

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K19702

研究課題名（和文）認知症の発症前段階を検出するための複合画像バイオマーカーの開発

研究課題名（英文）Development of composite imaging biomarkers for detecting the pre-dementia stage of onset of dementia

研究代表者

中奥 由里子（Nakaoku, Yuriko）

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・非常勤研究員

研究者番号：60847929

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：認知症の発症前段階である軽度認知障害(MCI)を検出することは、認知症の予防につながり、重要な課題である。本研究では、地域在住者を対象に、MCIを検出における脳MRI画像バイオマーカーの有用性を検証した。我々の研究成果から、脳MRI画像バイオマーカーは有用であり、複数の撮像法から得られるバイオマーカーを組み合わせることにより、モデルの性能が向上することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究成果は、非侵襲的な脳MRI画像の複数の撮像法から得られるバイオマーカーを組み合わせることにより、MCIの検出精度が向上することを示せたので意義が大きい。拡散テンソル画像は、脳全体に影響を与える脳小血管病の画像バイオマーカーとして、近年、着目されており、従来のT1強調画像、FLAIR画像に拡散テンソル画像を加えて、大規模な縦断コホートを構築していくことが重要である可能性を示唆した。

研究成果の概要（英文）：Detecting mild cognitive impairment (MCI), which is the stage before the onset of dementia, is an important issue because it leads to the prevention of dementia. In this study, we examined the usefulness of brain MRI imaging biomarkers in detecting MCI in community-dwelling individuals. Our results indicate that brain MRI imaging biomarkers are useful and that combining biomarkers from multiple imaging methods can improve the performance of the model.

研究分野：健康科学

キーワード：認知症 軽度認知障害 画像バイオマーカー 脳MRI画像

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、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

大部分の老年期認知症患者では、アルツハイマー病理(老人斑,神経原線維変化)のみならず、血管病理(脳梗塞,脳出血,虚血性大脳白質病変)が共存しており、これによって認知機能が相乗的に悪化し、認知症が顕在化することが明らかになった(Wardlaw JM, et al. Lancet Neurol. 2013)。このため、認知症における血管病理の役割は重要である。特に、脳小血管病は、高血圧、糖尿病をリスク因子として上記血管病理の主な原因となり、その病態の解明と予防策の検討が急務である。

認知機能障害が明らかでない健常者を対象とした研究においても、脳小血管病の画像所見が、認知症発症の予測因子である主観的認知機能低下と有意に関連したことが報告されている(van Rooden S, et al. J Alzheimers Dis 2018)。このことは、大脳白質も含めて脳 MRI 画像から得られる情報を統合し、健常者の脳形態を指標化できれば、認知症発症を予測できる可能性を示している。

### 2. 研究の目的

大脳の形態と機能を総合的に評価できるモデルを構築し、認知症の発症前段階である軽度認知障害(mild cognitive impairment, MCI)を検出するかどうかを検証することである。

- 1) 脳 MRI 画像を撮像法毎に前処理して、有用な特徴量を抽出する  
大脳灰白質の萎縮、大脳白質のネットワークの障害度、局所脳血流を評価する手法を確立する。
- 2) 上記の 1)で抽出した画像的特徴量と、年齢・性別などの基本情報・認知機能との関連について解析する。
- 3) 年齢・性別などの基本情報、画像的特徴量を合わせて、統合したモデルを確立し、作成したモデルが MCI の指標となるかどうかを検証する。

