

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461830

研究課題名(和文) 臨床用MRIを用いたアルツハイマー病発症前診断を可能にする位相画像技術の開発

研究課題名(英文) Development of imaging technique to preclinically diagnose Alzheimer's disease using clinical MRI

研究代表者

米田 哲也 (Tetsuya, Yoneda)

熊本大学・大学院生命科学研究部(保)・准教授

研究者番号：20305022

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究結果は、アルツハイマー病の主な病理的原因の一つと考えられているアミロイドの蓄積(アミロイド老人斑)を、医療保険を用いて撮像可能な診療用MRIで可視化を可能にし、さらに、アルツハイマー病発症前程度のアミロイド老人斑の存在も検出可能にする技術の研究と開発を行ったことである。本研究では、幅広く臨床で使用できる技術とするために、全ての臨床機で利用できる情報である位相画像情報を用い、その上簡易で再現性の高い技術となるように、位相情報の解析法を確立することができた。研究成果は、MRIの先駆的研究を掲載する英文雑誌に掲載され、国際・国内学会での招待講演を多く受けるなど、多方面に成果が上げられた。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to develop imaging technique to quantitatively detect amyloid plaque as a cause of Alzheimer's disease and preclinically diagnose Alzheimer's disease by using clinical MRI. This study used phase information of MRI for detecting amyloid plaque so as to quantitatively detect it on any clinical MRI. We concluded that phase information might quantitatively detect amyloid plaque with 3D multi-echo GRE sequence and subtraction between phase signal of super frontal gyrus and one of the other gyrus might be correlated with MMES score.

研究分野：磁気共鳴画像学

キーワード：MRI 認知症 位相画像 アミロイド

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病の主な病理的原因の一つと考えられているアミロイド老人斑 (AP) は、アミロイド 蛋白が集積したものであり、その直径は最大でも 200 μm 未満と非常に小さいため、従来の磁気共鳴画像化法 (MRI) をもちいては検出できないと考えられていた。しかしながら、MRI 磁場 (静磁場) の高磁場化が研究領域で実現され、9.4T などの超高磁場を用いると、T2 強調画像とよばれる従来画像法でも、高磁場下では、周囲の組織と AP の T2 値の違いを画像化可能であることが明らかになってきた。しかしながら、臨床で用いられる磁場 (< 3T) では、いぜん描出可能性が極めて低く、ましてや臨床応用には全く及ばないと考えられていた。

このような中、我々は、本研究に先立つ研究により AP に含まれる鉄を特定することで、MRI でも AP を検出可能にすることができることを示した。事実、高磁場で T2 強調画像が AP を描出することができた理由が鉄にあることを先行する研究が示している。我々は、これらを背景に AP 中の鉄に注目し、MRI 位相画像が鉄などの磁性に特に鋭敏であることを利用して、AP を検出する試みを行ってきた。

しかしながら、鉄は脳内の至る所に存在することが知られており、特にアルツハイマー病を発症するような高齢者の脳内には、加齢による鉄沈着が多く、これから AP 内の鉄を区分することが難しいことが問題であった。そこで我々は、先行研究内で位相信号の分布から統計的に加齢性の鉄と AP に含まれる鉄を区分する方法開発し、臨床用 MRI 上での AP 検出可能性を拓いた。

2. 研究の目的

加齢性の鉄と AP に含まれる鉄を、「原理的に」区分可能であることを研究開発した我々の技術 (位相区分法) が、正しく AP を検出していることは動物実験によって明らかにした。しかしながら、現在の認知症評価は MMSE などのスコア評価が主であるため、AP 信号を検出しただけでは、現行の認知症医療 (行政) に沿った技術の創出という観点の研究開発とはならない。

そこで本研究の目的は、これら臨床評価と関連する信号評価法の研究と、評価に用いる定量値の決定を行うこととした。また、AP の蓄積と位相信号値の関係を明確にすることで、将来的に AP の蓄積を認めるが、発症前である前臨床段階のアルツハイマー病早期診断を可能にするとかんがえ、マウス脳を用いて、蓄積の程度と位相信号との関連を明

