

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 3月31日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591340

研究課題名（和文）アルツハイマー病発症前診断のためのマルチパラメトリックMRIの開発

研究課題名（英文）Development of multi-parametric MRI for preclinical diagnosis of Alzheimer's disease

研究代表者

吉浦 敬 (YOSHIURA TAKASHI)

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：40322747

研究成果の概要（和文）：

アルツハイマー病（AD）およびその前駆状態である軽度認知障害（MCI）の診断のために、MRIによる脳形態画像、ASL 灌流画像および拡散テンソル画像を組み合わせた、新しい手手法を研究した。脳形態画像により MCI における早期の異常を検出できた。ASL と形態画像を組み合わせることで、それぞれ単独による場合に比べ、より高い精度で AD を診断できることを明らかにした。海馬における AD の早期異常を検出するための、高分解能拡散テンソル画像法を開発した。

研究成果の概要（英文）：

We revealed early morphological changes in gray and white matter in mild cognitive impairment using voxel-based morphometry (VBM). We developed a novel multi-parametric method by combining VBM and ASL, and showed that our method is superior to each method alone in diagnosing AD. In addition, we developed a high-resolution diffusion tensor imaging method to detect early AD pathology in the hippocampus.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：神経放射線診断学

科研費の分科・細目：放射線科学

キーワード：脳・神経、脳神経疾患、MRI、アルツハイマー病、軽度認知障害、認知症

### 1. 研究開始当初の背景

高齢化の進行とともに、日本国内におけるアルツハイマー病（AD）患者数は急速に増加しており、ADの診断・治療方法の確立は、社会的な急務となっている。ADの治療薬の開発が急がれる中、早期診断はますます重要な意味をもつこととなってきた。特に、記憶力障害はあるが、他の認知機能は概ね保たれており、日常生活に支障を来していない、軽度認知

障害（mild cognitive impairment, MCI）と呼ばれる状態は、ADの前駆状態を含むと考えられ、毎年10-15%の割合でADに移行するとされている。しかし、MCIの中にもADに移行しない群（non-converter）があり、移行する群（converter）と区別される。MCIの中からconverterを選別し、早期に適切な治療を開始することができれば、治療の有効性を高められるものと考えられる。画像によるAD

の診断は、これまで萎縮の検出に基づく形態的な手法が主流であったが、その精度は不十分であった。研究代表者は MRI による AD の診断の研究に取り組み、拡散強調画像による皮質下白質変性の検出、arterial spin labeling (ASL) による脳血流量測定 of 異常に検出により、より高い診断能を得られることを明らかにしてきた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、次の2つである：(1) 脳の形態、拡散、血流という3つのMRI画像パラメータを統合的に評価する新しい画像解析法(マルチパラメトリックMRI)を開発する。(2) それにもとづいて、MCIの検出とそのアルツハイマー病(AD)への移行を予測する最適な方法を検討する。

## 3. 研究の方法

### (1) 形態画像によるADおよびMCI診断法の確立

Voxel-based morphometry (VBM) と呼ばれる画像統計解析法を用いて、ADやMCIを診断する方法を確立する。そのためにも、VBMの最適な解析法を検討する。また、健常者とMCI患者をVBMにより比較し、異常部位を同定する。

### (2) ASLとVBMを組み合わせたAD、MCIの高精度診断法の開発

ASLによる脳血流量測定 of 大きな問題点として、主幹動脈の狭窄や閉塞がある場合に、脳血流量測定が不正確になることが挙げられる。この問題点を克服するために、multiple delay time sampling と呼ばれる手法に基づくASLを利用する。そこでまず、ポジトロンCT (PET) を gold standard にして、このASL法による脳血流量測定 of 精度を検討する。次に、ASLによる脳血流量測定とVBMによる形態測定を組み合わせることで、ADやMCIをより高い精度で診断する方法を開発する。

