

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 5 年 3 月 3 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

氏 名 佐藤 典子



令和 4 年 4 月 1 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)

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
病院 放射線診療部
佐藤典子

1. 総括研究報告

(1) 研究目的

<脳画像の標準化>構造MRI (3DT1WI) を Harmonization (ComBat 法) にて異なる磁場強度、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。またこの手法を小児の正常脳のデータベース作成においても応用する。

<新たな撮像法と解析手法の開発>短時間、高画質のMRI神経メラニン画像を開発し、データベースを作成し、一般臨床に広める。

fMRI研究では、脳波MRI同時計測技術を用いて脳回路を同定と、疼痛と関係する脊髄、脳神経活動を描出する画像手法を確立する。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。

<MRIでの臨床研究>グラフ理論を用いたネットワーク解析手法を臨床応用し、アルツハイマー病(AD)の将来の発症予防に貢献する。さらに自由水イメージングなどの新しい解析法を用いて、神経疾患の病態を模索する。

<PETを用いた画像研究>アミロイドPETの定量ソフトウェアと第2世代のタウPETトレーサ(18F-MK6240)での定量解析法を開発する。[11C]DAA1106による脳内神経炎症PET検査の撮像・解析の環境を整備して検査を行い、疾患の病態解明に寄与する。

(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

松田博史 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
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

<脳画像の標準化>

3Tと1.5Tの構造MRIから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、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。1.5TのAD/MCI/健常群の異なる磁場強度のデータを用いても、この手法にて高精度に疾患群を識別できた。さらに多時点のMRI画像を用いて、脳委縮量の変化から疾患識別の検討を行ったところ、縦断的比較の方が横断的比較より多くの部位に有意差が認められた。

小児頭部構造MRI画像をHarmonizationで標準化する研究では、5施設より6歳以上18歳未満の正常発達児の701画像を集積し、各36領域の体積を算出した。補正後の脳各領域の脳容量について、3歳毎に層別化して、性別毎の平均値と標準偏差を創出した。

<新たな撮像法と解析手法の開発>

Chemical shift selective (CHESS) パルスをかけた T1 強調脂肪抑制画像を改良し、5 分という短い時間で、全脳をカバーする高い S/N 比の MRI 神経メラニン画像を得られることに成功した。

fMRI 研究では、 α 、 β 周波数帯域それぞれでミュー波パワー変動と相関する神経回路を観察した。また脊髄神経活動を計測する上でノイズ源となる呼吸、心拍を cs-fMRI と同時計測し、その情報をもとにノイズ除去を行う手法を開発した。

統計解析手法の開発では、AI にて欠損データを補完した疑似完全データを用いて、AD の判別性能の向上を示すことができた。

<MRI での臨床研究>

人間ドックを受診した健常者 222 人を対象として、構造 MRI で個人レベルのネットワーク解析を行い、情報伝達能の指標であるスモールワールド性と、AI にて構造 MRI から算出した脳年齢測定値や検診で測定した 52 項目との関連解析を行った。スモールワールド性に最も寄与する因子は、脳年齢と暦年齢の差で、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。

慢性疲労症候群において、神経炎症の指標と考えられている自由水イメージングと血中抗自律神経受容体抗体値との相関解析を行った。 $\beta 1$ -adr-R-Ab と自由水は右前頭弁蓋部に有意な負の相関を認め、過去の NODDI 解析とも合致し、ターゲット部位の可能性を示した。

<PET を用いた画像研究>

AD において、ネットワークで重要なハブの指標となる構造 MRI を用いた媒介中心性画像では、両側楔前部にアミロイド蓄積と有意な負の相関が得られた。楔前部はアミロイド蓄積が最初に起こる部位であり、ハブ機能低下を引き起こすと考えられた。第 2 世代のタウ PET トレーサ (18F-MK6240) にて定量解析法を開発中である。

脳内神経炎症 PET では、健常データベース構築は目標の 30 名の被験者の参加が完了し

た。加齢と共に脳内のミクログリアの活性が低下することが示唆された。慢性疲労症候群では 9 名の参加が、気分障害を対象として電気けいれん療法によって生じる神経炎症レベルの変化の評価では 6 名の患者の参加が完了した。

(4) 今後の研究の進め方について

脳画像標準化研究では、Harmonized Z-score を用いて、AD 以外の他の変性疾患においてもその有効性を検証する。小児の脳標準化研究では、他の手法にても再解析し、年齢別の基準値を作成する。

CHESS 法を用いた神経メラニン画像の正常データベースを構築し、疾患での有用性を検証する。脊髄神経活動を評価する fMRI の開発研究では、ノイズ除去技術を洗練させて疼痛刺激によるマッピングを行なう。マルチモダル脳画像の解析手法の次の応用として、パーキンソニズムをきたす疾患にて検証する。

