

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 : 鎗木 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

<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。

<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。

(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

現在のMRI解析でのVFV・SFVの算定には、1例あたり24時間かかることが明らかになった。かなり膨大な時間がかかるため新たな解析方法を検討した。

① 間引き方法の検討について

現在、スライス厚4mm、スライスギャップ2mm（隣接スライスで2mmの重なりがある）を用いてROIを取り、全スライス測定を行っている。これを2スライス毎（1枚間引き）、5スライス毎（4枚間引き）、10スライス毎（9枚間引き）でのボランティアの各データ比較をすると、どれも統計学的には有意差が無く、少なくとも最大9枚間引きでもデータに遜色がないことが分かった。

② 新規脂肪体積算出手法の検討

MRI解析の課題として、MRI信号受信ムラによる不均一信号強度（すなわち、同じ脂肪なのに部位によって信号強度が異なること）が挙げられる。これを画像の後処理で補正を行うことによってより精度が高くなり作業効率も上昇する可能性があり、補正の場合にはファントムデータが必

要になる。この点につき、検討した。また、3D slicer で、T1 強調像を冠状断に再構成して測定することで、大幅に時間が短縮できた。

(10) 倫理審査申請（再申請）

患者を対象としたケースコントロールスタディのデザインでプロトコールを作成し、倫理委員会へ申請した。

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

平成 28 年度は、脂肪細胞で発現が報告されている 2007 年に発見された新規肥満関連ペプチドホルモンであるスペキシニンに着目して、脂肪量を反映するバイオマーカーになりうるかの検討を行った。当研究室で収集済みの検体で、血中スペキシニン濃度を測定し、身体情報、臨床検査値との関連を統計学的に解析した。

人間ドックの被験者検体から 88 人（男性 46 人、女性 42 人；平均年齢 42 歳）を選抜した。血清中のスペキシニン濃度を測定した結果、中性脂肪とは負の相関がみられる一方で、驚くことに ALT に正の相関がみられ、さらに体格指数とは単相関が認められなかった。

これまで、脂肪細胞のスペキシニン産生について注目されている報告が多いが、肝臓でのスペキシニン産生を考慮にいれる必要が考えられる。ただし、脂肪量を正確に反映するバイオマーカー候補からは外れる結果となった。

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 :

<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.

<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) Examination of data analysis method

It became clear that calculation of VFV and SFV in current MRI analysis would take 24 hours per case. New analysis method was explored since enormous amount of time for the calculation was expected.

i) Examination of data thinning method

Currently all the slices of 4 mm in thickness with a 2 mm gap (there is a 2-mm overlapping between adjacent slices) are measured by setting Region-of-interest. When the data from volunteers were compared between data analyzed every 2 slices (1-slice thinning), every 5 slices (4-slice thinning), and every 10 slices (9-slice thinning), no statistically significant differences were shown between these analysis results. Therefore the method was found to be robust favorably up to 9-slice thinning.

ii) Examination of new fat volume calculation method

Issues of MRI analysis included uneven signal intensity caused by unevenness of received MRI signal (i.e., the signal intensity from the same fat varies depending on regions.) The precision and work efficiency might be increased when the unevenness was corrected in post-processing, and phantom data would be required when the correction was implemented. We examined these matters. In addition, the reconstruction of T1-weighted images to coronal section images using a 3D slicer allowed us to reduce significantly the measurement time.

(10) Application to ethics review (Reapplication)

A protocol was prepared in a case-control study design for patients and applied to the Ethics Committee.

