

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591787

研究課題名(和文)脳MRI次世代拡散・血流解析を用いたパーキンソン病の微細病理変化の解明

研究課題名(英文)Pathophysiological analysis of Parkinson disease using diffusion MRI

研究代表者

趙 成済(Cho, Narisumi)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：60236833

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：拡散テンソルによりパーキンソン病における前頭前野、脳梁の有意な白質変性と認知機能障害の尺度であるMini mental state examination scoreと白質変性の間に有意な相関関係があることを示した。この結果から拡散テンソルによる白質変性定量はパーキンソン病における認知機能障害を客観的なバイオマーカーとなる可能性が示された。また、拡散尖度画像により、パーキンソン病における帯状束前部の白質変性を示し、拡散テンソルよりも高い感度、特異度でパーキンソン病診断が可能であることを発見した。さらに拡散尖度画像を用いた全脳解析により、拡散テンソルより高感度に白質変性を検出できることを示した。

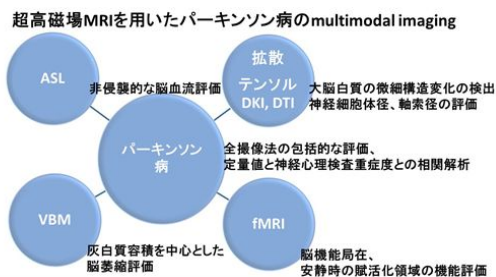
研究成果の概要(英文)：Diffusion tensor imaging was used to measure significant degeneration of the white matter in the prefrontal cortex and corpus callosum in patients with Parkinson's disease. The results showed a significant correlation between white matter degeneration and the mini mental state examination (MMSE) score, a measure of cognitive dysfunction. This suggests that quantification of white matter degeneration by diffusion tensor imaging could provide an objective biomarker for cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. The use of diffusion kurtosis imaging showed white matter degeneration in the anterior cingulate bundle in Parkinson's disease patients. Diffusion kurtosis imaging was shown to be a more sensitive and specific method than diffusion tensor imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. The results of whole brain analysis also showed that diffusion kurtosis imaging is more sensitive than diffusion tensor imaging for detecting white matter degeneration.

研究分野：神経放射線

キーワード：パーキンソン病 拡散テンソル 拡散尖度画像

## 1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病はアルツハイマー病に続いて2番目に頻度の高い神経変性疾患である。PDの病理学的な特徴はレビー小体の神経細胞体への沈着である。レビー小体の構成成分がシヌクレインであることが判明してから、PDの神経病理学的な研究が進み、レビー病変の沈着は神経細胞体だけでなく、レビー小体の前駆物質であるレビーニューライトの神経突起への沈着が指摘されている。このようにPDの病理研究は進行しているが、問題は病理検査をPD患者の生前診断に施行できない点である。PD診断は臨床症状や抗パーキンソン病薬の反応性などによる臨床診断であるが、PDと診断された患者の剖検例で誤診率が24%であったという報告もあり、問題となっている。



近年、MRIの最先端撮像法である拡散テンソル、3DT1強調像、ASL、function MRI (fMRI)によって、非侵襲的に脳の微細な形態・構造変化や脳血流、脳機能局在を評価することが可能となりPDの病理学的変化を捉えようという試みがなされている。特に拡散テンソル研究では、症例数は少ないが早期のPD群と健常群を100%群別することができるという報告がある。拡散テンソルを発展させた撮像法であるDKIを用いた研究で、DKIはPD診断に拡散テンソルよりさらに高い感度・特異度が得られるといわれる。我々もASLや拡散テンソルを用いた解析で、PD患者の後頭葉・頭頂葉の血流低下 (Kamagata K, Hori M, Aoki S, et al. *J Magn Reson Imaging* 2011.) や帯状束の白質障害を報告 (Kamagata K, Hori M, Aoki S, et al. *AJNR American journal of neuroradiology in progress.*) している。ただし、今までのところ拡散テンソル、DKI、3DT1強調像、ASL、fMRIなどを組み合わせたmultimodalな解析は行われていない。

計画を進めていく上で申請者は以下のような予備的な研究結果を得ている。

(1) 共同研究者の堀・青木らにより、ASL法による解析で後頭葉皮質・頭頂葉皮質の血流低下をPD群で検出し、認知症を伴ったPD群

でさらなる血流低下が見られることを示した。(Kamagata K, Hori M, Aoki S, et al. *J Magn Reson Imaging* 2011.)

