

## MRI 画像駆動型緑内障診断ソフトウェアの開発

### [1] 組織

代表者：面高 宗子

(東北大学病院)

対応者：舘脇 康子

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

中澤 徹 (東北大学医学系研究科)

Thyreau Benjamin (東北大学スマートエイ

ジング学際重点センター)

研究費：物件費 15 万円

### [2] 研究経過

緑内障は本邦において推計 400 万人が罹患する老年病であり、網膜神経節細胞脱落部位に応じた進行性の視野障害を特徴とする。緑内障では網膜だけではなく中枢視路である視神経や外側膝状体、視放線を経て脳の大脳皮質一次視覚野にまで体系的に変性が及ぶ。近年の飛躍的な MRI 撮像解析技術の進歩により、生体内の中枢視路を非侵襲的に精密に描出することが可能になった。緑内障における中枢視路の変性を MRI で客観的かつ定量的に捉え、緑内障の早期診断や病期判定のためのバイオマーカーとして利用する試みが始まっているが、まだ実用化には至っていない。

脳 MRI は臨床では主に視覚評価に使われることが多いが、画像から数値的解析手法で算出した定量指標で軽微な変化をとらえ、視覚評価を補う手法が近年重要な診断技術となりつつある。VSRAD(Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease)は MRI 画像の定量解析を認知症診断に応用したフリーソフトウェアである (Eisai,2020)。アルツハイマー病では海馬周囲の特徴的な萎縮が早期から起こるが、被験者の局所脳体積をボクセルベースで統計処理し、脳萎縮の空間的分布と萎縮の程度の特徴から「アルツハイマー病らしさ」を数値化することができ、重要な診断補助ツールとして認知症早期診断の場や縦断評価に広く使用されている。

申請者らは約 100 名の緑内障患者と視野異常が現れる前の前視野緑内障患者、健常被験者を対象として 3 年にわたる独自の緑内障縦断 MRI データベースを構築し、最先端の MRI 画像と画像解析技術を駆使して緑内障患者では視神経の萎縮や後頭葉一次視覚野

の萎縮が視野欠損の重症度を反映する有用なパラメータとなりうることを明らかにした (Sci Rep, 2019; J of Neuroimaging, 2016; PlosOne, 2017; Clin Exp Ophthalmol, 2013)。申請者が独自のデータベースから得た緑内障特徴的に生じる脳構造の定量的・位置特異的变化の知見を生かすことで、VSRAD のように簡便で客観的な MRI 画像駆動型の緑内障診断ソフトウェアを開発することが可能かと着想を得た。

本研究は脳 MRI 画像から得られる視野障害の程度を反映した定量指標を、客観的な新たな視機能評価法として臨床応用することを目指す。本研究では既存の知見をもとに脳 MRI 情報から視機能を予測する統計学的モデル構築を行い、高精度の診断性能を持つソフトウェア開発を行うことを目的とする。

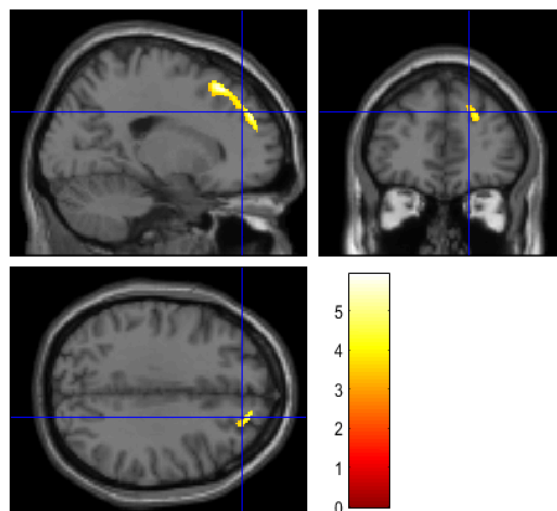
以下、研究活動状況の概要を記す。申請者と加齢研受け入れ教員はメールや web を中心としたミーティングを複数回にわたって行い、解析に関する情報共有を緊密に行った。

