

201025017A

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

腰痛の診断・治療法に関する研究：痛み・しびれの可視化技術の確立

並びに MRI を用いた脊髄投射路及び末梢神経イメージング法の確立

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 戸山 芳昭

平成 23 年 (2011 年) 4 月

目 次

I. 総括研究報告

痛み・しびれの可視化技術の確立並びにMRIを用いた脊髄投射路及び末梢神経イメージング法の確立に関する研究
戸山 芳昭

II. 分担研究報告

1. 脊髄・末梢神経の投射路の可視化に関する研究
(基礎研究) 中村 雅也, 玉置 憲一

(臨床研究) 中村 雅也, 百島 祐貴

参考資料 1

2. 脊髄末梢神経由来の疼痛の可視化：MRIを用いた痛みの可視化のための drug delivery systemの開発に関する研究
田畑 泰彦

3. 脊髄末梢神経由来の疼痛の可視化：痛みに対する脳内反応の可視化
仮想腰痛痛み経験タスクによる脳活動部位の解析
牛田 享宏

4. 脊髄末梢神経由来の疼痛の可視化：痛みに対する脳内反応の可視化
慢性腰痛患者に対する疼痛刺激による脳内反応の変化
紺野 慎一

5. 痛みの発生機序の生体力学的解析に関する研究
岩崎 幹季

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

腰痛の診断、治療法に関する研究：
痛み・しびれの可視化技術の確立並びに、MRIを用いた脊髄投射路及び末梢神経
イメージング法の確立に関する研究

研究代表者 戸山芳昭 慶應義塾大学整形外科 教授

研究要旨：MRI 拡散テンソル投射路撮影(DTT)による神経投射路の可視化、分子標的イメージングによる神経障害部位の炎症・疼痛の可視化、functional MRI を用いた腰痛に対する脳内変化の可視化、3D-CTを用いた腰椎変性疾患における腰椎の生体力学的解析を行い、高齢者の腰痛や神経障害をきたす疾患の早期診断、病態の解明、予後予測などを可能とする画像診断技術の確立を目指し研究を行った。

サル損傷脊髄に対する DTT、また頸髄疾患患者に対する術前の DTT により障害された脊髄の機能予後を評価できることが示唆された。MRI による炎症と疼痛の可視化に必要な分子標的プローブの基盤となる Gd^{3+} イオン配位 DTPA デキストランの作製に成功した。functional MRI を用いた腰痛に対する脳内変化は、腰痛患者では仮想腰痛タスクを視認した際に健常者とは異なるパターンの脳活動が検出され、前頭眼野、補足運動野、側頭皮質、視覚連合野、視床、島、後帯状回、小脳などで有意に活動していることが明らかとなった。さらに疼痛刺激に対する脳賦活部位は後帯状皮質で認められ、腰痛を不快感の強い痛みと感じていることが示唆された。fMRI は慢性疼痛の客観的評価法の 1 つになりうる可能性がある。3D-CT を用いたボリュームレジストレーション法 (VR 法) により、従来の modality では限界のあった生体腰椎の微細な椎間運動を 3 次元かつ高精度で捉えることができ、腰椎固定術後の隣接椎間や仙腸関節に生じる生体内 3 次元動態変化を捉えることに成功した。

A. 研究目的

超高齢者社会を迎え、高齢者の介護予防や健康保持のために、運動器疾患への取り組みが重要な課題になってきた。なかでも腰痛や神経障害による身体活動性の低下、閉じこもりは要介護となる原因の一つであり、高齢者の腰痛や神経障害をきたす疾患の病態解明と早期診断技術の確立は急務といえる。しかし、従来の画像診断技術では神経の物理的な圧迫の描出はできるが、脊髄や馬尾の機能を反映する投射路や疼痛の原因である神経障害部位の炎症を

可視化したり、椎体の運動を三次元的に評価することはできなかった。そこで本研究では、1) MRI 拡散テンソル投射路撮影(DTT)による神経投射路の可視化、2) 分子標的イメージングによる神経障害部位の炎症・疼痛の可視化、3) functional MRI を用いた腰痛に対する脳内変化の可視化、4) 3D-CT を用いた腰椎変性疾患における腰椎の生体力学的解析を行い、高齢者の腰痛や神経障害をきたす疾患の早期診断、病態の解明、予後予測などを可能とする画像診断技術の確立を目指す。

B. 研究方法

1) DTTによる神経投射路の可視化

①基礎研究として、成体雌コモンマーモセットを使用し、頸髄圧挫損傷モデルを作製し、損傷後3ヶ月まで経時的に拡散MRIを撮像し、異なるFractional anisotropy (FA:拡散の強度)でトラクトライン数を測定し、脊髄内投射路を定量的に評価した。コモンマーモセットの運動機能評価はopen field scoring scale, cage climbing test, bar grip test, 24時間赤外線モニタリングによる3次元運動量を計測した。損傷後15週で灌流固定を施行し組織学的検討を行った。

②臨床研究として、手術治療を要する頸椎・頸髄疾患患者20名の頸髄拡散MRIを術前と術後1年に撮像しDTTを用いて神経投射路を描出し、画像で得られたトラクトライン数と術前後の神経症状の重症度、改善率とを比較検討することにより、その臨床的意義を明らかにする。なお本臨床研究は慶應義塾大学倫理委員会にて既に承認を受けている(承認番号:19-84)。

2) 分子標的イメージングによる神経障害部位の炎症・疼痛の可視化

炎症と疼痛の分子イメージングに必要なMRIプローブの作製を行った。昨年度は Gd^{3+} イオン配位DTPAデキストランを作成した。今年度は、痛み部位へのターゲティングを目的として、疼痛物質に対する抗体をデキストランに導入するための条件決めを行った。用いた抗体は市販のIgG抗体である。同様のデキストランの脱水ジメチルスルホキシド溶液に N,N^3 カルボジイミダソール(CDI)を加えた。この混合液を12時間、定温で反応させることで、ヒドロキシル基を活性化させた。この活性化デキストランとIgG抗体とをPM6.5のリン酸緩衝溶液中で混合、 $4^{\circ}C$ 12時間攪拌することでIgG抗体のデキストランへの化学導入を行った。

3) functional MRIを用いた腰痛に対する脳内変化の可視化

①仮想腰痛痛み経験タスクによる脳活動部位の解析:対象は11名の非特異的腰痛保持者と11名の腰痛非保持者とした。すべての参加者には、あらかじめODIおよびRDQに回答させた。次にvirtual low back painを惹起させる視覚刺激として、「床に置いてある荷物を持ち上げる写真」を用いた。また、コントロールには直立位の写真を用いて、全脳をGE社製SIGNA 3T、TR 3000ms、EPI法にて撮像を行った。得られたfMRIのデータを解析用ソフトを用いて標準脳に変換し、Blood Oxygen Level Dependent法に基づいて脳のどの部位が統計学的に活動性の亢進がみられているかを識別し、痛みを想起する写真を視認した際(以下タスク)の脳活動部位について各個人解析を行った。

②慢性腰痛患者に対する疼痛刺激による脳内反応の変化:

