

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
精神・神経疾患研究開発費研究事業実績報告書

令和 4 年 4 月 1 日

国立研究開発法人

国立精神・神経医療研究センター理事長 殿

(主任研究者)

所属施設 NCNP 病院放射線診療部

氏 名 佐藤 典子



令和 3 年 3 月 10 日付で採択された下記研究課題について、
取扱細則第 6 条のとおり報告いたします。

記

課題番号 3-10

研究課題名 精神・神経疾患での脳画像撮像および解析手法の標準
化と臨床応用に関する研究

1. 総括研究報告 (別添)
2. 分担研究報告 (別添)
3. 英文概要 (別添)

研究課題番号 3-10

精神・神経疾患での脳画像撮像および解析手法の標準化と臨床応用に関する研究

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
放射線診療部 部長 佐藤 典子

総括報告書

1. 研究目的

3DT1強調画像の構造MRIは、非常に優れた安定した中枢神経疾患のバイオマーカーとして広く使用されているが、異なる機種や磁場強度のMRIのデータをそのまま使用できないことが多施設共同研究の高いハードルとなってきた。マイクロアレイの機種間補正法として開発され、経験的ベイズ推定を用いたCombat法によるHarmonizationを用いて、異なる磁場強度、機種間での構造MRI画像での標準化し、その有効性について検証する。また成人のみならず、小児の正常脳のデータベース作成においても応用する。さらに複数のモダリティから得られる脳画像データから有効かつ精度良く情報を引き出すための統計解析手法を開発し、統計モデルの構築を行う。

構造MRIの新しい解析手法として注目されているグラフ理論を用いたネットワーク解析手法を用いて、アルツハイマー病(AD)や軽度認知症(MCI)患者において、蛋白沈着が脳内ネットワークに与える影響を検討する。同時に認知症疾患、神経変性疾患に対して知症予防ソフトを開発する。MRの新しい撮像法、解析法である拡散尖度画像、NODDIおよび自由水イメージング、位相差強調画像化法(PADRE)や定量的磁化率マッピングなどの新しい撮像を用いて、診断マーカーを模索する。またMRI脳機能画像法(fMRI)においては、大脳、脳幹、脊髄をカバーするfMRIを開発しており、この技術を用いて疼痛閾値の低下と関係する部位を探索する。

脳microgliaのバイオマーカーである11CDAA1106をリガンドとする神経炎症PETを立ち上げ、臨床研究が可能となるよう環境を整備する。そして慢性疲労症候群・COVID-19後遺症、気分障害などを対象とした精神・神経疾患患者を対象とした研究を行い、未だ診断されずにいる多くの患者の病態解明に貢献する。

2. 研究組織

主任研究者

佐藤 典子 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

松田 博 一般財団法人脳神経疾患研究所・
附属南東北創薬・サイクロトロン研究センター
塩浜 直 千葉大学医学部附属病院 小児科

川口 淳 佐賀大学医学部

木村 有喜男 国立精神・神経医療研究センター
一病院 放射線診療部

阿部 十也 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 先進画像
研究部

沖田 恭治 国立精神・神経医療研究センター
病院 精神診療部

3. 研究成果

・構造MRI画像での標準化：異なる磁場強度のMRI画像から求めたHarmonized Z-Scoreを用いてAD, 進行性MCI, 非進行性MCIが識別可能であることを示した。

・小児脳 MRI 標準化 : 6 歳~16 歳の正常発達児 702 の 3DT1 強調画像を収集し、Harmonization で統合した。

・マルチモダル脳画像解析 : MR と PET 画像を用いた AD の疾患識別において、欠損画像があるために少ない症例数となった母集団と、敵対的生成ネットワークを用いて欠損画像を補完して症例数を増やした母集団とで比較すると、疾患判別性能は後者が優れていることを示した。

・構造 MRI を用いた個人脳ネットワーク解析 : 全脳のネットワーク指標であるスモールワールド性に最も寄与する因子は、MRI による測定した脳年齢と暦年齢の差である Brain Age Score で、次いで心不全の指標である脳性ナトリウム利尿ペプチドであった。どちらも認知症との関連が強く、個人脳ネットワーク解析の有用性を示した。