### [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、申請者らが保有する緑内障患者および対照群の縦断データベースの解析を行い、緑内障群特異的に経時的に体積変化のみられる局所脳領域の検出を行った。



図：VBM 解析によって健常群と比較して、緑内障群で経時的に脳局所体積の減少が見られた領域を示す。有意クラスターが右前頭眼野領域に検出されている。カラーバーは T 値を示す。

申請者らの横断データを対象にした予備解析では、緑内障の進行度に相関して、大脳視覚野領域の段階的な萎縮が検出されていたため、研究仮説として、縦断的検討においても緑内障患者で視覚野領域の体積減少が顕著であることを想定した。緑内障群 33 例、健常対照群 19 例を対象として、ベースラインおよび、約 1 年半後に取得された脳 MRI データを、VBM の手法を用いて縦断解析を行った。統計は mixed measures ANOVA を用いて、時間×群に交互作用のみられる領域を全脳から抽出したところ（年齢、性別、頭蓋内容積で調整）、正常群と比較して緑内障群では経時的に右前頭眼野領域において有意な体積減少を認めた（図）。前頭眼野は大脳皮質前頭葉の背外側部に存在する眼球運動野であり、視運動刺激および眼振時に知覚および眼球運動機能を有する。緑内障における経時的な体積変化部位を解析した報告は、本研究が初めてとなり、今後のソフトウェア開発においても重要な知見となる。本研究成果は、2022 年の日本緑内障学会において演題採択されている。

第 2 に、既存の緑内障の縦断 MRI データベースの全データを対象として、緑内障検出プログラムを作成する上で必須となる preprocessing の作業を開始した。解析は、FreeSurfer を用いて行い、これにより、大脳皮質や皮質下灰白質などの詳細な解剖学的同定および抽出が可能となる。来年度は、解析後の MRI データおよび実際の視野検査や RNFLT などの眼科検査情報を基に、緑内障の視野欠損を予測するための数理モデル作成と AI システム構築を推進していく予定である。

### （3-2）波及効果と発展性など

本研究はこれまでに蓄積した構造・機能多面的な緑内障の中樞視路変性の知見を元に、脳 MRI 画像から得られる定量値を臨床応用につなげる初の試みである。

早期の緑内障では視野欠損を自覚できないために診断の遅れにつながる事が多く、早期介入の妨げとなっている。脳 MRI は大がかりで時間もかかり、緑内障臨床現場で使用するハードルは高い。しかし、本邦で MRI は脳ドックとして多くの施設で無症状の被験者に広く施行されており、本研究で開発したプログラムを導入して脳ドックから無自覚の緑内障患者を拾い上げることは、早期発見の意味でも意義が大きい。本研究は脳 MRI 画像解析ソフトウェアという臨床実装を通して緑内障による失明率の減少に寄与することを意図している。本研究の成果によっては、特許を取得し、企業導出による商品化などの社会実装を視野に入れている。

### 〔4〕 成果資料

（1）Himori N, Inoue Yanagimachi M, Omodaka K, Shiga Y, Tsuda S, Kunikata H, Nakazawa T. The Effect of Dietary Antioxidant Supplementation in Patients with Glaucoma. Clin Ophthalmol. 2021 Jun 2;15:2293-2300. doi: 10.2147/OPHTH.S314288. eCollection 2021.

（2）Sato K, Sato T, Ohno-Oishi M, Ozawa M, Maekawa S, Shiga Y, Yabana T, Yasuda M, Himori N, Omodaka K, Fujita K, Nishiguchi KM, Ge S, Nakazawa T. CHOP deletion and anti-neuroinflammation treatment with hesperidin synergistically attenuate NMDA retinal injury in mice. Exp Eye Res. 2021 Dec;213:108826. doi: 10.1016/j.exer.2021.108826. Epub 2021 Nov 6.