

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K18097

研究課題名（和文）脳画像を用いた神経病理学的な知見を統合したアルツハイマー病診断法の開発・評価

研究課題名（英文）Development of an Integrated Alzheimer's Disease Diagnostic Approach Based on Neuropathological Insights from PET and MRI Imaging

研究代表者

三輪 建太（Miwa, Kenta）

福島県立医科大学・保健科学部・教授

研究者番号：40716594

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）：アルツハイマー病（AD）の病理学的特徴に基づくAT(N)分類が提唱され、正確な病態把握が期待されている。本研究では、脳画像を用いた定量的なAT(N)分類法を開発した。アミロイドPET画像はCentiloid scale (CL)、タウPET画像はCentTauR、MRI画像はHippocampal Ratioを用いて評価する。Deep learningでCLを自動算出する手法を開発した。タウPETのCentTauRは小脳皮質を参照領域とし、MR画像は79領域に分けた体積からHippocampal Ratioを算出した。各指標のカットオフを決定し、定量的AT(N)分類と臨床診断の高い対応が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究でアルツハイマー病（AD）の定量評価法を提案し、ADの病態把握における精度向上が期待される。学術的意義として、標準化されたバイオマーカーの導入により、AD研究の再現性と信頼性が向上させる可能性がある。社会的意義として、提案した標準化された定量的AT(N)分類により、AD診断における異なる施設や研究間での画像データの直接的な比較・解釈、縦断的な評価、正常例と異常例の正確な閾値の定義が可能となり、早期診断や治療の改善に寄与する。

研究成果の概要（英文）：To assess the standardized and quantitative AT(N) classification, we calculated the Centiloid Scale (CL) for amyloid PET images, the CentTauR for tau PET images, and the Hippocampal Ratio for MRI images using ADNI3 study data. For amyloid PET, we developed a deep learning method to automatically calculate CL, improving analysis efficiency. We divided the whole-brain region into 12 regions to create region-specific CL formulas. For tau PET, using the cerebellar cortex as the reference, we calculated SUVr for a universal region and four subregions, then obtained CentTauR using specific formulas. For MRI, we segmented gray matter and calculated volumes for 79 regions. Using these volumes, we calculated the normalized hippocampal volume (hippocampal ratio) to assess brain atrophy. We established cut-offs for each index and conducted AT(N) classification evaluations, showing a high correlation between our standardized classification and clinical diagnosis.

研究分野：核医学技術

キーワード：アミロイドPET タウPET ATN deep learning

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (AD) の発現する 10-20 年以上前の神経病理学的な変化における超早期段階での介入と、原因疾患に合わせた適切な疾患修飾薬を選択するためには正確な AD の病態把握が必要である。陽電子放出断層撮像 (PET) により異常蛋白の脳内分布を非侵襲的に画像化する試みが世界中で展開されている。アミロイド PET とタウ PET が AD の画像バイオマーカーとして有望視されている。アミロイド PET は AD に高い特異性を持つアミロイド β 蛋白の脳内異常沈着を超早期に検出し、タウ PET は認知機能障害に関連するタウ蛋白の異常凝集を検出する。AD における脳萎縮などの神経変性に関わる特徴は脳構造 MRI により検出し画像化されてきた。AD を主徴とする認知症においても合併症状を有する 경우가多く、一つのバイオマーカーから正確な病態を把握することは困難である。

2018 年に AD を特徴付ける代表的なバイオマーカーであるアミロイド β 蛋白 (amyloid, A)、タウ蛋白 (tau, T)、神経変性 (neurodegeneration, N) から神経病理学的な変化を評価する AT(N) 分類が提唱された。AT(N) 分類では各バイオマーカーの計測法として、侵襲性が比較的高い脳脊髄液検査だけでなく、非侵襲的な方法としてアミロイド PET、タウ PET、脳構造 MRI の脳画像の利用も推奨されている。このような複数の画像バイオマーカーを統合的に評価する方法論は、今後の AD の病態解明研究や疾患修飾薬開発の評価に役立つと予測される。しかし、AT(N) 分類の脳画像に対する評価方法が定性評価 (陽性・陰性) のみであるために、主観的であり再現性に乏しい。さらに、評価方法の客観性・統一性が不十分などの問題から、AT(N) 分類は臨床的な普及には至っていない。そこで、研究代表者は連続的な神経病理変化や AD 疾患修飾薬の治療効果判定を評価するために、脳画像の高い定量性を活かして、複数の画像バイオマーカーの定量値を算出して、統合して評価できないかと考えた。

