

平成 28 年度 学内研究助成金 研究報告書

研究種目	<input type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input checked="" type="checkbox"/> 21 世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 21 世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	認知症早期診断のための画像検査実現に向けた PET アミロイドイメージング及び糖代謝撮像・MRI 形態撮像の統合手法の開発	
研究者所属・氏名	研究代表者:生物理工学部・生命情報工学科 教授 木村 裕一 共同研究者:医学部・放射線医学教室 主任教授 村上 卓道, 医学部・放射線医学教室 教授 石井 一成, 医学部・放射線医学教室 講師 細川 知紗, 理工学部・機械工学科 講師 岡田 志麻	

1. 研究目的・内容

本研究では、将来のアルツハイマー病治療薬の実用化を想定した、検診としての画像診断を確立するための、以下の研究開発を目的とする。

(1) 脳機能の画像統合診断法の実用開発。(2) 脳糖代謝画像の撮像を省略することによる実用的な認知症早期画像診断法の確立。(3) A β 画像の低雑音化アルゴリズムの開発によるアルツハイマー病診断の確度向上。(4) 認知症鑑別診断に対する PET タウ蛋白イメージングの可用性の検討。

2. 研究経過及び成果

本年度は、認知症の過半数を占め、且つ疾患修飾薬の臨床適用が現実的なものとなりつつあるアルツハイマー病の早期診断に向けた手法の開発を進めた結果、早期診断アルゴリズムへの入力データの作成については開発を終えた。また、識別性能や学習の頑健性故に、診断アルゴリズムには機械学習手法を適用することを考えており、そのための検討を進めた。

(1)については、アルツハイマー病の早期診断としての臨床使用が具体化しつつある PET を用いたアミロイドイメージングにおいて、アルツハイマー病の病因物質である A β の脳組織への蓄積量を示す定量値である BP_{ND} の測定で使用される、参照領域としての小脳灰白質を自動的に特定するためのアルゴリズム(AutoRef)の実用化を進めた。その結果、2015 年度では領域形状に対する後処理が必要であった点が解決され、AutoRef の推定した参照領域は神経放射線科の医師が手動で設定したものと形状がほぼ一致するに至った。現在、論文を執筆している。

(2)については、FDG 画像と最も類似の早期相の時間帯を定義するためのアルゴリズムを確定し、現在臨床データに対する検討を進めている。また、FDG による糖代謝、アミロイドイメージングによる A β 濃度、MRI からの局所脳体積や皮質厚などの形態情報、各種心理テストの結果を組み合わせ、アルツハイマー病の自動診断を実現するために、機械学習アルゴリズムの適用の検討を進め、AAL テンプレートを用いた脳内の 120 領域から画素値を取得するシステムを作成すると共に、サポートベクターマシンやニューラルネットワークの処理系を作成した。本プロジェクトの他の研究の成果を入力とすることで、アルツハイマー病の自動診断手法の開発を進める。

(3)については、アミロイドイメージング専用の雑音低減アルゴリズム(CAKS)を考案した。CAKS は、画像の空間分解能を損なうことなく雑音を低減することができることから、A β の初期の蓄積を画像判別することに適しているアルゴリズムである。シミュレーション及び臨床データを使用した性能評価を行った結果、A β 蓄積の陰性陽性が判別し難かった症例の大半について判定を確定し得る程度の性能を有することが明らかとなった。現在論文を執筆している。

(4)については、タウイメージングの臨床撮像を実施する環境を整え、6 例ほどの臨床撮像を実施するに至った。現在、PET 定量解析手法における動態解析の手順に従って解析に着手しており、臨床データの例数の蓄積を待って、認知症状或はアルツハイマー病の病態との関係についての検討を進める。

2017 年 1 月に米国・マイアミで開催された、アルツハイマー病の画像診断に係る国際シンポジウムである Human Amyloid Imaging 2017 では、タウイメージングに対して現在使用可能な放射性薬剤では、タウタンパク質以外へ結合、いわゆるオフサイト結合が問題となった。主に、MAO-A への結合になると考えられる。今後は、オフサイト結合を考慮した動態解析法の修正が必要となることから、アルゴリズムに対する検討も行った。

3. 本研究と関連した今後の研究計画

2017 年度は、アルツハイマー病自動診断アルゴリズムの開発を進める。臨床データには診断結果が伴っていることから、アルゴリズムからの診断出力と比較することで、性能評価が可能となる。アミロイド仮説によれば、A β の蓄積の開始から認知症状の出現までに 15 年程度を要することから、認知症状が出現以前でのいわゆる超早期診断が求められる。これを鑑み、アルツハイマー病に関する多種の生体情報を集め、これを統計的学習アルゴリズムに掛けることで、正常からの逸脱を判定し、アルツハイマー病の超早期診断の実現を図る予定である。

加えて、神経細胞の破壊の発生を示すバイオマーカーであるタウタンパク質のイメージングについても、検討を進め、アルツハイマー病診断アルゴリズムへの入力とすることを検討する。

4. 成果の発表等

発表機関名	種類(著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)
Society of Nuclear Medicine (米国核医学会)	口頭発表	2016.6.14
IFMIA (アジア医用画像シンポジウム)	口頭発表	2017.1.15
生体医工学会	口頭発表	2017.5.5

--	--	--