

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10424

研究課題名(和文) 神経変性疾患のMR診断補助ソフトの開発とマルチモダリティデータによる多角的解析

研究課題名(英文) Single-case voxel based morphometry analysis for supporting diagnose of neurodegenerative disease

研究代表者

佐藤 典子 (SATO, NORIKO)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院 放射線診療部・部長

研究者番号：10322017

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)：3TMRで撮像した20歳以上90歳以下の健常人140人の脳の3DT1強調画像データにて、各年代別の標準脳を作成し、各個人ごとにVBM解析を行う各神経変性疾患対応の診断補助ソフトウェアを作成し、変性疾患における疾患特異性を検討した。有棘赤血球舞蹈病、ハンチントン病いずれの疾患でも灰白質解析ではどちらの疾患でも線条体の萎縮を認め、白質解析においては全例有棘赤血球舞蹈病において淡蒼球化～被殻～視床において対称性萎縮を示したが、ハンチントン病においてはこれらの所見を認めず、鑑別診断に有用であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MRの3DT1WIのデータを使用したvoxel based morphometry (VBM)解析による脳の萎縮度を評価する画像解析研究は、脳の変性新患の研究において有用である。しかし各疾患群間あるいは正常群との群間比較による画像解析が一般的で、個々の患者の診断には流用し難い。今回我々は20歳以上90歳以下の140人の正常データベースをもとにソフトウェアを作成し、個々人においてハンチントン病と有棘赤血球舞蹈病では異なるパターンを示し、鑑別に有用なことを示した。このソフトウェアは、より広い範囲の神経変性疾患の診断補助として日常診療に役立てることができると思われる。

研究成果の概要(英文)：We created single-case voxel based morphometry (VBM) analysis software using 140 brain MR data from 20 to 90 years old normal controls. It can evaluate individual gray and white matter atrophy to find characteristic atrophic pattern in neurodegenerative diseases. Both chorea-acanthocytosis and Huntington's disease have lenticular atrophy and involuntary movement and it is difficult to differentiate them. We evaluated both diseases by using the single-case VBM analysis software and showed the characteristic white matter volume loss around the basal ganglia and thalamus in only chorea-acanthocytosis patients. Single-case VBM analysis would be useful to differentiate chorea-acanthocytosis from Huntington's disease with a focus on white matter atrophy.

研究分野：神経放射線診断

キーワード：神経変性疾患 MRI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

MR の 3 DT1 強調画像の volume データを使用した VBM(Voxel-based morphometry)による局所脳の委縮度を評価する画像解析研究は、脳の変性新患において非常に有用である。しかし通常は群間比較を行い研究に用いられることが多く、個々人の脳を評価して日常診療に役立てることは困難である。また最近の VBM では皮質・白質をより明瞭に識別する DARTEL を搭載しているため、白質の委縮においてもより鋭敏に検出可能である。多くの VBM 解析では、灰白質の体積を中心に解析されてきたが、DARTEL の特徴を生かして、我々は以前多系統萎縮症 (MSA) において小脳・脳幹から大脳脚・淡蒼球にかけての白質の特徴的萎縮を初めて報告した。この様に VBM 解析は、今まであまり注目されなかった白質にも注目すれば、診断困難な神経変性疾患の診断に有用と推測される。さらに個々人ごとに簡易に解析ができれば、日常診療にも貢献することができと思われる。

また位相差強調画像 phase difference enhanced (PADRE) は、最近臨床用 MRI で使用されるようになった撮像方であるが、位相差を強調して脳内の組織コントラストを強調する新しい手法である。大脳の一次運動野の神経細胞が変性する筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は進行性運動障害をきたす変性疾患であるが、ALS 患者では中心前回の皮質内に PADRE で低信号を認め Zebra sign と命名された。おそらく皮質内の変性した部位に層状に鉄沈着が低信号として認められるためと思われる。この所見は ALS において報告されたのみで、他の疾患では評価した報告はないが、他の錐体路障害をきたす変性疾患でもこの所見を捉えられうると推測される。

2. 研究の目的

有棘赤血球舞踏病とハンチントン病は共に、舞踏様の不随運動を呈し、また両側の尾状核が萎縮するなど、臨床及び画像共に類似しており、鑑別となる疾患である。特に MR での視覚的評価では 2 つの疾患の鑑別は困難である。我々は 140 人の正常人の脳の MR 画像をデータベースとして、個々人の脳の皮質、白質解析を行える single-case VBM 解析のソフトを作成してその有用性を検討した。また PADRE を用いて、錐体路症状を来す患者が多い MSA 患者において、ALS 患者と正常群と比較し、Zebra sign と臨床症状との関連を検討した。