シリーズ1:対象者毎に圧迫力を設定慢性腰痛患者8名と正常ボランティア8名を対象とした。腹臥位で第4、5腰椎間で正中から5cm左外側に、シリンジを用いて圧迫刺激した。撮像前に、圧迫刺激の程度をvisual analogue scale (VAS) 30mmと50mmの痛み刺激に設定し、撮像時の刺激に対する痛みと不快感をVASで記録した。fMRI撮影時に、ブロック型パラダイム法で、圧迫タスクを30秒間、その後30秒間の安静期を設け、3回タスクを繰り返した。

シリーズ2:慢性腰痛患者6名と正常ボランティア7名を対象とした。圧迫部位は、シリーズ1と同様で、圧迫力は統一した圧迫力(300kPa, 400kPa, 500kPa)に設定し、ブロック型パラダイム法で行った。MRIは、3.0テスラ高速MRIスキャナーを使用した。高速エコープランナー

法による脳の T2 強調 MRI スキャンを行い、解析ソフトウェア Brain voyager を用いて、血中酸素濃度依存的 (BOLD) 信号を解析した。

4) 痛みの発生機序の生体力学的解析

腰椎変性疾患で固定術を予定している 20 例を対象とする。臨床評価パラメータとして術前と術後 6 カ月に神経学的所見、JOA スコア、腰痛、下肢症状の有無について調査する。CT 撮影は中間位、最大前後屈位、最大両回旋位の 5 ポジションで行い、PC ソフトウェアによる画像解析処理 (VR 法) により腰椎椎間運動の 3 次元解析を行う。動作解析に関しては、術前の罹患変性椎間や術後の隣接椎間における正常動態との相違に注目する。各評価パラメータと椎間可動域との関連性についても検討を行う。

C. 研究結果

1) 脊髄・末梢神経の投射路の可視化

① 死後モデル、Liveモデルのいずれの圧挫損傷脊髄においても明瞭な白質および投射路選択的な DTT の描出に成功した。FA マップと DTT で描出された白質投射路は、損傷中心においては白質の辺縁部に残存し、さらに尾側部に達していた。これらの所見は LFB 染色による残存髄鞘と一致していた (図 1)。損傷部より尾側において、CaMK II α 染色による CST の染色性の低下を認めた。損傷部の頭尾側の両方の関心領域を通過するトラクトライン (spared fiber) は、損傷後 2 週にかけて減少し、その後徐々に回復した。Spared fiber 数は、設定した FA 値により損傷後 15 週で損傷前の 40~80% であった (図 2)。損傷後 15 週の脊髄と正常脊髄の RT 97 染色所見から残存神経線維面積比 (residual neurofilament ratio : RN 比) を定義した。また損傷後 15 週の損傷部を通過する spared fiber 数と受傷前の fiber 数から

残存線維比 (spared fiber ratio : SF 比) を定義し両者を比較した。RN 比は 52.1% で FA 閾値を 0.4 に設定した時の SF 比とほぼ相同であった。

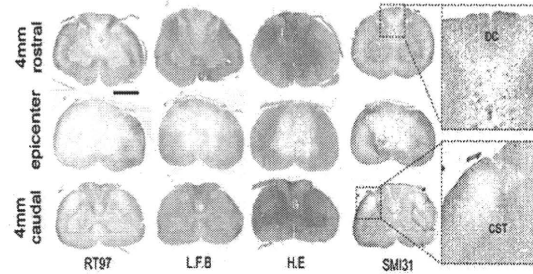


図 1

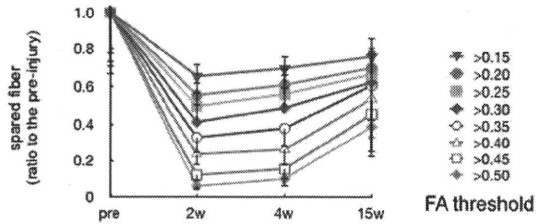


図 2

以上の結果より至適 FA 閾値を 0.4 に設定し spared fiber と運動機能との相関を解析したところ、open field score, cage climbing test, 24 時間運動量で強い正の相関がみられた。

(図 3 a, c, d)。

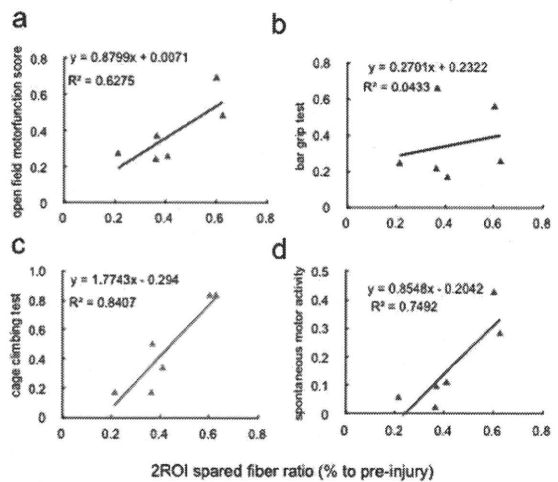


図 3

② 頸髄圧迫性脊髄症患者の脊髄投射路の可視化

1. 術前Tract Fiben(TF) ratioを髄内高信号の有無で比較検討すると、T2HSI+群のTF ratioはばらつきが広く、2群間に有意差はみられなかった(図4)。

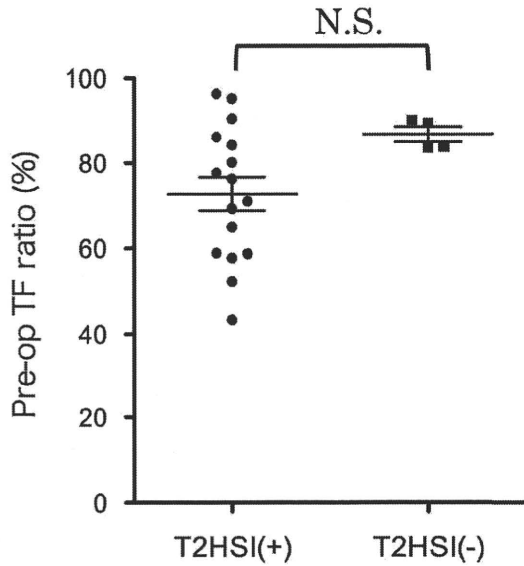


図4

2. 術前後JOA scoreとTF ratioの比較検討：術前JOA scoreと術前TF ratioの相関を検討すると、2群間に有意な相関はみられなかった(図5)。

