

令和元年6月19日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19854

研究課題名(和文)革新的拡散MRI技術、神経突起イメージングによるパーキンソン病の病態解明

研究課題名(英文)Elucidation of pathophysiology of Parkinson's disease by neurite orientation dispersion and density imaging

研究代表者

鎌形 康司(Kamagata, Koji)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：60568153

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：拡散MRIによる神経突起イメージングがパーキンソン病(PD)の大脳灰白質変性を鋭敏に検出し、灰白質の神経突起密度や神経突起配向を反映する定量値が運動症状と良く相関することを示した。さらに変性領域は剖検脳の病理進展ステージと良く一致した。拡散MRIによる最先端の脳内ネットワーク解析を用いると、従来法より鋭敏にパーキンソン病における皮質基底核ネットワークの変性を検出できることを報告した。神経突起イメージングを用いてパーキンソン病の運動症状の主因である黒質線条体神経路変性のin vivo評価が可能であることを報告した。以上の研究結果より、PD病理変化の検出に神経突起イメージングは有用と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果により、拡散MRIによる神経突起イメージングがパーキンソン病患者の脳内に起きている病的な変化を患者が生存している状態で検出することが可能であることが示唆された。今後、神経突起イメージングがパーキンソン病患者の治療に対する反応性の評価や早期診断に有用であることが確立されれば、パーキンソン病の新たな治療薬の薬効評価や早期治療の開始に有用であることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this research, we demonstrated the ability of neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) in the in vivo evaluation of the brain in patients with Parkinson's disease (PD). NODDI was able to detect cerebral grey matter degeneration in PD patients, and NODDI parameters of grey matter were also well correlated with motor symptoms score of PD. We also reported that NODDI was able to show the degeneration of nigrostriatal pathways, which is the main cause of PD motor symptoms. In another study, we reported that disruption of cortico-basal ganglia-thalamocortical networks in PD could be detected more sensitively using diffusion-weighted MRI tractography and a multi-shell, multi-tissue (MSMT) constrained spherical deconvolution (CSD) method compared to conventional CSD method. From our research results, NODDI and MSMT-CSD methods are considered to be useful for evaluation of microstructural and neural networks changes of PD's brain.

研究分野：神経放射線

キーワード：パーキンソン病 拡散MRI 神経突起イメージング 灰白質 白質 コネクトーム

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD) 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。PD 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、PD 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。PD は現時点で根治は不可能であるが、適切な対症療法で患者の日常生活動作は大きく改善するため、PD 診断を的確に行うことは重要である。また、PD の主因となるドパミン産生ニューロンの死滅を防ぎ、遅らせることを目的とした神経保護治療の開発や iPS 細胞を用いた再生医療の研究も進行しており、パーキンソン病の早期診断は今後より重要となる。

PD 診断のゴールドスタンダードは病理診断であり、その特徴は シヌクレインを主成分とする Lewy 関連病理の神経系への沈着である。Lewy 関連病理として神経細胞に沈着する Lewy 小体がよく知られるが、最早期の Lewy 関連病理として神経突起に Lewy neurite や pale neurite と呼ばれる凝集体が見られ、神経突起に構造変化を起こす。ただし、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、Diffusion tensor imaging (DTI)、Diffusional kurtosis imaging (DKI) など新たな拡散 MRI 技術によって、PD の微細な病理変化を in vivo で非侵襲的に捉えることが徐々に可能となってきている。実際に症例数は少ないが DTI により黒質変性の定量を行うことで、PD 群と健常群を完全に群別したという報告や拡散テンソルの発展形である DKI により DTI に勝る PD 診断能が得られたという報告も見られる。我々も DTI により、PD 患者における帯状束の白質障害を報告し、認知機能症状と変性の程度が相関することを報告した (Kamagata K, et al. AJNR 2012)。さらに DKI を用いることで PD における帯状束変性をより感度・特異度良く検出することが可能であった (Kamagata K, et al. Magnetic Resonance Imaging 2014)。しかし、DTI/DKI は日常臨床におけるルーチン検査や介入研究の一部として用いるには十分な診断正確性を達成できていないのが現状である。