・MR の位相画像である PADRE を用いた FCD 検出 : PADRE、T1WI、DIR で VSRAD を応用してそれぞれ健常データベースデータを作成し、FCD 検出能を比較検討したところ、いずれも単独では十分ではなかったが、総合的に活用すれば有用であることを示した。

・fMRI での脳と頸椎髄節の活動の同時計測 : 電気刺激、触覚刺激ともに皮膚分節に一致した髄節で優位な活動信号を認めた。

・11CDAA1106 をリガンドとする神経炎症 PET : 倫理委員会、PET 薬剤員会の承認を経て、健常被験者、Long COVID 患者、ME/CFS 患者、大うつ病性障害の患者の撮像を開始した。

4. 研究成果刊行一覧

【論文】

1. Shigemoto, Y., Sato, N., Sone, D., Maikusa, N., Yamao, T., Kimura, Y., Chiba, E., Suzuki, F., Fujii, H., Takayama, Y., Iwasaki, M., Nakagawa, E., & Matsuda, H. (2021). Single-subject gray matter networks in temporal lobe epilepsy

patients with hippocampal sclerosis. *Epilepsy research*, 177, 106766. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2021.106766> (査読有り)

2. Shigemoto, Y., Sone, D., Maikusa, N., Kimura, Y., Suzuki, F., Fujii, H., Sato, N., & Matsuda, H. (2021). Voxel-based correlation of ¹⁸F-THK5351 accumulation with gray matter structural networks in cognitively normal older adults. *eNeurologicalSci*, 23, 100343. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2021.100343> (査読有り)

3. Yamao, T., Miwa, K., Wagatsuma, K., Shigemoto, Y., Sato, N., Akamatsu, G., Ito, H., & Matsuda, H. (2021). Centiloid scale analysis for ¹⁸F-THK5351 PET imaging in Alzheimer's disease. *Physica medica : PM : an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology : official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)*, 82, 249-254. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2021.02.017> (査読有り)

4. Shigemoto, Y., Sone, D., Okita, K., Maikusa, N., Yamao, T., Kimura, Y., Suzuki, F., Fujii, H., Kato, K., Sato, N., & Matsuda, H. (2021). Gray matter structural networks related to ¹⁸F-THK5351 retention in cognitively normal older adults and Alzheimer's disease patients. *eNeurologicalSci*, 22, 100309. <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2021.100309> (査読有り)

5. Matsuda, H., Ito, K., Ishii, K., Shimosegawa, E., Okazawa, H., Mishina, M., Mizumura, S., Ishii, K., Okita, K., Shigemoto, Y., Kato, T., Takenaka, A.,

Kaida, H., Hanaoka, K., Matsunaga, K., Hatazawa, J., Ikawa, M., Tsujikawa, T., Morooka, M., Ishibashi, K., Sato, N. (2021). Quantitative Evaluation of ¹⁸F-Flutemetamol PET in Patients with Cognitive Impairment and Suspected Alzheimer's Disease: A Multicenter Study. *Frontiers in neurology*, 11, 578753.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2020.578753>
(査読有り)

【図 書】

1. Matsuda H. Quantification in Brain SPECT: Noninvasive cerebral blood flow measurements using ^{99m}Tc-labeled tracers. *PET and SPECT in Neurology*, Dierckx RAJO, Otte A, deVries EFJ, van Waarde A (Eds), 2nd ed. Springer, Heiderberg, 2021;pp53-72
2. Kawaguchi A, CRC Press, *Multivariate Analysis for Neuroimaging Data*. 2021年7月、215 ページ

3-10「精神・神経疾患での脳画像撮像および解析手法の標準化と臨床応用に関する研究」

(分担課題名) 構造 MRI 解析の標準化と臨床応用に関する研究

主任研究者

佐藤典子 国立精神・神経医療研究センター病院・放射線診療部部長

協力研究者

舞草伯秀 国立精神・神経医療研究センター病院・放射線診療部研究員

【緒言】

MRI を用いた代理バイオマーカーとして、健常高齢の脳体積を参照とした Z-score が多く用いられているが、年齢・性別・頭蓋内容積および MRI 撮像装置の磁場強度の違いなどが脳体積計測に影響することが知られている。そこで本研究では、これらの因子を考慮した Harmonized Z-score を提案し、その有効性について検証する。

