

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09944

研究課題名(和文) 複雑ネットワーク解析による認知症初期像の検討

研究課題名(英文) Complex network structure in dementia: a graph theoretical analysis.

研究代表者

下地 啓五 (Shimoji, Keigo)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：20348931

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：3D-T1強調像と拡散テンソル像の両方を用いてグラフ理論を用いた複雑ネットワーク解析を行った。複雑ネットワーク解析では最初に全脳に関心領域を設定し拡散テンソルトラクトグラフィーを行うことで関心領域間の結合の強さを計量し、関心領域間の結合の強さをグラフ理論を用いて解析し脳全体を一つの複雑ネットワークとみなして、疾患特異的なネットワーク特性があるか検討した。ネットワーク特性の解析と並行してq-space imaging(QSI)による脳微細構造の検討も行った。QSIによる検討では中性脂肪が高いほど半値幅；full width at half maximum(dFWH)が優位に上昇していた。

研究成果の概要(英文)：Complex network analysis using graph theory was performed using both 3D-T1 weighted images and diffusion tensor images. In complex network analysis, we first set the region of interest in the whole brain and perform diffusion tensor tractography to weigh the strength of binding between regions of interest and analyze the strength of binding between regions of interest using graph theory. We considered the whole brain as one complex network and investigated whether there is a disease specific network characteristic. In parallel with the analysis of network characteristics, we also examined the brain microstructure by q-space imaging (QSI). In the study by QSI, the full width at half maximum (dFWH) was dominantly higher as the neutral fat was higher.

研究分野：放射線科学

キーワード：MRI brain diffusion tensor imaging

1. 研究開始当初の背景

我が国では高齢化の進展とともに認知症の人数も増加している。65歳以上の高齢者では平成22年度の時点で7人に1人が認知症とされ、認知症の前段階と考えられているMCIも加えると4人に1人の割合とされている。

古典的には認知症の症状は中核症状(記憶障害、見当識障害、理解・判断力の障害、実行機能障害、感情表現の変化)と行動・心理症状(不安・焦燥、うつ状態、徘徊、幻覚・妄想)に大別される。近年はこうした診断基準を満たす状態はかなり進行した認知症であり早期治療にはつながらないという観点から、臨床症状による評価方法が広く診断に用いられている。しかしこのような臨床症状のみによる評価法では結果にばらつきが大きく、何らかの医学的介入を行っても効果判定が不確実になりやすい。

心血管疾患や糖尿病などの身体疾患には、血圧、血糖値といった身体疾患発症前から活用できる生物学的マーカーが多数存在する。その一方でアルツハイマー病をはじめとする認知症は、現在でも疾患発症後の臨床症状による評価法が主体で、発症前から活用できる生物学的マーカーとなる客観的指標はほとんど存在しないことから、アルツハイマー病を含む各種認知症の発症・進行過程を確実に反映する客観的評価法の確立が求められている。

2. 研究の目的

最近の非侵襲的な脳画像解析の発展は、脳神経疾患における有力な生物学的マーカーになり得ると注目されている。本研究ではアルツハイマー病を含む各種認知症で生じる脳の初期変化を捉え、脳神経疾患発症早期から活用できる客観的指標の開発を念頭にq-space imaging(QSI)による脳微細構造の検討を行った。

3. 研究の方法

3D-T1強調像をVBMの手法を用いて灰白質容積の評価を行い、アルツハイマー病を含む各種認知症に特異的な脳萎縮を評価した。

拡散テンソル像を用いて、アルツハイマー病を含む各種認知症に特異的な白質障害を評価し定量した。

q-space imaging(QSI)による種々の脳微細構造マップを作成し、認知症と深く関連することが知られている既知の臨床指標との関連を検討した。

4. 研究成果

今回の検討ではTGが高いほど半値幅; full width at half maximum(dFWH)が優位に上昇していた。また桿状核好中球が高いほどdFWHが優位に上昇していた。また分節核好中球が高いほどdFWHが優位に上昇していた。またシスタチンCが高いほどdFWHが優位に上昇していた。またIRI-60が高いほどdFWHが優位に上昇していた。またCPR-60が高いほどdFWHが優位に上昇していた。またIRI-210が

