

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17244

研究課題名（和文）マルチモーダルイメージングによるパーキンソン病新規診断法の開発

研究課題名（英文）New diagnostic method for Parkinson's disease by multimodal imaging

研究代表者

鎌形 康司（Kamagata, Koji）

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：60568153

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題の目的はマルチモーダルMRI解析を用いて包括的な評価を行うことで、パーキンソン病（PD）の早期診断手法の開発とPD病態の神経基盤を解明することであった。神経突起イメージングや自由水イメージングを含む先端的拡散MRIとミエリンイメージング、神経メラニンMRIなどを併せたマルチモーダルMRI解析により、従来のMRI技術では評価及び検出が不可能であったPDおよびパーキンソニズムにおける神経変性や神経炎症などPD病態の新たな知見を報告した。さらにこれらマルチモーダルMRI解析に必要なMRI撮像手法や解析パイプラインの整備も行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PDはアルツハイマー病に次ぎ、2番目に頻度の高い神経変性疾患であるが、臨床診断の誤診率の高さや、現時点で根治が不可能な点などが臨床的に重要な課題となっている。本課題において報告した、従来のMRIでは評価不可能であった新たなPD病態や、MRI解析技術の開発は、PDの早期診断を可能とするイメージングバイオマーカーの確立につながるものであり、早期診断により適切な対症療法でのPD患者の日常生活動作の改善や、疾患進行を遅らせることも目的とした神経保護治療の開発や、iPS細胞を用いた再生医療研究の推進にも繋がる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this research project was to develop an early diagnosis method for Parkinson's disease (PD) and to elucidate the neural basis of PD pathology through comprehensive evaluation using multimodal MRI analysis. We reported new findings on PD pathology, including neurodegeneration and neuroinflammation in PD and Parkinsonism, which could not be evaluated or detected by conventional MRI techniques, using multimodal MRI analysis that combines advanced diffusion MRI techniques including neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) and free-water imaging (FWI), myelin imaging, and neuromelanin-sensitive MRI. In addition, we have developed MRI scanning techniques and analysis pipelines necessary for these multimodal MRI analyses.

研究分野：放射線科学

キーワード：パーキンソン病 マルチモーダルMRI 拡散MRI 神経突起イメージング 自由水イメージング ミエリンイメージング 神経メラニンMRI 深層学習

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) はアルツハイマー病に続いて 2 番目に頻度の高い神経変性疾患である。PD 診断は臨床症状や抗パーキンソン病薬の反応性などによる臨床診断であるが、PD と診断された患者の剖検例で誤診率が 24% であったという報告もあり、臨床的に重要な問題となっている。PD は現時点で根治は不可能であるが、適切な対症療法で患者の日常生活動作は大きく改善するため、PD 診断を的確に行うことは重要である。また、PD の主因となるドパミン産生ニューロンの死滅を防ぎ、遅らせることを目的とした神経保護治療の開発や iPS 細胞を用いた再生医療の研究も進行しており、パーキンソン病の早期診断は今後より重要となる。

PD 診断のゴールドスタンダードは病理診断であり、その特徴は シヌクレインを主成分とする Lewy 関連病理の神経系への沈着である。Lewy 関連病理として神経細胞に沈着する Lewy 小体がよく知られるが、最早期の Lewy 関連病理として神経突起に Lewy neurite や pale neurite と呼ばれる凝集体が見られ、神経突起に構造変化を起こす。ただし、これらの病理学的変化はあまりに微細な変化であり、従来の MRI をはじめとした画像検査ではその変化を捉えることは非常に困難であった。

しかし、近年、Diffusion tensor imaging (DTI)、Diffusional kurtosis imaging (DKI) など新たな拡散 MRI 技術によって、PD の微細な病理変化を in vivo で非侵襲的に捉えることが徐々に可能となってきている。実際に症例数は少ないが DTI により黒質変性の定量を行うことで、PD 群と健常群を完全に群別したという報告や拡散テンソルの発展形である DKI により DTI に勝る PD 診断能が得られたという報告も見られる。我々も DTI により、PD 患者における帯状束の白質障害を報告し、認知機能症状と変性の程度が相関することを報告した (Kamagata K, et al. *AJNR* 2012)。さらに DKI を用いることで PD における帯状束変性をより感度・特異度良く検出することが可能であった (Kamagata K, et al. *Magnetic Resonance Imaging* 2014)。しかし、DTI/DKI は日常臨床におけるルチーン検査や介入研究の一部として用いるには十分な診断正確性を達成できていないのが現状である。

