of the human body and disease risk.

(2) Results

1. Relationship between the morphological structure information of the body acquired via whole body MRI scanning and disease

① Ethical review (new application)

A study system was constructed. The system was submitted to the ethics committee for review and was approved.

② Investigation of MRI scanning method

Methods (such as the slice thickness) of MRI scanning was investigated by preparing phantoms and cooperating with radiology and clinical laboratory technicians. Actual scanning was conducted on a subject, and methods for assembling the whole body MRI from the slice images were investigated.

③ Development of software for calculating the volume of each organ from MRI images

A software program that automatically calculates the volume of each organ, fat, and muscles from the whole body MRI data, which was fetched in a computer, was newly developed jointly with a private company.

④ Training of survey and examination staff

A moral investigation was requested. Surveys and examination were prepared. The staff was educated and trained.

⑤ MRI measurements and investigation for deciding measurement method (investigation of conditions)

At the National Center for Global Health and Medicine, a written explanation and request and a consent form were delivered; and letters of consent were obtained. The patients were subjected to MRI measurements as well as measurements of the height, body weight, waist circumference, skinfold thickness, and impedance.

⑥ Investigation of method for analyzing data

Methods for analyzing the whole body MRI measurement data were investigated.

⑦ Ethical review (reapplication for additional items)

To investigate the validity of the MRI method, additional items, i.e. CT and blood tests and blood tests, were submitted to the ethics committee for review and were approved.

⑧ Blood collection, urine collection and MRI and CT measurements and investigation

At the National Center for Global Health and Medicine, a written explanation and request and a consent form were delivered to patients, and letters of consent were obtained. The patients from whom consent was obtained were subjected to MRI measurements, CT measurements, blood tests and measurements of the height, body weight, waist circumference, skinfold thickness, and impedance.

⑨ Investigation of method for analyzing data

Methods for analyzing the whole body MRI measurement data were investigated.

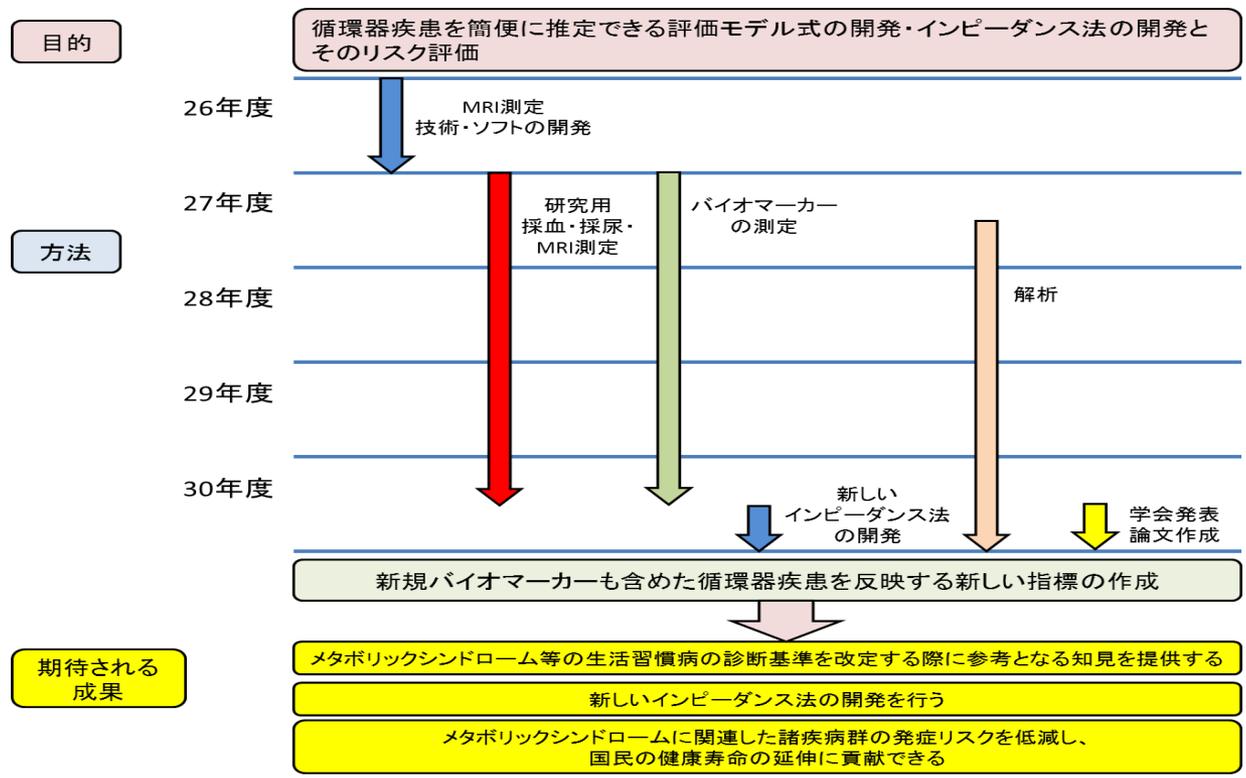
## 2. Search for biomarkers associated to body index via proteome analysis

