

令和元年6月18日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09348

研究課題名(和文) 安静時fMRIを用いた前臨床期アルツハイマー病画像バイオマーカーの開発

研究課題名(英文) Resting state functional MRI as imaging biomarker for preclinical Alzheimer disease

研究代表者

林 俊宏 (Toshihiro, Hayashi)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：60505890

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病(AD)は認知症の発症に10年以上先行する前臨床期より病理過程が始まっている。その病理過程を修飾する治療法の開発には、無症状の状態での前臨床期ADの病態を評価するバイオマーカーが必要である。その1つとして安静時fMRIによる脳の大域的神経結合(コネクティビティ)が期待されている。安静時fMRIは非侵襲的で経時的観察が出来る利点があるが、コネクティビティの信号は小さく、さらに撮像中の体動や呼吸・心拍などによる生理学的雑音の混入があるので、その対応が重要である。本研究は生理学的雑音に対処出来る強力な画像前処理や生理学的雑音に堅牢な信号の抽出方法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

安静時fMRIによる脳の大域的神経結合(コネクティビティ)はアルツハイマー病を始めとする神経精神疾患の病態を評価する研究手法として急速に普及してきた。しかしコネクティビティに関連する微弱な信号を多くの生理学的ノイズのなかから抽出する必要がある。特に高齢者は撮像中の体動が若年者よりも大きくノイズの混入も多いため、強力な画像前処理が必要となる。本研究はそれに対応しうる解析方法を開発した。安静時fMRIが非侵襲的で経時的観察が出来るバイオマーカーとして確立すれば、神経精神疾患の治療薬開発に有用と期待する。

研究成果の概要(英文)：Pathological changes of Alzheimer's disease precede onset of clinical symptoms by more than ten years. Biomarkers for the disease progression are requisite for any disease-modifying therapeutic trials on preclinical Alzheimer's disease, because no clinical symptoms are noted at that stage. Functional connectivity of large-scale brain networks, especially default mode network, is known to be affected even at the preclinical stage. Functional connectivity on resting state functional MRI is one of candidate biomarkers, which is noninvasive and suitable for longitudinal observation. However, connectivity signals, which are small, are overlaid by physiological noises such as respiratory and cardiac cycles and motions. The current research developed preprocessing methods to deal with artefacts from physiological noises and extract robust signals for connectivity analyses.

研究分野：神経内科学

キーワード：神経機能画像法 アルツハイマー病

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病(AD)の病理過程は認知症発症に10年以上先行する老人斑(アミロイド蓄積)から始まり、一部の症例は数年後に記憶障害を呈する軽度認知障害(MCI)となり、その約半数は3年程度でAD認知症に至る。AD認知症に対するワクチン療法など根本療法治験の失敗から認知症はADのエンドステージで根本治療の標的としては遅いと考えられるに至った。それを受けて、2011年に改訂されたNIA/AAのAD診断基準では、AD認知症・MCIのさらに早期として、前臨床期ADが新たに定義された(Sperling, *Alzheimers Dement* 2011)。前臨床期ADに適した病態・進行度の定量的評価法開発はAD根本療法実現への喫緊の課題である。前臨床期ADは定義上無症候であり、病態評価はバイオマーカーに依存する。前臨床期ADの軽微な神経細胞機能障害・神経細胞障害を客観的かつ定量的に評価しうる方法論として安静時fMRIが中核的なバイオマーカーとして注目されている(Sperling, *Alzheimers Dement* 2011)。画像検査ではアミロイドPET陽性が前臨床期ADの必要条件であるが、病初期にアミロイド蓄積はほぼ飽和するため進行度の定量的評価には向かない。MCIからADへの進行度の画像評価法として確立した構造MRIは、前臨床期ADでは脳萎縮が僅かなため感度に劣ると考えられる。