第二世代のタウ PET トレーサを用いた定量ソフトウェアの開発を行う。[11C]DAA1106 製剤を使用した PET 研究では患者のリクルートを継続して行い、ミクログリア活性の変化の意味するところを検討する。

(5) 倫理面における配慮の状況 (生命倫理・安全対策等の遵守)

本研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成 26 年 12 月 22 日、26 文科振第 475 号、厚生労働省発科 1222 第 1 号、医政発 1222 第 1 号) を準用して実施した。上記いずれの研究も各施設の倫理委員会の承認を既に得て実施しているプロトコールである。

(6) 研究成果刊行一覧 主任研究者・分担研究者 【論文】

1. Takahashi J, Mori-Yoshimura M, Ariga H, Sato N, Nishino I, Takahashi Y. Diagnostic Yield of Chitriditi's Sign in Advanced-Phase Late-Onset Pompe Disease. J Neuromuscul Dis. 2022;9(5):619-627:doi: 10.3233/JND-

- 220792.PMID: 35964201.
2. Ota M, Sato N, Nakaya M, Shigemoto Y, Kimura Y, Chiba E, Yokoi Y, Tsukamoto T, Matsuda H. Relationships Between the Deposition of Amyloid- β and Tau Protein and Glymphatic System Activity in Alzheimer's Disease: Diffusion Tensor Image Study. *J Alzheimers Dis.* 2022;90(1):295-303:doi: 10.3233/JAD-220534.PMID: 36120782.
 3. Chiba E, Kimura Y, Shimizu-Motohashi Y, Miyagawa N, Ota M, Shigemoto Y, Ohnishi M, Nakaya M, Nakagawa E, Sasaki M, Sato N. Clinical and neuroimaging findings in patients with lissencephaly/subcortical band heterotopia spectrum: a magnetic resonance conventional and diffusion tensor study. *Neuroradiology* 2022. 04;64(4):825-836:doi: 10.1007/s00234-021-02836-2. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34693484.
 4. Saitoh Y, Iwasaki M, Mizutani M, Kimura Y, Hasegawa M, Sato N, Takao M, Takahashi Y. Pathologically Verified Corticobasal Degeneration Mimicking Richardson's Syndrome Coexisting with Clinically and Radiologically Shunt-Responsive Normal Pressure Hydrocephalus. *Mov Disord Clin Pract.* 2022. 04;9(4):508-515:doi: 10.1002/mdc3.13442. eCollection 2022 May. PMID: 35582317.
 5. Shiohama T, Tsujimura K. Quantitative Structural Brain Magnetic Resonance Imaging Analyses: Methodological Overview and Application to Rett Syndrome. *Front Neurosci.* 2022. 04, 835964. DOI: 10.3389/fnins.2022.835964 (査読有り)
 6. Okita K, Matsumoto T, Funada D, Murakami M, Kato K, Shigemoto Y, Sato N, Matsuda H. Potential Treat-to-Target Approach for Methamphetamine Use Disorder: A Pilot Study of Adenosine 2A Receptor Antagonist With Positron Emission Tomography. *Front Pharmacol.* 2022. 05;13:820447:doi: 10.3389/fphar.2022.820447. eCollection 2022. PMID: 35645814.
 7. Shigemoto Y, Matsuda H, Kimura Y, Chiba E, Ohnishi M, Nakaya M, Maikusa N, Ogawa M, Mukai Y, Takahashi Y, Sako K, Toyama H, Inui Y, Taki Y, Nagayama H, Ono K, Kono A, Sekiguchi K, Hirano S, Sato N. Voxel-based analysis of age and gender effects on striatal [123I] FP-CIT binding in healthy Japanese adults. *Ann Nucl Med.* 2022. 05;36(5):460-467:doi: 10.1007/s12149-022-01725-9. Online ahead of print. PMID: 35174441.
 8. Mori-Yoshimura M, Aizawa K, Shigemoto Y, Ishihara N, Minami N, Nishino I, Yoshida S, Sato N, Takahashi Y. Frontal lobe-dominant cerebral blood flow reduction and atrophy can be progressive in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord.* 2022. 06;32(6):477-485:doi: 10.1016/j.nmd.2022.02.008. Epub 2022 Feb 21. PMID: 35396091 .
 9. Uozumi R, Yada S, Maruo K, Kawaguchi A. Confidence intervals for difference between two binomial proportions derived from logistic regression. *Communications in Statistics-Simulation and Computation,* 2022. 06, 3223-3236. DOI: 10.1080/03610918.2019.1710195 (査読有り)
 10. Hama Y, Mori-Yoshimura M, Aizawa K, Oya Y, Nakamura H, Inoue M, Iida A, Sato N, Nonaka I, Nishino I, Takahashi Y. Myoglobinopathy affecting facial and oropharyngeal muscles. *Neuromuscul Disord.* 2022. 06;32(6):516-520:doi: 10.1016/j.nmd.2022.02.010. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35527200.
 11. Takasawa E, Abe M, Chikuda H, Hanakawa T. A computational model based on corticospinal functional MRI revealed asymmetrically organized motor corticospinal networks in humans. *Communications Biology,* 2022. 07, 664. DOI: 10.1038/s42003-022-03615-2 (査読有り)
 12. Maikusa N, Shigemoto Y, Chiba E, Kimura Y,