### 3. 研究の方法

対象者は、宮崎県延岡市の 71 歳以上 94 歳以下の高齢者で、2021 年度に「新時代ヘルスケア基盤整備事業」の中で市が行った電話による認知機能スクリーニング検査を受けた市民のうち、脳 MRI 画像検査を希望した 148 人(MCI 66 人, 認知機能正常 82 人)である。電話での認知機能検査には、あたまの健康チェック®を使用し、認知機能検査スコア(Memory Performance Index, MPI score)を算出し、MCI か否かの判定を行った( $0 \leq \text{MPI} \leq 49.8$ , MCI 疑い;  $50.2 \leq \text{MPI} \leq 100$ , 正常)(Shankle WR, et al. Alzheimers Dement. 2009)。脳 MRI 画像検査では、Siemens 社の Spectra を用いて、3D-T1, T2\*, 3D-FLAIR, Diffusion tensor imaging (DTI), Pulsed arterial spin labeling (pASL)を撮像した。また、検査で来院した際に、TICS-J (Telephone Interview for Cognitive Status in Japanese), 論理的記憶(Wechsler Memory Scale - Revised; I, II), Trail Making Test-A・B (TMT-A・B), 言語流暢性テスト, 数唱(WAIS-III), 時計描画の認知機能検査を実施した。

## FreeSurferのアトラス



3D-T1 強調画像は、Freesurfer v7.4.0 を用いて、Desikan-Killiany アトラスに基づき、皮質厚の数値を算出し、Aseg アトラスに基づいて、海馬の体積を算出した。

ASL 画像は、3D-FLAIR 画像、3D-T1 強調画像を一緒に用いて、ExploreASL (Mutsaerts HJMM et al. Neuroimage 2020) version 1.10.1 (SPM12 version 7219, CAT12 version 1615, LST version 2.0.15)により解析した。これらは Matlab (MathWorks, MA, USA) version 2021a の元で使用した。この結果、Gray matter volume (GM\_volume, liter), White matter volume (WM\_volume, liter), CSF volume (CSF\_volume, liter), GMWM\_ICV Ratio, White Matter Hyperintensity volume (WMH\_volume, ml), Gray matter における局所脳血流量 (GM\_CBF, ml/min/100g)を算出した。

DTI 画像は、FSL, MRtrix3 を用いてノイズや歪みを補正して、fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD)の diffusion map を作成した。さらに FSL's Tract Based Spatial Statistics を使用して、白質路のスケルトン化した diffusion map を作成し、そのスケルトンを解析範囲とした。FA

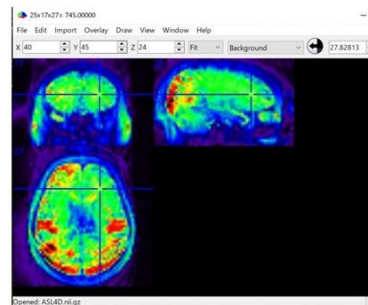
については、中央値を算出し(FA\_median)、MD については、中央値(MD\_median,  $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )に加えて、脳小血管病の新しくロバストな imaging marker である (Baykara E, et al. Ann Neurol. 2016) Peak width of Skeletonized Mean Diffusivity (PSMD)を算出した。

統計解析として、認知機能が軽度低下している MCI 群と認知機能正常群の間で、t 検定・Mann-Whitney U test などを用いて、2 群間比較を行った。TBSS 解析では FSL の randomise コマンドを使用して、スケルトン内をボクセル毎に MCI 群と Normal 群の間で 2 群比較を行った。5000 回の並べ替え検定を行い、Threshold-Free Cluster Enhancement (TFCE)の手法を用いて、多重比較補正(Familywise error-corrected  $p < 0.05$ )を行った。脳 MRI 画像から抽出した特徴量と、対象者の認知機能検査スコア(MPI score)との関連を plot して可視化し、相関係数を算出した。最後に、MCI をアウトカムとした多変量 logistic regression モデルを作成し、説明変数の異なる複数のモデルを比較して検討した。

#### 4 . 研究成果

本研究では、軽度認知障害(MCI)群 82 人(年齢,  $76.2 \pm 3.8$  歳)、認知機能正常(Normal)群 66 人(年齢,  $81.6 \pm 5.1$  歳)を対象者とした。2 群比較では、灰白質の体積(GM\_volume)、白質の体積(WM\_volume)、総海馬容積、皮質厚の平均に有意差をみとめなかったが、頭蓋内容積に対する灰白質 + 白質の体積の比率( GMWM\_ICV Ratio )は、MCI 群で有意に低下していた( $p=0.002$ )。大脳白質病変の体積は MCI 群で大きかった ( $p=0.002$ )。ASL 画像による皮質全体の脳血流量の平均値(GM\_CBF)は有意差を認めなかった。拡散テンソル画像を用いた TBSS 解析では、MCI 群で FA 値が有意に低下又は MD 値が有意に上昇している領域を白質路のスケルトン上に認めた。

