

課題番号 15

てんかん患者の摘出病理標本を用いた MRI からの 海馬サブフィールド自動解析ソフトウェア開発と 認知症臨床応用に関する研究

[1] 組織

代表者：小山 涼子

(独立行政法人国立病院機構 仙台医療センター・病理診断科)

対応者：舘脇 康子、中瀬 泰然

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

中里 信和 (東北大学医学系研究科・てんかん学分野)

鈴木 博義 (独立行政法人国立病院機構 仙台医療センター・臨床検査科)

Thyreau Benjamin (東北大学スマートエイジングセンター)

大沢 伸一郎 (東北大学医学系研究科・神経外科学分野)

佐藤 志帆 (東北大学病院・放射線診断科)

研究費：物件費 20 万円

[2] 研究経過

海馬にはアルツハイマー病などの認知症やうつ病、てんかんなどの病態で重症度と関連した萎縮をはじめとする病理学的変化が現れることが知られている。近年の磁気共鳴画像 (MRI) 技術の発達により、海馬を非侵襲的に高精細に描出することができるようになり、画像解析技術を用いて算出した海馬体積は、これらの病態を示す客観的バイオマーカーのひとつとなっている。海馬は歯状回、海馬、海馬支脚、前海馬支脚、傍海馬支脚、嗅内野皮質などのサブフィールドに区分される (Dubvernoy et al, 1988)。アルツハイマー病では早期から嗅内野、CA1 に萎縮が見られる一方で、レビー小体型認知症では海馬全体の萎縮は認めるものの体の萎縮は認めるものの CA1 が比較的保たれることが知られているよう

に、疾患病態によって侵されやすい海馬のサブフィールドが異なる。また、てんかんの原因となる海馬硬化症ではタイプによって侵されやすい海馬のサブフィールドが異なることも示唆されている。海馬のサブフィールドごとの萎縮特徴に注目することで、認知症の効果的な鑑別の一助となる可能性がある。加齢研では機械学習技術を用い、数十秒という超高速で海馬のサブフィールドの自動解析を行うプログラムを開発した

(<https://doi.org/10.1016/J.MEDIA.2017.11.004>)。

本ソフトウェアでは、数十秒という超高速で 3D-T1 強調 MRI 画像から海馬サブフィールド構造の抽出が可能であり、各体積などの詳細な情報が得られる (図 1)。本プログラムは約 1 万人の画像を基に AI による機械学習で作成されており、高精度が期待されるが、臨床応用には妥当性の検証が必要となる。

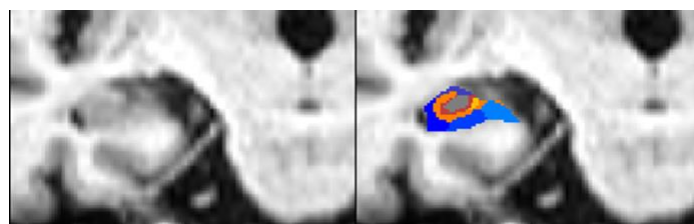


図 1：独自開発の画像解析ソフトウェアによる海馬のサブフィールド分割例

そこで、本研究は側頭葉てんかんの手術による摘出海馬標本および MRI 画像を用いて、独自開発した海馬のサブフィールド解析ソフトウェアの精度検証を行う。さらに、海馬病理検体を元にした正確な海馬のサブフィールドマップを機械学習に追加して精度を上げることで、認知症などの病的海馬においても適用可能にし、認知症原因疾患の高精度な鑑別に寄与するソフトウェアとして臨床応用を目指すことを目的として本共同研究を行なった。

本研究に関して、申請者や加齢研受け入れ教員、分担者の大沢、佐藤らとミーティングを行い、側頭葉てんかん症例で外科的な海馬切除を行なった症例のうちで、解析に必要な症例の高精細 MRI 画像および病理検体のそろった 41 症例の選出を行った。

今年度は、外科的に摘出された側頭葉検体が小さいことから、剖検症例の大きなブロックによる病理染色性などの確認を行い、病理学的検討のプロトコルの策定を行った。用いた標本は、東北大学病院加齢・老年病科にて病理解剖を行った 12 例である。

さらに、病理組織切片での海馬サブフィールドを病理学的に同定するため、申請者の施設である仙台医療センターの病理部にバーチャルスライドシステムの装置を導入した。このシステムでは、作成された病理標本を高速でスキャンして高解像度のデジタルデータに変換するために、画面上での拡大、縮小が容易にでき、観察の精度が向上することが期待される。次年度は、(1) バーチャルスライドシステムを用いて組織上で海馬のサブフィールドを同定、(2) 組織切片と MRI 上での断面を正確に位置合わせ、(3) MRI から AI プログラムによって segmentation された海馬サブフィールドと比較することで、AI システムの整合性の確認を行う。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は解析準備を行なった。次年度は予定していた解析をおこなうため、成果が創出される見込みである。

(3-2) 波及効果と発展性など

アルツハイマー病の原因蛋白であるアミロイドβをターゲットとする新規治療薬のレカネマブが米国の FDA の迅速承認を受け、認知症の早期発見や原因疾患の効果的な層別化が急務になっている。MRI を用いた正確な海馬のサブフィールド解析の実現は、認知症臨床において、診断学的に重要な事項である。本研究によって開発されたシステムにより認知症患者の海馬萎縮パターンについての詳細な情報が得られることで、認知症原因疾患の効果的な鑑別、治療戦略の適正化に大きく貢献する可能性がある。さらに、正確性かつ高速性を兼ね備えた解析プログラムをビッグデータに適用して各海馬サブフィールドの変化を検出することで、各種疫学因子の脳、特に辺縁系への影響を詳細に可視化することができ、超高齢社会における認知症予防に資することが期待される。本研究によ

り完成した解析プログラムに関しては、特許出願を行い、プログラム医療機器として臨床応用の可能性を探る。

[4] 成果資料

該当なし