- Matsuda H, Sato N. Harmonized Z-Scores Calculated from a Large-Scale Normal MRI Database to Evaluate Brain Atrophy in Neurodegenerative Disorders. *J Pers Med*. 2022. 09;12(10):1555:doi: 10.3390/jpm12101555. PMID: 36294692.
13. Nakaya M, Sato N, Matsuda H, Maikusa N, Shigemoto Y, Sone D, Yamao T, Ogawa M, Kimura Y, Chiba E, Ohnishi M, Kato K, Okita K, Tsukamoto T, Yokoi Y, Sakata M, Abe O. Free water derived by multi-shell diffusion MRI reflects tau/neuroinflammatory pathology in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2022. 10;8(1):e12356. doi: 10.1002/trc2.12356. eCollection 2022. PMID: 36304723.
14. Matsuda H, Okita K, Motoi Y, Mizuno T, Ikeda M, Sanjo N, Murakami K, Kambe T, Takayama T, Yamada K, Suehiro T, Matsunaga K, Yokota T, Tateishi U, Shigemoto Y, Kimura Y, Chiba E, Kawashima T, Tomo Y, Tachimori H, Kimura Y, Sato N. Clinical impact of amyloid PET using 18F-florbetapir in patients with cognitive impairment and suspected Alzheimer's disease: a multicenter study. *Ann Nucl Med*. 2022. 12;36(12):1039-1049:doi: 10.1007/s12149-022-01792-y. Epub 2022 Oct 4. PMID: 36194355.
15. Sone D, Sato N, Shigemoto Y, Kimura Y, Matsuda H. Upper cerebellar glucose hypermetabolism in patients with temporal lobe epilepsy and interictal psychosis. *Epilepsia Open*. 2022. 12;7(4):657-664:doi: 10.1002/epi4.12645. Epub 2022 Aug 30. PMID: 35977826.
16. Saito Y, Sugai K, Iwasaki M, Atobe M, Sato N, Kakita A, Saito Y, Ohtsuki T, Sasaki M. Periodic cycles of seizure clustering and suppression in children with epilepsy strongly suggest focal cortical dysplasia. *Dev Med Child Neurol*. 2023. 03;65(3):431-436:doi: 10.1111/dmcn.15365. Epub 2022 Jul 24. PMID: 35871498.
17. Shimizu-Motohashi Y, Chiba E, Mizuno K, Yajima H, Ishiyama A, Takeshita E, Sato N, Oba M, Sasaki M, Ito S, Komaki H. Muscle impairment in MRI affect variability in treatment response to nusinersen in patients with spinal muscular atrophy type 2 and 3: A retrospective cohort study. *Brain Dev*. 2023. 03;45(3):161-170:doi: 10.1016/j.braindev.2022.11.002. Epub 2022 Nov 29. PMID: 36460551.

【学会発表】

1. 舞草伯秀、木村有喜男、重本蓉子、千葉英美子、佐藤典子、松田博史。MRI 縦断画像解析法を用いたアルツハイマー病・軽度認知障害の脳萎縮評価, 第41回日本認知症学会、2022年11月25日
2. 塩浜直、Ortug A, Alatorre WJ L, Valli B, Levman J, Faja SK.、辻村 啓太、Maunakae AK、高橋 恵美。脳 MRI 定量解析を用いた自閉スペクトラム症児の発症予測。第125回日本小児科学会学術集会。2022年4月15日
3. 阿部十也。脳脊髄同時記録機能的 MRI 技術を用いたヒト認知神経科学研究の新展開(シンポジウム)。第52回日本臨床神経生理学会学術大会(京都)、2022年11月24日
4. 沖田恭治、佐藤典子、重本蓉子、釈迦堂充、齊藤友美、岡部馨、野田隆政。電気けいれん療法(ECT)による脳内ミクログリア活性の変化、BPCNP4学会合同年会、2022年11月4日
5. Matsuda H, Hanyu H, Kaneko C. Centiloid scale measure of amyloid PET by CT-guided anatomic standardization. AAIC 2022, July 31, SanDiego