2. 研究の目的

連続的な神経病理変化を伴う AD のバイオマーカーとしての信頼性を得るためには、標準化された定量評価法の確立が不可欠である。本研究では、PET と MRI の脳画像を用いた神経病理学的な知見を統合した定量的な AD 診断方法を開発し、評価する。本研究課題では 2 つのテーマで研究を行う。1) AD の代表的なバイオマーカーであるアミロイド β 蛋白 (amyloid, A)、タウ蛋白 (tau, T)、神経変性 (neurodegeneration, N) を反映する PET 画像と MRI 画像を用いた標準化された定量評価法を確立し、2) 既存の AT(N) 分類を発展させた新しい定量的 AT(N) 分類による AD の病態把握の有用性を検討する。

3. 研究の方法

異なる画像バイオマーカーを同一基準で解釈可能な定量指標の確立する。対象は ADNI3 study 参加者のうち、2024 年 3 月時点で登録されているアミロイド PET (^{18}F -florbetapir (FBP)、 ^{18}F -florbetaben (FBB))、タウ PET (^{18}F -flotaucipir)、MR 画像を持つ症例とした。AT(N)分類で評価するための定量評価指標として、アミロイド PET 画像は Centiloid scale (CL)、タウ PET 画像は CL の概念をタウ PET に応用した CenTauR、MRI 画像は Hippocampal Ratio を算出する。放射線科医、神経内科医の協力のもと、画像バイオマーカーに基づいて分類された病態と臨床情報を比較

し、本提案法である定量的 AT (N) 分類の妥当性を評価する。

4 . 研究成果

定量的 AT(N)分類で評価するための定量指標として、アミロイド PET 画像は CL、タウ PET 画像は CenTauR、MRI 画像は Hippocampal Ratio を算出することに成功した。

アミロイド PET の CL については、画像解析の効率化を目指し、deep learning を用いて自動的に CL を算出できる手法を開発した。また従来の CL は、AD に典型的なアミロイド β 集積部位を単一の全脳領域 (CTX VOI) から算出するため、局所的な集積を評価することが難しかった。そこで、CTX VOI を左右の前頭皮質、側頭皮質、頭頂皮質、島皮質、後部帯状回、腹側線条体の 12 領域に分割し、脳領域ごとに CL 変換式を定義して領域分割 CL を考案した。各領域、各薬剤で CL を計算する式を算出した。 ^{18}F -FBP の平均 CL は認知機能正常 (CN) が 25.7、軽度認知機能障害 (MCI) が 58.2、AD が 64.4 となった。 ^{18}F -FBB では CN が 13.8、MCI が 31.0、AD が 76.2 となり、薬剤による違いが見られた。特に側頭皮質と線条体の領域分割 CL は全体 VOI と比較して、AD と MCI、CN の高い識別能を示した。領域分割 CL の評価により、局所的な集積を含んだ曖昧な集積分布を呈する症例に対する正確な診断補助が期待される。

タウ PET 画像の定量評価については、当初、CL の算出に必要な陽性・陰性データベース、VOI テンプレートを作成した。陽性・陰性データベースそれぞれの平均 standardized uptake value (SUVR) は 1.65、1.38 であった。また、陰性データベース に比べ陽性データベースは側頭葉内側部、角回、後頭葉に高集積を示し、SUVR 差はそれぞれ約 0.28、0.27、0.22 であった。CN の CL 平均値は -0.29、AD では 105.44 であった。しかし、CL は off-target の影響により、CN と AD 間で大きなオーバーラップが確認され、CL の算出を断念し、CL の概念を応用した CenTauR の算出を試みた。CenTauR については、小脳皮質を参照領域として、広範的なタウ沈着を評価するための Universal 領域、また Universal 領域から分割された Meta-Temporal、Mesial-Temporal、Temporo-Parietal、Frontal の 4 種類のサブ領域ごとの SUVR を算出し、脳領域ごとに定義された変換式を用いて CenTauR を求めた。Universal 領域における CN、MCI、AD の平均 CenTauR はそれぞれ 0.71、2.76、6.07 であり、3 群間での分散分析において有意差を示された。多重比較の結果、全ての組み合わせで有意差が認められた。サブ領域では、Mesial-Temporal において最も高い CN と AD の識別精度を示した。CenTauR が AD 診断に活用できる可能性を示した。

MR 画像は、灰白質の Segment を行い、ネイティブ空間上の MR 画像から 79 の領域に分けて体積を算出した。79 領域の総体積を用いて正規化された海馬体積 (Hippocampal Ratio) を算出して、脳萎縮を評価した。