3. 研究の方法

先ず single-case VBM 解析ソフトを用いた検討であるが、20 歳代から 80 歳代、各年代男女 10 人ずつ、計 140 人の 3 DT1 強調画像データを用いてソフトを作成する。解析したい症例に合わせて年齢を選択でき、かつ灰白質、白質共に簡便に解析できるものである。それを用いて遺伝子診断された 5 例の有棘赤血球舞踏病患者(年齢 37-52 歳、平均 43.6 ± 6.7 歳)と、11 例のハンチントン病患者 (年齢 33-75 歳、平均 52.0 ± 13.5 歳)の個々人の灰白質、白質解析を行った。また年齢、性別が合致するコントロール 15 人 (30-75 歳、平均 52.3 ± 13.8 歳) を交えた VBM での群間比較も行った。

PADRE を用いた中心前回の評価であるが、対象は ALS 患者、MSA 患者、コントロールそれぞれ 26 例で、患者においては上位ニューロン障害を含めた神経所見を評価した。いずれの患者も発症 2 年以内である。MR にて、疾患、コントロール群で PADRE を撮像し、Zebra sign を評価した。中心前回に全く低信号を認めない Grade0、点状の低信号を認める Grade1、低信号の線状影を 1 ないし 2 スライスで認めるものを Grade2、低信号の線状影を 3 スライス以上で認めるものを Grade3 と定義し、Grade0、1 を陰性、2、3 を陽性とした。

4. 研究成果

Single-case VBM での灰白質解析ではすべての患者では尾状核の萎縮を示したが、有棘赤血球舞

踏病ではより強い萎縮を示し、ハンチントン病では萎縮の程度は弱く、3例では片側だけの萎縮であった。白質の解析では有棘赤血球舞踏病では両側対称性に淡蒼球、被殻、視床が萎縮する特異的パターンを示した。一方ハンチントン病ではその萎縮のパターンは示さず、いずれも非特異的パターンであった(図1)。VBMでの2群間比較では、両側の前障、視床、右辺縁系の白質のより強い萎縮を有棘赤血球舞踏病で認めた。VSRADによる白質解析は有棘赤血球舞踏病とハンチントン病との鑑別に有用であることが示唆された。

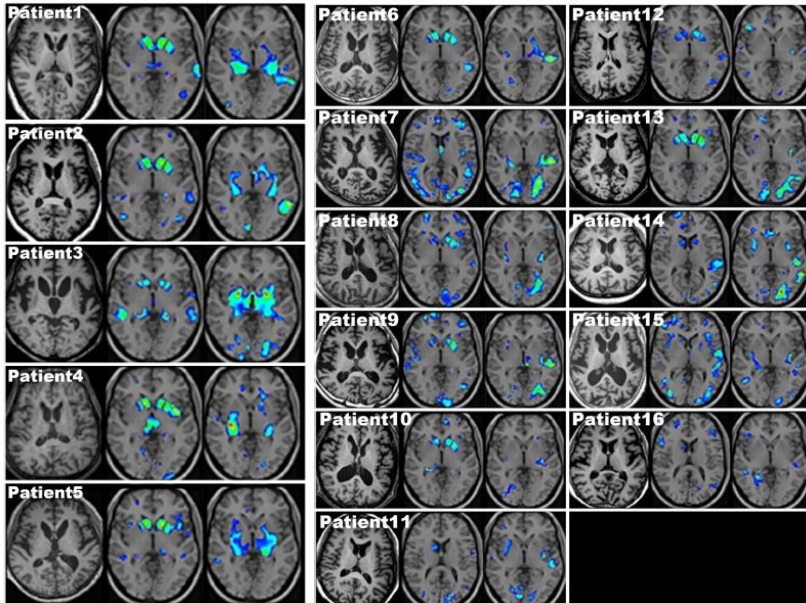


図1 5例の有棘赤血球舞踏病患者(Patient1-5)と11例のハンチントン病患者(Patient6-16)におけるsingle-case VBM解析。

次にPADREにおける中心前回の評価であるが、中心前回のZebra sign陽性は26例のASL患者中50%の13例(両側8例、片側5例)に、MSAでは23%の6人(両側1例、片側5例)、正常では0人であった(図2)。ASL患者でZebra sign陽性の群は陰性群と比較してupper motor neuron burden scoreが優位に高かった($P=.015$)。MSA患者においては、Zebraサインありなしで明らかな統計的優位差は認めなかったが、MSA-Pやパピンスキー陽性患者に、Zebraサイン陽性の患者が多い傾向にあった。発症2年以内のASL患者の半数とMSA患者の約1/4にZebraサイン陽性を認めた。以前ZebraサインはASLに特有な所見として提示されていたが、そうではなく、MSAなどの錐体路症状をきたし、上位運動ニューロン障害を示唆する指標となることを強調したい。PADREにおけるZebraサインは、鉄の沈着によるものとも、上位運動ニューロン変性に伴う髄鞘の密度減少によるものとも推測されている。正常例においてはこのサインを認めることがなく、上位運動ニューロン変性の良い指標となりうる。Zebra signはASLのみでなくMSAでも認められる所見であり、錐体路症状との関連が強く示唆された。