(2) 共同研究者の堀・青木らによって、拡散テンソルトラクトグラフィを用いた定量解析でPD、認知症を伴ったPD群の帯状束の白質障害を検出し、MMSEとの有意な相関を報告した。

(Kamagata K, Hori M, Aoki S, et al. *AJNR American journal of neuroradiology* 2012.)

(3) 高磁場MRIによるASLで得られた脳血流定量画像の画像統計解析により、楔前部を中心とした頭頂葉内側皮質の血流低下を検出した。(未発表)

(4) 拡散テンソルを用いた画像統計解析により、認知症を伴ったPD群の上縦束、下縦束、帯状束、脳梁など大脳白質の微細構造変化を描出し、特に脳梁膝部の白質障害の程度とMMSEとの間に有意な相関が見られることを発見した。(未発表)

## 2. 研究の目的

本研究目的はMTIを用いたmultimodal neuroimagingにより、パーキンソン病患者の早期の病理学的な変化をin vivoで捉え、早期診断・早期治療を可能とする手法を確立することである。

PD患者における、VBM解析による灰白質容積の評価、拡散テンソルやDKIを用いた大脳白質の微細な構造変化の評価、ASLを用いた脳血流評価はそれぞれ散発的に報告されているが、それら全てを同一患者に対して包括的に行った研究は未だ行われておらず、multimodal imagingをPDのbiomarkerとし、薬剤の治療効果判定などに利用したい。その点で本研究は非常に特色のある研究と思われる。予想される結果は、multimodal imagingによって、

(1) 灰白質容積、大脳白質の微細構造の変化により神経変性部位を特定し、変性部位の神経細胞径や軸索径を評価できること。

(2) そしてASL法、fMRIによって変性より前段階である大脳灰白質の機能低下部位を発見し、責任病巣を同定することである。

その結果を早期診断に結びつけ、PD患者の運動障害や認知障害と言った臨床症状に早期介入し、非侵襲的な病勢評価、病期進行評価、そして早期治療に役立てることを本研究の意義として考える。

## 3. 研究の方法

順天堂医院を受診したPD患者と健常対象者に対し文書による同意を得た上で、3T MRIを施行し、ASL (QUASAR)、3DT1強調像、拡散テンソル、DKI、QSI、fMRIの追加撮像を行う

た。

得られた画像データを数学解析ソフトである Matlab 上で動作する画像解析ソフト Statistical Parametric Mapping (SPM) や FMRIB Software Library 4.1.5 (FSL) で提供されている TBSS (Smith et al. 2006) を用いて画像解析を行った。また、画像解析と共に病歴を参照して、Mini-Mental State Examination (MMSE) や Clinical Dementia Rating Scale (CDR) などの認知機能検査や Frontal assessment battery at bedside (FAB)、Hoehn-Yahr の重症度分類、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) などの一般的な PD の重症度のデータも収集した。

具体的な解析項目は

(1) 3T-MRI (現有設備) により撮像した ASL 画像について画像統計解析を行い、PD 群と認知症を伴った PD 群、健常対照群の間で群間比較を行い、PD 患者に特異的な脳血流の低下部位の検出を行った。

(2) 3D-T1 強調像を VBM の手法を用いて、灰白質容積の評価を行い、PD 群に特異的な萎縮を評価した。VBM には最新の解析法である Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL) 法を利用し、精度の高い結果を求めた。

(3) 拡散テンソル像とさらなる発展形である Diffusion kurtosis imaging、Q space imaging を利用して、特異的な白質障害を評価し、細胞径、軸索径をはじめとした大脳白質の微細な構造変化を検討した。

(3) 安静時における fMRI データから安静時に賦活化されるデフォルトモードネットワークの機能を PD 群、認知症を伴った PD 群、健常対照群で評価し、比較検討した。

(4) 解析により得られた脳血流、脳萎縮、白質障害の定量値を Mini-Mental State Examination (MMSE) や Clinical Dementia Rating Scale (CDR) などの認知機能検査や Frontal assessment battery at bedside (FAB)、Hoehn-Yahr の重症度分類、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) などの一般的な PD の重症度との相関解析を行った。