らかにすることも目的である。

3. 研究の方法

(1) マウス脳による蓄積観察研究
AP を脳内に蓄積する遺伝子改変マウスである APP23 マウス (月齢: 9, 11, 13, 16) を各 2 例から 3 例ずつを、月齢をコントロールしたコントロールマウスとともに動物用 7T-MRI を用いて、高空間分解能に撮像を行い、位相画像信号を得た。得られた画像から、位相画像を位相区分法を用いて解析を行い、次項に述べる境界値 (threshold) などを算出し、threshold 以下の位相値を位相差強調画像化法 (PADRE 法) によって強調を行った。強調後の PADRE 画像信号を染色画像と比較し、PADRE 画像信号が正しく、AP を描出しているかを評価した。

(2) 撮像法の改良と定量値
本研究で検討すべき定量値には、1 位相画像信号そのもの、2 加齢性の鉄の位相分布と AP 位相分布と境界値 (threshold)、3 AP 位相信号、4 AP の磁化率、5 threshold の磁化率相当値などが候補に挙げられた (図 1)。候補 1 から 3 までは、単一の Echo Time (TE) で得られた位相画像から取り出すことが可能であるが、磁化率は複数の TE で得られた位相画像情報から得られるため、これらを同時に検討するためには、撮像法をこれまでの単一 TE による撮像法ではなく、複数の TE (multi echo 法) による Gradient Echo (GRE) 撮像法が望ましい。そこで、本研究では multi-echo 法による GRE 撮像法を採用することとした。

先行研究によると、定量値候補 1 は相関を認めるものの、個々での判断がつくほど大きな差が無かったこと、また、AP の磁化率に関する先行研究によれば、そのいずれも認知症の臨床評価と相関を明らかに示すところまでには至っていないことなどから、定量値候補 1、3、4 は結果が望ましい可能性は低いと考えて、本件等から外すこととした。

この際、定量値 5 の導出には multi-echo 法で得られた位相画像信号 p_i ($i = 1 - 4$) から、図 2 のように最小二乗法によって算出された、threshold の TE 変化に関する傾きとする。

(3) 臨床評価との関連部位の検索
前項目で決めた定量値と臨床評価 (MMES) との相関を確認するために、本研究では、特定の領域: 上前頭回 (SFG)、上側頭回 (STG)、楔部 (Cn)、前楔部 (PrCn) と上記定量値との関係を調べた。本研究でこれらを決定した理由は、脳内に蓄積したアミロイド 蛋白の定量的検出に用いられている陽電子放出断層画像化法 (PET) によって、もっともよく検出されている部位であるからである。PET

画像信号で示された信号は、PET リガンドが最もよく結合するアミロイド 蛋白とその分布を示している部位であり、本研究で検出根拠としている AP 内部の鉄との関係は不明であるが、特定のアミロイド 蛋白の存在だけでも検出されていることから、まずはこの部位から検討することとした。

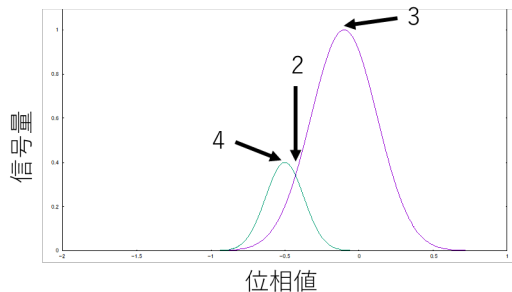


図 1: アミロイドを含む位相信号分布と、定量値の関係。紫が加齢性の鉄の位相分布、緑が AP の位相分布を表す。番号は、本文中の定量値に相当する。なお、定量値 1 は分布全体、定量値 5 は 4 から計算されるものである、この中には示されていない。

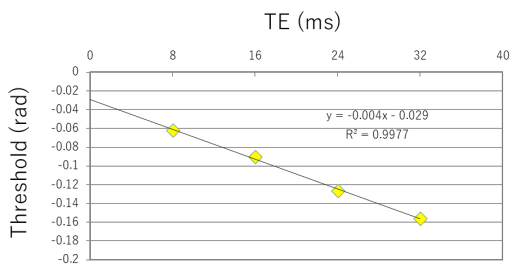


図 2: 各 TE で得られた threshold (黄色点) から、最小二乗法によって得られた傾きを定量値 5 とした。

4. 研究成果

動物実験の結果、threshold は正しく AP と加齢鉄を区分していることが明らかになった。図 3 は、AP の免疫染色画像と PADRE 画像 (threshold によって区分した場合としない場合) である。画像上で、明らかに染色画像上で観察できる AP が画像上でも対応が合った。また、単純に鉄に対応する位相を全て強調した場合は、ほぼ信号がノイズに覆われてしまい、AP とノイズの区別がなくなってしまう。これをヒトに適用すると、より加齢鉄が強いヒト画像上では、さらに信号を観察しづらくなるのが容易に予想される。

