

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：32620

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2014～2015

課題番号：26893266

研究課題名(和文) ドパミントランスポーターイメージングと次世代MRIによるパーキンソン病の病態解明

研究課題名(英文) Pathophysiological analysis of Parkinson disease and related disorders using Dopamine transporter imaging and MRI

研究代表者

鎌形 康司 (KAMAGATA, KOJI)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：60568153

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病(PD)を対象として、黒質線条体ドパミン神経評価のゴールドスタンダードであるDAT-SPECTと種々のMRI技術による評価を行った。その結果、PD及びレビー小体型認知症の診断には磁化率強調像によるnigrosome-1評価が有用で、DAT-SPECTと同様の正診率を示した。新たな拡散MRI解析NODDIでは、被殻におけるOrientation Dispersion(OD)とDAT-SPECTの半定量値specific binding ratioが良く相関した。ODは神経突起配向の程度を反映する定量値であり、被殻における黒質ドパミン神経終末の変性を評価しうる。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether 3T susceptibility weighted imaging (SWI) can be used to detect the presence or absence of nigrosome-1 in patients with a differential diagnosis of Parkinson's disease (PD) and Dementia with Lewy bodies (DLB). We demonstrated that 3T SWI used to assess the presence or absence of nigrosome-1 had high diagnostic accuracy in a population of patients with a differential diagnosis of PD and DLB. Furthermore, we demonstrated that results obtained by using SWI to assess the presence or absence of nigrosome-1 are comparable to those obtained with DAT-SPECT using 123I-FP-CIT. We investigated the relationship between diffusion MRI (NODDI, DTI) and specific binding ratio (SBR) as an indicator of dopamine transporter density. On correlation analysis, right SBR and right posterior putamen OD showed negative correlation. Changes in the posterior putamen on OD map suggested nigrostriatal dopaminergic nerve cell loss in PD.

研究分野：神経放射線

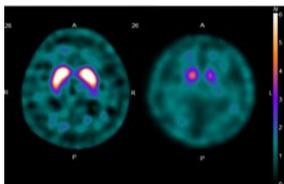
キーワード：ドパミントランスポーターイメージング MRI パーキンソン病 磁化率強調像 NODDI 拡散MRI

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病はアルツハイマー病に続いて2番目に頻度の高い神経変性疾患である。パーキンソン病診断は臨床症状や抗パーキンソン病薬の反応性などによる臨床診断であるが、パーキンソン病と診断された患者の剖検例で誤診率が24%であったという報告もあり、臨床的に重要な問題となっている。

パーキンソン病の病理学的な特徴はレビー小体の神経細胞体への沈着と黒質線条体系のドパミン神経細胞脱落であり、病理確定診断には欠かせない所見である。これらの病理学的変化はあまりに微細な変化であり、従来のMRIをはじめとした画像検査ではその変化を捉えることは非常に困難であった。しかし、近年、単一光子放射断層撮影 (Single photon emission computed tomography) のドパミントランスポーターイメージングや、neuromelanin imaging、Arterial spin labeling (ASL)、Diffusion tensor imaging (DTI)、Diffusional kurtosis imaging (DKI) など新たなMRI技術によって、パーキンソン病の微細な機能変化、機能変化を捉えることが可能となってきている。

123I-FP-CITを用いたドパミントランスポーターイメージングは黒質線条体ドパミン神経細胞の神経終末に存在するドパミントランスポーター密度を評価することができ、線条体におけるDAT分布密度を反映するSingle photon emission computed tomography画像により、パーキンソン病、パーキンソン症候群 (PS) 及びレビー小体型認知症 (DLB) の診断に寄与する。123I-FP-CITは欧米では既に臨床応用され、本邦でも2013年9月20日よりイオフルパンが製造販売承認されたため、今後本邦においても普及が期待されている。海外臨床試験において、臨床診断でパーキンソン病と診断されたにも関わらずドパミントランスポーターイメージングで異常のない症例が5~20%程度あると報告されSWEDDs (Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficits) と呼ばれている。SWEDDsは診断困難な本態性振戦やジストニア等を含むと考えられており、ドパミントランスポーターイメージングのみがパーキンソン病の除外を可能とする一群である。