2. 分担研究報告

精神・神経疾患研究開発費 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」班

Harmonized Z-score を用いた脳縦断解析によるアルツハイマー病/軽度認知障害の識別に関する研究

主任研究者：佐藤典子

研究協力者：舞草伯秀

主任研究者所属：NCNP 病院放射線診療部

【緒言】

MRI を用いた画像解析は、再現性・客観性・定量性に優れたアルツハイマー病 (AD) の代理バイオマーカーとなりうる。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。前年度は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、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。本年度は、縦断的 MRI から得られる脳変性の変化を求められれば、MCI から AD の発症の代理バイオマーカーとなりうるとして、2 時点間からの MRI 画像から脳萎縮率マップを算出する技術を用いて脳萎縮を評価した。

【対象と方法】

AD 群(139 名), MCI 群(222 名), 健常群(146 名)を対象とした。登録されている多時点の 1.5 T MRI 3DT1 画像画像から脳萎縮マップを算出した。ベースラインで得られた脳体積に、脳萎縮量を乗じ各時点での脳体積とし、Harmonized Z-score を求めた。Harmonized Z-score は年齢・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指標である。一般線形混合モデル

(GLMM)を用いて、各群の横断的な Harmonized Z-score とその縦断的な変化を検討した。多重比較補正には Benjamini & Hochberg 法を用いた。

【結果】

MCI 群と健常群との横断的比較では、左右 Hippocampus および左 Temporal Pole に有意差が認められた。アルツハイマー群と健常群の横断的比較では、これらの領域に加えて右 Temporal Pole でも有意差が認められた。一方縦断的比較では、MCI 群と健常群およびアルツハイマー病群と健常群の間でこれらの領域に加えて左右 Caudate および左右 Planum Polare でも有意差が認められた。横断的比較では、MCI 群と健常群およびアルツハイマー病群と健常群で有意差が認められた領域がそれぞれ、63 領域および 86 領域であったのに対して、縦断的比較ではそれぞれ 110 領域および 104 領域であった。

【討論】

Hippocampus の萎縮は AD においてよく知られているが、Temporal Pole の萎縮も同様に AD の診断に優位な部位であることは興味深い結果であった。さらに縦断的比較では Caudate も経時的萎縮が進行するという結果も注目すべきと思われる。Caudate の萎縮は FTLD、特に ASL や TDP など認められることは報告されているが、AD においても縦断的萎縮で認められた点は、AD 病理の解明に有用な結果であった。結論:縦断的解析を行うことより、横断的比較では見られなかった領域において有意差が認められた。これにより縦断的比較により健常群と疾患群の識別がより有効となることが示唆された。

【参考文献】

Maikusa N, Shigemoto Y, Chiba E, Kimura Y, Matsuda H, Sato N. Harmonized Z-Scores Calculated from a Large-Scale Normal MRI Database to Evaluate Brain Atrophy in Neurodegenerative Disorders
J Pers Med. 2022 Sep 21;12(10):1555. doi: 10.3390/jpm12101555.

小児脳 MRI 定量解析における年齢別基準値の創出

分担研究者：塩浜直

分担研究者所属：千葉大学大学院医学研究院 小児病態学

【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いため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、網羅的に解剖学的構造解析を行う。疾患脳が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) を実施している。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。

【結果】

日米 5 施設より 701 画像 (6 歳以上 18 歳未満の正常発達児) を集積した。優先すべき解析対象として、代表的な 36 領域の脳容量について、CIVET を用いた Voxel 法で算出した。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。

補正後の包括的な脳容量を平均±標準偏差で示すと、全脳 F 1740±136ml、M 1884±157ml；皮質 F 705±79ml、M 782±70ml；白質 F 428±52ml、M 474±60ml；皮質下灰白質 F 36±3ml、M 38±3ml；髄液腔

F 401±81ml、M 406±82ml；小脳・脳幹 F 170±14ml、M 184±15ml であった。補正後の脳各領域の脳容量について、3 歳毎に層別化して、性別毎の平均値と標準偏差を創出した。補正式及び創出した基準値の妥当性を評価するために、巨脳症症例 8 例 (Gorlin 症候群 3 例、Sotos 症候群 1 例、PTEN hamartoma tumor 症候群) と正常対照例 4 例を解析した。Gorlin 症候群では、他の巨脳症性疾患とは異なり、白質の容量増加が乏しい傾向が見られた。

【BASH-NC から創出した年齢別・性別の脳容量】

男女ともに、経年的に灰白質容量は低下し、全脳容量・白質容量・脳脊髄液容量が増加する。

WB, whole brain; CGM, cortical gray matter; WM, white matter; SGM, subcortical gray matter; CSF, cerebral spinal fluid; CB, cerebellum and brainstem; F, female; M, male

