様式24

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３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２年３月３１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　　３０－１０

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）

30-10　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

総括研究報告

1、研究目標

　最近導入された脳画像の統計解析は機能的画像のみならず形態的画像にも応用され、客観的診断法として広く用いられるようになった。しかし、画像診断装置の違いによる影響を受けやすいことなどが問題となっている。本研究では、多施設共同研究のために新しい画像解析手法の標準化を行うことを目的とする。

まず構造MRIの機種間差をなくすために、人工知能（AI）を用いた機械学習による標準化を行う。さらに新しい解析手法である脳年齢測定を標準化する。MRIから測定された脳年齢と暦年齢の差を測定することにより、この年齢差とアミロイドPETやタウPETにより得られる蛋白の異常な蓄積との関連を検討する。次いでグラフ解析法を構造MRIである全脳の3次元協調画像や拡散テンソル画像にグループのみではなく、個々脳症例にも応用し、神経変性疾患の早期および鑑別診断における構造ネットワーク解析の臨床的有用性を検討する。MR脳血流測定法Arterial spin labeling(ASL)法では、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。MR spectroscopy(MRS)については、複数の手法を用いて再現性やばらつき等の精度評価と疾患への応用を検討する。さらに脳内鉄沈着や神経線維描出に優れている位相差協調画像phase difference enhanced imaging (PADRE)を用いて、年齢による神経線維描出の変化を示し、また神経変性新患への応用を試みる。CT-PET/SPECTにおいては定量性向上手法の開発を進める。さらに複数のモダリティから得られる脳画像データ(多重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統計解析手法を開発する。

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
（平成30年度、令和1年度）
佐藤　典子　国立精神・神経医療研究センター
（令和２年度）

分担研究者
佐藤　典子　国立精神・神経医療研究センター
（平成30年度、令和1年度）
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
（令和２年度）
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
（平成30年度、令和1年度）
花川　隆　　国立精神・神経医療研究センター
（平成30年度、令和1年度）
木村有喜男　国立精神・神経医療研究センター
（令和２年度）

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
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

MRI を用いた脳画像解析は、再現性・客観性・定量性に優れた疾患の代理バイオマーカーであるが、磁場強度など撮像装置の特性の違いが、画像解析の計測値へ影響を及ぼす機種間差の問題となっている。MRI の磁場強度等による MRI の画質の違いから生まれる機種間差を補正するために、MR 画像を用いて経験的ベイズ推定を用いた ComBat 法による harmonize により機械学習の標準化を行った。3T MRI における 1196 名の健常ボランティアの３DT1 強調を用いて Support Vector Regression による脳年齢推定モデルを構築し、検証データセットとして、J-ADNI 健常者の 1.5T MRI を用いた。ComBat 法適応前では学習データセットと検証データセットに有意な差が認められたことから、異なる磁場強度間では構築した機械モデルが汎化性を有していないことを示した。一方 ComBat 法適応後は、学習データセットと検証データセットとの差をなく、検証データセットの推定精度も有意に改善したことから、ComBat 法により異なる磁場強度間であっても機械学習が適応可能になることを示した。1.5T と 3T MRI 間での機械学習による脳年齢推定の精度が向上することが示された。これは AI 技術により多施設での多数のデータを必要とする MRI 解析研究の汎化性の向上に寄与できることを示した。

脳年齢に関する疾患応用であるが、数百例の広範囲の年齢の MRI T1 強調画像から灰白質のみを抽出し、教師データとして灰白質分布を機械学習させ、この教師データに個人の灰白質画像を導入し、脳年齢の測定結果を暦年齢と比較した。その結果、アルツハイマー病脳では、60 歳で 15 年程度、脳年齢が暦年齢よりも高いことが判明した。さらに、この手法をよりアルツハイマー病のより早期の段階やてんかん症例、パーキンソン病にも応用した。また、T1 強調画像を 2mm ボクセルを X,Y,Z 方向に 3 個ずつまとめることにより、合計 27 ボクセルの領域とし、この領域間の個人脳での類似性を探索することにより個人の脳でグラフ理論に基づくネットワーク解析の可能性を示す事ができた。加齢に伴い、クラスタリング係数が減少し、スモールワールド性も減少した。また、女性は男性よりも全体的に構造ネットワーク効率が優れていることが判明した。局所的には、左海馬や海馬傍回で特に女性でネットワーク構築が密であり、言語機能との関連が示唆された。アミロイド陽性のアルツハイマー病スペクトラム群では、タウ蓄積により構造ネットワークが脆弱化するのに対し、アミロイド陰性の健常高齢者群では構造ネットワークがより強固になることを発見した。

MRI を用いた ASL 法の脳血流定量値の再現性は、血流遅延マップと遅延補正脳血流量を算出できる Multi-delay pCASL 法を作成し検討したところ、女性は男性よりやや低いが、男女ともに再現性は良好な結果を示した。男性と女性の脳血流定量値では、各部位で女性の方が男性よりも高値であり、卵胞期の方が黄体期よりも高値である傾向が認められた。つまり ASL の標準化の際、男女差と性周期を考慮すべきである。さらに小児の AD/HD 症例にてもこの手法を用いて脳灌流を評価し、脳形態解析と併せて比較検討を行ったところ、男児では縁上回における血流や容積の低下が、女児では上前頭回の血流や容積増加を示した。Multi-delay pCASL 法は非侵襲的に小児の脳血流を評価でき、脳機能異常に関する灌流評価を臨床的に検出できた。被曝がなく、薬剤の投与も必要のない本手法は、小児の脳血流評価として適していると考えられた。MRS の標準化においては高磁場 MRI 装置においては、化学シフトによる測定領域の設定との位置ズレが課題である。今回は臨床用 3T MRI 装置でも応用可能な Semi-Laser 法を開発し、従来の STEAM 法と PRESS 法と比較するために、MRS 用ファントムにて検討を行った。その結果、Semi-Laser 法の再現性や変動が他の手法とくらべて少ないことが示された。

MR 位相差強調画像 PADRE は、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。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ところ、ASL では 50%に、MSA でも 23%で 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。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。また PADRE は従来描出できなかった脳内の組織構造や神経線維束を描写することが可能である。乳児の脳幹や視放線の神経線維束の描出を比較検討したところ、生後１か月までは T1 強調画像 T2 協調画像で神経線維束をよりよく描写できたが、髄消化が進行するについて不明瞭となった。逆に PADRE では１か月までは不明瞭であったが、加齢とともに徐々に明瞭に描出されるようになった。PADRE は鋭敏に小児における微細な脳構造の発達過程を評価することを可能にし、脳の発達の評価の指標になりうるものと思われる。またこれをもとに様々な疾患の診断にも利用可能であると考える。

