

課題番号 11

MRI における磁化率分離法を用いたアミロイド β ダイレクトイメージング

[1] 組織

代表者：菅 博人

(名古屋大学大学院医学系研究科総合保健学専攻)

対応者：舘脇 康子

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：領家 梨恵

(新潟医療福祉大学心理・福祉学部)

研究費：物品費：102,666 円

旅費：97,334 円

[2] 研究経過

加齢に伴い、深部灰白質のみならず大脳皮質にも鉄沈着が生じ、これはアルツハイマー病 (Alzheimer's disease, AD) などの加齢性神経変性疾患と関連することが知られている。AD ではアミロイド β 沈着とともに強い磁性をもつ鉄が蓄積するため、近年ではアミロイド β そのものではなく、鉄を MRI で計測するアミロイド β 関連イメージングが報告されている。

私はこれまで、非侵襲的に脳内鉄沈着を評価可能な定量的磁化率画像 (Quantitative susceptibility mapping, QSM) の解析手法を研究してきた。しかし従来の QSM では、同一ボクセル内に鉄 (常磁性) と蛋白質や髄鞘 (反磁性) が共存すると磁化率が相殺され、鉄の定量性が低下するという課題がある。この問題を解決するため、我々は磁化率分離法である QSM with adaptive relaxometric constant estimation (QSM-ARCS) 法を開発した。本手法により、鉄を反映する常磁性成分と、髄鞘やアミロイド β を反映する反磁性成分の分離が可能となり、鉄沈着のより正確な評価およびアミロイド β のイメージングへの応用が期待される。一方で、QSM とアミロイド PET の関連については一定の見解が得られておらず、その要因として、鉄とアミロイド β の沈着量が比例しない可能性や、両者の磁化率が相殺されることによる過小評価が考えられる。

本研究では、(1) 若齢マウスにおける脳皮質の反磁性磁化率源の同定、(2) 老齢および AD モデルマウスにおける反磁性磁化率とアミロイド β 沈着の関係

解明を目的とする。

以下にこれまでの活動概要を記す。

加齢医学研究所の舘脇講師および研究分担者の領家助教と、本年度 5 月初旬に動物実験用 MRI の撮影に関する打ち合わせを行い、マウスの灌流固定や検体保存方法、ならびに MRI の撮影条件について、加齢医学研究所にて検討を行った。その後、5 月下旬から 12 月初旬にかけて、加齢研究所所有の小動物用 MRI を用い、若齢、老齢、AD モデルマウス計 30 匹の撮影を実施した。MRI 撮影は、加齢医学研究所の漆畑助教および舘脇研究室のスタッフの方々との協力のもと、撮影ごとにオンラインで撮影位置や条件について議論しながら進めた。併せて、撮影済みマウス脳の病理染色を東北大学実験動物病理プラットフォームに依頼し、鉄、髄鞘およびアミロイド β の染色を実施した。また、適宜オンラインミーティングを開催し、情報共有および進捗報告を行っている。

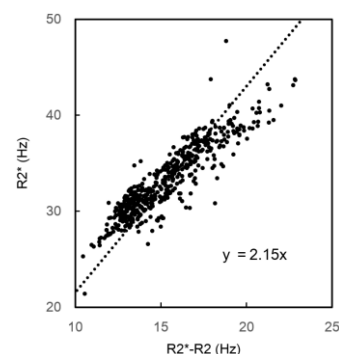
[3] 成果

(3-1) 研究成果

MRI で撮影した各マウスの構造画像から study-specific テンプレートを作成し、各磁化率画像の解剖学的標準化を行った。さらに、voxel-based 解析を実施するため、スムージング処理を施した。

1. QSM-ARC 解析モデルの最適

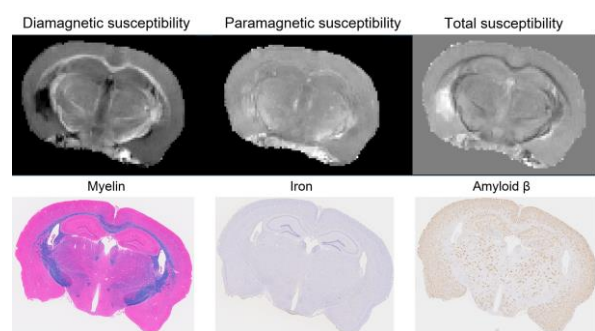
QSM-ARCS 法では、緩和能である $R2^*$ および $R2$ の関係を、グラディエントエコー法から得られる位相画像と関連付けて解析する。そこで、QSM-ARCS 法に必要な multiple spoiled gradient echo に加え、multi-TE スピンエコー法により $R2$ 値の計測を同時に実施した。両画像を解剖学的標準化した後、 $R2^*-R2$ ($R2'$) と $R2^*$ の関係を線形と仮定し、その変換係数を