【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。最新の報告では、6 歳後の小児期では、皮質厚の変化が非線形性を有するため、非線形な GAM モデルによる ComBat-GAM が優れているという報告があり、16-18 歳のデータ数を増やした上で ComBat-GAM での再解析を予定している。この解析データをもとに、年齢別の基準値を作成して、速やかに論文報告をする方針である。副次的な業績として脳 MRI 定量解析についての啓発をするための総説を報告した (参考文献 1,2)。

【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 についての報告の準備を進めている。

【参考文献】

1. Tsujimura K, Shiohama T, Takahashi E. microRNA Biology on Brain Development and Neuroimaging Approach. Brain Sci. 2022 Oct 9; 1366, doi: 10.3390/brainsci12101366.
2. Shiohama T, Tsujimura K. Quantitative Structural Brain Magnetic Resonance Imaging Analyses: Methodological Overview and Application

to Rett Syndrome. *Front Neurosci.* 2022 Apr
5:16:835964. doi: 10.3389/fnins.2022.835964.

脳・脊髄同時記録機能的MRI (cs-fMRI) 技術を用いた運動・感覚脳脊髄回路の同定

分担研究者：阿部十也

研究協力者：佐島和晃

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 先進脳画像研究部

【背景、目的】

手先を巧みに操り細やかな動作を遂行する、目標物を手で触れて知覚するなど、手はヒトの日常生活で多く活用されている。運動制御や感覚情報処理を行う際に脳と脊髄で構成される中枢神経回路が動員されることは分かっているが、その領域間でどのような機能結合様式をとるか分かっていないことが意外に多い。

磁気共鳴画像装置(MRI)で神経活動に伴う組織内酸素代謝の変化を捉えることができる。機能的磁気共鳴画像法(fMRI)と呼ばれ、課題実行中にどの脳領域が活動しているのかを観察し、脳機能の局在を明らかにする手法である。近年、脊髄の画像解析手法が飛躍的に発展した。技術的な制約はあるものの、脊髄神経活動の計測が可能となった。脳・脊髄同時記録 fMRI 技術(cs-fMRI)を用いて脳と脊髄の領域間の機能結合様式を観察することが可能になった。当部ではこの技術を用いて運動・感覚を司る脳脊髄神経回路の同定を行っている。技術開発の進捗と予備結果を共有する。

【方法】

運動課題：先行知見から右手と左手運動時で脳脊髄回路が異なると考えられていたが実証されていなかった。右手もしくは左手を用いた片手運動を健康な右利き成人に行わせ、その最中の脳脊髄神経活動を cs-fMRI で計測し、脳脊髄神経相関が使用手で異なるかを検証した。手指筋肉に神経入力する頸椎 C7/Th1 レベルと大脳運動野の神経活動の時系列データから機能的結合度を算出した。先行知見から脳脊髄回路モデルを組み立て右手・左手運動で動員される回路の違いを検定した。感覚課題：痛覚の感覚上行路を同定する技術開発を行った。温熱痛覚刺激装置を用い、脊髄から大脳までの神経活動計測・解析技術の開発を行った。感覚刺激による脊髄の cs-fMRI 神経活動のサイズは運

動で誘発される神経活動より小さいことが経験的に知られている。呼吸・心拍由来の髄液拍動によるノイズ除去が課題となる。fMRI 計測中に呼吸・心拍データを収集した。その情報および独立成分分析を用いたノイズ除去を行い、デノイズによる脊髄神経活動の観察を行った。

【結果および考察】

運動課題：右手もしくは左手を使用した片手運動に関わる脳・脊髄伝導路の機能結合パターンを観察し、その機能結合様式が左右対称ではないことを示した。特に左手の運動で、ヒトでは存在がほとんど知られていなかった発生的に古い脳・脊髄伝導路が使われることが示唆された (Takasawa, Abe et al., *Communications in Biology* 2022)。

感覚課題：呼吸・心拍由来のノイズ除去、独立成分分析を組み合わせることで痛覚による神経活動の描出が改善した。

【結論】

cs-fMRI を用いて運動・感覚脳脊髄回路の神経活動を観察する技術を整備した。その過程で右手と左手運動で動員する脳脊髄回路が非対称であることを示した。今回のデータ解析では当時の脊髄画像解析技術の限界があり、脳と脊髄を結ぶ経路の途中に位置する中継神経核の活動評価ができなかった。画像解析技術の進歩により脳脊髄画像から仮説フリーで神経活動を探索可能となった。運動の脳脊髄回路の詳細な同定を行っていききたい。感覚上行路の神経活動評価技術をこの一年で固めることができた。痛覚の神経活動マッピングを群解析で行っていき。運動・感覚を司る脳脊髄回路の描出は運動麻痺の回復、慢性疼痛の評価など臨床応用への展開が期待できる。基盤技術を整備して共同研究を推進していききたい。