#### 4. 研究成果

拡散テンソルを用いて、認知症を伴うパーキンソン病患者は認知症のないパーキンソン病患者に比べて、前頭前野、脳梁の有意な白質変性があることを示した。また、パーキンソン病患者において、前頭前野、脳梁の白質線維変性と認知機能障害の尺度である Mini mental state examination score との

間に有意な相関関係を検出した。この結果から前頭前野、脳梁の白質変性と認知機能障害に関連があることが示され、前頭前野、脳梁の白質変性を拡散テンソルにより定量することで、認知機能障害を客観的に測定するイメージングバイオマーカーとなる可能性が示された。

拡散尖度画像を用いて、認知症を伴わないパーキンソン病患者の帯状束前部の白質変性を示した。拡散尖度画像の定量値である mean kurtosis は拡散テンソルの定量値である mean diffusivity や fractional anisotropy よりも高い感度、特異度を持っており、パーキンソン病の早期診断や病勢評価のバイオマーカーとなる期待ができる。

MRI における脳血流画像である Arterial spin labeling 法を用いて、認知症を伴わないパーキンソン病患者と健常対照者を比較し、楔前部に有意な血流低下部位を検出することができた。この結果は SPECT や PET の結果とも一致し、放射性同位元素や造影剤などを使用せず、非侵襲的にパーキンソン病患者の脳血流が評価できる可能性を示した。

さらに拡散テンソルを発展させた解析手法である拡散尖度画像の導入を試みた。帯状束は辺縁系の一部をなす重要な神経路で、PD においても病理変化が比較的早くから起こる領域である。

我々は帯状束の白質変性を拡散テンソル像の発展形である拡散尖度画像で評価し、拡散テンソル像における評価と比較検討した。その結果、拡散尖度画像、拡散テンソル像どちらについても帯状束の白質変性を検出することができた。さらに ROC 解析により前部帯状束の拡散尖度画像のパラメータである Mean kurtosis (MK) が最も良いパーキンソン病診断能を示した。前部帯状束の MK がパーキンソン病診断の感度、特異度を改善する可能性が示された (Kamagata, et al. Magnetic Resonance Imaging 2013)。

今までの検討結果を基に、PD における全脳の白質変性を統計画像解析で検討し、拡散テンソル像における結果と比較を行った。その結果、拡散テンソル像では先行報告にあるように前頭葉の白質変性が検出されたが、拡散尖度画像ではより広範に前頭葉以外にも側頭・頭頂葉でも有意な白質変性が検出された。拡散尖度画像は拡散テンソル像より感度良く白質変性を検出できる可能性が示された (Kamagata, et al. Neuroradiology 2014)。

Diffusion MRI と 3D-T1WI による高精細構造画像の解析により、嗅覚障害とパーキンソン病患者脳の大脳白質の微細な構造変化の関連について検討を行った。その結果、パーキンソン病における嗅覚障害と右下側頭回皮質厚に相関が見られた。この結果より嗅覚障害を来した症例はすでに病変が皮質へ広がる Braak stage5 まで進行している可能性が示唆され

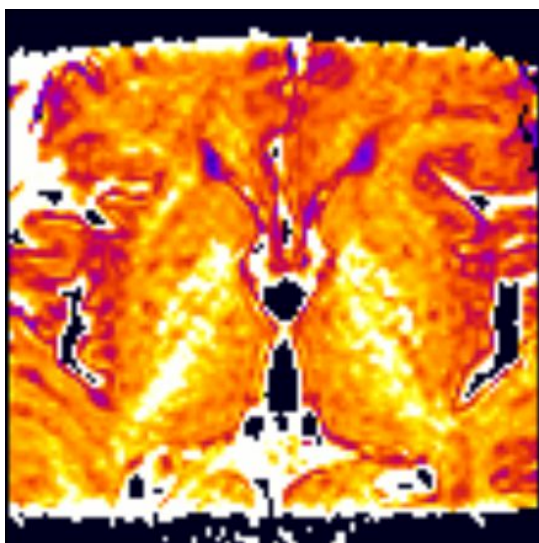
た。

新たな拡散イメージング手法である Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI) モデルにより、パーキンソン病患者における黒質緻密部の微細構造変化の定量を行った。

