

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07868

研究課題名（和文）ジストニアの安静時機能的ネットワークの解明および白質微細構造情報の統合

研究課題名（英文）Elucidation of resting state functional networks and integration of white matter microstructural information in dystonia

研究代表者

藤田 浩司（FUJITA, Koji）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・講師

研究者番号：80601765

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：ジストニアの診断は主に症候学に依拠し、臨床医によるばらつきが大きいことが問題である。そのため診断や病勢評価に活かせる客観的なマーカーが求められている。画像検査では安静時機能的磁気共鳴画像（fMRI）の活用が期待されている。しかし、安静時fMRIは患者個人のレベルで定量しがたいのが課題である。それを解決するため研究代表者は、安静時fMRIに独立成分分析・ブートストラップを用いて疾患関連ネットワークを決定し定量する新規手法を開発した。本研究では同手法をジストニアに応用し安静時機能的ネットワークを検出・定量した。独立成分分析・ブートストラップ手法によってネットワークを同定しその発現度を定量した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はジストニアを対象としているが、ジストニアと同様に従来のMRI検査で明らかな異常を認めない多くの神経精神疾患に応用できる可能性がある。例えば、パーキンソン病の診断に直結する所見は従来のMRIでは認めがたい。また、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核症候群などのパーキンソン症候群も、病初期などは従来のMRIで異常を認めないことがしばしばある。これらの疾患では安静時fMRIなどにおける変化が報告されているが、バイオマーカーとしてはいまだ確立していない。したがって、本研究の成果は神経画像バイオマーカーの開発に広く貢献することが見込まれる。

研究成果の概要（英文）：The diagnosis of dystonia relies primarily on symptomatology, which can be problematic because of the high variability among clinicians. Therefore, there is a need for objective markers that can be utilized for diagnosis and disease assessment. In imaging studies, resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) is expected to be utilized. However, resting-state fMRI is difficult to quantify on an individual patient level. To solve this problem, the principal investigator has developed a novel method to determine and quantify disease-related networks using independent component analysis and bootstrapping in resting-state fMRI. In this study, the method was applied to dystonia to detect and quantify resting-state functional networks. The independent component analysis-bootstrap method was used to identify the networks and quantify their expression.

研究分野：神経内科学

キーワード：ジストニア 磁気共鳴画像

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ジストニアはパーキンソン病などに次ぐ主要な運動異常症で、日常生活に著しい支障をきたす。遺伝性のもの (DYT シリーズ等) は 2015 年に指定難病となり治療法開発が待たれる。しかし、ジストニアの大部分を占める孤発性では診断マーカーが存在せず、診断が症候学に依るため臨床医によるばらつきが大きい。この診断の不確実さは脳深部刺激療法を含む適切な治療介入や臨床試験の妨げとなっている。そのためジストニアの診断を補助する客観的なツールが求められている。

従来、パーキンソン病などの運動異常症では陽電子放射断層撮影 (FDG-PET) に基づく糖代謝ネットワークが診断や重症度評価に有用なことが知られている。とは言え今日、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。しかし、多くのジストニア (一次性) では通常の MRI で異常を示さず、MRI によるマーカーは実現困難だった。そこで研究代表者は大脳白質の微細構造 (microstructure) 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、白質の線維構造を反映する。実際、研究代表者らは DTI によってジストニア患者の白質微細構造異常を見出してきた。すなわち、小脳-視床-大脳皮質経路の変化を明らかにし、加えて傍シルビウス裂線維や扁桃体-視覚野線維の変化を見出した。これらの知見から、脳局所ではなく全脳ネットワークのレベルで白質微細構造変化を捉えることが重要と考えた。このアイデアのもと、ジストニア患者と健常対照者の FA データに多変量解析・主成分分析 (PCA) のアルゴリズム Scaled Subprofile Model (SSM) を応用し、全脳ネットワークレベルの変化を検出し (= 白質微細構造ネットワーク) 個々の患者で定量する方法を開発した。以上のように MRI のうち脳の微細構造を反映するのが DTI だとすれば、機能を反映するのは機能的 MRI (fMRI) ということができる。fMRI は、BOLD (blood oxygenation level dependent) コントラストに依存して変化する信号を元に、神経活動の増減を推定する技術である。近年注目される安静時 fMRI では、BOLD 信号の自発的変動にもとづき脳領域間の神経活動の相関 (機能的結合) を評価できる。しかし、安静時 fMRI のネットワークレベルの解析には課題がある。3 次元データである FDG-PET や DTI と異なり、安静時 fMRI は 4 次元 (空間 3 次元 + 時間) の情報を含むため、安静時 fMRI に上述の主成分分析手法は用いることができないのである。この課題を解決するため研究代表者らは、安静時 fMRI データに独立成分分析 (ICA) とブートストラップを用いて疾患関連ネットワークを決定・定量する新規手法を開発した。安静時 fMRI への ICA の応用自体は従来なされているが、得られた各独立成分の重み付けや個人レベルでの定量については適切な方法が確立しておらず、それらの点で上記の ICA-ブートストラップ手法は画期的である。ジストニアでは 1990 年代に FDG-PET に基づく糖代謝ネットワークが報告されたが、それ以降に注目され始めた安静時 fMRI に基づくネットワークについては不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究の目的は以下の 3 点である。

