

主任研究者

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

脳病態統合イメージングセンター・センター長 松田 博史

## 総括研究報告

### 1、研究目的

精神・神経疾患に対する客観的な診断手法として画像診断が注目されるようになり、画像解析分野が重要視されている。ただし、得られる画像およびその解析法には施設間および画像診断装置間でのばらつきが大きく、多施設での評価には撮像技術および画像解析手法の標準化が必要である。本研究では、異なる装置から得られる画像データの差を極力少なくする補正法および解析法を開発することにより多施設共同画像研究の標準化を行う。構造MRIに関しては対象疾患を、気分障害および小児を含めたてんかんとし、体積測定の標的部位を同定する。安静時fMRIに関しては、ネットワーク解析法を確立し再現性を検討したうえで、対象疾患をパーキンソン病およびアルツハイマー病とする。ASLに関しては、脳の各領域での到達時間を補正した脳血流画像の開発をめざす。さらにCTを用いたPETおよびSPECTの定量性向上手法の開発を進める。さらに多モダリティから得られた情報を統合することによって、疾患の正診率を向上させる判別方法を提唱する。

### 2、研究組織

主任研究者

松田 博史 国立精神・神経医療研究センター

分担研究者

佐藤 典子 国立精神・神経医療研究センター

花川 隆 国立精神・神経医療研究センター

湯浅 哲也 山形大学大学院理工学研究科

川口 淳 佐賀大学医学部

原田 雅史 徳島大学病院放射線診療科

高野 晴成 国立精神・神経医療研究センター

研究協力者

沖田 恭治 国立精神・神経医療研究センター

小川 雅代 国立精神・神経医療研究センター

重本 蓉子 国立精神・神経医療研究センター

曾根 大地 国立精神・神経医療研究センター

高村 恒人 国立精神・神経医療研究センター

加藤 孝一 国立精神・神経医療研究センター

東口 大樹 国立精神・神経医療研究センター

坂東 杏太 国立精神・神経医療研究センター

木村有喜男 国立精神・神経医療研究センター

吉田 寿子 佐賀大学医学部臨床研究センター

鮎川 裕香 山形大学大学院理工学研究科

荒木 啓史 山形大学大学院理工学研究科

佐藤 学 山形大学大学院理工学研究科

新垣 竜一 山形大学大学院理工学研究科

岩渕 玲 山形大学大学院理工学研究科

加藤 晃輝 山形大学大学院理工学研究科

### 3、研究成果

本年度の成果は以下のごとくである。

3次元T1強調画像から灰白質を抽出し、グラフ理論に基づいて、媒介中心性、クラスタ性、次数中心性、経路長を表す画像を個々の症例で作成することに昨年度、成功した。本年度は認知機能が正常な男女それぞれ160名を対象とし、これらのネットワーク画像に加齢および性が及ぼす影響を検討した。女性61.9±13.4歳（平均±標準偏差）、男性61.5±13.5歳（平均±標準偏差）であり、MMSEスコアは女性28.9±1.6（平均±SD）、男性29.2±1.4（平均±SD）である。加齢に伴い、媒介中心性やクラスタリング係数、次数は視床、尾状核および前帯状皮質で有意に低下

していた。経路長も同様に視床、および尾状核で低下していた。スモールワールド性も加齢に伴い低下したが、特に $\gamma$ （リアルネットワークとランダムネットワークのクラスタリング係数の比）とスモールワールド性は女性の方がより急峻に低下していた。4つのネットワーク指標の男女比較では、女性のクラスタリング係数が左海馬、および左海馬傍回において男性よりも高い値を示した。次数は視床、前帯状皮質を含む広範囲において男性がより高い値を示した。特定経路長は視床、尾状核、および前帯状皮質において女性がより高い値を示した。媒介中心性は前帯状皮質、海馬を含む広範囲において、男性がより高い値を示した。

脳卒中の亜急性期rsfMRIを用いた運動障害程度の予測(AAL/Freesurfer関心領域間の機能結合の計算に基づく)では、独立成分分析(ICA)に基づくdual regression法で分離したネットワークからrsfcMRI時系列情報を抽出し、機械学習により疾患群と健常群の判別に寄与する時間変動パターンの特徴を抽出し、判別の性能を向上が向上するかを検討した。ただし、現在までの検討では、AAL/Freesurferの関心領域を用いる方法と比較して、改善は認められていない。BOLD rsfcMRIによるParkinson病のすくみ足の予測を行った。ICAに基づくdual regression法で分離した基底核、小脳ネットワークの結合性とすくみ足指標が相関した。さらに関心領域(Freesurfer)から抽出したFCのLASSO解析によりすくみ足スコアの分散の6割程度を説明可能であった。健常被験者40名から脳波と課題および安静時fMRIの同時計測を行い、BOLD信号の動的変動と脳波の各周波数帯域のパワーの時間変動との相関解析を行なった。後頭部 $\alpha$ 波の時間変動と異なる相関を示す二種類の視覚関連ネットワークを同定した。

ASLに関しては、小児の発達障害における異常検出能について検討を行った。対象は自閉症と診断された33症例(平均7.3歳、2~14歳)と正常コントロール(平均8.6歳、3-15歳)である。自閉症症例では左島回、左上頭頂小葉、上側頭回と下前頭回でコントロールに比べて低値を認めた。これらは、ミラーニューロンと関連する部位であり、自閉症におけるミラーニューロンシステムの機能低下を示唆する結果と考えられた。

ドーパミントランスポータ SPECT において線条

体の特異的結合比を算出する目的に畳み込みニューラルネットワークを用いたところ、関心領域を設定することなく、自動算出が可能となった。

位相差強調画像PADREは、最近臨床用MRIで使われるようになった撮像方であるが、位相差を強調して脳内の組織コントラストを強調する新しい手法である。大脳の一次運動野の神経細胞が変性する筋萎縮性側索硬化症(ALS)は進行性運動障害をきたす変性疾患であるが、ALS患者では中心前回の皮質内にPADREで低信号を認め、三層ないし4層構造として認められることからZebra signと命名された。おそらく皮質内の変性した部位に鉄沈着が低信号を示し、鉄沈着を免れた皮質、皮質下白質のミエリンの減少が高信号を呈すると考えられている。多系統萎縮症(MSA)においても錐体路症状を来す患者が多いことから、両疾患群におけるこのZebra signと臨床症状との関連を比較した。対象はASL, MSA, コントロールそれぞれ26例で、患者においては上位ニューロン障害を含めた神経所見を評価した。また疾患、コントロール群においてMRでZebra signを評価した。結果はASLでは50%にZebra signを認め、Zebra sign陽性群は陰性群と比較してupper motor neuron burden scoreが優位に高かった。MSAにては23%でZebra sign陽性であった。Zebra signはMSAでも認められる所見であり、錐体路症状との関連が示唆された。

