

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15623

研究課題名（和文）神経変性疾患希少疾患データベース作成と画像診断支援アルゴリズムに関する研究

研究課題名（英文）The database of rare neurodegenerative diseases and algorithms to support diagnostic imaging

研究代表者

日野田 卓也（Hinoda, Takuya）

京都大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：30885132

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：希少疾患である神経変性疾患において、再現性の高く、普遍的な診断支援ツールの導入が期待されている。本研究では、神経変性疾患に関連した黒質や線条体の3次元的な容積、定量的磁化率マッピングなどの定量値、神経メラニン画像の信号値評価や容積評価、などを用いたシステムにより、これらに特化した患者ごとのレポート作成を行った。これらを利用した診断アルゴリズムについて、パーキンソン病において高い受信者操作特性の曲線下面積を有する鑑別能を得られた。また、単施設内において、疾患ごとにカルテ情報、検査データ、画像情報、を横断的に閲覧できる環境を整備した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、神経変性疾患に関連した黒質や線条体の3次元的な容積、定量的磁化率マッピングなどの定量値、神経メラニン画像の信号値評価や容積評価、などを個別にレポート出力することにより定量値の一覧性を向上させ、診断アルゴリズム作成につなげることが可能となった。今後の展開としては、この個別レポート出力を多施設で利用可能な環境を整備することにより、診断アルゴリズムの精度向上、多疾患への適用につなげることが可能となる。

研究成果の概要（英文）：In neurodegenerative diseases, the introduction of highly reproducible and universal diagnostic support tools is expected. In this study, a system using three-dimensional volumes of substantia nigra and striatum related to neurodegenerative diseases, quantitative values such as quantitative susceptibility mapping, evaluation of signal values and volume of neuromelanin images were used to generate patient-specific reports specific to these diseases. The differentiation with a high area under the curve of receiver operating characteristics was obtained for Parkinson's disease. In addition, an environment was established to enable cross-sectional viewing of medical record information, laboratory data, and image information for each disease.

研究分野：放射線医学

キーワード：神経変性疾患 MRI

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

画像診断は個々の知識や経験に基づくものであり、神経変性疾患などの頻度が少ない疾患の前では、個々人の知識・経験の差に基づき診断精度がばらついてしまう。また、発症早期に於いては、一般的な症状を呈さず、画像だけでなく、臨床においても見逃されている症例も存在すると考えられている。

現在、神経ネットワーク理論や深層学習などに基づいた機械学習・人工知能による診断支援ツールの開発が進んでいるが、神経変性疾患のような希少疾患への応用は始まったばかりであり、人工知能による診断支援の実現が期待されている。人工知能解析につなげるためには、再現性の高く、普遍的な診断支援ツールの導入が期待される。

このため、今まで蓄積されてきたデータを整理し、より精度の高い診断を行うツールを提案する必要がある。また、患者の早期発見のため、診断支援ツールとして、画像診断医だけでなく、診療に関わる医療者に広くアクセス可能な形で提供することが求められる。最終的には患者のパフォーマンスステータスや生活の質の向上に貢献していくことも重要である。

### 2. 研究の目的

神経変性疾患は、神経組織の変性・脱落を生じて発症する。画像検査は神経変性疾患に対しては主に MRI を用いて行われてきた。通常撮影されている MRI 画像は“定性”画像であり、定量性は持ち合わせていない。定量的磁化率マッピングによる鉄沈着を反映した磁化率推定、深部灰白質の容積情報、神経メラニン画像による神経メラニン信号領域・容積などは個別に検討することは行われているが、これらを統合した情報を患者ごとに提供するには至っていない。また、一般的に、神経メラニン画像を視覚評価して診断することは一般的に難しいとされるが、神経メラニン画像にはいくつかのパターンがあることも知られている。これらのパターンをテンプレートとの対比でマッチングすることにより診断に繋げる試みは行われていない。

