

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：21602

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2013

課題番号：24800052

研究課題名(和文) 規則性次元を用いた脳イメージングバイオマーカーの識別

研究課題名(英文) Identifying Brain Imaging Biomarker using Regularity Dimension for Studying Age Related Cognitive Decline

研究代表者

Pham Tuan Duc (Pham, Tuan Duc)

会津大学・先端情報科学研究センター・教授

研究者番号：70631472

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：私たちは、加齢に伴う皮質の構造不規則性の増加を発見し、これが加齢による皮質の構造不規則性の悪化を示している可能性があることを発見した。皮質の萎縮は、加齢とともに認知力の低下が進行する前に発生しており、また発症後は進行が加速しており、以前のMRIによる観察結果を補強するものである。我々は、若く健康な状態から臨床的に健康的に(その後、臨床的にADと診断される)老人達の皮質表面構造の複雑さが増加するプロファイルを示した。特に、我々は老人の認知症とその年齢および性別が一致するコントロールとの間に有意な差を検出した。

研究成果の概要(英文)：We found an increasing cortical structural irregularity with aging which might indicate an age-related exacerbation of cortical structural irregularity. This supports previous MRI-volumetric observations that cortical atrophy occurred before the onset of dementia, progressed with aging, and accelerated once dementia starts. We depicted a profile of the increasing complexity in cortical surface structure from young health to clinically healthy elders, then to clinically diagnosed AD. Particularly, we detected a significant difference between elder dements and their age- and gender-matched controls. This demonstrated acceleration of brain aging in those elder demented individuals which align with the concept of progressive neuro-degeneration in AD individuals. Alzheimer's disease may exhibit a characteristic pattern of atrophy different from that due to aging, even accelerated aging.

研究分野：情報学

科研費の分科・細目：知覚情報処理

キーワード：脳画像バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景 (Background):

加齢に伴う認知機能の低下 (Age-related cognitive decline, AACD) は、大規模かつ増加している公衆衛生問題であるが、ほとんど理解されていない。認知症の診断につながる2つの一般的な神経病理はアルツハイマー病と脳血管疾患であり、それらは頻繁に共存している。なぜ神経病理学的負担が同じレベルであるにも関わらず、ある個人は認証の診断基準に該当していながら正常な認知機能を有しているなど、認知機能障害の程度が異なるのか解明されていない。

予備 (reserve) の概念はこの変動を説明するために導入され、臨床的および病理学的表現型との間にある不均衡を説明し、無症状アルツハイマー病や脳血管疾患などの有害な神経病理学の影響を調整する。予備を実施するため、異なるメカニズムの「予備と仮定 (postulation) 概念モデル」が提案されている。最初のモデルは“受動的予備 (passive reserve)” と呼ばれ、病理学的な負担の大きい程度に耐えることができるようになることを示唆している。“能動的予備 (active reserve)” を有する個体は、脳のネットワークまたは破壊の影響を受けにくい認知ストラテジーを使用することができるか、あるいは、無症状病理学の下に、認知タスクのための非標準的なネットワークを使用することができる。後者の場合、通常の病理学的負担を補うために、使用していない構造、あるいはネットワークを再構成する。これは脳が損傷していく最初の兆候の一つである可能性がある。2つの受動的、能動的予備とそのメカニズムの広範な表現は、相互に排他的ではない可能性がある。確実により多くのニューロン、および/または、より複雑な構造を有するため、互いのメカニズムを促進する可能性がある。脳構造の複雑さは、例えば皮質脳溝解剖学において、異なる年齢間と男性と女性の間で非常に変化しやすい。このような構造的変動性は、シダの分岐を測定するように、脳溝の解剖学的構造の複雑さを測定するフラクタル次元を計算することによって捕捉できる。これにより異なるスケールにおける脳の形態は、単一の数値に定量化し、被験者間で比較することができる。フラクタル次元値が高いほど、皮質シートの凹凸や細部が高い。フラクタル次元はまた、統合失調症およびアルツハイマー病を含むいくつかの神経精神学的状態に適用されている。高齢者の皮質脳溝の変化は、認知能力に対する構造的変動の領域的影響の知見から、認知能力に関連していることが知られている。そのため、脳の構造的な複雑さは、認知的予備力やその他の単純な対策よりも有益なメトリックである可能性が高い潜在的な貢献者として考えられている。