近年、拡散 MRI 解析手法の一つとして、neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) という手法が提案され、神経突起の密度や神経突起配向を推定することが可能となり、非侵襲的な in vivo 神経突起イメージングとして注目を集めている。

NODDI は一つのボクセルに神経突起成分、神経突起外成分、脳脊髄液成分の三つのコンパートを想定することで、神経突起密度や神経突起配向の程度を定量化することができる。PD では病理の最早期病変である Pale neurite, Lewy neurite が神経突起に凝集し神経突起に形態変化を生じさせるため、その変化を NODDI を用いて検出できれば、PD の早期診断を可能とすることが期待される。実際に我々はパーキンソン病患者における予備的な検討を行い、黒質・基底核の変性を検出、変性の程度が罹病期間や運動症状スコアなどと有意相関することを報告した (2014 年 MRI 学会)。

我々の本研究の目的は神経突起イメージングを主とした multimodal neuroimaging を用いた包括的な評価を行うことで PD の早期診断を可能とする in vivo イメージングバイオマーカーを創出することである。

2. 研究の目的

革新的な拡散 MRI 技術である 神経突起イメージングにより PD の最早期病理変化と言われる神経突起構造の変化を早期に非侵襲的に捉え、3DT1 強調像や neuromelanin imaging など他の MRI 技術やドパミントランスポーター-SPECT を組み合わせた multimodal neuroimaging により、PD に特異的な微細形態変化を包括的に評価し、PD の早期診断、発症前診断を可能とするためのイメージングバイオマーカーを創出することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

当院を受診した PD 患者、健常対照者を対象に神経突起イメージング、DTI、DKI、ASL、3DT1 強調像、ドパミントランスポーター-SPECT を撮像してデータを蓄積する。既に数十例のデータ蓄積があるため、画像解析も並行して行う。具体的な検討項目は以下のとおりである。

- 1) 神経突起密度・配向、白質・灰白質変性の定量
- 2) 脳灰白質・白質容積、皮質厚測定、
- 3) 黒質線条体ドパミンニューロンの評価、

- 4) 解析により得られた定量値と神経心理学試験や一般的な PD の重症度との相関解析、
- 5) PD に特異的な機能・形態変化を特定し、バイオマーカーを創出。

順天堂医院を受診した PD 患者と健常対象者に対し文書による同意を得た上で、3T MRI により神経突起イメージング、DTI、DKI、neuromelanin imaging、Arterial spin labeling (ASL)、3DT1 強調像の撮像及びドパミントランスポーター-SPECT 撮像を行う。得られた画像データを数学解析ソフトである Matlab 上で動作する画像解析ソフト Statistical Parametric Mapping (SPM) や FMRIB Software Library 4.1.5 (FSL) で提供されている TBSS (Smith et al., 2006)、Freesurfer を用いて画像解析を行う。画像解析と共に病歴を参照して、Mini-Mental State Examination (MMSE) や Clinical Dementia Rating Scale (CDR)、Frontal assessment battery at bedside (FAB) などの認知機能検査、Hoehn-Yahr の重症度分類、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) などの一般的な PD の重症度のデータも収集する。

具体的な解析項目は上記概要や前項にもあるように

- i. 得られた拡散 MRI データから神経突起イメージング、DTI、DKI 解析を行い、特異的な灰白質・白質変性を定量評価し、神経突起密度・配向のばらつきをばらつきはじめとした大脳灰白質・白質の微細な構造変化を検出する。
 - ii. neuromelanin imaging 解析により、黒質と青斑核のメラニン神経細胞脱落を半定量化する。
 - iii. 3D-T1WI を VBM の手法を用いて、灰白質容積の評価を行い、PD 群に特異的な萎縮を評価する。
- VBM には最新解析法である DARTEL、FreeSurfer を利用し、精度の高い結果を求める。
- iv. ASL により、PD 群と健常対照群の間で群間比較を行い、PD 患者に特異的な脳血流・代謝の低下部位を検出する。
 - v. ドパミントランスポーター-SPECT により、黒質線条体系ドパミンニューロン機能を PD 群、健常対照群で比較検討する。