近年、拡散 MRI 解析手法の一つとして、neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) という手法が提案され、神経突起の密度や神経突起配向を推定することが可能となり、非侵襲的な in vivo 神経突起イメージングとして注目を集めている。

NODDI は一つのボクセルに神経突起成分、神経突起外成分、脳脊髄液成分の三つのコンパートメントを想定することで、神経突起密度や神経突起配向の程度を定量化することができる。PD では病理の最早期病変である Pale neurite, Lewy neurite が神経突起に凝集し神経突起に形態変化を生じさせるため、その変化を NODDI を用いて検出できれば、PD の早期診断を可能とすることが期待される。実際に我々はパーキンソン病患者における予備的な検討を行い、黒質・基底核の変性を検出、変性の程度が罹病期間や運動症状スコアなどと有意相関することを報告した (2014 年 MRI 学会)。

我々の本研究の目的は 神経突起イメージングを主とした multimodal neuroimaging を用いた包括的な評価を行うことで PD の早期診断を可能とする in vivo イメージングバイオマーカーを創出すること である。

2. 研究の目的

革新的な拡散 MRI 技術である 神経突起イメージングにより PD の最早期病理変化と言われ る神経突起構造の変化を早期に非侵襲的に捉え、3DT1 強調像や neuromelanin imaging など他の MRI 技術やドパミントランスポーター SPECT を組み合わせた multimodal neuroimaging により、PD に特異的な微細形態変化を包括的に評価し、PD の早期診断、発症前診断を可能とするための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。

3. 研究の方法

当院を受診した PD 患者、健常対照者を対象に神経突起イメージング、DTI、DKI、ASL、3DT1 強調像、ドパミントランスポーター SPECT を撮像してデータを蓄積する。既に数十例のデータ蓄積があるため、画像解析も並行して行う。具体的な検討項目は以下のとおりである。

- 1) 神経突起密度・配向、白質・灰白質変性の定量
- 2) 脳灰白質・白質容積、皮質厚測定、
- 3) 黒質線条体ドパミンニューロンの評価、
- 4) 解析により得られた定量値と神経心理学試験や一般的な PD の重症度との相関解析、
- 5) PD に特異的な機能・形態変化を特定し、バイオマーカーを創出。

順天堂医院を受診した PD 患者と健常対象者に対し文書による同意を得た上で、3T MRI により神経突起イメージング、DTI、DKI、neuromelanin imaging、Arterial spin labeling (ASL)、3DT1 強調像の撮像及びドパミントランスポーター SPECT 撮像を行う。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 FMRIB Software Library 4.1.5 (FSL) で提供されている TBSS

(Smith et al., 2006)、Freesurfer を用いて画像解析を行う。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)、 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 PD の重症度のデータも収集する。

具体的な解析項目は上記概要や前項にもあるように

i. 得られた拡散 MRI データから神経突起イメージング、DTI、DKI 解析を行い、特異的な灰白質・白質変性を定量評価し、神経突起密度・配向のばらつきの程度をはじめとした大脳灰白質・白質の微細な構造変化を検出する。

ii. neuromelanin imaging 解析により、黒質と青斑核のメラニン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、PD 群に特異的な萎縮を評価する。

