

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：17401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659591

研究課題名(和文)アルツハイマー病画像診断を目指した保険診療機MRIを用いた老人斑検出法の研究

研究課題名(英文)Study on Senile Plaque Detection on Clinical MRI for Alzheimer's Disease

研究代表者

米田 哲也 (Yoneda, Tetsuya)

熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授

研究者番号：20305022

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円、(間接経費) 780,000円

研究成果の概要(和文)：認知症の中で最も多いのがアルツハイマー病であり、この最大の原因がアミロイド老人斑の蓄積によるその後の脳萎縮である。本研究は、臨床用MRIを用いて、MRI位相画像情報から萎縮前の原因物質であるアミロイド老人斑を検出する技術の開発に取り組み、臨床に適用できる現実的な撮像時間で検出を可能にした。これは開発された技術が、位相画像情報がアミロイド老人斑沈着に付随する鉄の存在を、加齢に伴う脳内の鉄と区分して効率的に検出することを可能にしたためである。

研究成果の概要(英文)：Alzheimer's disease is most important disease of dementia. In this study, we have developed a novel image reconstruction method to detect amyloid plaque staining in the brain resulting in brain atrophy and dementia on clinical MRI system. The developed method can effectively discriminate between iron staining due to aging and amyloid plaque staining on the MRI phase image. The key of this amyloid plaque imaging is phase distribution analysis equipped in the method, which is quite adaptable even for the low magnetic field strength MRI such as clinical MRI.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：位相画像 老人斑 アルツハイマー病

1. 研究開始当初の背景

(1) 開発当初より、認知症がこの先の医療だけでなく、社会の大きな問題であることはすでに認識されていた。中でもアルツハイマー病(AD)は、最も発病数の多い疾患であり、その主な原因と考えられているアミロイド老人斑(AP)を発病前に直接とらえることが可能になれば、社会問題でもある認知症予防に大きな道筋が立つ。

(2) MRI 位相画像情報が、微細な構造を描出できることは、本研究に先立つ研究によって判明していた(若手研究 B H20-H22, 米田哲也)。この技術を応用することで、脳内に蓄積する、極めて微小な AP も検出することが可能ではないかと考えられた。

2. 研究の目的

本研究は、3テスラ(T)磁気共鳴画像化装置(MRI)を用いて、アミロイドの蓄積による老人斑(SP)を検出し、現行の保険診療医療でADの脳萎縮による形態判断によらない予防的診断等を行える具体的技術の確立を目指すものである。本研究の技術的基礎は位相画像技術によるものであり、先行研究で遺伝子組み換えマウスを用いた基礎検討の下、検出自身が可能であることはすでに示している。そこで本研究では、この技術を具体的な診療レベルで使用できる画像診断情報として提供することを最終目標とするために、本研究では、確実な老人斑の形態画像検出のみならず、信号密度の検出など様々な方法を、PET等を用いて比較検討し、最も安定して提供可能な確度の高いMRI画像情報を提供するための研究である。

3. 研究の方法

(1) 主目的

研究目的である、位相画像情報を利用し選択的に位相を強調できる位相差強調画像化法(Phase difference Enhanced Imaging: PADRE)を用いて、保険医療磁場MRIでSPを直接、もしくはその分布を描出し、AD画像診断に必要な医用画像情報提供を可能にすることにある。この実現のために本研究では、遺伝子改変マウスを用いた先行研究結果を、人へ適用するために必要な撮像Sequence開発も含めた撮像法の検討から始め、信号が局在化した部位の撮像に特化するなど、低磁場でも信号強度を高く撮像することを考慮し、撮像・データ収集を進めてゆく。AD患者等から得られた信号は、必要であればPIB-PET画像等と比較検討を行い、画像診断に供することが可能な様々な画像表現を検討し、最終的に