4. 研究成果

(1)2019 年度

神経メラニン MRI の自動定量を可能とする人工知能手法を開発し報告した (Le Berre, et al. *Neuroradiol* 2019)。従来、神経メラニン MRI で黒質緻密部のメラニン信号を定量する際には測定者が黒質緻密部を手動的にトレースする必要があり、測定に時間がかかる点、観察者の恣意が入りうる点などが問題であった。そこで我々は U-net と呼ばれる深層学習法を用いた神経メラニン MRI を基に黒質緻密部の自動抽出を精度良く行う手法を開発した。さらに“客観的 PD 診断評価法の開発”の有用な候補として期待される神経突起イメージング (NODDI) の精度評価を行い、異なる MRI 装置を用いても定量値の再現性が高いことを報告した (Andica C, et al. *Neuroradiol* 2020)。また、自由水イメージング (FWI) を用いると PD における神経炎症を反映すると思われる変化を検出しうることを報告した (Andica C, et al. *Cells* 2019)。さらに、PD 患者の生活の質に大きな影響を与える認知障害・精神症状に焦点を絞り検討を行い、NODDI を用いて認知障害・精神症状を伴う PD では後頭・頭頂葉など脳の後方部分の神経突起密度指標の低下が強いという神経基盤解明につながる新知見を得た (Andica C, *J Neurosci Res*. 2020)。加えて、これらの研究結果を含む総説論文を発表し、広く研究結果の普及に努めた (Andica C, *J Magn Reson Imaging* 2019)。

(2)2020 年度

拡散 MRI 解析と深層学習により、高い PD 診断精度と PD 特異的な神経回路基盤変化 (基底核-小脳回路) を検出する評価法を開発した (Yasaka K, Kamagata K, et al. *Neuroradiol* 2021)。拡散 MRI 解析とメタボロミクス解析を用いて、遺伝性パーキンソン病 (PARK2 変異) において、血清酸化ストレスマーカー変化と関連する大脳白質変性が生じることを世界で初めて示した (Koinuma T, Kamagata K, et al. *J Parkinsons Dis* 2021)。Double diffusion encoding を用いた拡散 MRI 解析では、PD の大脳白質では顕微鏡的異方性の変化が生じており、その程度が運動症状の重症度と有意に相関することを示した (Kamiya K, Kamagata K, et al. *Front Neurosci* 2020)。運動症状の臨床亜型である振戦優位型、姿勢不安定性・歩行障害優位型 PD を対象に Fixel-based analysis (FBA) を使用して、健常に比較し振戦優位型 PD の皮質脊髄路では白質線維断面積が増大することを示した。この結果は初期振戦優位型 PD では神経変性を代償的するメカニズムが生じている可能性を示唆する (Andica C, Kamagata K, et al. *NPJ Parkinsons* 2021)。これらの研究結果を含む総説論文を発表し、広く研究結果の普及に努めた (Kamagata K, et al. *Neural Regen Res* 2020, Kamagata K, et al. *Int J Mol Sci* 2021)。

(3)2021 年度

NODDI や FWI と呼ばれる新たな拡散 MRI 解析と MT-sat と呼ばれるミエリンイメージングを組み合わせたマルチモーダル MRI 解析により、運動合併症や衝動制御障害を伴う PD では大脳白質構造が通常の PD よりもむしろ保たれるという新知見を得た(Ogawa T, Kamagata K, et al. *Parkinsonism Relat Disord.* 2021; Takeshige-Amano H, Kamagata K, et al. *Ann Clin Transl Neurol* 2022)。さらにマルチモーダル MRI 解析を用いて、PD 及び臨床的に PD と鑑別が問題になる多系統萎縮症パーキンソニズム型との白質障害のパターンの違いを精度良く検出できることを示した(Ogawa T, Kamagata K, et al. *NPJ Parkinsons Dis* 2021)。また、Subtype and Stage Inference (SuStain)と呼ばれる疾患進行モデル手法を用いて、臨床的に PD との鑑別が問題になる進行性核上性麻痺(PSP)、大脳皮質基底核症候群(CBS)における皮質萎縮の進行パターンを精度良くモデルできることを示した(Saito Y, Kamagata K et al. *Front Neurol.* 2022)。また本課題に関連した技術開発として、PD 患者の MRI 撮像時に問題となる患者の撮像中の動きを精度良く補正する撮像技術の精度検証を行い、実際に PD 患者の MRI 撮像に有用であることを示した(Fujita S, Kamagata K, et al. *Neuroimage* 2022)。

(4)2022 年度

臨床的に PD と鑑別が課題となるパーキンソニズムである PSP と CBS を対象に、FBA を用いた横断的・縦断的検討では、病理組織学的に示唆されているタウの伝播パターンと一致する線維密度の低下及びそれに続く線維萎縮という疾患進行パターンが明らかとなり、FBA 指標が両疾患の病態評価及び鑑別に有用であることを示した(Uchida W, Kamagata K, et al. *NPJ Parkinsons Dis* under review)。