安静時fMRIとは、認知課題を行わず安静時を撮像したfMRIにおいて、BOLD信号の内因性ゆらぎが関連のある脳領域間で時間的相関関係を示す(Biswal et al. *MRM* 1995)ことを利用して、大域的脳ネットワークの機能的神経結合(functional connectivity)を評価する手法である。申請者らはその神経基盤を麻酔下サルをモデルとして研究し、安静時fMRIで大域的脳ネットワークのみならず局所的な中域的脳ネットワークの情報も抽出可能であることを示し(Hayashi et al, *SFN* 2007)、さらに脳内トレーサー注入で調べた解剖学的神経結合の強度に機能的神経結合は相関することを示した(Hayashi et al, in preparation)。AD認知症に関してはdefault mode network (DMN)という楔前部・後部帯状回、内側前頭葉、外側頭頂葉からなる大域的脳ネットワークの同期性活動低下が示されたのが始まりである(Greicius et al, *PNAS* 2004)。最近AD認知症やMCIの病期とDMN低下程度の関連性が報告され、(Petrella et al, *Neurology* 2011)、さらに前臨床期ADにおいてもアミロイド非蓄積高齢者と比べてDMNの機能的神経結合が低下することが示された(Hedden et al, *J Neurosci* 2009; 林 2011)。しかし高い注目度にも関わらず、前臨床期ADを対象とした安静時fMRI研究でのポジティブな結果は少数にどどまり、その評価は未だ確定していない。その解析もDMN全体の同期性活動の低下を示したのみの単純なものが殆どであり解析法も十分に確立していない。さらに、2004年に開始されたアルツハイマー病の大規模臨床観察研究である米国のアルツハイマー病神経画像戦略(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; ADNI)では2010年より安静時fMRIが採用されたが、安静時fMRIの有望な結果はまだ出版されていない。従って、前臨床期ADを対象とした安静時fMRIの解析法の確立は当分野の非常にプライオリティの高い研究テーマである。

2. 研究の目的

本研究計画は、アルツハイマー病の大規模臨床観察研究である米国のアルツハイマー病神経画像戦略(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; ADNI)において取得された安静時fMRIのデータを用いて、ロバストな前臨床期ADの画像バイオマーカー開発を目指すものである。申請者のADNIデータを用いた予備実験の結果も踏まえて、その要因として以下の3つに注目した。

1. 高齢者の撮像中の体動の大きさ
 2. 典型的な解析で用いるdefault mode network (DMN)の機能的神経結合への雑音の混入しやすさ
 3. 臨床期ADにおいて3割にも上る非典型ADなどの亜分類による層別化の必要性
- これらを踏まえて、ロバストな前臨床期ADの画像バイオマーカー開発を達成するには、それぞれ以下の3つの要素を解決することが重要であると考えた。

高齢者に特化した体動ノイズに対処する強力な画像前処理

ノイズにロバストな関心領域設定と統計解析法

前臨床期ADの病態に即した関心領域設定と新指標の開発

初年度は、fMRIデータのノイズプロパティ分析を主に行うことにより一番主要なノイズ源であるの問題を解決し、の問題への足がかりを築く。次年度以降は、DMNに残存するノイズを精査しての最適化を行い、その後最近の病理学的研究で示された3割にも上る非典型的亜病型(Whitwell et al, *Lancet Neurol* 2012)も対応しうる関心領域を設定する。そして起点相関法を用いた機能的神経結合を求めて、亜病型に即した加重を用いた指標を開発して、前臨床期ADの画像バイオマーカーとして従来のDMN由来の指標との優劣を比較する。

3. 研究の方法

本研究計画では、前臨床期ADの画像バイオマーカーとして安静時fMRIの解析方法を開発する。米国ADNI研究の公開データを用いて、以下の課題を解決する。

高齢者に特化した体動ノイズに対処する強力な画像前処理

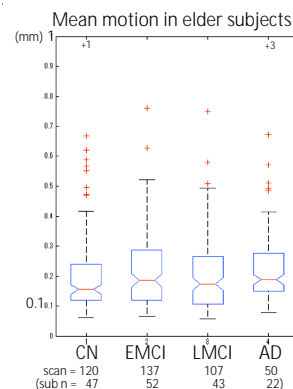
ノイズにロバストな関心領域設定と統計解析法

前臨床期ADの病態に即した関心領域設定と新指標の開発

最後に、起点相関法を用いて設定した関心領域における機能的神経結合度の指標を求め、それに基づいた健常高齢者と前臨床期ADの判別分析を行い、従来指標との優劣を検討する。

4. 研究成果

高齢者の安静時fMRIデータは、高齢者の撮像中の体動が若年者と比較して多くて大きい為、画像にアーティファクトが入るのが解析の支障となっている。高齢者に特化した体動ノイズに対処する強力な画像前処理を行うために、fMRIデータのノイズプロパティ分析を行い、動作補正の剛体運動パラメータを用いたリグレッションと、スパイク的な体動を示したスキャンに対するリグレッションを行い、さらに独立成分分析を用いた体動を含めたアーティファクトのコンポーネントの選択的除去を行うシステムを構築した。また、前臨床期アルツハイマーでは、楔前部・後部帯状回を中心とするデフォルトネットワークの機能的神経結合度の低下が安静時fMRIにて観察される主な所見であるが、病態に即した正確な評価のためには機能的神経結合度も亜病型ごとに異なる関心領域を設定する必要があり、先行研究の結果を参考に関心領域を設定し、安静時fMRIの部分データを用いた解析を行い、病態に即した加重係数を加味した指数の妥当性を検討している。また従来のデフォルトネットワーク由来の指標との優劣を比較検討している。さらに、パーセレーションマップに基づく全脳コネクティビティマトリックスを用いた探索的解析も行っている。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計8件)