イオフルパン SPECT 画像から算出される特異的結合比 Specific Binding Ratio (SBR)は，パーキンソン症候群の鑑別診断に有効な定量的指標であるが， 現在は手動で線条体を含む VOI を設定する必要があるため,SBR 値の客観性が損なわれている．それを回避するため、自動的に VOI を設定して SBR を算出するアルゴリズムを開発した．深層学習により，畳み込みニューラルネットワークによる回帰を用いて SBR 値を自動的に算出できることが実証された．

複数のモダリティから得られる脳画像データを用いた解析、多重モダリティ脳画像解析研究の分野のおいては、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。本手法はマルチモダル脳画像解析として脳の形態と機能などの多側面からの脳病態を評価するものであり，本手法の特徴として画像データから 1 被験者あたり 1 つのスコアを算出することであり，そのスコアがより病態を反映するように研究開発を行った．脳画像スコアと採血データ等の画像以外のバイオマーカーとの関連解析を行い、スパースモデリングを応用した疾患予測解析法を開発した。US-ADNI の実データにおいて，MRI と PET，経時測定 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。両重みの複数成分を考えたスパースネスト成分法への拡張を提案し、アルツハイマー病の実データに適用し、DTI も加えた解析により性能の評価を行い、良好な結果を得た。

4、研究成果刊行一覧

【論文】

1. Goto M, Yamashita F, Kawaguchi A, Abe O, Aoki S, Miyati T, Gomi T, Takeda T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The effect of single-scan and scan-pair intensity inhomogeneity correction methods on repeatability of voxel-based morphometry with multiple MR scanners. Journal of Computer Assisted Tomography, 2018;42(1):111-116. doi: 10.1097/RCT.0000000000000657
2. Yoshida H, Kawaguchi A, Yamashita F, Tsuruya K The utility of a network-based clustering method for dimension reduction of imaging and non-imaging biomarkers predictive of Alzheimer's disease. Scientific Reports 2018.02; 2807 doi: 10.1038/s41598-018-21118-1. 査読有
3. Ogawa M, Sone D, Beheshti I, Maikusa N, Okita K, Takano H, Matsuda H. Association between subfield volumes of the medial temporal lobe and cognitive assessments. Heliyon 2019;5(6): e01828. doi;10.1016/j.heliyon.2019.e01828 査読 (有)
4. Beheshti I, Hossein-Abad HM, Matsuda H, the Japanese-Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Identification of Alzheimer's Disease on the Basis of a Voxel-Wise Approach. Appl. Sci.2019;9:3063. doi:10.3390/app9153063 査読 (有)
5. Araki Y, Kawaguchi A. Functional logistic discrimination with sparse PCA and its application to the structural MRI. Behaviormetrika, 2019;46(1)

147-162

6. Ueda R, Matsuda H, Sato N, Iwasaki M, Sone D, Takeshita E, et al. Alteration of the anatomical covariance network after corpus callosotomy in pediatric intractable epilepsy. PLoS ONE 2019:14(12): e0222876. doi.org/10.1371/journal.pone.0222876 査読 (有)

7. Hata K, Nakamoto K, Nunomura A, Sone D, Maikusa N, Ogawa M, Sato N, Matsuda H. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2019;33(3):206-211. doi: 10.1097/WAD.0000000000000318. 査読 (有)

8. Matsuda H, Yokoyama K, Sato N, Ito K, Nemoto K, Oba H, Hanyu H, Kanetaka H, Mizumura S, Kitamura S, Shinotoh H, Shimada H, Suhara T, Terada H, Nakatsuka T, Kawakatsu S, Hayashi H, Asada T, Ono T, Goto T, Shigemori K. Differentiation between dementia with Lewy bodies And Alzheimer's disease using voxel-based morphometry of structural MRI: A multicenter study. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2019;15:2715-2722 doi; 10.2147/NDT.S222966 査読 (有)

9. Sone D, Beheshti I, Maikusa N, Ota M, Kimura Y, Sato N, Koepp M, Matsuda H. Neuroimaging-based brain-age prediction in diverse forms of epilepsy a signature of psychosis and beyond Mol Psychiatry. Mol Psychiatry 2019.06;1-10 doi: 10.1038/s41380-019-0446-9. 査読有

10. Park K, Nemoto K, Yamakawa Y, Yamashita F, Yoshida K, Tamura M, Kawaguchi A, Arai T, Sasaki M. Cerebral White Matter Hyperintensity as a Healthcare Quotient. Journal of Clinical Medicine, 2019.11;1;8(11):1823. doi: 10.3390/jcm8111823

11. Tateishi H, Nishihara M, Kawaguchi A, Matsushima J, Murakawa T, Haraguchi Y, Kunitake Y, Maekawa T, Kato TA, Asami T, Mizoguchi Y, Monji A Improvement of frontal lobe dysfunction and white matter integrity by rTMS in treatment-resistant depression. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2019.11;3079-3087 doi: 10.2147/NDT.S228501. eCollection 2019. 査読有

12. Fukuma R, Yanagisawa T, Kinoshita M, Shinozaki T, Arita H, Kawaguchi A, Takahashi M, Narita Y, Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Okita Y, Nonaka M, Moriuchi S, Takagaki M, Fujimoto Y, Fukai J, Izumoto S, Ishibashi K, Nakajima Y, Shofuda T, Kanematsu D, Yoshioka E, Kodama Y, Mano M, Mori K, Ichimura K, Kanemura Y, Kishima H. Prediction of IDH and TERT promoter mutations in low-grade glioma from magnetic resonance images using a convolutional neural network. Scientific Reports, 2019.12;30;9(1):20311. doi: 10.1038/s41598-019-56767-3

13. Maki Otomo, Masafumi Harada, Takashi Abe, Yuki Matsumoto, Yumi Abe, Yuki Kanazawa, Mitsuharu Miyoshi, Hiroyuki Kabasawa, Yoshitake Takahashi, Reproducibility and variability of quantitative cerebral blood flow measured by multi-delay 3D arterial spin labeling according to sex and menstrual cycle. J Med Invest 2020;67(3.4):321-327. doi: 10.2152/jmi.67.321

14. Beheshiti I, Mishra S, Sone D, Khanna P, Matsuda H. T1-weighted MRI-driven Brain Age Estimation in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. Aging Dis 2020;11(3): 618-628. doi: 10.14336/AD.2019.0617 査読 (有)