また、PD 病態への関与が報告されている脳クリアランスシステムの仮説であるグリーンパティックシステム機能を MRI で評価する解析パイプラインを整備し、その有用性を示した(Kamagata K, et al. *Neurology* 2022; Andica C, Kamagata K, et al. *Neurobiol Dis* 2022; Morita Y, Kamagata K, et al. *Front Neurol* 2022; Saito Y, Kamagata K, et al. *Jpn J Radiol* 2023)。さらに、PD における大脳白質評価に有用である白質自動セグメンテーション手法や定量 MRI 技術についてのレビュー論文を発表した(Andica C, Kamagata K, et al. *Anat Sci Int* 2023; Hagiwara A, Kamagata K, et al. *Invest Radiol* 2023)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Ogawa Takashi, Hatano Taku, Kamagata Koji, Andica Christina, Takeshige-Amano Haruka, Uchida Wataru, Saito Yuya, Shimo Yasushi, Oyama Genko, Umemura Atsushi, Iwamuro Hirokazu, Ito Masanobu, Hori Masaaki, Aoki Shigeki, Hattori Nobutaka	4. 巻 90
2. 論文標題 White matter alterations in Parkinson's disease with levodopa-induced dyskinesia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Parkinsonism & Related Disorders	6. 最初と最後の頁 8~14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parkreldis.2021.07.021	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 Ogawa Takashi, Hatano Taku, Kamagata Koji, Andica Christina, Takeshige-Amano Haruka, Uchida Wataru, Kamiyama Daiki, Shimo Yasushi, Oyama Genko, Umemura Atsushi, Iwamuro Hirokazu, Ito Masanobu, Hori Masaaki, Aoki Shigeki, Hattori Nobutaka	4. 巻 7
2. 論文標題 White matter and nigral alterations in multiple system atrophy-parkinsonian type	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 npj Parkinson's Disease	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41531-021-00236-0	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 Takeshige Amano Haruka, Hatano Taku, Kamagata Koji, Andica Christina, Uchida Wataru, Abe Masahiro, Ogawa Takashi, Shimo Yasushi, Oyama Genko, Umemura Atsushi, Ito Masanobu, Hori Masaaki, Aoki Shigeki, Hattori Nobutaka	4. 巻 9
2. 論文標題 White matter microstructures in Parkinson's disease with and without impulse control behaviors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 253~263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.51504	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 Saito Yuya, Kamagata Koji, Wijeratne Peter A., Andica Christina, Uchida Wataru, Takabayashi Kaito, Fujita Shohei, Akashi Toshiaki, Wada Akihiko, Shimoji Keigo, Horii Masaaki, Masutani Yoshitaka, Alexander Daniel C., Aoki Shigeki	4. 巻 13
2. 論文標題 Temporal Progression Patterns of Brain Atrophy in Corticobasal Syndrome and Progressive Supranuclear Palsy Revealed by Subtype and Stage Inference (SuStaln)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2022.814768	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 Fujita Shohei, Hagiwara Akifumi, Takei Naoyuki, Fukunaga Issei, Hagiwara Yasuhiro, Ogawa Takashi, Hatano Taku, Rettmann Dan, Banerjee Suchandrima, Hwang Ken-Pin, Amemiya Shiori, Kamagata Koji, Hattori Nobutaka, Abe Osamu, Aoki Shigeki	4. 巻 255
2. 論文標題 Rigid real-time prospective motion-corrected three-dimensional multiparametric mapping of the human brain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 119176 ~ 119176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2022.119176	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 Andica C, Kamagata K, Saito Y, Uchida U, Fujita S, Hagiwara A, Akashi T, Wada A, Ogawa T, Hatano T, Hattori N, Aoki S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Fiber-specific white matter alterations in early-stage tremor dominant Parkinson's disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NPJ Parkinsons	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kamagata K, Andica C, Kato A, Saito Y, Uchida W, Hatano T, Lukies M, Ogawa T, Takeshige-Amano H, Akashi T, Hagiwara A, Fujita S, Aoki S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Diffusion Magnetic Resonance Imaging-Based Biomarkers for Neurodegenerative Diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yasaka Koichiro, Kamagata Koji, Ogawa Takashi, Hatano Taku, Takeshige-Amano Haruka, Ogaki Kotaro, Andica Christina, Akai Hiroyuki, Kunimatsu Akira, Uchida Wataru, Hattori Nobutaka, Aoki Shigeki, Abe Osamu	4. 巻 -
2. 論文標題 Parkinson's disease: deep learning with a parameter-weighted structural connectome matrix for diagnosis and neural circuit disorder investigation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00234-021-02648-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Koinuma Takahiro, Hatano Taku, Kamagata Koji, Andica Christina, Mori Akio, Ogawa Takashi, Takeshige-Amano Haruka, Uchida Wataru, Saiki Shinji, Okuzumi Ayami, Ueno Shin-Ichi, Oji Yutaka, Saito Yuya, Hori Masaaki, Aoki Shigeki, Hattori Nobutaka	4. 巻 -