- Proteomics analysis

Last year's candidates included proteins that were difficult to measure by mass spectrometry. A shotgun proteomics analysis was additionally conducted using serum and urine of healthy subject to investigate whether it is possible or not to detect adipokines and myokines. In the serum and urine of healthy subject, 695 proteins and 363 proteins, respectively, were identified. The results of the analysis were examined for typical adipokines and myokines. It was found possible to detect adiponectin, DPP4, FSTL1, MMP-2, SPARC, PEDF, etc. Also in the search for biomarkers, it was suggested that quantitative comparison of these proteins is possible.

# 全身MRI測定による体の形態学的構造からみた糖尿病・代謝性疾患等生活習慣病の病態解明と予防への応用 (研究代表者: 松下由実)

全身のMRIを撮影することにより、ヒトの全身の形態学的構造を明らかにし、体のどの部分を測定すると疾病リスクが判定できるかを見極め、そのうえで、MRIを用いずとも心血管疾患を予測できる新しい肥満等の体格指標を作成することを本研究の目的とする。人体の形態学的特徴と疾病リスクに関するブレークスルーになる研究であると考え。また、新しいインピーダンス法の作成も目的とする。



# 今年度の進捗状況

## 1. 全身MRI測定による体の形態学的構造と疾病との関連

- (1) 倫理審査（新規申請） 研究体制を整え、倫理審査委員会へ申請し、承認された。
- (2) MRIの撮影方法の検討  
ファントムを作成し、放射線科、臨床検査技師と協力してMRIの撮影方法（スライス幅など）の検討を行った。  
また、各スライス画像から全身のMRI画像の組み立て方法の検討を行った。
- (3) MRI画像からの各臓器の体積算出ソフトの開発  
全身MRI画像をパソコンに取り込んで各臓器および脂肪、筋肉などの体積を自動算出するソフトを企業と連携して新たに開発を開始した。
- (4) 調査・検査スタッフの教育  
倫理審査申請、調査・検査の準備およびスタッフの研修・教育を行った。
- (5) 測定方法決定のためのMRI測定および調査（条件検討研究）  
国立国際医療研究センターで本研究についての説明・依頼文書と同意書を渡し、書面で同意を得た。  
MRI測定、身長、体重、ウエスト周囲径、皮脂厚、インピーダンスの測定を行った。
- (6) データの解析方法の検討  
測定した全身MRIデータの解析方法についての検討を行った。
- (7) 倫理審査（項目追加のため、再申請）  
MRI方法の妥当性を検証するため、CT、血液検査を追加を倫理委員会へ追加項目申請を行い、承認された。
- (8) 採血・採尿・MRI・CT測定および調査  
国立国際医療研究センターで本研究についての説明・依頼文書と同意書を渡し、書面で同意を得、同意の得られた人からMRI測定、CT測定、血液検査、身長、体重、ウエスト周囲径、皮脂厚、インピーダンスの測定を行った。
- (9) データの解析方法の検討  
測定した全身MRIデータの解析方法についての検討を行った。

## 2. プロテオーム解析による身体指標関連バイオマーカーの探索 当センター人間ドック受診者血清を使った検討に入った。

### (1) サルコペニア肥満者のケース・コントロール研究

サルコペニア肥満の被験者を抽出するため、骨格筋率を、体重と簡易インピーダンス法による体脂肪率より算出した。サルコペニア肥満の簡易判定基準（骨格筋量：男性で31%以下、女性で26%以下）で判定したところ、サルコペニア肥満と判定された人は617人中4人であった（男性3人、女性1人）。この4人を、性別、BMI、腹囲、SBP、DBP、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、TC、HDL-C、TG、FBG、HbA1c、eGFRを指標に4人の対照群を選別した（マッチドペアを作成した）。これら8人は全てエコー検査で脂肪肝を呈していた。平均BMIは、31.8であった。この集団は、定量的プロテオミクス解析の探索群として充分であるため、血液を用いて定量的質量分析を行う予定である。

