

令和 3 年 8 月 25 日現在

機関番号：81603

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07779

研究課題名（和文）グラフ理論を応用した脳内連結解析による認知症性疾患の超早期診断に関する研究

研究課題名（英文）Study on very early diagnosis of dementia by connective analysis of the brain based on graph theory

研究代表者

松田 博史（Matsuda, Hiroshi）

一般財団法人脳神経疾患研究所・南東北創薬・サイクロトロン研究センター・院長

研究者番号：90173848

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：健康高齢者とアルツハイマー病患者との間の灰白質類似性に基づいた3次元T1強調画像を用いた構造ネットワーク分析を使用してタウ蛋白集積に関連したローカルネットワーク測定値を検討した。その結果、アミロイド蛋白陰性の健康高齢者群ではタウ蛋白集積と有意な正の相関を示した一方で、アミロイド蛋白陽性のアルツハイマー病患者群で有意な負の相関を示した。健康者群におけるタウ蛋白集積は尾状核で最も相関がみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー病（AD）は、細胞外アミロイド- プラークと過剰リン酸化タウで構成される細胞内神経原線維変化の存在によって特徴付けられる。これらのタンパク質は局所シナプス破壊に関連しているため、ADは局所シナプス機能不全を伴う切断症候群とみなすことができる。機能的磁気共鳴画像法などいくつかの神経画像診断法を使用してグラフ理論解析などにより、ADの脳ネットワーク研究が行われているがその結果は首尾一貫していない。本研究では生理的影響を受けにくく普遍性の高いT1強調イメージングを使用した構造ネットワーク解析によりADでのネットワーク異常の検出が可能であることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Local network measurements associated with tau protein accumulation were examined using structural network analysis with MRI 3D T1-weighted images based on graph theory using gray matter similarity between healthy elderly and Alzheimer's disease patients. As a result, the amyloid protein-negative healthy elderly group showed a significant positive correlation with tau protein accumulation, while the amyloid protein-positive Alzheimer's disease patient group showed a significant negative correlation. Tau protein accumulation in the healthy elderly group was most correlated in the caudate nucleus.

研究分野：放射線科学

キーワード：認知症 MRI ネットワーク

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (AD) は、細胞外アミロイド- (A β) プラークと過剰リン酸化タウで構成される細胞内神経原線維変化の存在によって特徴付けられる。これらのタンパク質は局所シナプス破壊に関連しているため、AD は局所シナプス機能不全を伴う切断症候群とみなすことができる。機能的磁気共鳴画像法 (fMRI)、脳波記録、脳磁図などのいくつかの神経画像診断法を使用して、AD の脳ネットワークを研究する多くの研究によってグラフ理論解析が行われている。最近では、生理的影響を受けにくい拡散テンソルイメージング (DTI) または T1 強調イメージングを使用した構造ネットワーク解析が注目されている。T1 強調画像を使用した構造ネットワークに関するこれまでの研究は、個人全体の皮質の厚さまたは体積に基づいており、グループレベルの分析に限定されていた。しかし、最近提案された方法により、皮質の類似性に基づいた個人レベルの分析が可能になった。

2. 研究の目的

健常高齢者とアルツハイマー病患者との間の灰白質類似性に基づいた構造ネットワーク分析を使用して、拡散テンソル画像を応用した自動拡散コネクトメトリー分析で見られるものと同様の 18F-THK5351 保持関連ネットワークの変化が得られるかどうかを検証する。さらに、健常高齢者群において 18F-THK5351 集積とローカルネットワーク測定値をボクセル単位で直接比較することにより、タウ蛋白集積に伴う神経炎症が構造ネットワークにどのような影響を及ぼすかを検討する。