高いほどdFWHが優位に上昇していた。しかしLDLが高いほどdFWHが優位に低下し、VO2PEAK(ml/kg/min)が高いほどdFWHが優位に低下していた。また分節核好中球が高いほどmax probability(maxP)が優位に低下していた。またIRI-60が高いほどmaxPが優位に低下していた。またCPR-60が高いほどmaxPが優位に低下していた。またIRI-210が高いほどmaxPが優位に低下していた。またgul-30が高いほどmaxPが優位に低下していた。

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13件)

1. Kamagata K, Zalesky A, Hatano T, Ueda R, Di Biase MA, Okuzumi A, Shimoji K, Hori M, Caeyenberghs K, Pantelis C, Hattori N, Aoki S. Gray Matter Abnormalities in Idiopathic Parkinson's Disease: Evaluation by Diffusional Kurtosis Imaging and Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging. Hum Brain Mapp. 2017 May 4. doi: 10.1002/hbm.23628. (査読有り)

2. Saito J, Hori M, Nemoto T, Katagiri N, Shimoji K, Ito S, Tsujino N, Yamaguchi T, Shiraga N, Aoki S, Mizuno M. Longitudinal study examining abnormal white matter integrity using a tract-specific analysis in individuals with a high risk for psychosis. Psychiatry Clin Neurosci. 2017 Feb 20. doi: 10.1111/pcn.12515. (査読有り)

3. Sakurai K, Imabayashi E, Tokumaru AM, Ito K, Shimoji K, Nakagawa M, Ozawa Y, Shimohira M, Ogawa M, Morimoto S, Aiba I, Matsukawa N, Shibamoto Y. Volume of Interest Analysis of Spatially Normalized PRESTO Imaging to Differentiate between Parkinson Disease and Atypical Parkinsonian Syndrome. Magn Reson Med Sci. 2017 Jan 10;16(1):16-22. doi: 10.2463/mrms.mp.2015-0132. (査読有り)

4. Sakurai K, Kanoto M, Nakagawa M, Shimohira M, Tokumaru AM, Kameyama M, Shimoji K, Morimoto S, Matsukawa N, Nishio M, Shibamoto Y. Dinosaur Tail Sign: A Useful Spinal MRI Finding Indicative of Cerebrospinal Fluid Leakage. Headache. 2017 Apr 16. doi: 10.1111/head.13075. (査読有り)

5. Sakurai K, Tokumaru AM, Shimoji K, Murayama S, Kanemaru K, Morimoto S, Aiba I, Nakagawa M, Ozawa Y, Shimohira M, Matsukawa N, Hashizume Y, Shibamoto Y. Beyond the midbrain atrophy: wide spectrum of structural MRI finding in cases of pathologically proven

progressive supranuclear palsy. *Neuroradiology*. 2017 May;59(5):431-443. doi:10.1007/s00234-017-1812-4. (査読有り)

6. Takeda K, Matsumoto M, Ogata Y, Maida K, Murakami H, Murayama K, Shimoji K, Hanakawa T, Matsumoto K, Nakagome K. Impaired prefrontal activity to regulate the intrinsic motivation-action link in schizophrenia. *Neuroimage Clin*. 2017 Jul 4;16:32-42. doi:10.1016/j.nicl.2017.07.003. (査読有り)

7. Abe H, Shimoji K, Nagamine Y, Fujiwara S, Izumi SI. Predictors of Recovery from Traumatic Brain Injury-Induced Prolonged Consciousness Disorder. *Neural Plast*. 2017;2017:9358092. doi: 10.1155/2017/9358092. (査読有り)

8. Goto M, Abe O, Hata J, Fukunaga I, Shimoji K, Kunimatsu A, Gomi T. Adverse effects of metallic artifacts on voxel-wise analysis and tract-based spatial statistics in diffusion tensor imaging. *Acta Radiol*. 2017 Feb;58(2):211-217. doi: 10.1177/0284185116641348. (査読有り)