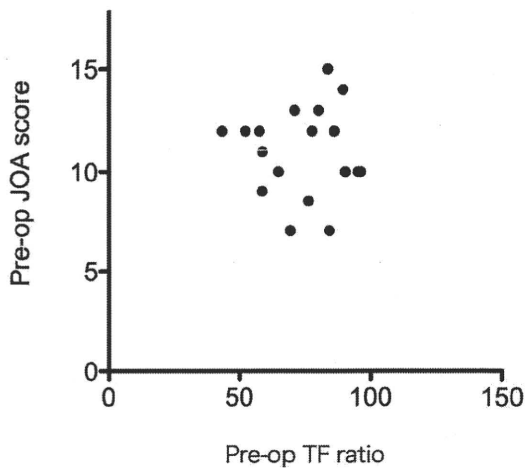


図5

しかし、術後JOA scoreと術後TFratioの相関を調べると、弱い相関が見られた(図6)。

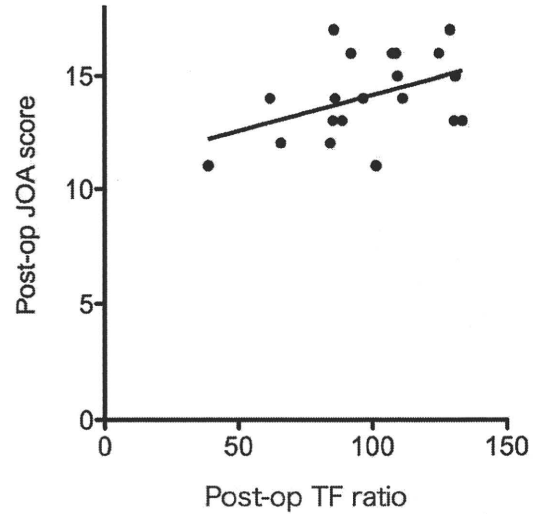


図6

3) 術前TF ratioとJOA改善率の相関
術前TF ratioとJOA改善率の相関を調べると、きわめて高い正の相関を認めた(図7)。

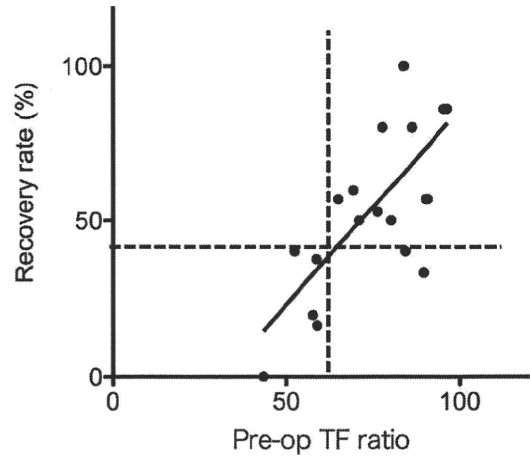


図7

2) 炎症・疼痛の分子イメージング

デキストランへのDTPA導入率は、加えるDTPA無水物の量によって変化した。デキストランのヒドロキシル基に対して0.01から1.0モル当量の異なる濃度の

DTPA を反応させることによって、DTPA 導入率は 0.2 ± 0.01 から 21.6 ± 0.62 モルパーセント範囲で変化した。導入率 5.0 モルパーセントの DTPA 導入デキストランを用いた場合、その Gd^{3+} イオン配位量は加える Gd^{3+} イオン量の増加とともに増加し、DTPA に対して 1.0 モル当量以上の Gd^{3+} イオン量で一定となった。導入率 10.4 モルパーセントの DTPA 導入デキストランを用いた場合には、DTPA に対して 1.0 モル当量以上の Gd^{3+} を加えると沈殿が生じた。これは、 Gd^{3+} イオンによる DTPA 導入デキストランの分子間架橋が原因であると考えられる。

CDI 活性法によりデキストランへの IgG 抗体の導入反応を行うことが可能となった。CDI 濃度の増加とともに、抗体導入率は増加した。

3) 痛みに対する脳内反応の可視化

① 仮想腰痛痛み経験タスクによる脳活動部位の解析：腰痛未経験群ではタスクの視認によって痛みや不快感を生じた被験者はみられなかった。一方、腰痛経験群においてはタスクの視認によって、NRS で平均 2.1 / 10 (0 - 6) の痛みを経験し、同時に平均 3.5 / 10 (1 - 6) の不快感を生じていた。

fMRI の解析の結果

1. 腰痛経験群と腰痛非経験群の比較
タスクを視認した際の脳活動について腰痛経験群と腰痛非経験群を比較解析すると、前頭眼野、補足運動野、側頭皮質、視覚連合野、視床、島、後帯状回、小脳などで有意な脳神経活動がみられることが明らかとなった (図 8)。

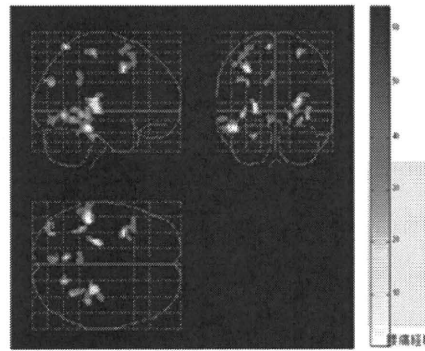


図 8

2. 各指標との相関

a) ODI との相関は右 Insura (島) に認められた (図 9)。

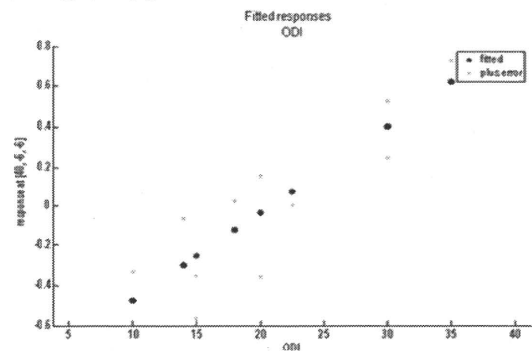


図 9

b) RDQ との相関は左の帯状回に認められた (図 10)。

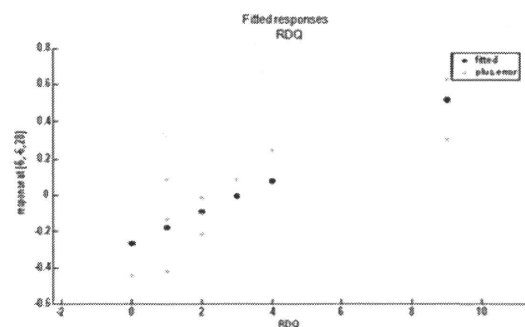


図 10

c) 痛み強さの程度との相関を右視床に認められた (図 11)。

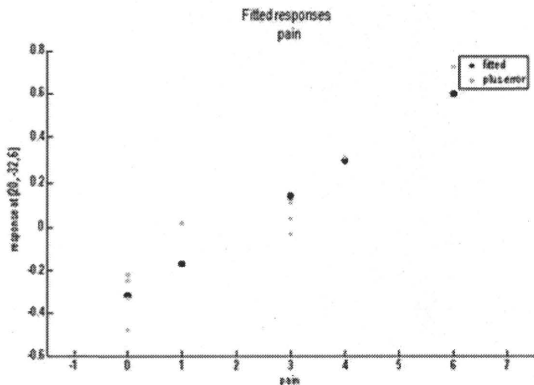


図 1 1

②慢性腰痛患者に対する疼痛刺激による脳内反応の変化

シリーズ 1：慢性腰痛患者では、脳賦活は、正常ボランティアと比較して、後帯状皮質に特異的に認められた。

シリーズ 2：圧迫の強さに従って、対象者の感じる疼痛の強さが有意に強くなった。しかし、2 群間で差が認められなかった。慢性腰痛患者の後帯状皮質での BOLD 信号は、健常者と比較して、有意に増大した。