15. Fujii H, Sato N, Kimura Y, Sugiyama A, Shigemoto Y, Suzuki F, Matsuda H, Sasaki M, Sugimoto H. Delineation of the nerve fiber bundles of the infant brain associated with aging using phase difference-enhanced imaging: a preliminary study. Jpn J Radiol. 2020.03;731-739 doi: 10.1007/s11604-020-00955-z 査読有

16. Sugiyama A, Sato N, Kimura Y, Fujii H, Shigemoto Y, Suzuki F, Tanei ZI, Saito Y, Sasaki M, Takahashi Y, Matsuda H, Kuwabara S. The cerebellar white matter lesions in dentatorubral-pallidoluysian atrophy. J Neurol Sci. 2020.07;117040 doi: 10.1016/j.jns.2020.117040. 査読有

17. Hiroyuki Fujii, Noriko Sato, Yukio Kimura, Atsuhiko Sugiyama, Yoko Shigemoto, Fumio Suzuki, Hiroshi Matsuda, Masayuki Sasaki, Hideharu Sugimoto. Delineation of the nerve fiber bundles of the infant brain associated with aging using phase difference-enhanced imaging: a preliminary study. Jpn J Radiol. 2020.08;38(8):731-739.

18. Otomo M, Harada M, Abe T, Matsumoto Y, AbeY, Kanazawa Y, Miyoshi M, Kabasawa H, Takahashi Y,

Reproducibility and variability of quantitative cerebral blood flow measured by multi-delay 3D arterial spin labeling according to sex and menstrual cycle. J Med Invest 2020.08;321-327 doi: 10.2152/jmi.67.321. 査読有

19. Ota M, Kanie A, Kobayashi Y, Nakajima A, Sato N, Horikoshi M. Pseudo-continuous arterial spin labeling MRI study of patients with obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res Neuroimaging. 2020.09;111124 doi: 10.1016/j.pscychresns.2020.111124. 査読有
20. Maikusa N, Fukami T, Matsuda H Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI). Longitudinal analysis of brain structure using existence probability. Brain Behav. 2020.10;doi: 10.1002/brb3.1869. 査読有
21. Sone D, Shigemoto Y, Ogawa M, Maikusa N, Okita K, Takano H, Kato K, Sato N, Matsuda H. Association between neurite metrics and tau/inflammatory pathology in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement (Amst) 2020.11;e12125 doi: 10.1002/dad2.12125. 査読有
22. Fujii H, Sato W, Kimura Y, Matsuda H, Ota M, Maikusa N, Suzuki F, Amano K, Shin I, Yamamura T, Mori H, Sato N. Altered Structural Brain Networks Related to Adrenergic/Muscarinic Receptor Autoantibodies in Chronic Fatigue Syndrome. J Neuroimaging. 2020.11;822-827 doi: 10.1111/jon.12751. 査読有
23. Mitsutake T, Sakamoto M, Kawaguchi A, Tamari M, Horikawa E (2020). Greater functional activation during galvanic vestibular stimulation is associated with improved postural stability: A GVS-fMRI study. Somatosensory & Motor Research, 2020.12;37(4):257-261. doi: 10.1080/08990220.2020.1803256

【図 書】

1. 川口淳 朝倉書店 画像データの解析. 医学統計学ハンドブック 2018年7月 714-726
2. Matsuda H. Humana Press. Brain Morphometry. 2018年9月 165-181
3. Kawaguchi A IntechOpen Supervised sparse components analysis with application to brain imaging data. In Neuroimaging - Structure, Function and Mind, Golubic SJ (Ed.) 2019年4月 1-19
4. Kawaguchi A CRC Press. Multivariate Analysis for Neuroimaging Data. 2021年6月 215

研究課題番号:30-10

構造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病院

分担研究者氏名：佐藤典子

緒言

MRI を用いた脳体積の分布から SVR など用いた脳年齢推定は、脳変性疾患の単一な代理バイオマカーとして期待されている。脳年齢推定モデルの構築には、多数の健常データを必要とするが､MRI では磁場強度等による MRI の画質の違いから生まれる機種間差が問題となっている。本研究では、経験的ベイズ推定を用いた ComBat 法による harmonize により機械学習の標準化を行い、汎化性の向上を検討する。

また神経細胞などの萎縮や変性をきたす神経変性疾患においては、視覚的画像評価での診断や鑑別が困難なことが多々ある。特定の変性疾患と正常例との群間比較を行った MR の画像統計解析の研究は報告されているが、日常診療でその情報を反映できない現状である。そこで松田等はアルツハイマー型認知症診断補助ソフトとして VSRAD(Voxel-based Specific Regional Analysis System for Alzhermer’s Disease)を開発した。このソフトはアルツハイマー型認知症に特異的な関心領域の灰白質の萎縮度を数値化するもので、個々の MR 画像を用いて､個々の評価が可能である。現在このソフトはアルツハイマー型認知症に合わせ、60 歳以上の正常例の画像がデータベースに組みこまれているが、そのデータベースを対象疾患群の年齢に合わせたデータベースに置換すれば、他の変性疾患においても応用可能である。我々は有棘赤血球舞踏病とハンチントン病において、白質の萎縮パターンが異なることを発見したので、それを VSRAD にて検討する。

また PADRE(phase difference enhanced imaging)は位相画像を用いて脳内の組織コントラストを強調する MRI の新しい手法で、それを用いた Zebra sign が筋萎縮性側索硬化症の診断に有用との報告があるが、多系統萎縮症においてもその有用性と意義を検討する。

方法

3T の MRI で撮像された T1 強調像に対して、SPM12[1]を用い Segmentation を行う。DARTEL 法により MNI 標準脳空間へ解剖学的標準化と modulation を行った後、半値幅 4 mm で平滑化を行った。脳年齢推定のため、脳マスク内の白質・灰白質マップの Voxel 値を取得し主成分分析により、第 100 主成分までに次元圧縮を行った。SVR により年齢の推定モデルを学習させた。推定モデルを 10-fold 交差検証により評価絶対平均誤差を求め評価した。また、J-ADNI 検証データセットに推定モデルを適応し同様に評価した。学習データセットとして国立精神・神経医療研究センター病院で撮像された 20 歳以上の健常ボランティア 1196 名の 3T MRI を用いて脳年齢推定モデルを構築する。検証データセットして、J-ADNI 1.5T MRI で撮像された 146 名の健常者を用いる。本研究において、学習データセットと検証データセットにおける撮像装置の磁場強度が異なるため、ComBat 法[2,3,4]による Harmonization により､汎化性の向上を検証する｡ComBat による機種間差モデルは式(1)で表される。

$$y(i,j,v) = a(v) + X^T(i,j)\beta(v) + \gamma(i,v) + \delta(i,v)\varepsilon(i,j,v) \quad (1)$$

