

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09896

研究課題名(和文) 定量的磁化率マップによる脳アミロイドの定量化および画像化

研究課題名(英文) Quantification and imaging of cerebral amyloid by quantitative susceptibility mapping

研究代表者

平井 俊範 (Hirai, Toshinori)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：40274724

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病(AD)16例、レビー小体型認知症(DLB)14例と年齢をマッチさせた健常者16例に対して3T MRI装置にて定量的磁化率マップ(QSM)を作成した。QSM上で左右の黒質、赤核、尾状核、淡蒼球、被殻、中心前回皮質、楔前部皮質、楔部皮質に関心領域を置き、脳の各構造物の磁化率値を測定した。黒質の平均磁化率値は、AD、DLB、健常者の順に上昇がみられたが、有意差はみられなかった。楔前部皮質において、平均磁化率値はAD、DLBは健常者と比べ高い傾向であったが、有意差はみられなかった。その他の構造物においても3グループ間に有意差はなかった。今後症例を増やし更なる検討が必要である。

研究成果の概要(英文)：We studied 16 Alzheimer disease (AD) patients, 14 dementia with Lewy bodies (DLB) patients and 16 age-matched healthy controls (HC) using quantitative susceptibility mapping (QSM). The mean susceptibility values (MSVs) of the bilateral substantia nigra (SN), red nucleus (RN), caudate nucleus (CN), globus pallidus (GP), putamen (PT), substantia nigra (SN), hand motor area of precentral gyrus (PG), precuneus (PrCn) and cuneus (Cun) were measured on QSM images. Measurement differences were statistically assessed. The MSV of the SN was highest for AD, followed by DLB and HC, but no significant difference was observed. In the PrCn the MSV tended to be higher for AD and DLB than HC, but no significant difference was observed. There were no significant differences among the 3 groups in other structures. QSM might be useful for evaluating dementia patients. Further investigation with large population is needed to clarify the clinical role of QSM.

研究分野：放射線医学分野

キーワード：MRI アルツハイマー病 定量的磁化率マップ

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病の脳アミロイド病変のイメージングは Positron Emission Tomography (PET) を用い現在臨床で行なわれている。しかし、サイクロトロンが必要で施設が限られているのが現状である。一方、MRI による脳アミロイドイメージングは 7T などの超高磁場 MRI 装置で画像化が報告され、今後の臨床応用が期待されている (Nakada, et al. In vivo visualization of senile-plaque-like pathology in Alzheimer's disease patients by MR microscopy on a 7T system. *J. Neuroimaging* 2008;18:125-129; van Rooden, et al. Cerebral amyloidosis: postmortem detection with human 7.0-T MR imaging system. *Radiology* 2009;253:788-796; Chamberlain, et al. Comparison of amyloid plaque contrast generated by T2-weighted, T2*-weighted, and susceptibility-weighted imaging methods in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *MRM* 2009;61:1158-1162)。

パーキンソン病やアルツハイマー病などの様々な神経疾患で脳組織内に過剰な鉄沈着との因果関係が最近注目されている (Sian-Hülsmann J, et al. The relevance of iron in the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurochem.* 2011;118:939-957; Becerril-Ortega J, et al. Iron overload accelerates neuronal amyloid-production and cognitive impairment in transgenic mice model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2014;35:2288-2301)。今までパーキンソン病における深部灰白質の鉄沈着は位相を用いた磁化率強調画像 susceptibility-weighted imaging (SWI) で評価されてきた (Zhang J, et al. Characterizing iron deposition in Parkinson's disease using susceptibility-weighted imaging: an in vivo MR study. *Brain Res.* 2010;1330:124-130; Wang Y, et al. Different iron-deposition patterns of multiple system atrophy with predominant parkinsonism and idiopathic Parkinson diseases demonstrated by phase-corrected susceptibility-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33:266-273)。しかし、撮像パラメータの TE の違いによる影響もあり、磁化率を定量化することが問題であった。我々の連携協力者であるコーネル大学の Wang 教授は、2010 年に位相を用いた磁化率を定量化する技術である定量的磁化率マップ quantitative susceptibility mapping (QSM) を開発した (Liu T, Wang Y. et al. Unambiguous identification of superparamagnetic iron oxide particles through quantitative susceptibility mapping of the nonlinear response to