従来の拡散テンソルパラメータである FA、ADC は脳微細構造変化の指標として感度は高いがその変化は非特異的で、解釈が困難な場合がある。NODDI の主要パラメータである Vic(intra cellular volume fraction)、ODI (orientation dispersion index)は FA 変化の詳細な解釈ができると期待されている。NODDI は拡散の微細構造環境に intra-cellular, extra-cellular, CSF の 3 コンパートメントモデルを想定している(図 8)。MR 信号より得られる全ての正規化された signal A は各コンパートメントの  $v$ : volume fraction を用いて以下の式に定義される。

$$A = (1 - v_{iso})(v_{ic} A_{ic} + (1 - v_{ic}) A_{ec}) + v_{iso} A_{iso}$$

$A$ =normalized signal,  $v$ =volume fraction



Vic マップを上記に示す。

その結果、先行する病理研究と合致する PD の黒質における樹状突起の密度低下や方向のばらつき比率の低さを反映すると思われる結果が得られた。特に臨床症状優位側とは対側の黒質緻密層における Vic は高い PD 診断能を示した。また、Vic, ODI は disease duration や UPDRS-3 と有意相関を示しており、病勢評価に有用なツールとなり得ると考えられた。

## 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 5 件)

1. Kamagata K, Shimoji K, Hori M, Nishikori A, Tsuruta K, Yoshida M, Kamiya K, Irie R, Suzuki M, Kyogoku S, Suzuki Y, Sato N, Aoki S. Intersite Reliability of Diffusion Tensor Imaging on Two 3T Scanners. Magn Reson Med Sci. 2015 Feb 12. 査読あり

2. Kamagata K, Tomiyama H, Hatano T, Motoi Y, Abe O, Shimoji K, Kamiya K, Suzuki M, Hori M, Yoshida M, Hattori N, Aoki S. A preliminary diffusional kurtosis imaging study of Parkinson disease: comparison with conventional diffusion tensor imaging. Neuroradiology. 2014 Mar;56(3):251-8. 査読あり

3. Kamagata K, Tomiyama H, Motoi Y, Kano M, Abe O, Ito K, Shimoji K, Suzuki M, Hori M, Nakanishi A, Kuwatsuru R, Sasai K, Aoki S, Hattori N. Diffusional kurtosis imaging of cingulate fibers in Parkinson disease: Comparison with conventional diffusion tensor imaging. Magn Reson Imaging. 2013 Nov;31(9):1501-1506. doi: 10.1016/j.mri.2013.06.009. Epub 2013 Jul 27. 査読あり

4. Kamagata K, Tomiyama H, Motoi Y, Kano M, Abe O, Ito K, Shimoji K, Suzuki M, Hori M, Nakanishi A, Kuwatsuru R, Sasai K, Aoki S, Hattori N. Diffusional kurtosis imaging of cingulate fibers in Parkinson disease: Comparison with conventional diffusion tensor imaging. Magn Reson Imaging. 2013 Nov;31(9):1501-1506. doi: 10.1016/j.mri.2013.06.009. Epub 2013 Jul 27. 査読あり

5. Kamagata K, Motoi Y, Tomiyama H, Abe O, Ito K, Shimoji K, Suzuki M, Hori M, Nakanishi A, Sano T, Kuwatsuru R, Sasai K, Aoki S, Hattori N. Relationship between cognitive impairment and white-matter alteration in Parkinson's disease with dementia: tract-based spatial statistics and tract-specific analysis. Eur Radiol. 2013 Feb 13. 査読あり

[学会発表](計 13 件)

1. 鎌形康司、波田野琢、阿部修、奥住文美、堀正明、鈴木通真、下地啓五、錦織瞭、濱崎望、佐藤秀二、服部信孝、青木茂樹。パーキンソン病における嗅覚障害と脳微細構造変化の相関解析～皮質厚、灰白質容積、白質変性の評価。第 42 回日本磁気共鳴医学会大会。2014 年 09 月 18 日～2014 年 09 月 20 日。ホテルグランヴィア京都(京都)。

2. 鎌形康司、波田野琢、奥住文美、堀正明、

阿部修、鈴木通真、錦織瞭、下地啓五、濱崎望、鈴木由里子、服部信孝、青木茂樹. 高分解能 Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging を用いたパーキンソン病黒質変性の評価. 第 42 回日本磁気共鳴医学会大会. 2014 年 09 月 18 日~2014 年 09 月 20 日. ホテルグランヴィア京都 (京都).