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

研究協力者：石丸悠子、重本蓉子、佐藤典子

分担研究者所属：佐賀大学医学部

【諸言】

本研究は既に撮像されている MRI や核医学画像を用いて、神経変性疾患における脳の特徴を明らかにする。複数のモダリティから得られる脳画像データ(マルチモダリティ脳画像データ)から有効かつ精度良く情報を引き出すための先進的な統計解析手法を適用し実用性について検証する。

【方法】

2010年10月1日より2022年3月31日までの間に、国立精神・神経医療研究センター病院神経内科にてパーキンソニズムをきたす疾患や脊髄小脳変性症と診断され、かつ MRI や核医学など複数種類の画像検査を行った症例を対象とする。本発表においては、処理速度の観点から少数症例を使用する。16例を以下の各疾患から4名ずつ抽出した；パーキンソン病 (PD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、多系統萎縮症 (MSA)、皮質基底核変性症 (CBD)。T1 画像に関して Inhomogeneity Correction (N4), Registration to Template MNI152 (SyN: Non-linear), Brain Mask (fslmask), Brain Segmentation を行い, GM 画像を取得した。DTIに関しては FSL で前処理(eddy_correct, fslsplit, bet, dtifit)をして FA 画像を取得した。すなわち GM と FA の2つのモダリティを使用した。

マルチブロックスコアリング法を適用し、マルチモダル画像からスコアを算出した。疾患ごとにそのスコアを ANOVA により比較した。有意水準を5%とした。

【結果】

画像を前処理ができた症例は、CBS 4 例、MSA-P 3 例、PD 2 例、PSP 4 例の 12 名であった。女性 5 名 (41.7%)、男性 7 名 (58.3%)、年齢 Mean (SD) 73.8 (8.18)、Median [Min, Max] 74.0 [58.0, 84.0]であった。スコアは6成分算出した。その算出されたスコアを疾患群に対して比較したところ、有意な差は見いだせなかつ

た。

【考察】

疾患特異的な傾向はあり、今後症例数を増やすことによって鑑別に役に立つようなスコアが算出されることが期待される。

【結論】

少数対象者であったために慎重な解釈が必要ではあるが、マルチモダル脳画像から算出されるスコアは、パーキンソニズムをきたす疾患鑑別に寄与することが期待される。より詳細に鑑別できるような発展もある。

自由水拡散 MRI 解析を用いた ME/CFS の脳画像解析

分担研究者：木村有喜男

研究協力者：佐藤典子、佐藤和貴郎、山村隆

分担研究者所属：NCNP 病院放射線診療部

【緒言】

自由水イメージング(free water imaging; FWI)は、生体脳における自由水の影響を取り除くことで生体脳組織をより正確に計測することを可能とする次世代型拡散 MRI 解析法である 1)。FWI は神経炎症の指標として利用できると考えられており、今回我々は、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS) における脳内構造評価のため FWI を用いた解析を行った。

【方法】

ME/CFS 患者において、頭部 MRI 検査と血中の抗自律神経受容体抗体価の測定が 3 か月以内に施行されている 58 名 (女性 34 名、男性 14 名; 年齢 35.6 ± 12.5 歳、右利き手) を対象とした。撮影は、通常の MRI 撮影に追加し拡散 MRI を撮影した。Philips 社製 3 テスラ MRI を使用し、b 値 (0, 1000, 2000 sec/mm²)、MPG32 軸にて撮影した。FWI は MATLAB を用いた tensor-model fitting アルゴリズムを用いて、自由水の体積分率(free water: FW)、自由水の影響を除外した異方性比率 (FW corrected Fractional Anisotropy: FAt) および平均拡散 (FW corrected mean diffusivity: MDt) を算出した。同時に算出される従来法 DTI からの FA と MD も含め、これらの指標と抗自律神経受容体抗体[抗 $\beta 1$ アドレナリン受容体抗体 (b1-adr-R-Ab)、抗 $\beta 2$ アドレナリン受容体抗体 (b2-adr-R-Ab)、抗ムスカリン 3 型アセチルコリン受容体抗体 (M3R-Ab)、抗ムスカリン 4 型アセチルコリン受容体抗体 (M4R-Ab)] の抗体価、さらに罹患期間および Performance Status (PS) との相関を、SPM12 を用いて解析した。

【結果】

b1-adr-R-Ab では、FA にて右基底核に正の相関、右頭頂葉に負の相関を、FAt にて右基底核に正の相関 (負の相関なし) を、FW にて右前頭弁蓋部に負の相関 (正