4) 痛みの発生機序の生体力学的解析

現在、画像取得症例は 22 例である。術後 6 カ月時の画像取得まで終了した症例は 8 例である。動作解析は 6 例で終了した。

1. 変性椎間の解析

L4 変性すべり 6 例の L4/5 椎間（罹患椎間）の可動域を示す（表 1）。

症例	前後屈(°)	片側回旋(°)
1	6.1	4.0
2	2.3	1.5
3	13.4	6.2
4	12.8	2.0
5	13.9	3.0
6	14	4.0
平均	10.4	3.5

表 1

我々が以前報告した健常腰椎の回旋可動域計測では L4/5 片側回旋可動域は $1.7 \pm 0.6^\circ$ であるのに対し、L4/5 すべり椎間では平均 3.5° と回旋可動域は増加する傾向が認められた。

2. 腰椎固定術前後の固定隣接椎間の動態変化

腰椎固定術を行った 4 症例に関しては、固定隣接上下椎間の術前後の動態変化に焦点を絞り、結果を以下に供覧する（表 2, 3）。椎間可動域変化率は、 $\Delta(\%) = (\text{術前}^\circ - \text{術後}^\circ) / \text{術前}^\circ \times 100$ と定義して算出した。

表 2 固定隣接上位椎間の術前後可動域変化

疾患	術式	固定隣接上位椎間変化率			
		前後屈		回旋	
1	L4 変性すべり L4/5 PLIF	L3/4	$10.3^\circ \rightarrow 11.4^\circ$	$0.2^\circ \rightarrow 0.6^\circ$	
2	L4 変性すべり L4/5 PLIF	L3/4	$11.7^\circ \rightarrow 12.4^\circ$	$2.5^\circ \rightarrow 1.9^\circ$	
3	L4 分離すべり L4/5 PLIF	L3/4	$4.1^\circ \rightarrow 10.7^\circ$	$1.4^\circ \rightarrow 1.0^\circ$	
4	L4 変性すべり L4/5 PLIF + L3/4 PLF	L2/3	$5.4^\circ \rightarrow 14.0^\circ$	$0.9^\circ \rightarrow 1.1^\circ$	

表 3 固定隣接下位椎間の術前後可動域変化

疾患	術式	固定隣接下位椎間変化率			
		前後屈		回旋	
1	L4 変性すべり L4/5 PLIF	L5/S	$15.0^\circ \rightarrow 13.2^\circ$	$0.6^\circ \rightarrow 1.8^\circ$	
2	L4 変性すべり L4/5 PLIF	L5/S	$4.5^\circ \rightarrow 11.5^\circ$	$1.3^\circ \rightarrow 1.2^\circ$	
3	L4 分離すべり L4/5 PLIF	L5/S	$6.3^\circ \rightarrow 12.5^\circ$	$0.5^\circ \rightarrow 0.8^\circ$	
4	L4 変性すべり L4/5 PLIF + L3/4 PLF	L5/S	$0.1^\circ \rightarrow 1.8^\circ$	$0.2^\circ \rightarrow 0.4^\circ$	

隣接上下椎間では、前後屈運動、回旋運動ともに概して術後には可動域が増加する傾向を認めた。

D. 考察

1) 脊髓・末梢神経の投射路の可視化：

今回の基礎研究の結果から、DTTを用いてコモンマーモセットの圧挫損傷脊髄を生存させたまま同一動物で経時的に評価することに成功した。DTTが損傷脊髄内白質内投射路の変化を通じて、脊髄損傷後慢性期にかけて損傷を免れる神経線維がわずかではあるが増加しており、白質神経線維の再生が慢性期に起きている可能性が示唆された。さらに、これらDTTの結果は脊髄損傷後の運動機能の変化をよく反映していたことから、損傷脊髄内の軸索の新たな評価方法として期待できる。

脊椎脊髄疾患における神経症状発現には、髄節障害と索路障害が関与していることが知られている。中でも索路障害は、歩行障害や手指の巧緻運動障害をきたし、患者の日常生活活動性に大きな影響を及ぼす。従来MRIによる評価では、脊髄の圧迫の高位や程度を知ることは可能であったが、索路障害を評価する方法はなかった。拡散強調MRIの画像データから神経線維の方向性や走行を視覚化する画期的な画像解析手法である。今回の検討より、術前FTratioがJOA改善率と高い正の相関を示し、さらに術前FT ratioが約70以上の場合はほぼ50%以上のJOA改善率が期待できることから、術前FT ratioが術前の予後予測、さらには手術適応を考慮するうえで有用な情報をもたらすものと期待している。DTTは脊髄脊髄疾患において従来MRIでは捉えられなかった情報を提供している可能性があり、術前術後の病態把握に有用と考えられるが、さらに詳細な検討が必要である。

本研究により神経投射路の可視化が可能になれば、神経障害の早期診断や予防、さらには手術治療の適応のタイミングや予後予測につながり、脊椎脊

髄による神経機能障害を軽減できる可能性があり、高齢者社会を向かえ重要な問題である要介護の原因である身体活動性の低下、閉じこもりを軽減することにより、国民の保健・医療・福祉の向上につながるものと確信している。

2) 疼痛・炎症の分子イメージング：

本研究では、水溶性高分子としてデキストランを選択した。デキストランは、代用血漿としてすでに臨床応用されている。また、デキストランは多数のヒドロキシル基をもつため、化学修飾が容易である。今後、デキストランの分子量を変化させることによって、 Gd^{3+} イオンの配位量だけではなく、配位した Gd^{3+} イオンの体内動態をコントロールすることも可能となると考えられる。導入率10.4モルパーセントのDTPA導入デキストランで0.5モル当量の Gd^{3+} イオンを加えた場合、デキストラン1分子へ Gd^{3+} イオンが43.5分子、配位、濃縮されたものを得ることができた。CDI活性法はデキストランへの抗体の化学導入を可能とした。この方法とDTPA導入法とを組み合わせることで、リガンド認識能をもつ Gd^{3+} 導入DDS化デキストランの作製が可能となると考えられる。今後は、この Gd^{3+} イオン配位DTPA導入デキストランへ神経障害部位の炎症や疼痛に関与する物質に対する結合認識活性をもつ抗体を導入する予定である。デキストランを用いることにより抗体の導入量を変化させることも可能であり、その修飾条件の最適化により神経障害部位の炎症や疼痛の可視化効率を増強させることが可能となるであろう。

3) 痛みに対する脳内反応の可視化：スポーツ活動を通常に出来る若年成人でも、腰痛経験群では腰痛を想起する写真を視認するだけで痛みや不快感が引き起こされることが明らかとなった。fMRIの解析

では腰痛経験者と腰痛非経験群の比較を行うと前頭眼野、補足運動野、側頭皮質、視覚連合野、視床、島、後帯状回、小脳などでは前者で有意に活動していることが明らかとなった。Kobayashiらは腰痛患者の腰部に圧刺激を加え、腰痛を再現したところ、前前頭皮質、補足運動野、前運動野、視床、島、後帯状回に脳活動がみられることを指摘している。これらの脳部位は今回の我々の研究で明らかとなった脳活動部位と類似しており、腰痛をイメージする画像を視認しただけでも腰痛経験者では腰痛を経験してしまうことが示唆された。