2. 論文標題 Diffusion MRI Captures White Matter Microstructure Alterations in PRKN Disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Parkinson's Disease	6. 最初と最後の頁 1~15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JPD-202495	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kamiya Kouhei, Kamagata Koji, Ogaki Kotaro, Hatano Taku, Ogawa Takashi, Takeshige-Amano Haruka, Murata Syo, Andica Christina, Murata Katsutoshi, Feiwei Thorsten, Hori Masaaki, Hattori Nobutaka, Aoki Shigeki	4. 巻 14
2. 論文標題 Brain White-Matter Degeneration Due to Aging and Parkinson Disease as Revealed by Double Diffusion Encoding	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2020.584510	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Andica, Kamagata, Hatano, Saito, Uchida, Ogawa, Takeshige-Amano, Zalesky, Wada, Suzuki, Hagiwara, Irie, Hori, Kumamaru, Oyama, Shimo, Umemura, Pantelis, Hattori, Aoki	4. 巻 8
2. 論文標題 Free-Water Imaging in White and Gray Matter in Parkinson's Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 839~839
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells8080839	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Andica Christina, Kamagata Koji, Hatano Taku, Saito Yuya, Ogaki Kotaro, Hattori Nobutaka, Aoki Shigeki	4. 巻 -
2. 論文標題 MR biomarkers of degenerative brain disorders derived from diffusion imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmri.27019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Andica Christina, Kamagata Koji, Hatano Taku, Saito Yuya, Uchida Wataru, Ogawa Takashi, Takeshige Amano Haruka, Hagiwara Akifumi, Murata Syo, Oyama Genko, Shimo Yashushi, Umemura Atsushi, Akashi Toshiaki, Wada Akihiko, Kumamaru Kanako K., Hori Masaaki, Hattori Nobutaka, Aoki Shigeki	4. 巻 98
2. 論文標題 Neurocognitive and psychiatric disorders related axonal degeneration in Parkinson's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 936 ~ 949
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jnr.24584	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Le Berre A, Kamagata K, Otsuka Y, Andica C, Hatano T, Saccenti L, Ogawa T, Takeshige-Amano H, Wada A, Suzuki M, Hagiwara A, Irie R, Hori M, Oyama G, Shimo Y, Umemura A, Hattori N, Aoki S.	4. 巻 61
2. 論文標題 Convolutional neural network-based segmentation can help in assessing the substantia nigra in neuromelanin MRI	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 1387 ~ 1395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00234-019-02279-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Andica C, Kamagata K, Hayashi T, Hagiwara A, Uchida W, Saito Y, Kamiya K, Fujita S, Akashi T, Wada A, Abe M, Kusahara H, Hori M, Aoki S.	4. 巻 62
2. 論文標題 Scan-rescan and inter-vendor reproducibility of neurite orientation dispersion and density imaging metrics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 483-494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00234-019-02350-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Andica Christina, Kamagata Koji, Uchida Wataru, Takabayashi Kaito, Shimoji Keigo, Kaga Hideyoshi, Someya Yuki, Tamura Yoshifumi, Kawamori Ryuzo, Watada Hirotaka, Hori Masaaki, Aoki Shigeki	4. 巻 62
2. 論文標題 White matter fiber-specific degeneration in older adults with metabolic syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Metabolism	6. 最初と最後の頁 101527 ~ 101527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molmet.2022.101527	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kamagata Koji, Andica Christina, Takabayashi Kaito, Saito Yuya, Taoka Toshiaki, Nozaki Hayato, Kikuta Junko, Fujita Shohei, Hagiwara Akifumi, Kamiya Kouhei, Wada Akihiko, Akashi Toshiaki, Sano Katsuhiko, Nishizawa Mitsuo, Hori Masaaki, Naganawa Shinji, Aoki Shigeki, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative	4. 巻 99
2. 論文標題 Association of MRI Indices of Glymphatic System With Amyloid Deposition and Cognition in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e2648 ~ e2660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000201300	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Shohei, Hagiwara Akifumi, Takei Naoyuki, Fukunaga Issei, Hagiwara Yasuhiro, Ogawa Takashi, Hatano Taku, Rettmann Dan, Banerjee Suchandrima, Hwang Ken-Pin, Amemiya Shiori, Kamagata Koji, Hattori Nobutaka, Abe Osamu, Aoki Shigeki	4. 巻 255
2. 論文標題 Rigid real-time prospective motion-corrected three-dimensional multiparametric mapping of the human brain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 119176 ~ 119176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2022.119176	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Andica Christina, Kamagata Koji, Takabayashi Kaito, Kikuta Junko, Kaga Hideyoshi, Someya Yuki, Tamura Yoshifumi, Kawamori Ryuzo, Watada Hirotaka, Taoka Toshiaki, Naganawa Shinji, Aoki Shigeki	4. 巻 177
