

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月4日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16436

研究課題名(和文) NODDIを用いた磁気共鳴拡散強調画像によるアルツハイマー病の新しい診断法の確立

研究課題名(英文) Clinical application of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease using neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI)

研究代表者

高橋 洋人 (takahashi, hiroto)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：20617352

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：磁気共鳴拡散強調画像(MRI)による、NODDI (neurite orientation dispersion and density imaging)モデルを用いた脳神経線維変性のより詳細な定量解析の臨床可能性について検証を行っている。現在、実臨床でのアルツハイマー病が疑われている患者を対象とする検証を行い、それが通常の臨床検査において問題なく施行可能であることがわかった。その診断への有用性につき、さらに検証中。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MRIによる、NODDIモデルは、すでにパーキンソン病など他の変性疾患への有用性の報告がでている。アルツハイマー病に関するMRIの有用性は、NODDIと同様の拡散イメージング手法である拡散テンソル画像での報告があるが、NODDIは上述のようにより詳細な神経変性の定量評価にてアルツハイマー病による神経変性を高感度で評価できることが期待されている。アルツハイマー病を含む変性疾患は早期診断と治療介入が重要であり、NODDIを用いて早期の疾患関連神経変性を定量することで、早期診断、或いは将来的にMCI(早期認知障害)患者を評価することによる発症予測因子への応用の可能と期待できる。

研究成果の概要(英文)：NODDI (neurite orientation dispersion and density imaging) is a recent diffusion MR imaging technique to assess the microstructure changes in brain tissue.

The overall process of image acquisition and construction in NODDI has already established in the preliminary study with healthy volunteer. We are now assessing the utility of NODDI in quantifying changes in brain of patients with cognitive disorder.

研究分野：神経放射線

キーワード：脳神経線維変性のより詳細な定量解析 細胞内の制限拡散 細胞間の束縛拡散

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病を含む認知症罹患者は、我が国では現在約 200 万人、世界では 2400 万人と推定されている。認知症の有病率や罹患率は加齢と共に著しく上昇し、加齢は最大のリスクファクターと考えられる。認知症において主なものにはアルツハイマー病、脳血管性認知症、レビー小体型認知症があり、その中でアルツハイマー病が最も頻度が高く、認知症全体の 40～60%を占め、増加傾向にあり社会的にも大きな問題となっている。

アルツハイマー病の臨床症状の出現と進行は緩徐かつ持続的である。初期の症状は主として記憶障害であり、しまったものが見つからない、同じことを何度も言う、よく知っている人の名前が出てこないなどの症状が現れる。しかし日常生活に大きな支障がなければ軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI) と診断される。しかしながら、MCI は将来 AD をはじめとする認知症に進行する可能性があり (1 年で 10～15%) ので経過を観察する必要がある。

アルツハイマー病の診断には DSM-V 等の診断基準が用いられる。いずれの基準でも、記憶障害のほかに実行機能障害、失行、失認、失語など複数の認知機能に障害が進行性に認められること、除外条件として意識障害や他の神経、精神、全身性疾患がないことが求められる。現在、その評価、診断は主に臨床症状による。

アルツハイマー病はその発症前段階において、第一期として無症候性脳アミロイド沈着期、第二期でアミロイド陽性+シナプス機能不全と早期の神経変性、第三期でアミロイド陽性+神経変性の徴候+軽微な認知機能低下の段階での進行が提唱されており、症状発症前からの脳神経における病理的变化が示唆されている。また、この発症前段階の適切な評価は治療介入によって重要な機会をもたらす可能性があり、そのためにも病理的变化に伴う神経変性を高い感度で客観的に画像評価する意義は高いと考えられる。

画像診断の手法としては磁気共鳴拡散強調画像 (MRI)、脳血流 SPECT、FDG-PET、アミロイド PET が挙げられる。アルツハイマー病の診療において、現在補助的な役割を果たす画像診断の重要性は増している。役割としては、アルツハイマー病の前駆期とされている健忘型の軽度認知障害の段階での早期診断、またはそれ以前での診断、軽度認知障害の段階での予後予測、アルツハイマー病と他の認知症性疾患との鑑別、アルツハイマー病の進行度評価と治療効果の判定などが挙げられる。

構造的 MRI は volumetry (voxel-based morphometry) による脳萎縮評価が知られており、また安全に撮像することができるため認知症の画像診断の中では最も多用されている。アルツハイマー病においては内側側頭部の、神経細胞脱落による部位選択的萎縮が早期に起こることが知られている。萎縮には軽度の左右差がみられる。脳血流 SPECT および FDG-PET は、アルツハイマー病における脳の糖代謝・血流の特異的な低下を検出できる。統計解析手法により後部帯状回から楔前部において早期の段階で評価できる。MRI では他に FreeSurfer による皮質厚の評価に伴う詳細な脳萎縮変性評価、ASL (Arterial Spin Labeling) による灌流脳画像がありそれぞれ有用性の報告がある。