4) 痛みの発生機序の生体力学的解析：CTを用いたVR法では非常に高い精度で椎間運動の3次元動的態の計測ができ、かつアニメーションによる動態の可視化により質的評価も可能である。これまで腰椎疾患や腰椎手術例などの病的な椎間に対する生体内3次元動的態解析はこれまでほとんどな報告がなく、このような背景において今回初めて腰椎変性疾患に対する治療介入前後の生体内3次元動的態変化を捉えることに成功した。

本研究の結果、隣接上下椎間の可動域は概して増加する傾向を認め、今後解析症例を増やして固定椎間の長さの違いによる隣接椎間可動域変化の相違についても検討を加える予定である。またOkudらはL4/5 PLIFの術後症例において、隣接上位椎体椎弓の傾きや隣接上位椎間関節の関節面角度左右差が大きいことを隣接上位椎間障害の危険因子として明らかにしているが、今回隣接上位椎間において回旋、前後屈ともに可動域が増加している症例も認められ、隣接上位椎間における前後屈、回旋各可動域増加が隣接椎間障害に関与していると推察している。

最近、腰椎固定術後の仙腸関節障害についても報告されている。これも一種の隣接関節障害と考えられているが、そも

そも可動域のほとんど認められない仙腸関節に生じる動態変化を証明した報告は過去にない。我々は先行研究として腰椎運動に伴う正常仙腸関節の生体内における動きや腰椎変性疾患患者との動態の相違について検討しており、正常仙腸関節では腰椎運動に伴う動きはほとんど認められないこと、また腰椎変性疾患群では有意に仙腸関節の可動性が亢進していることを生体内3次元解析により明らかにし、腰椎疾患群におけるこのような仙腸関節の可動性亢進は、高齢者における腰痛の一因となっているのではないかと推察している。そこで、これらの腰椎変性疾患患者の中で腰椎固定術例に関しては、術後の仙腸関節の動態変化についても検討を行い、今後腰椎固定術後の仙腸関節障害の病態についても生体力学的観点から明らかにしたいと考えている。

E. 結論

MRI拡散テンソル投射路撮影(DTT)による神経投射路の可視化、分子標的イメージングによる神経障害部位の炎症・疼痛の可視化、functional MRIを用いた腰痛に対する脳内変化の可視化、3D-CTを用いた腰椎変性疾患における腰椎の生体力学的解析などの最新のイメージング技術を駆使することにより、高齢者の腰痛や神経障害をきたす疾患の早期診断、病態の解明、予後予測などの可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

・DTTによる神経投射路の可視化(臨床研究)：脊髄・脊椎疾患に対するMRIは通常の診療で既に確立された検査法である。通常のT1・T2強調画像に加えて、DTTを撮像することにより危険性や合併症は特にないと考える。

・慢性腰痛患者に対する疼痛刺激による脳内反応の変化：本研究では、MRI撮影

による危険はない。撮影時の腰部圧迫刺激により、通常腰痛のない正常ボランティアに腰痛が出現する可能性がある。また、慢性腰痛患者には、現在ある腰痛が増強する可能性がある。実際に生じた場合または、生じると予知し得た場合の対応は、鎮痛薬の投与で速やかに除痛する。この危険性または不利益と対応策については、研究参加説明書に明記し説明を行った。本研究では、腰痛が出現または増強した対象者はいなかった。

・痛みの発生機序の生体力学的解析における3D-CT撮影により脊椎由来の症状が悪化する危険性への対策として、全撮影に必ず分担研究者が立会い、症状の変化に注意を払いながら撮影を行うこととし、症状に異変を生じた場合は速やかに撮影を中止する。X線被曝の問題に関しては、治療上CT撮影の必要な症例のみを対象としており、複数回の撮影でも中間位以外では撮影線量を1/5に低減して全被曝量の増加を抑えており、危険性や合併症は特にないと考えている。

G.研究発表

1.論文発表:

1. Shibata S, Yasuda A, Renault-Mihara F, Suyama S, Katoh H, Inoue T, Inoue YU, Nagoshi N, Sato M, Nakamura M, Akazawa C, Okano H. Sox10-Venus mice: a new tool for real-time labeling of neural crest lineage cells and oligodendrocytes. *Mol Brain*. 2010 Oct 31;3 (1):31.
2. Mukaino M, Nakamura M, Yamada O, Okada S, Morikawa S, Renault-Mihara F, Iwanami A, Ikegami T, Ohsugi Y, Tsuji O, Katoh H, Matsuzaki Y, Toyama Y, Liu M, Okano H. Anti-IL-6-receptor antibody promotes repair of spinal cord injury by inducing microglia-dominant inflammation. *Exp Neurol*. 2010 224:403-414

3. 岡野栄之、辻収彦、三浦恭子、岡田洋平、藤吉兼浩、高木岳彦、金子慎二郎、戸山芳昭、山中伸哉、中村雅也:中枢神経系と末梢神経系の再生戦略.

Peripheral Nerve 末梢神経 21, 2010

4. Takahashi Y, Tsuji O, Kumagai G, Hara CM, Okano HJ, Miyawaki A, Toyama Y, Okano H, Nakamura M.: Comparative study of methods for administering neural stem/progenitor cells to treat spinal cord injury in mice. *Cell Transplant*. in press.
5. Tsuji O, Miura K, Okada Y, Fujiyoshi K, Mukaino M, Nagoshi N, Kitamura K, Kumagi G, Nishino M, Tomisato S, Higashi H, Nagai T, Katoh H, Kohda K, Matsuzaki Y, Yuzaki M, Ikeda E, Toyama Y, Nakamura M, Yamanaka S, Okano H. Therapeutic potential of appropriately evaluated safe-induced pluripotent stem cells for spinal cord injury *PNAS* 2010; 107: 12704-12709
6. Munehisa Shinozaki, Yuichiro Takahashi, Masahiko Mukaino, Nobuhito Saito, Yoshiaki Toyama, Hideyuki Okano, and Masaya Nakamura. Novel Concept of Motor Functional Analysis for Spinal Cord Injury in Adult Mice. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. In Press
7. Nagamoto Y, Ishii T, Sakaura H, Iwasaki M, Morimoto H, Kashii M, Yoshikawa H, Sugamoto K. In vivo three-dimensional kinematics of the cervical spine during head rotation in patients with cervical spondylosis. *Spine* 36 (in press), 2011

著書 (総説)