さらに PADRE 画像上で検出された信号を、定量的に評価するために、脳地図からランドマークを決定して MRI, 染色画像ともに共

通する体積内にある信号を比較検討した (図 4)。この結果、threshold により AP を決定して強調した PADRE 画像上の信号は、染色画像とはほぼ正比例 (比例係数~1) にあり、体積としての検出では、非常に高い精度で検出が行われていることを示した。この結果から、位相区分法によって得られた threshold は、AP の信号を定量的に算出することを可能にしているだけでなく、AP の密度が低い領域がアルツハイマー病発症前の脳内の AP 分布を表していると考え、位相区分法は発症前診断にも適用可能で得ることを示唆する結果と考えられる。

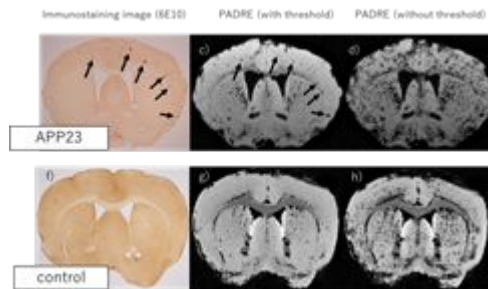


図 3: 上段が APP23 マウス、下段がコントロールマウスの染色画像 (左)、MRI 画像 (PADRE 画像、threshold 以下の位相を強調) (中)、MRI 画像 (PADRE 画像、threshold なし) (右)。矢印は、染色画像と MRI 画像上で対応する信号を示す。

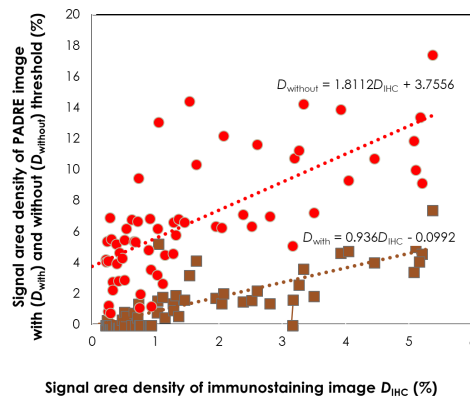


図 4: 体積を規格化して免疫染色の信号 (横軸) と MRI 画像信号 (縦軸) をプロットした。茶色データ点は、PADRE 画像 (threshold 有) の場合で、赤色データは threshold 無しの場合。

次に、ヒトへの応用を考え、撮像法について検討を行った。2D, 3D 法で撮像された画像データの間位相値に差があるかを、3T-MRI を用いて撮像されたデータで検討した。この結果、撮像法の違いによる位相信号の違いは観察されなかった。しかしながら、2D 画像上では AP と考えられる低信号と、

血管信号がどちらも低信号として現れることが有り、区分することが難しい場合が見受けられた。反面、3D 画像上では、血管は強い低信号として現れるが、AP と考えられる皮質内の信号は、やや低い程度の低信号であるため、3D 法による撮像が、単一断面だけでの視覚評価に適していると考えられる(図5)。

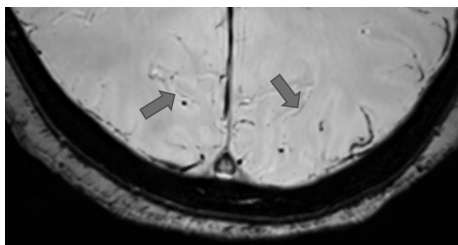


図5:3D法で撮像されたMRI画像をPADRE法によって再構成された、アルツハイマー病患者の脳画像。このとき、thresholdを適用して作成している。矢印部分の薄い低信号がAPと考えられる。血管は非常に低い低信号として現れているので、区分しやすい。

Thresholdを4つの異なるTEで得られた位相画像から、位相区分法を用いて導出して、そのTE依存(slope)を図3の方法に従って算出した。当初予想していたthresholdは度の測定部位でも臨床評価(MMSE)と相関を見ることが難しいという結果であった。しかしながら、thresholdのslopeは、PrCn、SFG、STGでわずかながらMMSEスコアとの相関を観測可能であった(図6)。

