

平成 29 年度 学内研究助成金 研究報告書

研究種目	□奨励研究助成金	□研究成果刊行助成金
	■21世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	□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および糖代謝撮像・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・システム生命科学科 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 (現在、立命館大学 理工学部)	

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

(3)については、本プロジェクトの下でここまで、アルツハイマー病の発症前診断で求められる、PET 画像の空間分解能を損なうことがない、雑音低減アルゴリズムである、Clustering Analysis for Kinetics (CAKS; Kimura, *NeuroImage*, 1999)の、アミロイドイメージングへの適用を検討してきたが、2017年度は、CAKSの可用性について、A β の脳内分布を模倣した計算機シミュレーションに適用した結果、A β 描出用のPETプローブである¹¹C-PiBに対してCAKSが適用可能であることを示すことが出来、更に、Loganグラフィカル法との併用で、高精度・高精細のアミロイドイメージングが可能であることを明らかにした。

更に、臨床データ86例を使用した性能評価を行った結果、白質にある狭構造物である脳梁を明瞭に描出することが出来たことから、アルツハイマー病の初期に見られる淡く小さなA β の集積の描出が、CAKSによって可能であることが示唆された。更に、従来法ではA β の集積について擬陽性と判定されていた症例の80%に対して、集積の陽性性がより明確となったことから、CAKSの臨床的可用性を示すことが出来たと考えている。現在、当結果をもって、核医学領域の英文誌への論文投稿の準備中である。

(4)のタウ蛋白の画像化には、タウ蛋白の組織内における濃度に関する定量性を確保するために、動態解析に基づいたPETデータの解析が求められるが、この実施では、タウ蛋白が生理学的に集積することがない、いわゆる参照領域が必要であり、タウ蛋白では、小脳灰白質が参照領域となる。小脳灰白質は狭隘かつ複雑な形状を有することから、手動での部位の設定には精度上の問題がある。しかし、本研究で2017年度までに開発を終えた、参照領域の自動設定アルゴリズム(AutoRef)を用いることで、高精度での参照領域の設定を実現した。その結果、タウ蛋白の蓄積に係る定量画像の作成手法を確定するに至った。

(2)の測定の短時間化については、前提として、PET データの低雑音化が必要である。これは、現在実施されているよりも短い時間での PET 撮像を実施することから、雑音の影響が大きくなるためである。そこで、CAKS を適用することで低雑音化を図った上で、従来の 90 分でのアミロイドイメージングのための撮像に対して、30 分程度の撮像でも臨床読影に耐え得る画像が得られるとの結論を得た。

(1)では、以上から得られたアミロイドイメージング、タウ蛋白画像、FDG-PET から得られる脳糖代謝画像といった複数のモダリティからの画像情法を統合し、AI もしくは深層学習に基づいた、アルツハイマー病及び、認知症候群を鑑別するアルゴリズムの構築を目的とするが、そのための問題として、臨床データ特有の、多数のデータの入手が不可能である点が挙げられる。

典型的な深層学習では、学習データとして数千万枚の画像を必要とするが、臨床データに対してこれを実現することが事実上不可能である。そこで、2017 年度は、特に、複数人の脳画像の間でのアルゴリズムによる形態変形によって、学習のための画像データの加増方法を考案した。これが、脳領域に設定した概ね 1 [mm]間隔の格子点毎に、一方の画像から他方の画像に対して形態を一致させる方向での変形ベクトルを推定した上で、格子毎の変形量の特徴量とする変形場空間を作成し、そこでの 1 画像間の内分点を採用するものである。

86 例の臨床データと、その一部である 10 画像程度のデータを使用した提案手法による学習画像の加増に対して、健常とアルツハイマー病の 2 群鑑別の性能が同等であるという結論を得たことから、入手可能な臨床データに用いた AI アプローチの可能性を示唆することが出来た。

以上より、目的である、PET 及び MRI 画像を用いた認知症の早期に於ける画像診断アルゴリズムの構築において、アルゴリズムについての方向性を確定するに至ったことから、頭初の目的を達成することを得た。

3. 本研究と関連した今後の研究計画

本成果を臨床的に適用し、問題点に基づいて改良を加えることで、実用可能な認知症診断アルゴリズムを構築することが今後の課題となる。また、代表的な認知症を呈する疾患である、アルツハイマー病以外の認知症である、Levy 小体認知症、前頭側頭型認知症、血管性認知症を含めた多群鑑別を実現する必要もある。

今後は、AI 及び深層学習アルゴリズムの可用性を検討する必要がある。

また、脳画像の加増法を確立してはいるが、認知症疾患群を対象とするためには、疾患毎に 100 例程度の症例は確保しなければならないことから、他大学などとの多施設共同研究が必要となる。この目的で、2021 年度までの 21 世紀学内助成金を申請し、採択されている。また、科研費などの外部資金の獲得に向けて、近畿大学以外の PET 施設との連携関係の構築に入っている。

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)
Annual Conference of IEEE Engineering in Medicine and Biological Society	口頭	2018.7
Entropy, 19, 2017, 10.3390/e19110629	雑誌	2017.12
Human Amyloid Imaging 2018	口頭	2018.1
核医学画像解析研究会, 第 7 回	口頭	2017.11
日本核医学会大会, 第 57 回	口頭 (2 件)	2017.10