123I-FP-CITを用いたドパミントランスポーターイメージング

右：本態性振戦患者
左：パーキンソン病患者

パーキンソン病患者では左線条体有意に集積低下が明瞭である。

neuromelanin imaging は3T-MRIのfast spin echo法T1強調像を用いることでカテコラミン神経核を描出する方法で、カテコラミン神経細胞である黒質緻密部のドパミン神経細胞や青斑核のノルアドレナリン神経細胞などを評価することができ、パーキンソン病診断に有用と言われる。DTIは

組織内の水分子の拡散の大きさや方向の変化を評価するために、拡散強調の傾斜磁場を加えて組織内の水分子のランダムな動きを視覚化している。DTIで黒質緻密部を定量評価することで、早期のパーキンソン病と正常者と完全に群別することができるという報告があり、注目を浴びている。

Single photon emission computed tomography、MRIはパーキンソン病診断の補助的な役割を占めるが、現在のところパーキンソン病とそれ以外のパーキンソン症候群 (進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、大脳基底核変性症など) を病初期において鑑別することは非常に困難であり、临床上、重要な課題となっている。

また、Single photon emission computed tomography (ドパミントランスポーターイメージ、脳血流)、MRIによる研究はそれぞれ多くなされているが、この両者を組み合わせたmultimodal neuroimagingによる包括的な評価は行われていない。

2. 研究の目的

Single photon emission computed tomography (ドパミントランスポーターイメージ、脳血流)、MRIを組み合わせたmultimodal neuroimagingによりパーキンソン病における微細な機能変化、形態変化を包括的に評価し、パーキンソン病の病態を解明することで、パーキンソン病の早期診断、パーキンソン病とそれ以外のパーキンソン症候群の鑑別を可能とするイメージングバイオマーカーを創出することが本研究の目的である。

計画を進めていく上で申請者は以下のような予備的な研究結果を得ている。

(1)ASLによりパーキンソン病における後頭・頭頂葉皮質の血流低下を示した。

(Kamagata K, et al. JMRI 2011.)

(2)DTIにより、パーキンソン病の帯状束の白質障害を検出し、認知機能との関連を示した。

(Kamagata K, et al. AJNR 2012.)

(3)DTIの全脳解析により、パーキンソン病の前頭前野白質と脳梁膝部の白質変性と認知機能障害に有意相関があることを示した。

(Kamagata K, et al. European Radiology 2013.)

(4)DKIでパーキンソン病における帯状束変性を示し、DTIよりさらに感度、特異度の高いパーキンソン病診断能があることを報告した。(Kamagata K, et al. Magnetic resonance imaging 2013.)

(5)DKIによる全脳解析により、パーキンソン病における大脳白質変性を拡散テンソルより感度良く検出することが可能であることを示した。(Kamagata K, et al. Neuroradiology 2014.)

3. 研究の方法

順天堂医院を受診したパーキンソン病患者と健常対象者に対し文書による同意を得た上で、Single photon emission computed tomography (ドパミントランスポーターイメージ、脳血流) 及び 3T MRI (ASL (QUASAR)、3DT1 強調像、拡散テンソル、DKI、QSI) 撮像を行った。

得られた画像データを数学解析ソフトである Matlab 上で動作する画像解析ソフト Statistical Parametric Mapping (SPM) や FMRI Software Library 4.1.5 (FSL) で提供されている TBSS (Smith et al. 2006) を用いて画像解析を行った。また、画像解析と共に病歴を参照して、Mini-Mental State Examination (MMSE) や Clinical Dementia Rating Scale (CDR) などの認知機能検査や Frontal assessment battery at bedside (FAB)、Hoehn-Yahr の重症度分類、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) などの一般的なパーキンソン病の重症度のデータも収集した。

具体的な解析項目は

- i. ASL、脳血流 Single photon emission computed tomography により、パーキンソン病群と認知症を伴ったパーキンソン病群、健常対照群の間で群間比較を行い、パーキンソン病患者に特異的な脳血流・代謝の低下部位を検索した。
- ii. neuromelanin imaging 解析により、黒質と青斑核の神経細胞脱落を半定量化する。
- iii. 3D-T1WI を VBM の手法を用いて、灰白質容積の評価を行い、パーキンソン病群に特異的な萎縮を評価した。VBM には最新の解析法である DARTEL 法を利用した。
- iv. 拡散テンソル像 (DTI) とさらなる発展形である Diffusional kurtosis imaging (DKI)、Neurite density and orientation dispersion imaging (NODDI) を利用して、特異的な白質障害を評価し、軸索密度をはじめとした大脳白質の微細な構造変化を評価した。
- v. ドパミントランスポーターイメージにより、黒質線条体系のドパミンニューロン機能をパーキンソン病群、PS 群、健常対照群で比較検討した。
- vi. i~v のデータ解析から得られた脳血流、脳萎縮、白質障害、黒質ドパミン神経機能の定量値と Mini-Mental State Examination (MMSE) や Clinical Dementia Rating Scale (CDR)、Frontal assessment battery at bedside (FAB) などの認知機能検査、Hoehn-Yahr の重症度分類、Unified Parkinson's Disease

