

課題番号 33

MRI 位相差シーケンスと PiB-PET を用いた アルツハイマー病患者脳アミロイドの生体可視化の検証

[1] 組織

代表者：米田 哲也

(熊本大学大学院生命科学研究部)

対応者：舘脇 康子、瀧 靖之

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

石木 愛子 (東北大学病院・加齢・老年病科)

永坂 竜男 (東北大学病院・放射線部)

明石 敏昭 (東北大学病院・放射線診断科)

田代 学 (東北大学サイクロトン・RI センター)

荒井 晃 (仙台星陵クリニック)

研究費：物件費 20 万円

[2] 研究経過

アルツハイマー病 (AD) の病理学的特徴の一つはアミロイドβ (Aβ) の脳内沈着である。Aβ沈着は臨床症状の顕在化する以前に始まり、臨床症状が顕在化した時点ではAβ蓄積はプラトーに達しており、既に神経細胞障害・細胞死は不可逆的である。現在の臨床試験のターゲットは発症前あるいは軽度認知障害に移行してきており、無症状の段階でのAβ蓄積を検出する手段の開発は社会的要請の非常に高い分野となっている。現在、脳内Aβ沈着検出法として脳脊髄液中Aβ濃度測定とアミロイドPETが利用されているが、いずれも侵襲性・経済性の観点から汎用性が低く、より低侵襲で廉価な検出法が望まれる。申請者である米田らはMRIを用いて非侵襲的に生体内のAβを検出する新規画像技術、「位相差強調画像化法 (PADRE)」を開発し、動物実験によりその整合性を確認したが、患者では十分に検討されていない。本研究は、PADRE-MRI 画像と PiB-アミロイド PET 画像を対比することでAβを検出する新規 MRI 技術の確立を目的として行った。

以下、研究活動状況の概要を記す。

申請者は 2017 年 4 月の加齢研セミナーでの講師 (講演名:位相差強調画像化法(PADRE)の神経変性疾患を中心とした臨床応用) を務めるとともに、東北大学病院や加齢研 MRI への PADRE シーケンス導入の技術支援を行ってきている。年に 2 回程度、加齢研

受入教員との打ち合わせを持つとともに、メールや電子媒体にて情報共有を随時行いながら、東北大学で撮像を行った数百例の認知症患者の臨床症例を元に、予備検討として独自の再構成画像スクリプトの最適化を進めている状況である。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本研究計画は東北大学医学系研究科倫理委員会での承認を取得し(2017-1-1097)、昨年度からデータ解析を開始した。

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第1に、申請者の作成したAβをターゲットとした PADRE 画像の視認性と定量を上げる目的で、Matlab などの画像解析ソフトを用いて、PADRE カラーマップ作成技術を独自に開発した (加齢研受け入れ教室側および研究分担者荒井)。

初期検討として、PADRE 画像およびカラーマップと PiB-PET の整合性の視覚的評価を行い、第 37 回日本認知症学会学術集会にて成果報告を行った (図1)。

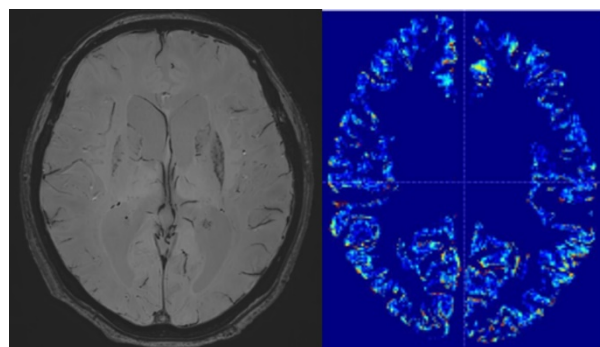


図1：アミロイドβ-PADRE画像とカラーマップ

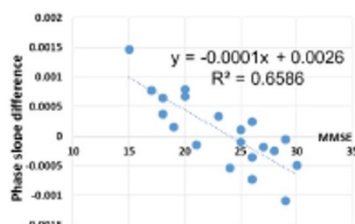


図2：PADREの脳局所における位相の傾きとMMSEとに相関が見られた

第 2 に、申請者らは東北大学のデータを用いて、PADRE により得られる脳局所における位相情報と認知機能の尺度である MMSE スコアとに強い相関があることを発見し、第 8 回 認知症予防学会にて成果報告を行い、演題は大会長賞を受賞した (図 2)。さらにこれを発展させた演題が 2019 年 2 月に開催される国際学会 (ECR) に採択されており、発表準備と論文執筆を行っている状況である。