それぞれの定量指標の陽性・陰性のカットオフを決定し、定量的 AT(N)分類の評価を実施した。確定診断と定量指標の Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析を行い、Youden index が最大となるアミロイド PET は CL 14、タウ PET は CenTauR 1.96、MRI は Hippocampal Ratio 5.34 をカットオフと定義し、CN と AD 各群における Normal、AD-continuum、non-AD dementia の有病率を計算した。CN 群の有病率は Normal, 91.5%; AD-continuum, 2.1%; non-AD dementia, 6.4%、AD 群は Normal, 3.6%; AD-continuum, 89.3%; non-AD dementia, 7.1% となった。AD 群および CN 群に対する定量的 AT (N) 分類は有意な関係であった ($P < 0.001$)。生物学的特徴に基づく標準化された定量的 AT(N)分類と臨床診断との間に高い対応が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yamao Tensho, Miwa Kenta, Kaneko Yuta, Takahashi Noriyuki, Miyaji Noriaki, Hasegawa Koki, Wagatsuma Kei, Kamitaka Yuto, Ito Hiroshi, Matsuda Hiroshi	4. 巻 14
2. 論文標題 Deep Learning-Driven Estimation of Centiloid Scales from Amyloid PET Images with 11C-PiB and 18F-Labeled Tracers in Alzheimer's Disease	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Brain Sciences	6. 最初と最後の頁 406 ~ 406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/brainsci14040406	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 Wagatsuma Kei, Sakata Muneyuki, Miwa Kenta, Hamano Yumi, Kawakami Hirofumi, Kamitaka Yuto, Yamao Tensho, Miyaji Noriaki, Ishibashi Kenji, Tago Tetsuro, Toyohara Jun, Ishii Kenji	4. 巻 11
2. 論文標題 Phantom and clinical evaluation of the Bayesian penalised likelihood reconstruction algorithm Q.Clear without PSF correction in amyloid PET images	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 EJNMMI Physics	6. 最初と最後の頁 37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40658-024-00641-3	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 Wagatsuma Kei, Ikemoto Kensuke, Inaji Motoki, Kamitaka Yuto, Hara Shoko, Tamura Kaoru, Miwa Kenta, Tsuzura Kaede, Tsuruki Taisei, Miyaji Noriaki, Ishibashi Kenji, Ishii Kenji	4. 巻 38
2. 論文標題 Impact of [11C]methionine PET with Bayesian penalized likelihood reconstruction on glioma grades based on new WHO 2021 classification	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 400 ~ 407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-024-01911-x	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 Yamagishi Shin, Miwa Kenta, Kamitaki Shun, Anraku Kouichi, Sato Shun, Yamao Tensho, Kubo Hitoshi, Miyaji Noriaki, Oguchi Kazuhiro	4. 巻 64
2. 論文標題 Performance Characteristics of a New-Generation Digital Bismuth Germanium Oxide PET/CT System, Omni Legend 32, According to NEMA NU 2-2018 Standards	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 1990 ~ 1997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2967/jnumed.123.266140	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 Miyaji Noriaki, Miwa Kenta, Yamashita Kosuke, Moteji Kazuki, Wagatsuma Kei, Kamitaka Yuto, Yamao Tensho, Ishiyama Mitsutomi, Terauchi Takashi	4. 巻 37
2. 論文標題 Impact of irregular waveforms on data-driven respiratory gated PET/CT images processed using MotionFree algorithm	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 665 ~ 674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-023-01870-9	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 Wagatsuma Kei, Miwa Kenta, Akamatsu Go, Yamao Tensho, Kamitaka Yuto, Sakurai Minoru, Fujita Naotoshi, Hanaoka Kohei, Matsuda Hiroshi, Ishii Kenji	4. 巻 37
2. 論文標題 Toward standardization of tau PET imaging corresponding to various tau PET tracers: a multicenter phantom study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 494 ~ 503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-023-01847-8	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 Miwa Kenta, Yoshii Tokiya, Wagatsuma Kei, Nezu Shogo, Kamitaka Yuto, Yamao Tensho, Kobayashi Rinya, Fukuda Shohei, Yakushiji Yu, Miyaji Noriaki, Ishii Kenji	4. 巻 10
2. 論文標題 Impact of factor in the penalty function of Bayesian penalized likelihood reconstruction (Q.Clear) to achieve high-resolution PET images	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 EJNMMI Physics	6. 最初と最後の頁 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40658-023-00527-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 -

