

課題番号 26

MRI 位相差シークエンスと 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
医療技術科学分野)

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ロン・RIセンター)

荒井 晃(厚生仙台クリニック)

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 ($A\beta$) の脳内沈着である。 $A\beta$ 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 $A\beta$ 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 $A\beta$ 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 $A\beta$ 沈着検出法として脳脊髄液中 $A\beta$ 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 $A\beta$ 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 $A\beta$ 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 2020 年 1 月の加齢研セミナーでの講師を務めるとともに、東北大学病院や加齢研 MRI への PADRE シークエンス導入や共同研究による画像再構成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るとともに、新規画像の臨床的意義についての検討を進めている。

[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。既に 600 を超える臨床情報や SPECT 画像を含む臨床データベースを構築し、適宜更新を行っている。

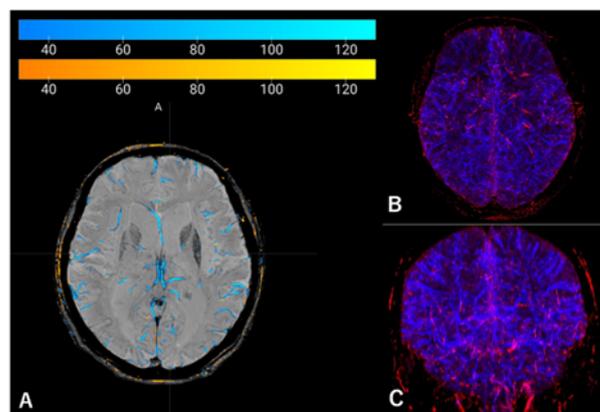


図: matlab のテキスト解析アルゴリズムを用いて PADRE 画像から血管領域を抽出して作成した血管マスクを示す。A: PADRE 画像と血管マスクの fusion 画像。B, C: 血管マスクの MIP(Maximum intensity projection)画像の F-A view および A-P view。

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 $A\beta$ をターゲットとした PADRE 画像の定量解析の前処理として、定量値を算出する際に妨げとなる血管構造の除去アルゴリズムの開発を行った。(加齢研受け入れ教室側および研究分担者荒井)。SPM での皮質領域の抽出に加え、matlab によるテキスト解析アルゴリズムを用いた血管構造の認識法を各種試みた。さらに、現在は自動

プログラムを手動 segmentation 血管マップで検証を行う、プログラム調整の最終段階にきており、完成すると視覚的評価や ROI 解析、AI による解析の信頼性が飛躍的に向上する見込みである。

第2に、申請者らは昨年、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報告したが、さらに解析の客観性と汎用性を高めるために、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 (ROI) を自動で灰白質に設定する技術の開発を行った。本検討により取得された ROI 内の数値と MMSE との相関は手動での ROI 設定に遜色のない結果が得られており、PADRE 解析の汎用化の実現に向けて有意義な結果となった。本検討結果は2020年開催の国際学会 (ECR) に2演題採択されている。

来年度は血管除去システムにより PADRE 画像から血管構造を除去し、そこに自動 ROI 設定システムを適用することで、大規模データを対象とした PADRE 画像と PiB-PET や臨床情報との関連性を調べる効率的な定量解析が可能となる。さらに、血管除去を行った PADRE 画像を用いて、SPECT や髄液検査による臨床診断を教師データとした AI 解析の準備を行い、各種解析法による PADRE の臨床応用可能性を探る予定である。

(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。

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」への分担施設への登録の機会を得ることができ、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.