は診断レベルにある画像を提供する。

(2) PADREの必要性について

PADREは、MRI画像データの中でも位相画像と呼ばれる画像データを用いて、対象とする組織に対応する位相を選び出し、複数のパラメータを変化させて自由度高く強調を行う事が可能な、位相画像技術と呼ばれる技術の一つである。先行する技術である磁化率強調画像化法(Susceptibility Weighted Imaging: SWI)と違い、様々な位相を同時に強調することが可能であるため、一度の撮像で複数種の組織コントラストを作り出すことができることが特徴である。先行する研究により、従来法よりも高いコントラストで血管を強調した画像や、視放線などこれまでは描出が難しかった神経束も、造影剤等を一切用いずに描出可能であることが判り、変性疾患などの研究等にすでに使用されている実績がある。本研究では、SPが持つ特徴的な位相を探し出し、その位相を形状など考慮した上で選択し、対応する位相帯域のみに非常に強い強調をかけることによって、3Tでも7Tと同等の位相強調画像を作成する事を可能とする。

(3) AP位相決定法

PADREを用いたAP強調法が、人間のAD患者脳標本内SPに対しても正しく適用可能であるかを検討し、さらに次年度以降のために現実的な撮像時間実現のための撮像法も併せて検討した。具体的には、熊本大学に導入された7T動物用MRIを用いて、AD症状を呈した患者献体脳(すでに取得済)を、倫理委員会を通じた上で撮像を行い、データを収集することから着手した。得られたデータは、遺伝子改変マウス(APP)とコントロールマウスから得られたAP位相情報と照らし合わせ、人間のAP位相が、理論上同じ位相を作ると考えられるマウスの場合と一致するかを検討することから始めた。この一致が確認されれば、原理的にマウスの撮像で、人のAPを代替することが可能と考えたからである。このようにして得られた情報は、初年度以降に予定されていた患者への適用に際し、ADの進行等を表現するために必要不可欠であった。マウス脳内のAP位相情報を元に、APのサイズや成分、分布部位毎に可能な限り細分化した位相-分布相関mapを作成し、強調を行いたいAPのサイズや分布部位ごとにPADREが正しく強調を行うことができるかを検証する作業を行った。ここでは、7TMRI上での撮像条件やsequenceを、3TMRI信号強度に置き換えて位相を含む画像信号をシミュレートすることによって検討する。

(4) 臨床検討

臨床検討は、神経精神科医が MMSE スコアなど従来行われている診断法によって認知症と診断された臨床患者を対象とし、専門の神経放射線科医が MRI 撮像などを担当して得られた画像を検討した。

得られた画像は、PADRE によって処理を行ったが、その際にマウスを用いて行われた AP に対応する位相を用いることとした。ただし、患者データからも位相値を取り出した後、AP に相当する位相がどの程度あるかを、統計的に検討する手法を用いた。具体的検討方法は、本研究中に開発した手法を用い、次の「研究成果」中に記述している。得られた統計的データから適切な threshold (閾値) を作り、その値より (絶対値が) 大きな位相値をターゲットに強調を行い、画像を再構成した。このようにして作成された画像のうち、どの部位にもっと顕著な信号変化が現れているかを神経放射線科医・神経精神科医と検討を行い、最も効率の良い検出部位を決定して検討を続けた。

4. 研究成果

(1) AP の位相決定に際し、位相を創出する理由が AP 内の鉄分布にあると考えている。これは、AP の発生に相関して鉄が集まることが知られており、これがさらに触媒となり周囲に存在する AP の集積を促しているからである。このように AP の集積と相関を持つと考えられる鉄は、PADRE を作成する際に右手系で処理を行った画像上には、負値として表現される。正常組織は位相差画像上では、平均値として 0 になるはずなので、本研究の範囲では、AP の集積部位には ROI ベース解析で位相差画像の平均信号が負値に偏ると考えられる。この考えを基に、ヒストグラム分布をとった。ここで、このヒストグラム上で正常部位の信号分布は、中心値が 0 のガウス分布になると考えられるため、それ以外の分布が目的とする AP に関連した位相分布になると予想される。