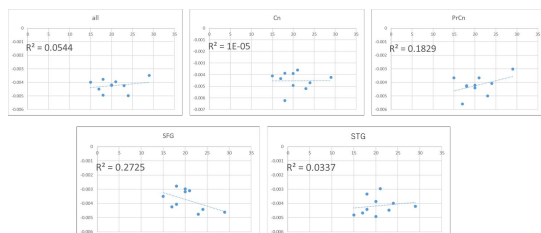


図6:MMSEスコア(横軸)に対する各部位(全体:上段左、Cn:上段中央、PrCn:上段右、SFG:下段左、STG:下段右)でのslope値。

多くの認知症研究によると、APの蓄積にはこれらの分野間に蓄積の速さと量に差が認められている。このことを考慮すると、本研究で取得されたAPの影響がthresholdに現れていることを仮定すると、MMSEスコアとこれら分野でのslope(磁化率相当)に、野ごとの差があると予想される。そこで、図6の信号を野ごとに差をとって評価を行ってみたところ、図7にあるように、特にSFGに関係する差(PrCn-SFG、SFG-STG)に強

い相関を観測することができた。

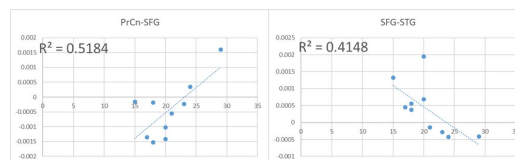


図7:MMSEスコアに対するthresholdのslope値差分(PrCn-SFG:左、SFG-STG:右)。このほかの差分値とMMSEスコアには相関はなかったが($R^2 < 0.02$)、これら二つには、明らかな相関が観察された。

本研究の結果から、3D multi-echo法で得られた複数のTEデータから位相区分法によって求められたthresholdは、前頭葉と他の野から得られたthresholdの差分をとることにより、MMSEスコアに相関した定量的評価が可能になることが示唆された。このことは、MMSEが高いアルツハイマー病発症前のAPの検出とアルツハイマー病の早期診断に、位相画像情報が有用である可能性を示した結果であると考えられる。

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9件)

Kitajima M, Hirai T, Yoneda T, Iryo Y, Azuma M, Tateishi M, Morita K, Komi M, Yamashita Y. Visualization of the Medial and Lateral Geniculate Nucleus on Phase Difference Enhanced Imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2015;36(9):1669-1674. 査読有

Azuma M, Hirai T, Yamada K, Yamashita S, Ando Y, Tateishi M, Iryo Y, Yoneda T, Kitajima M, Wang Y, Yamashita Y. Lateral Asymmetry and Spatial Difference of Iron Deposition in the Substantia Nigra of Patients with Parkinson Disease Measured with Quantitative Susceptibility. AJNR Am J Neuroradiol 2016;37(5):782-788. 査読有

Kakeda S, Yoneda T, Ide S, Watanabe K, Hiai Y, Korogi Y. Signal intensity of superficial white matter on phase difference enhanced imaging as a landmark of the perirolandic cortex. Acta Radiol 2016;57(11):1380-1386. 査読有

1. Kakeda S, Yoneda T, Ide S, Miyata M, Hashimoto T, Futatsuya K, Watanabe K, Ogasawara A, Moriya J, Sato T, Okada K, Uozumi T, Adachi H,

Korogi Y. Zebra sign of precentral gyri in amyotrophic lateral sclerosis: A novel finding using phase difference enhanced (PADRE) imaging-initial results. Eur Radiol 2016;26(11):4173-4183. 査読有
Futatsuya K, Kakeda S, Yoneda T, Ueda I, Watanabe K, Moriya J, Murakami Y, Ide S, Ogasawara A, Ohnari N, Okada K, Adachi H, Korogi Y. Juxtacortical Lesions in Multiple Sclerosis: Assessment of Gray Matter Involvement Using Phase Difference-enhanced Imaging (PADRE). Magn Reson Med Sci 2016;15(4):349-354. 査読有
Ide S, Kakeda S, Yoneda T, Moriya J, Watanabe K, Ogasawara A, Futatsuya K, Ohnari N, Sato T, Hiai Y, Matsuyama A, Fujiwara H, Hisaoka M, Korogi Y. Internal Structures of the Globus Pallidus in Patients with Parkinson's Disease: Evaluation with Phase Difference-enhanced Imaging. Magn Reson Med Sci 2016. 査読有
Tateishi M, Kitajima M, Hirai T, Yoneda T, Hashimoto M, Kurehana N, Uetani H, Fukuhara R, Azuma M, Yamashita Y. Differentiating between Alzheimer Disease Patients and Controls with Phase-difference-enhanced Imaging at 3T: A Feasibility Study. Magn Reson Med Sci 2018. In print 査読有
Miyata M, Kakeda S, Yoneda T, Ide S, Watanabe K, Moriya J, Korogi Y. Signal Change of Acute Cortical and Juxtacortical Microinfarction on Follow-Up MRI. AJNR Am J Neuroradiol 2018. In print 査読有
Niwa T, Yoneda T, Hayashi M, Suzuki K, Shibukawa S, Okazaki T, Imai Y. Characteristic phase distribution in the white matter of infants on phase difference enhanced imaging. Journal of Neuroradiology 2019. In print 査読有

