

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591745

研究課題名(和文) アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病画像統計解析法の確立

研究課題名(英文) Optimization of voxel-based statistical analyses for amyloid PET of Alzheimer's disease

研究代表者

金田 朋洋 (Kaneta, Tomohiro)

東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・准教授

研究者番号：50323019

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：BF-227によるアミロイドイメージングの画像統計解析を、SPMと3D-SSPを用いて行った。各症例における結果を比較検討し、最適な画像統計解析手法の確立を試みた。その結果、健常者の24%、MCI患者の45%、AD患者の68%で両解析結果に乖離が見られた。これらの原因は主として解剖学的標準化におけるエラーに起因していると考えられた。3D-SSPでは白質の非特異的集積が高い症例、SPMでは頭蓋骨集積が目立つ症例でエラーが起りやすかった。3D-SSPでは投与後早期の血流画像の利用が、SPMでは頭蓋骨集積を事前に除去するscalpingが、解剖学的標準化におけるエラー軽減に有効であった。

研究成果の概要(英文)：We performed voxel-based statistical analyses for amyloid PET with BF-227 using both SPM and 3D-SSP, and compared the results in order to explore the optimal methods for the analyses. Differences in results were seen in 24% of normal subjects, 45% of MCI patients, and 68% of AD patients. Errors were often seen in the results of anatomical standardization. The use of blood flow images for 3D-SSP, and scalping for SPM might enable to reduce errors.

研究分野：放射線科学

キーワード：アミロイドイメージング 統計画像解析 PET

## 1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (AD) では、凝集したアミロイド 蛋白(A)が脳に沈着して神経細胞を障害することが主たる発症機序とされる。ただし A の沈着と AD 発症には大きな個人差があり、The Nun Study (the University of Minnesota)では相当な A 沈着にも関わらず AD を発症しなかった例も見られ、個人の認知機能予備能が発症に大きく関与すると考えられる。一方、近年の画像診断の進歩は目覚しく、PET や SPECT を用いて後帯状回や楔前部における血流/代謝の低下を捉えたり、MRI を用いて嗅内野皮質の細胞脱落を反映する微細な容積変化を捉える手法が広く普及しつつある。しかしこういった血流・代謝の低下や体積縮小は神経細胞の「死」を反映しており、異常を検出し得ても神経細胞の再生や認知機能の回復は見込めず、AD の予防や治療という観点からは不十分と考えられる。最近では A に親和性の高い物質を放射性標識し、PET を用いて A を検出・定量する試みが大きな進歩を呈してきた。A は症状発症前の段階でも、相当量が脳内に蓄積していることがあることがわかっている。こういった段階で脳内 A 蓄積を検出し、近い将来使用可能となるであろう A ワクチン治療といった A 除去につながる治療を早期に開始することこそが、真の AD 予防につながると考える。さらに A イメージングは AD 発症後の認知機能や治療効果の評価にも有効と考えられる。A の画像化に関しては、米国 Pittsburgh 大学で開発された <sup>11</sup>C-PiB が世界的に広く用いられている。このトレーサーは A 検出の感度は大変優れているが、健常高齢者でも強い集積を示したり、前頭葉や線条体に集積が目立つ傾向があるなど、AD の病理病態と一部合致しないことがある。加えて我々は、新規 PET 薬剤である

2-(2-(2-dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl)-6-(2-(fluoro)ethoxy) benzoxazole

(BF-227)を開発し、臨床研究を続けてきた。その結果、BF-227 はいわば「成熟した」アミロイド斑に親和性が高いことで、特異度が改善することが期待されるという結果を得た。今後はこういったトレーサーから得られた画像の有用な解析法の確立が必須となる。この際、やはり正常データベースと voxel 単位の比較をする画像統計解析手法が有用と考えられる。具体的には Friston らの SPM や、Minoshima らの Neurostat といったプログラムを利用して、適宜 modify してゆく。これら 2 つの手法はそれぞれ異なる特徴を有する。例えば SPM が脳内全 Voxel を解析するのに対して、Neurostat による 3D-SSP 処理ではトレーサー分布を脳表投射

した上で統計解析するため、萎縮の影響や標準脳変換時の誤差を最小にし、有意な異常を高感度かつ高特異度に検出できる利点がある。ただしこういった結果は脳血流 SPECT や FDG PET を用いており、アミロイド PET イメージングでは若干 SPM を用いた報告が見られるものの、3D-SSP 解析は希であり、両者の比較はほとんど検討されていない。本研究ではそれぞれの利点や問題点を洗い出すとともに、問題点を解決しつつ、アミロイド PET イメージングの統計解析手法の最適化を目指すものである。