【方法】

本研究では、国立精神・神経医療研究センターにおいて取得された 1131 名の健常ボランティアの 3T MRI 3DT1 画像および J-ADNI データベースで公開されている健常高齢者の 1.5T MRI 3DT1 画像から 133 の解剖学的関心領域を独自の画像処理アルゴリズムで分割した。年齢・性別・頭蓋内容積・MRI の磁場強度の影響を一般線形モデルにより推定・除去し、これらの因子に不変な Harmonized Z-score を求めた。J-ADNI データベースから取得した 1.5T MRI データセットを用いて、AD 群 vs NL 群および stable MCI (sMCI) 群 vs progressive MCI (pMCI) 群の識別精度を ROC 解析による AUC により検証した。なお 1.5T および 3T MRI の健常者から Harmonized Z-Score を算出する健常データベースを作成した。

【結果】

右海馬の Harmonized Z-score を用いた場合、AD vs NL で AUC=0.96 および sMCI vs pMCI で AUC=0.70 と高い精度で識別可能であった。

【考察】

本研究で Harmonized Z-score は異なる磁場強度のデータを用いているが、高精度に 1.5T MRI の AD および MCI 群を識別できたことは、本手法が高い汎化性を有していることを示している。1.5T MRI で撮像された AD および sMCI と pMCI の識別が高精度で可能であった。

【結論】

本研究の成果より年齢・性別・頭蓋内容積・MRI の磁場強度に不変な代理バイオマーカーが算出可能であり、Harmonized Z-score が解析手法の標準化と臨床応用に有効であることが示された。

【参考文献】

1. Johnson W E, Cheng L, Rabinovic A: Adjusting batch effects in microarray expression data using empirical Bayes methods. *Biostatistics* 8(1), 118-127, 2007
2. Fortin JP, Parker D, Shinohara RT et al.: Harmonization of multi-site diffusion tensor imaging data. *NeuroImage* 161, 149-170, 2017
3. Fortin JP, Cullen N, Shinohara RT et al.: NeuroImage Harmonization of cortical thickness measurements across scanners and sites. *NeuroImage* 167, 104-120, 2018

構造 MRI 解析の標準化と臨床応用に関する研究

分担研究者所属：一般財団法人脳神経疾患研究所南東北創薬・サイクロトロン研究センター

分担研究者氏名： 松田 博史

【緒言】

グラフ理論におけるスモールワールド指数とは、クラスタリング係数（ランダムなグラフで予想される値で正規化）と平均最短経路長（これもランダムなグラフで予想される値で正規化）の比である。この指数は、脳内の情報伝達効率の指標として用いられる。本研究では、MRI の 3DT1 強調画像を用いグラフ理論により解析されたスモールワールド指数と認知機能、血液生化学データ、聴力、脳年齢等との関連を人間ドック受診者において解析し、認知症予防に役立てることを目的とした。

【方法】

総合南東北病院の人間ドックを受診した 30 歳から 88 歳まで（平均 60 歳）の 222 人（男性 135 人、女性 87 人）を対象とした。1. 5T の MRI の 3 次元 T1 強調画像を用いて機械学習による脳年齢測定、VSRAD による側頭葉内側部の萎縮測定、および個人レベルでの構造ネットワーク解析を行い、身体測定、聴力測定、CT による内臓脂肪および皮下脂肪測定、および血液生化学所見の合計 52 項目と全脳のスモールワールド指数との関連解析を部分的最小二乗回帰（Partial Least Squares; PLS）を用いて行った。本研究は一般財団法人脳神経疾患研究所の倫理委員会で承認を得て後方視的に行った。

【結果】

スモールワールド性に寄与する因子は、全体では MRI による測定した脳年齢と暦年齢の差である Brain Age Score（負の相関）、心不全の指標である脳性ナトリウム利尿ペプチド（負の相関）、長谷川式認知症スケール（正の相関）、HbA1c（負の相関）、4000Hz 聴力低下（負の相関）の順であった。男性では Brain Age Score（負の相関）、脳性ナトリウム利尿ペプチド（負の相関）、4000Hz 聴力低下（負の相関）や、聴力（負の相関）、HbA1c（負の相関）、VSRAD での側頭葉内側部萎縮度（負の相関）の順であった。一方、女性では、Brain Age