ここで、$y(i,j,v)$は、i 番目の装置で撮像された、j 番目の被験者の n 番目の voxel で観測された事後確率である。b は事後確率に交絡する共変量であり Xはその計画行列である。g 及び d は i 番目の装置の機種間バイアスの定数項と係数項、e は平均 0 の誤差項である。験的ベイズ推定により、推定値 g^*及び d^*を求め、観測値の harmonize を行う。対応のある t 検定を行い、harmonize 前後の学学習データセットと検証データセットの差を比較した。

また VSRAD をもちいた解析だが、遺伝子診断された 5 例の有棘赤血球舞踏病患者(年齢 37-52 歳、平均 43.6±6.7 歳)と 15 例のハンチントン病患者（年齢 33-75 歳、平均 52.0±13.5 歳)とコントロール 15 人（30-75 歳、平均 52.3±13.8 歳）を対象に、臨床所見、各患者の VSRAD 解析、そして 3 群間の VBM での解析を行った。

PADRE における Zebra sign の評価対象疾患は 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 2 名の放射線専門医が評価した。

結果

検証データセットの平均絶対誤差は、harmonize 前では 7.64 歳であった｡harmonize 後では 5.82 歳であり、有意な改善が見られた($p < 0.0001$)。 一方、学習データセットと検証データセットの比較では､harmonize 前には有意差が見られた($p < 0.0001$)が、harmonize 後では有意差が認められなかった(p =0.391)。有棘赤血球舞踏病とハンチントン患者の全例

において不随運動を呈し、また精神症状や認知障害を両方のグループで多く示した。てんかんは有棘赤血球舞踏病においては 5 例中 4 例示した一方、ハンチントン病では 15 例中 1 例のみだった。VSRAD での灰白質解析ではすべての患者では尾状核の萎縮を示したが、有棘赤血球舞踏病ではより強い萎縮を示し、ハンチントン病では萎縮の程度は弱く、3 例では片側のみの萎縮であった。白質の解析では有棘赤血球舞踏病では両側対称性に淡蒼球、比較、視床が萎縮する特異的パターンを示した。一方ハンチントン病ではその萎縮のパターンを示す例は 2 例のみで、残り 13 例は非特異的パターンを示した。VBM での 2 群間比較では、両側の前障、視床、右辺縁系の白質のより強い萎縮を有棘赤血球舞踏病で認めた。
PADRE における Zebra sign の評価だが、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。

考察
本研究の結果から、harmonize により 1.5T-3T MRI 間での、機械学習による脳年齢推定の精度が向上することが示された。これは多数のデータを必要とする機械学習法における MRI の汎化性の向上を示しているものと考える。VSRAD による白質解析は有棘赤血球舞踏病とハンチントン病との鑑別に有用であることが示唆された。PADRE における Zebra sign の評価であるが、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。

参考文献
[1] www.fl.ion.ucl.ac.uk/spm/
[2] Johnson W E, Cheng L, Rabinovic A: Adjusting batch effects in microarray expression data using empirical Bayes methods. Biostatistics 8(1), 118-127, 2007
[3] Fortin JP, Parker D, Shinohara RT et al.: Harmonization of multi-site diffusion tensor imaging data. NeuroImage 161, 149-170, 2017
[4] Fortin JP, Cullen N, Shinohara RT et al.: NeuroImage Harmonization of cortical thickness measurements across scanners and sites. NeuroImage 167, 104-120, 2018
[5] Sugiyama A, Sato N, Kimura Y,et al. Exploring the frequency and clinical background of the "zebra sign" in amyotrophic lateral sclerosis and multiple system atrophy. J Neurol Sci. 401, 90-94, 2019.
[6] Suzuki F, Sato N, Ota M, et.al. Discriminating chorea-acanthocytosis from Huntington's disease with single-case voxel-based morphometry analysis. J Neurol Sci. 408, 116545, 2019

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：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：人口増加と寿命の延長に伴い、認知機能低下や認知症などの神経変性疾患を含む、さまざまな障害を持つ個人の数が増加している。脳の老化プロセスと神経変性疾患のメカニズムとの関連を理解することが、増大する負担に対処するための効果的な戦略を確立するために、医療システムにとって緊急の優先事項である。老化は非常に複雑なプロセスであり、多様な遺伝的および環境的影響によって個々に修飾される。健康な老化のための事前に確立された参照曲線に基づくさまざまな加齢関連疾患に対して被験者固有の健康特性および被験者固有のリスクパターンを特定するために、さらには、暦年齢ではなく、「生物学的年齢」に基づいて個人的に調整された(臨床）介入を開発およびモニターするために、遺伝子、環境、ライフスタイル、健康、および寿命の相互作用に起因して、個人の「生物学的年齢」の評価が近年重要視されている。人間の構造的な脳の成熟/老化はそれぞれ、進行性および退行性のプロセス/萎縮の非常によく調整され順序化された発生の領域固有の非線形パターンによって特徴付けられ、一部の脳領域が他よりも大きな変化を示す堅牢な変化パターンを示している。このような観点を検討する目的で、最近導入された脳画像の統計解析は機能的画像のみならず形態的画像にも応用され、客観的診断法として広く用いられるようになった。しかし、画像診断装置の違いによる影響を受けやすい。本研究では、多施設共同研究のためにMRIによる形態的画像の新しい画像解析手法の標準化を行った。第一に構造MRIの新しい解析手法である脳年齢測定の標準化を目的とした。MRIから測定された脳年齢と暦年齢の差を測定することにより、この年齢差とアミロイドPETやタウPETにより得られる蛋白の異常な蓄積との関連を検討した。第二に、グラフ解析法を構造MRIである全脳の3次元協調画像や拡散テンソル画像にグループのみではなく、個々脳症例にも応用し、神経変性疾患の早期および鑑別診断における構造ネットワーク解析の臨床的有用性を検討した。

方法

20歳から95歳までの1128人の認知機能正常の健康成人グループA（公開MRIデータであるIXI, OASIS, US-ADNI）から得られた脳MRI（3次元T1強調画像）から灰白質画像と白質画像を抽出、それぞれの画像パターンと年齢情報をコンピュータにSupport Vector Machineを回帰分析に応用したSupport Vector Regression (SVR)を用いて学習させた。学習後、20歳から95歳までの認知機能正常の健康成人グループB（同じく公開MRIデータであるJ-ADNI, OASIS, IXI）1473人の合計2023回測定から得られた灰白質画像と白質画像両方を加味した脳年齢と暦年齢の相関を求めた。さらに、J-ADNIの縦断データに応用し、BASの推移を健常者（Normal)、軽度認知障害（アルツハイマー型認知症に移行したprogressive MCI; pMCIと移行しなかったstable MCI; sMCI)、およびアルツハイマー型認知症（AD）患者で検討した。SVRはMatlab上で作動させた。MRIによる脳年齢と暦年齢の差をBrain Age Score (BAS)と定義した。