これまでに、合成基底関数法と教師付学習法による新しい解析方法Multiblock Sparse Multivariable Analysis法を開発した。一人あたり複数の脳画像データがあるように拡張する。これまで個々に解析されていた複数のデータセットを統合的に解析することによって、疾患の特徴づけなどを多様な角度から同時に行っている。脳画像解析ではマルチモダルとして、脳の形態と機能などの側面からの脳病態が評価される。US-ADNIの実データにおいて、MRIとSNP、継時測定委MRIといった多種の組み合わせデータに提案方法を適用し、その実行可能性と合理的な結果を示し、さらには教師付学習法の性質を詳細に調べチューニングパラメータ設定について実用上重要な知見を得た。本方法は主成分分析に画像内と画像間の2つの重みを考え、発展させたものであり、結果の解釈が比較的容易である。

研究課題番号:30-10

構造 MRI 解析の臨床応用に関する研究

分担研究者所属：国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター

分担研究者氏名： 松田 博史

**緒言：**脳は複雑なネットワークを有しており、加齢や様々な疾患の発症・進行に伴い構造的・機能的に変化することが知られている。グラフ理論に基づくネットワーク解析により、脳内のネットワークの全体および局所評価が可能となり、MRI による拡散テンソル画像法、脳波記録法、および脳磁図記録法などを用いた研究が報告されてきた。より最近では、T1 強調画像を用いた構造 MRI のネットワーク分析が注目を集めている。構造ネットワークの以前の研究は、個体間の皮質の厚さまたは体積に基づいており、グループレベルの分析に限定されていた。一方、Tijms らは、単一の被験者内の灰白質 (GM) 形態における皮質類似性に基づく新しい方法を開発することにより個人レベルでの分析を可能にし、GM ネットワーク異常が認知機能と関連することや、アルツハイマー病 (AD) の早期指標であるアミロイド  $\beta$  沈着に伴う GM ネットワーク異常の関連について報告されてきた。しかし正常な加齢に伴うネットワークの変化については完全に理解されているわけではない。また、一般的に女性は言語・記憶能力において男性より優れており、男性は女性よりも空間認知能力が高いと言われているが、ネットワーク解析において男女差はほとんど報告されていない。本研究は認知機能が正常な日本人を対象とし、個人ネットワークと加齢、および性別との関連を調べることを目的とした。

**方法：対象**

認知機能が正常な男女それぞれ 160 名を対象とし、女性  $61.9 \pm 13.4$  歳 (平均  $\pm$  標準偏差)、男性  $61.5 \pm 13.5$  歳 (平均  $\pm$  標準偏差) であり、MMSE スコアは女性  $28.9 \pm 1.6$  (平均  $\pm$  SD)、男性  $29.2 \pm 1.4$  (平均  $\pm$  SD) である。国立精神・神経医療研究センターの倫理審査委員会の承認を得て、すべての被験者から、この試験に参加するという書面による同意を得た。

**画像取得**

すべての参加者は、32 チャンネルヘッドコイルを使用して 3-T MRI システム (Achieva, Philips, Best, オランダ) で MRI スキャンを受けた。高空間分解能 3 次元 sagittal T1 強調 MPAGE 画像を取得した。

**個人レベルでのネットワーク解析**

単一対象の GM ネットワークは、以前に記載されている完全に自動化された方法 ([https://github.com/bettytijms/Single\\_Subject\\_Grey\\_Matter\\_Networks](https://github.com/bettytijms/Single_Subject_Grey_Matter_Networks); Tijms et al, 2012; バージョン 20150902) を使用して、ネイティブスペース GM セグメンテーションから皮質内類似性に基づいて抽出された。節点は脳領域の小さな関心領域 ( $3 \times 3 \times 3$  ボクセル立方体として定義される) を表し、連結性はピアソンの相関で定量化された GM 密度値の類似性に基づく。次に、各ノードを  $45^\circ$  の倍数で  $\theta$  角度だけ回転させ、すべての軸にわたって反射させて、ターゲットノードとの最大類似度を特定した。それらの相関値の有意性が無作為置換法に基づく多重検定のために補正された  $p < 0.05$  の被験者特異的閾値を超えたときに脳領域を接続することによって GM 類似性マトリックスを構築した。得られたネットワークを 2 値化

し、次の4つのローカルネットワーク指数を計算した：次数（ノードのエッジ数）、クラスタリング係数（隣接ノードの相互接続性のレベル）、特定経路長（2つのノード間の最短距離）、および媒介中心性（ノードを通る最短パスの割合）。ボクセルレベルで各被験者のローカルネットワーク測定値を比較するために、標準 MNI 空間のスライスされた GM に重ね合わせて対応する画像を作成した。さらにランダムネットワークよりも効率的なネットワーク、すなわちスモールワールド性を測るため次の3つの指標を算出した： $\gamma$ （リアルネットワークとランダムネットワークのクラスタリング係数の比）、 $\lambda$ （リアルネットワークとランダムネットワークの特定経路長の比）、 $\sigma$ （ $\gamma$ を $\lambda$ で割ったもの）。

**結果：**加齢に伴い、媒介中心性やクラスタリング係数、次数は視床、尾状核および前帯状皮質で有意に低下していた。経路長も同様に視床、および尾状核で低下していた。スモールワールド性も加齢に伴い低下したが、特に $\gamma$ と $\sigma$ は女性の方がより急峻に低下していた。4つのネットワーク指標の男女比較では、女性のクラスタリング係数が左海馬、および左海馬傍回において男性よりも高い値を示した。次数は視床、前帯状皮質を含む広範囲において男性がより高い値を示した。特定経路長は視床、尾状核、および前帯状皮質において女性がより高い値を示した。媒介中心性は前帯状皮質、海馬を含む広範囲において、男性がより高い値を示した。

