

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：31201  
研究種目：若手研究(B)  
研究期間：2013～2015  
課題番号：25861119  
研究課題名(和文)7テスラ高解像度3次元拡散イメージングによるアルツハイマー病の超早期診断法の確立  
  
研究課題名(英文)Development of the novel method for the early diagnosis of Alzheimer's disease using high-resolution diffusion tensor imaging at 7 Tesla MRI  
  
研究代表者  
伊藤 賢司(Ito, Kenji)  
  
岩手医科大学・医学部・助教  
  
研究者番号：80646852  
  
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、3テスラ高解像度拡散テンソルイメージングの解析により、アルツハイマー病(AD)に移行する軽度認知障害(MCI)患者の海馬傍回帯状束の微細な変化を検出し、ADに移行するMCI患者の早期画像診断に対する有用性を明らかにした。また、極小撮像範囲による7テスラ高解像度拡散イメージング法を開発し、今後、多断面同時励起法を組み合わせることで、認知症を超早期に高精度かつ無侵襲に検出する革新的技術基盤の確立に大きく寄与すると期待される。

研究成果の概要(英文)：High-resolution 3-Tesla diffusion tensor imaging analysis was able to detect substantial changes in diffusion anisotropy and diffusivity in the parahippocampal cingulum bundle of patients with mid cognitive impairment (MCI) who were destined to convert to Alzheimer's disease (AD). Our method may prove effective for the early diagnosis of patients with MCI who will eventually convert to AD. Moreover, we developed high-resolution 7-Tesla diffusion tensor imaging based on the reduced field of view. The combination of our method and the multiband acceleration in the slice direction can be used to establish the innovative imaging technique for the early diagnosis of patients with MCI.

研究分野：放射線科学

キーワード：拡散MRI 軽度認知障害 アルツハイマー病 パーキンソン症候群 早期鑑別診断

## 1. 研究開始当初の背景

近年、画像診断・解析技術が進歩し、アルツハイマー病(AD: Alzheimer's disease)を対象とした脳画像統計解析によって、MRI では海馬を含む内側側頭部の萎縮を、SPECT や PET では後部帯状回の糖代謝や血流の低下を検出することが可能となり、日常診療で広く用いられている。一方で、AD の前駆期である軽度認知障害(MCI: mild cognitive impairment)の早期診断法やMCIからADへの進行予測法に関する画像診断技術は未だ確立しておらず、疾患修飾薬の臨床試験などの大きな足枷となっていた。

AD では海馬や嗅内皮質の変性が早期から見られ、これらに海馬傍回帯状束を介して線維連絡している後部帯状回・楔前部の代謝・血流低下も早期から生じる。近年のMRIの発展に伴い、拡散テンソル画像(DTI: diffusion tensor imaging)の精度向上や、TBSS (tract-based spatial statistics)などの高度な解析法の登場によって、神経線維の軽微な機能形態変化を拡散異方性の変動として検出することが可能となりつつあるが、従来の手法ではAD前駆期における帯状束などの神経線維の微細な質的变化の評価は困難であった。また一方で、パーキンソン病(PD; Parkinson's disease)の診断後に認知機能の障害が現われる認知症を伴うPDがあるものの、パーキンソニズムを呈する運動失調症の鑑別診断も未だ十分確立していなかった。

最近我々は、3 Tesla MRI を用い、独自の超高解像度容積拡散イメージング法を開発し、大幅な画質向上と小径神経線維の評価を可能とした。さらに、ADにおいて海馬傍回帯状束の拡散異方性が有意に低下することを明らかにした。本手法をさらに発展させることで、ADの超早期診断およびパーキンソン症候群の鑑別診断が可能となることが期待された。

## 2. 研究の目的

本研究では、独自に開発した超高解像度容積拡散テンソルイメージング法を超高磁場 7 Tesla MRI に最適化するとともに、局所励起・多断面励起・周波数空間パラレルイメージングなどの新技術を組み合わせた独自の超高解像度容積撮像法を確立し、早期 MCI を縦断的に検討することで、認知症を超早期に高精度かつ無侵襲に検出・評価する技術基盤を確立する。また、独自に開発した拡散尖度イメージングを用いてパーキンソン症候群の鑑別診断基準としての可能性を明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1) 7 Tesla MRI による超高解像度拡散テンソルイメージング法の開発