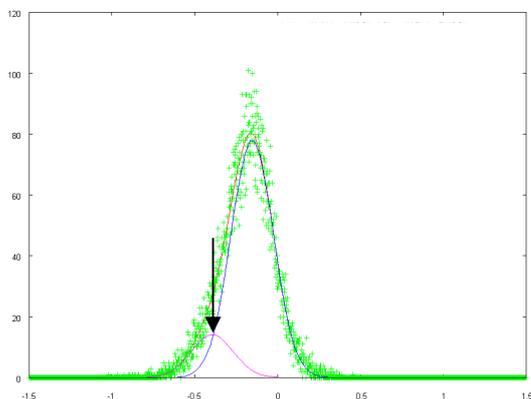
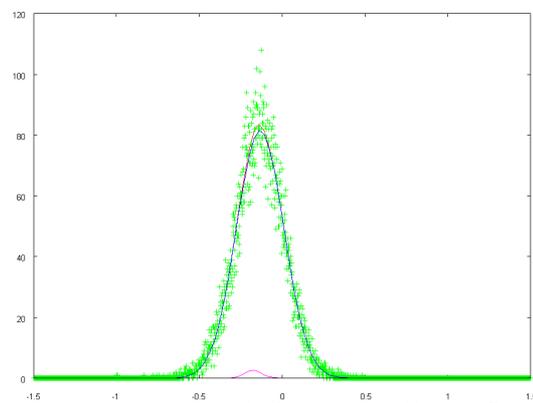


図 1 : APP マウス脳位相分布
青のラインが背景組織と考えられるガウス分布であり、赤が AP に関連した分布である。あきらかに、AP は負値に集中して分布してい



るように思われる。矢印は AP の信号と背景が交差する点 (閾値)。

図 2 : コントロールマウス脳位相分布
コントロールマウスには図 1 と違い、AP に対応する非対称性と信号が見あたらない。

このように、位相を用いて AP を検出することが位相分布を用いて可能になることが予想されるため、本研究では、位相値を角ピクセルごとに検討するのではなく、位相分布を ROI ベースで検討し、その分布から ROI 内に含まれる部位に AP が分布しているかどうかを判別する手法を開発し、使用した。この手法は、特許として出願中である。

このため、研究手法で記述した様々な map 作業や大きさとの相関をはかる必要がなくなり、上記統計手法のみで、これらの情報を代用することができるメリットがある。さらに、今手法を用いることのより大きなメリットは、分布を用いるため、磁場強度によらない点である。位相値そのものは磁場強度に比例して変化するが、分布はそのままの形状であるため、磁場強度をわざわざあげる必要はなく、どの磁場強度下でもその分布形状は一定であるため、7T-MRI 上でのこの研究も容易に 3T-MRI に適用することが可能で、極めて臨床応用しやすい研究形態をとることができた。

(2) 臨床検討

このようにして AP 位相について検討を進め、人の AP との違いと、手法そのものへの依存を調べた。結果は、どちらもほぼその位相が変わらないという結果であったが、磁場強度・個体差・使用するコイルなどによる影響が大きく、一定固定値が得られるとは限らなかった。しかしながら、様々な撮像法を検討し、最も AP 分布が出やすい撮像法は 2D の multi slice FFE 法であることや、AP 分布と背景信号分布の間には、人の場合は、位相信号幅 ラジアン約 3% でその交点 (図 1 矢印) が来ることが確かめられたため、臨床検討では 2D-MS FFE で撮像し、上記値を用いて threshold とし、PADRE 再構成を行った。

臨床検討では、主に AD と診断された被検者を撮像したが、年齢・脳に手術などの履歴のない対象をえらび、コントロール群も撮像した。このようにして得られた結果が図 3、