[学会発表](計 17 件)

掛田伸吾他、Stripe sign of precentral gyri in amyotrophic lateral sclerosis: a novel finding on PADRE、日本磁気共鳴医学会、2014 年 9 月 19 日、グランビア京都 (京都市)
井手智他、Identification of Heschl's gyrus on phase difference enhanced imaging、日本磁気共鳴医学会、2014 年 9 月 19 日、グランビア京都 (京都市)
東美菜子他、アルツハイマー病における

大脳皮質の位相差強調画像化法による評価、日本磁気共鳴医学会、2014 年 9 月 19 日、グランビア京都 (京都市)
丹羽徹他、位相差強調画像による新生児白質構造の描出、日本磁気共鳴医学会、2014 年 9 月 19 日、グランビア京都 (京都市)
呉花楠他、位相画像情報を用いたアミロイドプラーク検出技術の定量・定性的評価、日本磁気共鳴医学会、2015 年 9 月 11 日、東京ドームホテル (東京都)
立石真知子他、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-第二報-、日本磁気共鳴医学会、2015 年 9 月 11 日、東京ドームホテル (東京都)
N. Kurehana et al., Phase Information Enables Amyloid Plaque Imaging of the Human Brain on Clinical MRI, 北米放射線学会、2015 年 12 月 1 日、McCormic Place (シカゴ)
M. Tateishi et al., Alzheimer's disease: diagnostic potential of phase difference enhanced MR imaging, 北米放射線学会、2015 年 12 月 1 日、McCormic Place (シカゴ)
Tetsuya Yoneda, Parenchymal CNS hemorrhage: What the Physicist Can Add, 国際磁気共鳴医学会、2015 年 5 月 30 日、Metro Toronto Convention Center (トロント)
Tetsuya Yoneda et al., Statistical Phase Noise Elimination for Amyloid Plaque Detection, 国際磁気共鳴医学会、2015 年 6 月 2 日、Metro Toronto Convention Center (トロント)
Nan Kurehana et al., Phase Information as a Non-invasive Tool with High Detectability of Amyloid Plaque, 国際アジア認知症学会、2015 年 9 月 15 日、KKR ホテル (熊本市)
Tetsuya Yoneda et al., Phase Difference Enhanced Imaging (PADRE) as Novel Non-invasive Tool for Amyloid Plaque Detection, 国際アジア認知症学会、2015 年 9 月 15 日、KKR ホテル (熊本市)
Tetsuya Yoneda, Phase Difference Enhanced Imaging (PADRE) as a Novel Phase Imaging Tool for CNS, アジア太平洋神経学会、2015 年 11 月 5 日、Hilton Fukuoka Sea Hawk (福岡市)
米田哲也、位相差強調画像化法 PADRE で診る、日本磁気共鳴医学会、2015 年 9 月 10 日、東京ドームホテル (東京都)
米田哲也、磁化率の MRI:SWI から QSM まで、Advanced CT・MR、2015 年 6 月 7 日、軽井沢プリンスホテル ウエスト (軽井沢市)
T. Yoneda et al., ROI-based phase analysis for neuronal current MRI, ヨーロッパ放射線学会、2018 年 3 月 1 日、

オーストリアセンター（ウィーン）
Tetsuya Yoneda et al., Study on
MR-Phase Distribution of Iron to
Detect Amyloid-beta Plaque, オースト
ラリア・ニュージーランド磁気共鳴学会、
2017年12月4日、Mantra on Salt Beach
（ゴールドコースト）

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

6. 研究組織

(1)研究代表者

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

(2)研究分担者

平井 俊範（HIRAI Toshinori）
宮崎大学・医学部・教授
研究者番号：40274724

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

池田 学（IKEDA Manabu）
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：60284395