神経変性疾患の早期診断に繋げる目的で、既に診断の確定している群に対して、MRI にて撮影する定量画像の中で、定量的磁化率マッピングなどの臨床応用について基礎的検討を踏まえて行ってきた。神経変性疾患には、様々な機序で様々な変化を来す多様な病態を含まれており、まず画像データのデータベースを再構築し、解析対象の明確化が必要である。さらに、従来行われてきた定性画像を用いた形態画像診断から得られる情報に加え、定量画像を対象に加えた機械学習による解析方法を応用しようと考えた。

これらの後方視的な検討を踏まえた新たな特徴量を用いて、データベース化と共に特徴量抽出のためのツールの一般化、画像診断だけでなく、臨床現場に広く使える形での情報・ツールの共有を検討した。

### 3. 研究の方法

神経メラニン画像は、正常所見を呈する場合に複数の固定されたパターンを呈することが知られている。これらのパターンに合致する場合には正常とみなされ、逆に合致しない場合は異常とみなすことが可能である。これらを予め決めたテンプレートとの対比でマッチングすることにより、通常は視覚診断が難しい神経メラニン画像の診断に繋げることを試みた。

また、定量的磁化率マッピングによる鉄沈着を反映した磁化率推定、深部灰白質の容積情報、神経メラニン画像による神経メラニン信号領域・容積を抽出して個人ごとのレポート化を試みた。これらに対して深層学習の併用も試みた。

希少疾患を含めた神経変性疾患を疾患ごとに症例を集約し、カルテ情報、検査データ、画像情報を簡便に閲覧できる環境を整え、診療教育に役立てる試みを行った。単施設内ではあるが、個人ごとの

臨床情報の切り口ではなく、疾患ごとの横断的な評価が可能なツールを検討した。

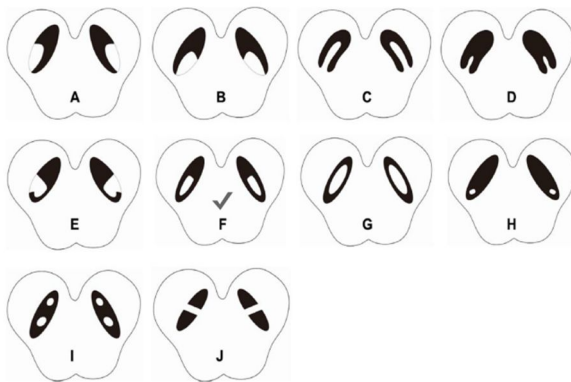
#### 4. 研究成果

定量データを用いた深層学習併用診断アルゴリズム作成については、全ての神経変性疾患を網羅するには至っていない。深層学習については、撮影時間の長い神経メラニン画像の時間短縮につながる画像再構成に対して応用し、同等の成果を得ることを報告した(JJR 2023)。

神経メラニン画像は、正常所見を呈する場合に複数の固定されたパターンを呈することが知られ、Nigrosome 1 に相当する(Nigrosome 1 以外のものを見ているという指摘もあり、Nigrosome-1 sign と呼称され始めており、誤解をさけるために Nigrosome-1 sign と呼ばれている)。考えられる領域をパターンとして提示し、各症例ごとにパターンマッチングを行った。合致しない場合は異常とみなし、高い精度でパーキンソン病と正常との鑑別が可能となった。通常は視覚診断が難しい神経メラニン画像を実際の診療で使用可能となり得ることを示した(図1)。

図1

Type of Nigrosome-1 sign detected, if applicable:



神経変性疾患に関連した黒質や線条体の 3 次元的な容積、定量値、神経メラニン画像の信号値評価、容積評価、などを用いたシステムにより、これらに特化したレポート作成を行っている(図 2, 3, 4)。これらを利用した診断アルゴリズムでは、パーキンソン病において AUC 0.92 と高い鑑別能を得ることができ、学会報告や誌上報告を行う予定である。

3D Regions of interest traced on STAGE-QSM and MTC:

