

疾患特異的脳テンプレートのマルチアトラス法への応用による客観的画像解析方法の確立

神戸大学大学院医学研究科内科学講座脳神経内科学分野 医学研究員 遠藤 浩信



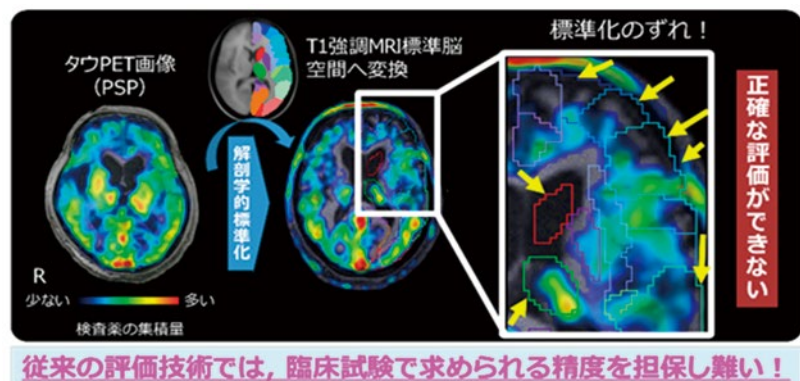
【背景】

神経変性疾患は高齢者に多く、人口高齢化を背景にその患者数は右肩上がり増加しています。しかし、現状では神経変性疾患の根本治療は存在せず、根本治療法や予防法の開発が喫緊事となっています。神経変性疾患の代表である認知症は2020年で推計615万人前後とされており、患者御本人のみならず、その周辺介護者の方や社会へ甚大な影響を及ぼします。神経変性疾患は、様々な異常たんぱくの脳内蓄積に端を発する、脳内環境変化によって神経障害が引き起こされることが病理学的研究で示されてきました。アルツハイマー病 (AD) ではアミロイドたんぱくやタウたんぱくの異常凝集・蓄積 (アミロイド病変、タウ病変) が、進行性核上性麻痺 (PSP) ではタウ病変がそれぞれ病態に関連する可能性が示されています。このような背景から、脳内の異常蓄積たんぱくは、診断ならびに治療上の重要な標的と考えられており、アミロイド病変やタウ病変を対象とした新規神経変性疾患治療薬の開発が試みられています。

今まで生前では脳内の病態評価に基づく診断技術がなく、根本治療薬の開発に求められる早期の正確な診断と客観的な治療評価は実現困難でありましたが、共同研究機関である放射線医学総合研究所 (以下、放医研) は、タウ病変に選択的に結合する放射性薬剤の $[^{11}\text{C}]$ PBB3を開発しました (*Neuron* 2013; 79: 1094-1108)。我々はこれを用いた陽電子放射断層撮影 (PET) 検査によって、生体内の脳内タウ病変の分布と臨床症状との関連を示し (*Mov disord* 2019; 34: 744-754, *Neurology* 2019; 92: e136-e147, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 1208-1214, *Alzheimers Dement* 2016; 6: 11-20)、タウPETは正確な診断・病期評価・治療評価を実現し得る技術として期待されています。しかしこの新規病態評価技術であるタウPETは、評価手法に改善の余地があり、臨床試験における大規模データの解析には客観性や簡便性の問題や、一般的に用いられる定性的な評価には評価者の恣意性や再現性の問題があります。

評価手法の一つに、コンピュータプログラムを用いて個々の患者脳を共通テンプレートに数学的に変換し、同一座標上で定量評価する自動定量法 (標準脳変換法) があります。受賞者はこれまで、標準脳変換法を用いた脳病態の客観的評価指標の確立を目指した画像解析研究を行ってきましたが、従来の標準脳変換法は群間比較には非常に有効であるものの、萎縮の

図1 従来の標準脳変換法が抱える問題点 (頭部水平断)



強い進行した症例では精度を担保し難いことを経験しました（図1）。この問題を解決する新手法として、ジョンズホプキンス大学（JHU）のMori、Oishiらにより開発されたマルチアトラス法に注目しました。マルチアトラス法は複数の脳アトラスを教師データとして、機械学習を用いて各被験者磁気共鳴画像（MRI）の脳構造を自動で同定する手法です。萎縮を伴う加齢脳を対象とする研究で、非常に高い精度で解析可能であることが示されており、神経変性疾患への応用が期待されています。

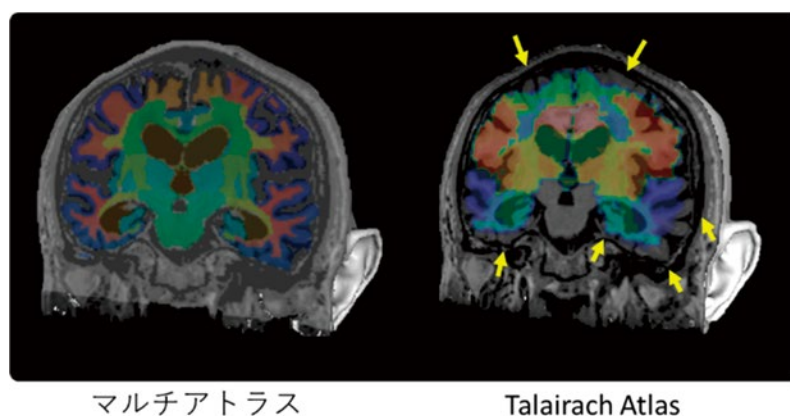
【目的】

本研究では、神経変性疾患の脳構造の病的変化に関する脳研究をおこなうため、神経変性疾患のMRIに対応した全自動画像処理システムを開発・応用することを目標とします。神経変性疾患の脳構造の病的変化に関する脳研究の基盤となるひな形データを整備することで、それぞれの神経変性疾患にマルチアトラス法を応用し客観的な指標・評価方法の確立を目指します。

【研究成果】

本助成金の支援を受け、受賞者はAD [35例]、PSP [55例]、筋萎縮性側索硬化症（ALS）[75例]において臨床診断基準およびアミロイドPET、タウPET、磁化率強調画像などを組み合わせて診断したT1強調画像をマルチアトラス法へ応用を試みました。健常者のみのマルチアトラステンプレートでは対応が困難であった萎縮が強い症例があり、テンプレートの選別、変更や関心領域の修正を行いました。マルチアトラス法を用いた関心領域の同定（図2左）と従来の標準脳変換法を用いた関心領域（図2右）を見比べると、矢印で示すように脳回の辺縁や萎縮に対して、より精緻で簡便に同定できることが示されました（※図2右の従来法のは単一の標準アトラスから個人脳へ逆変換したものを表示）。一方で、無症候性脳血管病変や透明中隔腔などが存在するものはマルチアトラス法を用いたものであっても関心領域のずれがみられるものがあり、実臨床へ応用していくためには、さらなる改良が必要であることが示されました。本研究は画像バイオマーカーの客観性、有用性を高めることができる基礎的な研究と位置づけられ、病態評価技術と組み合わせることで神経変性疾患の鑑別診断や早期診断に役立つだけでなく、病期および薬効評価系が確立し、予防や治療薬の開発を進める基盤となることが期待されます。

図2 個人脳へのアトラス当てはめ代表例（頭部冠状断）



【謝辞】

この度は本助成をいただき、研究を進めることができましたこと深謝いたします。誠にありがとうございました。マルチアトラス法を今後、タウPETをはじめとして各病態画像へ応用することによって、種々の異常たんぱくが蓄積する神経難病で新規治療薬の開発における客観的な指標・評価方法が確立でき、根本的治療法の実現に寄与できるよう研究に励みたいと存じます。