Score（負の相関）、尿素窒素（負の相関）、長谷川式認知症スケール（正の相関）、脳性ナトリウム利尿ペプチド（負の相関）、4000Hz 聴力低下（負の相関）や、聴力（負の相関）、クレアチニン eGFR（正の相関）の順であった。

【討論】

全体、男性、女性において PLS 解析を行った結果、スモールワールド性に最も寄与する因子は、MRI により測定した Brain Age Score（負の相関）であった。脳性ナトリウム利尿ペプチド（負の相関）や、聴力（負の相関）、長谷川式認知機能スケール（正の相関）、HbA1c（負の相関）とも関連が高かった。脳性ナトリウム利尿ペプチドは、認知症との関連が報告されており、その上昇は心臓、神経血管、神経変性の病因の組み合わせを反映していると考えられている。

【結論】

構造 MRI により測定されるスモールワールド指数は認知機能を反映する。脳年齢を若く保ち、心不全を予防し、聴力を保つことが、この指数の低下を防ぐと考えられる。

【参考文献】

Franke, K., Gaser, C. Ten Years of BrainAGE as a neuroimaging biomarker of brain aging: What insights have we gained? *Front Neurol.* 2019;10:789. 10.1038/s41380-019-0446-9

小児脳 MRI 定量解析における年齢別基準値の創出

塩浜 直

千葉大学医学部附属病院 小児科

【緒言】

本邦では、先天異常症候群の定量的な脳形態と臨床症状に着目した研究は極めて少ない。希少疾患の単一施設への患者集積が難しく、さらに MRI 撮像機種間のバイアスが大きいと多施設共同研究が困難なことが要因と考えられる。本研究の目的は、撮像機種間の補正が可能な小児脳の基準値を確立し、将来的に様々な先天異常症候群の研究に応用可能な基盤とすることである。

【方法】

本研究では、基礎疾患のない小児の 3D-T1 強調画像を撮像し、CIVET のパイプラインを用いた網羅的に解剖学的構造解析を行う。①疾患脳の多施設共同研究のための基盤構築のために、MRI 機種間補正法による小児脳領域の基準値創出研究 (Brain morphometry study with Across-Site Harmonization in Neurotypical Children; BASH-NC)、②正常小児脳における遺伝的・環境的調整因子を解明するために、出生コホート研究を行っている (BIrth Cohort study with Brain morphometry; BIC-B) の 2 つのプロジェクトを計画し、いずれも共同研究機関の倫理審査の承認を得ており、既に MRI 撮影を進めている。

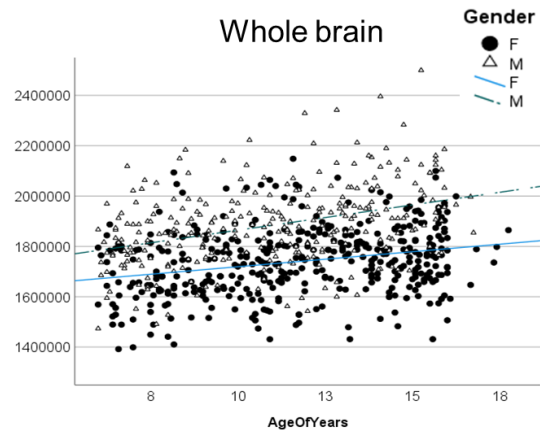
いずれの研究でも、3D-T1 強調画像については、CIVET と FreeSurfer の二つのプログラムを用いて Voxel 法と Surface 法で解析を行う。BIC-B については、30 軸で撮像した拡散強調画像を用いて、拡散 MRI トラクトグラフィーを施行する。TrackVis を用いて HARDI 法により 6 つの連合線維 (脳梁束、下前頭後頭束、下縦束、鉤束、帯状束、弓状束) を描出して、長さ、体積、FA 値、ADC 値を測定する。

【結果】

BASH-NC : 日米 5 施設より 702 画像 (6 歳以上 16 歳未満の正常発達児) を集積した。CIVET を用いて Voxel 法による 36 領域の体積を算出した。多施設共同研究