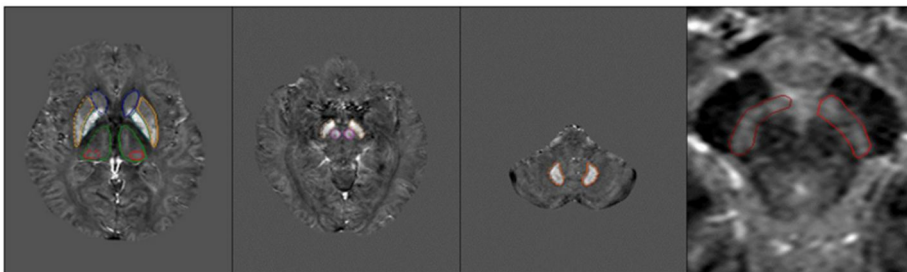


図2 レポート作成に用いられる Volume of interest

**Global Iron Quantification of the Deep Gray Matter Structures using STAGE-QSM**

Object	Right				Left			
	Number	Mean (ppb)	S.D (ppb)	Volume (mm <sup>3</sup> )	Number	Mean (ppb)	S.D (ppb)	Volume (mm <sup>3</sup> )
Caudate Nucleus	4135	40.03	33.52	2462.62	4256	34.79	31.48	2534.68
Globus Pallidus	2475	140.99	57.39	1474.00	2732	133.42	57.91	1627.06
Putamen	5066	37.73	38.89	3017.08	5015	39.48	35.67	2986.71
Thalamus	4095	-13.39	20.33	2438.80	4338	-11.38	20.95	2583.52
Pulvinar Thalamus	666	9.47	14.99	396.64	666	8.09	17.69	396.64
Red Nucleus	228	87.25	35.19	135.79	224	83.41	35.74	133.40
Substantia Nigra	640	144.93	73.18	381.16	805	153.82	60.71	479.42
Dentate Nucleus	1251	96.43	49.70	745.04	1149	97.28	47.15	684.29

図3 レポートの一例。深部灰白質の容積や鉄沈着などを反映する磁化率値を一覧表として提示している。

**Neuromelanin Volumetrics using MTC**

Object	Right				Left			
	Number	Mean	S.D	Volume (mm <sup>3</sup> )	Number	Mean	S.D	Volume (mm <sup>3</sup> )
Neuromelanin	7679	257.44	15.57	288.70	7388	258.25	13.27	277.75

図4 レポートの一例。神経メラニン画像の信号、容積を示している。

レポート化しているため、縦断評価にも使用可能と考えられ、診療医に対する診断支援ツールとなり得る。黒質が異常値を取ることが知られるパーキンソン病以外にも、深部灰白質の VOI ごとのデータベースとの対比が可能で、異常所見の拾い上げや早期診断につながる可能性がある(図5)。また、縦断評価などにより、患者の全身症状・生活の質の予後予測アルゴリズム作成につなげるための基盤は作成できたと考えられる。

Global and regional high iron analyses in the Substantia Nigra:

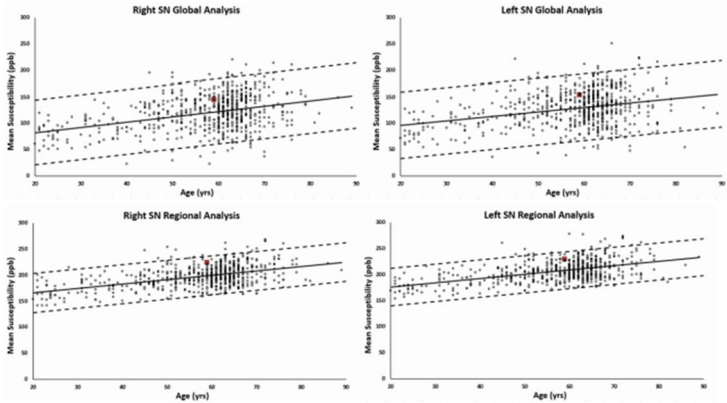


図5 レポートの一例。磁化率値が年齢ごとの健常データベースと比較が可能。

従来個別に蓄積されていたカルテ情報、画像情報の横断的な閲覧可能システムを構築し、データを統合することを試みた。疾患ごとに症例を集約し、カルテ情報、検査データ、画像情報を簡便に閲覧でき