1. 藤吉兼浩、疋島啓吾、辻収彦、戸山芳昭、岡野栄之、中村雅也、拡散テンソル tractography, *脊椎脊髄ジャーナル* 24(3)、2010

2. 辻収彦, 名越慈人, 藤吉兼浩, 戸山芳昭, 岡野栄之, 中村雅也. 脊髄損傷に対する iPS 細胞および神経堤幹細胞移植 脊椎脊髄 2010; 23: 818-827.
 3. 三浦恭子, 辻収彦, 岡野栄之. iPS 細胞の安全性の担保. 再生医療 2010; 9; 315-322.
 4. 辻収彦, 中村雅也, 岡野栄之. iPS 細胞を利用した神経再生. 細胞 2010; 11月号
 5. 熊谷玄太郎, 岡田洋平, 藤哲, 戸山芳昭, 中村雅也, 岡野栄之. 脊髄損傷に対する ES 細胞由来神経幹細胞一移植. 脊椎脊髄ジャーナル. 123,835-845, 2010.
 6. Kyoko Miura , Osahiko Tsuji , Masaya Nakamura and Hideyuki Okano. Toward using iPS cells to treat spinal cord injury: Their safety and therapeutic efficacy. Inflammation and Regeneration Vol.31 No.1 January 2011 2-10
2. 学会発表: (国内)
1. 金子慎二郎, 桑子賢一郎, Zhigang He, 町田正文, 塩田匡宣, 竹光正和, 福田健太郎, 池上健, 加藤裕幸, 飯塚慎吾, 名越慈人, 五十嵐一峰, 山岸正明, 岡野栄之, 戸山芳昭, 中村雅也: 脊髄損傷後の皮質脊髄路軸索再生へ向けた新たなstrategy-neuron intrinsic signalとしてのJak/STAT3活性化-. 第9回日本再生医療学会(広島, 2010, 03)
 2. 金子慎二郎, Jing Wang, Zhigang He, 町田正文, 塩田匡宣, 竹光正和, 福田健太郎, 池上健, 加藤裕幸, 飯塚慎吾, 名越慈人, 五十嵐一峰, 山岸正明, 岡野栄之, 戸山芳昭, 中村雅也: 神経変性疾患に於ける軸索保護へ向けた新たなstrategy-多発性硬化症モデルEAEに於けるNADを用いた軸索保護-. 第9回日本再生医療学会(広島, 2010, 03)
 3. 金子慎二郎, Ying Chen, Kai Liu, Zhigang He, 町田正文, 塩田匡宣, 竹光正和, 福田健太郎, 池上健, 加藤裕幸, 飯塚慎吾, 名越慈人, 五十嵐一峰, 山岸正明, 岡野栄之, 戸山芳昭, 中村雅也: Activin/TGF β signalによる脊髄後根神経節neuronの軸索伸長/再生能の制御-target/皮膚に由来するsignalの関与-. 第9回日本再生医療学会(広島, 2010, 03)
 4. 金子慎二郎, 桑子賢一郎, Zhigang He, 町田正文, 塩田匡宣, 竹光正和, 福田健太郎, 池上健, 加藤裕幸, 飯塚慎吾, 名越慈人, 五十嵐一峰, 山岸正明, 岡野栄之, 戸山芳昭, 中村雅也: 脊髄損傷後の皮質脊髄路の軸索再生へ向けた新たなstrategy-neuron 軸索のintrinsic signalとしてのJak/STAT3 signalの活性化-第39回日本脊椎脊髄病学会(高知, 2010, 4)
 5. 金子慎二郎, Ying Chen, Zhigang He, 町田正文, 塩田匡宣, 竹光正和, 福田健太郎, 池上健, 加藤裕幸, 飯塚慎吾, 名越慈人, 五十嵐一峰, 山岸正明, 岡野栄之, 戸山芳昭, 中村雅也: Activin/TGF β signalによる脊髄後根神経節neuronの軸索伸長/再生能の制御-target/皮膚に由来するsignalの関与-. 第39回日本脊椎脊髄病学会(高知, 2010, 4)
 6. 金子慎二郎, Jing Wang, Zhigang He, 町田正文, 塩田匡宣, 竹光正和, 福田健太郎, 池上健, 加藤裕幸, 飯塚慎吾, 名越慈人, 五十嵐一峰, 山岸正明, 岡野栄之, 戸山芳昭, 中村雅也

- 也: Neuronの軸索障害を伴う疾患に於ける軸索保護へ向けた新たな strategy -NeuronのNADレベルを維持/上昇させる事による軸索保護- 第39回日本脊椎脊髄病学会(高知、2010, 4)
7. 金子 慎二郎、町田 正文、塩田 匡宣、竹光 正和、福田 健太郎、池上 健、加藤 裕幸、飯塚 慎吾、名越 慈人、五十嵐 一峰、山岸 正明: 感染性脊椎炎に伴う後弯変形に対する前方固定術(noninstrumentation)(単独)による後弯変形矯正力及び矯正位維持力に関する検討.第39回日本脊椎脊髄病学会(高知、2010, 04)
 8. 海苔聡、岡田洋平、辻収彦、高橋勇一朗、山中伸弥、岡野栄之、戸山芳昭、中村雅也: 免疫不全マウス脊髄損傷に対するヒトiPS細胞由来神経幹細胞移植の検討、第39回日本脊椎脊髄病学会、(高知、2010,04)
 9. 藤吉兼浩、疋島啓吾、辻収彦、山田雅之、渡辺航太、辻崇、石井賢、松本守雄、千葉一裕、岡野栄之、戸山芳昭、中村雅也: QSI を用いた霊長類脊髄損傷における髄鞘可視化法の開発、第 39 回日本脊椎脊髄病学会 (高知、2010,04)
 10. 金子慎二郎、町田正文、塩田匡宣、竹光正和、福田健太郎、池上健、加藤裕幸、飯塚慎吾、名越慈人、五十嵐一峰、山岸正明: 結核性脊椎炎に伴う後弯変形に対する前方固定術(non-instrumentation)(単独)による後弯変形矯正力及び矯正位維持力に関する検討. 第33回日本骨・関節感染症学会(東京、2010, 6)
 11. 金子慎二郎、町田正文、塩田匡宣、竹光正和、福田健太郎、池上健、加藤裕幸、飯塚慎吾、名越慈人、五十嵐一峰、山岸正明: 非典型的馬尾腫瘍の1例.第24回多摩脊椎脊髄カンファレンス(東京、2010, 06)
 12. 金子慎二郎、町田正文、塩田匡宣、竹光正和、福田健太郎、池上健、加藤裕幸、飯塚慎吾、名越慈人、五十嵐一峰、山岸正明: 脊椎カリエスに伴う後弯変形に対する前方固定術(non-instrumentation 単独による後弯変形矯正力に関する検討(第2報) 第24回多摩脊椎脊髄カンファレンス(東京、2010, 06)
 13. 海苔聡、岡田洋平、辻収彦、高橋勇一朗、藤吉兼浩、安田明正、小林喜臣、戸山芳昭、山中伸弥、中村雅也、岡野栄之: Transplantation of human iPS cell-derived neurospheres for the treatment of spinal cord injury in NOD-scid mice 免疫不全マウス脊髄損傷に対するヒト iPS 細胞由来神経幹細胞移植の検討、Neuro2010 (神戸、2010,09)
 14. Takahashi, Y. Tsuji, O. Hara, C. Kumagai, G. Toyama, Y. Nakamura, M. Okano, H. Transplantation of human embryonic stem cell derived-neural stem/progenitor cells for spinal cord injury in adult NOD/Scid mice Neuro2010 (神戸、2010,09)
 15. Zhang L, Kaneko S, Sano A, Maeda M, Kishino A, Mukaino M, Toyama Y, Liu M, Nakamura M, Okano H,[ラット脊髄完全切断モデルに対する semaphorin3A 阻害剤と treadmill 訓練の併用療法の有効性に関する検討], Society for Young Researchers on Neuroscience (神戸、2010,09)
 16. Zhang L, Kaneko S, Sano A, Maeda M,