の相関なし) を、MD にて右前頭葉に負の相関 (正の相関なし) を、MDt にて右優位の弁蓋部～放線冠に負の相関 (正の相関なし) を認めた。b2-adr-R-Ab では、FA および FAt にて有意な相関なし、FW にて右前頭弁蓋部に負の相関 (正の相関なし) を、MD にて右弁蓋部に負の相関 (正の相関なし) を、MDt にて左頭頂葉に負の相関 (正の相関なし) を認めた。M3R-Ab では、FA、FAt、FW および MDt にて有意な相関なし、MD にて右前頭葉に負の相関 (正の相関なし) を認めた。M4R-Ab では、FA、FAt および MDt にて有意な相関なし、FW にて左基底核、右側頭葉に負の相関 (正の相関なし) を、MD にて左基底核に負の相関 (正の相関なし) を認めた。罹患期間では FA と FAt にて右弁蓋部付近に負の相関を認めた (正の相関なし)。PS では有意な相関部位は認めなかった。

【考察】

b1-adr-R-Ab や b2-adr-R-Ab にて FW、MD および MDt において右前頭弁蓋部に共通して有意な負の相関が検出された。また、罹患期間においても FA と FAt にて同領域に負の相関が検出された。右弁蓋部中心の右前頭葉は、我々が MRI 構造ネットワーク解析において報告したネットワークの異常部位 2)、さらに DKI および NODDI による拡散 MRI 解析にて報告した右上縦束の異常 3)とも関連がある領域である。上縦束は前頭葉頭頂後頭側頭連合野を結ぶ連合野で認知機能や言語機能のほか、ワーキングメモリと関連が知られており、その障害が ME/CFS の症状と関連している可能性がある。FW は神経炎症の指標として利用できると考えられており、ME/CFS 病態の解明に有用なツールとなる可能性がある。

【結論】

FWI を用いた解析は、ME/CFS 病態の解明に有用なツールであり、右前頭葉の異常は ME/CFS における biomarker となる可能性がある。

【参考文献】

1. Pasternak O, Sochen N, Gur Y, et al. Free water elimination and mapping from diffusion MRI. *Magn. Reson. Med* 2009;62:717-730.
2. Fujii H, Sato W, Kimura Y, et al. Altered

Structural Brain Networks Related to Adrenergic/Muscarinic Receptor Autoantibodies in Chronic Fatigue Syndrome. *J Neuroimaging* 2020;30:822-827

3. Kimura Y, Sato N, Ota M, et al. Brain abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Evaluation by diffusional kurtosis imaging and neurite orientation dispersion and density imaging. *J. Magn. Reson. Imaging* 2019;49:818–824.

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：松田博史

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

【緒言】

アルツハイマー病では Default mode network を中心に脳局所間の連結に障害がみられるとされている。一方でこのネットワーク異常は、アミロイドおよびタウ蛋白の蓄積に影響を受けることが報告されている。本研究では、アルツハイマー型認知症が疑われる症例において、アミロイドおよびタウ蓄積が構造 MRI を用いた脳体積測定や個人レベルのネットワーク解析から得られる指標へ及ぼす影響を検討する。

【対象と方法】

総合南東北病院の脳神経内科を受診しアルツハイマー型認知症が疑われたものの脳血流 SPECT では明確な所見が得られない 51 歳から 83 歳まで(平均 72 歳)の 23 人(男性 15 人、女性 8 人)を対象とした。11C-PiB によるアミロイド PET を半導体 PET/CT (uMI780, United Imaging Healthcare) にて撮像した。また、MRI 装置 (Optima MR450w, 1.5T, GE Healthcare) による 3 次元 T1 強調画像を用いて Voxel Based Morphometry および個人レベルでの構造ネットワーク解析を行い、媒介中心性、次数、クラスタ係数、および経路長の画像を作製した。アミロイド蓄積量に関しては MRI を用いた標準的な手法でセンチロイドスケールを算出し、アミロイド蓄積量と脳体積および個々のネットワーク画像との相関解析を SPM12 により行った。また、タウ蓄積量の定量化に関しては、公開データベースの 18F-MK6240 によるタウ PET の陰性例群と陽性群のグループ解析により特異的なタウ集積部位を決定し、小脳を主とする参照領域とのカウント比から Standardized Uptake Value Ratio (SUVR) を求める方法を試みた。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各被験者から文書による同意を得て行った。

【結果】

共変量をノード数と MRI から推定された脳年齢とした場合、楔前部の媒介中心性とセンチロイドスケールに有意の逆相関がみられた ($x y z: 0 \cdot 70 \cdot 36, t=3.53, p < 0.001$)。また、共変量を脳年齢とした場合、右海馬体積とセンチロイドスケールに有意の逆相関がみられた ($x y z: 33 \cdot 16 \cdot 16, t=3.61, p < 0.001$)。公開データベースから求められたタウの特異的集積部位は、側頭葉内側部、側頭葉、頭頂葉、前頭葉新皮質にみられた。

【討論】

アルツハイマー型認知症が疑われる症例において、全脳のアミロイド蓄積量が右海馬体積と楔前部の媒介中心性に逆相関することが判明した。楔前部は Default mode network での機能的ハブとして重要な部位であり、視覚、感覚、運動、注意の情報に関与する重要な部位であり、アルツハイマー型認知症では PET や SPECT で代謝・血流低下がみられる。

【結論】

構造 MRI により測定される脳体積とネットワーク指標からアミロイド沈着量を推定できる可能性がある。

【参考文献】

Matsuda H, Yamao T. Software development for quantitative analysis of brain amyloid PET. Brain Behav. 2022;e2499.