3. Koji Kamagata, Masaaki Hori, Kohei Kamiya, Michimasa Suzuki, Akira Nishikori, Mariko Yoshida, Fumitaka Kumagai, Taku Hatano, Hiroyuki Tomiyama, Nobutaka Hattori, Shigeki Aoki. Preliminary Diffusional Kurtosis Imaging of the substantia nigra in de novo Parkinson disease: Diagnostic Utility of Histogram Analysis. 第 22 回国際 MRI 学会. 2014 年 05 月 10 日~2014 年 05 月 15 日. ミラノ (イタリア).

4. Koji Kamagata, Masaaki Hori, Kohei Kamiya, Michimasa Suzuki, Akira Nishikori, Mariko Yoshida, Fumitaka Kumagai, Taku Hatano, Hiroyuki Tomiyama, Nobutaka Hattori, Shigeki Aoki. MR imaging of Parkinson Disease: conventional and advanced techniques. 第 22 回国際 MRI 学会. 2014 年 05 月 10 日~2014 年 05 月 15 日. ミラノ (イタリア).

5. 鎌形康司、富山弘幸、本井ゆみ子、阿部修、下地啓五、鈴木通真、堀正明、服部信孝、青木茂樹. Diffusional Kurtosis Imaging を用いたパーキンソン病における黒質定量: ヒストグラム解析の診断的有用性. 第 43 回日本神経放射線学会. 2014 年 03 月 21 日~2014 年 03 月 23 日. 米子コンベンションセンター (米子).

6. 鎌形 康司、富山 弘幸、本井 ゆみ子、阿部修、伊藤賢治、下地啓五、鈴木通真、堀正明、中西淳、桑鶴良平、笹井啓資、青木茂樹、服部信孝. Diffusional Kurtosis Imaging を用いたパーキンソン病患者の予備的検討; Diffusion Tensor Imaging との比較. 第 41 回日本磁気共鳴医学会大会. 2013 年 09 月 19 日~2013 年 09 月 21 日. アスティとくしま (徳島).

7. 鎌形 康司、富山 弘幸、本井 ゆみ子、下地啓五、鈴木通真、堀正明、中西淳、桑鶴良平、服部信孝、青木茂樹. パーキンソン病の MRI; MRI による古典的所見と cutting edge technique. 第 72 回日本医学放射線学会総会. 2013 年 04 月 11 日~2013 年 04 月 14 日. パシフィコ横浜 (横浜).

8. 鎌形 康司、堀 正明、青木 茂樹. Diffusional Kurtosis Imaging を用いたパーキンソン病における大脳皮質変性の定量解析; Lewy 小体病理との関連. 第 42 回神経放射線学会. 2013 年 02 月 16 日. 北九州国際会議場 (小倉).

9. 鎌形 康司、堀 正明、青木 茂樹. 拡散テンソル及び Diffusional kurtosis imaging によるパーキンソン病患者の帯状束白質障

害. 2012 年 09 月 08 日. 国立京都国際会館 (京都)..

10. 鎌形 康司、堀 正明、青木 茂樹. 高磁場 MRI を用いたパーキンソン病の大脳白質微細構造及び脳血流の評価. 第 14 回ヒト脳機能マッピング学会. 2012 年 07 月 06 日. 京王プラザホテル (札幌).

11. 鎌形 康司、堀 正明、青木 茂樹. パーキンソン病における白質障害と認知機能との関連~TBSS を用いた検討. 第 35 回神経科学学会. 2012 年 09 月 20 日. 国際会議場 (名古屋).

12. 鎌形 康司、堀 正明、青木 茂樹. MR imaging of Parkinson Disease: conventional and advanced technique. 第 20 回国際磁気共鳴医学会大会. 2012 年 05 月 07 日. メルボルン (オーストラリア).

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

趙 成済 (Cho, Narisumi)

順天堂大学・医学部・非常勤講師

研究者番号: 60236833

### (2) 研究分担者

青木 茂樹 (Aoki, Shigeki)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号: 80222470

堀 正明 (Hori, Masaaki)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号: 40334867

### (4) 研究協力者

堀 正明 (Hori, Masaaki)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号: 60568153