**討議：**構造ネットワークと加齢の関連をみると、視床、尾状核、および前帯状皮質において有意な相関があることが分かった。視床は機能的に重要なハブであることが報告されており、加齢に伴う尾状核、視床から前帯状皮

質における構造的ネットワークの変化は、加齢に伴う機能変化を反映している可能性がある。

左の海馬はより言語的な記憶に関わり、海馬の活動は、女性は左側が有意であるという報告がある。本研究で次数・媒介中心性は広範囲において男性が高い値を示したにも関わらず、左海馬におけるクラスタリング係数が女性でより高かったことは、これに当てはまると考えられる。

先行研究において Tijms らは AD の GM ネットワークはよりランダム化され、スモールワールド性指標も低下すると報告している。これらの指標が、加齢に伴い、女性でより急峻に低下していたことは、女性の AD 発症率が高いことと関連があるのかもしれない。

**結論：**T1 強調画像による個人脳における構造ネットワーク解析で、視床、尾状核および前帯状皮質における加齢変化を認めた。女性の方が男性よりも優れたスモールワールド性を持つが、加齢による影響をより受けやすい可能性がある。

#### 参考文献：

- [1] Tijms, B.M., Series, P., Willshaw, D.J., Lawrie, S.M., 2012. Similarity-based extraction of individual networks from gray matter MRI scans. *Cereb. Cortex* 22, 1530–1541.
- [2] Tijms, B.M., Möller, C., Vrenken, H., Wink, A.M., de Haan, W., van der Flier, W.M., Stam, C.J., Scheltens, P., Barkhof, F., 2013a. Single-subject grey matter graphs in Alzheimer's disease. *PLoS One* 8, e58921.
- [3] Tijms, B.M., Yeung, H.M., Sikkes, S.A., Möller, C., Smits, L.L., Stam, C.J., Scheltens, P., van der Flier, W.M., Barkhof, F., 2014. Single-subject gray matter graph properties and their relationship with cognitive

impairment in early- and late-onset Alzheimer's disease. *Brain Connect.* 4, 337-346.

[4] Tijms, B.M., Kate, M.T., Wink. A.M., Visser, P.J., Eca, M., Clerigue, M., Estanga, A., Garcia-Sebastian, M., Izagirre, A., Villanua, J., Martinez-Lage, P., van der Flier, W.M., Scheltens, P., Sanz-Arigita, E., Barkhof, F., 2016. Gray matter network disruptions and amyloid beta in cognitively normal adults. *Neurobiol. Aging* 37, 154-160.

[5] Frings L, Wagner K, Unterrainer J, Spreer J, Halsband U, Schulze-Bonhage A, 2006. Gender-related differences in lateralization of hippocampal activation and cognitive strategy. *NeuroReport* 17(4), 417-421

精神・神経疾患での脳画像撮像および解析手法の標準化に関する研究

分担研究者

佐藤典子 1)

研究協力者

鈴木文夫 1) 木村有喜男 1) 重本容子 1) 松田博史 2)

所属

1) NCNP 放射線診療部

2) NCNP IBIC

諸言

位相差強調画像 PADRE は、最近臨床用 MRI で使用されるようになった撮像方であるが、位相差を強調して脳内の組織コントラストを強調する新しい手法である。大脳の一次運動野の神経細胞が変性する筋萎縮性側索硬化症 (ASL) は進行性運動障害をきたす変性疾患であるが、ALS 患者では中心前回の皮質内に phase difference enhanced (PADRE) で低信号を認め、三層ないし四層構造として認められることから Zebra sign と命名された。おそらく皮質内の変性した部位に鉄沈着が低信号を示し、鉄沈着を免れた皮質、皮質下白質のミエリンの減少が高信号を呈すると考えられている。この所見は ASL において報告されたのみで、他の疾患では評価した報告はない。我々は多系統萎縮症 (MSA) においても錐体路症状を来す患者が多いことから、両疾患群におけるこの Zebra sign と臨床症状との関連を比較した。

方法

対象は ASL 患者、MSA 患者、コントロールそれぞれ 26 例で、患者においては上位ニューロン障害を含めた神経所見を評価した。いずれの患者も発症 2 年以内である。MR は 3T の Philips 社製で、疾患、コントロール群で PADRE を撮像し、Zebra sign を評価した。評価者は 2 例の神経放射線専門医で行い、中心前回に全く低信号を認めない Grade0、点状の低信号を認める Grade1、低信号の線状影を 1 ないし 2 スライスで認めるものを Grade2、低信号の線状影を 3 スライス以上で認めるものを Grade3 と定義し、Grade0、1 を陰性、2、3 を陽性とした。

結果

Zebra sign 陽性は 26 例の ASL 患者中 50% の 13 例 (両側 8 例、片側 5 例) に、MSA では 23% の 6 人 (両側 1 例、片側 5 例)、正常では 0 人であった。ASL 患者で Zebra sign 陽性の群は陰性群と比較して upper motor neuron burden score が優位に高かった ( $P=0.015$ )。MSA 患者においては、Zebra サインありなしで明らか統計的優位差は認めなかったが、MSA-P やバビンスキー陽性患者に、Zebra サイン陽性の患者が多い傾向にあった。

考察

我々の研究では、発症 2 年以内の ASL 患者の半数と MSA 患者の約 1/4 に Zebra サイン陽性を認めた。以前 Zebra サインは ASL に特有な所見として提示されていたが、そうではなく、MSA などの錐体路症状をきたし、上位運動ニューロン障害を示唆する指標となることを強調したい。

PADRE における Zebra サインは、鉄の沈着によるものとも、上位運動ニューロン変性に伴

う髄鞘の密度減少によるものとも推測されている。正常例においてはこのサインを認めることがなく、上位運動ニューロン変性の良い指標となりうる。

#### 結論

Zebra signはASLのみでなくMSAでも認められる所見であり、錐体路症状との関連が強く示唆された。

#### 参考文献

1. S. Kakeda, T. Yoneda, S. Ide, et al., Zebra sign of precentral gyri in amyotrophic lateral sclerosis: a novel finding using phase difference enhanced (PADRE) imaging initial results, Eur. Radiol. 26 (2016) 4173-4183.
2. A.J. da Rocha, A.C. Maia Jr., C.J. da Silva, et al., Pyramidal tract degeneration in multiple system atrophy: the relevance of magnetization transfer imaging, Mov. Disord. 22 (2007) 238-244.
3. A. Sugiyama, N. Sato, Y. Kimura, et al., MR findings in the substantia nigra on phase difference enhanced imaging in neurodegenerative parkinsonism, Parkinsonism Relat. Disord. 48 (2018) 10-16.
4. S. Gilman, G.K. Wennin, P.A. Low, et al., Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy, Neurology 71 (2008) 670-676.
5. S. Kakeda, Y. Korogi, T. Yoneda, et al., Parkinson's disease: diagnostic potential of high-resolution phase difference enhanced MR imaging at 3 T,

Eur. Radiol. 23 (2013) 1102-1111.