個人レベルの灰白質ネットワークは、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; Tijms et al,2012;バージョン 20150902）を使用して、ネイティブスペース灰白下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（3×3×3 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灰白質密度値の類似性に基づき解析した。

結果：公開データを用いて学習させた脳年齢推定システムを、別の公開データに応用し健常者の脳年齢を測定したところ、若年者では暦年齢よりも高値、高齢者では暦年齢よりも低値を示した。 これは、回帰分析に固有の回帰希釈バイアスによるものと考えられたため、暦年齢に対応したオフセット値を算出し、脳年齢から差し引くことにより暦年齢と脳年齢の一致をみた。本測定システムを J-ADNI データに応用したところ、健常者では暦年齢と脳年齢が縦断的にも一致し、本システムが経過観察にも応用しうることが判明した。AD と pMCI では経年的に BAS が増加しており、神経変性の加速化を反映しているものと艦がられる。一方、sMCI ではこのような BAS の経年的な増大はみられず、pMCI との鑑別にも応用できる可能性が示唆された。個人脳での類似性を探索することにより個人の脳でグラフ理論に基づくネットワーク解析の可能性を示す事ができた。加齢に伴い、クラスタリング係数が減少し、スモールワールド性も減少した。また、女性は男性よりも全体的に構造ネットワーク効率が優れていることが判明した。局所的には、左海馬や海馬傍回で特に女性でネットワーク構築が密であり、言語機能との関連が示唆された。アミロイド陽性のアルツハイマー病スペクトラム群では、タウ蓄積により構造ネットワークが脆弱化するのに対し、アミロイド陰性の健常高齢者群では構造ネットワークがより強固になることを発見した。

考察：今回開発した脳年齢測定システムの日本人以外の人種を含む他コホートへの応用可能性を詳細に検討する。応用可能性が証明されれば、認知症予防システムとして脳検診などに用いることができる。脳年齢が高齢化していれば、生活指導などにより高齢化を抑えることができると期待される。また、今回新たに開発した構造ネットワーク解析をさらに多数例の健常者およびアルツハイマー型認知症群に応用し、アミロイドおよびタウ蛋白蓄積との構造ネットワークの関連性を検討する。その際に、タウ PET には第二世代の PET トレーサを用いるのが望ましい。

結論：3 次元 T1 強調画像から算出される脳年齢および構造ネットワーク解析は新たな画像バイオマーカとして認知症予防や臨床への応用が期待される。

参考文献：

[1] Beheshti I, et al. T1-weighted MRI-driven Brain Age Estimation in Alzheimer’s Disease and Parkinson’s Disease Aging Dis. 2020; 11: 618-628.

[2] Shigemoto Y, et al. Gray matter structural networks related to ^{18}F-THK5351 retention in cognitively normal older adults and Alzheimer’s disease patients. eNeurologicalSci. 2021;22:100309

^{123}I-FP-CIT SPECT からの特異的結合比の Deep Learning による自動算出

久根崎遥加，岩渕玲，荒木啓史，湯浅哲也
山形大学大学院理工学研究科

諸言

パーキンソン病 (PD: Parkinson's Disease) は，黒質線条体のドーパミン神経細胞が変性する運動失調疾患であり，その神経終末に存在するドーパミントランスポーター（DAT: Dopamine transporter）密度が低下していることが知られている[1]．その DAT に高い親和性を有するイオフルパン（^{123}I-FP-CIT）を PD 患者に投与し，SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) で画像化すれば，DAT の脳内分布を確認でき，PD 患者のドーパミン神経の変性や脱落を評価できる．
現在，PD は視覚評価だけでなく定量評価を行うことで診断能の向上を図っている．その定量評価に用いられるのが，特異的結合比 (SBR: Specific Binding Ratio) [1,2] であり，

$$SBR = \frac{Cs}{Cr} \tag{1}$$

と定義される．ここで，Cs は線条体の特異的集積に起因する SPECT カウント濃度，Cr は非特異的集積による参照領域の SPECT カウント濃度を示す．すなわち，SBR とは，イオフルパン投与後平衡状態に至った時点での特異的集積と非特異的集積のカウント比である．SBR の算出には，SPECT 画像に抽出される線条体を含むような VOI (Volume of Interest) を設定する必要がある．現在の医療現場では，VOI 設定は放射線技師が目視で決めることが一般的であるが， VOI 設定が作業者の主観に委ねられるため，SBR の客観性は損なわれる．
先行研究では，客観性を確保するため，SPECT 画像の画素値から画像処理によって線条体を含む VOI を自動設定し，Tossici-Bolt 法により SBR を算出する全自動化処理を開発した．しかし，1573 データ中，38 データで VOI の自動設定に失敗した．失敗症例は，すべて PD 患者であり，PD の進行により線条体へのイオフルパンの集積が乏しく，線条体領域を正確に捉えることができず，VOI の設定に失敗し，SBR が算出できなかった．MR (Magnetic Resonance) または CT 画像を SPECT 画像に重ね合わせ，線条体に対応する領域を特定することで高精度に SBR を算出できるが，臨床検査では患者への負担軽減のため，SPECT 画像のみ撮影される場合が多い．PD が進行した場合，イオフルパン集積が乏しいため，SPECT 画像のみからは正確な SBR を得ることは難しい．
一方，近年注目される Deep Learning を用いれば，データ数が確保できれば，ロバストな処理が期待できるため，線条体が不鮮明な場合にも SBR が算出できることが期待される．本研究では，Deep Learning の手法の 1 つである CNN (Convolutional Neural Network) [3-5] を用いて，SPECT 画像から回帰により SBR 値を算出する方法を提案し，臨床データに適用することで有効性を検証する．