2. 論文標題 Neuroimaging findings related to glymphatic system alterations in older adults with metabolic syndrome	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurobiology of Disease	6. 最初と最後の頁 105990 ~ 105990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nbd.2023.105990	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Morita Yuichi, Kamagata Koji, Andica Christina, Takabayashi Kaito, et al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Glymphatic system impairment in nonathlete older male adults who played contact sports in their youth associated with cognitive decline: A diffusion tensor image analysis along the perivascular space study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2023.1100736	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Andica Christina, Kamagata Koji, Aoki Shigeki	4. 巻 98
2. 論文標題 Automated three-dimensional major white matter bundle segmentation using diffusion magnetic resonance imaging	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anatomical Science International	6. 最初と最後の頁 318 - 336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12565-023-00715-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Saito Yuya, Kamagata Koji, Andica Christina, Taoka Toshiaki, Tuerxun Rukeye, Uchida Wataru, Takabayashi Kaito, Owaki Mana, Yoshida Seina, Yamazaki Keigo, Naganawa Shinji, Aoki Shigeki	4. 巻 1
2. 論文標題 Multisite harmonization of diffusion tensor image analysis along the perivascular space using the COMBined Association Test	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-023-01432-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Saito Yuya, Kamagata Koji, Andica Christina, Uchida Wataru, Takabayashi Kaito, Yoshida Seina, Nakaya Moto, Tanaka Yuya, Kamiyo Satoru, Sato Kanako, Nishizawa Mitsuo, Akashi Toshiaki, Shimoji Keigo, Wada Akihiko, Aoki Shigeki	4. 巻 1
2. 論文標題 Reproducibility of automated calculation technique for diffusion tensor image analysis along the perivascular space	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-023-01415-0	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 Saito Yuya, Kamagata Koji, Andica Christina, Uchida Wataru, Takabayashi Kaito, Yoshida Seina, Nakaya Moto, Tanaka Yuya, Kamio Satoru, Sato Kanako, Nishizawa Mitsuo, Akashi Toshiaki, Shimoji Keigo, Wada Akihiko, Aoki Shigeki	4. 巻 1
2. 論文標題 Glymphatic system impairment in corticobasal syndrome: diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS)	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-023-01454-7	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35件 (うち招待講演 14件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 鎌形康司
2. 発表標題 神経MRI解析技術の最近のトピックス
3. 学会等名 脳とこころの研究センターシンポジウム・指定講演 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鎌形康司
2. 発表標題 Diffusion MRI: from microstructure to macroscale connectomics
3. 学会等名 第5回ヒト脳イメージング研究会・教育講演 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鎌形康司
2. 発表標題 Advanced MRI in Parkinson's disease (シンポジウム)
3. 学会等名 第7回DCC検討会・指名講演 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1 . 発表者名 Koji Kamagata, Christina Andica, Kaito Takabayashi, Yuya Saito, Wataru Uchida, Shohei Fujita, Toshiaki Akashi, Akihiko Wada, Kouhei Kamiya, Masaaki Hori, and Shigeki Aoki
2 . 発表標題 Microstructural Gray Matter Abnormalities in Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome: Evaluation by Free-water Imaging.
3 . 学会等名 ISMRR 29th annual meeting and exhibition (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Koji Kamagata, Toshiaki Taoka, Yuya Saito, Jyunko Kikuta, Hideyoshi Kaga, Yuki Someya, Christina Andica, Toshiaki Akashi, Akihiko Wada, Yoshifumi Tamura, Ryuzo Kawamori, Hiroataka Watada, Shinji Naganawa, Shigeki Aoki.
2 . 発表標題 Association between magnetic resonance imaging measures of glymphatic system activity in healthy elderly individuals.
3 . 学会等名 第49回日本磁気共鳴医学会大会
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Yuya Saito, Peter A. Wijeratne, Koji Kamagata, Christina Andica, Wataru Uchida, Toshiaki Akashi, Akihiko Wada, Masaaki Hori, and Shigeki Aoki
2 . 発表標題 Temporal progression patterns of white-matter degeneration in CBS and PSP identified with Subtype & Stage Inference (SuStain)
3 . 学会等名 ISMRR 29th annual meeting and exhibition (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1 . 発表者名 Christina Andica, Koji Kamagata, Masahiro Abe, Wataru Uchida, Yuya Saito, Hayato Nozaki, Kaito Takabayashi, Masaaki Hori, and Shigeki Aoki.
2 . 発表標題 Brain white and gray matter alterations in early-stage Parkinson ' s disease with GBA1 gene mutations evaluated using free water imaging.
3 . 学会等名 ISMRR 29th annual meeting and exhibition (国際学会)
4 . 発表年 2021年