現在は、これまでの検討を元にして PADRE の再構成条件を最適化した画像の再構成を行っている。また、PADRE の信号値の特定を調べるための、脳形態の個人差を取り除いた脳の領域毎に統一された関心領域画像の作成を終了している。来年度はこれらの最適化した再構成画像と関心領域を用いて、より定量的な検討を行う予定である。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究の成果により脳内 A β 蓄積を臨床 MRI 装置で非侵襲に可視化できれば、認知症の原因として最多である AD 病理を早期かつ簡便に、これまでになく大規模な集団に対して検出できるようになる。現在は限られた施設でのみ行われている AD の超早期診断が広く一般臨床現場や脳ドックレベルで可能になることにより、健常者から発症前、MCI などの早期段階における脳内 A β 蓄積の大規模な疫学データが得られ、AD 発症のメカニズムの解明に大きく寄与することが期待される。また、これらのデータは根本治療薬開発に大きく貢献するとともに、治療薬が開発された後も一般病院で治療対象者スクリーニングや治療効果判定などへの汎用が期待できる。PADRE の A β 早期検出による早期治療介入は、認知症患者数の減少、ひいては健康高齢者の増加につながり、社会に多大なインパクトを与えると考える。

これまで、PADRE 技術の認知されている領域は放射線医学系、技術系にとどまっていたが、今年度に認知症学会や認知症予防学会において PADRE 関連演題を発表したことにより、認知症臨床の現場にも MRI による新規のアミロイド β 診断ツールの存在と実現可能性について周知することが可能となった。

本共同研究の遂行を契機に、加齢研スタッフの並任する診療科 (加齢・老年病科) は「PADRE の A β 描出と認知症診断への臨床応用に関する多施設共同研究計画」(申請者が研究代表者) への分担施設への登録の機会を得るとともに、将来的なアルツハイマー病の非侵襲的早期診断を目的とする大型プロジェクトへの参加施設としての足がかりを得ることに繋がった。

[4] 成果資料

(1) Doishita S, Sakamoto S, Yoneda T, Uda T, Tsukamoto T, Yamada E, Yoneyama M, Kimura D,

Katayama Y, Tatekawa H, Shimono T, Ohata K, Miki Y. Differentiation of Brain Metastases and Gliomas Based on Color Map of Phase Difference Enhanced Imaging. *Front Neurol.* 2018 Sep 21;9:788.

(2) Niwa T, Yoneda T, Hayashi M, Suzuki K, Shibukawa S, Okazaki T, Imai Y. Characteristic phase distribution in the white matter of infants on phase difference enhanced imaging. *J Neuroradiol.* 2018 Oct;45(6):374-379.

(3) Tateishi M, Kitajima M, Hirai T, Yoneda T, Hashimoto M, Kurehana N, Uetani H, Fukuhara R, Azuma M, Yamashita Y. Differentiating between Alzheimer Disease Patients and Controls with Phase-difference-enhanced Imaging at 3T: A Feasibility Study. *Magn Reson Med Sci.* 2018 Oct 10;17(4):283-292.

(4) Ide S, Kakeda S, Yoneda T, Moriya J, Watanabe K, Ogasawara A, Futatsuya K, Ohnari N, Sato T, Hiai Y, Matsuyama A, Fujiwara H, Hisaoka M, Korogi Y. Internal Structures of the Globus Pallidus in Patients with Parkinson's Disease: Evaluation with Phase Difference-enhanced Imaging. *Oncol Lett.* 2017;13:1269-1275.

(5) Futatsuya K, Kakeda S, Yoneda T, Ueda I, Watanabe K, Moriya J, Murakami Y, Ide S, Ogasawara A, Ohnari N, Okada K, Adachi H, Korogi Y. Juxtacortical Lesions in Multiple Sclerosis: Assessment of Gray Matter Involvement Using Phase Difference-enhanced Imaging (PADRE). *Magn Reson Med Sci.* 2016 11;15:349-354.

(6) Kakeda S, Yoneda T, Ide S, Miyata M, Hashimoto T, Futatsuya K, Watanabe K, Ogasawara A, Moriya J, Sato T, Okada K, Uozumi T, Adachi H, Korogi Y. Zebra sign of precentral gyri in amyotrophic lateral sclerosis: A novel finding using phase difference enhanced (PADRE) imaging-initial results. *Eur Radiol.* 2016;26:4173-4183.

(7) Ide S, Kakeda S, Yoneda T, Watanabe K, Futatsuya K, Murakami Y, Moriya J, Ogasawara A, Sato T, Korogi Y. Identification of Heschl's gyrus on phase difference enhanced imaging. *Acta Radiol.* 2017;58:861-866.

(8) Kakeda S, Yoneda T, Ide S, Watanabe K, Hiai Y, Korogi Y. Signal intensity of superficial white matter on phase difference enhanced imaging as a landmark of the perirolandic cortex. *Acta Radiol.* 2016;57:1380-1386