既設の 3 Tesla MRI で独自に開発した拡散イメージング法を既設の 7 Tesla MRI に

移植し、局所励起による高解像度 DTI 撮像の技術を組み合わせ ( $0.78 \times 0.78 \times 2.0 \text{ mm}^3$ ,  $b$  value  $1000 \text{ s/mm}^2$ , six-direction motion-probing gradients)、従来法と画質を比較検証した。また、独自に開発した画像歪みの軽減を目的とする極小撮像範囲による DTI 撮像との比較も行った。

(2) 拡散テンソルイメージングを用いた微小神経線維の高精度自動画像解析法の確立

AD20 例、MCI 患者 41 例、高齢健常者 26 例を対象に、3 Tesla MRI による高解像度拡散テンソル画像を撮像した。2 年以上の経過観察で AD に移行した 21 名を converter (MCI-C)、移行しなかった 20 名を non-converter (MCI-NC) とした。解析には FSL を用いて、各患者の FA (fractional anisotropy), MD (mean diffusivity), DA (axial diffusivity), DR (radial diffusivity) の全脳パラメータマップを作成した。各マップに対し解剖学的標準化処理を行い、JHU アトラステンプレートを用いて帯状束の亜区域領域(海馬傍回帯状束と後部帯状束)の解析を行うとともに、本手法による MCI の早期診断能を検証した。

(3) 拡散尖度イメージングを用いたパーキンソン症候群の鑑別診断法の確立

PD5 例、MSA4 例、PSPS5 例、健常者 6 例を対象に、拡散尖度イメージング(DKI; diffusion, kurtosis imaging)の元画像を撮像した。独自のソフトウェアを用いて、DKI より MK(mean kurtosis)画像を、DTI より FA・MD 画像を作成した。解剖学的標準化を利用し、JHU アトラステンプレートを用いて、中脳被蓋(midbrain tegmentum, MBT)と橋横走線維(pontine-crossing tract, PCT)の MK, FA, MD 値を自動計測した。さらに、MBT/PCT 比も用いて疾患間差異を検討した。

## 4. 研究成果

(1) 7 Tesla MRI による超高解像度拡散テンソルイメージング法の開発

従来の DTI 画像(図 1, 左)に比し、局所励起による DTI では高分解能な構造画像(図 1, 中央)が得られたが、画像歪みの増加や SN 比の低下が生じた。一方、独自に開発した極小撮像範囲による DTI 撮像では、前者に比し、画像の歪みが軽減し、SN 比も改善され、明瞭な微細構造が得られた(図 1, 右)。

本研究では、独自に開発した画像歪みの軽減を目的とする極小撮像範囲の DTI 撮像によって、従来法に比し、歪みが軽減した明瞭な画像を取得できた。今後、本手法と多断面同時励起法を組み合わせることで、認知症を超早期に高精度かつ無侵襲に検出する革新的技術基盤の確立に大きく寄与することが予想される。

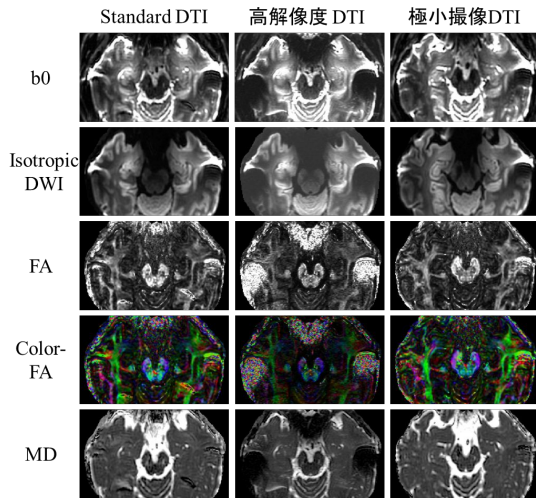


図 1 各種 DTI 画像の解析結果

(2) 拡散テンソルイメージングを用いた微小神経線維の高精度自動画像解析法の確立  
 海馬傍回帯状束では、MCI-C 群および AD 群の FA 値は健常群に比し有意に低下し、MD、DR 値は有意に増加した。MCI-NC 群と健常群では有意差を認めなかった。後部帯状束では AD 群と健常群でのみ FA、MD、DR 値に有意差を認めた (図 2)。

