

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

部長 佐藤 典子

1. 総括研究報告

(1) 研究目標

中枢疾患の画像研究において、MRI の 3D-T1 強調画像（構造 MRI）を用いた脳の標準化、MRI や PET の新しい撮像方や解析法の開発、そしてそれらの臨床応用研究を行う。これらの研究により多施設共同研究に貢献し、新たな中枢神経疾患の病態解明やバイオマーカーを創出することを目的とする。

＜脳画像の標準化＞

成人における構造 MRI を用いた代理バイオマーカーとして、年齢・性別・頭蓋内容積および MRI 撮像装置の磁場強度の因子を考慮した Harmonized Z-score を提案する。またこの手法を、日本においては未開発分野の小児の正常脳のデータベース作成にも応用する。そして成人のみならず小児においても、撮像機種間の補正が可能な性別・年齢別の詳細な脳形態の基準値を確立し、多施設で活用するための基盤を創出する。

＜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。Functioning MRI (fMRI) 研究では、脊髄神経活動イメージング技術を用いた運動感覚脳脊髄伝導路のマッピング技術を開発し、神経精神疾患で見られる運動機能障害、慢性疼痛、幻痛など感覚障害の評価法を確立する。統計解析手法の開発では、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 を用いた臨床研究＞

構造 MRI のデータ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。また拡散テンソル画像を用いた自由水イメージングなどの新しい解析手法を応用して慢性疲労症候群の病態を模

索する。

＜PET を用いた臨床研究＞

アミロイド PET やタウ PET での定量解析法を開発し、それらの PET データと、構造 MRI を用いたネットワーク解析とを組み合わせた相関解析を行い、AD 病理を探索する。脳内ミクログリアの活性を反映する [11C]DAA1106 のトレーサーを用いた脳内神経炎症 PET 検査を立ち上げて環境を整備し、健常者、慢性疲労症候群や気分障害患者等のデータを収集し、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
川口 淳 佐賀大学医学部

塩浜 直 千葉大学医学部附属病院

阿部 十也 国立精神・神経医療研究センター

沖田 恭治 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

研究協力者

重本 蓉子 国立精神・神経医療研究センター

真木 浩行 国立精神・神経医療研究センター

池之内 穰 国立精神・神経医療研究センター

宮城 賢治 国立精神・神経医療研究センター

釈迦堂 充 国立精神・神経医療研究センター

中谷 元 順天堂大学医学部附属順天堂医院

舞草 伯秀 東京大学医学部附属病院

石久保 洋子 国立精神・神経医療研究センター

加賀谷 理紗 国立精神・神経医療研究センター

草間 緑 国立精神・神経医療研究センター
田丸 武志 国立精神・神経医療研究センター
池田 憲昭 国立精神・神経医療研究センター
太田 深秀 国立大学法人筑波大学医学医療系
佐島 和晃 東京医科歯科大学大学院
澤田 大輔 千葉大学大学院医学研究院小児
萩原 翔 千葉大学医学部附属病院
内田 智子 千葉大学医学部附属病院
吉井 祥子 千葉大学大学院医学研究院小児
齋藤 千尋 千葉大学医学部附属病院
茂呂 美奈子 千葉大学大学院医学研究院小児
小倉正人 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
石丸 悠子 佐賀大学附属病院臨床研究センタ
ー

(3) 研究成果

<脳画像の標準化>

成人脳において、3T と 1.5T の構造 MRI データ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。この手法にて異なる磁場強度のデータを用いても、高精度に AD と軽度認知症 (MCI) 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。

小児脳において、日米 5 施設から 6 歳以上 18 歳未満の正常発達児の 846 例の構造 MRI 画像を集積し、解剖学的構造解析により 36 領域の脳容量を算出した。撮像機種間バイアスは、各領域の測定値を年齢・性別を共変量とした経験的ベイズ法の一つである ComBat-GAM に基づき統計学的に統合した。またこの基準値に基づき、巨脳症性疾患、Rett 症候群について、Zスコアで評価して各疾患の脳形態の特徴を検出することが可能だった。

<新たな撮像法と解析手法の開発>

パーキンソン病などの診断に有用とされる神経メラニン画像は、一般的に T1 強調画像に MT パルスを負荷する手法を用いている。しかし脂肪抑制画像 CHESSE 法に、さらに脳内の脂肪信号を完全にゼロにする STIR 法を組み合わせた SPIR 法が、MT よりも短い時間で全脳をカバーし、かつ高い S/N 比を示す優れた撮像法であることを示した。

fMRI 研究では、脳脊髄神経活動を一貫通貫型にマッピングできる撮像技術・解析パイプラインを確立した。本邦は同技術を有する唯一の施設である。この技術をもとに脳刺激装置と組み合わせた脳脊髄運動伝導路の活動マッピング技術や、末梢刺激装置を用いて触覚、痛覚、振動覚の感覚上行路の活動マッピング技術を開発した。そして大脳一次運動野の他に脊髄前角の神経活動を、また脊髄後角、脳幹神経核、視床、皮質感覚野の神経活動を観察した。

マルチモダル脳画像解析として、複数のモダリティから得られる脳画像データから、一被検者あたり少数のスコアを算出し、そのスコアがより病態を反映するような解析法を開発した。そしてマルチモダル脳画像から、サブグループを同定するためのスコアを算出する方法を開発した。

<MRI を用いた臨床研究>

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。聴力、認知機能スケール、HbA1C とも関連が高かった。

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複数の血中抗自律神経受容体抗体値との相関解析を行った。 $\beta 1$ アドレナリン受容体抗体と自由水は右前頭弁蓋部に有意な負の相関を認め、ターゲット部位である可能性を示した。

<PET を用いた臨床研究>

アミロイド PET とタウ PET の定量ソフトウェアを開発し、アミロイド β 蛋白および 3R/4R タウ蓄積と構造 MRI から解析したネットワーク指標の関連解析をボクセル単位で行った。ハブ機能を示す媒介中心性画像では、両側楔前部と内側前頭前野にアミロイドおよびタウ蓄積と有意な負の相関が得られた。これらの領域は AD においてアミロイド蓄積が最初に取り、かつ Default mode network においてハブ領域として機能している部位である。また、ネットワーク密度を示すクラスター係数画像では、大脳辺縁系および視床前核に、ネットワーク効率を示す特異的経路長画像では、内側前頭前野に、いずれもアミロ