6. J.Y. Kwan, S.Y. Jeong, P.V. Gelderen, et al., Iron accumulation in deep cortical layers accounts for MRI signal abnormalities in ALS: correlating 7 tesla MRI and pathology, PLoS ONE 7 (2012) e35241.

7. Y. Adachi, N. Sato, Y. Saito, et al., Usefulness of SWI for the detection of iron in the motor cortex in amyotrophic lateral sclerosis, J. Neuroimaging 25 (2015) 443-451.

A4、2段組、MS明朝体

10ポイント。

2200文字くらい。

文献の出典は文末に一括記載のこと。

## 多施設安静時機能 MRI に基づく疾患判別・症状評価法の開発に関する研究

分担研究者

花川 隆 1)

研究協力者

若杉憲孝 1)

所属

1) 国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター (IBIC) 先進脳画像研究部

諸言

課題を必要としない resting-state functional connectivity MRI (rsfcMRI) による脳機能結合 (FC) の解析は、認知症をはじめとする精神・神経疾患の病態解明や診断ツールとして期待されている<sup>1</sup>。われわれは、rsfcMRI の撮像・解析手法を改善し、単施設にデータにおける疾患の判別法に基づき、多施設データへ汎化させることを目的として研究を行ってきた。今回、polysomnography (PSG) で確定診断のついた rapid eye movement (REM) Sleep Behavioral disorder (RBD) を対象としたコホート研究である The Japan Parkinson's Disease Progressive Marker Initiative (J-PPMI) の rsfcMRI データのうち、まず最も症例数の多い NCNP における組み入れ時のデータを用いて、健常高齢者の rsfcMRI データと比較し、さらに機械学習を用いた判別を試みたので報告する。

方法

RBD 患者 55 名 (平均年齢 69.6 歳) と健康な高齢者 (HC) 70 名 (平均年齢 68.7 歳) の rsfcMRI

データを対象とした。両群とも IBIC の 3-T MRI (Siemens Verio Dot) と 32 チャンネル受信コイルを用いて、TR=25000 ms, TE = 30 ms, flip angle = 80°, voxel size = 3.3 × 3.3 × 3.2 (with a 0.8-mm gap) mm<sup>3</sup>, 40 スライス of gradient-echo echo planar image (GE-EPI) を、開眼個視条件で 10 分間撮像した。解析としてまず group independent component analysis (gICA) を用いて安静時機能結合ネットワーク (RSN) を抽出した。RSN のうち大脳基底核 (BG) RSN, 運動体性感覚 (SM) RSN, 実行認知機能 (EC) RSN に仮説を置き, dual regression 解析で RBD と HC の群間比較を行った。また、全脳に置いた関心領域から総当たりで FC を抽出し, support vector machine (SVM) による機械学習判別を行った。

結果

Dual regression 解析による FC の群間比較では、BG, SM, EC のいずれの RSN においても RBD 患者群で FC が有意に低下していた。また SVM では 70% 程度の判別率が得られた。

考察

RBD は Parkinson's disease (PD) やレビー小体型認知症 (LBD) の前段階として近年注目されている。実際、RBD の rsfcMRI 研究では、PD の異常<sup>2</sup>と似た大脳基底核—運動野ネットワークや運動野ネットワークの異常が示されている<sup>3,4</sup>。本研究は RBD における前頭前野ネットワーク機能結合の異常を初めて見出した。RBD が併存する PD は認知障害が強く、詳細は省くが RBD 症例の多くが Montreal Cognitive Assessment-Japan (MoCA-J) で mild cognitive impairment と判定される 26 点以下であった。今後のフォローアップで認知障害が



どのように進行するか，それに伴い FC がどのように変化するかは興味深い．また，今後 J-PPMI の他の施設のデータを合わせて解析していく予定であり，それと合わせて機械学習判別法の開発も本格化させる．

#### 結論

rsfMRI により RBD の段階でも運動・認知ネットワークの異常を検出できる．

#### 参考文献

1. 花川 隆：イメージングバイオマーカーとしての脳機能結合．脳神経内科 92(2): 206-210, 2020.
2. Hanakawa T, Goldfine AM, Hallett M. A Common Function of Basal Ganglia-Cortical Circuits Subserving Speed in Both Motor and Cognitive Domains. eNeuro 2017;4
3. Rolinski M, Griffanti L, Piccini P, et al. Basal ganglia dysfunction in idiopathic REM sleep behaviour disorder parallels that in early Parkinson's disease. Brain 2016;139:2224-2234.
4. Yamada G, Ueki Y, Oishi N, et al. Nigrostriatal Dopaminergic Dysfunction and Altered Functional Connectivity in REM Sleep Behavior Disorder With Mild Motor Impairment. Front Neurol 2019;10:802.

## <sup>123</sup>I-FP-CIT SPECT からの特異的結合比算出の自動化: アルゴリズム高精度化に関する研究

分担研究者

湯浅哲也 1)

研究協力者

岩渕玲 1), 久根崎遥加 1), 荒木啓史 1)

所属

1) 山形大学大学院理工学研究科

諸言

<sup>123</sup>I-FP-CIT (イオフルパン) は, SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) で画像化すれば, その分布からドーパミン神経の変性や脱落を評価できる. イオフルパン SPECT 画像から算出される特異的結合比 (SBR: Specific Binding Ratio) は, パーキンソン病 (PD) の診断に有効な定量的指標であるが, SBR算出には, 線条体を含むVOI (Volume Of Interest) を設定する必要がある[1]. しかし, 集積が少ない場合, 線条体の位置は必ずしも明瞭に抽出されない. そのため, VOI設定は解析者の主観に委ねられ, SBR値の客観性が大きく損なわれる. この困難を回避するためには, SPECT画像より客観的にSBRを算出するアルゴリズムを開発する必要がある.

SPECT画像において, 線条体の位置情報を画像処理により正確に特定することは, SPECT画像の低い解像度では困難である. そこで, 深層学習によりイオフルパン SPECT画像から直接的にSBRが算出できれば, ロバストな処理を実現できる. 本研究では, 畳み込みニューラルネットワーク (CNN: Convolutional Neural Network) による回帰を用いたSBR値の自動算出を検討した.

