

令和 5 年 4 月 8 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17148

研究課題名（和文）パーキンソン病に伴う認知機能障害の早期診断法の開発：ボクセルベースQSM解析

研究課題名（英文）Voxel-based QSM analysis as an imaging biomarker for mild cognitive impairment in Parkinson disease

研究代表者

打田 佑人 (Uchida, Yuto)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・研究員

研究者番号：20834261

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、パーキンソン病に伴う認知機能障害の早期診断の開発とその臨床応用を目指したものである。2019-2020年度は、全脳の磁化率を網羅的に測定可能な定量的磁化率画像（Quantitative Susceptibility Mapping, QSM）の開発に取り組んだ。日常臨床で撮像するMRIシーケンスにQSMを加え、ボクセルベースQSM解析を可能とする画像処理システムを構築した。続いて、2020-2021年度は、ボクセルベースQSM解析を用いた臨床画像研究を展開した。パーキンソン病に伴う認知機能障害を有する患者において、発症早期からの遂行機能障害に関連する脳領域を特定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パーキンソン病に伴う認知機能障害の画像学的早期診断法の開発と臨床応用という二つの目標達成に向けて、研究成果を国際論文として複数報告した本研究の学術的・社会的意義は大きい。一方、パーキンソン病に伴う認知機能障害の責任病巣・表現型は多様性を示すことから、集団を対象とした探索的解析では診断困難な例が一定数存在することが明らかとなった。今後は、個体脳ごとに異なる磁化率分布や時空間進展パターンを抽出し、高精度な早期診断モデルと個別化医療への展開を進める。具体的には、これまでに開発した画像を学習データとした機械学習を活用することで、パーキンソン病に伴う認知機能障害の早期発見モデルの構築を目指す。

研究成果の概要（英文）：Quantitative susceptibility mapping (QSM) has been developed as a non-invasive magnetic resonance technique to quantify local tissue susceptibility with high spatial resolution, which is sensitive to the presence of iron. In our research, the association of cerebral susceptibility values with cognitive impairments in Parkinson's disease was investigated using various QSM techniques. We first developed the voxel based QSM analysis. Second, we focus on a large variety of QSM applications, ranging from common applications, such as cerebral iron deposition, to more recent applications, such as the assessment of impaired myelination, quantification of venous oxygen saturation, and measurement of blood-brain barrier function in clinical settings. Finally, we developed the machine learning model trained with QSM, which could successfully detect mild cognitive impairment in Parkinson's disease.

研究分野：神経内科学

キーワード：パーキンソン病 認知症 脳画像解析 MRI 定量的磁化率画像

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病に伴う認知機能障害を早期に診断する画像法は確立されていない。本症の主たる病態は、 α -シヌクレインの脳皮質への凝集と蓄積である。しかし、 α -シヌクレインの生体での画像化は、未だ難しい。私たちは、 α -シヌクレインが鉄を介して凝集する分子機序に着目し、定量的磁化率画像(Quantitative Susceptibility Mapping, QSM)が早期診断に応用できないかと考えた。QSMは、MRIの新しい画像処理法であり、脳内の鉄沈着による磁化率変化を定量的に計測することができる。このQSMを応用して、全脳の鉄沈着の分布を網羅的に画像統計解析するため、私たちはボクセルベースQSM解析を新たに開発した。本研究では、ボクセルベースQSM解析を用いて、パーキンソン病に伴う認知機能障害と脳内鉄沈着の関係を明らかにし、QSMが本症の早期診断に役立つ画像バイオマーカーになることを目指した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、パーキンソン病に伴う認知機能障害の早期診断に役立つ新たな画像バイオマーカーを開発して、日常臨床に応用することである。

3. 研究の方法

まず、Voxel Based Morphometry (VBM) と QSM を組み合わせたボクセルベース QSM 解析を新たに開発した。本手法では1回の撮像で脳の形態画像と位相画像を同時に得ることができ、VBM と QSM による画像解析を並行して行うことができる。さらに全脳の磁化率をボクセル毎に得られることから、脳皮質を含んだ網羅的な画像統計解析が可能になる。ボクセルベース解析で得られる磁化率の妥当性に関しては、健常群の撮像において、従来の撮像法から得られる磁化率と一致することを確認した。また、臨床応用に向けた取り組みとしては、日常臨床において有用かつ撮像可能な条件を設定した自動画像処理を搭載した QSM 出力システムを構築した。

4. 研究成果

本研究では、パーキンソン病に伴う認知機能障害の早期診断の開発とその臨床応用を目的として研究を進めた。2019 - 2020 年度は、全脳の磁化率を網羅的に測定可能なボクセルベース QSM 解析の開発に取り組んだ。出力される QSM の空間分解能や信号雑音比の向上を念頭に、日常臨床において有用かつ最適な条件設定を確立した (Magn Reson Med Sci. 2019)。さらに、日常臨床で撮像する MRI シーケンスに QSM を加えて、形態学的画像と幾何学的に同一な QSM を出力することができるシステムを構築して、ボクセルベース QSM 解析を日常臨床における MRI シーケンスでも可能とした (NMR Biomed. 2020)。続いて、2020 - 2021 年度は、このボクセルベース QSM 解析を用いた臨床画像研究を展開した。パーキンソン病に伴う認知機能障害を有する患者にお