方法

本研究で用いた臨床画像データは，USC（University of Southern California）の PPMI（Parkinson's Progression Markers Initiative）で公開されているイオフルパン SPECT 画像を用いた．先行研究で作製した自動 VOI 設定処理を適用した後，処理結果を目視で確認し，VOI 内に線条体が含まれていると判断できる 1,535 症例のデータセットを学習データおよびテストデータとして用いた．これらのデータに対して，それぞれ Tossici-Bolt 法により SBR 値を求めた．これらのデータから，学習データとして，Control 192 例，PD 1,186 例をランダムに抽出した．さらに，学習データは水増しにより増大させた．水増し方法は，実際にあり得ない変化を与えてはいけないため，本研究では，± 3 pixel の範囲でランダムに平行移動させることで作成した．残りのデータをテストデータ（Control 21 例，PD 136 例）としてモデル評価に用いた．
入力画像は 3 次元画像のためデータ量が大きくなることから，画像を縮小した．その際，n = 4 のバイキュービック法を用いて，91×109×91 の画像を 91×27×23 に縮小した．画像縮小後は，画素値を 0 から 1 にスケーリングし，ネットワークに入力した．CNN への入力を SPECT 画像，正解ラベルを左右それぞれの線条体における SBR 値とし学習を行った．畳み込み層 3 層，全結合層 3 層の計 6 層とした．全ての畳み込み層では，フィルターサイズを 3×3×3 とし，ストライドは 1×1×1 とした．プーリング層は．2×2×2 サイズのフィルターとし，ストライドは 2×2×2 とした．各層において，活性化関数は ReLU を用いた．出力層では，左右線条体それぞれの SBR 値を出力する．

損失関数として利用した Huber 損失関数は，誤差を $E(\boldsymbol{x})$ とし，モデルから出力された値を $f(\mathbf{x})$，モデルから出力された値に対応する正解データを $\boldsymbol{y}$ とすると，式(2)で表される．本研究では，$\boldsymbol{x}$ を SPECT 画像，$\boldsymbol{y}$ を SBR 左右値，δ を 1.0 とした．

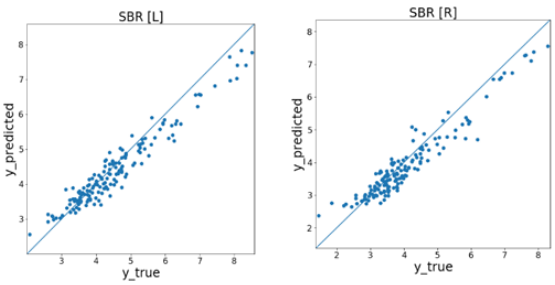
$$E(\boldsymbol{x}) = \begin{cases} \frac{1}{2}|f(\boldsymbol{x}) - \boldsymbol{y}|^2 & |f(\boldsymbol{x}) - \boldsymbol{y}| \geq \delta \\ \delta|f(\boldsymbol{x}) - \boldsymbol{y}| - \frac{\delta}{2} & otherwise \end{cases} \quad (2)$$

結果および考察

テストデータを CNN に入力して予測した SBR 値を出力 $\hat{y}_i$ として得る．一方，従来の自動 VOI 設定処理により得られた結果から導かれる SBR 値を y_i とする．横軸に y_i，縦軸に $\hat{y}_i$ として作成した yyplot を図 1 に示す．図 1(a)および(b)はそれぞれ左右線条体における SBR 値に対応する．図 1 より，直線 y = x のまわりに予測値が集積しているため，概ね良好に予測ができているといえる．しかし，図 1 において SBR 値が 6.0 より大きい領域では，点群が直線 y = x から下方へ逸脱する傾向が見られる．これは，学習に用いたデータにおける PD 群の症例数が Control 群に対して約 6 倍多かったことに起因するものと考えられる．

結言

先行研究では，SPECT 画像の画素値情報から線条体を含む VOI を自動的に設定し，その後 Tossici-Bolt 法によって SBR 値を算出した．しかし，PD 群のデータではイオフルパンの線条体への集積量が少ないため，線条体の形状を画素値情報だけから推定するのが困難な場合が少なからずあった．本研究では，先行研究で良好な結果を得たデータを学習データとして用いて CNN を学習させ，SBR 値に回帰させる手法を提案した．先行研究で成功したデータ群に対しては，本手法と先行手法とは同等の精度で SBR 値を算出することができた．また，先行手法で失敗したデータ群に対して本手法を適用して予測された SBR 値は，他の結果と矛盾しない妥当な値であった．本手法は線条体が判別できない画質の劣化した画像に対しても SBR 値を算出できることが示唆された．



(a) SBR(L)算出結果　(b) SBR(R)算出結果

図 1　SBR 値の yyplot

参考文献

[1] イオフルパン診療ガイドライン第 2 版，日本核医学会日本脳神経核医学研究会 (2017)

[2] L. Tossici-Bolt, ”Quantification of ^{123}IFP-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)

[3] R. Vaillant, C. Monrocq, Y. LeCun, “Original approach for the localisation of objects in images,” Proc. Vision, Image, and Signal Processing, vol. 141, pp. 245-250 (1994)

[4] D. Simard, P. Y. Steinkraus, J. C. Platt, “Best practices for convolutional neural networks,” Proc. Document Analysis and Recognition, pp. 958-963 (2003)

[5] S. Lawrence, C. L. Giles, A. C. Tsoi, A. D. Back, “Face recognition: a convolutional neural-network approach,” IEEE Trans. Neural Networks, vol. 8, pp. 98-113 (1997)

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ダ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 つの重みを組み込むものであり、比較的詳細な情報を取り出すことが可能である．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、限定的な情報しか見出せない．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 名とし， Validation 用として，正常 7 名と AD 7 名とした．

結果

提案法のアルゴリズムを検討しプログラムコードを作成した．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）が，合理的な重要部位が示されている点からこの症例数でも解析可能かもしれない．これは提案方法が次元縮小を行う方法という点も効果的かと考えられる．画像の欠測を補完する方法も試すなどさらなる検証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、今後応用を広げていく．

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)
1)徳島大学大学院医歯薬学研究部
放射線医学分野

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)に影響をうけ、血流速や流路長の違いによって定量値が変化する。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。本研究ではASL法の至適パラメーター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、自閉性障害やADHD等の脳機能疾患について検討を行った。

MR spectroscopy(MRS)については、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)。そこで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

撮像シークエンスは、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 3D pseudo-continuous arterial spin labeling(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 mm3, スライス枚数=176 枚

3DpCASL: Spiral scan SE 法,スライス厚= 4 mm, location per slab=36, points=512 arms, arms=6, echo train=40, PLD times: 1st 1.00, 2nd 1.57, 3rd 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

結果

1)Multi-delay ASL法の再現性と性差や性周期による脳血流量の変化の検討

男性の脳血流定量値の再現性は、流速補正なしα=0.852、補正有りα=0.852といずれも高い再現性を認めた。女性の脳血流定量値の再現性も、流速補正なしα=0.836、流速補正ありα=0.832と男性よりやや低いが統計学的に有意な範囲($p<0.01$)であった。通過時間に基づくdelay mapの再現性は、男性でα=0.962、女性でα=0.924と脳血流定量値より高かった。男性と女性とでは、脳血流定量値及び通過時間ともに再現性では男性が高い傾向が認められた。

