

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2006～2009  
 課題番号：18591351  
 研究課題名（和文） 拡散テンソル MRI を用いた脳内ネットワークイメージング法の開発とその臨床応用  
 研究課題名（英文） Brain network imaging based on diffusion tensor MRI: Technical development and clinical applications  
 研究代表者  
 吉浦 敬（YOSHIURA TAKASHI）  
 九州大学・大学病院・講師  
 研究者番号：40322747

## 研究成果の概要（和文）：

大脳皮質およびそれを連絡する白質路からなる脳内神経ネットワークと、その疾患による障害を、拡散テンソル画像を用いて定量的に画像化する方法を開発し、その妥当性を検証した。またこの方法を用いて、正常の脳における部位による構造の違い、思春期以降の脳の発達や加齢による変化を研究した。さらにアルツハイマー病における病的変化を検討し、開発された方法がアルツハイマー病の診断に有用であることを突き止めた。

## 研究成果の概要（英文）：

We have developed a new method based on diffusion tensor MR imaging to quantitatively visualize brain network consisting of cerebral cortices interconnected by the white matter pathways. Using our method, we evaluated regional variations and age-related changes in cerebral microstructure. Moreover, we evaluated damages in the brain network due to Alzheimer's disease, and revealed that our method is useful in diagnosing Alzheimer's disease.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	900,000	0	900,000
2007年度	800,000	240,000	1,040,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
総計	3,200,000	690,000	3,890,000

研究分野：神経放射線診断学

科研費の分科・細目：放射線科学

キーワード：脳・神経、脳神経疾患、MRI、拡散テンソル画像、認知症、神経ネットワーク

## 1. 研究開始当初の背景

脳では皮質内の異なる部位に種々の機能が局在すると同時に、各々の皮質が白質の神経線維束により連結されたネットワークを形成している。従って、脳機能とその障害の全体像を評価するとき、皮質と白質の障害を同時に観察する必要がある。拡散テンソルイメージングは、MRI を用いて脳組織内の微小構造の病的変化を敏感に検出することができ

る画像技術である。これまでに、変性疾患や脱髄疾患などにおける白質内微小構築の破壊を描出する研究がなされてきた。しかし、これまでに脳内の皮質と白質をネットワークとしてとらえて、神経疾患によるその障害を定量的に画像化する試みはなかった。そのような画像法は、認知症をはじめとする神経疾患の病態解明のみならず、それらの早期診断や治療効果の評価にも有用と期待される。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、

(1) MRI 拡散テンソルイメージングを用いて、脳の皮質および白質からなる神経ネットワークとその疾患による障害を定量的に画像化する新たな手法を開発すること、および  
(2) 本研究で開発された手法を用いて、脳疾患の病態解明や早期診断への応用を検討すること、  
である。

## 3. 研究の方法

(1) 拡散テンソル画像にもとづく、皮質障害の画像化法の開発

我々が既に発表している、皮質直下の白質の拡散情報から、直上の皮質の障害を推定する方法を改良し、大脳半球の内側および外側面をマッピングする方法を開発する。また、atlas-based な方法を導入し、皮質領域ごとの定量的な評価を行う方法を開発する。

(2) 新しい拡散テンソルトラクトグラフィ法の開発とその検証

従来のトラクトグラフィ法の限界であった白質線維束の分岐や交差の問題点を考慮した新しい手法について、その妥当性を検証するために、正常な錐体路の内包後脚における既知の somatotopic organization を再現するか否かを検討する。

(3) 正常脳における応用

開発された画像解析法のノーマルデータベースを集積し、疾患への応用の基礎とするために、正常脳での皮質直下白質の部位による違い(大脳半球内および左右差)や、年齢による変化(10歳代~60歳代)を検討する。

(4) アルツハイマー病患者における応用

開発された画像解析法を33名のAD患者と28名の高齢健常者に応用し、アルツハイマー病の診断における有用性を検討する。

## 4. 研究成果

(1) 拡散テンソル画像にもとづく、皮質障害の画像化法の開発

皮質直下白質の diffusivity (mean diffusivity=MD) から皮質の障害を推定する方法を改良し、アルツハイマー病における皮質変性を大脳半球の内側面および外側面でマッピングすることができた(論文)。また、Atlas-based な解析を導入し、皮質領域ごとに定量的に評価する方法を開発した(論文)。