- Kishino A, Mukaino M, Toyama Y, Liu M, Nakamura M, Okano H: Combining extensive treadmill training with a selective semaphorin3A inhibitor treatment enhances locomotor functional recovery by wiring regenerated axons in adult spinal cord-transected rats, neuro 2010 (神戸 2010,09)
21. 許斐 恒彦, 藤吉 兼浩, 疋島 啓吾, 岡野 栄之, 戸山 芳昭, 中村 雅也: in vivo QSI を用いた霊長類脊髄損傷モデルにおける損傷強度別経時的 Myelin map 第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会, (京都, 2010,10)
17. Renault-Mihara F., Mukaino M., Shinozaki M., Nakamura M., Toyama Y. and Okano H: 'Role and Mechanisms of reactive astrocytes' migration after spinal cord injury'. The 33rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Sept 2nd-4th 2010, Kobe, Japan.
22. 海苔聡, 岡田洋平, 辻収彦, 高橋勇一朗, 山中伸弥, 岡野栄之, 戸山芳昭, 中村雅也: 免疫不全マウス脊髄損傷に対するヒト iPS 細胞由来神経幹細胞移植の検討, 第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会 (京都, 2010,10)
18. 安田明正, 辻収彦, 芝田晋介, 海苔聡, 高橋勇一朗, 藤吉兼浩, 戸山芳昭, 中村雅也, 岡野栄之: 損傷脊髄の再生において再髄鞘化が及ぼす影響の検討 —神経幹細胞移植療法における行動機能回復メカニズムの解析— Neuro2010 (第 33 回日本神経科学大会) (神戸, 2010,09)
23. 高橋勇一朗, 岡田洋平, 熊谷玄太郎, 辻収彦, 海苔聡, 安田明正, 岡野栄之, 戸山芳昭, 中村雅也: マウス脊髄損傷モデルにおけるヒト ES 細胞由来神経幹細胞移植の有効性の検討 第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会 (京都, 2010,10)
19. 金子慎二郎, 町田正文, 塩田匡宣, 竹光正和, 福田健太郎, 池上健, 加藤裕幸, 飯塚慎吾, 名越慈人, 五十嵐一峰, 岡野栄之, 戸山芳昭, 中村雅也: Neuron の軸索障害を伴う疾患に於ける軸索保護へ向けた新たな strategy- Neuron の NAD レベルを維持/上昇させる事による軸索保護-第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会 (京都, 2010, 10)
24. 辻 収彦, 岡野 J 洋尚, 神吉浩明, 原央子, 藤吉兼浩, 許斐恒彦, 安田明正, 石井賢, 松本守雄, 千葉一裕, 岡野栄之, 戸山芳昭, 中村雅也: 新規遺伝子改変マウスを用いた神経因性疼痛のライブイメージング 【第 1 報】第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会 (京都, 2010,10)
20. 藤吉兼浩, 辻収彦, 疋島啓吾, 石井賢, 松本守雄, 千葉一裕, 百島祐貴, 岡野栄之, 戸山芳昭, 中村雅也: 拡散 MRI を用いた新たな髄鞘可視化法の開発と脊髄再生メカニズムの解明, 第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会 (シンポジウム) (京都, 2010,10)
25. 安田明正, 辻収彦, 海苔聡, 高橋勇一朗, 藤吉兼浩, 高野盛登, 岡野栄之, 戸山芳昭, 中村雅也: 損傷脊髄への神経幹細胞移植療法における再髄鞘化の重要性 -先天性脱髄マウス由来神経幹細胞を用いた検討- 第 25 回日本整形外科学会基礎学術集会 (京都, 2010,10)

26. 辻収彦 中村雅也 藤吉兼浩 戸山芳昭 千葉一裕 松本守雄「脊髓血管芽細胞腫の臨床像と手術成績」第45回脊髓障害医学会（松本、2010,10）
27. Renault-Mihara, Takeshi Ikegami, Akio Iwanami, Hiroyuki Katoh, Yoshiaki Toyama, Masaya Nakamura, Hideyuki Okano: Stimulation of reactive astrocytes' migration by specific inhibition of GSK-3 enhances locomotor recovery after spinal cord injury. 29th Naito Conference. GLIA WORLD - Dynamic Function of Glial Cells in the Brain. Oct 5th-8th 2010, Shonan, Japan. (神奈川、2010,10)
28. 金子慎二郎、町田正文、塩田匡宣、竹光正和、福田健太郎、池上健、加藤裕幸、飯塚慎吾、名越慈人、五十嵐一峰、臼井宏、岡野栄之、戸山芳昭、中村雅也: Neuronの軸索障害を伴う疾患における軸索保護へ向けた新たなstrategy-NeuronのNADレベルを維持/上昇させる事による軸索保護. 第64国立病院総合医学会学会(福岡、2010, 11)
29. 金子慎二郎、町田正文、塩田匡宣、竹光正和、福田健太郎、池上健、加藤裕幸、飯塚慎吾、名越慈人、五十嵐一峰、山岸正明: 結核性脊椎炎に対する前方搔爬固定術による後弯変形矯正に関する検討. 第64国立病院総合医学会学会(福岡、2010, 11)
30. 金子 慎二郎、塩田 匡宣、町田 正文、竹光 正和、福田 健太郎、八木 満、加藤 裕幸、飯塚 慎吾、名越 慈人、五十嵐 一峰、臼井 宏: 近傍椎体に陳旧性骨折を有する骨粗鬆症性椎体圧潰に対する前方固定術. 第25回多摩脊椎脊髄カンファレンス(東京、2010, 11)
31. Kanehiro Fujiyoshi, Keigo Hikishima, Tunchiko Konomi, Yoshiaki Toyama, Hideyuki Okano & Masaya Nakamura: In vivo myelin visualization using q-space MR imaging in SCI of marmoset, The 16th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience, December 1-2, 2010, Tokyo, Japan (東京、2010,12)
32. Zhang L, Kaneko S, Sano A, Maeda M, Kishino A, Mukaino M, Toyama Y, Liu M, Nakamura M, Okano H: Combining extensive treadmill training with a selective semaphorin3A inhibitor treatment enhances locomotor functional recovery by wiring regenerated axons in adult spinal cord-transected rats, BMB 2010, Kobe, Japan(神戸、2010,12)
33. Osahiko Tsuji, Hirotaka James Okano, Kanehiro Fujiyoshi, Yoshiaki Toyama, Hideyuki Okano, and Masaya Nakamura. In vivo imaging of neuropathic pain using novel transgenic mice. The 16th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience (東京、2010,12)
34. 海苔聡、岡田洋平、辻収彦、高橋勇一朗、藤吉兼浩、安田明正、戸山芳昭、山中伸弥、中村雅也、岡野栄之: 免疫不全マウス脊髄損傷に対するヒトiPS細胞由来神経幹細胞移植の検討、第6回慶應義塾先端科学技術シンポジウム、第4回人間知性研究センターシンポジウム「こころを生み出す神経基盤の解明」・(慶應義塾大学三田キャンパス 東京、2010,01)