に由来する、MRI 撮像機種間のバイアスの発生に対しては、各領域の測定値を年齢と性別を共変量として経験的ベイズ法に基づいた Harmonization (ComBat 法) で統合することで克服した。この測定値をもとに年齢・性別毎の平均値と標準偏差を創出した。今後は巨脳症などの疾患 MRI の解析に応用方法の確立を目指す予定である。

【BASH-NC から創出した年齢別・性別の全脳容量】



BIC-B : 環境省が行っている出生コホート研究である“エコチル調査”の千葉ユニットと共同し、胎生期から始まる前向きコホート研究に参加中の健常児の脳 MRI を撮影している。3 年間で 300 人の撮影を予定しており、開始後 3 か月で 95 人の登録が完了している。

【考察】

BASH-NC については、MRI 画像の集積が完了しており、すでに統計学的解析を開始した。BIC-B についても、順調に MRI 画像の撮像ができており、撮像が完了したのちに、解剖学的構造解析と拡散強調 MRI トラクトグラフィーの解析を行い、各脳 MRI 定量解析値と、遺伝子型、胎生期からの詳細な生活歴、血漿 microRNA、Proteomics、血中ホルモン値などの多様な解析データと紐づけた健常児データベースを作成する予定である。副次的な業績として脳 MRI 定量解析について小児科医に向けての啓発をするための総説を報告した (参考文献 1)。

【結論】

正常対照児を対象として、希少疾患の多施設共同研究の基盤を目指した BASH-NC、脳形態の遺伝的・環境因

子の研究基盤を目指したBIC-Bの二つの臨床研究を進めている。

【参考文献】

- 1) 塩浜 直. 脳MRI 定量解析の臨床応用への展望. 日本小児科学会雑誌 125 卷 12 号 Page1644-1654

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

【緒言】

マルチモダル脳画像解析では撮影モダリティが増えるにつれ、被験者の負担、医療コストなどの問題より、すべての画像が揃った complete dataset (CD)の取得は難しくなる。多くの場合、一部のモダリティ画像に欠損が生じた incomplete dataset (ID)が得られ、全ての画像が揃っていない被験者を削除したデータセット(listwise deletion dataset LDD)での解析が行われる。本研究ではGANによる生成画像を用いて、欠測画像の補完を行い、マルチモダル脳画像解析を行う方法について検討する。

【方法】

データは公開データである Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)より100例のPET画像とMRI画像の両方を持つCDを用いた。MRI画像からPET画像を生成するGANとしてPix2Pixを使用し、14例の画像で学習を行った。マルチモダル脳画像解析としてAlzheimer's disease (AD)の判別のため、multi-block sparse multivariate analysis (MSMA)法を行った。CDよりランダムに50例或いは80例のPET画像のみを欠損させたIDに対し、LDDとPix2Pixにより生成されたPET画像で欠損を補完したPCDを作成した。50例の検証用のデータにおいてMSMA法のスコアを用いてADを予測し、receiver operating characteristic 曲線の曲線下面積 (area under the curve: AUC)を計算しDeLong's testを比較した。

【結果】

CDにおいてMSMA法で抽出されたスコアのAUCは0.77であった。欠損が50例の場合、LDDとPCDで求めたス

コアのAUCはそれぞれ0.775, 0.735 ($p=0.38$), 80例の場合、それぞれ0.615, 0.661 ($p=0.08$)であった。

【考察】

LDDのサンプルサイズが20例と極めて小さい場合、GANを用いたPCDの100例で解析を行うのは有用である。

【結論】

PET画像の欠損をLDDの20例とするよりも、Pix2Pixによる生成画像を用い、PCDの100例で解析した方がADの判別性能が高い傾向が見られた。

【参考文献】

Isola, P., Zhu, J. Y., Zhou, T., & Efros, A. A. (2017). Image-to-image translation with conditional adversarial networks. In Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition (pp. 1125-1134).