Rating Scale (UPDRS) などの一般的なパーキンソン病の重症度との相関解析を行った。

- vii. i~vi で得られた結果を包括的に総合し、神経病理学的に特徴とされる病変の解剖学的部位との関係を検討する。そして、この包括的評価によって、パーキンソン病の早期診断、PS との鑑別を可能とするイメージングバイオマーカー検索を行った。

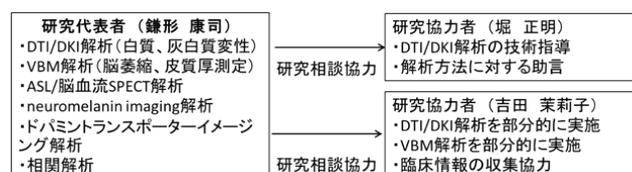
多量のデータを含む画像解析における問題点は、画像解析ソフトの計算速度と画像解析各ステップの膨大な手作業入力である。例えば皮質厚測定ソフトである freesurfer などは 1 症例につき 12 時間程度の計算時間を必要とする。本研究では高性能のワークステーションを使用することで、画像解析の計算速度の向上とマルチコアによる並列処理を可能にし、計算時間を大幅に削減することができた。

さらに申請者が所属する放射線医学講座には、DTI 解析や DKI、QSI のエキスパートである堀正明准教授が在籍しており、本研究の研究協力者となっているため、DTI 解析や DKI、QSI の画像解析の研究協力をうけ、解析が予定通りに進まない際には助言をうける。

・研究協力者

本学放射線医学講座、准教授 堀正明、大学院生である吉田茉莉子を研究協力者とした。堀正明は DTI 解析や DKI、QSI のエキスパートであり、吉田は拡散テンソル、DKI を主な研究内容とする大学院生であり、臨床情報収集や DTI/DKI 解析、VBM 解析などについて協力を受けた。

表：研究体制と主な役割



4. 研究成果

研究目的を達成するために、パーキンソン病を対象として、黒質線条体ドパミン神経変性の評価のゴールドスタンダードである dopamine transporter (DAT) - Single photon emission computed tomography と種々の MRI 技術 (拡散 MRI、磁化率強調像) を用いた評価を行った。

パーキンソン病では、中脳黒質緻密層腹外側に位置する nigrosome-1 のドパミン神経変性が強く、近年 nigrosome-1 の変性を susceptibility weighted imaging (SWI) を用いて検出できることが報告され注目を

浴びている。パーキンソン病やレビー小体型認知症における黒質線条体ドパミン神経変性の評価のゴールドスタンダードは dopamine transporter - single photon emission computed tomography を用いる方法であった。そこで、我々は SWI と dopamine transporter - single photon emission computed tomography を用いてパーキンソン病やレビー小体型認知症など Lewy 小体病における黒質線条体ドパミン神経を評価し、診断精度を検討した。

その結果、SWI を用いた中脳黒質緻密層腹外側に位置する nigrosome-1 の評価は、dopamine transporter - single photon emission computed tomography に匹敵するパーキンソン病、レビー小体型認知症の診断能を持つことを示した。特に SWI を用いた中脳黒質 nigrosome-1 の評価は Alzheimer 病とレビー小体型認知症との鑑別にも非常に有用であり、ドパミントランスポーターイメージと同等の感度、特異度、正診率を持つことを示すことができた。

ただし、dopamine transporter - single photon emission computed tomography と同様、SWI を用いても、進行性核上性麻痺や多系統萎縮症、大脳基底核変性症などの神経変性型パーキンソニズムとパーキンソン病との鑑別は困難であった。SWI による評価は dopamine transporter - single photon emission computed tomography と比較してコストが安く、放射線被ばくもない。そのため、病勢評価のために繰り返して検査する事が可能である。診断だけでなく、病勢評価の客観的なバイオマーカーとして、今後の臨床応用に期待がもたれる。この研究結果は第 44 回日本神経放射線学会、ASNR (American Society of Neuroradiology) 53rd Annual Meeting において発表し、現在投稿準備中である。