さらに、様々な脳神経疾患の神経線維変性の評価において MRI による拡散テンソル画像などの拡散イメージング手法を用いた解析が既に広く行われている。拡散テンソル法は、トラクトグラフィなどを用いて主に白質構造の解析に長らく用いられてきた。この方法は、拡散は正規分布に従うという仮定に基づき、単一の b 値、での情報収集および解析が行われていた。しかし生体内構造は複雑であり、多数のコンパートメントが存在するため、単一の b 値を用いた単純な正規分布モデルによる近似には限界があり、これを克服するには様々な b 値で拡散現象を評価する必要がある。その手法を非正規分布拡散画像と呼ぶ。Neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) は非正規分布拡散画像処理法であり、近年、新たな拡散イメージング手法として提唱されてきたモデルである。拡散テンソル画像は水素原子の神経線維に沿った拡散異方性や平均拡散(拡散定数)を評価するのに対し、NODDI モデルは拡散画像の信号をさらに制限拡散、束縛拡散、等方向性拡散の 3 要素に分けて解析し、脳神経繊維の軸索・樹状突起の密度や方向のばらつきといった複数のパラメータにて、より詳細な評価が可能となる。NODDI モデルはパーキンソン病など他の変性疾患における臨床有用性の報告があり、さらにアルツハイマー病においてもマウスモデルでその有用性を示唆する報告がでている。

2. 研究の目的

NODDI による複数の定量値にてアルツハイマー病に伴う神経線維の微細変化を定量評価し、精度、特異度の高い診断手法を確立することである。

既報において、アルツハイマー病に伴う神経変性による容量低下、或いはそれに伴う代謝や血流の低下が言われている部位 (海馬領域や後部帯状回など) を、既に現在有用とされる 3D volume MRI を用いた定量的脳容量測定 (voxel-based morphometry) と比較、或いは併せて評価するのに加え、全脳を網羅的に定量評価することを検討。またアルツハイマー病を含む神

経変性疾患の治療介入における早期診断、評価の重要性から、MCI などの早期認知機能障害についても評価を検討。

3. 研究の方法

(1) 健常者を対象とした preliminary study を行い 3T-MRI での複数の b 値を用いた Echo-planar 2D 拡散強調画像と 3D volume MRI を収集し、許容できる時間の範囲内でできる限り高分解能での撮影が可能となるような撮像条件設定を行った。

Echo-planar 2D 拡散強調画像は、b 値=0, 1000, 2000s/mm、各 32 軸の条件にて収集を行った。また拡散強調画像における歪みを補正するための preprocessing (top up) のために位相エンコード方向を逆にした b 値=0 の画像を併せて収集した。またアルツハイマー病以外の認知症の除外目的で通常の T1WI、T2WI、FLAIR、MRA (MR angiography) などが通常の臨床検査として併せて撮影されており、追加で撮影される本研究は 10 分前後になるように撮像条件の工夫を行っている。

(2) NODDI モデルを用いて (1) にて収集した拡散強調画像の後処理を行った。まずは PC 上で脳解析処理ソフト FSL を用いて top up と eddy correct を行った。その後、Matlab と NODDI Matlab toolbox を用いて神経突起のばらつきを反映する orientation dispersion (OD)、神経突起密度を反映する intra-neurite volume fraction/neurite density (Vic) といった各種パラメータ画像を作成した。

(3) 脳実質の形状を把握するために、3D volume T1 強調画像を同時に収集した。これによる定量的脳容量測定 (voxel-based morphometry) を検討する。

(4) アルツハイマー病症例において Echo-planar 拡散強調画像と 3D volume MRI (T1 強調画像) 撮影を行った。orientation dispersion (OD)、intra-neurite volume fraction/neurite density (Vic) などの NODDI モデルによるパラメータの神経変性による変化の有無、また 3D volume T1 強調画像での脳実質の形状把握を行い比較検討する。

(5) 健常者と比較してアルツハイマー病症例における全脳各所 (海馬や後部帯状回など) の神経突起のばらつき、神経突起密度、脳実質の形態、容量の差異を検討する。

(6) 研究期間内で経過観察が可能である症例では前段階である軽度認知障害とアルツハイマー病を比較検討することで、早期発見因子としての可能性を考える。

4. 研究成果

(1) 健常者を対象として NODDI モデル解析に必要な複数 b 値の拡散強調画像の収集方法を確立した。また拡散強調画像における歪みを補正するための preprocessing (top up) のための data 収集も併せて行い、通常の臨床検査に追加して撮像するものとして許容されると思われる約 12 分でのすべての必要な DATA 収集を実現した。

(2) (1) にて収集を行った拡散強調画像 DATA を PC 上で NODDI モデルを用いて後処理を行った。脳解析処理ソフト FSL を用いて top up と eddy correct を行った。その後、Matlab と NODDI Matlab toolbox を用いて神経突起のばらつきを反映する orientation dispersion (OD)、神経突起密度を反映する intra-neurite volume fraction/neurite density (Vic) といった各種パラメータ画像を作成した。以上を問題なく作成できる環境を整えたことを確認した。