方法

使用したデータは, 先行研究でのアルゴリズムで抽出されたVOIが線条体領域を含むと非医療従事者が判断した, PPMI の 1531 症例 (Control: 213 症例, PD: 1318 症例) とした. これらの症例に対して, Tossici-Bolt 法により算出されたSBR値を回帰の教師データとした[1]. 訓練データとして, Control: 192 症例, PD: 1186 症例を用いた. それぞれに対して,  $\pm 3$  画素の範囲でランダムに平行移動させ訓練データを水増しし, 最終的に訓練データ数は, Control: 384 症例, PD: 2372 症例とした. テストデータは, 訓練に用いなかった 157 症例 (Control: 21 症例, PD: 136 症例) とした. CNN は 7 層として, ハイパ



Fig. 1

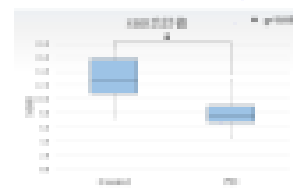


Fig. 2

ーパラメーターは以下のように定めた: Convolution Filter Size:  $3 \times 3 \times 3$ , MaxPooling:  $2 \times 2 \times 2$ , Batch Size: 5, Epoch 数: 5. また, 損失関数は Mean Squared Error, 最適化には RMSprop を用いた.

結果

テストデータを CNN へ入力し予測された SBR 値と, Tossici-Bolt 法により算出された SBR 値を Observed-Predicted Plot により比較検討した. 両者には高い相関があることが確認された (Fig. 1). Fig. 1 の横軸は Tossici-Bolt 法により算出された SBR 値, 縦軸は CNN 回帰によって得られた SBR 値である.

考察

CNN 回帰によって得られた SBR 値に基づいて, PD および CL (Control) の分類実験を行った (Fig. 2). 図のように両者には有意な差があった. また, このデータにより ROC 解析を試みたところ AUC (Area Under Curve) は 0.946 という高い値を示した. これらの事実により, CNN 回帰により, VOI を設定することなしに SBR 値を算出できることが実証された.

結論

SPECT と同時に撮像された MRI から線条体の位置を特定し, SBR 値算出のための VOI 設定をすることが試みられているが, 検査効率や被験者の負担を考えると SPECT 一回の検査で診断を下せることが望ましい. 本提案手法によれば, VOI を設定する必要がないため, MRI を同時撮像する必要がない.

参考文献

- [1] Livia Tossici-Bolt, "Quantification of [<sup>123</sup>I] FP-CIT SPECT brain images: an accurate technique for measurement of the specific binding ratio," European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, vol. 33, no. 12, pp. 1492-1499 (2006)

多重モダリティ脳画像の統計学的解析に関する研究

分担研究者

川口 淳 1)

研究協力者

田尻 涼 1)

所属

1) 佐賀大学医学部

諸言

近年、数種の脳画像を統合解析するマルチモデル解析が脳疾患研究に多く応用されている。この方法の 1 つにマルチブロックスパース成分法(Kawaguchi 2019)がある。本方法は主成分分析に画像内と画像間の 2 つの重みを考え、発展させたものであり、結果の解釈が比較的容易である。また画像内重みは主成分分析と同様に、第 1 成分より順に複数成分を算出できる。しかし画像間重みは複数成分を考慮していないため、限定的な関係しか見出せない。本研究では、両重みの複数成分を考えたスパースネスト成分法を提案し、アルツハイマー病の実データに適用し、性能の評価を行う。

方法

1 個人あたり複数の脳画像データからスパースネスト成分法により被験者毎にスコアを算出し、診断確率をロジスティック回帰モデルで推定する方法を提案した。開発した方法の実行可能性を実データに適用して行い、精度についても検討を行った。US-ADNI データのベースラインにおいて sMRI と DTI の両方が測定された 42 名を用いた。汎化性を評価する

ためにデータを二分した。モデル構築用として正常 14 名と AD (Alzheimer' s Disease)14 名であり、Validation 用として、正常 7 名と AD7 名である。

結果

提案法のアルゴリズムを構築しプログラムコードを作成に成功した。ネスト成分で新たに有意に疾患予測に寄与する成分の抽出ができた。判別に重要な部位として海馬付近が示されるという合理的な結果を得て、疾患予測に関する AUC は 0.98 となり、既存法の 0.86 を上回り、提案方法の良さを示すことができた。

考察

適用データ数が少ないかもしれない (28 例 +14 例)。これは多種の画像全て測定された患者データは少ない (3000 人規模の ADNI でも 2 桁程度) であったので、画像の欠測を補完する方法の開発が必要かもしれない。

結論

実データによる実行可能性を示し、ネスト成分に疾患を説明する有用な情報の存在を示唆した。これにより、多種の画像への応用が期待される

参考文献

Kawaguchi A (2019). Supervised Sparse Components Analysis with Application to Brain Imaging Data, Neuroimaging - Structure, Function and Mind, Sanja Josef Golubic, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.80531.

Arterial Spin Labeling および MR spectroscopy の撮像・解析の標準化に関する研究

分担研究者

原田雅史 1)

研究協力者

大友真姫 1) 松元友暉 1)

所属

1)徳島大学病院放射線科

諸言

Arterial spin labeling(ASL)法は、ラジオ波のラベリング時間やラベル後から信号取得までの時間(PLD時間)に影響を受け、血流速や流路長の違いによって定量値が変化する。今回、より高精度かつ高分解能で血流遅延の影響を補正するために、信号取得タイミングの工夫を行い、1度の撮像で血流遅延マップと遅延補正脳血流量及び非補正脳血流量マップを算出できるMulti-delay ASL法を作成した。これにより4分前後で高分解能な定量マップの作成が可能である。本研究ではASL法の至適パラメータの決定と再現性や精度の評価を行った上で、各年齢群ごとの正常者データベースを作成し、認知症や自閉性障害等の脳機能疾患について検討を行う。昨年までの成人の検討に加えて本年度では、小児の発達障害におけるASL法による異常検出能について検討を行った。

MR spectroscopy(MRS)については、大分子(MM)の影響を除外するためにMM信号を編集して差分することで精度を向上する新たな信号編集シーケンスを作成した。今年度国際磁気共鳴医学会のMRS Study Groupから3T以上のproton MRSの測定においては、従来のPRESS法よりもLaser法またはSemi-