イドおよびタウ蓄積と負の相関がみられた。

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。健常者では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健常者と比較してミクログリア活性が低く、つまり免疫機能が健常者と比較して低下していることが示唆された。さらに気分障害患者を対象に、電気けいれん療法 (ECT) 前後の神経炎症 PET の評価を行った。治療前の患者において、健常者と比較してミクログリア活性が低く、治療後にミクログリア活性が高まることが示唆された。つまり慢性疲労症候群や気分障害患者においては、脳内免疫機能が低下しており、ECT が低下した免疫機能を活性化させた可能性が考えられる。

(4) 今後の研究の進め方について

画像の標準化の研究では、Harmonized Z-score を用いて、AD 以外の変性疾患においてもその有効性を検証し、その解析手法の標準化と臨床応用を広げる。小児脳においては、脳 MRI 定量解析のアンケート調査に基づき、小児脳における撮影プロトコルを可能な限り均一化して、日本人小児により特化した年齢別の脳形態基準値を作成していきたい。また疾患脳研究において遺伝子多型が脳形態に与える影響はまだ明確ではなく、国際的な脳データバンクや自験例の出生コホート研究データの解析を通して明らかにしたい。

新たな撮像法や解析手法の開発に関しては、まず MRI 神経メラニン画像であるが、小児から成人におけるコントロールデータを集積して臨床応用を行い、広く日常診療に寄与したい。fMRI に関しては、健常者で脳脊髄神経活動を一貫型にマッピングできる撮像技術・解析パイプラインを確立したので、病気モデルに応用展開する。具体的にはパーキンソン病の痛覚処理異常に関する研究を進める予定である。解析手法の開発では、マルチモダル脳画像解析の手法を用いて、パーキンソニズムや脊髄小脳変性症を対象に行う予定で、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。

MRI と PET を用いた臨床研究は、今後も AD、慢性疲労症候群、神経炎症疾患、気分障害の疾患を中心に行う予定である。AD においては、アミロイドやタウ蓄積が脳局所の MRI 構造ネットワ

ークに及ぼす影響が鮮明になってきた。今後はさらに症例数を増やして、逆に構造 MRI データからアミロイド蓄積やタウ蓄積を推定することが可能になると期待され、AD の疾患修飾薬の適応判断や予防医学にも大きく貢献すると思われる。脳内神経炎症 PET では、今後はさらに疾患群の被験者リクルートを進めていく。慢性疲労症候群や神経炎症疾患では神経炎症 PET と自由水や構造ネットワークなど新しい MRI の解析手法を組み合わせた研究を行っていききたい。そして気分障害患者にて ECT 前に低下していたミクログリアの活性が ECT 後に上昇した事実を示せたことは、精神科医療の最終兵器とも言える ECT が持つ高い治療効果の生物学的な基盤についての新たな知見を得られる意義ある研究であり、今後も継続して進めていきたい。

(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ルである。

(6) 3 年間の研究成果の発表

(主任研究者・分担研究者)

【原著論文】 計 (34) 件 ※3 年間を通して 10 件以内を記載

1. Shigemoto Y, Sone D, Okita K, Maikusa N, Yamao T, Kimura Y, Suzuki F, Fujii H, Kato K, Sato N, Matsuda H, Gray matter structural networks related to ¹⁸F-THK5351 retention in cognitively normal older adults and Alzheimer's disease patients、eNeurologicalSci、2021、22:100309、doi.org/10.1016/j.ensci.2021.100309 (査読有り)
2. 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)
3. 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)
 4. 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、*Journal of Personalized Medicine*、2022.09、1555、DOI: 10.3390/jpm12101555 (査読有り)
 5. 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*、2022.10.04、doi: 10.1007/s12149-022-01792-y (査読有り)
 6. Kawaguchi A、Network-based diagnostic probability estimation from resting-state functional magnetic resonance imaging、*Mathematical Biosciences and Engineering*、2023、20(10)、17702-17725。 (査読有り)
 7. Shigemoto Y, Sato N, Maikusa N, Sone D, Ota M, Kimura Y, Chiba E, Okita K, Yamao T, Nakaya M, Maki H, Arizono E, Matsuda H、Age and Sex-Related Effects on Single-Subject Gray Matter Networks in Healthy Participants、*Journal of Personalized Medicine*、2023、13(3)、419、<https://doi.org/10.3390/jpm13030419> (査読有り)
 8. Shiohama T, Maikusa N, Kawaguchi M, Natsume J, Hirano Y, Saito K, Takanashi JI, Levman J, Takahashi E, Matsumoto K, Yokota H, Hattori S, Tsujimura K, Sawada D, Uchida T, Takatani T, Fujii K, Naganawa S, Sato N, Hamada H、A Brain Morphometry Study with Across-Site Harmonization Using a ComBat-Generalized Additive Model in Children and Adolescents、*Diagnostics (Basel)*、2023.08.27、13(17)、2774、doi: 10.3390/diagnostics13172774。 (査読有り)
 9. Kimura Y, Sato W, Maikusa N, Ota M, Shigemoto Y, Chiba E, Arizono E, Maki H, Shin I, Amano K, Matsuda H, Yamamura T, Sato N、Free-water-corrected diffusion and adrenergic/muscarinic antibodies in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome、*J Neuroimaging*、2023.09、33(5)、845-851、doi: 10.1111/jon.13128。 Epub 2023 May 27. PMID: 37243973 (査読有り)
 10. Maki H, Mori-Yoshimura M, Matsuda H, Hashimoto Y, Ota M, Kimura Y, Shigemoto Y, Ishihara N, Kan H, Chiba E, Arizono E, Yoshida S, Takahashi Y, Sato N、Brain Abnormalities in Becker Muscular Dystrophy: Evaluation by Voxel-Based DTI and Morphometric Analysis、*AJNR Am J Neuroradiol*、2023.11.09、doi: 10.3174/ajnr.A8041。 Online ahead of print. PMID: 37945525 (査読有り)
- 【総説】 計 (15) 件 ※ 3 年間を通して 10 件以内を記載
1. 松田博史, 重本蓉子, 佐藤典子、脳構造コネ