2. Search for body index related biomarkers by proteome analysis

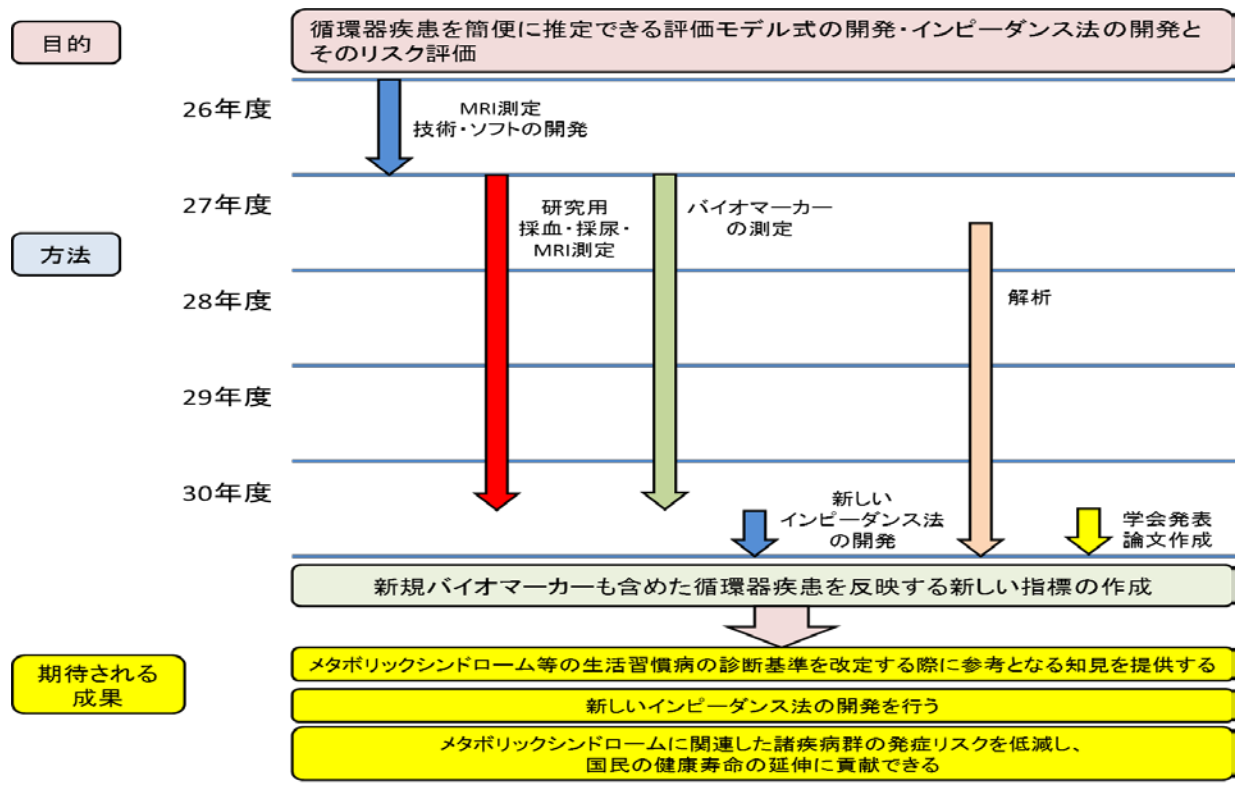
In fiscal year of 2016 (Heisei 28), we focused on spexin, a novel obesity-related peptide hormone found in 2007 which was reported to express in adipocytes, and we examined whether spexin could be a biomarker reflecting the amount of fat. Blood spexin level was measured with the samples already collected in our laboratory, and correlations of the levels with physical data and laboratory test results were statistically analyzed.

Eighty-eight samples of the participants who underwent complete physical examination (46 males and 42 females, average age of 42 years) were selected. As the results of measurement of serum spexin level, a negative correlation of spexin level with triglyceride was found; on the other hand, it also surprisingly showed a positive correlation with ALT. In addition, no simple correlation with body-mass index was observed.

While to date there have been a number of reports focusing on spexin production of adipocyte, our data results suggested a necessary consideration of spexin production in the liver. Eventually, the results ruled out the possibility of spexin as a candidate for the biomarker that accurately reflects the amount of fat.

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。



現在の進捗状況

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行った。

(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（10名）。

(6) MRI測定方法の検討

全身MRIデータ測定方法についての検討を行い確定した。

(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・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（29名）。

(9) データの解析方法の検討

現在のMRI解析でのVFV・SFVの算定には、1例あたり24時間かかることが明らかになった。かなり膨大な時間がかかるため新たな解析方法を検討した。

①間引き方法の検討について

現在、スライス厚4mm、スライスギャップー2mm（隣接スライスで2mmの重なりがある）を用いてROIを取り、全スライス測定を行っている。これを2スライス毎（1枚間引き）、5スライス毎（4枚間引き）、10スライス毎（9枚間引き）でのボランティアの各データ比較をすると、どれも統計学的には有意差が無く、少なくとも最大9枚間引きでもデータに遜色がないことが分かった。