1. 発表者名 15.Yuya Saito, Koji Kamagata, Christina Andica, Wataru Uchida, Toshiaki Akashi, Akihiko Wada, Masaaki Hori, Shigeki Aoki
2. 発表標題 Harmonization of multicenter DTI and NODDI data using combined association test (ComBat)
3. 学会等名 第49回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大脇 万奈、鎌形 康司、白川 崇子、Christina Andica、内田 航、高林 海斗、斎藤 勇哉、青木 茂樹
2. 発表標題 Single-shell 3-Tissue-CSDを用いたパーキンソン病における神経構造的接続性の評価.
3. 学会等名 第5回ヒト脳イメージング研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鎌形康司
2. 発表標題 先端的MRIを用いたパーキンソン病の病態解明（シンポジウム）
3. 学会等名 AD研究会 画像診断サブコミッティ（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鎌形康司
2. 発表標題 神経メラニンイメージング（ランチョンセミナー）
3. 学会等名 第40回神経放射線ワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鎌形康司
2. 発表標題 Advanced MRI in Parkinson's disease (シンポジウム)
3. 学会等名 第38回日本神経治療学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鎌形康司
2. 発表標題 拡散MRIによるコネクトーム解析 (シンポジウム)
3. 学会等名 第24回MR実践・先端講座 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuya Saito, Koji Kamagata, Christina Andica, Wataru Uchida, Akifumi Hagiwara, Toshiaki Akashi, Akihiko Wada, Masaaki Hori, Shigeki Aoki
2. 発表標題 Temporal progression patterns of brain atrophy in CBS and PSP determined using Subtype and Stage Inference.
3. 学会等名 ISMRM 28th annual meeting and exhibition (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Christina Andica, Koji Kamagata, Yuya Saito, Wataru Uchida, Akifumi Hagiwara, Shohei Fujita, Syo Murata, Masaaki Hori, and Shigeki Aoki
2. 発表標題 White Matter Plasticity in Newly Diagnosed Parkinson's Disease With/Without Mild Cognitive Impairment
3. 学会等名 ISMRM 28th annual meeting and exhibition (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤 亜結美、鎌形 康司、Andica Christina、斎藤 勇哉、萩原 彰文、明石 敏昭、和田 昭彦、堀 正明、藤井 進也、青木 茂樹.
2. 発表標題 進行性核上性麻痺における free-water imaging による白質評価
3. 学会等名 第49回神経放射線学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Christina Andica, Koji Kamagata, Yuya Saito, Wataru Uchida, Shigeki Aoki.
2. 発表標題 Corticospinal Tracts Neuroplasticity in Drug-Naive Newly Diagnosed Parkinson's Disease: A Fixel-Based Analysis.
3. 学会等名 第48回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 斎藤勇哉、鎌形康司、アンディカ・クリスティナ、内田航、村田渉、萩原彰文、明石敏昭、和田昭彦、堀正明、青木茂樹.
2. 発表標題 SuStaln を用いた大脳皮質基底核症候群および進行性核上性麻痺における脳萎縮の時間的進行パターンの推定
3. 学会等名 第22回日本ヒト脳機能マッピング学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Koji Kamagata
2. 発表標題 Diffusion MRI-Based Connectomics Study in Neurodegenerative Diseases (Educational lecture)
3. 学会等名 ISMRM 27th annual meeting and exhibition (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	Koji Kamagata Kouhei Kamiya, Yuya Saito, Taku Hatano, Christina Andica, Tomoko Maekawa, Shohei Fujita, Asami Saito, Takashi Ogawa, Genko Oyama, Haruka Takeshige-Amano, Yasushi Shimo, Akifumi Hagiwara, Masaaki Hori, Nobutaka Hattori, Shigeki Aoki
2. 発表標題	Linked alterations in microstructural morphology of white matter in patients with Parkinson's disease: A multimodal magnetic resonance imaging study
3. 学会等名	ISMRM 27th annual meeting and exhibition (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	Christina Andica, Koji Kamagata, Taku Hatano, Yuki Takenaka, Asami Saito, Mana Kuramochi, Wataru Uchida, Akifumi Hagiwara, Takashi Ogawa, Haruka Takeshige-Amano, Masaaki Hori, Nobutaka Hattori, Shigeki Aoki
2. 発表標題	Free-Water Imaging Improves the Evaluation of White and Gray-Matter in Early Parkinson's Disease
3. 学会等名	ISMRM 27th annual meeting and exhibition (国際学会)
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	クリスティナ・アンディカ, 鎌形 康司, 波田野 琢, 小川 崇, 竹重 遥香, 大山 彦光, 下 泰司, 梅村 淳, 堀 正明, 青木 茂樹, 服部 信孝
2. 発表標題	早期パーキンソン病における白質と灰白質のfree water imaging
3. 学会等名	第13回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	竹重 遥香, 波田野 琢, 鎌形 康司, Andica Christina, 小川 崇, 下 泰司, 大山 彦光, 梅村 淳, 伊藤 賢伸, 堀 正明, 青木 茂樹, 服部 信孝
2. 発表標題	パーキンソン病患者における衝動制御障害と白質微小構造の検討
3. 学会等名	第13回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年	2019年