Laser(SLaser)法を用いることが望ましいとするコメントが発表された1)。今回我々は、SLaser法及びSTEAM法とPRESS法を用いてMRSファントムを測定し、その再現性と代謝物定量値のばらつき及び各代謝物定量値の相違について検討を行った。

方法

### 1)Multi-delay ASL法による自閉症の検討

対象は自閉症と診断された33症例(平均7.3歳、2~14歳)と正常コントロール(平均8.6歳、3-15歳)である。MRIはDiscovery 750(3T, GEHC社)を用いて、撮像シーケンスは、全頭部を対象に3DT1強調像として3DSPGR法を施行し、次に3種類のpost labeling時間によるmulti-delay 3D ASL法を撮像した。撮像条件は下記の通りである。

3DSPGR:TR=8.6 ms, TE=3.5ms, flip angle=15°, field of view=22cm, voxel size=1.6×1.6×1.6 mm<sup>3</sup>, スライス枚数=176枚

Multi-delay 3D ASL: Spiral scan SE fault),スライス厚=4 mm, location per slab=36, points=512 arms, arms=6, echo train=40, PDL times: 1<sup>st</sup> 1.00, 2<sup>nd</sup> 1.57, 3<sup>rd</sup> 2.46 s, effective labeling times: 0.57, 0.89, 2.04 s, chemical saturation=Fat, vessel suppression off, 撮像時間=3:40。脳血流定量画像は、NEUROSTATにて標準化を行い、NEURO FLEXERにて自動関心領域を設定して、定量値を求めた。

### 2)高磁場 3TMRI における SLaser 法の優位性の検討

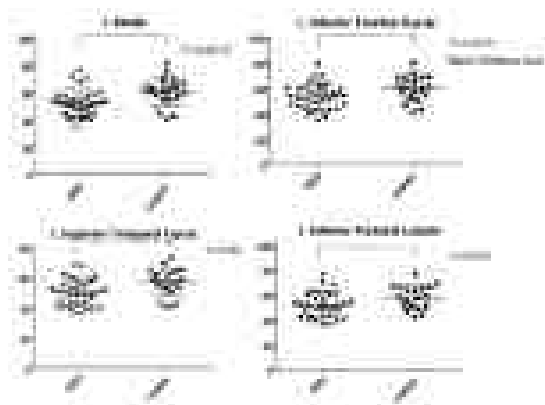
対象は、NAA(12.5mM), Cr(10.0mM), Cho(3.0mM), mIns(7.5mM), Glu(12.5mM),

Lactae(5mM)を含むMRS用のファントムを作成して用いた。装置はDiscovery 750(3T, GE-HC社)で、頭部用8ch標準コイルを用いた。撮像シーケンスとパラメーターは以下の通りである。PRESS法(TR=4000ms, TE=29, 35, 135ms), STEAM法(TR=4000ms, TE=29ms), SLaser法(TR=4000ms, TE=29ms)で、ROIは40×40×40mm<sup>3</sup>で積算は48回である。後処理はLCmodelを用いて、抑制しない水信号による較正した定量値とCrとの信号強度比を算出した。

結果

### 1) Multi-delay ASL 法による自閉症の検討

自閉症症例では左島回、左上頭頂小葉、上側頭回と下前頭回でコントロールにくらべて低値を認めた。これらは、ミラーニューロンと関連する部位であり、自閉症におけるミラーニューロンシステムの機能低下を示唆する結果と考えられた。



### 2) 高磁場 3TMRI における SLaser 法の優位性の検討

得られた結果は、級内相関による再現性は、STEAM法が0.994と最も低く、PRESS法とSLaser法が0.999と高かったが、変動係数ではSLaser法が0.54と最も低く、PRESS

法が2.01、STEAM法が3.17であった。さらに各代謝物の定量値との比較では、STEAM法とSLaser法では、NAA, Cr, Choとの有意差は認めないが、mIns, Lactate, Gluとは有意差が認められ、定量値が異なることが示唆された。

Comparison	NAA	Cr	mIns	Lactate	Glu
PRESS vs SLaser	P=0.2	P=0.1	P<0.001	P=0.005	P=0.001
STEAM vs SLaser	P=0.05	P=0.3	P<0.001	P=0.002	P=0.001
PRESS vs STEAM	P=0.02	P<0.001	P<0.001	P=0.001	P<0.001

考察

### 1) Multi-delay ASL 法による自閉症の検討

小児における脳血流は、成人とくらべて血流速度が速いことが知られており、脳血流の到達時間に影響を受けるASL法では、流速による変化を補正することが必要と考えられ、multi-delay ASL法の有用性が期待されるため、自閉症を対象に同法による血流評価を施行した。また、自分の動きと他者の動きの両方に関係する脳部位があることが知られるようになり、ミラーニューロンと呼ばれ、下前頭回や下頭頂小葉が代表的な部位である。今回のmulti-delay ASL法による血流評価で、ASD患児において低下が認められ、ミラーニューロンの障害との関連が示唆された。自閉症におけるミラーニューロンの障害を反映する結果と考えられ、同法の有用性が示された。

### 2) 高磁場 3TMRI における SLaser 法の優位性の検討

高磁場におけるMRSの測定では、化学シフトにともなう信号の位置ずれが問題となっており、adiabatic pulseを用いたSLaser法

の有用性が報告されている。このシーケンスでは RF パルスの均一性が向上することから測定時の再現性や精度も向上する可能性がある。今回のファントムによる検討では、SLaser 法での変動係数や級内相関係数が最も良好であった。さらに興味深い点は、NAA,Cr,Cho といった主要 3 代謝物では 3 シーケンスにおける定量値に有意差は認めなかったが、mIns, Glu 及び Lactate で有意差が認められた点から、代謝物の周波数の違いや J カップリングの影響が推察された。これらの結果から、3TMRI においても SLaser 法の使用が推奨されるが、他のシーケンスの測定値との比較には注意を要すると考えられた。

#### 結論

Multi-delay ASL 法では、小児の脳血流評価にも応用可能で、自閉症における脳局所の血流低下が評価でき、今回の結果からはミラーニューロンの障害との関連が推察された。

3T MRI においても SLaser 法における測定値の精度と再現性が高いが、測定値については、代謝物によってシーケンスの違いによって異なる可能性が示唆され、特に J カップリングの影響をうける代謝物では比較が困難と考えられた。

#### 参考文献

1. Martin Wilson et al. Methodological consensus on clinical proton MRS of the brain: Review and recommendations. Magn Reson Med. DOI: 10.1002/mrm.27742 On line Publication 2019 Apr