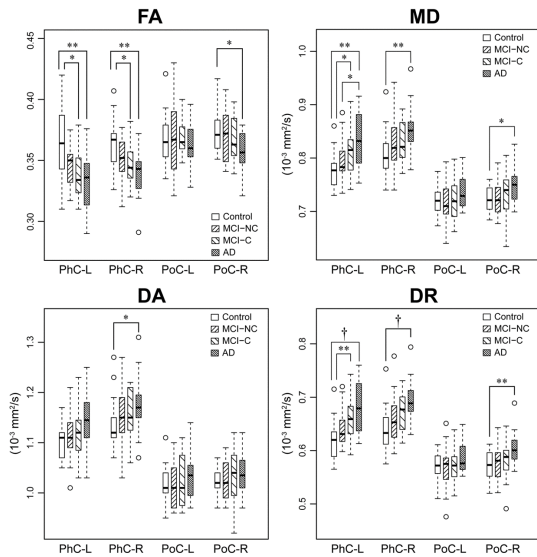


図 2 MCI と AD 患者における海馬傍回帯状束と後部帯状束の各拡散指標 (\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , † $P < 0.001$ )

ROC 解析では、拡散指標間および MCI-C 群と AD 群間の AUC 値に有意差を認めなかった (図 3)。

また、MCI-C 群と健常群の鑑別では、FA は感度が、MD と DR は特異度が高い傾向にあった (表 1)。AD 群の鑑別能は各指標で同程度であった。

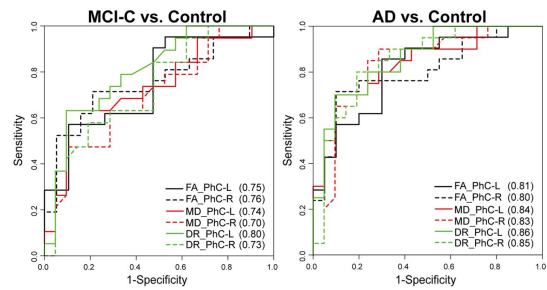


図 3 健常群と MCI-C 群または AD 群に対する海馬傍回帯状束による ROC 解析

表 1 健常群と MCI-C 群または AD 群に対する海馬傍回帯状束による鑑別能結果

	PhC	MCI-C vs. Control				AD vs. Control			
		AUC	Cutoff値	感度(%)	特異度(%)	AUC	Cutoff値	感度(%)	特異度(%)
FA	L	0.75	0.354	89.5	57.1	0.81	0.341	70.0	85.7
	R	0.76	0.359	79.0	71.4	0.80	0.355	90.0	71.4
MD	L	0.74	0.810	63.2	90.5	0.84	0.815	70.0	90.5
	R	0.70	0.851	47.4	90.5	0.83	0.819	90.0	71.4
DR	L	0.80	0.648	63.2	90.5	0.86	0.658	70.0	90.5
	R	0.73	0.668	57.9	80.9	0.85	0.672	80.0	80.9

本研究では高解像度 DTI の atlas-based ROI 解析によって、MCI-C 患者における PhC の拡散指標の有意な変化を検出することができた。これは、AD の前駆期でも、PhC 内の神経線維に既に変化が生じていることを示している。また MCI、AD において PhC の DR は上昇しており、FA 低下や MD 上昇の主要因と考えられる。一般に DR 上昇は脱髄や髄鞘障害を反映するといわれており、嗅内皮質の変性に伴う白質変化を反映している可能性が高い。PhC の拡散指標の変化は、全般に PoC よりも顕著であり、かつ MCI-C 群でも有意な変化を認め、PhC の変化が PoC に先行することが示唆された。MCI-C 群と健常群間の鑑別能は、FA では感度が、MD、DR では特異度が高い傾向があり、複数の指標を総合的に評価することで、MCI 患者の AD 移行の診断精度が向上する可能性がある。高解像度 DTI によって、AD に移行する MCI 患者の PhC の微細な変化を検出することができた。また、PhC の変化は、PoC に比し明瞭であった。従って、本手法は、AD に移行する MCI 患者の早期診断に寄与することが予想される。本成果は、Psychiatry Research: Neuroimaging (Ito K, et al. 2015) などで報告した。