- クトーム (brain structural connectome)、Clin Neuroscience、2021、39(8)、1048-1050
2. 川口 淳、脳画像データハーモナイゼーションにおける統計学的解析方法、日本磁気共鳴医学会雑誌、2022、42(1)、1-14
 3. 重本蓉子、松田博史、特集・認知症の画像診断アップデート 脳内ネットワーク解析、MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY、2022、40(3)、103-107
 4. Shiohama T, Tsujimura K, Quantitative Structural Brain Magnetic Resonance Imaging Analyses: Methodological Overview and Application to Rett Syndrome, Front Neurosci、2022. 04. 05、16:835964、doi: 10.3389/fnins.2022.835964
 5. Tsujimura K, Shiohama T, Takahashi E, microRNA Biology on Brain Development and Neuroimaging Approach, Brain Sci、2022. 10. 09、1366、doi: 10.3390/brainsci12101366
 6. 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、2023、125(12)、1644-1654
 7. 阿部十也、特集 脳損傷後の神経可塑性変化 Up To Date 脳梗塞後の運動麻痺の機能回復と関係する神経可塑性変化一サルの知見とヒト脳機能イメージングから得た知見一、The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine、2023、60(9)、792-798
 8. 松田博史、SPECT・PET Alzheimer 病 (AD)、Clinical Neuroscience、2023、41(9)、1157-1161
 9. Matsuda H, Yamao T, Tau positron emission tomography in patients with cognitive impairment and suspected Alzheimer's disease, Fukushima J Med Sci、2023、69(2)、85-93、doi: 10.5387/fms.2023-08.
 10. 木村有喜男、筋痛性脳脊髄炎と慢性疲労症候群：画像診断 特集 I 筋痛性脳脊髄炎と慢性疲労症候群、科学評論社、2023. 11、99(5)、55-60

【著書】 計 (6) 件 ※3年間を通して 10 件以内を記載

1. Kawaguchi A、CRC Press、Multivariate Analysis for Neuroimaging Data、2021
2. 佐藤典子 (章編者)、秀潤社、間脳・下垂体系 トルコ鞍・傍鞍部 脳神経画像解剖ナビゲーション 岡本浩一郎編、2022、225-257
3. 高橋晶、住田薫、佐藤典子、ぱーそん書房、神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性び慢性認知症 血管内リンパ腫 こう読む認知症 原因診断のための脳画像 第2版 松田博史・朝田隆編、2022、114-120, 322-327
4. Matsuda H, Shimosegawa E, Shigemoto Y, Sato N, Fujii H, Suzuki F, Kimura Y, Sugiyama A, John Wiley & Sons Ltd.、Diseases of the Central Nervous System. Radiology-Nuclear Medicine Diagnostic Imaging: A Correlative Approach、2023. 04. 07、163-193. <https://doi.org/10.1002/9781119603627.ch5>
5. 松田博史 (共著)、中山書店、形態画像バイオマーカー精神疾患の臨床 5 神経認知障害群書名、2 章 認知症の診断バイオマーカー、2023. 05. 25、144-151
6. Ishimaru and Kawaguchi A、Advances in Health and Disease、Subgroups Identification using Biomarkers from Multi-modal Brain Imaging、2023. 07、Volume 78

【学会発表】 計 (51) 件 ※3年間を通して 10 件以内を記載

1. 田尻涼、川口淳、異種脳画像統合解析のためのネスト成分法、日本計算機統計学会第 35 回大会、大分、2021. 06. 03、口頭
2. 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、大規模健常データベースを用いたHarmonized Z-scoreによるAD代理バイオマーカーの検討、第40回日本認知症学会学術集会、東京、2021. 11. 26-2021. 11. 28、ポスター

3. Matsuda H, Hanyu H, Kaneko C, Centiloid scale measure of amyloid PET by CT-guided anatomic standardization, AAIC 2022, SanDiego, 2022.07.31、ポスター
 4. Shigemoto Y, Sato N, Maikusa N, Kimura Y, Chiba E, Ohnishi M, Nakaya M, Matsuda H, The chronological/brain-age and gender effects on structural gray matter brain networks, The Alzheimer's Association International Conference, USA, 2022.08.03、ポスター
 5. 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、BPCNP/PP4学会合同年会、東京、2022.11.04、ポスター
 6. 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、東京、2022.11.25、ポスター
 7. 塩浜直, 舞草伯秀, 川口将宏, 夏目淳, 平野好幸, 齋藤慶斗, 高梨潤一, Levman Jacob, 高橋恵美, 松本浩史, 服部真也, 横田元, 辻村啓太, 澤田大輔, 内田智子, 高谷具純, 佐藤典子, 濱田洋通、MRI 機種間補正が可能な小児脳容量の基準値の創出、第126回小児科学会、2023.04.16、口頭
 8. 時村瞭, 阿部十也, 宇川義一, 小玉聡, 代田悠一郎, 濱田雅, 戸田達史、脳・脊髄同時記録機能的MRIを用いたヒト手指運動制御の観測、第64回日本神経学会学術大会、千葉、2023.05.31-2023.06.03、口頭
 9. Yamao T, Miwa K, Kaneko Y, Takahashi N, Miyaji N, Ito H. Matsuda H、Deep learning-based fully automatic approach to predict amyloid PET centiloid scales, SNMMI 2023, Chicago, 2023.06.25、ポスター
 10. Shiohama T, Maikusa N, Kawaguchi M, Natsume J, Hirano Y, Saito K, Takanashi JI, Levman J, Takahashi E, Matsumoto K, Yokota H, Hattori S, Tsujimura K, Sawada D, Uchida T, Takatani T, Fujii K, Naganawa S, Sato N, Hamada H、Across-site harmonization of brain morphometry in children and adolescents, The 18th congress of Asian Society for Pediatric Research (ASPR)、Web、2023.11.15、口頭
- 【講演会、一般向けシンポジウムなど】 計(21)件 ※3年間を通して10件以内を記載
1. Matsuda H、Reading and quantification of Amyloid PET、Emirates Interanational Virtual Conference in Nuclear Medicine, Molecular Imaging, and Theranostics、Web、2021.09.25
 2. Matsuda H、Quantitative evaluation and its clinical impact of amyloid PET、The 5th Conference of Asia-Pacific Aging Protection, Kaoshung, web、2021.12.19
 3. 塩浜直, 吉田健司, 村松一洋、実践教育セミナー6 エキスパートと話す小児神経科医についての医学研究—小児神経科医の目指す 医療と医学研究の将来— 2. 小児神経研究 脳画像研究のすゝめ (脳と発達 2022;54:S44)、第64回日本小児神経学、2022.6.5
 4. 佐藤典子, 藤井裕之, 鈴木文夫, 木村幸喜男, 飯島圭哉, 岩崎真樹、LEATにおける遺伝子と画像所見の検討、第55回日本てんかん学会学術集会 シンポジウム 6 混乱する low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumors (LEAT) の概念、仙台、2022.09.20
 5. 木村有喜男、“NCNP 発”の読影に役立つ所見たち、第14回 NIRC (Neuro-Imaging Refresher Club)、Web、2022.11.06
 6. 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、2022.11.24
 7. 佐藤典子, 木村有喜男, 重本蓉子, 千葉英美子, 松田博史、神経放射線領域におけるNCNPの画像研究における貢献、第52回日本神経放射線学会、東京、2023.02.18