②新規脂肪体積算出手法の検討

MRI解析の課題として、MRI信号受信ムラによる不均一信号強度（すなわち、同じ脂肪なのに部位によって信号強度が異なること）が挙げられる。これを画像の後処理で補正を行うことによってより精度が高くなり作業効率も上昇する可能性があり、補正の場合にはファントムデータが必要になる。この点につき、検討した。また、3D slicerで、T1強調像を冠状断に再構成して測定することで、大幅に時間が短縮できた。

(10) 倫理審査申請（再申請）

患者を対象としたケースコントロールスタディのデザインでプロトコルを作成し、倫理委員会へ申請した。

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

平成28年度は、脂肪細胞で発現が報告されている2007年に発見された新規肥満関連ペプチドホルモンであるスペキシンに着目して、脂肪量を反映するバイオマーカーになりうるかの検討を行った。当研究室で収集済みの検体で、血中スペキシン濃度を測定し、身体情報、臨床検査値との関連を統計学的に解析した。

人間ドックの被験者検体から88人（男性46人、女性42人；平均年齢42歳）を選抜した。血清中のスペキシン濃度を測定した結果、中性脂肪とは負の相関がみられる一方で、驚くことにALTに正の相関がみられ、さらに体格指数とは単相関が認められなかった。

これまで、脂肪細胞のスペキシン産生について注目されている報告が多いが、肝臓でのスペキシン産生を考慮にいれる必要が考えられる。ただし、脂肪量を正確に反映するバイオマーカー候補からは外れる結果となった。

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 鍋木康志

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

28年度は、
脂肪細胞で発現が報告されている2007年に発見された新規肥満関連ペ
プチドホルモンであるスペキシンに着目して、脂肪量を反映するバイオ
マーカーになりうるかの検討を行った。当研究室で収集済みの検体で、
血中スペキシン濃度を測定し、身体情報、臨床検査値との関連を統計学
的に解析した。

人間ドックの被験者検体から88人(男性46人、女性42人;平均年齢42歳)を選抜した。血清中のスペキシン濃度を測定した結果、中性脂肪とは負の相関がみられる一方で、驚くことにALTに正の相関がみられ、さらに体格指数とは単相関が認められなかった。

血中スペキシン濃度との相関解析

Variable	simple		adjusted for gender, age, and BMI		adjusted for gender, age, and log-ALT	
	ρ	P	partial ρ	P	partial ρ	P
Gender	0.047	NS	-	-	-	-
Age	-0.141	NS	-	-	-	-
BMI	-0.106	NS	-	-	-0.250	0.021
SBP	-0.241	0.024	-0.188	NS	-0.242	0.026
DBP	-0.243	0.022	-0.173	NS	-0.233	0.032
log-AST	0.277	0.009	0.351	0.001	0.196	0.072
log-ALT	0.245	0.022	0.327	0.002	-	-
log- γ GTP	0.076	NS	0.134	NS	-0.063	NS
TC	-0.176	NS	-0.175	NS	-0.208	NS
HDL-C	0.313	0.003	0.256	0.018	0.320	0.003
LDL-C	-0.264	0.013	-0.235	0.030	-0.302	0.005
log-TG	-0.343	0.001	-0.266	0.014	-0.301	0.005
FPG	-0.125	NS	-0.067	NS	-0.200	NS
log-IRI	-0.038	NS	0.077	NS	-0.114	NS
HbA1c	-0.155	NS	-0.108	NS	-0.207	NS

多変量解析による血中スペキシン濃度と独立して関与する因子

Variables	B	(95% CI)	Standardized β	t	P value	Partial correlation
log-TG	-0.156	(-0.253, -0.060)	-0.320	-3.212	0.002	-0.320
log-ALT	0.144	(0.033, 0.256)	0.256	2.573	0.012	0.256

これまで、脂肪細胞のスペキシン産生について注目されている報告が多いが、肝臓でのスペキシン産生を考慮にいれる必要が考えられる。ただし、脂肪量を正確に反映するバイオマーカー候補からは外れる結果となった。

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

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行った。

3. 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（10名）。

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ークスルーになる研究であると考えている。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. 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。MRI による内臓脂肪や皮下脂肪の測定と心血管イベントとの関連などを今後評価していく。