## 2. 研究の目的

アミロイド PET 画像の解析においても 3D-SSP や SPM に基づく方法を用いた報告がある。何れの方法を用いた報告でも、健常者群と AD 群もしくは軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI) 群との比較で、大脳皮質への集積の程度に有意差が示されている。今後は、統計画像解析法を群間比較だけではなく、さらに臨床現場で個々の被験者における評価にも応用できるものと期待される。アミロイド PET の解析においても、解析法による違いが生じる可能性が考えられるが、実際に個々の被験者において 3D-SSP と SPM に基づいた方法の両者を用いて得られた解析結果を比較した報告はこれまでない。統計画像解析法を用いたアミロイド PET の解析結果の妥当性は、現在のところ確立されているとは言えない。そのため、今後臨床の場でこれらの統計画像解析法をアミロイド PET の解析に利用していく上では、個別の被験者での評価における各解析法の問題点を明らかにしていくことが不可欠である。今回、我々は BF-227 を用いたアミロイド PET 画像を、3D-SSP と SPM に基づくソフトウェアである eZIS でそれぞれ解析し、これまで行われてこなかった個々の被験者における両解析結果の比較を行う。2 つの解析法で結果が異なった場合には、少なくとも一方の手法で何らかの問題が生じていると考えることができるので、解析結果が乖離する例に着目することによってアミロイド PET の解析における各解析法の問題点を明らかにする。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象

本研究では、東北大学病院老年科外来に通院され研究への参加に同意が得られた MCI 患者 20 例及び AD 患者 19 例と、ポスター掲示による募集でボランティアとしての参加に同意が得られた健常対照者 (normal controls; NC) 21 例を対象とした。

MCI は Petersen らによる amnesic MCI の基準に従って次のように定義した：(1) 記憶に関する本人の訴えに加えて情報提供者による記憶障害の証言がある、(2) 年齢・教育年

数に照らし客観的な記憶障害がある、(3) 一般的な認知機能は保たれている、(4) 日常生活能力は基本的に保たれている、(5) 認知症でない。

AD の診断には the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer ' s Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) 1984 年版の probable AD の基準を用いた。これは、probable AD の診断基準、probable AD の診断を支持する所見、probable AD の診断に矛盾しない所見、probable AD の診断が否定的な所見、から構成される。Probable AD の診断基準は、臨床的診察・知能テスト・神経心理検査による認知症の確認、2 つまたはそれ以上の認知領域での欠損、記憶及びその他の認知機能領域での進行性の低下、意識障害がないこと、40 歳から 90 歳の間特に 60 歳以降に発病すること、記憶及び認知の進行性障害の原因となる全身疾患や他の脳疾患がないこと、からなる。Probable AD の診断を支持する所見として、失語・失行・失認等の進行性障害、日常生活動作の障害及び行動様式の変化、同様の障害の家族歴、通常の髄液検査での正常所見、脳波での正常所見もしくは非特異的变化、computed tomography (CT) 等で確認される脳萎縮の進行、がある。さらに、probable AD の診断に矛盾しない所見として、経過中の一時的な進行の停滞、抑うつ・不眠・失禁・妄想・錯覚・幻覚・精神運動性興奮・性行動異常・体重減少等の症状、進行例における筋緊張の亢進・ミオクロヌス・歩行障害、進行例における痙攣、年齢相応の正常な CT 所見、が挙げられている。一方、probable AD の診断が否定的な所見としては、突然の卒中発作様の発症、片麻痺・知覚脱失・視野欠損・初期に出現する共同運動障害等の症状、発症時またはごく初期に出現する痙攣や歩行障害、がある。

対照群は、中枢神経作用を有する投薬を受けておらず、認知機能障害がなく、MRI 上脳血管病変が認められなかった、健康成人ボランティアである。本研究は東北大学医学部の臨床研究倫理委員会及び東北大学の放射性薬剤品質管理委員会の承認を得ている(倫理委員会承認番号 2005-52)。また、被験者には研究についての説明を行った上で書面による同意を得た。

#### (2) FDG PET 及び BF-227 PET

全ての対象者で、FDG PET 及び BF-227 PET を施行した。BF-227 及びその N-脱メチル化誘導体 ( $^{11}\text{C}$ BF-227 の前駆体) を、株式会社田辺 R&D・サービスによるカスタム合成によって調整した。 $^{11}\text{C}$ BF-227 は、ジメチルスルホキシド中で $^{11}\text{C}$ メチルトリフラートを用いて前駆体を N-メチル化して得られた。FDG PET 及び BF-227 PET は、PET SET-2400W scanner (Shimadzu Inc., Japan) を用い、

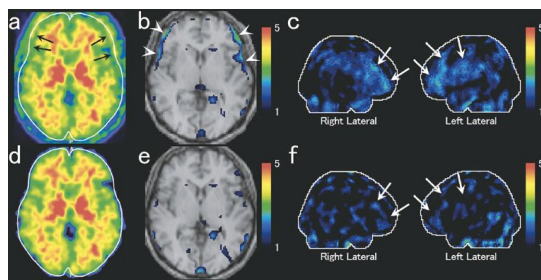
視野中心において transaxial で 4mm、axial で 4.5mm の空間分解能(半値幅)で撮影された。68Ge/Ga 線源を用いた 7 分間のトランスミッションスキャンによる吸収補正を行った。BF-227 PET の撮影は、BF-227 211 ~ 366 MBq 投与後 60 分間、閉眼状態で行った。アミロイド PET 画像は、BF-227 投与から 40 分後から 60 分後までのデータを加算して得られた。FDG PET の撮影は、4 時間以上食事を制限し、静穏な暗室において閉眼状態で安静を保った上で行った。FDG 約 370MBq 投与 60 分後から 10 分間の撮影を行った。BF-227 PET と FDG PET の試行間隔は、およそ 3 か月程度であった。