### (2) プロテオミクス解析

昨年度の候補因子について、質量分析では測定が困難であるタンパク質も含まれていたため、健常者の血清と尿を使ったショットガンプロテオミクス解析から、アディポカインやマイオカインが検出可能であるかの検討を追加で行った。健常者の血清より695タンパク質、尿より363タンパク質が同定された。解析結果について代表的なアディポカインやマイオカインを確認したところ、adiponectin、DPP4、FSTL1、MMP-2、SPARC、PEDFなどが検出可能であった。これらのタンパク質は、バイオマーカー探索本番でも定量比較が可能であることが示唆された。

# プロテオーム解析による身体指標関連バイオマーカーの探索

国立国際医療研究センター研究所 糖尿病研究センター 臓器障害研究部 鏑木康志

体組成の変化、特に内臓脂肪蓄積は、糖尿病など生活習慣病リスクが増大  
脂肪組織や骨格筋等はその場所にどれだけの量が存在するかが重要となる



全身MRIを実施し脂肪や骨格筋等の量と場所を正確に把握した血液と尿を収集



体内組成を正確に把握する手法として、全身MRIを用いずとも部位ごとの脂肪  
や骨格筋量を高精度に反映できる血液、あるいは尿バイオマーカーを開発する

27年度は、

- ・当研究室で収集済みの検体よりサルコペニア肥満群と対象群の抽出
- ・健常者の血清および尿検体を使用したショットガン質量分析法により同定可能であるサイトカイン(アディポカイン、マイオカイン)の確認を行った。

---

人間ドックの被験者検体のうち癌患者等を除いた617人の情報のうち性別、体重(kg)、インピーダンス法によって測定した体脂肪率(%)より骨格筋率(%)を算出した。

$$\text{骨格筋率} = (((\text{体重} - (\text{体重} \times \text{体脂肪率} \div 100) \div 2) \div \text{体重}) \times 100$$

サルコペニア肥満の簡易判定基準法を採用し、骨格筋率が男性31%以下、女性26%以下で判定した結果、サルコペニア肥満症の疑いである被験者は4名(男3、女1)であった。

---

ショットガンプロテオミクス解析の結果、健常者の血清より695タンパク質、尿より363タンパク質が同定された。そのうちアディポカイン、マイオカインのうち代表的なタンパク質として adiponectin、DPP4、FSTL1、MMP-2、SPARC、PEDFなどが検出可能であった。

---

MRI測定により身体の形態学的構造が把握された被験者の血液または尿検体から、より高度なバイオマーカー因子の組み合わせを検討できるように準備が整いつつある。

条件検討研究は尿検体での測定ができないため、今後は得られた結果や論文・データベースより候補因子を血清を使ったバイオマーカーの検討を進める予定である。

課題番号 : 26指118  
研究課題名 : 全身MRI検査による動脈硬化評価の研究  
主任研究者名 : 松下 由実  
分担研究者名 : 福田 尚司

キーワード : MRI、心血管疾患、インピーダンス  
研究成果 :

#### (1) 研究目的

全身のMRIを撮影することにより、ヒトの全身の形態学的構造を明らかにし、からだのどの部分を測定すると疾病リスクが判定できるかを見極め、身体の形態学的構造を把握し、動脈硬化症との関係を明らかにする。

#### (2) 研究成果

##### 1. MRIの撮影方法の検討

心臓および血管を対象とし、放射線科、臨床検査技師と協力してMRIの撮影方法（スライス幅など）の妥当性、再現性の検討を行った。また、各スライス画像から心臓および血管のMRI画像の組み立て方法の検討を行った。

##### 2. MRI画像からの各臓器の体積算出ソフトの開発

撮影した心臓MRI画像をパソコンに取り込み、脂肪、筋肉などの体積を自動算出するソフトを新たに開発し、脂肪に関してはソフトの妥当性を検討中である。

課題番号 : 26指118  
研究課題名 : 全身MRI検査による心機能評価の研究  
主任研究者名 : 松下由実  
分担研究者名 : 廣井透雄 栗屋徹

キーワード : MRI, 循環器疾患  
研究成果 :

#### (1) 目的

全身のMRIを撮影することにより、ヒトの全身の形態学的構造を明らかにし、体のどの部分を測定すると疾病リスクが判定できるかを見極め、そのうえで、MRIを用いずとも心血管疾患を予測できる新しい肥満等の体格指標を作成することを本研究の目的とする。人体の形態学的特徴と疾病リスクに関するブレイクスルーになる研究であると考え。また、新しいインピーダンス法の作成も目的とする。

