

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 25 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591777

研究課題名(和文)位相差強調画像化法を用いたアミロイドイメージングの開発

研究課題名(英文)Phase Difference-enhanced Imaging for Detection of Cerebral Amyloid Lesions

研究代表者

平井 俊範(HIRAI, TOSHINORI)

熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授

研究者番号：40274724

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：組織の位相差を鋭敏に強調する位相差強調画像化法(PADRE)は脳組織の微細構造や磁化率に影響する物質の抽出に有用であり、脳アミロイドの蓄積を画像化できる可能性がある。本研究では、3T MRI装置を用いて、位相差強調画像化法を健常者とアルツハイマー病の患者に応用した。PADRE画像の定性評価、定量評価において、健常者群と比べアルツハイマー群では頭頂葉の楔前部、側頭葉の上前頭回、後頭葉の楔部において有意な信号差がみられた。本研究から、3T MRI装置を用いたPADRE画像のアルツハイマー病診断への有用性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The phase images, including susceptibility-weighted imaging (SWI), may demonstrate excellent image contrast and reveal anatomical structures that are not visible on conventional MR images. A new phase-weighted MR imaging technique, termed “phase difference enhanced imaging” (PADRE), has been developed in Kumamoto University, in which the phase difference between the target and surrounding tissue was selected in order to enhance the contrast of the target tissue. Choosing the appropriate phase differences allows the variation in tissue contrast using single MR data. We applied this PADRE technique on 3-T MRI to healthy controls and AD patients. These studies demonstrated the possibility of obtaining in vivo radiologic evidence of cerebral amyloid deposition using a routinely available 3-T MRI system.

研究分野：神経放射線診断分野

キーワード：アルツハイマー病 神経変性疾患 磁気共鳴画像

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病の脳アミロイド病変のイメージングは Positron Emission Tomography (PET)を用い現在臨床で行なわれている。しかし、サイクロトロンが必要で施設が限られているのが現状である。一方、MRI による脳アミロイドイメージングは 7 T などの超高磁場 MRI 装置で画像化が報告され、今後の臨床応用が期待されている。

我々の研究分担者が開発した位相差強調画像化法(PADRE)は強調したい組織の位相差を自由に選択できることが従来の位相を用いた画像法と異なる点である。従来の位相を用いた画像法は negative phase しか強調できなかったが、PADRE は positive phase や negative phase に関係なく位相の範囲を自由に選択利用することが可能である。PADRE は位相を用いる他の撮像法とは異なる技術として国内、国外で特許が認められ、Philips 社 MRI に採用され、世界の拠点施設で臨床応用が始まっている。PADRE は脳の微細構造の把握に有用で、従来の撮像法では画像化が困難であった脳幹の構造などを描出可能で、その有用性が報告されている。

このように位相を利用する画像は脳組織の微細構造や磁化率に影響する物質の描出に有用である。アミロイド 蛋白には鉄などの微量金属を含むことがわかっており、正常脳とアミロイド 蛋白は位相が異なることが予想され、位相差強調画像を用いれば 7T より低磁場の広く普及している MRI 装置でも脳アミロイド 蛋白を画像化できる可能性があるとの着想に至った。

2. 研究の目的

MRI を用いたアミロイドイメージングは 7 テスラ(T)などの超高磁場 MRI 装置で画像化が報告されているが、少数の施設に限られる。組織の位相差を鋭敏に強調する位相差強調画像化法(PADRE)は脳組織の微細構造や磁化率に影響する物質の描出に有用であり、7T より低磁場の MRI 装置でも脳アミロイド

の蓄積を画像化できる可能性がある。この研究の目的は、3T MRI 装置を用いて、位相差強調画像化法をアルツハイマー病の患者に応用し、脳アミロイド 蓄積部の画像化の臨床での実現可能性を明らかにすることである。

3. 研究の方法

健常ボランティア 10 名、アルツハイマー病 (AD) 患者 10 名において 3T MRI 装置にて三次元グラジエントエコー法 (2D TFE) を撮像した。アルツハイマー病患者は当院精神神経科の経験豊富な専門医師 2 名が診断した入院患者から罹病期間、年齢、性別、高血圧の有無、認知機能指数 (MMSE など) を参考にして対象者を選択した。この臨床研究は当施設の倫理委員会の許可を得た後に行った。

得られた画像データを PADRE 処理を行い、健常者とアルツハイマー病患者における大脳皮質の信号に差が得られる位相を選択した。得られた画像において健常者とアルツハイマー病患者における信号変化について比較検討した。

大脳の 4 か所 (前頭葉の上前頭回 : SFG、頭頂葉の楔前部 : PrCn、側頭葉の上前頭回 : STG、後頭葉の楔部 : Cun) を定性的、定量的に評価した。定性評価は 2 名の放射線科医が独立して PADRE 画像における大脳皮質の低信号域 (low signal area: LSA) を以下の 4 段階で評価した。

grade 0: LSA がみられないもの

grade 1: ごくわずかな LSA があるもの

grade 2: 部分的に LSA があるもの

grade 3: びまん性に LSA があるもの

定量評価は 1 名の放射線科医が大脳皮質と近傍白質との比を測定した。

4. 研究成果

(1) 定性評価

健常者 (HC) 群と比べアルツハイマー (AD) 群では頭頂葉の楔前部 (PrCn)、側頭葉の上前頭回 (STG)、後頭葉の楔部 (Cun) において有意に高いグレード値であった (図 1、図 2、表 1)。一方、前頭葉の上前頭回 (SFG) においては両群間に明らかな差はみられなかった。