## アミロイド PET およびドーパミントランス ポータ PET/SPECT の標準化に関する研究

分担研究者：高野晴成

所属：(研) 国立精神・神経医療研究センター・  
脳病態統合イメージングセンター・臨床脳画  
像研究部

### 諸言

2004年の $^{11}\text{C}$ PiBの報告に始まるアミロイドPETイメージングは、アルツハイマー型認知症(AD)の診断に極めて有用であり、近年のADの診断基準にはバイオマーカーの一つとして組み入れられている。半減期の長い $^{18}\text{F}$ 製剤である $^{18}\text{F}$ flutemetamol ( $^{18}\text{F}$ FMM)、 $^{18}\text{F}$ florbetapirなどは製薬企業が配送により提供できることから、広く治験や臨床研究に使われるようになった。市販されている $^{18}\text{F}$ 製剤のアミロイドPETは、個々の症例に対し製薬企業の規定する読影ガイドラインに従った視察での陽性、陰性の判定と剖検脳でのアミロイド蓄積量と相関のエビデンスはあるが、今のところ定量データについての一貫したエビデンスはない。臨床症状との関連のみならず、視察では判断に迷う例の参考のためや、経時的変化を捉えるためにもアミロイド蓄積量の定量化およびその標準化が望まれる。

近年、アミロイドPETの定量化・標準化の試みのひとつとして、個人の脳内アミロイドの蓄積の度合いを若年健常者の平均を0、確実なADの平均を100として0-100で表現するCentiloid scale (CL値)が提唱されている<sup>1</sup>。これはさらに他のアミロイドPET薬剤の集積を $^{11}\text{C}$ PiBに換算し、標準化することも行われている。

本研究では2つのアミロイドPETトレーサーについて、公開されているデータと自施設の既存のデータを用い、市販のPMOD (PMOD Technologies LLC) のpipelineを使用して解

析を行った。

### 対象と方法

#### (1) $^{18}\text{F}$ FMM

The Global Alzheimer's Association Interactive Network(GAAIN)の公開データの $^{18}\text{F}$ FMMのセット(静注後90-110分の撮像)である若年健常者24名(YHV)、アルツハイマー型認知症(AD)19名、健忘型軽度認知障害(aMCI)20名、健常高齢者9名(OHC)のデータ(Others)を使用した。解剖学的参照としてMRI 3D-T1強調画像を利用した。

PMODのPNEURO moduleを用い、内包されているCL atlas 関心領域(CTX; cortical target regionとWC; whole cerebellum)で集積を定量化し、CTX/WC比(standardized uptake value ratio; SUVR)を算出した。この手法では一連のpipelineとしてCL値を比較的簡単に求められる。統計解析にはSPSS ver. 25を用いた。

#### (2) $^{11}\text{C}$ PiB

$^{11}\text{C}$ PiBに関しては、昨年度の報告の対象者から抽出して解析を行った。即ち、当院に通院中の50歳以上のNIA-AAのProbable AD dementiaおよびMCI due to ADを満たす患者と公募に応募した50歳以上の健常志願者を対象とした。当院のPET-CT装置(Biograph 16 TruePoint, Siemens)を用い、 $^{11}\text{C}$ PiBを静脈注射50分後から20分間3Dモードで撮像した。全ての被験者は3Tの3D-T1 MRIの撮像も行った。臨床評価としてclinical dementia rating (CDR)、mini-mental state examination (MMSE)を行った。

その中で本研究では、AD(16名)およびMCI due to AD(4名)患者群でかつ視察によりア

ミロイド陽性と判定された 20 名を対象とした (平均年齢 71.7±標準偏差 8.6 歳、男性 13 名女性 7 名、平均 MMSE 21.3±3.5、平均 Global CDR (gCDR) 0.95±0.32)。さらに、健常対照群の中でアミロイド陰性と判定された 20 名 (平均年齢 65.0±9.7 歳、男性 6 名女性 14 名、平均 MMSE 29.0±1.4)、健常志願者でアミロイド陽性と判定された 7 名 (Preclinical AD: 平均年齢 73.7±8.5 歳、男性 4 名女性 3 名、平均 MMSE 27.9±2.0、平均 gCDR 0.29±0.27) を対象とした。

## 結果

### (1) [<sup>18</sup>F]FMM

YHV の SUVR は平均 1.14±0.08 であった。Others 群 (AD + aMCI + OHC) は平均 1.66±0.48 であった。公開されている原法による SUVR 値と今回の SUVR 値の間の Pearson の相関係数 R は 0.981、p=0.000 と高い相関を示した。今回の YHV の平均 SUVR1.14 を 0、AD 群 (n=18) の平均 SUVR2.02 を 100 とすると、CL 値 =  $100 \times (\text{個人 SUVR} - 1.14) / (2.02 - 1.14)$  が [<sup>18</sup>F]FMM の算出式となった (正式な CL 値にはさらに [<sup>11</sup>C]PiB に換算する処理が必要)。

### (2) [<sup>11</sup>C]PiB

健常対照者 (50 歳以上) の SUVR は平均 1.11±0.13 であった。AD/MCI 群は平均 2.24±0.57 であった。Preclinical AD 群は平均 1.63±0.50 であった。今回の平均 SUVR1.11 を 0、AD 群 (n=16、gCDR1 以上) の平均 SUVR2.24 を 100 とし、CL 値 =  $100 \times (\text{個人 SUVR} - 1.11) / (2.24 - 1.11)$  により [<sup>11</sup>C]PiB の CL 値を算出した。その結果、CL 値は健常群平均 0.4±11.8 (最大 35.0, 最小 -8.7)、AD+MCI 群 92.5±50.2 (最大 171.0, 最小 5.3)、Preclinical 群は 45.7±44.0 (最大 96.0, 最

小 -1.3) であった。CL 値と gCDR, MMSE との関連に関しては、AD+MCI 群 20 例では有意な相関 (p<0.05) はなく、preclinical を含めた 27 例だと CL 値と gCDR との相関は R=0.50 (p=0.007) であった。CL 値と MMSE との有意な相関はみられなかった。

