

課題番号 42

## 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 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 15 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。

申請者は東北大学病院や加齢研 MRI への PADRE シーケ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アミロイドβ PADRE の再構成画像プログラムの開発を行う。

申請者らはアミロイドβ PADRE 画像と PiB-PET 画像との視覚的評価による整合性の検討を行い、PiB 陽性症例では、PADRE にて皮髄境界の不鮮明、作成したカラーマップにおける信号の領域差などの傾向がややみられるものの、単純な皮質の低信号分布のみでは PiB 陽性と陰性症例との区別が難しいことを確認した。そのため、さらなる検討として、アミロイドβ PADRE からアミロイドβ の特徴量を効率的に抽出して可視化する手法の開発を試みた。

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第 1 に、アミロイドβ PADRE 画像の脳実質内部でのコントラストの悪さは、着目する領域である大脳皮質の近傍を走行している無数の微細な血管構造が著明な低信号に描出されていることが一因であると考えられた。また、アミロイドβ PADRE 画像では皮質内に斑状の低信号構造が観察されるが、この斑状構造、そのバックグラウンドとなる皮質自体の信号値とのどちらがアミロイドβ 沈着を反映しているのかは明らかではなかった。このため、これらに対して、

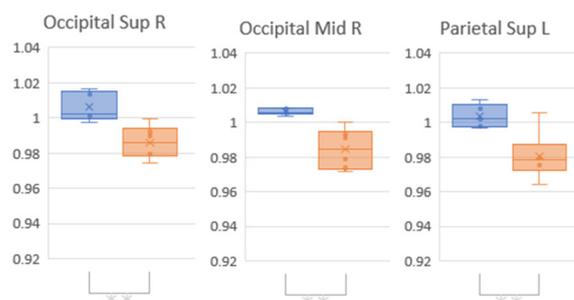


図 1: AAL ROI 内のアミロイドβ PADRE 信号平均値。アミロイド PET 陽性群では頭頂後頭葉で PADRE の信号が低い。(赤: PiB 陽性群、青: PiB 陰性群)

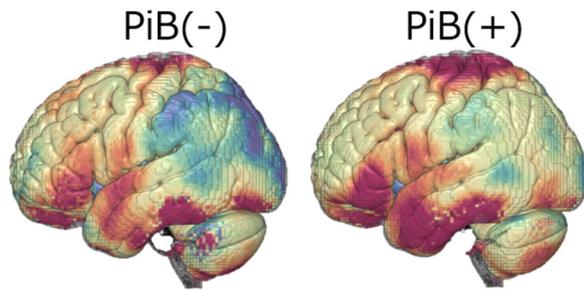


図2：血管除去、びまん性成分を抽出したアミロイドβ PADRE の各群での平均画像の脳表投影像。PiB 陽性群では頭頂後頭葉領域の信号が低いことが視覚的にわかる。(カラースケールは赤に近いほどアミロイドβ蓄積が予想される低信号であることを示す。)

定量評価の妨げとなる血管構造の除去と、皮質の斑状構造とびまん性成分の分離等を、テクスチャー解析処理を用いて行い、血管抽出、画像成分の分離それぞれに対して最適なアルゴリズムを探索して自動画像作成プログラムを開発した(加齢研受け入れ教室側および研究分担者荒井)。

第2に、前述のテクスチャー解析技術の導入により、視覚的評価やROIなどによる定量解析の信頼性の飛躍的な向上が得られたため、AAL(Automated Anatomical Labeling)アトラスを用いて脳の各領域をROI(region of interest)として皮質のPADRE信号を算出し、PiB-PET陽性群と陰性群とで比較し、PiB陽性群で頭頂後頭葉付近において、アミロイドβ蓄積に対応すると予想されるPADRE画像信号の低下が有意であり、その傾向はPADREのびまん性成分を抽出した画像で顕著であることが分かった(図1)。

第3に、アミロイドβPADRE画像に対して、モルフロジー演算処理によって、血管構造のマスクと、局所低信号成分とびまん性成分との分離とを行うことで、アミロイドβの有無を視覚的に評価できる画像を作成した。アミロイドβPADRE画像から血管除去と皮質のびまん性成分の抽出を行った画像を、脳表投影し、PiB-PETを有する11例において、放射線科医、脳外科医、内科医の3検査者で盲検での読影実験を行ったところ、高精度でアミロイドβ沈着の予測を行うことができることがわかった(図2; 感度67%, 特異度100%, 正診率82%)。

上記の画像処理技術に関連して2021年2月に特許出願を行い、2021年4月の日本医学放射線学会総会での口頭発表を予定している。現在、論文発表に向けて準備中である。

来年度は最も有望なターゲットである無症状期のデータをはじめとして、PiB-PETとの比較検討可能な症例数を蓄積し、多数例でのプログラム技術の整合性の確認を行う。さらに、企業などとの連携を介して、

アミロイドβPADRE画像の再構成から今回開発した可視化画像作成までの一連の画像処理アルゴリズムをソフトウェアとしてパッケージ化を行い、MRIコンソール上で簡便に処理するシステムを開発し、臨床応用に大きく近づけたいと考えている。

### (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Aβ蓄積を臨床MRI装置により短時間(5分未満)で非侵襲に可視化することができる可能性が高くなったといえる。本技術を実用化することで、健常者から発症前、MCIなどの早期段階における脳内Aβ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Aβ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、社会に大きなインパクトを与えると考える。

### [4] 成果資料

(1) Mari Miyata, Shingo Kakeda, Tetsuya Yoneda, Satoru Ide, Kazumasa Okada, Hiroaki Adachi, Yukunori Korogi, Signal intensity of cerebral gyri in corticobasal syndrome on phase difference enhanced magnetic resonance images: Comparison of progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease., J. Neurol. Sci. 2020 Oct. 419:117210-117210.

(2) 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.

(3) 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.

(4) 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.