## pASL画像



## DTI画像のスケルトン

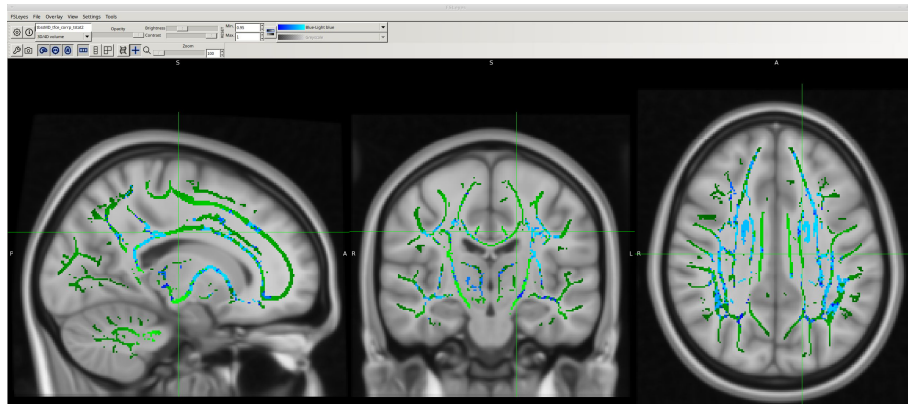
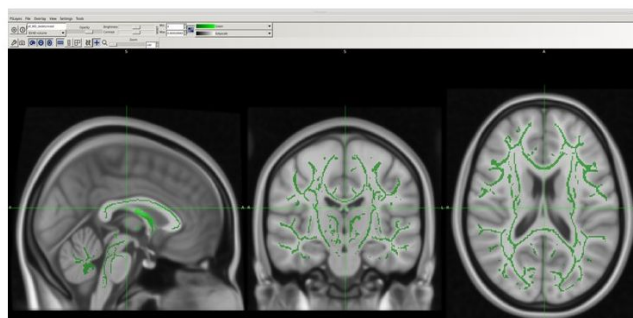


Figure 1. TBSS 解析にて Normal < MCI の結果 (水色,  $p < 0.05$ )

しかしながら、年齢、性別、教育歴で調整すると、上記の有意差を認めた領域は消失した。一方、白質路のスケルトン上での FA 値の中央値である FA\_median は、MCI 群で低下しており、peak width of skeletonized mean diffusivity (PSMD)は MCI 群で有意に高値であった。

Table 1. 対象者の基本情報と脳 MRI 画像解析値

	Normal (n=82)	MCI (n=66)	p
Age	76.21 (3.81)	81.59 (5.13)	<0.001
Male (%)	34 (41.5)	41 (62.1)	0.02
FA_median	0.46 (0.02)	0.45 (0.03)	0.025
PSMD	$3.63 \times 10^{-4}$ ( $0.53 \times 10^{-4}$ )	$4.02 \times 10^{-4}$ ( $0.84 \times 10^{-4}$ )	0.001
MD_median	$7.46 \times 10^{-4}$ ( $0.27 \times 10^{-4}$ )	$7.56 \times 10^{-4}$ ( $0.33 \times 10^{-4}$ )	0.052
GM_volume	0.53 (0.04)	0.53 (0.05)	0.379
WM_volume	0.44 (0.05)	0.43 (0.05)	0.44
GMWM_ICV Ratio	0.71 (0.05)	0.68 (0.04)	0.002
Total Hippocampus	7236.39 (738.24)	7110.53 (810.92)	0.325
Mean cortical thickness	2.60 (0.10)	2.59 (0.11)	0.766
WMH_volume	11.71 (11.24)	21.11 (23.38)	0.002
GM_CBF	75.26 (29.80)	66.99 (24.19)	0.07