## 考察

[<sup>18</sup>F]FMM に関して、Battle ら<sup>2</sup>は GAAIN の [<sup>18</sup>F]FMM の同データを用いて、今回と同様の PMOD の pipeline や FreeSurfer を用いて解析した結果と、CL Project の原法である SPM8 を用いた解析の結果と比較して、殆ど違いがなかったことを報告している。今回の SUVR の結果も原法の値と高い相関を示した。 [<sup>11</sup>C]PiB に関しては、昨年度も重複するデータを解析したが、SPM12 を用いて部分容積補正や DARTEL による解剖学的標準化を行った上で PMOD の CL の関心領域を使用したため、AD で SUVR 値が高かった (平均 3.5)。CL 値を求めるならば、原法に近い処理の PMOD の pipeline で一貫するべきと思われた。また、CL 値としてはアミロイド陽性とした preclinical 群、患者群ともばらつきが大きかったが、一部の CL 値が低いものは原画像を確認すると視察上 equivocal な症例ではあった。

CL 値と重症度との関連について、AD/MCI 群の中では相関はみられなかったが、preclinical を含めると、有意な相関が見られた。アミロイドの蓄積は発症前に始まり、発症時にはプラトーに達し、その後は変化に乏しいとされていることと合致する。なお、ごく最近、CL 値と髄液マーカー<sup>3</sup>や死後脳でのアミロイド病理<sup>4</sup>との関連についても報告



されつつあり、発症に至る過程の変化を含め  
今後のデータの蓄積が期待される。

#### 結論

Centiloid値はアミロイドPETの簡便な定量  
指標として近年報告が増えている。本研究は  
本年度で終了するが、今回の手法を今後の複  
数のアミロイドPETのデータに適用し、視察  
読影および臨床症状との関連や経時的変化の  
検討を行っていききたい。

#### 参考文献

- 1 Klunk, W. E. *et al. Alzheimers Dement* **11**, 1-15.e11-14, (2015).
- 2 Battle, M. R. *et al. EJNMMI Res* **8**, 107, (2018).
- 3 Salvado, G. *et al. Alzheimers Res Ther* **11**, 27, (2019).
- 4 La Joie, R. *et al. Alzheimers Dement* **15**, 205-216, (2019).

30-10 A study on standardization of acquisition and analysis of neuroimaging data in neuropsychiatric diseases

Hiroshi Matsuda

Integrative Brain Imaging Center, National Center of Neurology and Psychiatry

Clinical symptoms, measured by such as neuropsychological tests, have variation according to the condition of the subject being tested at that time, or a tester's capability. Neuroimaging comes to attract attention as an objective diagnosis method in recent years, and importance is attached to the field of image analysis. However, the image quality and its analytic method vary from institution to institution and from imaging equipment to imaging equipment. Therefore image acquisition technology and the image-analysis technique need to be standardized for a multi-center study. This study aims at performing this standardization in MRI and PET. If the objective findings resulting from the standardized image-analysis method are incorporated in the diagnostic criteria of neuropsychiatric diseases, it is expected that the evaluation of drug effects will become possible in a short period and with a small number of subjects.

We examined the effects of aging and gender on these network images of 160 men and 160 women with normal cognitive function. With age, betweenness centrality, clustering coefficient, and degree centrality decreased significantly in the thalamus, caudate nucleus, and anterior cingulate cortex. Path length was similarly reduced in the thalamus and caudate nucleus. The small-world characteristics also decreased with aging, but especially  $\gamma$  (the ratio of the clustering coefficients of the real network and the random network) and the small-world characteristics decreased more steeply in women. In a gender comparison of the four network indices, the clustering coefficient for women was higher in the left hippocampus and in the left parahippocampus than in men. Males showed higher degree values in a wide range including the thalamus and anterior cingulate cortex. The characteristic path length was higher in women in the thalamus, caudate nucleus, and anterior cingulate cortex. The betweenness centrality was higher in men over a wide area, including the anterior cingulate cortex and the hippocampus.

In the prediction of the degree of motor impairment using rsfMRI in the subacute phase of stroke (based on the calculation of functional connections between AAL / Freesurfer regions of interest), rsfcMRI time series from networks separated by dual regression based on independent component analysis (ICA) information was extracted, and the characteristics of the time-varying patterns contributing to the discrimination between the disease group and the healthy group were extracted by machine learning, and it was examined whether the performance of discrimination could be improved. However, in the studies to date, no improvement has been observed compared to the method using the region of interest of AAL / Freesurfer. BOLD rsfcMRI was used to predict freezing feet in Parkinson's disease. Freezing index was correlated with the connectivity of basal ganglia and cerebellar networks

separated by ICA-based dual regression method.

Regarding ASL, the ability to detect abnormalities in children with developmental disorders was examined. The subjects were 33 cases diagnosed with autism (average 7.3 years, 2-14 years) and normal controls (average 8.6 years, 3-15 years). In autism cases, lower values were observed in the left islet gyrus, left upper parietal lobe, superior temporal gyrus and inferior frontal gyrus compared to controls. These are sites associated with mirror neurons, and were considered to be a result suggesting a decline in the function of the mirror neuron system in autism. Using a convolutional neural network to calculate the specific binding ratio of the striatum in the dopamine transporter SPECT, automatic calculation was possible without setting a region of interest.

The phase difference enhanced image PADRE is an imaging method that has recently been used in clinical MRI, but is a new technique for enhancing the tissue contrast in the brain by enhancing the phase difference. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), in which neurons in the primary motor cortex degenerate, is a degenerative disease that causes progressive motor dysfunction. It was named Zebra sign because it was recognized as having three or four layers. Since many patients with multiple system atrophy (MSA) also have pyramidal tract symptoms, we compared the relationship between this Zebra sign and clinical symptoms in both disease groups. The subjects were ALS, MSA and 26 controls, respectively. The Zebra sign was evaluated by MR in the disease and control groups. The results showed that 50% of the ALSs had a Zebra sign, and the Zebra sign positive group had a significantly higher upper motor neuron burden score than the negative group. In MSA, Zebra sign was positive in 23%.

To date, we have developed a new analysis method, Multiblock Sparse Multivariable Analysis, using the composite basis function method and the supervised learning method. Expand to have multiple brain image data per person. By integrating multiple data sets that had been analyzed individually until now, disease characterization and the like are performed simultaneously from various angles. Brain image analysis evaluates brain pathology from the aspects of brain morphology and function as a multimodal. In the actual US-ADNI data, the proposed method was applied to various combinations of data, such as MRI, SNP, and successive measurement MRI, and showed the feasibility and reasonable results. A detailed study revealed that the setting of tuning parameters was important for practical use. This method is developed by considering two weights in the image and between the images in the principal component analysis, and the interpretation of the result is relatively easy.