

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：81603

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07583

研究課題名（和文）脳構造ネットワーク解析によるアルツハイマー病の超早期診断に関する研究

研究課題名（英文）Study on very early diagnosis of Alzheimer's disease by brain structure network analysis

研究代表者

松田 博史（Matsuda, Hiroshi）

一般財団法人脳神経疾患研究所・南東北創薬・サイクロトロン研究センター・院長

研究者番号：90173848

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）：認知機能低下を訴えアルツハイマー病が疑われた53例の患者に3DT1強調画像を含むMRIとアミロイドPETを実施した。3DT1強調画像から灰白質を抽出し、個人レベルの脳内ネットワーク解析をグラフ理論に基づいて行い、脳内ネットワークのハブ領域を表す媒介中心性画像とアミロイド蓄積の定量指標であるセンチロイドスケールとの相関をStatistical Parametric Mappingにより求めた。媒介中心性はセンチロイドスケールと、楔前部でZスコア3.17 ( $p < 0.001$ )と有意な逆相関を示した。アミロイドが早期に蓄積する楔前部のネットワーク異常は、アルツハイマー病に特徴的な所見といえる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アミロイドPET陽性は、アルツハイマー病の診断の必要条件である。日常臨床でアルツハイマー病と診断される症例のうち、約30%にアミロイドPET陰性例が含まれると報告されており、アミロイドPETはアルツハイマー病診断に大きな影響を与えることが分かっている。しかし、アルツハイマー病診が疑われるすべての患者にアミロイドPETを実施することはできず、アミロイド陽性を予測する他のバイオマーカーが必要とされる。本研究では、このバイオマーカーとして、構造的T1強調MRIに注目し、萎縮がみられない段階においてアルツハイマー病で最も早くアミロイド蓄積が観察される楔前部にネットワーク異常を検出することができた。

研究成果の概要（英文）：MRI including 3DT1-weighted images and amyloid PET were performed in 53 patients with cognitive decline and suspected Alzheimer's disease, and gray matter was extracted from the 3DT1-weighted images to perform individual-level brain network analysis based on graph theory. Statistical Parametric Mapping was used to determine the correlation between the Centiloid scale, a quantitative measure of amyloid accumulation, and the betweenness centrality image, which represents the hub region of the brain network. Betweenness centrality showed a significant inverse correlation with the Centiloid scale, with a Z-score of 3.17 ( $p < 0.001$ ) in the precuneus. An abnormal network in the precuneus, where amyloid accumulates early, is a characteristic finding in Alzheimer's disease.

研究分野：放射線科学

キーワード：アルツハイマー病 ネットワーク アミロイド PET MRI

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

認知症性疾患の中でも特に多いアルツハイマー病の超早期の診断には、神経心理検査は精度が低く、客観的バイオマーカーとして脳の画像診断が期待されている。MRIは非侵襲的であり比較的安価で繰り返し測定も容易なことから応用が望まれる。しかし、認知症の超早期において脳萎縮はごく軽度であり、従来の脳体積測定では異常を発見しがたい。実際にMRIを含めた日常臨床でアルツハイマー病と診断される症例のうち、約30%にアミロイドPET陰性例が含まれると報告されており、アミロイドPETはアルツハイマー病診断に大きな影響を与えることが分かっている。しかし、アルツハイマー病が疑われるすべての患者にアミロイドPETを実施することはできず、アミロイド陽性を予測する他のバイオマーカー因子が必要とされる。一方で、アルツハイマー病はその初期からデフォルトモードネットワークの異常が存在するとされており、この異常を検出することが超早期診断につながると期待される。脳内ネットワーク解析は脳局所の相互の関連を数学的に解析する手法であり、MRIを用いて多くの研究がなされてきた。しかし、ネットワーク解析に最も多く用いられている安静時結合機能的MRIは眠気などの生理的因子や服用薬剤の影響を受けることが知られており、安定した結果が得にくい欠点を有する。

### 2. 研究の目的

本研究では、アルツハイマー病におけるデフォルトモードネットワーク異常の検出に、3次元T1強調画像によるグラフ理論に基づいた構造ネットワーク解析を用いることを試みる。3次元T1強調画像は認知症性疾患においてはルーチンで撮像されているシーケンスであり、眠気などの生理的因子を受けず、MRI機種間差も少ない撮像法である。この手法の有用性が確認されれば、アルツハイマー病の超早期診断に役立つばかりでなく、アミロイドPETの適応決定にも役立つと期待される。