### (3) 高分解能拡散テンソル画像を用いた海馬内の微小構造異常にもとづくADの早期診断法の開発

これまで、拡散テンソル画像を用いて、大脳皮質下白質の微小構造異常に基づくADの診断法を研究してきた。より早期のADの診断を目指して、ADで最初に病理学的異常が生じる海馬の微小構造の異常を検出するための、高分解能拡散テンソル画像法を開発する。

## 4. 研究成果

### (1) 形態画像によるADおよびMCI診断法の確立

VBMは、modulationを行わない灰白質濃度の解析と、modulationを行うことで得られる灰白質体積の解析の両者を、それぞれ全脳による正規化(global normalization)を加えて

行う場合と加えずに行う場合の、計4種類の解析法で行い、診断能を比較した。その結果、灰白質濃度による解析は、灰白質体積による解析に比較して、診断能が高いことが分かった。global normalizationの有無の影響はみとめなかった。(論文4)

最適化されたVBMによる検討で、MCIでは、両側海馬傍回に加え、側頭葉内のlong association fiberに初期の形態異常が生じることが分かった。(発表14)

### (2) ASLとVBMを組み合わせたAD、MCIの高精度診断法の開発

Multiple delay time samplingによるASLとPETによる脳血流量を、脳主幹動脈狭窄・閉塞性疾患患者において比較した結果、絶対値では中等度の相関( $r=0.52$ )、相対値では良好な相関( $r=0.69$ )をみとめ、特に相対値の評価では、信頼性が高いことが明らかになった。(論文2)

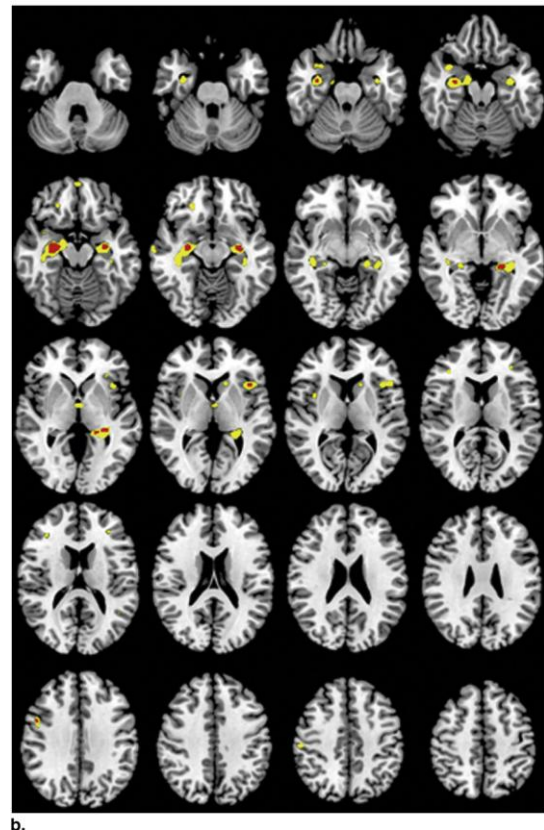
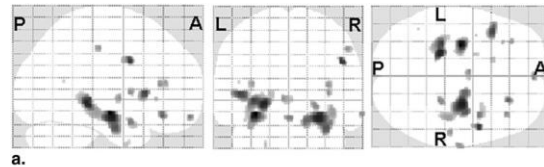