8. Matsuda H, AT(N) profiles using amyloid and tau PET in patients with cognitive impairment and suspected Alzheimer's disease、Joint Symposium on Nuclear Cardiology and Neurology、Taiwan Society of Nuclear Medicine 2023、Taipei、2023.04.29
9. 塩浜直、シンポジウム 16 神経放射線医学の最先端と小児：小児科領域における脳MRI 定量解析の臨床応用、第 65 回日本小児神経学会、岡山県、2023.5.27
10. Matsuda H、Diagnosis of Alzheimer's disease by amyloid and tau positron emission tomography、Frontiers in Dementia Research-Master Lectures、Taipei Medical University、Web、2023.09.08

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

構造 MRI 解析の標準化と臨床応用に関する研究

分担研究者氏名：佐藤典子

分担研究者所属：国立精神・神経医療研究センター・放射線診療部

【緒言】

3DT1 強調画像（構造 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。また MRI 神経メラニン画像はパーキンソン病 (PD) などの診断に有用であるが、日常診療で使用するには限られた時間での撮像が求められ、未だ十分な画質は得られていない。我々は新たな神経メラニンの撮像法を開発し、最適な撮像法を提唱する。

【対象と方法】

① 構造 MRI を用いた能の標準化
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。また縦断的解析と横断的解析の比較検討を行うに当たり、J-ADNI データセットより、AD への Convert が見られる Progressive MCI(pMCI)群と Convert が観測されなかった”Stable

MCI(sMCI)群のデータを取得した。2 時点画像から得られる脳萎縮マップを作製し、多時点での平均脳萎縮率を各脳領域において算出した。さらに機械学習法により、sMCI 群と pMCI 群の識別予測を行った。学習器は Support Vector Machine (SVM), XGBoost, Logistic Regression, Gaussian Naive Bayes (GNB)を用い、交差検証法は Leave One Out を用いた。

②新たな神経メラニン画像の開発

22 歳から 64 歳までの 30 例の男女の正常健常者を対象に、3 DT1WI に従来の MT を印加した画像と、3 つの異なった FA (19°、22°、25°) を用いた SPIR 画像の計 4 つの撮像を行った。黒質、青斑核、そして信号比の対象として上小脳脚交差のそれぞれに ROI を設定・計測し、黒質と青斑核のコントラストの評価を、視覚的、および定量的に比較検討を行った。

【結果】

①の研究では右海馬の 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。さらに 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行った縦断的比較では、MCI 群と健常群および AD 病群と健常群の間で、横断的比較で検出した左右海馬および左側頭極の領域に加えて、左右尾状核および左右 Planum Polare でも有意差が認められた。さらに横断的比較では、MCI 群と健常群および AD 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。そして機械学習法による sMCI 群と pMCI 群の識別予測であるが、初回 Visti を用いた横断的検討では SVM が最も高い予測精度を示し Accuracy:0.696, AUC:0.716 であった。縦断的検討では、XGBoost が最も高い精度を示し、AUC:0.824, Accuracy:0.774 の結果を得ており、横断的結果を強化した結果となった。

②の神経メラニン画像での撮像法の検討で

は、視覚的評価では黒質において SPIR FA19° と SPIR FA 22° が優位に優れ、青斑核では SPIR FA 22° が最も優れていた。定量評価では黒質において MT が他の3つの SPIR よりも優位に低下し、青斑核ではいずれも有意差は出なかった。

【討論】

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。これにより年齢や磁場強度などによらず、AD と MCI を高精度で識別することができた。海馬の萎縮は AD においてよく知られているが、側頭極の萎縮も同様に AD の診断に優位な部位であり、さらに縦断的比較では尾状核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。尾状核の萎縮は 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】

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。また AD の発症予測には縦断的な脳体積の計測が重要であるという知見を得た。そして機械学習により進行型 MCI の識別 さらに神経メラニン画像では、従来の MT パルスをかける方法よりも、周波数選択的な脂肪抑制画像 CHES 法にさらに脳内の脂肪信号を完全にゼロにする STIR 法を組み合わせた SPIR 法が、MT よりも優れていることを示した。この方法は短い時間で全脳をカバーし、かつ高い S/N 比を示す優れた神経メラニン撮像法である。

【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.

