

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：16101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06197・19K21302

研究課題名（和文）ジストニアの白質微細構造ネットワーク

研究課題名（英文）White matter microstructural network in dystonia

研究代表者

藤田 浩司（FUJITA, Koji）

徳島大学・病院・特任助教

研究者番号：80601765

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：ジストニアの診断は主に症状によるため、臨床医によるばらつきが大きいことが課題である。そのため、診断に活かせる客観的なマーカーが求められ、磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging: MRI）の活用が期待されている。本研究ではMRIを用いて、ジストニアに関連する神経線維構造ネットワークの解明に取り組んだ。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、拡散テンソル画像データに多変量解析法を用いて白質微細構造ネットワークの検出を試みた。本研究はジストニア患者を対象としたが、その解析法はアルツハイマー病やパーキンソン病など他の神経疾患にも広く応用可能と見込まれることから、本研究の成果は神経画像バイオマーカーの開発に大きく貢献しうる。

研究成果の概要（英文）：As the diagnosis of dystonia is mainly based on symptoms, there is considerable variability in the diagnosis among clinicians. Therefore, objective markers that can be used for diagnosis are required, and utilization of magnetic resonance imaging (MRI) is expected. In this study, we used MRI to elucidate network of the nerve fiber structure associated with dystonia.

研究分野：脳神経内科学

キーワード：ジストニア 磁気共鳴画像 拡散テンソル画像

1. 研究開始当初の背景

ジストニアの診断は主に症候学に依拠するため、臨床医によるばらつきが大きい。また難治例では淡蒼球内節への脳深部刺激療法が検討されるが、症例ごとの適応判定や転帰予測のための指標は、ジストニア遺伝子変異の情報を除けばほぼ皆無である。そのため、診断や治療に活かせる客観的なマーカーが希求されている。画像では、陽子放射断層撮影 (FDG-PET) の多変量解析に基づく糖代謝ネットワークが診断や病態評価に有用である。とはいえ今日、非侵襲的で汎用性が高い磁気共鳴画像 (MRI) に基づくマーカーの開発が望まれている。そこで研究代表者は、白質の微細構造を反映する磁気共鳴拡散テンソル画像 (DTI) に着目した。DTI から抽出される fractional anisotropy (FA) は拡散異方性の強さを示し、白質では線維構造を反映する。これまでに研究代表者らは DTI によって白質微細構造の異常を見出している。とりわけ、小脳-視床-大脳皮質経路の変化を明らかにしてきた。加えて、傍シルビウス裂線維や扁桃体-視覚野線維の変化も見出した。これらの知見から、脳局所ではなく全脳レベルで白質微細構造変化を捉えることが重要となっている。FA を群間で比較する方法として voxel-based analysis や Tract-Based Spatial Statistics が知られる。しかし、いずれも (多重) 単変量解析で大量のボクセルを別々に扱うため、多重比較問題を免れず、また異常を示す領域同士の関連性も不明である。

2. 研究の目的

本研究では以下のことを目的とした。(1) ジストニアにおける白質微細構造ネットワークの同定、(2) 同ネットワークと臨床症状の関連、(3) 同ネットワークと脳深部刺激療法の効果の関連。

3. 研究の方法

以下の方法を用いることとした。

(1) ジストニアにおける白質微細構造ネットワークの同定

白質微細構造ネットワークは機械学習の手法によりトレーニング (検出) とテスト (確認) を経て決定する。トレーニングデータは年齢・性別が合致する原発性ジストニア患者、健常者、テストデータは原発性ジストニア患者、健常者とする。画像は 3 Tesla MRI 装置を用いて取得する。画像データから拡散異方性をあらかず fractional anisotropy (FA) を抽出する。解析には主成分分析のアルゴリズムを用い、トレーニングデータから主成分を導出し、最適な主成分の組み合わせを決定する。続いて、その候補ネットワークのテストデータでの発現を定量し、疾患対照間の有意な相違をもって白質微細構造ネットワークの同定とする。

(2) 白質微細構造ネットワークと臨床症状の関連

白質微細構造ネットワークと臨床症状の関連を明らかにするため、ネットワークの発現スコアと臨床的な運動・精神機能の相関を判定する。運動機能評価には Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) と Unified Dystonia Rating Scale (UDRS) を用いる。ま

た、ジストニアでは精神機能障害も指摘されていることから、うつの評価を Self-Rating Depression Scale (SDS)、強迫性神経障害の評価を Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory (MOCI) を用いて行う。相関は Pearson の積率相関係数で判定する。これにより、白質微細構造ネットワークの発現が臨床所見のどの要素と関連するかを明らかにする。

(3) 白質微細構造ネットワークと脳深部刺激療法の効果の関連

ここでは、白質微細構造ネットワークが手術の転帰予測に活かせる可能性を探索する。なお、手術適応自体は本研究とは独立に、臨床的に判断される。ネットワークの発現スコアは術前のもを用いる（術後は刺激電極が挿入されており 3 Tesla MRI が施行できないため）。臨床的評価として前述の BFMDRS、UDRS、SDS、MOCI を術前後に行い、それらの差分を算出する。術前ネットワーク・スコアと術前後臨床スコア差分の相関を Pearson の積率相関係数で判定する。これにより、術前の白質微細構造ネットワークの発現が術前後の症状変化にどのように影響するかを明らかにする。

4 . 研究成果

ジストニア患者群および健常者群の画像データを標準的ソフトウェアで処理し、拡散異方性をあらかず fractional anisotropy (FA) を抽出した。主成分分析のアルゴリズムを用い、FA データから主成分を導出した。赤池情報基準が最小となる主成分の組み合わせをネットワークの候補とし、疾患-対照間の有意差をパーミュテーションテストで判定した。またネットワークの信頼性はブートストラップ法により推定した。白質微細構造ネットワークと臨床症状の関連、白質微細構造ネットワークと脳深部刺激療法の効果の関連について基礎的データを得た。

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〕

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----