35. 高橋勇一朗 岡田洋平 熊谷玄太郎 中村雅也 戸山芳昭 岡野栄之: 脊髄損傷モデルにおけるヒト ES 細胞由来神経幹細胞の有効性の検討ころを生み出す神経基盤の解明 (慶應義塾大学三田キャンパス 東京、2010,01)
36. 安田明正 辻収彦 藤吉兼浩 高橋勇一朗 海苔聡 戸山芳明 岡野栄之 中村雅也 脊髄損傷において再髄鞘化が及ぼす影響の検討—脊髄損傷に対して神経幹細胞移植療法で得られる行動機能回復メカニズムの解析—(ポスター) GCOE共催シンポジウム「ころを生み出す神経基盤の解明」第6回慶應義塾先端科学技術シンポジウム 第4回人間知性研究センターシンポジウム (慶應義塾大学三田キャンパス 東京、2010,01)
37. Satoshi Nori, Yohei Okada, Osahiko Tsuji, Yuichiro Takahashi, Kanehiro Fujiyoshi, Akimasa Yasuda, Yoshiaki Toyama, Shinya Yamanaka, Masaya Nakamura, Hideyuki Okano : Transplantation of human iPS cell-derived neurospheres for the treatment of spinal cord injury in NOD-scid mice. GCOE 幹細胞医学のための教育拠点 成果報告シンポジウム Global COE Program Symposium 2010 Education and Research Center for Stem Cell Medicine (慶應義塾大学信濃町キャンパス リサーチパーク 1階ラウンジ・東京、2010,02)
38. 藏本哲也, 石井賢ほか : In vivo imaging を用いた軟部組織感染症に伴う炎症部位の可視化の試み、日本整形外科学会雑誌 84 巻 8 号 Page S1282 (2010.08)
39. 下和弘ら : 「腰痛経験者では視覚情報によって腰痛が惹起されるか? —Virtual low back pain stimuli activates cortical representation of emotions in person with nonspecific low back pain.」日本臨床神経生理学会、2010、神戸
40. 下和弘ら : 「腰痛の診断、治療法に関する研究 : 痛み・しびれの可視化技術の確立並びに MRI を用いた脊髄投射路及び末梢神経イメージング法の確立」研究事業の成果報告会、2011、東京
- 学会発表 : (海外)
1. Takahashi, Y. Tsuji, O. Hara, C. Kumagai, G. Toyama, Y. Nakamura, M. Okano, H. : "Transplantation of human embryonic stem cell derived-neural stem/progenitor cells for spinal cord injury in adult NOD/Scid mice. EuroSpine2010, 2010/9/16 * session 915-17 (Vienna, Austria, 2010,09)
 2. Tsunehiko Konomi, Kanehiro Fujiyoshi, Keigo Hikishima, Fumika Toyoda, Yuichiro Takahashi, Satoshi Nori, Akimasa Yasuda, Yoshiaki Toyama, Masaya Nakamura, Hideyuki Okano: Myelin map after graded spinal cord injury in adult common marmosets. 40th Annual meeting Neuroscience 2010, (San Diego, CA, USA, 2010,11)
 3. S. Nori, Y. Okada, O. Tsuji, Y. Takahashi, K. Fujiyoshi, A. Yasuda, Y. Kobayashi, Y. Toyama, S. Yamanaka, M. Nakamura, H. Okano : Transplantation of human iPS cell-derived neurospheres for the treatment of spinal cord injury in NOD-scid mice, 40th Annual meeting Neuroscience 2010 (San Diego, CA, USA, 2010,11)

4. Osahiko Tsuji , Kyoko Miura, Yohei Okada, Kanehiro Fujiyoshi, Morio Matsumoto, Kazuhiro Chiba, Shinya Yamanaka, Yoshiaki Toyama, Masaya Nakamura, Hideyuki Okano
Therapeutic potential of appropriately evaluated 'safe' induced pluripotent stem cells for spinal cord injury. Neuroscience meeting 2010, (San Diego, CA, USA, 2010,11)
5. Yasuda, A., Tsuji, O., Shibata, S., Fujiyoshi, K., Takahashi, Y., Nori, S., Kobayashi, Y., Toyama, Y., Nakamura, M., Okano, H. "Significance of re-myelination after NS/PC transplantation to SCI." Neuroscience 2010, (San Diego, CA, USA, 2010,11)
6. Francois Renault-Mihara, Takeshi Ikegami, Akio Iwanami, Hiroyuki Katoh, Yoshiaki Toyama, Masaya Nakamura and Hideyuki Okano: 'Stimulation of reactive astrocytes' migration by specific inhibition of GSK-3 enhances locomotor recovery after spinal cord injury. 40th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, November 13-17, 2010. San Diego, CA, USA.

II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

腰痛の診断、治療法に関する研究：
痛み・しびれの可視化技術の確立並びに、MRIを用いた脊髄投射路及び末梢神経
イメージング法の確立に関する研究
脊髄・末梢神経の投射路の可視化（基礎研究）

研究分担者 中村雅也 慶應義塾大学整形外科 講師
玉置憲一 実験動物中央研究所 副所長

研究要旨：MRI 拡散テンソル投射路撮影(DTT) は、拡散強調 MRI の画像データから神経線維の方向性や走行を視覚化する画期的な画像解析手法であり、従来の神経トレーシングなどの病理組織学的解析と比較して非侵襲的であることから臨床応用が期待されている。今回の検討から、DTT を用いてコモンマーモセットの圧挫損傷脊髄を生存させたまま同一動物で経時的に評価することにより、損傷脊髄内白質内投射路の変化を通じて、間接的にはあるが脊髄損傷後の運動機能を評価できる可能性が示唆された。

A. 研究の目的

従来のMRIを用いた脊髄損傷の評価では損傷の局在や形状、浮腫や血腫などを捉えることはできるが、脊髄内の投射路に関する情報は全く得られなかった。DTTは制限構造内の水分子の拡散を定量的に追跡することで、対象とする構造を3次元的に可視化することができる。われわれはコモンマーモセット頸髄半切モデルを用い、拡散テンソルトラクトグラフィ (diffusion tensor tractography;以下DTT) が組織を反映すること、投射路を選択的に描出することを報告してきた (Fujiyoshi et al., Journal of Neuroscience,2007)。本研究ではDTTを用いて霊長類圧挫損傷脊髄を経時的に評価し、運動機能との相関を調べることで、霊長類脊髄における*in vivo* DTTの有用性を検証した。

B. 研究の方法

既に報告したように、全身麻酔下に成体雌コモンマーモセットの第5頸椎高位に17gの重錘で脊髄圧挫損傷 (SCI) を作製した (Iwanami et al. 2005)。運動機能評価としてBar Grip test (握力)、Cage climbing test (ケージ登坂能力)、3D motor activity (24時間運動量)、MIKY motor functional score (総合運動機能) を計測した。

拡散MRIを損傷前、損傷後2、4、15週に全麻下に撮像した。装置は小動物用7T-MRI (Bruker Biospin社製、PharmaScan70/16) に、内径6cmの送受信ボリュームコイルを組み合わせ、拡散テンソル撮影シーケンスには拡散強調SE法を使用した。拡散の強さの指標であるb valueは1000sec/mm²とした。拡散テンソル画像解析ソフトはVolumeOne とdTV•SRを使用し、