1. Katsuse, K., Kurihara, M., Sugiyama, Y., Kodama, S., Takahashi, M., Momose, T., Yumoto, M., Kaneko, K., Takahashi, T., Kubota, A., Hayashi, T., Toda, T. Aphasic status epilepticus preceding tumefactive left hemisphere lesion in anti-MOG antibody associated disease. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 27:91-94, 2019. doi.org/10.1016/j.msard.2018.10.012 (査読あり)
2. Uchigami, H., Sato, K., Kubota, A., Hayashi, T., Shimizu, J., Ikemura, M., Toda, T. 'Localized' chronic invasive fungal rhinosinusitis without serological abnormalities. *Neurology and Clinical Neuroscience*, 7(2):96-97, 2019. doi:10.1111/ncn3.12252 (査読あり)
3. Miyano, R., Kurihara, M., Orimo, K., Mano, T., Kaburaki, T., Tanaka, R., Nishijima, H., Ikemura, M., Takahashi, M., Mori, H., Mutoh, T., Hamada, M., Hayashi, T., Toda, T. Severe visual impairment and subclinical encephalitis preceding clinical signs of chondritis in relapsing polychondritis. *Neurology and Clinical Neuroscience*, 7(2):75-77, 2019. doi: 10.1111/ncn3.12243 (査読あり)
4. Gondo, T., Kurihara, M., Sugiyama, Y., Mano, T., Mori, H., Hayashi, T., Tsuji, S. Longitudinally extensive vasogenic edema following spinal cord infarction. *Neurology and Clinical Neuroscience*, 6(5):143-145, 2018. doi:10.1111/ncn3.12215 (査読あり)
5. Kodama, S., Mano, T., Kakumoto, T., Ishiura, H., Hagiwara, A., Kamiya, K., Hayashi, T., Tsuji, S. Ketotic hyperglycemia-related seizure with reversible white matter lesion: metabolic implication of its reversibility based on magnetic resonance spectroscopy study. *Journal of the Neurological Sciences*, 390:20-21, 2018. DOI: 10.1016/j.jns.2018.04.006 (査読あり)
6. Kurihara, M., Ishiura, H., Sasaki, T., Otsuka, J., Hayashi, T., Terao, Y., Matsukawa, T., Mitsui, J., Kaneko, J., Nishiyama, K., Doi, K., Yoshimura, J., Morishita, S., Shimizu, J., Tsuji, S. Novel de novo *KCND3* mutation in a Japanese patient with intellectual disability, cerebellar ataxia, myoclonus, and dystonia. *Cerebellum*, 17(2):237-242, 2018.

doi: 10.1007/s12311-017-0883-4. (査読あり)

7. Yoshida, M., Hayashi, T., Fujii, K., Kawai, K., Tsuji, S., Iwata, A. Recovered recall memory after decompression of the fornix by surgical removal of pineal tumor. *Neurology*, 86(8):790-791, 2016. Doi:10.1212/WNL.0000000000002394 (査読あり)
8. 林 俊宏 .安静時 fMRI からみる認知症の病態生理 .日本認知症学会誌 *Dementia Japan*, 30(2):262-270, 2016. (査読なし)

〔学会発表〕(計3件)

1. 小林敬, 栗原正典, 神澤彩, 織茂賢太, 宮川統爾, 石浦浩之, 森壘, 林俊宏, 岩田淳, 戸田達史 . 脳アミロイドアンギオパチーにおける皮質微小梗塞・白質病変の検討 . 第59回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018年5月26日 .
2. Miyagawa, T., Ihara, R., Takahashi, M., Momose, T., Hayashi, T., Iwata, A., Tsuji, S. Cognitive impairment in association with amyloid deposition and medial temporal lobe volume in dementia with lewy bodies. Alzheimer ' s Association International Conference 2017, London, July 17, 2017, *Alzheimer's & Dementia*, 13(7 supplement), 771, 2017.
3. 林俊宏 . 安静時 fMRI と認知症の病態評価 . シンポジウム , 第40回日本高次脳機能障害学会学術総会, 松本, 2016年11月11日 .

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

(2)研究協力者

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。