magnetic fields. *Magn Reson Imaging.* 2010;28:1383-1389)。本手法は TE に影響されないことが証明されている (Liu T, Wang Y. et al. Cerebral microbleeds: burden assessment by using quantitative susceptibility mapping. *Radiology.* 2012;262:269-278)。また、剖検脳を用いた研究で脳内の深部灰白質で測定された鉄含有量と QSM で測定された磁化率値には強い相関があることが示されている (Langkammer, et al. Quantitative susceptibility mapping (QSM) as a means to measure brain iron? A post mortem validation study. *NeuroImage* 2012;62:1593-1599)。

我々のグループは位相を使った技術である磁化率強調画像 susceptibility-weighted imaging (SWI)、位相差強調画像 phase difference enhanced imaging (PADRE)、QSM を用いた研究を勢力的に行ってきた。脳の微小出血の検出において従来の T2*強調画像よりも SWI が優れていることを明らかにした (Akter M, Hirai T, et al. Detection of hemorrhagic hypointense foci in the brain on susceptibility-weighted imaging clinical and phantom studies. *Acad Radiol.* 2007;14:1011-1019)。また、アルツハイマー病やレビー小体型認知症などの認知症において、3T MRI 装置で SWI を撮像し、高頻度に脳内微小出血を伴うことを明らかにした (Uetani H, Hirai T, et al. Prevalence and topography of small hypointense foci suggesting microbleeds on 3T susceptibility-weighted imaging in various types of dementia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:984-989)。PADRE においてはパーキンソン病の診断、正常脳微細構造の検出への有用性を明らかにしてきた (Kakeda S, Hirai T, et al. Parkinson's disease: diagnostic potential of high-resolution phase difference enhanced MR imaging at 3 T. *Eur Radiol.* 2013;23:1102-1111.; Kitajima M, Hirai T, et al. Visualization of the medial and lateral geniculate nucleus with phase difference enhanced imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015 in press)。我々は開発者の Wang 教授 (コーネル大学) と QSM 技術を用いて共同研究する契約を行い、健常者の大脳皮質における磁化率値の年齢変化やパーキンソン病の診断への応用をおこなってきた (Azuma M, Hirai T, et al. Quantitative assessment of susceptibility of the motor cortex by using quantitative susceptibility mapping. *米国神経放射線学会* 2013; Azuma M, Hirai T, et al. Quantitative assessment of iron deposition in Parkinson's disease using quantitative susceptibility mapping at 3T: An in vivo MR study. *北米放射線学会* 2013)。

このように我々のグループは位相を用い

た画像に関する研究を多く行って来た。しかし、アルツハイマー病への QSM の応用はほとんどなく、本研究課題の QSM を用いた研究を行う着想に至った。

2. 研究の目的

MRI を用いたアミロイドイメージングは 7 テスラ(T)などの超高磁場 MRI 装置で画像化が報告されているが、サイクロトロンが必要で少数の施設に限られる。近年、脳組織の磁化率を定量化できる MRI 技術の定量的磁化率マップ quantitative susceptibility mapping (QSM) が開発された。QSM を用いることで、7T より低磁場の MRI 装置でも脳アミロイド の蓄積を定量化・画像化できる可能性がある。この研究の目的は、3T MRI 装置を用いて、QSM をアルツハイマー病などの認知症の患者や健常ボランティアに応用し、脳の各構造におけるアミロイド 蓄積による磁化率値の変化を明らかにすることである。