(2) 新しい拡散テンソルトラクトグラフィ法の開発とその検証

分岐や交差を考慮した独自のトラクトグラフィ法を用いることで、運動野の広い範囲からの下行線維を tracking することができ、錐体路の全体の描出に近づくことができた。

このトラクトグラフィ法で内包後脚内での somatotopic organization を推定した結果、運動野の頭頂より(躯幹や下肢を支配)からの線維に比べ、脳底より(顔面を支配)からの線維は、内包後脚内でより前方を走行していた。この結果は、解剖学的に知られている somatotopic organization によく一致しており、我々の方法の妥当性を支持する結果であった(図1)(論文)。

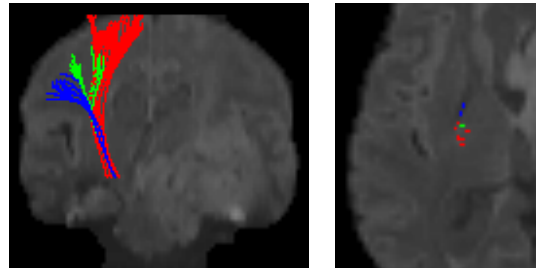


図1. 開発されたトラクトグラフィ法で推定された錐体路の内包後脚内における somatotopic organization

(3) 正常脳における応用

皮質直下白質の MD は、両側において、中心前回はその他の領域に比べ低く、頭頂葉ではその他の領域に比べ高いことが分かった。また、左右半球間での比較では、頭頂葉、中後頭回、前頭葉の眼窩面や内側面で、左側が右側に対し有意に低い MD を示し、反対に、前頭弁蓋部、補足運動野、側頭葉、辺縁系、楔部および楔前部では、右側が左側に対し有意に低い MD を示すことが分かった(図2)。この生理的な variation は、神経軸索や髄鞘の密度と関連している可能性が考えられた(論文)。

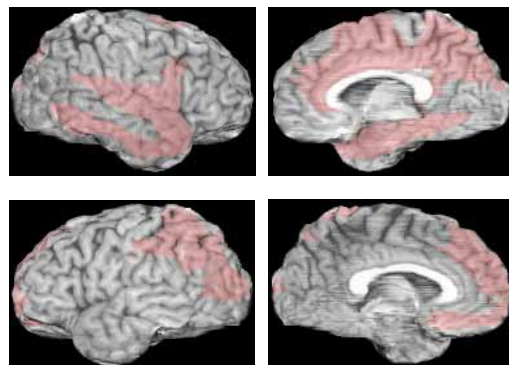


図2. 皮質下白質の MD の生理的な左右差: 色づけした領域では、対側に比べ有意に MD が低い

年齢による変化についての検討の結果、大脳半球の多くの皮質領域で皮質下白質における見かけ上の拡散係数は年齢とともに低下し、その変化は少なくとも中年までは持続することが示された。そのような変化を示す皮

質領域は、大きく4つのシステムに分類できた：1)主に左大脳半球の言語関連皮質、2)後頭葉や側頭葉の視覚またはマルチモダリティの処理に関する連合野、3)辺縁系の一部、4)運動感覚野。これらの一部では年齢に対して二次関数で近似できる変化を、その他の部位では直線的な変化を示した(図3)(論文)。

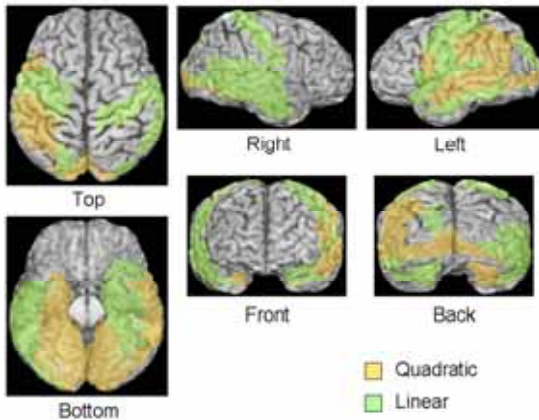


図3. 皮質下白質 MD の年齢による変化：多くの皮質領域で、年齢に対し linear (緑) または quadratic (橙) な変化で低下していく

(4) アルツハイマー病患者における応用皮質直下白質の MD のマッピングを視覚的に評価した結果、頭頂葉～側頭葉を中心に分布する異常がみとめられ(図4)、アルツハイマー病の皮質病変の分布と類似していることから、このマッピング法が妥当であることが示唆された(論文)。