連続値は mean (SD) で表記した。

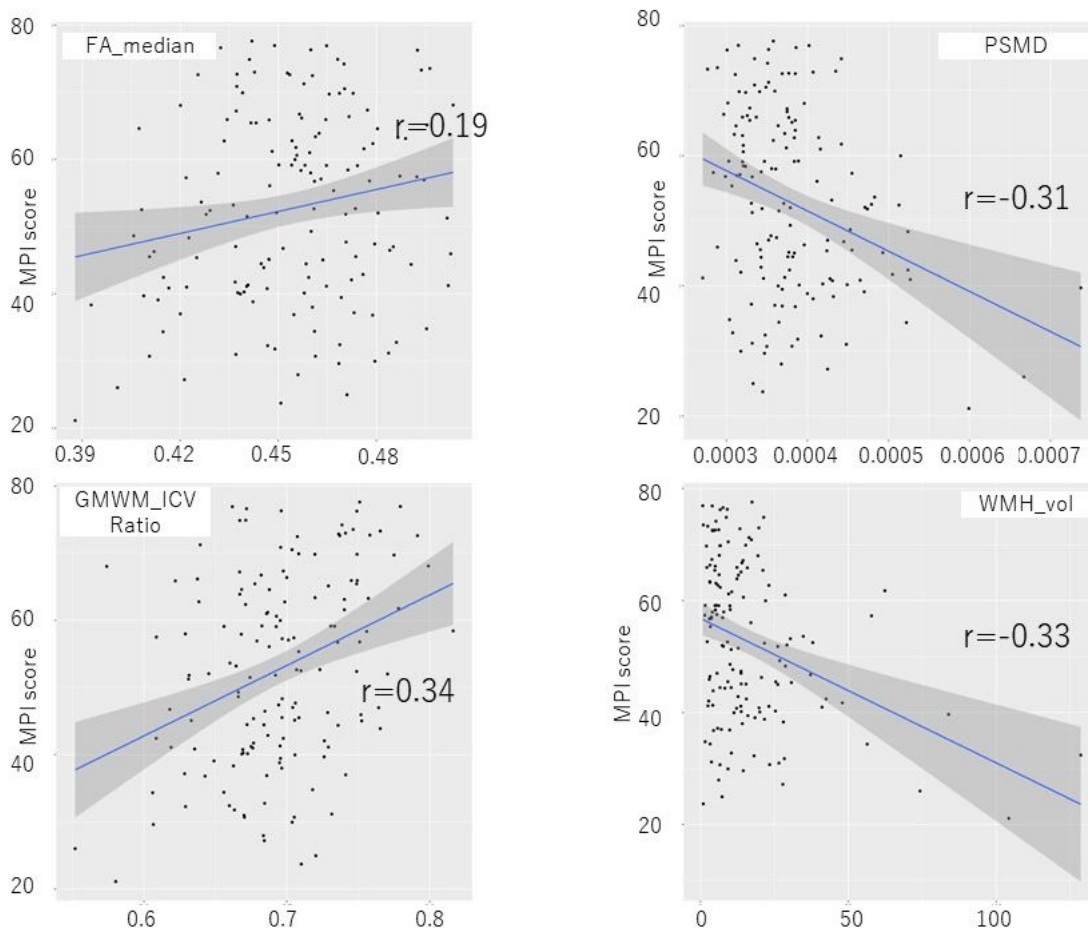


Figure 2. 認知機能検査スコア(MPI score)と脳 MRI 画像から抽出した特徴量の相関図  
MPI score は、 $0 \leq \text{MPI} \leq 49.8$  が MCI 疑い、 $50.2 \leq \text{MPI} \leq 100$  が正常。