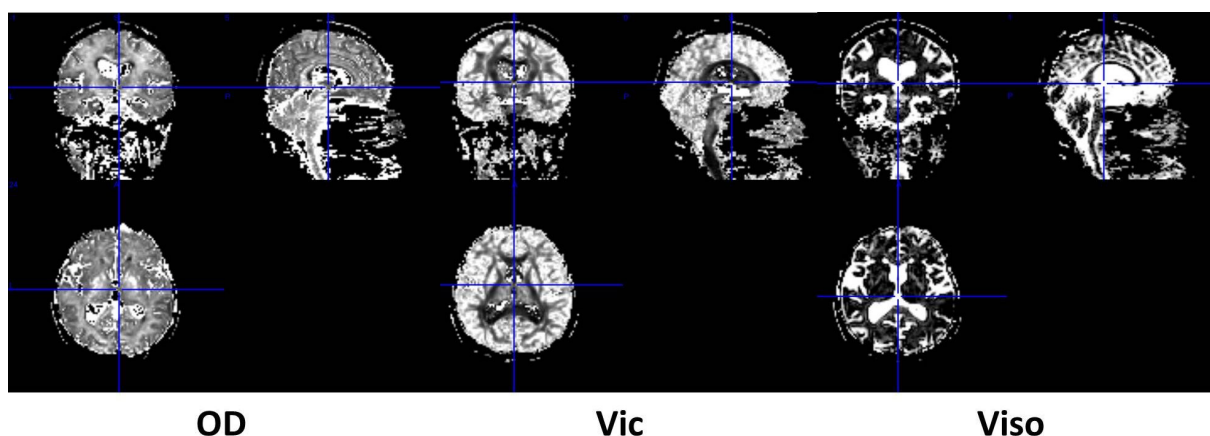
(3) 脳実質の形状を把握するために、3D volume T1 強調画像を同時に収集した。これによる定量的脳容量測定 (voxel-based morphometry) を検討。Voxel-based morphometry はアルツハイマー病に伴う脳萎縮、容量の定量解析方法で以前から行われ確立された方法であり、既に実臨床においてもその一助となっている。これを行う上で必要なのは Matlab とその上で操作する SPM (Statistical Parametric Mapping) といわれるソフトウェアである。これは無償で配布されており、voxel-based morphometry を行える環境は整えている。

(4) アルツハイマー病症例の撮像について (現在進行中)

本研究を行う上で最も重要かつ期間を要するのがこの step である。代究代表者が所属する部局は画像診断を主な業務とする放射線医学講座であり、アルツハイマー病症例の収拾に関

してはこうした認知症、神経変性疾患を専門とする臨床各科との連携が不可欠である。当研究を進行する上で、当初連携を予定していた臨床担当科、研究協力者の異動などで、アルツハイマー病症例 DATA の収集が一時中断を与儀なくされた。しかしその後、当施設、医学系研究科 老年・総合内科学の協力のもと、2019年度より本格的に DATA の収集を再開している。また実際に収集された拡散強調画像 DATA から、脳解析処理ソフト FSL を用いて top up と eddy correct を行った。その後、Matlab と NODDI Matlab toolbox を用いて神経突起のばらつきを反映する orientation dispersion (OD), 神経突起密度を反映する intra-neurite volume fraction/neurite density (Vic) といった各種パラメータ画像が問題なく作成でき、解析 DATA として使用可能であることを確認している。

下図にてその DATA の代表例を供覧する。



- (5) 上記にて DATA がまとまった数集積次第、統計解析を行う予定。
具体的に想定しているものとしては、すでにアルツハイマー病にて神経変性の報告がある海馬や後部帯状回、側頭後頭連合野などにおいて、得られた各種 NODDI パラメータ画像に ROI (Region of Interest) をおいて、健常者との間でこれらの部位における値の差異をみる。また統計学的画像評価法を用いて、アルツハイマー病と健常者の全脳画像 DATA の群間比較を行い、既報告で変性が指摘されている上記以外の部位に新たな神経変性を示唆するような有意差の有無について探索を行う。
- (6) さらなる検討として、軽度認知障害 (MCI) 患者を対象として、DATA を収集解析することによる早期発見、予測診断のためのバイオマーカーとしての有用性について検討を行う。
また、今回の DATA 収集における協力科から提供される症状その他の臨床 DATA を用いてそれらとの相関についても網羅的に検索を行い、より詳細なアルツハイマー病の診断、評価へとつなげてゆくことを検討している。

また想定される結果について、既存の NODDI を用いた変性疾患報告の結果などから想定される結果であるが、神経突起密度を評価する intra-neurite volume fraction/neurite density (Vic) において、少なくとも海馬や後部帯状回、側頭後頭連合野等の既報告域で、健常者との間に有意差がでることが想定される。また疾患進行度との間に相関がみられることが想定される。また neurite density はアルツハイマー病の病態への関与が考えられる神経へのタウ蛋白との相関が言われており、ここから既存の画像評価では評価しえなかった、タウ蛋白に関連する微小な神経変性の定量評価、さらに早期診断応用への可能性が考えられる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔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：

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)研究協力者

研究協力者氏名：渡邊 嘉之

ローマ字氏名：Yoshiyuki Watanabe

所属研究機関名：大阪大学

部局名：医学系研究科 次世代画像診断学共同研究講座

職名：教授

研究者番号： 20362733

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。