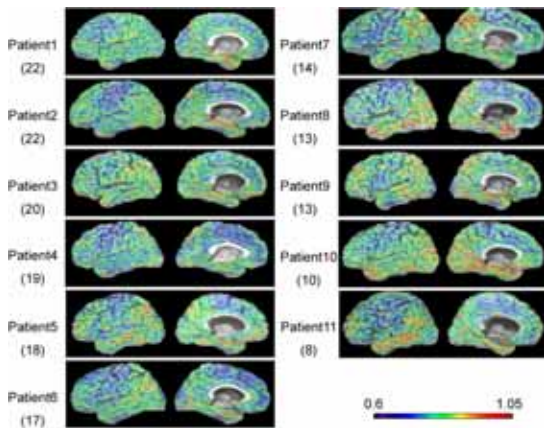


図4. アルツハイマー病患者での皮質下白質 MD のマッピング：頭頂葉～側頭葉優位な異常が観察され、病学的に知られている皮質障害の分布によく一致している

Atlas-based な手法を用いた皮質領域ごとの定量的な評価の結果、アルツハイマー病では、29 皮質領域で皮質下白質の MD の有意な増加をみとめた(図5)。この皮質下白質の MD に

もとづき、健常者とアルツハイマー病の判別を行ったところ、単一の領域(左中後頭回)の MD 値に基づいた場合、88.5%の正確度で両群を判別できた。複数の領域の MD 値を組み合わせた場合、正確度は 96.7%と改善した(図6)。以上から、AD において特異的な空間分布を持つ皮質下白質の微小構造の異常がみられ、それは診断に利用できることが示唆された。

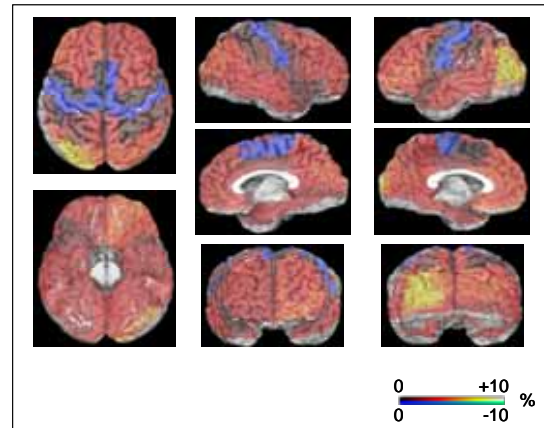


図5. アルツハイマー病患者における皮質下白質 MD の増加を正常者に対するパーセンテージで表わしたマップ

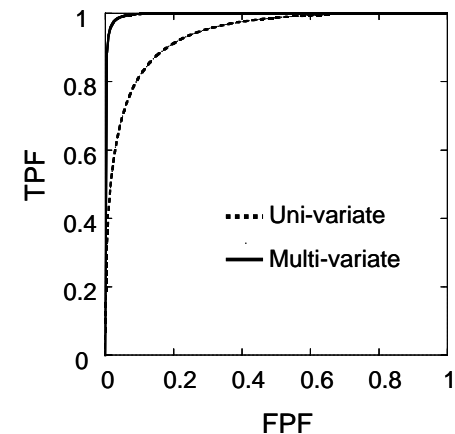


図6. 皮質下白質 MD にもとづくアルツハイマー病と正常者の判別能の ROC 解析

#### 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6件)

Yoshiura T, Noguchi T, Hiwatashi A, Togao O, Yamashita K, Nagao E, Kamano H, Honda H. Intra- and Interhemispheric Variations of Diffusivity in Subcortical White Matter in Normal Human Brain. Eur Radiol 2010; 20: 227-233. 査読有

Yoshiura T, Noguchi T, Hiwatashi A,

Togao O, Yamashita K, Nakao T, Nagao E, Kumazawa S, Arimura H, Honda H. Age-related microstructural changes in subcortical white matter during postadolescent periods in men revealed by diffusion-weighted MR imaging. Hum Brain Mapp 2009; 30:3142-3150. 査読有

Yoshiura T, Noguchi T, Koga H, Ohyagi Y, Hiwatashi A, Togao O, Yamashita K, Kumazawa S, Mihara F, Honda H: Cortical damage in Alzheimer's disease: estimation in medial and lateral aspects of the cerebrum using an improved mapping method based on diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Acad Radiol 2008; 15(2): 193-200. 査読有