検討した。その結果、 $R2'$ と $R2^*$ の変換係数は 2.15 であることが明らかとなった。この変換係数を反復計算を要する QSM-ARCS 法の初期値として採用した。

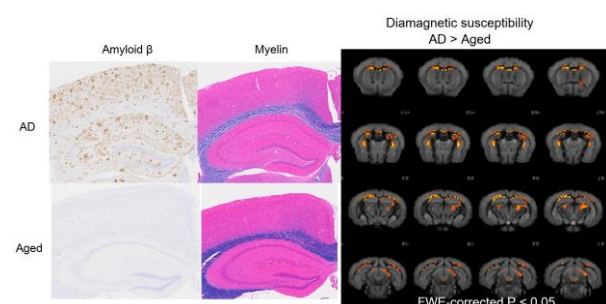
2. 老齢と AD モデルマウスの従来の磁化率、常磁性と反磁性磁化率画像の比較

AD モデルマウスにおける各種磁化率画像および髄鞘、鉄、アミロイド β の染色画像を示す。



AD では、アミロイド β 沈着に伴い鉄沈着が生じることが知られているが、アミロイド β 沈着は必ずしも一致するわけではないことが明らかとなった。

次に AD モデルマウスと老齢マウスを対象に voxel-based 解析を行った結果、常磁性磁化率と従来の磁化率の解析において、大部分の領域で有意差は認められなかった。ヒトの AD 脳ではアミロイド β 沈着に伴い鉄沈着が生じることが知られている。しかし、本研究で得られた染色画像の観察結果から、アミロイド β と鉄沈着の共存は認められるものの、その量および分布は明らかに一致しておらず、鉄沈着は少量であることが確認された。したがって、主な常磁性磁化率源である鉄が本モデルにおいて顕著に検出されなかったことは妥当な結果と考えられる。



一方、反磁性磁化率画像においては、脳梁などの主要な白質線維に沿った脳表や海馬周辺において、AD モデルマウスの反磁性磁化率の上昇が観察された。これはアミロイド β 沈着に伴う二次的变化によって強い反磁性磁化率源である髄鞘が減少した結果、ピクセル内の負の磁化率源が減少し、見かけ上の磁

化率が上昇したことを意味する。さらに髄鞘の染色画像において脳梁周辺の髄鞘量の低下が確認されたことと整合する。以上の結果から、反磁性磁化率画像における生体内のアミロイド β の磁性は髄鞘と比べて小さいことが明らかとなった。

本研究により、従来の QSM 解析と比較して、QSM-ARCS 法を用いた磁化率分離法は AD の組織学的変化を反映し得ることが示された。しかしアミロイド β の磁性が髄鞘よりも極めて小さい場合、髄鞘の高い磁性の寄与が支配的となるため、QSM-ARCS 法のような磁化率分離法であってもアミロイド β の直接的なイメージングは困難であると考えられる。

(3-2) 波及効果と発展性など

1. 今後の研究計画

現在、鉄、髄鞘およびアミロイド β の染色画像の定量解析を進めている。今後は、若齢マウスを対象として脳皮質内の反磁性磁化率源と髄鞘の関係、ならびに AD および高齢マウスの磁化率画像と髄鞘、アミロイド β との関係を調査し、磁化率変化に寄与する各成分の寄与割合を多角的に評価することを目指す。また、これまでの結果から、脳皮質においてはアミロイド β よりも髄鞘の高い磁性の寄与が反磁性磁化率源として優勢であると考えられる。そこで、アミロイド β のダイレクトイメージングの実現に向けて、反磁性磁化率源である髄鞘とアミロイド β の分離を目的とした新たな画像信号解析モデルの構築に着手する。

2. 波及効果と発展性

本共同研究の成果は、アミロイド PET の代替となるだけでなく、抗アミロイド β 抗体薬投与下におけるアミロイド β の増減を非侵襲的にモニタリングする手段として、応用が期待される。また、本撮像法は医療機関に導入されている臨床用 MRI 装置で実施可能である。この特性を活かし、臨床応用および研究展開を継続的に推進していく。

[4] 成果資料

本研究は現在解析や実験が進行中の研究であり、未だ学会や論文で発表を行っていないが、今後は成果がまとまり次第、発表を行う。