4である。

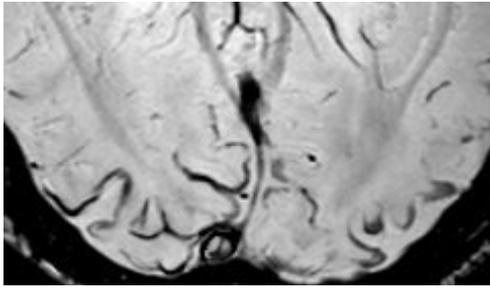


図3：アルツハイマー病と診断された患者のPADRE画像。後頭葉辺縁部にAPの分布に対応すると考えられる、明らかな信号低下を認められる。

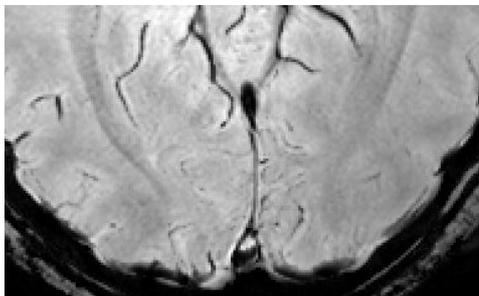


図4：コントロールのPADRE画像。同じ条件で再構成している。しかしながら、図3に対応する信号分布が見られない。

図3では、後頭葉辺縁部（視覚野付近）に明らかな信号低下があり、これらがAPの沈着にともなう信号低下と考えられるが、図4ではそのような信号変化が見られない。

これらの撮像時間はともに約3分半であり、現実的な臨床に支障をもたらさない撮像時間である。さらに、特徴のある分布を呈していることから、画像上で診断を行うことも用意であると考えられる。

本研究では、現在まで、対象例を6例、健常者例を3例集めており、そのいずれもこのような特徴的所見を提示している。

今後は、より例数を増やし、間違いなくそのような分布が現れるのか、また、その信号値や信号分布の面積にMMSEスコアとの相関がないかなどを調べ、臨床応用するために必要な定量評価可能性を調べてゆく予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

Osmotic release oral system-methylphenidate improves neural activity during low reward processing in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder. Kei

Mizuno, Tetsuya Yoneda (他 4 名、2 番目), *NeuroImage: Clinical*, 366-376(2013) 査読有

Post-embolisation susceptibility changes in giant meningiomas: multiparametric histogram analysis using non-contrast-enhanced susceptibility-weighted PRESTO, diffusion-weighted and perfusion-weighted imaging.

Nishiguchi T, Iwakiri T, Hayasaki K, Ohsawa M, Yoneda T, Mitsuhashi Y, Nishio A, Dousset V, Miki Y. *Eur Radiol.* 23:551-561(2013) 査読有

Parkinson's disease: diagnostic potential of high-resolution phase difference enhanced MR imaging at 3T, Shingo Kakeda, Yukunori Korogi, Tetsuya Yoneda (他 12 名、3 番目), *Eur. Radiol.* 23, 1102-1111(2013) 査読有

Delineation of optic radiation and stria of Gennari on high-resolution phase difference enhanced imaging. Satoru Ide (他 11 名、4 番目) *Academic Radiology*, 19(10), 1283-1289(2012) 査読有

A novel tract imaging technique of the brainstem using phase difference enhanced imaging: normal anatomy and initial experience in multiple system atrophy. Kakeda S, Korogi Y, Yoneda T, Nishimura J, Sato T, Hiai Y, Ohnari N, Okada K, Hayashi H, Matsusue E, Uozumi T, Tsuji S. *Eur Radiol.* 2011 Oct; 21(10):2202-10. 査読有

[学会発表](計 16 件)

米田哲也, PADRE による新たなコントラスト、日本磁気共鳴医学会、2013 年 9 月 20 日、アスティとくしま(徳島市) 北島美香他、位相差強調画像におけるガドリニウム造影剤の影響、日本磁気共鳴医学会、2013 年 9 月 19 日、アスティとくしま(徳島市)