9. Harada K, Matsuo K, Nakashima M, Hobara T, Higuchi N, Higuchi F, Nakano M, Otsuki K, Shibata T, Watanuki T, Matsubara T, Fujita Y, Shimoji K, Yamagata H, Watanabe Y. Disrupted orbitomedial prefrontal limbic network in individuals with later-life depression. *J Affect Disord*. 2016 Nov 1;204:112-9. doi: 10.1016/j.jad.2016.06.031. (査読有り)

10. Kageyama H, Miyajima M, Ogino I, Nakajima M, Shimoji K, Fukai R, Miyake N, Nishiyama K, Matsumoto N, Arai H. Panventriculomegaly with a wide foramen of Magendie and large cisterna magna. *J Neurosurg*. 2016 Jun;124(6):1858-66. doi: 10.3171/2015.6.JNS15162. (査読有り)

11. Kamagata K, Hatano T, Okuzumi A, Motoi Y, Abe O, Shimoji K, Kamiya K, Suzuki M, Hori M, Kumamaru KK, Hattori N, Aoki S. Neurite orientation dispersion and density imaging in the substantia nigra in idiopathic Parkinson disease. *Eur Radiol*. 2016 Aug;26(8):2567-77. doi: 10.1007/s00330-015-4066-8. (査読有り)

12. Kamagata K, Shimoji K, Hori M, Nishikori A, Tsuruta K, Yoshida M, Kamiya K, Irie R, Suzuki M, Kyogoku S, Suzuki Y, Sato N, Aoki S. Intersite Reliability of Diffusion Tensor Imaging on Two 3T Scanners. *Magn Reson Med Sci*. 2015;14(3):227-33. (査読有り)

13. Katagiri N, Pantelis C, Nemoto T, Zalesky A, Hori M, Shimoji K, Saito J, Ito S, Dwyer DB, Fukunaga I, Morita K, Tsujino

N, Yamaguchi T, Shiraga N, Aoki S, Mizuno M. A longitudinal study investigating sub-threshold symptoms and white matter changes in individuals with an 'at risk mental state' (ARMS). *Schizophr Res*. 2015;162(1-3):7-13. (査読有り)

〔学会発表〕(計16件)

1. Ryo Ueda, Masaaki Hori, Koji Kamagata, Keigo Shimoji, Michimasa Suzuki, Ryusuke Irie, Misaki Nakazawa, Pradeepa Ruwan, Moeko Horita, Yuki Takenaka, Asami Saito, Christina Andica, Aki Hattori, Atsushi Senoo, Shigeki Aoki. A comparative study of TBSS analysis of NODDI using single-shell and multi-shell DWI data. The 5th International Congress on Magnetic Resonance Imaging (ICMRI2017) & 22nd Annual Scientific Meeting of KSMRM, Seoul, Korea, Mar 23-25, 2017.

2. 鎌形康司、波田野琢、奥住文美、阿部修、下地啓五、鈴木通真、堀正明、隈丸加奈子、鶴田航平、服部信孝、青木茂樹：神経突起イメージングを用いたパーキンソン病における灰白質変性の検討：第45回日本神経放射線学会：2016年2月18日～20日：山形

3. 村田渉、鎌形康司、波田野琢、奥住文美、堀正明、鈴木通真、下地啓五、浜崎望、佐藤秀二、鶴田航平、上田亮、中澤美咲、芳士戸治義、服部信孝、青木茂樹：NODDIを用いたパーキンソン病における基底核変性の評価：ドパミントランスポーター-SPECTとの関連：平成27年度老人性疾患病態・治療研究センター研究発表会：2016年3月17日：東京

4. 鶴田航平、鎌形康司、本井ゆみ子、下地啓五、神谷昂平、堀正明、鈴木通真、村田渉、青木茂樹、妹尾淳史：脳白質の拡散テンソル構造的ネットワーク解析による Alzheimer's Disease と Dementia with Lewy Bodies の評価：第39回日本脳神経CI学会総会：2016年1月29日～30日：東京

5. 鶴田航平、鎌形康司、本井ゆみ子、堀正明、鈴木通真、下地啓五、村田渉、上田亮、中澤美咲、佐藤秀二、濱崎望、小西清貴、芳士戸治義、服部信孝、青木茂樹：アルツハイマー病とレビー小体型認知症における拡散テンソル画像によるヒト・コネクトームを用いたネットワーク解析：平成27年度老人性疾患病態・治療研究センター研究発表会：2016年3月17日：東京