る環境を整え、単施設内においてではあるが、個人ごとの臨床情報の切り口ではなく、疾患ごとの評価が可能になりつつあり、教育システムとしても使用可能と考えられる。単施設内においても、診療教育を超えた取り扱い(研究につながる検討)をする際は倫理的申請を行う必要が生じてくるため、対象患者に対してのオプトインもしくはオプトアウトも必要になるため、一定の制約がある状況である。多施設でも類似のプラットフォームを使用していることが多いため共同利用も可能と考えられるが、倫理面での制約を乗り越える必要がある。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Nakajima Satoshi, Fushimi Yasutaka, Hinoda Takuya, Sakata Akihiko, Okuchi Sachi, Arakawa Yoshiki, Ishimori Takayoshi, Nakamoto Yuji	4. 巻 37
2. 論文標題 Brain imaging of sequential acquisition using a flexible PET scanner and 3-T MRI: quantitative and qualitative assessment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 209 ~ 218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-022-01817-6	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 Ikeda Satoshi, Sakata Akihiko, Fushimi Yasutaka, Okuchi Sachi, Arakawa Yoshiki, Makino Yasuhide, Mineharu Yohei, Nakajima Satoshi, Hinoda Takuya, Yoshida Kazumichi, Miyamoto Susumu, Nakamoto Yuji	4. 巻 159
2. 論文標題 Telomerase reverse transcriptase promoter mutation and histologic grade in IDH wild-type histological lower-grade gliomas: The value of perfusion-weighted image, diffusion-weighted image, and 18F-FDG-PET	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 110658 ~ 110658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejrad.2022.110658	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 Nakamura Yuri, Fushimi Yasutaka, Hinoda Takuya, Nakajima Satoshi, Sakata Akihiko, Okuchi Sachi, Otani Sayo, Tagawa Hiroshi, Wang Yang, Ikeda Satoshi, Kawashima Hirotsugu, Uemura Maiko T, Nakamoto Yuji	4. 巻 -
2. 論文標題 Hemosiderin Detection inside the Mammillary Bodies Using Quantitative Susceptibility Mapping on Patients with Wernicke-Korsakoff Syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	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) 10.2463/mrms.ici.2022-0109	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 Wicaksono Krishna Pandu, Fushimi Yasutaka, Nakajima Satoshi, Sakata Akihiko, Okuchi Sachi, Hinoda Takuya, Oshima Sonoko, Otani Sayo, Tagawa Hiroshi, Urushibata Yuta, Nakamoto Yuji	4. 巻 33
2. 論文標題 Accuracy, repeatability, and reproducibility of T1 and T2 relaxation times measurement by 3D magnetic resonance fingerprinting with different dictionary resolutions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Radiology	6. 最初と最後の頁 2895 ~ 2904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00330-022-09244-x	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 Otani Sayo, Fushimi Yasutaka, Iwanaga Kogoro, Tomotaki Seiichi, Shimotsuma Taiki, Nakajima Satoshi, Sakata Akihiko, Okuchi Sachi, Hinoda Takuya, Wicaksono Krishna Pandu, Takita Junko, Kawai Masahiko, Nakamoto Yuji	4. 巻 -
2. 論文標題 Evaluation of deep gray matter for early brain development using quantitative susceptibility mapping	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Radiology	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/s00330-022-09267-4	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 Okuchi Sachi, Fushimi Yasutaka, Yoshida Kazumichi, Nakajima Satoshi, Sakata Akihiko, Hinoda Takuya, Otani Sayo, Sagawa Hajime, Zhou Kun, Yamao Yukihiro, Okawa Masakazu, Nakamoto Yuji	4. 巻 12
2. 論文標題 Comparison of TGSE-BLADE DWI, RESOLVE DWI, and SS-EPI DWI in healthy volunteers and patients after cerebral aneurysm clipping	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-022-22760-6	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 該当する