図1 : Voxel-based morphometryにより検出されたAD患者の脳容積減少部位。両側海馬を中心に分布している。

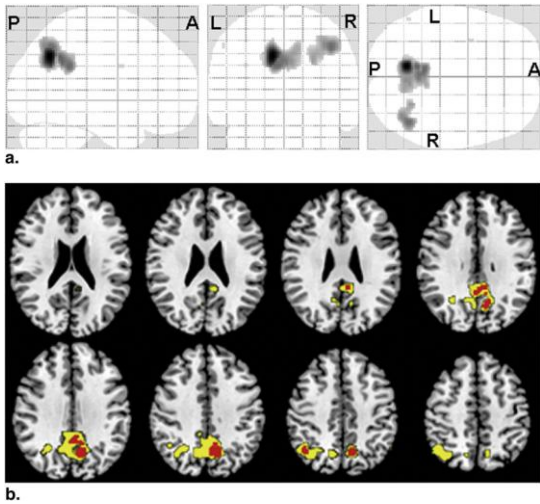


図2 : ASL により検出された AD 患者の脳血流量低下部位。両側楔前部や後部帯状回を中心に分布している。

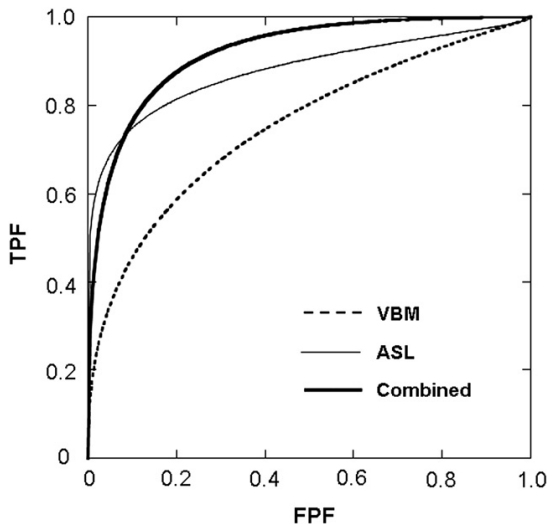


図3 : VBM 単独、ASL 単独および両者を組み合わせた場合の AD の診断能の比較。2つを組み合わせることで、それぞれ単独の場合に比べ、高い精度で診断できる。

ASL による脳血流量測定と VBM による脳形態評価を組み合わせた場合、それぞれ単独による場合に比べ、より高い精度で健常者と AD 患者を判別できることが明らかになった。(論文 5、図 1-3)

(3) 高分解能拡散テンソル画像を用いた海馬内の微小構造異常にもとづく AD の早期診断法の開発

Small field-of-view法と呼ばれる新しいMRI撮影法を応用して、面内空間分解能1mm以下の高分解能拡散テンソル画像を開発した。これを用いて、まず、健常者の海馬内の皮質内微

小構造の解析を行った。その結果、subiculumでは他の皮質領域に比較して、mean diffusivity (MD) が低く、fractional anisotropyが高いことが分かった。(発表2) また、AD患者では、嗅内野皮質内のMDと皮質下白質内のMDには、有意な正の相関 ( $r=0.43$ ) がみとめられた。このことから、これまで知られていた白質内微小構造異常に対応する皮質内微小構造の異常を高分解能拡散テンソル画像で検出できることが分かった。

#### 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 7 件)

1. Tokunaga C, Arimura H, Ohara T, Yamashita Y, Kobayashi K, Magome T, Nakamura Y, Honda H, Hirata H, Ohki M, Toyofuku H. Automated measurement of three-dimensional cerebral cortical thickness in Alzheimer's patients using localized gradient vector trajectory in fuzzy membership maps. J Biomed Sci Eng 6:327-336, 2013 査読あり
2. Kamano H, Yoshiura T, Hiwatashi A, Abe K, Togao O, Yamashita K, Honda H. Arterial spin labeling in patients with chronic cerebral artery stenooclusive disease: correlation with (15)O-PET. Acta Radiol 54(1):99-106, 2013 査読あり
3. 樋渡 昭雄、吉浦 敬、梶尾 理、山下 孝二、菊地 一史、本田 浩. DWI と ASL を中心とした頭部機能 MRI 診断の臨床的有用性. INNERVISION 25 (9):2-5, 2011 査読なし
4. Dashjamts T, Yoshiura T, Hiwatashi A, Togao O, Yamashita K, Ohyagi Y, Monji A, Kamano H, Kawashima T, Kira J, Honda H. Alzheimer's disease: diagnosis by different methods of voxel-based morphometry. Fukuoka Igaku Zasshi 103(3):59-69, 2012 査読あり
5. Dashjamts T, Yoshiura T, Hiwatashi A, Yamashita K, Monji A, Ohyagi Y, Kamano H, Kawashima T, Kira JI, Honda H. Simultaneous arterial spin labeling cerebral blood flow and morphological assessments for detection of Alzheimer's disease. Acad Radiol 18(12):1492-1499, 2011 査読あり
6. Yoshiura T, Hiwatashi A, Yamashita K, Ohyagi Y, Monji A, Takayama Y, Kamano H, Kawashima T, Kira JI, Honda H. Deterioration of abstract reasoning