VBM には最新解析法である DARTEL、freesurfer を利用し、精度の高い結果を求める。

iv. ASL により、PD 群と健常対照群の間で群間比較を行い、PD 患者に特異的な脳血流・代謝の低下部位を検出する。

v. ドパミントランスポーターSPECT により、黒質線条体系ドパミンニューロン機能を PD 群、健常対照群で比較検討する。

4. 研究成果

拡散 MRI による神経突起イメージングと従来の MRI を用いた灰白質評価手法のゴールドスタンダードである voxel based morphometry (VBM) による灰白質容積評価、surface-based cortical thickness analysis (SBCT) による皮質厚評価も併せて行った結果、パーキンソン病群と正常群の間に灰白質容積、皮質厚には有意な変化は見られなかったが、神経突起イメージング解析ではパーキンソン病群において、**灰白質における神経突起密度、神経突起配向を示す定量値が有意に低下していることを発見した (Kamagata K, et al. Hum brain mapp 2017)**。加えて、それらの定量値変化はパーキンソン病における**運動症状スコアと有意相関**が見られた。パーキンソン病では シヌクレインと呼ばれるタンパク質が灰白質をはじめ神経系に広く異常蓄積することが知られ、パーキンソン病における神経変性と密接に関連することが知られている。従来の報告でも MRI を用いた灰白質評価手法のゴールドスタンダードである VBM, SBCT ではパーキンソン病の灰白質変性を検出できないことが多く、パーキンソン病における灰白質変性を感度良く検出できる in vivo imaging 技術は存在しなかった。この研究結果は**神経突起イメージングがパーキンソン病における灰白質変性を鋭敏に検出することができることを示しており、神経突起イメージングはパーキンソン病の早期診断、疾患重症度評価の in vivo imaging marker となりうる可能性があると考えられた。**

加えて、拡散 MRI による神経突起イメージングを用いてパーキンソン病の運動症状の主因である黒質線条体神経路変性の in vivo 評価を行った。トラクトプロファイル法を利用し、**黒質線条体神経路遠位部で特に神経突起密度反映する定量値がパーキンソン病群で有意に低下**することを見出し、運動症状や罹病期間と有意に相関することを示した。この結果についても、論文化した (*Christina A, Kamagata K, et al. Parkinsonism & Related Disorders 2018*)。

さらに拡散 MRI による最先端の脳内ネットワーク解析を用いると、従来法より鋭敏にパーキンソン病における皮質基底核ネットワークの変性を検出できることを報告した (*Kamagata K, et al. NeuroImage: Clinical*)。

最終年度は、パーキンソン病で比較的早期に病理変化が生じる帯状束の変性を神経突起イメージングを用いて評価し、帯状束前方より変性が生じること、軸索密度の変化よりも軸索配向分散の変化が早期に生じうることを示した (鎌形ら、第 46 回日本磁気共鳴医学会大会)。加えて、神経認知精神障害を有するパーキンソン病患者における白質微細構造変性の評価に神経突起イメージングが有用であることを報告した (アンディカ、鎌形ら、第 46 回日本磁気共鳴医学会大会)。現在これらの研究結果の論文準備中である。

以上の研究結果より、パーキンソン病の病理変化の検出に神経突起イメージングは有用であり、パーキンソン病の疾患進行のマーカーとしても有望と考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 3 件)

1. [Kamagata, K.](#), Zalesky, A., Hatano, T., Ueda, R., Di Biase, M.A., Okuzumi, A., Shimoji, K., Hori, M., Caeyenberghs, K., Pantelis, C., Hattori, N., Aoki, S., 2017. Gray Matter Abnormalities in Idiopathic Parkinson's Disease: Evaluation by Diffusional Kurtosis Imaging and Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging. Hum Brain Mapp.
2. Andica, C., [Kamagata, K.](#), Hatano, T., Okuzumi, A., Saito, A., Nakazawa, M., Ueda, R., Motoi, Y., Kamiya, K., Suzuki, M., Hori, M., Kumamaru, K.K., Hattori, N.,

Aoki, S., 2018. Neurite orientation dispersion and density imaging of the nigrostriatal pathway in Parkinson's disease: Retrograde degeneration observed by tract-profile analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 51, 55-60.

- 3 . Kamagata, K., Zalesky, A., Hatano, T., Di Biase, M.A., El Samad, O., Saiki, S., Shimoji, K., Kumamaru, K.K., Kamiya, K., Hori, M., Hattori, N., Aoki, S., Pantelis, C., 2018. Connectome analysis with diffusion MRI in idiopathic Parkinson's disease: Evaluation using multi-shell, multi-tissue, constrained spherical deconvolution. *Neuroimage Clin* 17, 518-529.