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

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) を実施している。3D-T1 強調画像について、CIVET のプログラムを用いて Voxel 法で解析を行う。

【結果】

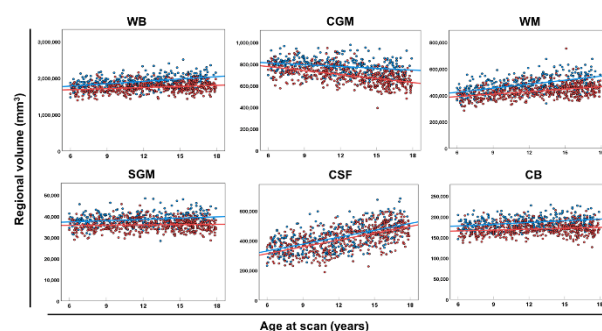
日米 5 施設より 846 画像 (6 歳以上 18 歳未満の正常発達児) を集積した。優先すべき解析対象として、代表的な 36 領域の脳容量について、CIVET を用いた Voxel 法で 36 領域の脳容量を算出した。多施設共同研究に由来する MRI 撮像機種間のバイアスの発生に対しては、各領域の測定値を年齢と性別を共変量として経験的ベイズ法に基づいて統合することで克服した。6 歳後の小児期では、皮質厚の変化が非線形性を有するため、非線形な GAM モデルである ComBat-GAM 法による Harmonization を用いた。この測定値をもとに年齢・性別毎の平均値と標準偏差を創出した。

補正後の性別毎の脳容量を男・女の順に、平均 [標準偏差] で示す。全脳 1902 [163]・1747 [138] cm³; 大脳皮質 778 [71]・692 [80] cm³; 大脳白質 481 [62]・432 [51] cm³; 基底核/脳弓 38 [3]・36 [3] cm³; 脳室系 419 [90]・416 [83] cm³; 小脳/脳幹 185 [15]・170 [14] cm³。また各領域の左右差について Laterality index 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。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)、Rett 症候群 4 例、正常対照例 4 例を解析して、Z スコアで評価した。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】

撮像機種間の補正が可能な小児脳の基準値を作成して、脳容量異常を伴う先天異常症候群への適応が可能なことを報告した (参考文献 1)。副次的な業績として中枢性思春期早

発症の脳 MRI 定量解析について報告した(参考文献 2)。全国の小児神経専門医の所属施設を対象として、3D-T1WI、DTI、MRS についてのアンケート調査を行った。本邦における小児における脳 MRI 定量解析の現状把握を行うことで、多施設共同研究の基盤となる撮影条件の均一化につなげていきたい。現在、集計結果の発表を準備している。

【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 を報告した。

【参考文献】

1. Shiohama T, Maikusa N, (16 authors), Sato N, Hamada H. A Brain Morphometry Study with Across-Site Harmonization Using a ComBat-Generalized Additive Model in Children and Adolescents. *Diagnostics*. 2023;13:2774. doi:10.3390/diagnostics13172774.
2. Yoshii S, Takatani T, Shiohama T, et al. Brain structure alterations in girls with central precocious puberty. *Front Neurosci*. 2023;17:1215492. doi:10.3389/fnins.2023.1215492.

パーキンソン病と健常者のオフセット鎮痛効果の差異に関する研究

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病院 脳病態統合イメージングセンター

【目的】

ヒト中枢神経系は疼痛を自ら和らげる機構を持つ。例えば戦闘中の兵士が重傷にも関わらず痛みを感じないことがある。これは内因性疼痛抑制と言われ、この破綻は慢性疼痛の原因となる。パーキンソン病 (PD: Parkinson's disease) は運動障害を主徴とする神経変性疾患である。慢性疼痛の合併が多数報告されているが、その発症に先行して内因性疼痛抑制機構が障害されているかは未だ検証されていない。我々は慢性疼痛のない PD 患者においても内因性疼痛抑制機構の障害があることを実証する。その機構破綻と関係する神経回路を同定する。

内因性疼痛抑制系を評価する方法としてオフセット鎮痛刺激がある。オフセット鎮痛 (OA: Offset analgesia) とは、実験者が痛み刺激を与えている時に刺激の強度をわずかに低下させると、被験者の感じる痛みの程度が釣り合いに大きく低下する現象のことである。我々は、PD 患者では内因性疼痛抑制系の障害を反映してオフセット鎮痛が起りにくいと仮説を立てた。ここでは、オフセット鎮痛の減弱を行動学的に実証したことを報告する。内因性疼痛抑制機構の減弱を観察する脳脊髄 fMRI 技術の開発の現状を報告する。

【方法】

健常者 16 人、PD 患者 6 人を対象とした。両群に対して上肢の C6 領域に温熱疼痛刺激によるオフセット鎮痛刺激を与えた。被験者は痛みの程度を VAS (visual analogue scale) でリアルタイムに評価した。温熱疼痛刺激強度を低下させる前後の VAS の最大値と最小値の差を ΔOA とし、両群での ΔOA を welch

の t 検定を用いて検定した。

【結果および考察】

PD 患者群は健常者群と比べ、オフセット鎮痛が有意に減弱していた (ΔOA , 健常群, 5.6 ± 2.3 , PD 群, 2.3 ± 1.1 , ノンパラメトリック検定)。この結果は我々の仮説を支持した。PD は内因性疼痛抑制機構の中でも下降性疼痛抑制系や報酬系の異常が先行研究で指摘されている。今回の結果はそのような PD の病理を反映している可能性がある。さらなる研究により、PD 患者において慢性疼痛を発症するリスクの層別化や、PD の慢性疼痛に対する特異的な治療法の発見につながる可能性が示唆される。また、我々は脳脊髄同時撮像 fMRI 技術の確立に成功し、今回と同様の刺激パラダイムを用いた実験を行っている。現時点で健常群において、オフセット鎮痛刺激中の下行性疼痛抑制系や報酬系の神経活動を検出することに成功している。今後、fMRI にて PD と健常者でのオフセット鎮痛化の神経活動の差異を明らかにする予定である。