#### (2) 研究成果

##### 1. MRIの撮影方法の検討

放射線科、臨床検査技師と協力してMRIの撮影方法（スライス幅など）の検討を行った。実際に、被験者の測定を行い、各スライス画像から全身のMRI画像の組み立て方法の検討を行った。心血管イベントと心臓周囲脂肪との関連に関して報告があるが、本研究ではMRI撮影時に心電図同期を行っておらず、心臓周囲脂肪測定は困難である。今までCTによる内臓脂肪や皮下脂肪との関連に関する報告はされているがMRIとの報告は少なく今後評価していく。

研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 26指118

研究課題名： 全身MRI測定による体の形態学的構造からみた糖尿病・代謝性疾患等生活習慣病の病態解明と  
予防への応用

主任研究者名： 松下由実

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Visceral fat accumulation, insulin resistance, and elevated depressive symptoms in middle-aged Japanese men.	Yamamoto S, Matsushita Y, Nakagawa T, Honda T, Hayashi T, Noda M, Mizoue T.	PLoS One.	11(2)	2016
Serum adiponectin concentration in 2,939 Japanese men undergoing screening for prostate cancer. 2015;3:87-92.	Ikeda A, Nakagawa T, Kawai K, Onozawa M, Hayashi T, Matsushita Y, Tsutsumi M, Kojima T, Miyazaki J, Nishiyama H.	Prostate International.	3	2015
Arterial Spin-labeling in Central Nervous System Infection.	Noguchi T, Yakushiji Y, Nishihara M, Togao O, Yamashita K, Kikuchi K, Matsuo M, Azama S, Irie H.	Magn Reson Med Sci.	[Epub ahead of print]	2016
Arterial spin-labeling MR imaging of cerebral hemorrhages.	Noguchi T, Nishihara M, Egashira Y, Azama S, Hirai T, Kitano I, Yakushiji Y, Kawashima M, Irie H.	Neuroradiology	57(11)	2015
Noninvasive method for mapping CVR in moyamoya disease using ASL-MRI.	Noguchi T, Kawashima M, Nishihara M, Egashira Y, Azama S, Irie H.	Eur J Radiol	84(6)	2015

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
アディポネクチンが切り開く健康診断の未来	松下由実	第56回日本人間ドック学会	横浜	2015 July

研究発表及び特許取得報告について

非標識定量プロテオミクス法による糖尿病腎症関連尿マーカーの探索	久保田浩之、高橋枝里、本田律子、志賀智子、奥村彰規、梶尾裕、野田光彦、鏑木康志	第30回日本糖尿病合併症学会	名古屋	2015.11.27-29
網膜周皮細胞の分泌ペプチドーム解析で得られた新規鎖長ペプチドΔADTの機能解析	奥村彰規、高橋枝里、久保田浩之、鏑木康志	第30回日本糖尿病合併症学会	名古屋	2015.11.27-30
Label-free quantitative urinary proteomic analysis for discovering biomarkers of diabetic nephropathy Keystone symposia Diabetes:	Unoki-Kubota H, Takahashi E, Yamamoto-Honda R, Shiga T, Okumura A, Kajio H, Noda M, Kaburagi Y	New Insights into Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies	Kyoto	Oct 25-29, 2015
Visual assessment of ASL-MRI for central nervous system infection	Noguchi T, Irie H, Nishihara M, Hirai T, Yamaguchi K	101st Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America	Chicago	Nov29-Dec4, 2015
Vessel Wall Imaging: Moyamoya Disease	Noguchi T.	14th A10th Asian Oceanian Congress of Neuroradiology	Fukuoka (Japan)	5th-7th, November, 2015
関東地方会セミナー：中枢神経	野口智幸	関東地方会セミナー2016	明治安田生命ビル4F 丸の内マイプラザ(東京都)	2016年2月
知っておきたいアーテリアル・スピン・ラベリング (ASL) のコツとピットフォール	野口智幸	第314回筑豊地区脳神経画像診断研究会	のがみプレジデントホテル(福岡県飯塚市)	2016年1月
経皮的椎体形成術 (PVP) : 当院での成績	野口智幸, 村上佳菜子, 真鍋祐介, 中島孝彰, 岡藤孝史, 増田敏文, 田嶋強	第475回 東京アンギオ・IVR会	明治記念館 孔雀の間 (東京都)	2015年9月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
Health examination and IT-based health guidance system for the prevention of NCDs -A proposal for ASEAN countries	松下 由実	ASEAN健康イニシアチブフォーラム	ジャカルタ	2015 Aug

特許取得状況について ※出願申請中のものは( )記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。  
 ※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。