MCI をアウトカムとした logistic モデルにて、対象者の背景情報からのモデル 1 として、年齢のみを説明変数としたときのモデルは AIC 162.7、Area under the curve (AUC) が 0.802 であった。性別、教育歴 (9 年以下か否かの 2 値) を加えたモデル 2 は AIC が 154.9、AUC が 0.835 であった。次に、モデル 2 に拡散強調画像から算出した、PSMD, FA\_median, MD\_median を加えたモデル (AIC 156.1, AUC 0.848) を構築した。また、T1 強調画像から得られた変数として、GMWM\_ICV Ratio, 総海馬容積、アルツハイマー病と関連する領域 (entorhinal, inferior temporal, middle temporal, inferior parietal, fusiform, precuneus) の皮質厚の平均値の 3 つの変数をモデル 2 に加えたモデルでは、AIC 156.3, AUC 0.849 であった。様々な撮像法の MRI 画像から得られた変数をすべて加えた full model には、上記の拡散強調画像からの変数 3 つ、T1 強調画像からの変数 3 つに加えて、大脳白質病変の体積、大脳皮質の脳血流の平均値 (ASL 画像) の 8 つの脳 MRI 画像マーカーをモデル 2 に加えて、AIC 161.0, AUC 0.863 であった。最後に、full model から、AIC 基準で stepwise による変数選択を行ったところ、best model には、PSMD, FA\_median, mean\_cortical thickness, age, sex, education の変数が残り、AIC 152.4, AUC 0.864 の結果であった。

Table 2. MCI をアウトカムとした logistic モデル

	説明変数	AIC	AUC
モデル 1	年齢	162.7	0.802
モデル 2	年齢, 性別, 教育歴	154.9	0.835
モデル 2 + Diffusion	年齢, 性別, 教育歴, PSMD, FA median, MD median	156.1	0.848
モデル 2 +T1	年齢, 性別, 教育歴, GMWM_ICV Ratio, 総海馬容積, 皮質厚	156.3	0.849
full model	年齢, 性別, 教育歴, Diffusion biomarkers (PSMD, FA median, MD median), T1 biomarkers (GMWM_ICV Ratio, 総海馬容積, 皮質厚), WMH volume, GM_CBF	161.0	0.863
best model	年齢, 性別, 教育歴, PSMD, FA median, 皮質厚	152.4	0.864

AIC, Akaike's Information Criterion; AUC, Area under the curve

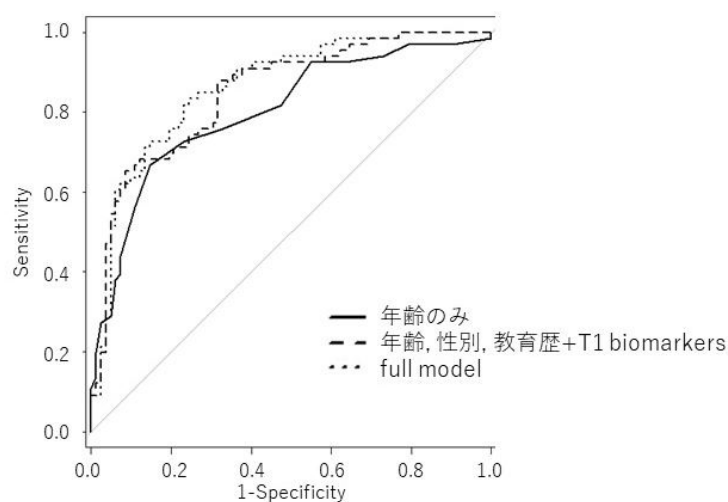


Figure 3. モデル 1, モデル 2 + T1, full model の Receiver operating characteristic (ROC) 曲線

本研究では、拡散テンソル画像から算出した脳 MRI 画像バイオマーカーを説明変数に加えることで、軽度認知障害(MCI)を認知機能正常から弁別する性能が向上したことから、有用である可能性が示唆された。さらに、T1 強調画像、FLAIR 画像、ASL 画像から得られたバイオマーカーをマルチモーダルに組み合わせることにより、MCI を検出する精度が向上し、中でも、PSMD, FA median などの拡散テンソル画像のバイオマーカーが重要であることが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中奥 由里子
2. 発表標題 脳の健康管理指標（BHQ）を用いた 認知機能との関連の検討
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021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
---------	---------