研究課題名：PADRE (phase difference enhanced imaging)、DIR (double inversion recovery) 法および T1WI における健常データベース作成による限局性皮質異形成 (focal cortical dysplasia) を原因とするてんかんの MRI 焦点検出能評価

名前：木村有喜男、佐藤典子

所属：国立精神・神経医療研究センター病院放射線診療部

【緒言】

位相差強調画像化法 (phase difference enhanced imaging: PADRE) は位相画像情報の中に含まれる組織の磁性情報を用いて画像を作成する方法である。一方、DIR (double inversion recovery) 法は脳脊髄液および大脳白質の 2 つの信号を同時に抑制し、皮質白質境界を明瞭にする手法で、てんかん焦点診断に有用とされている。本研究では、てんかん手術により限局性皮質異形成 (focal cortical dysplasia: FCD) と診断された患者の術前 MRI 画像を、Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease (VSRAD) の手法を応用して作成した PADRE、DIR、T1WI における健常データベースとそれぞれ統計解析処理を行って、焦点部位の検出能を比較評価した。

【方法】

外科切除により FCD と診断された成人症例は 6 例であった。健常データベースは 20~30 代の 26 人から作成した。各患者との比較解析は、健常データベースとの統計解析にてボクセル毎の Z スコアを算出し、増加および減少のそれぞれ Z スコア 2 以上の領域を表示した。その結果を術後の MRI による最終的な焦点部位と比較して、焦点部位と一致ありを 2 点、一致なしを 0 点、部分的な一致や焦点部位を含んだ検出ありを 1 点とした。合計点にて PADRE、DIR、T1WI の優劣を評価した。

【結果】

合計点は PADRE : 4 点、DIR : 6 点、T1WI : 5 点となった。2 点を獲得した症例は、PADRE、DIR、T1WI のいずれも 2 症例ずつのみであった [PADRE (2 点) : 症例②⑥、DIR (2 点) : 症例②④、T1WI (2 点) : 症例①②]。症例②は全ての撮像法で 2 点であった。その他はそれ

ぞれが単独で 2 点となる症例であった。

【考察】

合計点からは、DIR (6 点) > T1WI (5 点) > PADRE (4 点) の順となったが、いずれも単独で診断に十分とは言えない結果であった。原因として、MRI negative が多い FCD type I が多かったため、検出率が低かった可能性を考えた。また、それぞれが単独で 2 点となる症例があったことについては、それぞれの画像の成り立ちや特徴が異なるため、総合的に活用することで視覚評価の補助として使用できうるものと思われた。

【結論】

PADRE、DIR、T1WI の健常データベースは個別では診断に十分とは言えない結果であったが、MRI の視覚評価を補うツールとして有用となりうるものと思われた。

【参考文献】

1. Fujii H, Sato N, Kimura Y, et al. Delineation of the nerve fiber bundles of the infant brain associated with aging using phase difference-enhanced imaging: a preliminary study. Jpn J Radiol 2020 Aug;38(8):731-739.
2. G.S. Drenthen, et al. Journal of Neuroscience Methods 2020; 338: 108687.
3. Victoria-Elisabeth Gruber, et al. Neuropathol Appl Neurobiol. 2021; 47: 812-825

中心溝近傍の頭皮上電極から観察されるアルファ、ベータ波帯域の脳波律動と関係する脳回路基盤の同定

氏名： 阿部 十也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 先進脳画像研究部

【背景】

頭皮上電極から脳波信号を記録すると、中心溝近傍（電極の C3, C4 に相当）からアルファ（8-12 Hz）、ベータ（13-30 Hz）帯域の自発的な律動を観察する。運動想像でこのアルファ波、ベータ波は脱同期する。この律動変化はブレイン・マシン・インターフェース(BMI)の操作で注目されていた。近年、自閉症スペクトラム障害などの精神疾患で律動異常が観察され病態との関係性が調べられている。この律動を調整する脳回路は未だ理解が進んでいない。

【目的】

我々はこの脳波律動の変化と対応する脳部位を同定する研究計画を立てた。今年度は脳波・MRI データの統合解析を確立することに重点を置いた。

【方法】

若年健常者右利き 20 名がこの研究に参加した。運動・認知課題を行わない安静時状態で脳波と MRI 機能画像の同時計測を 10 分間行った。脳波はサンプリング周波数、5000Hz で 32 チャンネルの記録を行った。MRI は繰り返し時間 RT 3 秒で全脳を撮像した。