[学会発表](計13件)

- 1 . Koji Kamagata, Kouhei Tsuruta, Taku Hatano, Keigo Shimoji, Masaaki Hori, Ayami Okuzumi, Misaki Nakazawa, Syo Murata, Ryo Ueda, and Shigeki Aoki. Evaluation of gray matter degeneration in Parkinson's disease by using neurite orientation dispersion and density imaging: Analysis by gray matter-based spatial statistics. ISMRM 24rd Annual Meeting & Exhibition(国際学会). 2016年05月07日~2016年05月13日. Singapore
- 2 . Misaki Nakazawa, Christina Andica, Koji Kamagata, Ryo Ueda, Sho Murata, Taku Hatano, Ayami Okuzumi, Osamu Abe, Michimasa Suzuki, Masaaki Hori, Kanako Kumamaru, Nobutaka Hattori, Shigeki Aoki. Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI) of Nigrostriatal Pathway in Parkinson Disease. 第44回日本磁気共鳴医学会大会. 2016年09月09日~2016年09月11日. 埼玉
- 3 . 鎌形 康司. Advances in MRI biomarkers for diagnosing dementia. 第52回日本医学放射線学会秋季臨床大会(招待講演). 2016年09月16日~2016年09月18日. 東京.
- 4 . 鎌形康司. MRIにおける脳機能イメージの進歩:脳神経回路網の側面から. 第33回 Brain function imaging conference(招待講演). 2017年. 東京.
- 5 . 鎌形康司. 拡散MRIの新しいポテンシャル:コネクトーム応用を中心に. 第45回日本磁気共鳴医学会大会(招待講演). 2017年. 栃木.
- 6 . 鎌形康司. Diffusion MRI in Parkinson's disease. AIMS Neuro Imaging 2017(招待講演). 2017年. 東京.
- 7 . Kamagata K., Okuhata S, Hatano T, Ida K, Ogawa T, Takashige H, Oyama G, Shimo Y, Andica C, Hori M, Kobayashi T, Hattori N, Aoki S. FOD clusteringとNODDI profile解析を用いたパーキンソン病における帯状束変性の評価. 第46回日本磁気共鳴医学会大会. 2018年. 石川.
- 8 . Christina Andica, Koji Kamagata, Taku Hatano, Asami Saito, Yuki Takenaka, Akifumi Hagiwara, Takashi Ogawa, Genko Oyama, Yasushi Shimo, Masaaki Hori, Nobutaka Hattori, Shigeki Aoki. 神経認知精神障害を有するパーキンソン病患者における白質微細構造変性の評価. 第46回日本磁気共鳴医学会大会. 2018年. 石川.
- 9 . 鎌形康司、吉岡直紀、波田野琢、内田航、Christina Andica、大山彦光、下泰司、梅村敦、堀正明、服部信孝、青木茂樹. 深層学習を用いた脳幹構造による進行性核上性麻痺とパーキンソン病の鑑別. 第48回神経放射線学会. 2019年2月. 久留米.
- 10 . 鎌形康司、大塚裕次郎、波田野琢、倉持麻奈、Christina Andica、大山彦光、下泰司、梅村敦、堀正明、服部信孝、青木茂樹. Deep Learning with Convolutional Networks for Segmentation of substantia nigra on Neuromelanin MRI. 第48回神経放射線学会. 2019年2月. 久留米.
- 11 . 鎌形康司. Nigrosome-1の視覚化と神経メラニンイメージング. 第17回TNR倶楽部(招待講演). 2018年. 東京.
- 12 . 鎌形康司. Connectome Analysis. 第58回日本核医学会学術総会シンポジウム8(招待講演). 2018年. 沖縄.
- 13 . 鎌形康司. 新たな拡散MRIのポテンシャル. 第42回日本脳神経CI学会シンポジウム2:神経放射線最先端診断技術(招待講演). 2019年3月. 東京.

[図書](計1件)

- 1 . 鎌形 康司, 波田野 琢, 青木 茂樹. Annual Review 神経 パーキンソン病と MRI. 2016.

[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：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究分担者
なし

(2)研究協力者
研究協力者氏名：堀 正明
ローマ字氏名：HORI, masaaki
研究協力者氏名：アンディカ クリスティナ
ローマ字氏名：ANDICA, christina

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。