【結論】

PD 患者では健常者と比較してオフセット鎮痛が起きにくかった。これは PD の内因性疼痛抑制系の障害を反映していると考えられる。

非負行列因子分解を用いたマルチモダル脳画像に基づくデータ駆動型疾患サブタイプ同定法

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

【緒言】

高齢化社会における神経変性疾患の増加に伴い、脳疾患の早期発見と個別化された治療がますます重要となっている。MRI などの画像診断技術の進歩により、脳の詳細な情報が非侵襲的に得られるようになり、治療法や介入戦略の向上が期待されている [Reddy 2023]。しかしながら、脳疾患の分類と治療法の選択は複雑であり、従来の手法では十分な精度と効率が得られないことがある。

Multiblock 法は、異なる情報源からのデータを複数のブロックとして扱い、関連するデータブロックを同時に分析する手法であり、高次元の脳画像データを効果的に統合し、疾患のサブタイプを特定することができる。この手法は主成分分析 (PCA) や部分最小二乗法 (PLS) などの行列分解手法を基盤としており、高次元データブロック間の関連性や階層構造をモデル化し、データの複雑な構造を捉えることができる。また、Supervised Multiblock Sparse Multivariable Analysis (SMSMA) 法を用いたスコアリング法は、脳領域間の関連を同定し、解釈に役立つ [Kawaguchi 2017]。本研究では、Multiblock Sparse Multivariable Analysis (MSMA) 法と非負行列因子分解 (NMF) を組み合わせた Clustering Multiblock Sparse Multivariable Analysis (CMSMA) 法を提案し、OASIS-3 データセットを用いて脳疾患患者のサブグループ分類に応用することで、より効果的な診断と治療の実現を目指す。

【方法】

OASIS Brains Project は、ワシントン大学アルツハイマー病研究グループによる脳の神経画像データセットであり、OASIS-3 は、正常老化とアルツハイマー病の縦断的な神経画像、臨床、認知、バイオマーカーデータセットである。被験者は 609 名の認知的に正常な成人と、489 名の認知機能低下段階

の被験者で構成されており、2,842 の MR セッションが含まれている。本研究では、特に臨床認知症尺度 CDR=0.5 となる被験者を軽度認知障害 (MCI) 群として取り上げ、T1w、T2w、TSE、T2*w、minIP、SWI の 6 つのモダリティが全て撮像された 165 名 (年齢平均 74.60、標準偏差 7.17；男性 101 名 61.2%、女性 64 名 38.8%) の被験者を解析対象とした。

画像解析では、R ソフトウェアを用いて前処理後に CMSMA 法を適用した。前処理では、ANTsR パッケージの拡張である extrantsr と neuronorm パッケージを使用して脳画像を統一化した。次に、PCA により各 block データセットから主成分スコアを取得し、それらを集めて super データセットを構築した。その後、NMF を用いて被験者をクラスタリングし、super データセットを作成した。Block レベルでは成分数を 10 に固定し、super レベルではクラスター数に応じて成分数を 3 とした。CMSMA 法は、msma パッケージの最新バージョン (Ver. 3.1 以降) で実行可能である。コードの詳細は、[Ishimaru 24] を参照されたい。

ベースライン時のマルチモダル脳画像データから得られたスコアを用いて、CMSMA 法により被験者を分類し、ベースライン以降のデータがある 141 名の被験者について評価を行った。被験者はベースライン時に CDR=0.5 であり、その後の病態を “stable” (CDR=0.5 のまま)、“worse” (CDR が 1 以上に増加)、“better” (CDR が 0 に減少) の 3 つのサブグループに分類した。CMSMA 法によるクラスターと実際の病態の関連性を Fisher 直接検定法で統計学的に評価した。

【結果】

特定の成分に着目し、Block レベルでのクラスタリング結果を紹介する。成分 1 に対する super レベルのスコアに基づくクラスタリング結果では、3 つのクラスターに分類された。このスコアは、CMSMA 法によって MCI 患者を分類する有望なマーカーとして機能することが示唆された。次に、各クラスターを決定する super レベルの成分の重みについて、クラスター 1 では、TSE と SWI が正の関連で重要であり、T2w、T2*w、minIP が負の関連で重要であることが明らかになった。一方、クラスター 2 で

は T1w が正の関連で、クラスター3 では T1w が負の関連で圧倒的に重要であることが示唆された。また block レベルの成分の重みによって、特に認知症患者によく見られる症状である海馬付近の灰白質容積が小さくなっていることが強調された。クラスター結果と予後分類の関連については、クラスター2 は比較的予後が悪いサブグループであることが示唆された ($p=0.0238$)。さらに super スコアのヒートマップと block スコアのヒートマップを通じて、クラスター毎の症例の特性が視覚化された。これらにより、特定の脳領域の関与や予後の予測に対する重要な洞察が得られた。

【考察】

脳画像から得られるバイオマーカーを活用し、疾患のサブグループ分類に貢献できることを示した。さらに、次元縮小法を用いて計算コストを削減し、解析結果を解剖学的に解釈可能な形に還元することが可能であることを示した。今後は、最適な成分の選択や複数成分の統合など、より効果的なクラスタリング手法の開発が求められる。また、経時測定脳画像データのクラスタリング手法への展開が期待される。

【結論】

異なる情報源からのデータを統合し、脳疾患患者をサブグループに分類するための有力なアプローチとして、マルチモダルな脳画像データと行列分解に基づく Multiblock 法の組み合わせが有効である。これにより、脳疾患の診断と治療の精度の向上への貢献が期待される。

【参考文献】

[Ishimaru 2024] Ishimaru, Y, and Kawaguchi, A.: Subgroups Identification using Biomarkers from Multi-modal Brain Imaging, Advances in Health and Disease. Volume 79, Nova Science Publishers, 2024
[Kawaguchi 2017] Kawaguchi, A, and Yamashita, F.: Supervised multiblock sparse multivariable analysis with application to multimodal brain imaging genetics, Biostatistics 18.4: 651-665, 2017

[Reddy 2023] Reddy, G. V, et al.: Alzheimer's Disease Recognition Applying Non-Negative Matrix Factorization Characteristics from Brain Magnetic Resonance Images (MRI), E3S Web of Conferences. Vol. 391. EDP Sciences, 2023