男性と女性の脳血流定量値では、各部位で女性の方が男性よりも高値であり、卵胞期の方が黄体期よりも高値である傾向が認められた。

2)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、これまでの報告とも矛盾し

ないと考えられた。

3)高磁場 3TMRI における SLaser 法の優位性の検討

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。

4) Multi-delay 3DASL 法による小児 AD/HD 症例の脳灌流評価と volumetry 解析の比較検討

AD/HD では、左縁上回に有意な血流低下($p<0.001$)を認め、灰白質容積では右縁上回の有意な減少($p<0.001$)を認めた。また、AD/HD では、右上後頭回の血流も $p<0.01$ の閾値で低下が認められ、同部の灰白質容積でも有意な低下($p<0.001$)が認められた。男児と女児とで比較すると、男児では右縁上回と右中前頭回で脳血流の低下($p<0.01$)が認められ、容積でも同部位の有意な減少($p<0.001$)を認めたが、女児では左上前頭回での有意な脳血流の増加($p<0.001$)と灰白質の増加($p<0.001$)を認めた。

考察

AD/HD 症例には性別による発症頻度や病態の違いが知られているが、我々の脳灌流と灰白質容積での評価でも異なる傾向が認められた。男児では縁上回における血流や容積の低下が関係し、女児では上前頭回の血流や容積増加に関連している可能性が示唆された。

Multi-delay 3DASL 法は放射線被曝を伴わず非侵襲的に脳血流を評価でき、一回の MRI 検査によって脳機能と形態的変化の両方を同時に検討でき、相互の関連や病態の背景を評価することが可能と考えられ、有用性が高いと考えられた。また、SLaser 法による代謝物評価の再現性は高く、MRI を用いた形態、機能、代謝の評価を可能とすると考えられる。

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

研究課題番号:30-10
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

分担研究者所属：国立精神・神経医療研究センター、統合イメージングセンター
分担研究者氏名：　髙野晴成

緒言： 脳内のドーパミントランスポーター（DAT）とアミロイドβ蛋白（アミロイド）は single photon emission computed tomography （SPECT）や positron emission tomography （PET)などの核医学的手法によって画像化が可能である。これらはそれぞれパーキンソン病関連疾患、アルツハイマー病のイメージングバイオマーカーである。

SPECT 用 DAT 製剤 DaTSCAN (^{123}I-イオフルパン）は本邦で 2014 年に保険収載され広く使用されつつあるが、視察的な読影が基本であり、定量的な評価は標準化されていなかった。われわれは前期の研究で多施設共同で幅広い年齢層で男女のバランスのとれた多数例の日本人の健常データベースを作成し、画像処理、解析、生体側の因子である性差加齢変化の定量データに与える影響を検討した。

アミロイド PET に関しては[^{11}C]Pittsburgh Compound B （PiB） がアミロイド PET のプロトタイプとして臨床研究で以前よりよく使われている。より半減期の長い ^{18}F 製剤である[^{18}F]flutemetamol, [^{18}F]florbetapir の方が広く治験や臨床研究に使われるようになっており、近年、欧米に引き続いて本邦においてもごく最近製造販売の承認が得られ、デリバリー供給が開始された。しかし、本邦では保険収載はされておらず、今後の臨床現場における臨床的有用性の蓄積が待たれる。また、アミロイド PET は今のところ個々の症例に対し、製薬企業の規定する一定の手順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があるのみであり、定量的なデータについての十分なエビデンスはない。特に、本邦のデータは少なく、日本人の脳でのデータベースを作成して標準化、定量化を検討することは本邦における正確な診断や治療効果判定の礎となるものと期待される。

方法

The Global Alzheimer's Association Interactive Network(GAAIN)の公開データを用いた。GAAIN の[^{11}C]PiB と[^{18}F]flutemetamol のセットである若年健常者 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。PMOD の PNEURO module の Maximum Probability Atlas application（スライド 2）を用い、PMOD に内包されている Centiloid atlas 関心領域（CTX; cortical target region: 前頭葉、側頭葉、頭頂葉皮質、楔前部、前部線条体、島皮質を含むアミロイドが蓄積しやすい部位の総和、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。統計解析には SPSS ver.25 を用いた。

結果

若年健常者のSUVRは平均1.14±標準偏差0.08で最大1.37，最小1.02であった。その他の群（アルツハイマー型認知症、健忘型軽度認知障害、健常高齢者）は平均1.66±標準偏差0.48で最大2.49，最小1.05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。今回の若年健常者の平均SUVR1.14を0，AD群(n=18)の平均SUVR2.02を100として、Centiloid Scale (CL) = 100×(Individual_SUVR - 1.14)/(2.02 - 1.14 ）により[^{18}F]flutemetamolのCL値を算出した。

考察： ^{123}I-イオフルパンSPECTの健常データベースに関してはMatsudaらが報告したデータを画像統計解析の手法を用いてさらに解析を加え、性差・加齢に伴う変化も線条体内に部位差が存在することを見出した。

結論：我が国の脳画像研究・診療の先導的立場にある当センターで本研究により統合的なデータベースを作成し、定量化の検討をすることは、本邦のこれらの画像を用いた臨床・研究の推進にも寄与するものと思われる。

参考文献：

[1] Matsuda, Murata, Mukai, et al. Japanese multicenter database of healthy controls for [^{123}I]FP-CIT SPECT. Eur J Nucl Med Mol Imaging
45・8・1405-1416
2018

[2] Shigemoto Y, et al. Gray matter structural networks related to ^{18}F-THK5351 retention in cognitively normal older adults and Alzheimer's disease patients. eNeurologicalSci. 2021;22:100309

研究課題番号:30-10
BOLD fMRI による脳機能測定の標準化に関する研究
分担研究者所属：国立精神・神経医療研究センター　統合イメージングセンター
分担研究者氏名：　花川隆

緒言：RsfcMRIは、BOLD-fMRIが精神・神経疾患の実地臨床に使えるツールとして一気に発展する可能性を秘めているが，そのためにはどの施設でも使えるような標準的手法を確立したうえで，結果に明快な解釈を与える手法を考案する必要がある。本研究では，日常臨床のツールとして用いることができるrsfcMRI法を開発し，多施設rsfcMRIデータに由来するデータベースを元にした疾患判別や重症度評価法について研究開発を行う。

方法：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性を抽出し、判別の性能を向上が向上するかを検討した。BOLD rsfcMRI による Parkinson 病のすくみ足の予測を行った。また健常被験者 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（dynamic FC）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。