脳波データは中心溝近傍の C3, C4 電極から記録した活動電位を解析した。MRI 撮像一枚一枚に対応した時間帯を一つの bin として区切り、bin ごとに周波数に対応したパワースペクトル密度関数を算出した。周波数軸で観察すると周波数に反比例してパワー密度の単調減衰が観察される。その上にアルファ、ベータ帯域のパワー・ピークが同定できる。周波数依存的なパワー密度の減衰は 1/f 揺らぎと呼ばれ、かつては生理学的意義が見いだせないノイズと考えられていた。しかし、1/f 揺らぎと脳機能の関係が最近

報告されている。1/f 揺らぎとアルファ、ベータ帯域のパワー・ピークを分離する解析方法(irregular-resampling auto-spectral analysis (IRASA) [Wein and Liu, 2016 Brain Topography])を用いてそれぞれの帯域の 1/f 揺らぎ成分とピーク成分を算出した。アルファ、ベータ帯域の各成分パワーを変量として用いて、パワー変化と相関する脳部位を MRI 機能画像解析で求めた。

【結果および考察】

データ収集 20 例中、10 例の個人解析が終了した。IRASA 手法で 1/f 揺らぎ成分とピーク成分の分離を個人レベルで確認した。アルファ帯域とベータ帯域のそれぞれの成分のパワー変化と神経相関する部位を個人レベルで解析中である。

【結論】

中心溝近傍のアルファ（8-12 Hz）、ベータ（13-30 Hz）帯域の自発的な脳波律動は古くから報告されているが、その脳回路基盤は未だ理解が乏しい。さらに 1/f 揺らぎはノイズを考えられていたが、その機能的意義に注目が集まっている。我々は最近提案された分離手法を用い、それぞれの帯域の 1/f 揺らぎ成分とピーク成分の変化に対応した脳回路同定を進めていく。ここで得た知見を BMI 技術開発に役立てたい。近年、この自発的律動の異常が自閉症や統合失調症などの精神神経疾患で報告されている。BMI 応用だけでなく精神神経疾患の病態解明への展開も期待できるかもしれない。

精神・神経疾患における脳内炎症評価法開発と治療が
脳内炎症に及ぼす影響の解明

国立精神・神経医療研究センター
病院精神診療部 沖田恭治

【緒言】

精神・神経疾患の一部において、神経炎症レベルが高いことがこれまでの研究で示唆されている (Rupprecht et al., 2010)。当センターにおいてヒトの生体脳で神経炎症レベルを評価する体制は整っていないが、本プロジェクトで使用する 11C-DAA1106 のような、脳内の免疫機能を担っているミクログリアの活性を測定するリガンドをもちいた PET 検査をおこなうことで、技術的には可能である。当センターでそれが可能になれば、希少疾患を含む精神・神経疾患の病態の解明や治療戦略の開発に大きく寄与することが可能になると思われる。本プロジェクトは大きく 3 つの研究プロトコルに分けられる。

【方法】

研究①：『神経炎症脳画像の健常データベースの構築』
20 代～60 代までの年齢層の健常被験者をリクルートし、反応速度や認知機能などを含む神経心理検査や、抑うつ・不安など精神症状を評価した後、11C-DAA1106 を使った PET 検査をおこない、健常者における神経炎症画像を収集・データベース化し、将来の疾患群を対象とした研究の対照データとして利用できるよう整備する。

研究②：『Long COVID および ME/CFS 患者を対象とした神経炎症の評価』

研究①と同様の神経心理検査や、抑うつ・不安など精神症状の評価、11C-DAA1106 を使った PET 検査を行う。

研究③：『電気けいれん療法 (ECT) 前後の神経炎症レベルの変化の評価』

当院精神科で ECT が導入される入院患者を対象とし 1 クール 12 回の ECT の前後に PET スキャンをおこない、ECT による脳内神経炎症の変化を評価し、精神症状の変化との関連も調査する。

【結果】

研究①：29 名 (女性 19 名、男性 10 名) の PET 撮像を完了した。年齢は 38.7 ± 11.28 才だった。11C-DAA1106

の結合、つまり神経炎症レベルの指標である SUVR の値は灰白質全体で 3.7 ± 1.33 、白質で 3.1 ± 1.10 だった。またいずれの領域でも年齢と負の相関を認めた (灰白質： $r = -0.396$, $p = 0.033$, 白質： $r = -0.394$, $p = 0.035$)。