1. 発表者名 小川 崇, 波田野 琢, 竹重 遥香, Andica Christina, 齊藤 麻美, 鎌形 康司, 濃沼 崇博, 中村 亮太, 岩室 宏一, 大山 彦光, 下 泰司, 梅村 淳, 伊藤 賢伸, 青木 茂樹, 服部 信孝
2. 発表標題 LIDがあるパーキンソン病患者では白質構造が保たれる
3. 学会等名 第13回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濃沼 崇博, 波田野 琢, 鎌形 康司, 奥住 文美, 森 聡生, 王子 悠, 堀 正明, 青木 茂樹, 服部 信孝
2. 発表標題 拡散テンソル画像を用いたPARK2の白質変化について
3. 学会等名 第13回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 波田野 琢, 鎌形 康司, 濃沼 崇博, 森 聡生, 王子 悠, 奥住 文美, 堀 正明, 青木 茂樹, 服部 信孝
2. 発表標題 PARK2の白質障害は酸化ストレスマーカーと関連する
3. 学会等名 第13回パーキンソン病・運動障害疾患 कांग्रेस
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koji Kamagata, Taku Hatano, Christina Andica, Wataru Uchida, Yuya Saito, Mana Kuramochi, Takashi Ogawa, Haruka Takeshige, Akifumi Hagiwara, Toshiaki Akashi, Akihiko Wada, Genko Oyama, Yasushi Shimo, Masaaki Hori, Nobutaka Hattori, Shigeki Aoki
2. 発表標題 Uncovering the heterogeneity and temporal complexity of Progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease with Subtype and Stage Inference
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Christina Andica, Koji Kamagata, Wataru Uchida, Kouhei Kamiya, Akifumi Hagiwara, Mana Kuramochi, Shohei Fujita, Toshiaki Akashi, Akihiko Wada, Masahiro Abe, Hiroshi Kusahara, Masaaki Hori, Shigeki Aoki
2. 発表標題 Intra- and Inter-scanner Variability of Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging in the White and Gray Matter of Healthy Subjects at 3T MRI
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ayumi Kato, Koji Kamagata, Taku Hatano, Christina Andica, Wataru Uchida, Yuya Saito, Takashi Ogawa, Haruka Takeshige, Akifumi Hagiwara, Toshiaki Akashi, Akihiko Wada, Genko Oyama, Yasushi Shimo, Masaaki Hori, Nobutaka Hattori, Shinya Fujii, Shigeki Aoki
2. 発表標題 Fibre-specific white matter reductions in Parkinson's disease
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鎌形康司
2. 発表標題 fMRIB Software Library (FSL)入門
3. 学会等名 第50回日本磁気共鳴医学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鎌形康司
2. 発表標題 MRIによる非侵襲的なグリーンパティックシステム活動性測定
3. 学会等名 第50回日本磁気共鳴医学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鎌形康司
2. 発表標題 Advanced MRI in Parkinson's disease
3. 学会等名 第71回兵庫県神経疾患懇話会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鎌形康司
2. 発表標題 Noninvasive diffusion magnetic resonance imaging measures related to glymphatic system activity
3. 学会等名 第40回神経治療学会・シンポジウム21（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鎌形康司
2. 発表標題 Noninvasive magnetic resonance imaging measures of glymphatic system activity
3. 学会等名 第50回神経放射線学会・シンポジウム3（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鎌形康司
2. 発表標題 拡散 MRI：脳微細構造解析及び脳コネクトーム解析
3. 学会等名 2022年度生理学研究所研究会 多次元脳形態研究会・指名講演（招待講演）
4. 発表年 2022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
---------	---------