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
Conspicuity of Malignant Lesions on PET/CT and Simultaneous Time-of-flight PET/MRI.	<u>Minamimoto R.</u> , Iagaru A, Jamali M, Holley D, Barkhodari A, Vasanaawala S, Zaharchuk G.	PLoS One.	19;12(1):e0167262	2017
Cross-Over Study Comparing Postprandial Glycemic Increase After Addition of a Fixed-Dose Mitiglinide/Voglibose Combination or a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor to Basal Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.	Ihana-Sugiyama N, <u>Yamamoto-Honda R.</u> , Sugiyama T, Tsujimoto T, Kakei M, Noda M.	Med Sci Monit Basic Res.	28;23:36-44.	2017
Visceral fat accumulation, insulin resistance, and elevated depressive symptoms in middle-aged Japanese men.	Yamamoto S, <u>Matsushita Y.</u> , Nakagawa T, Honda T, Hayashi T, Noda M, Mizoue T.	PLoS One.	11(2)	2016
Comparison of direct effects of clinically available vasodilators; nitroglycerin, nifedipine, cilnidipine and diltiazem, on human skeletonized internal mammary harvested with ultrasonic scalpel.	<u>Fukuda S.</u> , Nakamura Y, Egi K, Fujioka S, Nagasaka S, Minh PN, Toguchi K, Wada T, Izumi-Nakaseko H, Ando K, Mizoue T, Takazawa K, Hosaka S, Sugiyama A.	Heart Vessels.	31(10):1681-1684.	2016
Prognostic Value of Quantitative Metabolic Metrics on Baseline Pre-Sunitinib FDG PET/CT in Advanced Renal Cell Carcinoma.	<u>Minamimoto R.</u> , Barkhodari A, Harshman L, Srinivas S, Quon A.	PLoS One.	11(4):e0153321	2016
Comparison of 11C-4DST and 18F-FDG PET/CT imaging for advanced renal cell carcinoma: Preliminary study.	<u>Minamimoto R.</u> , Nakaigawa N, Nagashima Y, Toyohara J, Ueno D, Namura K, Nakajima K, Yao M, Kubota K.	Abdominal Radiology.	41(3):521-30	2016
Pilot Prospective Evaluation of 18F-FPPRGD2 PET/CT in Patients with Cervical and Ovarian Cancers.	<u>Minamimoto R.</u> , Karam A, Jamali M, Barkhodari A, Gambhir SS, Dorigo O, Iagaru A.	Eur J Nucl Med Mol Imaging.	43(6):1047-1055	2016

研究発表及び特許取得報告について

Arterial Spin-labeling in Central Nervous System Infection.	<u>Noguchi T</u> , Yakushiji Y, Nishihara M, Togao O, Yamashita K, Kikuchi K, Matsuo M, Azama S, Irie H.	Magn Reson Med Sci.	11;15(4):386- 394.	2016
A Technical Perspective for Understanding Quantitative Arterial Spin-Labeling MR Imaging Using Continuous ASL.	<u>Noguchi T</u> .	Polish Medical Society of Radiology.	81:317-321.	2016
Domino-Style Cerebral Bleeding in a Patient With Immune Thrombocytopenic Purpura.	Kitamura H, Shindo T, Yakushiji Y, Yoshihara M, Eriguchi M, <u>Kubota Y</u> , et al.	JAMA Neurol.	73(4):474-475.	2016
Body mass index and the risk of cancer incidence in patients with type 2 diabetes in Japan: Results from the National Center Diabetes Database.	<u>Yamamoto-Honda R</u> , Takahashi Y, Yoshida Y, Kwazu S, Iwamoto Y, Kajio H, Yanai H, Mishima S, Shimbo T and Noda M.	J Diabetes Invest.	7(6):908-914.	2016
Accelerated decline of renal function in type 2 diabetes following severe hypoglycemia.	Tsujimoto T, <u>Yamamoto-Honda R</u> , Kajio H, Kishimoto M, Noto H, Hachiya R, Kimura A, Kakei M, Noda M.	J Diabetes Complications.	30(4):681-685.	2016

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
Associations of smoking cessation with visceral fat area and prevalence of metabolic syndrome in men.	松下由実(発表), 中川徹, 山本修一郎, 高橋義彦, 野田光彦, 溝上哲也.	第37回日本肥満学会	東京	2016年10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

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