### 3. 研究の方法

本研究では、50歳以上の健忘性の軽度認知障害患者および初期のアルツハイマー病患者に対して行われるMRIを用いた3次元全脳T1強調画像を用いて構造ネットワーク解析を行う。合計で50人以上を目標とした。また、同時期に撮像されるアミロイドPET画像、およびタウPET画像から得られるアミロイド 蛋白質およびタウ蛋白質の脳実質への沈着量、およびMini-Mental State ExaminationやWechsler Memory Scale-Revised論理的記憶による神経心理検査結果との関連を調べる。3次元T1強調画像による構造ネットワーク解析には、Statistical Parametric Mapping (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)とsingle subject gray matter similarity-based structural network analysis ([https:// github.com/bettytijms/Single\\_Subject\\_Grey\\_Matter\\_Networks](https://github.com/bettytijms/Single_Subject_Grey_Matter_Networks); ver.20150902)およびわれわれが既に開発した個人脳構造ネットワーク指標画像を用いる。解剖学的標準化が行われた灰白質画像に定型の関心領域を設定し、領域間の相関をグループ間で測定し、相関マトリクスを作成する。このマトリクスを解析し、全脳のネットワーク指標である特異的経路長 (Characteristic Path Length), クラスタ係数 (Clustering Coefficient), Small Worldness、さらに局所のネットワーク指標である媒介中心性 (Betweenness Centrality), 次数 (Degree), Clustering Coefficient, Characteristic Path Lengthのそれぞれの画像を作成する。これらのネットワーク指標画像においてアミロイド 蛋白質およびタウ蛋白蓄積量との関連、また神経心理検査結果との関連を脳局所で調べることにより、アルツハイマー病の超早期を含めた診断に対して、

どの指標画像が最も有用かを検討する。アルツハイマー病では全脳ではヘテロモーダルな領域である側頭頭頂葉皮質及び後部帯状回から楔前部ではBetweenness CentralityやDegreeで表されるノード中心性が低下している一方で、ユニモーダルな領域である後頭葉や海馬傍回ではノード中心性が増加していると考えられ、これらの変化はアミロイド 蛋白の沈着しているアルツハイマー病のかなり早期の段階で出現する可能性がある。また、タウ蛋白の蓄積に比例してノード中心性が低下する可能性があり、脳萎縮に先行する変化と考えられる

#### 4. 研究成果

第一の研究では、51歳から83歳まで(平均71歳)のアルツハイマー病が疑われた32人(男性18人、女性14人、 $68.7 \pm 9.5$ 歳、MMSE  $25.3 \pm 3.5$ )を対象とした。 $^{11}\text{C}$ -PiBによるアミロイドPETを半導体PET/CT(uMI780, United Imaging Healthcare)にて撮像した。この研究ではノード数と脳年齢を共変量として解析すると、両側楔前部にアミロイド蓄積を示すセンチロイドスケールとハブ機能を示す媒介中心性に有意な負の相関が得られた( $t=3.31$ ,  $p<0.005$ )。また局所ネットワークの粗密度を示すクラスタ係数とは左海馬、左視床前核、および左頭頂葉に負の相関が得られた( $t=4.17$ ,  $p<0.005$ )。脳局所体積とアミロイドのセンチロイドスケールに有意の相関は認められなかった。

第二の研究では、アルツハイマー病が疑われ23人の患者(男性11人、女性12人、 $72.1 \pm 6.6$ 歳、MMSE  $25.3 \pm 2.1$ )に特異性の高い $^{18}\text{F}$ -NAV4694によるアミロイドPETおよびアルツハイマー病における3R/4Rタウに蓄積する $^{18}\text{F}$ -MK6240によるタウPETを行った。アミロイド蓄積量はAmyquantにて解析しセンチロイドスケールを求めた。タウ蓄積量はPETと同位置に登録された3次元T1強調画像のFreeSurfer解析から得られた関心領域を組み合わせ側頭葉内側部、側頭頭頂葉皮質、および他の大脳皮質の3領域の関心領域を個々の症例で作製した、これらの3領域と小脳皮質を参照領域としてタウPET画像にて3領域およびこれらの領域を合わせた総SUVRを求めた。この研究でもノード数と脳年齢を共変量として解析すると、左楔前部と左内側前頭前野にアミロイド蓄積およびタウ蓄積と媒介中心性に有意な負の相関が得られた( $p<0.005$ )。さらに、左海馬傍回においてアミロイドおよびタウ蓄積とクラスタ係数に有意の負の相関が得られた( $p<0.001$ )。アミロイド蓄積量とタウ蓄積量を合算すると左海馬傍回と左側坐核に有意の負の相関が得られた( $p<0.001$ )。局所ネットワーク効率を示す最短経路長はアミロイドおよびタウ蓄積の増加に伴い左内側前頭前野で増加した( $p<0.005$ )。一方で、局所脳体積はタウ蓄積の増加とともに両側海馬で減少した。