ability in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: correlation with regional grey matter volume loss revealed by diffeomorphic anatomical registration through exponentiated Lie algebra analysis. Eur Radiol 21(2):419-425, 2011 査読あり

7. Kumazawa S, Yoshiura T, Honda H, Toyofuku F, Higashida Y. Partial volume estimation and segmentation of brain tissue based on diffusion tensor MRI. Med Phys 37(4):1482-1490, 2010 査読あり

[学会発表] (計 23 件)

1. 徳永千晶、有村秀孝、吉浦 敬、他. 3. OT T1強調画像を用いたアルツハイマー病のための3次元大脳皮質厚自動計測システムの開発 第7回九州放射線医療技術学術大会 平成24年11月24日 長崎市
2. Yoshiura T et al. In-vivo detection of intracortical myelinated fibers in hippocampal formation: submillimeter resolution diffusion tensor imaging compared with histological findings. ISMRM 20th Annual Meeting & Exhibition May 7, 2012 Melbourne, Australia
3. 吉浦 敬 他. 高分解能拡散テンソル画像による皮質内有髄線維の評価 第71回日本医学放射線学会学術集会 平成24年4月14日 横浜市
4. 吉浦 敬. Alzheimer's disease: diagnosis by different methods of voxel-based morphometry 第11回TNR倶楽部 平成24年3月10日 東京都
5. 吉浦 敬. 神経領域の3T MRI 広がる応用 第3回大分ラジオロジーミーティング 平成24年2月17日 別府市
6. Yoshiura T. Multi-parametric MR imaging of dementia. 第39回日本磁気共鳴医学会 平成23年9月30日 北九州市
7. 吉浦 敬 他. 拡散テンソル画像による皮質内有髄線維の評価 第39回日本磁気共鳴医学会 平成23年9月30日 北九州市
8. Dashjants T, Yoshiura T, et al. Alzheimer's disease: diagnosis by different methods of voxel-based morphometry. 第70回日本医学放射線学会学術集会平成23年5月9-20日 Web開催
9. Kumazawa S, Yoshiura T et al. A Development of a novel partial volume brain tissue segmentation method based on diffusion tensor MR imaging data using multi-tensor model. European