3. 研究の方法

アルツハイマー病 16 例、レビー小体型認知症 14 例、と年齢をマッチさせた健常者 16 例に対して 3T MRI 装置にて三次元マルチエコーグラジエントエコー法で撮像し(表 1) 定量的磁化率マップを作成した。

QSM acquisition

- 3T MR unit (Magnetom Trio; Siemens)
- 12-channel head coil
- 3D multiecho gradient-echo sequence
- Scan parameters
 - FOV = 24 cm; Matrix = 256 x 256; Flip angle = 15°
 - TE = 6.2/12.4/18.6/24.8/31.0/37.2/43.4/49.6 ms
 - Voxel size = 0.9 x 0.9 x 2 mm
 - Scan time = 5 m 35s
- Using both the magnitude and phase components from all TEs in the morphology-enabled dipole inversion method

表 1 . MRI 撮像条件

定量的磁化率マップ上で左右の黒質、赤核、尾状核、淡蒼球、被殻、中心前回皮質、楔前部皮質、楔部皮質に関心領域を置き、脳の各構造物の磁化率値を測定した(図 1-3)。

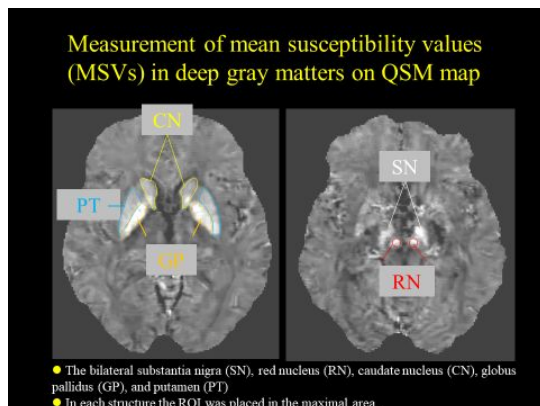
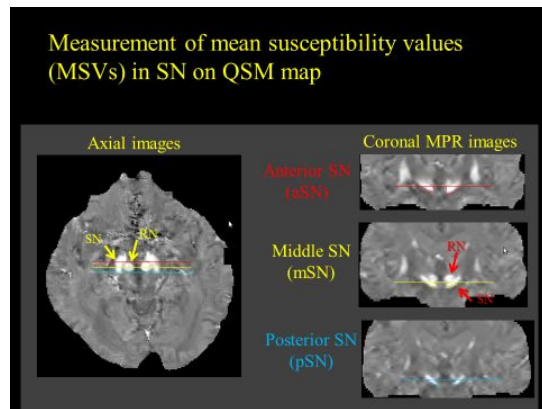


図 1 . 尾状核、淡蒼球、被殻、赤核の関心領域設定



領域設定

図 2 . 黒質、赤核の関心領域設定

関心領域は通常横断像にて各構造の最大領域に設定したが、黒質においては冠状断像で設定した。

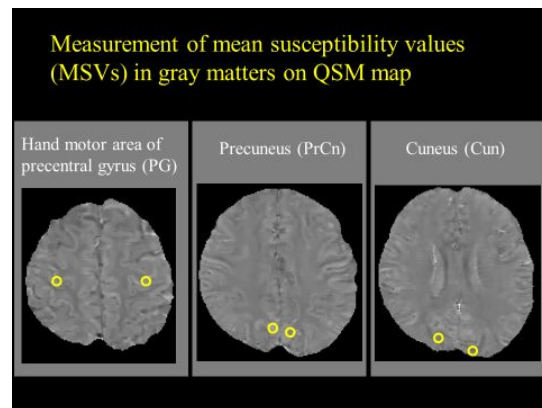


図 3 . 中心前回皮質、楔前部皮質、楔部皮質の関心領域設定

3つのグループ間で磁化率値を one-way ANOVA と post hoc test で統計学的に比較した。この臨床研究は当施設の倫理委員会の許可を得た後に行った。