3. 研究の方法

患者群および対照群

健忘性の軽度認知障害 5 人と早期 AD 患者 13 人の計 18 人を AD スペクトル患者群として募集した。これらの患者は 11C-PIB PET を用いたアミロイド PET 画像の視覚的評価によって陽性であった。患者群は 69.5 \pm 8.7 歳 (平均 \pm 標準偏差) であり、MMSE スコアは 22.1 \pm 4.7 (平均 \pm SD) であり、Clinical Dementia Rating (CDR) は 0.5 および 1.0 である。対照として、正常な認知機能を有する 30 人の健康な日本人 (Cognitively Normal; CN 群) を募集した。これらの対照群は視覚的に正常な 11C-PIB および 18F-THK5351 を用いたタウ PET 結果を示した。年齢は 68.1 \pm 6.5 歳であり、平均 MMSE スコアは 29.1 \pm 1.1、CDR は 0 であった。

画像取得

すべての参加者は、32 チャンネルヘッドコイルを使用して 3-T MRI システム (Verio、Siemens、Erlangen、ドイツ) で MRI スキャンを受けた。高空間分解能、3 次元サジタル T1 強調 MPRAGE 画像を取得した。

個人レベルの構造ネットワーク

ボクセルサイズを標準化し、次元を減らすために、すべてのネイティブセグメント化された灰白質画像を 2 mm \times 2 mm \times 2 mm の等ボクセルに再スライスした。単一被験者 GM ネットワークは、完全に自動化された方法

(https://github.com/bettytijms/Single_Subject_Grey_Matter_Networks; バージョン 20150902) を使用して、ネイティブスペースの灰白質セグメンテーションから皮質内の類似性に基づいて抽出された。ノードは、脳内の小さな関心領域として定義された (3 \times 3 \times 3 ボクセルキューブ、6 mm \times 6 mm \times 6 mm に対応)。接続性は、任意の 2 つのノード間の対応するボクセルの灰白質密度値にわたるピアソンの相関で定量化された高い統計的類似性によって定義された。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

次に、各ノードを45度の倍数で角度だけ回転し、すべての軸で反射して、ターゲットノードとの最大類似値を特定した。灰白質類似性マトリックスは、相関値の有意性が被験者固有の閾値 $p < .05$ を超えたときに脳領域を接続することにより構築され、ランダム置換法に基づく複数のテスト用に修正された。得られたネットワークを二値化し、次の4つのローカルネットワーク測定値を計算した。媒介中心性(ノードを通る最短経路の割合)、クラスタリング係数(近隣ノードの相互接続性のレベル)、特徴的な経路長(2つのノード間の最短距離)、および次数(ノードあたりのエッジの数)。

¹⁸F-THK5351 PETと構造ネットワーク指標の相関解析

Statistical Parametric MappingとBiological Parametric Mapping (BPM) toolboxを用いて、両画像の相関を直接ボクセルレベルで行った。