Congress of Radiology 2012 Mar 3, 2012 Vienna, Austria

10. Yamashita Y, Arimura H, Yoshiura T et al. Computer-aided classification system for Alzheimer's disease based on functional image features of arterial spin labeling cerebral blood flow. 97<sup>th</sup> Scientific Assembly and annual Meeting of Radiological Society of North America Nov 28, 2011 Chicago, USA
11. Araki S, Arimura H, Yoshiura T et al. A novel segmentation method for three-dimensional hippocampal regions based on Bayes' theorem and probabilistic atlases: development and application to Alzheimer's disease. 97<sup>th</sup> Scientific Assembly and annual Meeting of Radiological Society of North America Nov 28, 2011 Chicago, USA
12. Yoshiura T et al. High-resolution diffusion-tensor imaging: detection of intracortical myelinated fibers in the medial temporal lobe. 97<sup>th</sup> Scientific Assembly and annual Meeting of Radiological Society of North America Nov 28, 2011 Chicago, USA
13. Kumazawa S, Yoshiura T et al. Brain tissue segmentation for diffusion tensor imaging (DTI) data using multi-tensor estimation. ISMRM 19th Annual Meeting & Exhibition May 10, 2011 Montreal, Canada
14. Dashjants T, Yoshiura T, et al. MR morphometric analysis with advanced non-linear registration reveals early white matter degeneration in individuals with mild cognitive impairment. European Congress of Radiology 2011, Mar 5, 2011, Vienna, Austria
15. Yoshiura T. MR imaging of Alzheimer's disease. The 1st Catholic University-Kyushu University Radiology International Symposium Feb 12, 2011 Seoul, Korea
16. Yoshiura T et al. MR diagnosis of Alzheimer's disease: voxel-based morphometry with advanced non-linear registration algorithm versus arterial spin labeling blood flow measurement. 96<sup>th</sup> Scientific Assembly and annual Meeting of Radiological Society of North America Dec 1, 2010 Chicago, USA
17. 吉浦 敬. Arterial spin labelingによ

- る脳灌流画像 第12回沖縄血管病態研究会 平成22年11月12日 宜野湾市
18. 吉浦 敬. 脳の拡散強調画像・灌流画像最近の研究から 第66回秋田脳神経画像研究会 平成22年10月8日 秋田市
  19. 吉浦 敬 他. 海馬体の高分解能拡散テンソル画像：正常像の検討 第38回日本磁気共鳴医学会 平成22年10月1日 つくば市
  20. 吉浦 敬. 脳MRIよかろうもん 第247回関西NR勉強会・学術講演会 平成22年8月7日 豊中市
  21. Yoshiura T et al. Degeneration of subcortical white matter in Alzheimer's disease: atlas-based mapping and its diagnostic utility based on multivariate model. ISMRM 18th Annual Meeting & Exhibition May 6, 2010 Stockholm, Sweden
  22. Yoshiura T et al. Deterioration of abstract reasoning ability in MCI and Alzheimer's disease: correlation with local gray matter volume loss using DARTEL VBM analysis. ISMRM 18th Annual Meeting & Exhibition May 6, 2010 Stockholm, Sweden
  23. 吉浦 敬 他. Alzheimer病における皮質下白質の拡散異常：定量的マッピングと診断への応用 第69回日本医学放射線学会学術集会 平成22年4月5日 横浜市

[図書] (計2件)

- ① 吉浦 敬、樋渡 昭雄、山下 孝二、鎌野 宏礼、高山 幸久、永尾 英毅、本田 浩. 知っておきたい認知症の臨床と画像 pp.1361-1367 金原出版株式会社 2010
- ② 吉浦 敬. 見て診て学ぶ 認知症の画像診断 pp.412-418 永井書店 2010

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉浦 敬 (YOSHIURA TAKASHI)  
九州大学・医学研究院・准教授  
研究者番号：40322747

(2) 研究分担者

本田 浩 (HONDA HIROSHI)  
九州大学・医学研究院・教授  
研究者番号：90145433

樋渡 昭雄 (HIWATASHI AKIO)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号：30444855

山下孝二 (YAMASHITA KOJI)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号：80546565

樽尾 理 (TOGAO OSAMU)  
九州大学・医学研究院・助教  
研究者番号：10452749  
(H23→H24)

大八木 保政 (OHYAGI YASUMASA)  
九州大学・医学研究院・准教授  
研究者番号：30301336

門司 晃 (MONJI AKIRA)  
九州大学・大学病院・講師  
研究者番号：00294942  
(H22→H23)

小原 知之 (OHARA NORIYUKI)  
九州大学・医学研究院・助教  
研究者番号：20623630  
(H24)

有村 秀孝 (ARIMURA HIDETAKA)  
九州大学・医学研究院・准教授  
研究者番号：20287353

熊澤 誠志 (KUMAZAWA SEIJI)  
九州大学・医学研究院・講師  
研究者番号：50363354