(3) 拡散尖度イメージングを用いたパーキンソン症候群の鑑別診断法の確立

中脳被蓋では PSPS、橋横走線維では MSA において、MK が低下した (図 4)。一方、PD では明らかな変化は認めなかった。

また定量解析では、MBT や PCT に比し、MBT/PCT の MK のみが、PD、MSA、PSPS 群のすべての群間で有意な差異を検出することができており、MK が FA や MD に比し鋭敏であることを示唆した (図 5)。

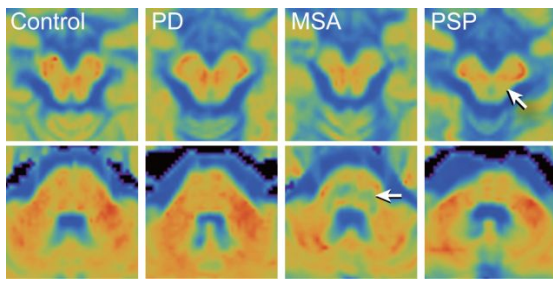


図 4 パーキンソン症候群の MK 画像

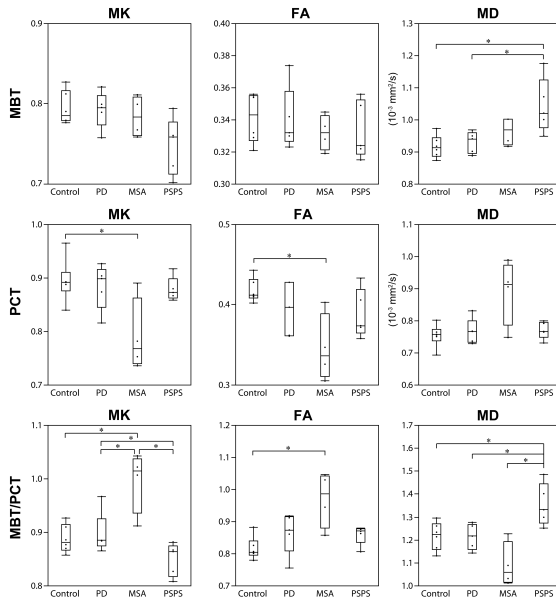


図 5 パーキンソン症候群における MBT, PCT および MBT/PCT の各拡散指標 (\* $P < 0.05$ )

DKI 解析による定量指標 MBT/PCT は、運動失調症における脳幹の拡散異常を鋭敏に検出することができた。特に MK のみが、すべての群間において有意差を認めた。これは、MK が FA や MD に比し、軽微な神経細胞脱落、グリオシス、軸索変性、脱髄などの病理学的変化の検出に有利なことを示唆している。本手法は、PD, MSA, PSPS を鑑別可能であり、診断基準の一つとして有望と考えられた。本成果は、NeuroReport (Ito K, et al. 2015)などで報告した。

## 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)

Ito K, Kudo M, Sasaki M, Saito A, Yamashita F, Harada T, Yokosawa S, Uwano I, Kameda H, Terayama Y. Detection of changes in the periaqueductal gray matter of patients with episodic migraine using quantitative diffusion kurtosis imaging: preliminary findings. *Neuroradiology* 2016;58(2):115–120 DOI: 10.1007/s00234-015-1603-8 (査読あり)

Yokosawa S, Sasaki M, Bito Y, Ito K, Yamashita F, Goodwin J, Higuchi S, Kudo K. Optimization of scan parameters to reduce acquisition time for diffusion kurtosis imaging at 1.5 T. *Magn Reson Med Sci* 2016;15(1):41–48 DOI:

10.2463/mrms.2014-0139 (査読あり)

Ito K, Sasaki M, Takahashi J, Uwano I, Yamashita F, Higuchi S, Goodwin J, Harada T, Kudo K, Terayama Y.