2. 研究の目的 (Purpose):

同一の神経病理学的負担が、正常な認知能力

を保持しながらアルツハイマー病などの認知症を発症しつつある場合において、異なる認知障害の程度を引き起こすことが知られている。このことから、認知的予備力 (cognitive reserve) の仮説は、脳の損傷だけでなく、神経病理学的損傷に対する抵抗力についても説明している。この損傷は、血液系と撮像系マーカの方法を用いて推定することができる。脳の構造は、個人やその複雑さは大きく変化し、その複雑さは情報次元を用いて定量化される。このプロジェクトは、1) 非認知症、2) 軽中程度のアルツハイマー病、3) 最初の訪問時には非認知症と判断されその発症した、それぞれ個人に対し、磁気共鳴映像法 (MRI) により脳の構造の複雑さを測定することを目的とする。この研究からの知見は、イメージングバイオマーカー研究を発展させ、認知症の早期診断・予測を支援することができる。

3. 研究の方法 (Methods):

この研究は以下のように実施された。

1. 1次元信号から2次元画像解析への規則的次元の拡張の実施
2. 年齢あるいは条件から、いつ発症につながる脳の構造が生まれたのか知るため、若人、老人、未発症及び発症した老人のMRI画像から得た脳構造の規則的次元の演算の実施
3. 軽度から中程度のアルツハイマー病 (AD) を分ける新しい脳の構造がいつ生まれたのかを知るため、若人、老人、未発症及び発症した老人のMRI画像から得た脳構造の規則的次元の演算の実施
4. 認知的予備力の最適な指標を決定するため、規則的次元と他の次元情報との分類の実施
5. 仮に複数の指標が補完的な場合には、それら指標を組み合わせることで、加齢による認知力低下の早期発見のための強固なイメージングバイオマーカーとなり得る

提案したプロジェクトで利用したデータセットは Oasis データベース (<http://www.oasis-brains.org/>) を利用した。OASIS (The Open Access Series of Imaging Studies) は科学界へ脳 MRI データセットを無

償提供するためのプロジェクトである。OASIS はワシントン大学アルツハイマー病研究センター、ハーバード大学ハワード・ヒューズ医療研究所、ワシントン大学医学部ニューロインフォマティクス研究グループ、バイオメディカルインフォマティクス研究ネットワークにより提供されている。

#### 4. 研究成果 (Results):

- **SampEn と RD を算出するため、実用的なモデルを構築した。** SampEn と規則的次元を推定するアプリケーションを可能にする 1 次元信号を生成するため、灰白質(GM)の表面構造は時系列的に表現する必要がある。トランザクションごとに、時系列は質量の GM 中心に続く外側の境界点から測定された距離を表し、その距離は各(2次元平面の)MRI スライスから求められ、その1枚のMRI スライスが1時系列に対応する。全体皮質表面構造体は、それらの対応する MR 画像スライスから抽出する時系列で表現される。認知機能の低下は常には折りたたみ形状の変化に反映されるわけではないが、時にはわずかな縮小、拡張、ねじれや歪みから開始することができる。各皮質シートにおいて、境界点と GM の中心間の距離を描いたことで、我々は折りたたみパターンや任意の形状の変更など、皮質表面構造の微細構造を最適に反映させることができ、これまで述べてきた(脳構造)の複雑性解析を可能とする、時系列データを構築することができた。
- 私たちは、MRI で脳の構造的な複雑さを定量化するために、信号の複雑さを測定するために初めて SampEn と RD モデルに適用している。SampEn は、患者のグループ、または患者と健常対照との間との間で比較できる、単一の数値の中に物体の形状の複雑さを定量化

する方法を提供します。RD は、エントロピーパラメータ  $m$  と  $r$  の値選択に複数のソリューションを統合するためのアプローチを提供する。これは変数の小さな変化を追跡し、定量することが可能な抽象空間で、このように複雑な時系列データの動的解析に適している。私たちはこれまでの研究から、得られた結果は、一般的に確立された方法 (SampEn) から得られた結果と一致し、SampEn よりも、はるかに高感度であることを示している。RD は、様々なスケールでのエントロピーの情報を統合するので、すべての利用可能なデータを活用して、次元の変化、データセットのサイズ、ノイズレベルに対してより強固である。