研究課題名:難治性てんかんに対する脳梁離断術の Glymphatic system への影響:DTI-ALPS を用いた検討

分担研究者:木村有喜男

研究協力者:佐藤典子、飯島圭哉、岩崎真樹

分担研究者所属:国立精神・神経医療研究センター病院放射線診療部

【緒言】

脳内の老廃物排泄機能とされる Glymphatic system (GS)仮説が提唱され、様々な研究が進められている。Diffusion tensor image along the perivascular space (DTI-ALPS)法は、DTIを用いて血管周囲腔の走行方法の水拡散能を非侵襲的に測定する方法で、GS機能を反映するとされる。難治性てんかんに対し脳梁離断術を施行された患者において DTI-ALPS を用いて GS 機能を評価した。

【方法】

2018年から2022年までの間に施行された脳梁離断術患者53名の中で、術前および術後初回MRI(手術から3か月以降6か月未満)を受けた患者から、明確な構造異常、占拠性病変、部分脳梁離断術、または32軸DTI(b 値=0, 1000s/mm²)未撮影の患者を除外し、最終的に23名(男性17名、女性6名;平均年齢7.2±5.0歳)を対象とした。ALPS-indexは側脳室体部外側の血管周囲腔方向に沿った水の拡散係数を測定することで求められ、左右をそれぞれ測定した。ALPS-indexは術前群と術後群(右側、左側、左右平均)の比較は対応のある t 検定を用いた。また、術前の左右、術後の左右もそれぞれ比較した。2回目のMRIとして、6~9か月のMRIも32軸DTIが撮影されていた12名ではALPS-indexを測定し比較した。 p 値<0.05を統計的に有意とした。

【結果】

右側、左側および左右平均のALPS-indexはいずれも術前に比べ術後に有意に低下していた。術前の左右、術後初回の左右のALPS-indexの

比較ではそれぞれ有意な差はなかった。2回目のMRIが評価できた12名については、術前や術後初回と比べ有意差はなかったものの、7名は術後初回と比べALPS-indexが上昇した。術後の経過において、ほぼ全ての患者で発作の減少または転倒発作の消失が確認された。

【考察】

脳梁離断術後にALPS-indexが低下することが確認された。脳間質液排出の停滞は術後変化として説明できるが、ALPS-indexの低下にも関わらず、症状が増悪した患者はいなかった。しかしながら、術後2回目に上昇する傾向があり、ALPS-indexの低下は一過性である可能性がある。

【結論】

脳梁離断術後にGS機能は低下するものの、症状との関連は認められない。その後は改善しており、GS機能の低下は一過性である可能性がある。しかしながら、症例数が限られており、かつ短期間での評価であるため、より多くの症例を対象とした長期追跡が必要である。

【参考文献】

1. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . Sci Transl Med. 2012;15:147ra111.
2. Taoka T, Masutani Y, Kawai H, et al. Evaluation of glymphatic system activity with the diffusion MR technique: diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) in Alzheimer's disease cases. Jpn J Radiol 2017, 35, 172-178
3. Zhang W, Zhou Y, Wang J, et al. Glymphatic clearance function in patients with cerebral small vessel disease. NeuroImage 2021;238:118257.

構造 MRI 解析の標準化と臨床応用に関する研究

分担研究者氏名：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。

【方法】

① アミロイド蓄積とネットワーク指標の関連解析

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 71 歳）の 32 人（男性 18 人、女性 14 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、および最短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を搭載しわれわれが独自に開発したアミロイド定量ソフトウェアである Amyquant にてセンチロイドスケールを算出した。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。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。

② アミロイドおよびタウ蓄積とネットワーク指標の関連解析

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 23 人の患者（男性 11 人、女性 12 人、72.1 ± 6.6 歳、MMSE 25.3 ± 2.1）に特異性の高い ¹⁸F-NAV4694 によるアミロイド PET およびアルツハイマー病における 3R/4R タウに蓄積する ¹⁸F-MK6240 によるタウ PET を特定臨床研究（量子科学技術研究開発機構臨床研究審査委員会）として行った。アミロイド蓄積量は Amyquant にて解析しセンチロイドスケールを求めた。タウ蓄積量は PET と同位置に登録された 3 次元 T1 強調画像の FreeSurfer 解析から得られた関心領域を組み合わせて側頭葉内側部、側頭頭頂葉皮質、および他の大脳皮質の 3 領域の関心領域を個々の症例で作製した、これらの 3 領域と小脳皮質を参照領域としてタウ PET 画像にて 3 領域およびこれらの領域を合わせた総 SUVR を求めた。①の研究と同様にグラフ理論で個々の患者のネットワーク画像を作製し、センチロイドスケールとタウ総 SUVR との相関解析を SPM12 により行った。

【結果】

①の研究ではノード数と脳年齢を共変量として解析すると、両側楔前部にアミロイド蓄積を示すセンチロイドスケールとハブ機能を示す媒介中心性に有意な負の相関が得られた ($t=3.31$, $p<0.005$)。また局所ネットワークの粗密度を示すクラスタ係数とは左海馬、左視床前核、および左頭頂葉に負の相関が得られた ($t=4.17$, $p<0.005$)。脳局所体積とアミロイドのセンチロイドスケールに有意の相関は認められなかった。

②の研究でもノード数と脳年齢を共変量として解析すると、左楔前部と左内側前頭前野にアミロイド蓄積およびタウ蓄積と媒介中心性に有意な負の相関が得られた ($p<0.005$)。さらに、左海馬傍回においてアミロイドおよびタウ蓄積とクラスタ係数に有意の負の相関が得られた ($p<0.001$)。アミロイド蓄積量とタウ蓄積量を合算すると左海馬傍回と左側坐核に有意の

負の相関が得られた ($p < 0.001$)。局所ネットワーク効率を示す最短経路長はアミロイドおよびタウ蓄積の増加に伴い左内側前頭前野で増加した ($p < 0.005$)。一方で、局所脳体積はタウ蓄積の増加にともない両側海馬で減少した。