いて、発症早期からの遂行機能障害に関連する脳領域を特定した (Mov Disord. 2019)。また、マルチモダリティ解析として、ドパミントランスポーター-SPECT と QSM の関連性を新たに見出した (Mov Disord. 2020)。

以上の通り、当初の研究計画に沿って、画像学的早期診断法の開発と臨床応用という双方の研究成果を、国際誌に複数報告した。

一方、パーキンソン病に伴う認知機能障害の責任病巣・表現型は多様性を示すことから、集団を対象とした探索的解析では診断困難な例が一定数存在することが明らかとなった。今後の研究の推進方策としては、個体脳ごとに異なる磁化率分布や時空間進展パターンを抽出して、高精度な早期診断モデルと個別化医療への展開を進める計画としている。具体的には、これまでに開発した画像処理システムから生成される 3D-T1WI と QSM を学習データとした機械学習を活用することで、パーキンソン病に伴う認知機能障害の早期発見を可能とする画像バイオマーカーの確立を目指している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 3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 Uchida Yuto, Kan Hirohito, Sakurai Keita, Inui Shohei, Kobayashi Susumu, Akagawa Yoshihiro, Shibuya Kazuyoshi, Ueki Yoshino, Matsukawa Noriyuki	4. 巻 35
2. 論文標題 Magnetic Susceptibility Associates With Dopaminergic Deficits and Cognition in Parkinson's Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 1396 ~ 1405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.28077	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 Kan Hirohito, Uchida Yuto, Arai Nobuyuki, Ueki Yoshino, Aoki Toshitaka, Kasai Harumasa, Kunitomo Hiroshi, Hirose Yasujiro, Matsukawa Noriyuki, Shibamoto Yuta	4. 巻 33
2. 論文標題 Simultaneous voxel based magnetic susceptibility and morphometry analysis using magnetization prepared spoiled turbo multiple gradient echo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 NMR in Biomedicine	6. 最初と最後の頁 e4272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nbm.4272	査読の有無 無
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 Uchida Yuto, Kan Hirohito, Sakurai Keita, Arai Nobuyuki, Inui Shohei, Kobayashi Susumu, Kato Daisuke, Ueki Yoshino, Matsukawa Noriyuki	4. 巻 95
2. 論文標題 Iron leakage owing to blood?brain barrier disruption in small vessel disease CADASIL	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e1188 ~ e1198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000010148	査読の有無 無
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 Kan Hirohito, Uchida Yuto, Arai Nobuyuki, Takizawa Masahiro, Miyati Tosiaki, Kunitomo Hiroshi, Kasai Harumasa, Shibamoto Yuta	4. 巻 73
2. 論文標題 Decreasing iron susceptibility with temperature in quantitative susceptibility mapping: A phantom study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 55 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mri.2020.08.012	査読の有無 無
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 Uchida Yuto, Kan Hirohito, Sakurai Keita, Arai Nobuyuki, Kato Daisuke, Kawashima Shoji, Ueki Yoshino, Matsukawa Noriyuki	4. 巻 34
2. 論文標題 Voxel based quantitative susceptibility mapping in Parkinson's disease with mild cognitive impairment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Movement Disorders	6. 最初と最後の頁 1164 ~ 1173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mds.27717	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 Kan Hirohito, Arai Nobuyuki, Takizawa Masahiro, Kasai Harumasa, Kunitomo Hiroshi, Hirose Yasujiro, Shibamoto Yuta	4. 巻 18
2. 論文標題 Improvement of Signal Inhomogeneity Induced by Radio-frequency Transmit-related Phase Error for Single-step Quantitative Susceptibility Mapping Reconstruction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 276 ~ 285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.tn.2018-0066	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5件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 打田佑人
2. 発表標題 A new link between striatal magnetic susceptibility and dopamine transporter imaging abnormality
3. 学会等名 第14回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 打田佑人
2. 発表標題 Iron leakage owing to blood-brain barrier disruption in small vessel disease CADASIL
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 打田佑人
2. 発表標題 Clinical management for an acute phase of autoimmune epilepsy
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuto Uchida
2. 発表標題 Voxel-based QSM analysis as an imaging biomarker for mild cognitive impairment in Parkinson disease
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会 (優秀演題口演賞)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hirohito Kan, Yuto Uchida, et al.
2. 発表標題 Simultaneous Voxel-based Magnetic Susceptibility and Morphometry analysis in Patients with Alzheimer ' s Disease
3. 学会等名 International Society of Magnetic Resonance in Medicine 2019 (国際学会)
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
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------