- **我々は早期 AD において、大域的皮質表面構造の複雑さの増加を示した。** AD の初期段階にある被験体から得られた有意に高い SampEn と RD は、皮質表面構造の不規則性の増加を示した。これらは GM 体積の減少の結果である可能性がある。そのような脳組織の損失は、ほとんどの(体積が小さくなるように)皮質境界ムラの増加に伴って表面の縮小をもたらした。これらの形態異常も皮質脳溝の構造変化に関連付けることができる。この結果は、このような異常が認知障害の初期段階での患者の重要で顕著な特徴であり、加齢に関連することが示されている。
- 私たちは、加齢に伴う皮質の構造不規則性の増加を発見し、これが加齢による皮質の構造不規則性の悪化を示している可能性があることを発見した。皮質の萎縮は、加齢とともに認知力の低下が進行する前に発生しており、また発症後は進行が加速しており、以前の MRI による観察結果を補強するもの

である。我々は、若く健康な状態から臨床的に健康的に(その後、臨床的にADと診断される)老人達の皮質表面構造の複雑さが増加するプロファイルを示した。特に、我々は老人の認知症とその年齢および性別が一致するコントロールとの間に有意な差を検出した。これは、ADの個体における進行性の神経変性という考えに適合する、老人の認知症において脳の老化の加速を示した。アルツハイマー病は、老化あるいは促進老化とも異なる萎縮的特徴的パターンを示す可能性がある。

- **このモデルは、ADおよび加齢による認知低下を早期に予測するために有用なバイオマーカーを構築するためにも利用可能である。**現在の研究におけるRDを算出するために構築した実用的なモデルは、非常に早い段階であっても認知障害を予測する可能性のある指標として証明された。このSampEnと規則的次元を使用したモデルは、ADおよび加齢による認知機能障害のイメージングバイオマーカーを検出するためのコンピュータ支援ツールとして使用することができ、これにより、潜在的に病気のタイムリーかつ正確な臨床診断に役立つ可能性がある。
- さらに、規則的次元およびセミバリオグラムを脳の構造的特徴を抽出するために使用した。提案された隠れマルコフモデル(HMM)は、軽度のアルツハイマー病を持っている個々の認識に成功し、他の分類指標を用いる分類に比べて、より良い分類精度を達成した。本研究で得られた知見により、個々の分類から認知症の早期予測・診断を支援することができる。**我々が提案した研究で開発された脳MRIベース**

**のHMMを用いることにより、より効率的で堅牢かつ、臨床医が認知症の早期予測のためのイメージングバイオマーカーを検証するためのコンピュータ支援ツールとして容易に利用できるであろう。**

#### 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 件)(Journal papers)

[1] Y. Chen, T.D. Pham, Development of a brain MRI-based hidden Markov model for dementia recognition, *BioMedical Engineering Online*, 12: Suppl 1 (2013) S2. DOI:10.1186/1475-925X-12-S1-S2.

[2] Y. Chen, T.D. Pham, Entropy and regularity dimension in complexity analysis of cortical surface structure in early Alzheimer's disease and aging, *J. Neuroscience Methods*, 215 (2013) 210-217.

[学会発表](計 件)(Conference papers)

[1] T.D. Pham, Invited Talk, "Identifying Brain Imaging Characteristics in Early Alzheimer's Disease and Aging using Chaos and Nonlinear Dynamical Analysis", *4th Annual Congress of NeuroTalk* (NeuroTalk-2013, 23-25 May 2013, X'ian, China).

[2] T. Abe, Y. Chen, T.D. Pham, Chaos analysis of brain MRI for studying mental disorders, *First Int. Aizu Conf. Biomedical Informatics and Technology* (ACBIT 2013, Aizu-Wakamatsu, Japan, September 16-17, 2013), *Springer Communications in Computer and Information Science*, vol. 404, pp. 257-270.

[3] Y. Chen, T.D. Pham, Analysis of MRI-based cortical surface structure complexity in dementia by sample entropy, *2013 IEEE Symposium Series on Computational Intelligence* (IEEE-CIS 2013, 15-19 April 2013, Singapore) pp. 189-192, 2013.

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 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 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
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：  
( Tuan Duc Pham )

研究者番号：70631472

(2)研究分担者  
( )

研究者番号：

(3)連携研究者  
( )

研究者番号：