Detection of early changes in the parahippocampal and posterior cingulum bundles during mild cognitive impairment by using high-resolution multiparametric diffusion tensor imaging. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 2015;231(3):346–352

DOI: 10.1016/j.psychresns.2015.01.020 (査読あり)

Ito K, Sasaki M, Ohtsuka C, Yokosawa S, Harada T, Uwano I, Yamashita F, Higuchi S, Terayama Y. Differentiation among parkinsonisms using quantitative diffusion kurtosis imaging. *Neuroreport* 2015;26(5):267–272

DOI:10.1097/WNR.0000000000000341 (査読あり)

Takahashi J, Shibata T, Sasaki M, Kudo M, Yonezawa H, Obara S, Kudo K, Ito K, Yamashita F, Terayama Y. Detection of changes in the locus coeruleus in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: High-resolution fast spin-echo T1-weighted imaging. *Geriatr Gerontol Int*, 2015;15(3):334–340 DOI: 10.1111/ggi.12280 (査読あり)

〔学会発表〕(計 7 件)

Ito K, Sasaki M, Ohtsuka C, Yokosawa S, Harada T, Uwano I, Yamashita F, Higuchi S, Terayama Y. Differentiation of Early-Stage Parkinsonisms with Diffusion Kurtosis Imaging Using The Diffusion Magnetic Resonance Parkinsonism Index. 23<sup>rd</sup> Annual Meeting ISMRM 2015 年 5 月 30 日 ~ 6 月 5 日(Toronto, Canada)

伊藤 賢司、佐々木 真理、工藤 雅子、齋藤 あゆみ、横沢 俊、原田 太以佑、上野 育子、山下 典生、樋口 さとみ、寺山 靖夫：拡散尖度画像を用いた片頭痛患者における中脳水道周囲灰白質の評価。第 44 回日本神経放射線学会。2015 年 3 月 6, 7 日(名古屋)

伊藤 賢司、佐々木 真理、大塚 千久美、横沢 俊、佐藤 良太、尾藤 良孝、原田 太以佑、上野 育子、山下 典生、樋口 さとみ、Jonathan Goodwin、寺山 靖夫：拡散尖度画像と定量的磁化率画像を用いた

パーキンソン症候群の早期鑑別診断．第  
42 回日本磁気共鳴医学会大会．2014 年 9  
月 18 日～20 日(京都)

Ito K, Sasaki M, Ohtsuka C, Uwano I,  
Yamashita F, Higuchi S, Goodwin J,  
Harada T, Terayama Y. Differentiation  
of early- stage Parkinsonisms using  
diffusion kurtosis/tensor imaging. 22<sup>nd</sup>  
Annual Meeting ISMRM 2014 年 5 月 10  
日～16 日(Milano, Italy)

伊藤 賢司、佐々木 真理、大塚 千久美、  
横沢 俊、尾藤 良孝、上野 育子、山下 典  
生、樋口 さとみ、Jonathan Goodwin、  
原田太以佑、寺山靖夫：拡散尖度画像を用  
いたパーキンソン症候群の早期鑑別診断．  
第 43 回日本神経放射線学会．2014 年 3  
月 21 日～23 日(米子)

Ito K, Sasaki M, Takahashi J,  
Yamashita F, Higuchi S, Goodwin J,  
Uwano I, Harada T. High-resolution  
diffusion tensor imaging of  
parahippocampal cingulum and  
posterior cingulum bundles in patients  
with mild cognitive impairment and  
Alzheimer's disease. 99<sup>th</sup> Annual  
Meeting RSNA 2013 年 12 月 1 日～6 日  
(Chicago, USA)

伊藤 賢司、佐々木 真理、高橋 純子、山  
下 典生、樋口 さとみ、Jonathan  
Goodwin、上野 育子、原田 太以佑：軽  
度認知障害とアルツハイマー病における  
海馬傍回帯状束の変化：高解像度拡散テン  
ソル画像による検討．第 41 回日本磁気共  
鳴医学会大会．2013 年 9 月 19 日～21 日  
(徳島)

## 6．研究組織

### (1)研究代表者

伊藤 賢司 (ITO, kenji)  
岩手医科大学・医学部・助教  
研究者番号：80646852

### (2)研究協力者

佐々木 真理 (SASAKI, Makoto)  
寺山 靖夫 (TERAYAMA, Yasuo)