4. 研究成果

¹⁸F-THK5351保持に関連してローカルネットワーク測定値は、アミロイドPET陰性の健常者群で有意な正の相関を示した。一方、ローカルネットワーク測定値の大部分(クラスタリング係数、特徴的な経路の長さ、次数)は、アミロイドPET陽性のAD患者で有意な負の相関を示した。ボクセル単位多重比較補正を使用して、¹⁸F-THK5351の蓄積と両側尾状核の4つのローカルネットワーク測定値との間に有意な正の相関が観察された(Family Wise Error, $p < .05$)。有意な負の相関は検出されなかった。さらに¹⁸F-THK5351の蓄積と認知機能スコア(MMSEおよびWMS-R LMI)との有意な相関は検出されなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Shigemoto Y, Sone D, Okita K, Maikusa N, Yamao T, Kimura Y, Suzuki F, Fujii H, Kato K, Sato N, Matsuda H	4. 巻 22
2. 論文標題 Gray matter structural networks related to 18F-THK5351 retention in cognitively normal older adults and Alzheimer's disease patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eNeurologicalSci	6. 最初と最後の頁 100309
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.enesci.2021.100309	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sone D, Shigemoto Y, Ogawa M, Maikusa N, Okita K, Takano H, Kato K, Sato N, Matsuda H	4. 巻 12
2. 論文標題 Association between neurite metrics and tau/inflammatory pathology in Alzheimer's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Alzheimers Dement (Amst)	6. 最初と最後の頁 e12125
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/dad2.12125	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Shigemoto Y, Sone D, Ota M, Maikusa N, Ogawa M, Okita K, Takano H, Kato K, Kimura Y, Morimoto E, Suzuki F, Fujii H, Sato N, Matsuda H	4. 巻 9
2. 論文標題 Voxel-based correlation of 18F-THK5351 accumulation and gray matter volume in the brain of cognitively normal older adults.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EJNMMI Res	6. 最初と最後の頁 81
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13550-019-0552-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ogawa M, Maruo K, Sone D, Shimada H, Suzuki K, Watanabe H, Matsuda H, Mizusawa H	4. 巻 5
2. 論文標題 Longitudinal analysis of risk factors for dementia based on Mild Cognitive Impairment Screen results and questionnaire responses from healthy Japanese individuals registered in an online database.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Alzheimers Dement (N Y)	6. 最初と最後の頁 347-353
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.trci.2019.06.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda H, Yokoyama K, Sato N, Ito K, Nemoto K, Oba H, Hanyu H, Kanetaka H, Mizumura S, Kitamura S, Shinotoh H, Shimada H, Suhara T, Terada H, Nakatsuka T, Kawakatsu S, Hayashi H, Asada T, Ono T, Goto T, Shigemori K	4. 巻 15
2. 論文標題 Differentiation Between Dementia With Lewy Bodies And Alzheimer ' s Disease Using Voxel-Based Morphometry Of Structural MRI: A Multicenter Study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychiatric Disease and Treatment	6. 最初と最後の頁 2715-2722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/NDT.S222966	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda H, Shigemoto Y, Sato N.	4. 巻 37
2. 論文標題 Neuroimaging of Alzheimer's disease: focus on amyloid and tau PET.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Jpn J Radiol	6. 最初と最後の頁 735-749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11604-019-00867-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shigemoto Y, Sone D, Maikusa N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Ogawa M, Takanno H, Yokoi Y, Sakata M, Tsukamoto T, Kato K, Sato N, Matsuda H	4. 巻 8
2. 論文標題 Association of deposition of tau and amyloid- proteins with structural connectivity changes in cognitively normal older adults and Alzheimer ' s disease spectrum patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Behav	6. 最初と最後の頁 e01145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/brb3.1145	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shigemoto Y, Sone D, Imabayashi E, Maikusa N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Ogawa M, Takano H, Yokoi Y, Sakata M, Tsukamoto T, Kato K, Sato N, Matsuda H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Dissociation of tau deposits and brain atrophy in early Alzheimer ' s disease: A combined positron emission tomography/magnetic resonance imaging study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front in Aging Neurosci	6. 最初と最後の頁 223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2018.00223	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 松田博史
2. 発表標題 構造 MRI による認知症のコンピュータ診断
3. 学会等名 第29回脳ドック学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松田博史
2. 発表標題 アルツハイマー病の画像診断
3. 学会等名 第50回日本神経放射線学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ogawa M, Sone D, Matsuda H
2. 発表標題 Association between subfield volumes of the medial temporal lobe and neuropsychological assessments.
3. 学会等名 Alzheimer's Association International Conference（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saito Y, Okita K, Takano H, Shigemoto Y, Sato N, Matsuda H.
2. 発表標題 Age-related effects and sex differences in healthy controls for structural brain networks
3. 学会等名 Alzheimer's Association International Conference（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsuda H
2. 発表標題 Neuroimaging studies for mild Alzheimer ' s disease
3. 学会等名 "Conference Program of 3rd Asia-Pacific Aging Protection (APAP)" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsuda H
2. 発表標題 Amyloid and tau PET in dementia
3. 学会等名 the 21st Zeelandia Symposium on Behavioral Neuroscience (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsuda H
2. 発表標題 Amyloid and tau PET in Alzheimer ' s disease
3. 学会等名 International Conference on Ultra-high sensitivity PET and Neuroimaging (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigemoto Y Ogawa M Takano H, Sato N, Matsuda H.
2. 発表標題 Association of tau and amyloid- protein to structural connectivity changes in cognitively healthy elderly and early Alzheimer ' s disease
3. 学会等名 Alzheimer ' s Association International Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroshi Matsuda
2. 発表標題 Influence of tau and amyloid burden on brain connectivity
3. 学会等名 中国核学会核医学分会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関