アミロイドおよびタウ蓄積量とMini-Mental State Examination (MMSE)スコアの関連を求めたところ、アミロイド蓄積とMMSEスコアに有意の相関は認められなかった( $R=-0.368$ ,  $p=0.083$ )。また側頭葉内側部のタウ蓄積量とMMSEスコアにも有意の相関は得られなかった( $R=-0.286$ ,  $p=0.184$ )。一方でタウの総SUVRはMMSEと有意の逆相関がみられ( $R=-0.463$ ,  $p=0.025$ )。特に大脳新皮質のタウSUVRとMMSEに比較的高い逆相関がみられた( $R=-0.501$ ,  $p=0.014$ )。

今回アミロイドおよびタウ蛋白蓄積において構造ネットワーク異常が観察された楔前部はデフォルトモードネットワークにおいてハブ領域として機能する重要な部位であり、視覚、感覚、運動、注意の情報に関与する。同様にネットワーク異常がみられた内側前頭前野もデフォルトモードネットワークにおいてハブ領域として機能し、個人情報、自伝的記憶、将来の目標や出来事など、自己処理に関する意思決定、家族などごく親しい人に関する意思決定に関与する。また、この腹側部位はポジティブな感情情報と内的な価値ある報酬にも関与する。これらの楔前部や内側前頭前野はアルツハイマー病においてアミロイド蓄積が最初に起こる部位である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Matsuda H, Okita K, Motoi Y, Mizuno T, Ikeda M, Sanjo N, Murakami K, Kambe T, Takayama T, Yamada K, Matsunaga K, Yokota T, Tateishi U, Shigemoto Y, Kimura Y, Chiba, Sato N	4. 巻 36
2. 論文標題 Clinical impact of amyloid PET using 18F-florbetapir in patients with cognitive impairment and suspected Alzheimer's disease: a multicenter study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 1039 ~ 1049
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-022-01792-y	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 Fujishima Motonobu, Matsuda Hiroshi	4. 巻 2
2. 論文標題 Non-standard pipeline without MRI has replicability in computation of Centiloid scale values for PiB and 18F-labeled amyloid PET tracers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroimage: Reports	6. 最初と最後の頁 100101 ~ 100101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ynirp.2022.100101	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 Matsuda Hiroshi, Yamao Tensho	4. 巻 69
2. 論文標題 Tau positron emission tomography in patients with cognitive impairment and suspected Alzheimer's disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 FUKUSHIMA JOURNAL OF MEDICAL SCIENCE	6. 最初と最後の頁 85 ~ 93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5387/fms.2023-08	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 Matsuda Hiroshi, Yamao Tensho	4. 巻 12
2. 論文標題 Software development for quantitative analysis of brain amyloid PET	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain and Behavior	6. 最初と最後の頁 e2499-e2499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/brb3.2499	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 Matsuda Hiroshi, Soma Tsutomu, Okita Kyoji, Shigemoto Yoko, Sato Noriko	4. 巻 13
2. 論文標題 Development of software for measuring brain amyloid accumulation using <sup>18</sup> F florbetapir PET and calculating global Centiloid scale and regional <i>Z</i> score values	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain and Behavior	6. 最初と最後の頁 e3092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/brb3.3092	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 Beheshti I, Maikusa N, Matsuda H	4. 巻 214
2. 論文標題 The accuracy of T1-weighted voxel-wise and region-wise metrics for brain age estimation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Comput Methods Programs Biomed	6. 最初と最後の頁 106585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmpb	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 該当する