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

分担研究者：沖田恭治

分担研究者所属：国立精神・神経医療研究センター病
院精神診療部

【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 つの研究プロトコールに分けられる。

【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①：30 名 (女性 19 名、男性 11 名) の PET 撮像が終わり、本プロトコールは完了した。年齢は 39.4 ± 11.63 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 SUVR と年齢との間には負の相関を認めた (灰白質： $r=-0.377$, $p=0.04$, 白質： $r=-0.351$, $p=0.05$)。

研究②：10 名 (女性 9 名、男性 1 名) の PET 撮像が完了した。年齢は 34.6 ± 12.38 才だった。そのうち有効な PET データは 8 名分で、SUVR の値は灰白質全体で 2.61 ± 0.69 、白質で 2.19 ± 0.56 だった。

研究③：12 名の患者 (女性 4 名、男性 8 名) が参加した。疾患別には、大うつ病性障害 9 名、統合失調症スペクトラム 2 名、双極性感情障害 1 名だった。うち 1 名は技術的な問題で、もう 1 名は ECT のクールの途中で治療を自己中断したため、研究からもドロップアウトとなったため、10 名の患者のデータが解析対象となった。年齢は 45.3 ± 13.53 才だった。ECT による治療介入前の 1 回目のスキャンで得られた SUVR の値は灰白質全体で 2.50 ± 0.77 、白質で 2.13 ± 0.30 だった。治療介入後 2 回目のスキャンで得られた SUVR の値は灰白質全体で 3.02 ± 0.84 、白質で 2.71 ± 0.95 だった。灰白質の SUVR 値を ECT 前後で比較すると $t=1.681$, $p=0.16$ (paired t-test) となり、統計学的有意な差には至らなかったが、ECT によって神経炎症レベルが上がる傾向としては示された。

【考察と結論】

研究①：『神経炎症脳画像の健常データベースの構築』は完了した。今後は疾患群を対象とした研究②および③の被験者リクルートを進めていくことが求められる。興味深いのは研究②では、疾患群よりも健常群の方が高い SUVR 値を示し、研究③では ECT によって SUVR 値が高まること示されたことから、ミクログリア活性 = 神経炎症レベル = 神経毒性という図式ではなく、Long COVID や ME/CFS といった自己免疫機能の異常が示唆される病態で脳内の免疫機能が損なわれていることや、気分障害患者の場合は ECT によって、免疫機能が回復されたことを示している可能性があることである。この結果が示す意味については

今後よく検討することが求められる。また今後は 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、局所性を意識した検討を行う。

【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) (TSPO) 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

In the studies on standardization of 3DT1WI, a longitudinal analysis of the changes in cerebral regional atrophy revealed significant differences in areas not seen in the cross-sectional comparison, which would be a surrogate biomarker for the onset of AD from MCI. In the pediatric study, we obtained standard range of each regional brain volume by sex and age in 701 neurotypical children by using CIVET pipeline, and harmonized these obtained values with Combat methods.

In the researches on developmental new MRI technique and data analysis, we obtained high quality MRI neuromelanin images covering the entire brain in as short a time as 5 minutes, by improving chemical shift selective (CHESS) pulsed T1-weighted fat suppression images. In the fMRI study, we started experiments to examine the corticospinal functional connectivity while participants perform hand movements or perceive sensory stimulation. In the multimodal (MRI and nuclear medicine) analysis study, we conducted an analysis of cases diagnosed with Parkinsonism and obtained meaningful analysis results from the proposed method.

In the MRI study, the ME/CFS study showed that significant correlations between autoantibody titers and FW-DTI indices in the right frontal operculum and suggests it may be a diagnostic marker for ME/CFS.

In the PET studies, whole-brain amyloid accumulation was found to be inversely correlated with right hippocampal volume and betweenness centrality in precuneus in patients with MCI and AD. The precuneus is an important functional hub in the default mode network. The neuroinflammation PET scans with 11C-DAA1106 were performed on 30 healthy controls, 10 subjects with Long COVID and ME/CFS, and 12 subjects who were planned to receive ECT. The results have not reached significant group or within-subject difference though, they suggest microglial activation does not denote neurotoxicity, rather beneficial immune function.