研究②：7 名 (すべて女性) の PET 撮像が完了した。年齢は 35.6 ± 12.18 才だった。そのうち有効な PET データは 5 名分で、SUVR の値は灰白質全体で 2.5 ± 0.69 、白質で 2.1 ± 0.56 だった。

研究③：6 名の患者 (男性 4 名、女性 2 名。大うつ病性障害 3 名、統合失調症スペクトラム 2 名、双極性感情障害 1 名) が参加し、4 名の患者が 2 回のスキャンを完了した。年齢は 48.5 ± 14.31 才だった。1 回目のスキャンのうち有効な PET データは 5 名分で、SUVR の値は灰白質全体で 3.2 ± 0.42 、白質で 2.8 ± 0.30 だった。2 回目のスキャンのうち有効な PET データは 3 名分 (大うつ病性障害 2 名、統合失調症スペクトラム 1 名) で、SUVR の値は灰白質全体で 3.5 ± 0.86 、白質で 3.1 ± 0.74 だった。3 名のデータを ECT 前後で比較してみると。灰白質では Pre: 3.1 ± 0.47 , Post: 3.5 ± 0.86 ($t = -0.594$, $p = 0.613$)、白質では Pre: 2.8 ± 0.39 , Post: 3.1 ± 0.74 ($t = -0.616$, $p = 0.601$) だった (いずれも対応のある t 検定)。

【考察と結論】

当センターでこれまで行われていなかった神経炎症を評価する PET スキャンをスタートさせた。精神診療部・IBIC・放射線診療部の連携で ECT を導入する気分障害や統合失調症スペクトラムの患者を、IBIC・放射線診療部・免疫研究部および総合内科との連携で、ME/CFS や Long COVID を対象とした研究を立ち上げ、まだ少ないながらもリクルートが開始されている。今後はこれらの疾患群の n を増やしていくことが求められる。健常被験者のデータを構築することで、将来の他の精神・神経疾患を対象とした研究や、治験などにも貢献できる可能性があると考えられる。本報告書では灰白質全体と白質全体のデータを提示したが、FreeSurfer や FSL といった解析ソフトウェアで作成した脳の Region 毎の SUVR 値も算出しており、細かいセグメンテーションに特化した検討も可能である。

【参考文献】

Rupprecht, R., Papadopoulos, V., Rammes, G., Baghai, T.C., Fan, J., Akula, N., Groyer, G., Adams, D., and Schumacher, M. (2010). Translocator protein (18 kDa) (TSP0) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov* 9, 971-988.

A study on standardization and clinical application of brain image imaging and analysis

methods for psychiatric and neurological disorders

Noriko Sato, MD, PhD.

Dept of Radiology, National Center of Neurology and Psychiatry Hospital

About the standardization of structural MRI images, the Harmonized Z-Scores obtained from MRI images with different magnetic field strengths could distinguish among AD, progressive MCI, and non-progressive MCI. We also investigated a method of multimodal brain image analysis for discriminating Alzheimer's disease by supplementing missing images with images generated by Generative Adversarial Networks, which showed the usefulness for it. The small-worldness based on graph theory was used as a measure of information transfer efficiency in the brain. We analyzed the relationship between the small-worldness using 3DT1-weighted MRI and cognitive function, blood biochemical data, hearing ability, brain age, etc. The small-worldness reflects cognitive function well. To establish the standard values of brain regional volumes in the Japanese pediatric population, we examined 702 images from neurotypical children with CIVET pipeline, and harmonized these obtained values with Combat methods. To evaluate the detectability of FCD (focal cortical dysplasia) by following MR sequences, such as PADRE, DIR, and T1WI, we created the healthy MR database and compared. None of them were sufficient by themselves, but they were shown to be useful if used comprehensively. On MR functional study, we acquired simultaneous recording of functional magnetic resonance imaging and EEG under a rest condition. We investigated the regions of the brain where activity was correlated with the power of the alpha band frequencies. In this year, we have finished individual analyses. We have started neuroinflammation PET scan with 11C-DAA1106, that is expected to make a decent contribution to clinical studies for neuropsychiatric diseases/disorders at NCNP. Healthy-control database consisted of 29 subjects' PET data especially would be useful for comparison studies.