6. 松元 健二、竹田 和良、松元 まどか、緒方 洋輔、下地啓五、村山 航、花川 隆、中込 和幸 内発的動機づけの神経基盤とその統合失調症における変容 第46回日本神経精神薬理学会年会、2016年7月2日、ソウル、韓国

7. Sakurai K, Tokumaru AM, Ito K,

Ito K, Shimoji K, Murayama S, Morimoto S, Nakagawa M, Shibamoto Y. Neuroimaging of Pathologically Proved Typical and Atypical Progressive Supranuclear Palsy: Diagnostic Challenges. 10th Asian Oceanian Congress of Neuroradiology, 2015, Hilton Fukuoka Sea Hawk, Japan

8. Sakurai K, Tokumaru AM, Ito K, Shimoji K, Murayama S, Morimoto S, Shimohira M, Ozawa Y, Nakagawa M, Shibamoto Y. Neuroimaging of Pathologically Proved Typical and Atypical Progressive Supranuclear Palsy: Diagnostic Challenges. 38th ESNR Annual Meeting, 2015, Hotel Royal Continental, Naples, Italy

9. Sakurai K, Tokumaru AM, Shimoji K, Imabayashi E. Diverse Atrophic Changes of Neurodegenerative Diseases: Presentation Including Pathologically Proven Cases. 10th Asian Oceanian Congress of Neuroradiology, 2015, Hilton Fukuoka Sea Hawk, Japan

10. 鎌形康司、波田野琢、鶴田航平、奥住文美、堀正明、鈴木通真、下地啓五、濱崎望、佐藤秀二、上田亮、服部信孝、青木茂樹：拡散テンソル構造的ネットワーク解析を用いたパーキンソン病における脳内ネットワーク変容の解明：第43回日本磁気共鳴医学会大会：2015年9月10日～12日：東京

11. 原田健一郎、松尾幸治、中島麻美、樋口文宏、樋口尚子、柴田朋彦、芳原輝之、中野雅之、大舘孝治、綿貫俊夫、松原敏郎、古川又一、藤田悠介、下地啓五、松永尚文、山形弘隆、渡邊義文：高齢うつ病患者における内側前頭-辺縁系の構造異常：第37回日本生物学的精神医学会・第45回日本神経精神薬理学会合同年会：2015年9月24日～26日：東京

12. 上田亮、鶴田航平、堀正明、錦織瞭、鎌形康司、神谷昂平、下地啓五、吉田茉莉子、萩原彰文、熊谷文孝、中澤美咲、村田渉、青木茂樹、妹尾淳史：パーキンソン病患者と健常者の拡散テンソルを用いた connectome の比較：Advanced CT・MR 2015：2015年6月6日：軽井沢

13. 村田渉、鎌形康司、波田野琢、奥住文美、堀正明、鈴木通真、下地啓五、濱崎望、佐藤秀二、鶴田航平、中澤美咲、上田亮、服部信孝、青木茂樹、妹尾淳史。NODDIを用いたパーキンソン病における基底核変性の評価：ドパミントランスポーター SPECTとの関連：第43回日本磁気共鳴医学会大会：2015年9月10～12日：東京

14. 竹田和良、松元まどか、緒方洋輔、米田恵子、村上祐樹、村山航、下地啓五、花川隆、松元健二、中込和幸：統合失調症患者における内発的動機づけ変容の行動制御への影響：第37回日本生物学的精神医学会・第45回日本神経精神薬理学会合同年会：

2015年9月24日～26日：東京

15. 鶴田航平、鎌形康司、本井ゆみ子、堀正明、鈴木通真、下地啓五、上田亮、中澤美咲、村田渉、佐藤秀二、濱崎望、熊谷文孝、服部信孝、青木茂樹、妹尾淳史：グラフ理論を用いたネットワーク解析による Alzheimer's Disease と Dementia with Lewy Bodies の評価：第43回日本磁気共鳴医学会大会：2015年9月10～12日：東京

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)
取得状況(計0件)

〔その他〕
なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

下地 啓五 (SHIMOJI KEIGO)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：20348931