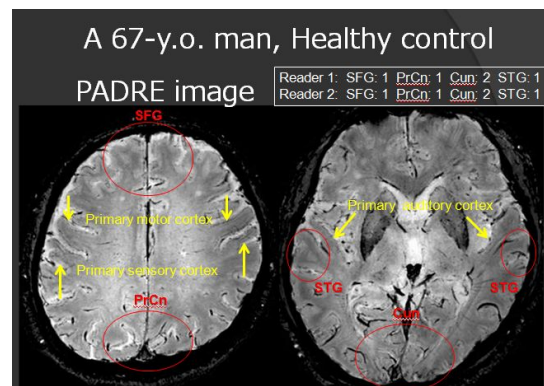


図 1 . 67 歳男性の健常者

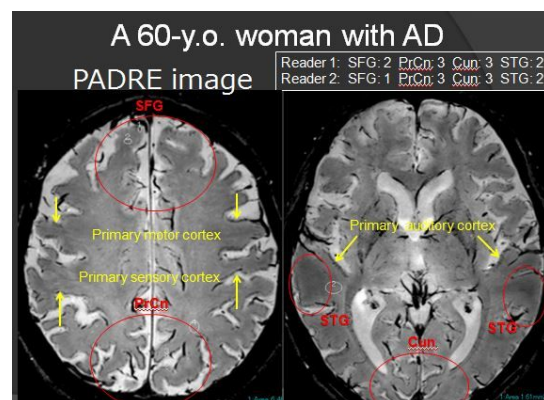


図 2 . 60 歳女性のアルツハイマー病患者

Result of qualitative & quantitative assessments

Qualitative assessment	SFC	PrCn	STG	Cun
AD patients	1.3±0.46	2.5±0.50	2.2±0.75	2.6±0.49
Healthy controls (HC)	0.9±0.3	1.1±0.3	1.4±0.49	1.8±0.60
AD vs HC	P=0.066	P=0.0002	P=0.027	P=0.013
Quantitative assessment				
AD patients	0.12±0.07	0.18±0.11	0.20±0.09	0.26±0.06
Healthy controls (HC)	0.02±0.19	0.01±0.2	0.05±0.14	0.07±0.1
AD vs HC	P=0.199	P=0.023	P=0.005	P=0.002

Mean ± Standard deviation

表1. 定性的、定量的評価の結果

(2) 定量評価

HC群と比べAD群では頭頂葉の楔前部 (PrCn)、側頭葉の上前頭回 (STG)、後頭葉の楔部 (Cun) において有意に高いグレード値であった (表1)。一方、前頭葉の上前頭回 (SFG) においては両群間に明らかな差はみられなかった。

<引用文献>

Nakada, et al. In vivo visualization of senile-plaque-like pathology in Alzheimer's disease patients by MR microscopy on a 7T system. J.Neuroimaging 2008;18:125-129

van Rooden, et al. Cerebral amyloidosis: postmortem detection with human 7.0-T MR imaging system. Radiology 2009;253:788-796

Chamberlain, et al. Comparison of amyloid plaque contrast generated by T2-weighted, T2*-weighted, and susceptibility-weighted imaging methods in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. MRM 2009;61:1158-1162

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

Utani H, Hirai T, Hashimoto M, Ikeda M, Kitajima M, Sakamoto F, Utsunomiya D, Oda S, Sugiyama S, Matsubara J, Yamashita Y. Prevalence and topography of small hypointense foci suggesting microbleeds on 3T susceptibility-weighted imaging in various types of dementia. AJNR Am J Neuroradiol. 査読有 2013;34(5):984-989. doi: 10.3174/ajnr.A3332.

[学会発表](計2件)

東美菜子、平井俊範、井料保彦、立石真知子、北島美香、山下康行、橋本衛、池田学、米田哲也. O-2-174 アルツハイマー病における大脳皮質の位相差強調画像による評価. 第

42 回日本磁気共鳴医学会大会講演抄録集 234 頁 (2014 年、京都)

Toshinori Hirai. SY16-1 Neuro Imaging Update in Neuroimaging and Head/Neck Imaging. Phase Difference Enhanced Imaging for Detection of Cerebral Amyloid Lesions in Alzheimer's Disease. ICMR12015 March 27 - 28, 2015 Grand Hilton Seoul, Korea

[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:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平井 俊範 (HIRAI, Toshinori)
熊本大学・生命科学研究部・准教授
研究者番号: 40274724

(2) 研究分担者

池田 学 (IKEDA Manabu)
熊本大学・生命科学研究部・教授
研究者番号: 60284395

(3) 研究分担者

橋本 衛 (HASHIMOTO Mamoru)
熊本大学・生命科学研究部・准教授
研究者番号: 20452881

(4) 研究分担者

米田 哲也 (YONEDA Tetsuya)
熊本大学・生命科学研究部・准教授
研究者番号: 20305022

(5) 研究分担者

菰原 義弘 (KOMOHARA Yoshihiro)
熊本大学・生命科学研究部・准教授
研究者番号： 40449921