#### (3) BF-227 PET 画像の統計画像解析

BF-227 を用いたアミロイド PET 画像を、3D-SSP と SPM2 のアルゴリズムを用いた eZIS で解析した。3D-SSP と eZIS の何れの解析法においても、健常対照者 21 例の画像から構築した正常データベースを用いて、 $z = 1 \sim 5$  の範囲を表示させた脳表 z-score マップを作成した。

#### 4. 研究成果

健常者の 24% (21 例中 5 例)、MCI 患者の 45% (20 例中 9 例)、AD 患者の 68% (19 例中 13 例) で両解析結果に乖離が見られた。そのような乖離を示した例のうち、eZIS よりも 3D-SSP でより強い異常を示した例が 6 例あり、うち 4 例で白質集積が相対的に高かった。一方、12 例では 3D-SSP に比べて eZIS でより強い異常を示し、9 例では脳表の限られた領域において 3D-SSP よりも eZIS でより強い異常を示した。これら 21 例のうち 13 例では SPM2 による解剖学的標準化のエラーを生じており、その全ての例で頭蓋骨集積が高かったが、これらの例では解析前に頭蓋骨集積を除去しておくこと("scalping")によって、eZIS の解析結果への頭蓋骨集積の影響を回避することができた。



(図の説明: 上段 scalping 前、下段 scalping 後。Scalping により骨髄集積の混入が無くなり、統計画像解析結果における有意所見が減少した(c, f))  
また近年、アミロイドイメージングにおける早期像が血流や糖代謝画像に類似していることが報告されている。BF-227 の PET 画像においても投与後 0-10 分程度の画像は、皮質に強い集積亢進が見られ、FDG PET 画像や脳血流 SPECT 画像に類似していることが確認で

きた。そこで同一症例のBF-227 PET 検査における早期像を利用した解剖学的標準化の方法を考案し、実行した。その結果、Neurostat に標準装備されているFDG template を用いた解剖学的標準化が問題なく施行できることがわかり、従来のアミロイドPET 解析におけるエラーを回避する新たな方法を見出すことができた。

<引用文献>

Jagust W, Reed B, Mungas D, Ellis W, Decarli C. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology*. 2007 Aug 28;69(9):871-7.

Silverman DH, Cummings JL, Small GW, Gambhir SS, Chen W, Czernin J, Phelps ME. Added clinical benefit of incorporating 2-deoxy-2-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucose with positron emission tomography into the clinical evaluation of patients with cognitive impairment. *Mol Imaging Biol*. 2002 Jul;4(4):283-93.

Colliot O, Chételat G, Chupin M, Desgranges B, Magnin B, Benali H, Dubois B, Garnero L, Eustache F, Lehéricy S. Discrimination between Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal aging by using automated segmentation of the hippocampus. *Radiology*. 2008 Jul;248(1):194-201.

Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, Furukawa K, Maruyama M, Itoh M, Iwata R, Yanai K, Arai H. 2-(2-[2-Dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy)benzoxazole: a novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med*. 2007 Apr;48(4):553-61.

Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Waragai M, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Amyloid PET in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with BF-227: comparison to FDG-PET. *J Neurol*. 2010

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 2件)

Kaneta T, Okamura N, Arai A, Takanami K, Furukawa K, Tashiro M, Furumoto S, Iwata R, Takahashi S, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Analysis of early phase [<sup>11</sup>C]BF-227 PET, and its application for anatomical standardization of late-phase images for 3D-SSP analysis. *Jpn J Radiol*. 査読有、2014 Mar;32(3):138-44

Arai A, Kaneta T, Okamura N, Tashiro M, Iwata R, Takanami K, Fukuda H, Takahashi S, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Pitfalls of voxel-based amyloid PET analyses for diagnosis of Alzheimer's disease: artifacts due to non-specific uptake in the white matter and the skull. *Tohoku J Exp Med*. 査読有、2014;234(3):175-81.

[学会発表](計 0件)

[図書](計 0件)

[産業財産権]  
出願状況(計 0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
取得年月日:  
国内外の別:

[その他]  
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

金田 朋洋(KANETA, Tomohiro)  
東北大学・サイクロトロン・RI センター・  
准教授  
研究者番号: 50323019

(2)研究分担者

岡村 信行(OKAMURA, Nobuyuki)  
東北大学・医学(系)研究科(研究院)・  
准教授  
研究者番号: 40361076