(1) 安静時 fMRI においてジストニアに関連する機能的ネットワークを検出し定量する。

(2) 白質微細構造ネットワークと安静時機能的ネットワークを組み合わせることでジストニア患者を識別するためのモデルを開発する。

(3) ネットワークを用いてジストニア患者の臨床的指標を反映するサロゲートマーカーを開発する。

3. 研究の方法

(1) 安静時機能的ネットワークの同定と定量

前述の ICA-ブートストラップ手法によってネットワークを同定しその発現度を定量する。ステップ 1 画像データの前処理。ステップ 2 グループレベル空間的 ICA: 個人レベルで各独立成分の発現スコアを算出する。ステップ 3 独立成分の選択: 1 回目のブートストラップ (1,000 サンプル) で疾患・健常を最も高頻度に分ける少数の独立成分を特定する。特定された独立成分に対して 2 回目のブートストラップ (1,000 サンプル) を行い、各独立成分の係数を推定する。ステップ 4 機能的ネットワークの決定と発現スコア算出: 選択された複数の独立成分の線型結合によってネットワークを決定する。ネットワークの発現スコアは各独立成分の発現スコアの線型結合によって決定する。ステップ 5 新しい画像データにおける当てはめと発現スコア算出: 上記ステップに含まれていない個人の画像について、ステップ 2 で得られたグループマップに対応する個人の空間マップを推定し、上記と同じ係数を用いてネットワークの発現スコアを算出する。交差検証 (cross validation) 過学習を制御するため、複数のデータセットを用いて行う。それによって選択された最適なモデルを安静時機能的ネットワークとする。

(2) 白質微細構造ネットワークと安静時機能的ネットワークによる疾患識別モデル

白質微細構造ネットワーク、安静時機能的ネットワーク、およびそれらと関連する主成分、独

立成分の発現スコアを変数として、赤池情報基準にしたがい健常と疾患を識別する最適なモデルを推定する。

(3) 臨床的指標を反映するマーカー

さらに、白質微細構造ネットワーク、安静時機能的ネットワーク、あるいは上記で得られた疾患識別モデルと臨床的指標の関連を明らかにする。それぞれの発現スコアと運動・精神機能スケールの相関を Pearson の積率相関係数で判定する。運動機能評価には Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) 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、強迫性神経障害の評価を Maudsley Obsessional-Compulsive Inventory を用いて行う。BFMDRS については上記二施設のデータセットを用いて交差検証を行う。これらにより、臨床的指標と相関するサロゲートマーカー候補を選択する。

4. 研究成果

ジストニアの診断は主に症候学に依拠し、臨床医によるばらつきが大きいことが問題である。そのため診断や病勢評価に活かせる客観的なマーカーが求められている。画像検査では安静時機能的磁気共鳴画像 (fMRI) の活用が期待されている。しかし、安静時 fMRI は患者個人のレベルで定量しがたいのが課題である。それを解決するため研究代表者は、安静時 fMRI に独立成分分析・ブートストラップを用いて疾患関連ネットワークを決定し定量する新規手法を開発した。本研究では同手法をジストニアに応用し安静時機能的ネットワークを検出・定量した。独立成分分析・ブートストラップ手法によってネットワークを同定しその発現度を定量した。

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

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 診断支援システム及びコンピュータプログラム	発明者 藤田浩司、David Eidelberg	権利者 徳島大学、FIMR
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-009387	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------	---------