1. 著者名 Ota M, Sato N, Nakaya M, Shigemoto Y, Kimura Y, Chiba E, Yokoi Y, Tsukamoto T, Matsuda H	4. 巻 90
2. 論文標題 Relationships Between the Deposition of Amyloid- and Tau Protein and Glymphatic System Activity in Alzheimer's Disease: Diffusion Tensor Image Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Alzheimers Dis	6. 最初と最後の頁 295-303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-220534	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 Matsuda Hiroshi, Yamao Tensho, Shakado Mitsuru, Shigemoto Yoko, Okita Kyoji, Sato Noriko	4. 巻 11
2. 論文標題 Amyloid PET quantification using low-dose CT-guided anatomic standardization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EJNMMI Research	6. 最初と最後の頁 125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13550-021-00867-7	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 Shigemoto Yoko, Sone Daichi, Maikusa Norihide, Kimura Yukio, Suzuki Fumio, Fujii Hiroyuki, Sato Noriko, Matsuda Hiroshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Voxel-based correlation of 18F-THK5351 accumulation with gray matter structural networks in cognitively normal older adults	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci	6. 最初と最後の頁 100343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.enesci.2021.100343	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 Shigemoto Yoko, Sone Daichi, Okita Kyoji, Maikusa Norihide, Yamao Tensho, Kimura Yukio, Suzuki Fumio, Fujii Hiroyuki, Kato Koichi, Sato Noriko, Matsuda Hiroshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Gray matter structural networks related to 18F-THK5351 retention in cognitively normal older adults and Alzheimer's disease patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci	6. 最初と最後の頁 100309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.enesci.2021.100309	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 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Matsuda H, Hanyu H, Kaneko C
2. 発表標題 Centiloid scale measure of amyloid PET by CT of PET/CT. 15th Annual meeting of Human Amyloid Imaging,
3. 学会等名 Human Amyloid Imaging (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yamao T, Miwa K, Kaneko Y, Takahashi N, Miyaji N, Ito H, Matsuda H
2. 発表標題 Deep learning based fully automatic approach to predict amyloid PET centiloid scales.
3. 学会等名 Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Matsuda H
2. 発表標題 AT(N) profiles using amyloid and tau PET in patients with cognitive impairment and suspected Alzheimer ' s disease.
3. 学会等名 Joint Symposium on Nuclear Cardiology and Neurology Taiwan Society of Nuclear Medicine ( 招待講演 ) ( 国際学会 )
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松田博史、相馬 努、沖田恭治、重本蓉子、佐藤典子
2. 発表標題 18F-Florbetapirによるアミロイド定量ソフトウェアの開発
3. 学会等名 第63回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松田博史、羽生春夫
2. 発表標題 アミロイドとタウPETによるアルツハイマー病の診断
3. 学会等名 第42回日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Matsuda H, Hanyu H, Kaneko C.
2. 発表標題 Centiloid scale measure of amyloid PET by CT-guided anatomic standardization.
3. 学会等名 Alzheimer ' s Association International Conference ( 国際学会 )
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Matsuda H
2. 発表標題 New Trends in Amyloid and Tau PET in Alzheimer ' s disease.
3. 学会等名 Taiwan International symposium on Neuro-Nuclear Medicine. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Matsuda H
2. 発表標題 Amyloid and Tau PET in Alzheimer ' s disease
3. 学会等名 Joint Symposium on Nuclear Cardiology and Neurology Taiwan Society of Nuclear Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Matsuda H, Hanyu H.
2. 発表標題 arly experience of 18F-NAV4694 and 18F-MK6240 for amyloid and tau PET in dementia
3. 学会等名 The 5th Cognitive Impairment Symposium (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroshi Matsuda
2. 発表標題 Quantitative evaluation and its clinical impact of amyloid PET
3. 学会等名 The 5th Conference of Asia-Pacific Aging Protection, (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 Hiroshi Matsuda
2. 発表標題 Reading and quantification of Amyloid PET
3. 学会等名 Emirates International Virtual Conference in Nuclear Medicine, Molecular Imaging, and Theranostics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 松田博史 朝田 隆	4. 発行年 2022年
2. 出版社 ばーそん書房	5. 総ページ数 408
3. 書名 こう読む 認知症 原因診断のための脳画像: 内科系と脳外科の診断流儀	

1. 著者名 Matsuda Hiroshi, Shimosegawa Eku, Shigemoto Yoko, Sato Noriko, Fujii Hiroyuki, Suzuki Fumio, Kimura Yukio, Sugiyama Atsuhiko	4. 発行年 2023年
2. 出版社 Wiley-Blackwell	5. 総ページ数 894
3. 書名 Radiology-Nuclear Medicine Diagnostic Imaging: A Correlative Approach	

〔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
---------	---------