4. 研究成果

淡蒼球 (GP)、尾状核 (CN)、被殻 (PT)、赤核 (RN) において3つのグループ間で平均磁化率値に明かな有意差はみられなかった(図 4)。

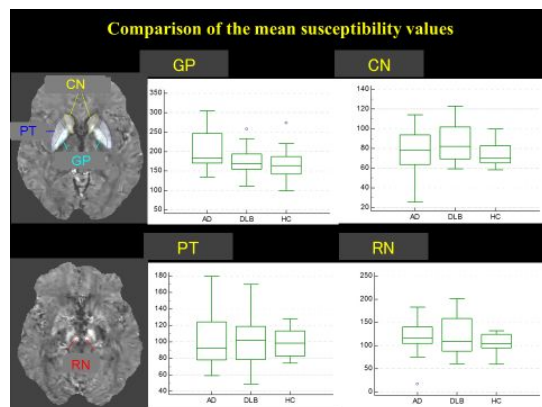


図 4 . 淡蒼球 (GP)、尾状核 (CN)、被殻 (PT)、赤核 (RN) における平均磁化率値の比較

黒質の平均磁化率値は、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、健常者の順に上昇がみられたが、有意差はみられなかった（図5）。

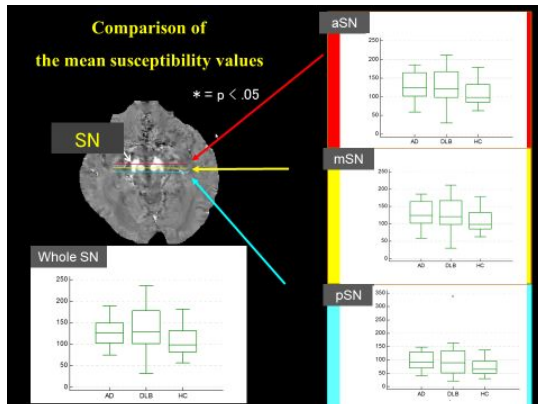


図5．黒質における平均磁化率値の比較

楔前部皮質において、平均磁化率値はアルツハイマー病、レビー小体型認知症や健常者と比べ高い傾向であったが、有意差はみられなかった。中心前回皮質、楔部皮質の平均磁化率値は3グループ間に有意差はなかった。

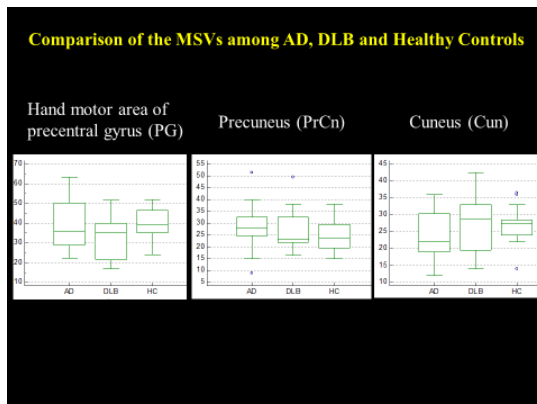


図5．中心前回皮質、楔前部皮質、楔部皮質における平均磁化率値の比較

5．主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計1件)

門田善仁、東美菜子、北島美香、橋本衛、池田学、Wang Yi、山下康行、平井俊範．Quantitative assessment of iron deposition in dementia patients with Alzheimer disease and Lewy Bodies using quantitative susceptibility mapping. 第75回日本医学放射線学会総会 2016年4月14日～17日 パシフィコ横浜

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

平井 俊範 (HIRAI Toshinori)
宮崎大学・医学部・教授
研究者番号：40274724

(2)研究分担者

池田 学 (IKEDA Manabu)
熊本大学・生命科学研究部・教授
研究者番号：60284395

(3)研究分担者

橋本 衛 (HASHIMOTO Mamoru)
熊本大学・生命科学研究部・准教授
研究者番号：20452881