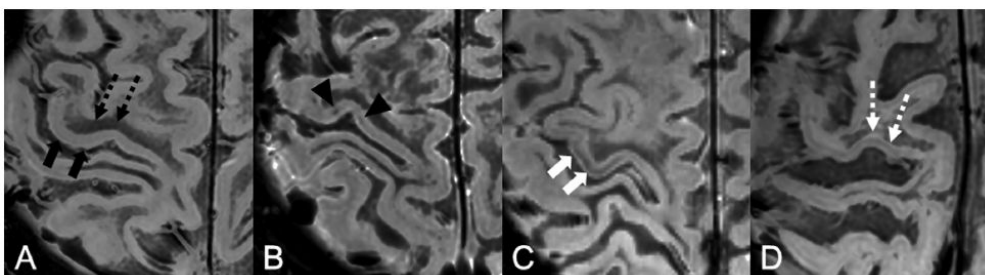


図2 中心前回のPADRE画像におけるZebraサインの陰性陽性の有無。A:健常者;Grade0陰性、B:MSA患者;Grade1陰性、C:ALS患者;Grade3陽性、D:MSA患者;Grade3陽性

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ota M, Matsuo J, Sato N, Teraishi T, Hori H, Hattori K, Kamio Y, Maikusa N, Matsuda H, Kunugi H.	4. 巻 10;15(10)
2. 論文標題 Relationship between Autistic Spectrum Trait and Regional Cerebral Blood Flow in Healthy Male Subjects.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Psychiatry Investig	6. 最初と最後の頁 856-961
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.30773/pi.2018.07.27.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kimura Y, Sato N, Ota M, Shigemoto Y, Morimoto E, Enokizono M, Matsuda H, Shin I, Amano K, Ono H, Sato W, Yamamura T.	4. 巻 3;49(3)
2. 論文標題 Brain abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Evaluation by diffusional kurtosis imaging and neurite orientation dispersion and density imaging.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Magn Reson Imaging.	6. 最初と最後の頁 818-824
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jmri.26247.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki F, Sato N, Ota M, Sugiyama A, Shigemoto Y, Morimoto E, Kimura Y, Wakasugi N, Takahashi Y, Futamura A, Kawamura M, Ono K, Nakamura M, Sano A, Watanabe M, Matsuda H, Abe O.	4. 巻 15
2. 論文標題 Discriminating chorea-acanthocytosis from Huntington's disease with single-case voxel-based morphometry analysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurol Sci.	6. 最初と最後の頁 408
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jns.2019.116545	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki F, Sato N, Sugiyama A, Iijima K, Shigemoto Y, Morimoto E, Kimura Y, Fujii H, Takahashi Y, Nakata Y, Matsuda H, Abe O.	4. 巻 13
2. 論文標題 Chorea-acanthocytosis: Time-dependent changes of symptoms and imaging findings.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neuroradiol.	6. 最初と最後の頁 S0150-9861
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neurad.2019.11.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugiyama A, Sato N, Kimura Y, Fujii H, Maikusa N, Shigemoto Y, Suzuki F, Morimoto E, Koide K, Takahashi Y, Matsuda H, Kuwabara S.	4. 巻 12
2. 論文標題 Quantifying iron deposition in the cerebellar subtype of multiple system atrophy and spinocerebellar ataxia type 6 by quantitative susceptibility mapping.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurol Sci.	6. 最初と最後の頁 407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2019.116525.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Sato N, Sugiyama A, Kimura Y, Maekawa T, Sone D, Enokizono M, Saito Y, Matsuda H, Kuwabara S.
2. 発表標題 MR imaging features of cerebellum in adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease.
3. 学会等名 International Society for Magnetic Resonance in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉山淳比古、佐藤典子、木村有喜男、重本蓉子、鈴木文夫、高橋祐二、松田博史、桑原聡
2. 発表標題 筋萎縮性側索硬化症と多系統萎縮症におけるZebra sign
3. 学会等名 第60回日本 神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	松田 博史 (MATSUDA HIROSHI) (90173848)	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・脳病態 統合イメージングセンター・センター長 (82611)	