アミロイドおよびタウ蓄積量と Mini-Mental State Examination (MMSE) スコアの関連を求めたところ、アミロイド蓄積と MMSE スコアに有意の相関は認められなかった ($R = -0.368$, $p = 0.083$)。また側頭葉内側部のタウ蓄積量と MMSE スコアにも有意の相関は得られなかった ($R = -0.286$, $p = 0.184$)。一方でタウの総 SUVR は MMSE と有意の逆相関がみられ ($R = -0.463$, $p = 0.025$)、特に大脳新皮質のタウ SUVR と MMSE に比較的高い逆相関がみられた ($R = -0.501$, $p = 0.014$)。

【討論】

今回アミロイドおよびタウ蛋白蓄積において構造ネットワーク異常が観察された楔前部はデフォルトモードネットワークにおいてハブ領域として機能する重要な部位であり、視覚、感覚、運動、注意の情報に関与する。同様にネットワーク異常がみられた内側前頭前野もデフォルトモードネットワークにおいてハブ領域として機能し、個人情報、自伝的記憶、将来の目標や出来事など、自己処理に関する意思決定、家族などごく親しい人に関する意思決定に関与する。また、この腹側部位はポジティブな感情情報と内的な価値ある報酬にも関与する。これらの楔前部や内側前頭前野はアルツハイマー病においてアミロイド蓄積が最初に起こる部位であり、糖代謝や血流低下がみられる部位でもある。今回、3DT1 強調画像による構造 MRI 解析により、糖代謝 PET と同様の所見が得られたことは萎縮情報しか提供できなかった 3 次元 T1 強調画像の新たな応用として興味深い。

【結論】

アミロイ β 蛋白およびタウ蛋白沈着は Default mode network や Papez 回路に影響を与える。構造 MRI により測定されるネットワー

ク指標からアミロイ β 蛋白およびタウ蛋白沈着量を推定できる可能性がある。大脳新皮質におけるタウ蛋白蓄積は認知機能と関連する。

【参考文献】

- Matsuda H, Yamao T. Software development for quantitative analysis of brain amyloid PET. *Brain Behav.* 2022;12 (3) : e2499.
- Matsuda H, Soma T, Okita K, et al. Development of software for measuring brain amyloid accumulation using ^{18}F -florbetapir PET and calculating global Centiloid scale and regional Z-score values. *Brain Behav.* 2023;13(7):e3092.
- Matsuda H, Yamao T. Tau positron emission tomography in patients with cognitive impairment and suspected Alzheimer's disease. *Fukushima J Med Sci.* 2023;69(2):85-93.

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)。ヒトの生体脳における神経炎症レベルの評価は、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使って PET 検査をおこなうことで技術的には可能である。本プロジェクトではそうした PET リガンドの一つである 11C-DAA1106 の合成を当センター内で可能とし、希少疾患を含む精神・神経疾患の病態の解明に貢献する体制を整備し、実際に疾患群を対象として研究をおこなった。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①：30名（女性19名、男性11名）のPET撮像が終わり、本プロトコルは完了した。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 3.62 ± 1.34 、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： $r = -0.351$, $p = 0.05$ ）。年齢を重ねるとミクログリアの活性が低下することが示唆された。

研究②：Long COVID 群3名、ME/CFS 群9名が研究参加を完了した。灰白質全体で SUVR 値は 2.76 ± 0.96 で、研究①の健常群との比較では $t = 2.331$ $p = 0.03$ で、Long COVID および ME/CFS 患者は健常者と比較してミクログリア活性が低い、つまり免疫機能が健常者と比較して低下していることが示唆された。

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。また研究①の健常群とECT導入前の患者群とt検定で比較したところ $t = 2.955$ $p = 0.01$ (等分散を仮定しない) で、患者において健常者と比較してミクログリア活性が低いことが示唆された。

【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 値が高まることが示されたことから、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。

プロジェクト全体を振り返ると、比較対照のための十分な健常者データを収集するという目標は達成できたが、研究②および③における疾患群の被験者リクルートは想定したようには進んでおらず、論文発表ができるだけの十分なデータを収集できたとは言えない。特に研究③は分担者が精神科病棟で勤務していることもあり、着実にリクルートを進めることができる上、ECT が持つ精神科医療の最終兵器とも言える高い治療効果の生物学的な基盤についての知見を得られる意義ある研究であり、今後も継続して進めることができることが望ましい。

【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.

Research on standardization and clinical application of brain imaging
and analysis methods for psychiatric and neurological disorders

Noriko Sato, MD, PhD

National Center of Neurology and Psychiatry

In imaging research for central disease, we will standardize the brain using 3D-T1-weighted MRI images, develop new imaging methods and analysis methods for MRI and PET, and conduct research on their clinical applications.

<Brain morphometric standardization> In the adult brain, we calculated a Harmonized Z-score that is invariant to MRI magnetic field strength, age, gender, intracranial volume, which can be used for multicenter imaging studies. In the pediatric brain, we determined the standard range of each regional brain volume by sex and age in neurotypical children by 846 images collected at 4 different institutions.

<Development of new imaging and analysis methods> In neuromelanin images, the SPIR method, which combines the fat-suppressed image CHESSE method with the STIR method that completely eliminates fat signals in the brain, showed better images with shorter acquisition time than MT method. Using the cortico-spinal functional MRI techniques that we developed, we started the experiment for the purpose of identifying pathological circuits underlying impairments in the endogenous analgesia systems. In multimodal analysis method, we presented a novel method for identifying disease subtypes using multimodal brain images. Application to brain disease data highlights the potential of derived scores for data-driven disease subtyping.

<MRI and PET clinical application> We examined the effects of amyloid and tau accumulation on indices derived from individual-level network analysis using structural MRI in patients with suspected Alzheimer's disease. Significant negative correlations between amyloid and tau accumulation and betweenness centrality/ cluster coefficient in the areas correlated with default mode network. In the study of neuroinflammation PET scan with ¹¹C-DAA1106, Long COVID/ME/CFS and mood disorder participants showed lower microglial activity compared to healthy controls. And the patients with mood disorder showed increased microglial activation after ECT. These results suggested that microglial activation does not necessarily denote neurotoxicity, rather beneficial immune function.