1. 著者名 Wicaksono Krishna Pandu, Fujimoto Koji, Fushimi Yasutaka, Sakata Akihiko, Okuchi Sachi, Hinoda Takuya, Nakajima Satoshi, Yamao Yukihiro, Yoshida Kazumichi, Miyake Kanae Kawai, Numamoto Hitomi, Saga Tsuneo, Nakamoto Yuji	4. 巻 33
2. 論文標題 Super-resolution application of generative adversarial network on brain time-of-flight MR angiography: image quality and diagnostic utility evaluation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Radiology	6. 最初と最後の頁 936 ~ 946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00330-022-09103-9	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 Fushimi Yasutaka, Yoshida Kazumichi, Okawa Masakazu, Maki Takakuni, Nakajima Satoshi, Sakata Akihiko, Okuchi Sachi, Hinoda Takuya, Kanagaki Mitsunori, Nakamoto Yuji	4. 巻 127
2. 論文標題 Vessel wall MR imaging in neuroradiology	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 La radiologia medica	6. 最初と最後の頁 1032 ~ 1045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11547-022-01528-y	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 Fukushima Yasuhiro, Fushimi Yasutaka, Funaki Takeshi, Sakata Akihiko, Hinoda Takuya, Nakajima Satoshi, Sakamoto Ryo, Yoshida Kazumichi, Miyamoto Susumu, Nakamoto Yuji	4. 巻 151
2. 論文標題 Evaluation of moyamoya disease in CT angiography using ultra-high-resolution computed tomography: Application of deep learning reconstruction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 110294 ~ 110294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejrad.2022.110294	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 Sakata Akihiko, Sakamoto Ryo, Fushimi Yasutaka, Nakajima Satoshi, Hinoda Takuya, Oshima Sonoko, Wetzl Jens, Schmidt Michaela, Okawa Masakazu, Yoshida Kazumichi, Miyamoto Susumu, Nakamoto Yuji	4. 巻 32
2. 論文標題 Low-dose contrast-enhanced time-resolved angiography with stochastic trajectories with iterative reconstruction (IT-TWIST-MRA) in brain arteriovenous shunt	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Radiology	6. 最初と最後の頁 5392 ~ 5401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00330-022-08678-7	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 -

1. 著者名 Sakurama Azusa, Fushimi Yasutaka, Nakajima Satoshi, Sakata Akihiko, Hinoda Takuya, Oshima Sonoko, Otani Sayo, Wicaksono Krishna Pandu, Liu Wei, Maki Takakuni, Okada Tomohisa, Takahashi Ryosuke, Nakamoto Yuji	4. 巻 21
2. 論文標題 Clinical Application of MPRAGE Wave Controlled Aliasing in Parallel Imaging (Wave-CAIPI): A Comparative Study with MPRAGE GRAPPA	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 633 ~ 647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.mp.2021-0065	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 Nakajima Satoshi, Fushimi Yasutaka, Funaki Takeshi, Okubo Gosuke, Sakata Akihiko, Hinoda Takuya, Yokota Yusuke, Oshima Sonoko, Otani Sayo, Kikuchi Takayuki, Okada Tomohisa, Yoshida Kazumichi, Miyamoto Susumu, Nakamoto Yuji	4. 巻 21
2. 論文標題 Quiet Diffusion-weighted MR Imaging of the Brain for Pediatric Patients with Moyamoya Disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 583 ~ 591
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.mp.2020-0174	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Sonoko Oshima, Yasutaka Fushimi, Kanae Kawai Miyake, Satoshi Nakajima, Akihiko Sakata, Sachi Okuchi, Takuya Hinoda, Sayo Otani, Hitomi Numamoto, Masahito Nambu, Koji Fujimoto, Tsuneo Saga, Yuji Nakamoto
2. 発表標題 Denoising approach with deep learning-based reconstruction for neuromelanin-sensitive MRI.
3. 学会等名 The 108th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Krishna Pandu Wicaksono、藤本晃司、伏見育崇、坂田昭彦、日野田卓也、三宅可奈江、沼元瞳、佐賀恒夫、中本裕士
2. 発表標題 GANによる脳MRA画像の高分解能画像化
3. 学会等名 第81回日本医学放射線学会総会
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
---------	---------