我々は新たな拡散 MRI 技術である Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging を用いてパーキンソン病の黒質緻密部や線条体の変性を検出でき、パーキンソン病診断に有用であることを過去に示した (Kamagata et al. European Radiology 2015)。我々はさらに dopamine transporter - single photon emission computed tomography と Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging 定量値との相関解析を行い、黒質線条体ドパミン神経変性を反映するような変化を Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging で検出可能であるかについて検討を行った。その結果、右被殻後方における Orientation Dispersion (OD) と dopamine transporter - single photon emission computed tomography の半定量値である specific binding ratio (SBR) が良く相関することを発見した。

OD は神経突起配向の程度を反映すると言

われる定量値であり、この結果は OD が被殻における黒質ドパミン神経終末の変性を評価しうる可能性があることを示している。SWI と同様 Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging による評価は dopamine transporter - single photon emission computed tomography と比較して放射線被ばくもなく、コストも安い。そのため、病勢評価のために繰り返して検査する事が可能となる。パーキンソン病診断だけでなく、病勢評価の客観的なイメージングバイオマーカーとして、今後の臨床応用に期待がもたれる。

この結果は第 43 回日本磁気共鳴医学会大会、第 39 回日本脳神経 CI 学会総会において発表し、現在投稿準備中である。さらにパーキンソン病における Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging の有用性についての総説論文を Expert review of neurotherapeutics 誌に発表した。加えて、本研究課題に関連する結果の成果を The 15th international Parkinson's disease symposium in Takamatsu の招待講演にて発表した。

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1件)

1. Koji Kamagata, Taku Hatano, Shigeki Aoki: What is NODDI and what is its role in Parkinson's assessment?. Expert Review of Neurotherapeutics 01/2016; DOI:10.1586/14737175.2016.1142876
査読あり

[学会発表](計5件)

1. 鎌形慶司、榊原隆次、中塚智也、堀正明、鈴木通真、岸雅彦、露崎洋平、館野冬樹、青木茂樹、寺田一志。磁化率強調像による Lewy 小体病におけるニグロソームの評価：ドパミントランスポーター SINGLE PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY との比較。第 44 回日本神経放射線学会。2015 年 03 月 06 日～2015 年 03 月 07 日。名古屋。
2. Koji Kamagata, Ryuji Sakakibara, Tomoya Nakatsuka, Michimasa Suzuki, Kanako Sato, Masaaki Hori, Shigeki Aoki, Hitoshi Terada. ASNR (American Society of Neuroradiology) 53rd Annual Meeting. April 25 - 30, 2015. Chicago, Illinois.
3. 村田渉、鎌形慶司、波田野琢、奥住文美、堀正明、鈴木通真、下地啓五、濱崎望、佐藤秀二、鶴田航平、中澤美咲、上田亮、服部信孝、青木茂樹、妹尾淳史。NODDI を用いたパーキンソン病における基底

核変性の評価：ドパミントランスポーター
- SINGLE PHOTON EMISSION COMPUTED
TOMOGRAPHY との関連. 第 43 回日本磁気
共鳴医学会大会. 2015 年 09 月 10 日 ~
2015 年 09 月 12 日. 東京.

4. 村田 渉, 鎌形 康司, 波田野 琢, 奥住 文美,
堀 正明, 鈴木 通真, 鶴田 航平, 服部 信孝,
青木 茂樹, 妹尾 淳史. パーキンソン病
における神経変性の評価：NODDI 定量値
と DAT-SINGLE PHOTON EMISSION
COMPUTED TOMOGRAPHY との関連. 第 39
回日本脳神経 CI 学会総会. 2016 年 01
月 29 日 ~ 2016 年 01 月 30 日. 東京.
5. Koji Kamagata. Anatomical Imaging:
DTI and Cortical Thickness Imaging.
The 15th international Parkinson's
disease symposium in Takamatsu (招待
講演)(国際学会). 2016 年 05 月 05 日
~ 2016 年 05 月 07 日. Takamatsu.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鎌形 康司 (KAMAGATA, Koji)
順天堂大学・医学部・助教
研究者番号：60568153

(2) 研究分担者

なし

(3) 研究協力者

堀 正明 (HORI, Masaaki)
順天堂大学・医学部・助教
研究者番号：60568153

吉田 茉莉子 (YOSHIDA, Mariko)
順天堂大学・医学部・非常勤助手
研究者番号：30755525