Yoshiura T, Kumazawa S, Noguchi T, Hiwatashi A, Yamashita K, Arimura H, Higashida Y, Toyofuku T, Mihara F, Honda H. MR tractography based on directional diffusion function: validation in somatotopic organization of the pyramidal tract. Acad Radiol 2008; 15(2): 186-192. 査読有

〔学会発表〕(計 11 件)

Yoshiura T.  
Diagnosis of Alzheimer's Disease: Two MRI-based approaches. Advanced Imaging Multimodality Seminars: International Neuroimaging Symposium. July 25-26, 2009 Tokyo, Japan

Yoshiura T, et al.  
Non-linear effect of Age on Microscopic Organization of Subcortical White Matter within Individual Cortical Regions Revealed by Diffusion-weighted MRI. 93th Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America Nov25-Dec1 2007 Chicago, USA

吉浦 敬 他  
アルツハイマー病における皮質下白質 diffusivity の異常：空間的分布の定量的解析 第 35 回磁気共鳴医学会大会 平成 19 年 9 月 27 日～29 日 神戸

Yoshiura T, et al.  
Microstructure in Subcortical White Matter in Individual Cortical Regions: Age-related Changes after Adolescence International Society for Magnetic Resonance in Medicine 14th Scientific Meeting and Exhibition May 19-25, 2007, Berlin, Germany

Yoshiura T, et al.  
Degeneration in Subcortical White Matter

in Alzheimer's Disease: Topographical Analysis. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 14th Scientific Meeting and Exhibition May 19-25, 2007, Berlin, Germany

吉浦 敬 他  
皮質領域ごとに見た思春期以降の皮質下白質における微小構造の変化：拡散強調画像による観察 第 66 回日本医学放射線学会学術集会 平成 19 年 4 月 13 日～15 日 横浜

吉浦 敬  
拡散強調画像・拡散テンソル画像による白質と皮質の評価 Parallel Imaging Symposium 2006 2006 年 9 月 30 日 東京

吉浦 敬 他  
Directional Diffusion Function にもとづくトラクトグラフィ：内包後脚における線維束配列の検討 第 34 回日本磁気共鳴医学会大会 平成 18 年 9 月 14 日～16 日 つくば市

吉浦 敬 他  
皮質下白質 diffusivity のマッピング：脳発達過程の観察への応用 第 34 回日本磁気共鳴医学会大会 平成 18 年 9 月 14 日～16 日 つくば市

吉浦 敬 他  
拡散強調画像を用いた大脳皮質障害の推定 生体情報の可視化技術研究会「脳機能の進歩 基礎から臨床まで -」第 45 回日本生体医工学会大会 平成 18 年 5 月 15～17 日 福岡  
Yoshiura T, et al.

Toward full visualization of the pyramidal tract in brain tumor patients: Tractography based on directional diffusion function. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 14th Scientific Meeting and Exhibition May 6-12, 2006, Seattle, Washington, USA

〔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〕  
特になし

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

吉浦 敬 ( YOSHIURA TAKASHI )  
九州大学・大学病院・講師  
研究者番号：40322747

### (2)研究分担者

三原 太 ( MIHARA FUTOSHI )  
九州大学・医学研究院・准教授  
研究者番号：80253615

( H18 )

熊澤 誠志 ( KUMAZAWA SEIJI )  
九州大学・医学研究院・助教  
研究者番号：50363354

野口 智幸 ( NOGUCHI TOMOYUKI )  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号：40380448

( H18 H19 )

本田 浩 ( HONDA HIROSHI )  
九州大学・医学研究院・教授  
研究者番号：90145433

有村 秀孝 ( ARIMURA HIDETAKA )  
九州大学・医学研究院・准教授  
研究者番号：20287353

古賀 寛 ( KOGA HIROSHI )  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号：80253615

( H18 )

樋渡 昭雄 ( HIWATASHI AKIO )  
九州大学・医学研究院・助教  
研究者番号：30444855

( H18 H21 )

田中 和宏 ( TANAKA KAZUHIRO )  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号：70448421

( H18 )

門司 晃 ( MONJI AKIRA )  
九州大学・大学病院・講師  
研究者番号：00294942

( H19 H21 )