1. 著者名 Aoki Taku, Tsuboi Kotatsu, Miki Kazutaka, Takenaka Kenichi, Tsushima Hiroyuki, Nagaki Akio, Matsumoto Keiichi, Miwa Kenta, Mori Kazuaki, Yamanaga Takashi, Onoguchi Masahisa	4. 巻 8
2. 論文標題 Guidelines for Standardization of Myocardial Perfusion SPECT Imaging 1.0	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Cardiology	6. 最初と最後の頁 91 ~ 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.17996/anc.22-004	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 Miyaji Noriaki, Miwa Kenta, Imori Takashi	4. 巻 78
2. 論文標題 Eye Lens Monitoring for Nuclear Medicine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiological Technology	6. 最初と最後の頁 1367 ~ 1375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.6009/jjrt.2022-2110	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 Miyaji Noriaki, Miwa Kenta, Imori Takashi, Wagatsuma Kei, Tsushima Hiroyuki, Yokotsuka Noriyo, Murata Taisuke, Kasahara Tetsuharu, Terauchi Takashi	4. 巻 23
2. 論文標題 Determination of a reliable assessment for occupational eye lens dose in nuclear medicine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Applied Clinical Medical Physics	6. 最初と最後の頁 e13713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acm2.13713	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 Miwa Kenta, Nemoto Reo, Masuko Hirotsugu, Yamao Tensho, Kobayashi Rinya, Miyaji Noriaki, Inoue Kosuke, Onodera Hiroya	4. 巻 17
2. 論文標題 Evaluation of quantitative accuracy among different scatter corrections for quantitative bone SPECT/CT imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0269542
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0269542	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 Wagatsuma Kei, Ishibashi Kenji, Kameyama Masashi, Sakata Muneyuki, Miwa Kenta, Kamitaka Yuto, Ishii Kenji	4. 巻 15
2. 論文標題 Decreased imaging time of amyloid PET using [18F]florbetapir can maintain quantitative accuracy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Radiological Physics and Technology	6. 最初と最後の頁 116 ~ 124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12194-022-00653-7	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 Miwa Kenta, Yamao Tensho, Kamitaka Yuto	4. 巻 78
2. 論文標題 [Nuclear Medicine] 1. Review of Phantoms for Nuclear Medicine Imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Radiological Technology	6. 最初と最後の頁 207 ~ 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.6009/jjrt.780216	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 Wagatsuma Kei, Miwa Kenta, Kamitaka Yuto, Koike Emiya, Yamao Tensho, Yoshii Tokiya, Kobayashi Rinya, Nezu Shogo, Sugamata Yuta, Miyaji Noriaki, Imabayashi Etsuko, Ishibashi Kenji, Toyohara Jun, Ishii Kenji	4. 巻 49
2. 論文標題 Determination of optimal regularization factor in Bayesian penalized likelihood reconstruction of brain PET images using [¹⁸ F]FDG and [¹¹ C]PiB	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medical Physics	6. 最初と最後の頁 2995 ~ 3005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mp.15593	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 Yamao Tensho, Miwa Kenta, Wagatsuma Kei, Shigemoto Yoko, Sato Noriko, Akamatsu Go, Ito Hiroshi, Matsuda Hiroshi	4. 巻 82
2. 論文標題 Centiloid scale analysis for 18F-THK5351 PET imaging in Alzheimer 's disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physica Medica	6. 最初と最後の頁 249 ~ 254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejmp.2021.02.017	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 Hotta Masatoshi, Minamimoto Ryogo, Gohda Yoshimasa, Miwa Kenta, Otani Kensuke, Kiyomatsu Tomomichi, Yano Hideaki	4. 巻 35
2. 論文標題 Prognostic value of 18F-FDG PET/CT with texture analysis in patients with rectal cancer treated by surgery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 843 ~ 852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-021-01622-7	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 Suga Makito, Nishii Ryuichi, Miwa Kenta, Kamitaka Yuto, Yamazaki Kana, Tamura Kentaro, Yamamoto Naoyoshi, Kohno Ryosuke, Kobayashi Masato, Tanimoto Katsuyuki, Tsuji Hiroshi, Higashi Tatsuya	4. 巻 11
2. 論文標題 Differentiation between non-small cell lung cancer and radiation pneumonitis after carbon-ion radiotherapy by 18F-FDG PET/CT texture analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-90674-w	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0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>福島県立医科大学 三輪研究室 https://www.miwa-lab.com</p>
--

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
---------	---------