T. Nishiguchi and T. Yoneda, Imaging the Cerebral Blood; A Multiparametric Approach Using T2*-based MR Sequences, 北米放射線学会、2013 年 12 月 01 日 - 2013 年 12 月 06 日, McCormic Place (シカゴ)

T. Niwa et al., Susceptibility and Phase Imaging of the Neonatal Brain, 北米放射線学会、2013 年 12 月 01 日 - 2013 年 12 月 06 日, McCormic Place (シカゴ)

北島美香他、位相差強調画像による内・外側膝状体の評価、神経放射線学会、2013 年 02 月 15 日、北九州国際会議場(北九州市)

井手智他、PADRE を用いた淡蒼球内部構

造の描出、神経放射線学会、2013年02月15日、北九州国際会議場(北九州市) 沖川隆志他、HybridFSBBの開発と初期検討、日本磁気共鳴医学会、2012年9月6日、国立京都国際会館(京都市) 田尻智美他、当院における乳腺MRIの分解能の検討、日本磁気共鳴医学会、2012年9月6日、国立京都国際会館(京都市) 井手智他、位相差強調画像法(Phase Dierence Enhanced Imaging: PADRE)によるパーキンソン病患者の淡蒼球内部構造の同定、日本磁気共鳴医学会、2012年9月7日、国立京都国際会館(京都市) 米田哲也、磁化率の基礎から応用まで、日本磁気共鳴医学会、2012年9月7日、国立京都国際会館(京都市) 米田哲也他、脳画像コントラスト作成のための位相差強調画像化法(PADRE)における位相画像関数の役割、2011年9月29日、小倉リーガロイヤルホテル(北九州市) 米田哲也他、位相差強調画像化法(PADRE)における位相ノイズ除去の位相コントラストへの影響、2011年9月29日、小倉リーガロイヤルホテル(北九州市) 渡辺啓太他、高分解能位相差強調画像化法を用いた黒質構造の描出:パーキンソン病の診断への応用、2011年9月29日、小倉リーガロイヤルホテル(北九州市) 三尾素平他、位相分布を用いた新たな老人斑検出法の研究、2011年9月29日、小倉リーガロイヤルホテル(北九州市) 米田哲也他、三次元関心領域内の組織含有率の高精度計測法、2011年9月30日、小倉リーガロイヤルホテル(北九州市) S. Kakeda et al., Obscuration of Nigra Stripe in Parkinosn's Disease: Evaluation on High-Resolution Phase Difference enhanced Imaging, 北米放射線学会、2011年11月30日、McCormic Place(シカゴ)

〔図書〕(計 4 件)

米田哲也他、MRI 応用自在, 高原太郎監修, メジカルビュー社 443 ページ、pp.103-106 (2013)
米田哲也、INNERVISION, 28(9), pp.13-16 (2013)
米田哲也、ROUTINE CLINICAL MRI 2013 BOOK, 産業開発機構株式会社、pp.62-68,(2012)
米田哲也他 わかりやすいMRI2, バイエル部式会社、141 ページ、(2013)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: 画像解析装置、画像解析方法及び画像

解析プログラム

発明者: 米田哲也
権利者: 熊本大学
種類: 特許
番号: 特願 2013-536329
出願年月日: 2012年9月26日
国内外の別: 国内

取得状況(計 1 件)

名称: 位相差強調画像化法(Phase Difference Enhanced Imaging;PADRE)、機能画像作成法、位相差強調画像化プログラム、位相差強調画像化装置、機能画像作成装置および磁気共鳴画像

発明者: 米田哲也 肥合康弘
権利者: 熊本大学
種類: 特許
番号: 4982881
取得年月日: 2012年5月11日
国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

米田 哲也 (YONEDA Tetsuya)
熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授
研究者番号: 20305022