結果：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、AAL/Freesurfer の関心領域を用いる方法と比較して、改善は認められなかった。BOLD rsfcMRI による Parkinson 病のすくみ足の予測では、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。脳波と課題および安静時 fMRI の同時計測では、後頭部α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。

結論：今後、多施設データへの判別性能の汎化を検討する。多施設データの蓄積とデータベース化を推進する。施設間のデータの平均の差に加えて、分散の差をモデルした手法を応用し、多施設 rsfcMRI による精神・神経疾患の AI 判別法の開発を進める。

参考文献：

[1] Tsuchimoto S, Shindo K, Hotta F, et al. Sensorimotor connectivity after motor exercise with neurofeedback in post-stroke. Neuroscience 416, 109-125, 2019
[2] Uehara K, Furuya S, Kita K, et al. Distinct roles of brain activity and somatotopic representation in pathophysiology of focal dystonia. Hum Brain Mapp 40(6), 1738-1749, 2019

研究課題番号:30-10
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病院
分担研究者氏名：木村有喜男

【緒言】

脳幹における神経線維束の異常を伴う奇形症候群には、Joubert 症候群、進行性脊柱側弯症を伴う水平注視麻痺（HGPPS），Tubulinopathy，Pontine tegmental cap dysplasia など様々な疾患で報告されている。従来の MRI では、形態的な奇形を同定することはできても，異常な神経線維束の描出は困難であり、特に小さな神経線維束が複雑に存在する脳幹では困難であった。これらの異常神経線維束を検出することは、先天性脳奇形の診断に役立ち、その病態の理解を深めることになる。

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新しい MRI 診断画像を作成する方法である。適切な位相を選択することで、組織間のさまざまなコントラストを作成し、脳内の組織構造や神経線維束を描写することができる。本研究では PADRE と、従来法である T1WI や T2WI における加齢に関連する乳児の脳幹および視放線の神経線維束の描出を比較評価することを目的とした。

【方法】

当院にて脳 MRI を受けた 2 歳未満の異常所見を認めない 21 人（男性 14 名、女性 7 名、生後１か月～２３か月）の連続した被験者を対象とし、2 人の神経放射線科医が後方視的に評価した。下小脳脚、内側縦束、中央被蓋路、内側毛帯、外側毛帯、上小脳脚、上小脳脚、および視放線の８つの部位を、PADRE、T1WI および T2WI のそれぞれのコントラストを良（２点)、可（１点)、不可（０点）の３ポイントにて評価した。

【結果と考察】

生後 1 か月までは T2WI が組織および神経線維束をよりよく描写することができたが、T1WI も含め加齢とともに徐々に不明瞭になった。対照的に、PADRE では 1 か月までは不明瞭であったが、加齢とともに徐々に明瞭に描出されるようになった。以上より、PADRE は、T1WI および T2WI と組み合わせることで、乳児の脳における神経線維束の発達の評価に役立つと考えられた。

【結論】

PADRE 画像は乳児の神経線維束を描出することができ、その描出は加齢によって異なることがわかった。PADRE 画像、T1WI, と T2WI の組み合わせは、乳児の神経線維束の発達を評価するのに有用である。PADRE は鋭敏に小児における微細な脳構造の発達過程を評価することを可能にし、脳の発達の評価の指標になりうるものと思われる。これまでの技術では得られない新しいレベルのコントラストが得られるため、指標を基に様々な疾患の診断にも利用可能である。本研究の成果は小児脳画像診断における発達の指標として診断に利用されるものと考える。

【参考文献】

1. Kakeda S, Korogi Y, Yoneda T, et al. A novel tract imaging technique of the brainstem using phase difference enhanced imaging: normal anatomy and initial experience in multiple system atrophy. Eur Radiol. 2011;21:2202-10.
2. Kakeda S, Yoneda T, Ide S, et al. Signal intensity of superficial white matter on phase difference enhanced imaging as a landmark of the perirolandic cortex. Acta Radiol. 2016;57:1380-6.
3. Niwa T, Yoneda T, Hayashi M, et al. Characteristic phase distribution in the white matter of infants on phase difference enhanced imaging. J Neuroradiol. 2018;45:374-9.

30-10

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

Noriko Sato, MD, PhD.
Dept of Radiology, National Center of Neurology and Psychiatry Hospital

Neuroimaging is an objective and reliable diagnosis method, and importance is attached to the field of image analysis in neuropsychiatric diseases. 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.

A large amount of healthy data is required to construct a brain age estimation model. But the differences of MRI models or the magnetic field strength cause problems in utilize the MRI image quality. We harmonized MR images by the ComBat method using empirical Bayesian inference, and examine the improvement of MR imaging generalization. A brain age estimation model was constructed using 3T MRI of 1196 healthy volunteers. The verification data set was 146 healthy subjects from J-ADNI 1.5T MRI. We have shown that the harmonizing improved the accuracy of brain age estimation by machine learning between 1.5T and 3T MR images. This is considered to indicate the improvement of generalization of MRI in machine learning methods that require a large amount of data.

We developed brain age estimation and structural network analysis for structural MRI. The brain age of Alzheimer's disease is about 15 years advanced at the chronological age of 60. We also 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 γ (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 study combined both MRI and PET, structural network analysis revealed that tau accumulation weakened the network in the amyloid positive Alzheimer's disease spectrum group, whereas its accumulation enhanced the network in the amyloid negative healthy elderly group.

Regarding arterial spin labeling (ASL), we studied multi-delay 3D ASL method and MR spectroscopy to clarify the accuracy and reproducibility of these methods, and demonstrated the sex difference of cerebral blood flow between females and males. Furthermore, patients with autistic spectral disorder and AD/HD were examined using multi-delay 3DASL, and the differences of regional perfusion by functional disorder were clarified. It is considered that 3DASL and MRS are useful to evaluate both function and morphology in the brain.

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 ASLs 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%. The PADRE imaging is also able to delineate the nerve fiber bundles in infants, and the delineation gradually became clearer with aging. The combination of PADRE, T1WI, and T2WI would be useful for evaluation of nerve fiber bundles in infants.

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.

We devised a deep learning based method to automatically calculate SBR (Specific Binding Ratio) from a SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) image

with ^{123}I-FP-CIT, which is a diagnostic index for Parkinson's disease. The system is based on CNN (Convolutional Neural Network), and outputs a SBR from a ^{123}I-FP-CIT SPECT image directly. We performed a classification testing between PD and normal groups based on the SBRs calculated by the CNN using the PPMI (Parkinson's Progression Markers Initiative) database provided form University of Southern California to obtain a high AUC (Area Under Curve of ROC curve) of 0.94.

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.