

頭部 MRI撮像方法

1	FLAIR	sagittal	FSE	4skip1.6	
2	FLAIR	axial	FSE	5skip1.8	
3	T1	axial	SE	5skip1.8	T2の前に造影。時間を置いたほうが造影効果良好のため。
4	T2	axial	FSE	5skip1.8	
5	DWI	axial	EPI	5skip1.8	
* 6	T1 CE	axial	SE	5skip1.8	*依頼時 option
* 7	T1 CE	coronal	SE	5skip1.5	

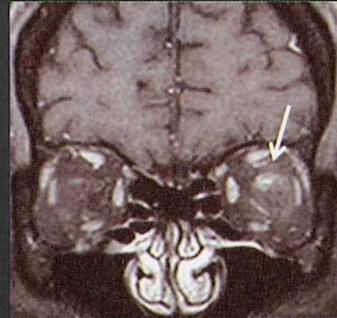
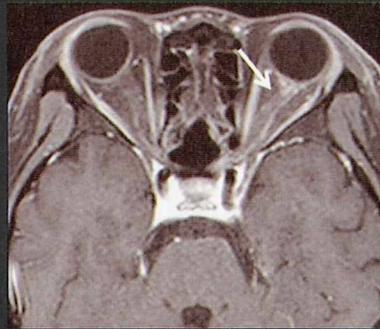
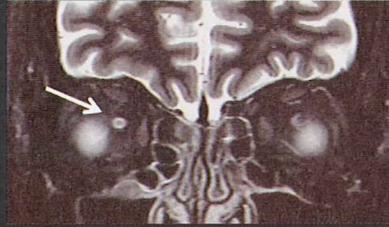
CONSENSUS Standardized MR Imaging Protocol for Multiple
STATEMENT Sclerosis: Consortium of MS Centers Consensus
Guidelines J.H,Simon, et al. AJNR 2006

Brain MR imaging protocol

Sequence	Diagnostic Scan for Clinically Isolated Syndrome	MS Baseline or Follow-up Scan
1 3 plane scout	Recommended	Recommended
2 Sagittal Fast FLAIR	Recommended	Optional
3 Axial FSE PD/T2	Recommended	Recommended
	PD series sensitive to infratentorial lesions that may be missed by FLAIR	
4 Axial Fast FLAIR	Recommended	Recommended
5 Axial pregadolinium T1	Optional	Optional
6 3D T1	Optional	Optional
	Some centers use this for atrophy measures.	
7 Axial GdT1	Recommended	Optional

Standard dose of 0.1 mmol/kg injected over 30 s;
scan starting minimum 5 min after start of injection

T2強調像脂肪抑制
冠状断



造影T1強調像

水平断

矢状断

ともに脂肪抑制

視神経炎 MRI撮像方法

- | | | | | | |
|----|---------------|----------|-----|----------|------------|
| 1 | FLAIR | sagittal | FSE | 4skip1.6 | |
| 2 | FLAIR | axial | FSE | 5skip1.8 | |
| 3 | T1 | coronal | SE | 3skip1.0 | 眼窩の視神経 |
| 4 | STIR | coronal | FSE | 3skip1.0 | |
| *5 | T1 fat sat CE | coronal | SE | 3skip1.0 | *依頼時option |
| *6 | T1 CE | axial | SE | 5skip1.8 | |

1. ルーチンでのMSの撮影法

2. MSの画像解析のいろいろ

3. この研究のMRでの治療評価法

画像解析の目的

- 病態解明
 - natural historyの解明
 - 臨床症状・臨床所見との対比
- 治験薬の有効性の客観的な判定(MS)
 - 臨床症状として表面に現れるものは実際の病変のごく一部で、症状はあまりあてにならないことが多い
- 軽微な病変の分布の客観的な把握

19/70

画像解析の対象

- T2強調画像での病変体積
- 造影病変体積
- 脳萎縮度 (Voxel-based analysis等)
- Magnetization transfer ratio (MTR) histogram
- MRS (NAA, choline, whole brain NAA)
- FA histogram
- Mean diffusivity (ADC) histogram
- Fiber trackingとの組み合わせ
- その他

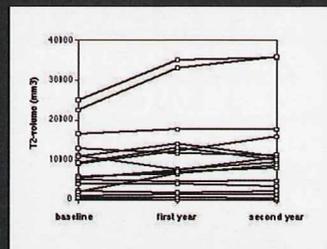
19/70

T2 lesion volume in MS

- MRI T2による病変体積と神経症状の関連はあるところでプラトーに達するが、病変体積は再発の回数とは関連していた。

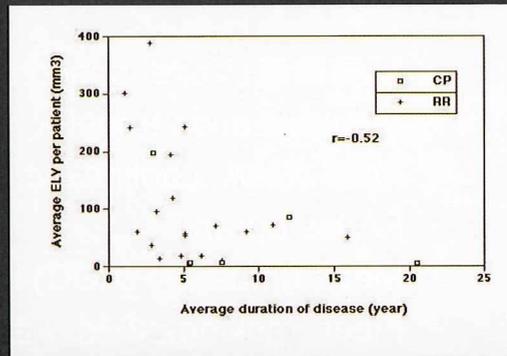
[Neurology 2009 73: 1538-1542.](#)

- 病期により関連性が認められないことがある。
- MSでは、年間に約8% (中央値) 増加。



Enhancing lesion volume in MS

- 多発性硬化症では病変活動性の指標
 - 治験の判定によく使われる
 - 罹病期間が長い患者では少ない
 - 寛解増悪型の方が、慢性進行型より多い



AJNR 1997; 18:705

24/70

T1, T2, volume

- 多発性硬化症ではT1、T2強調画像での病変の増加や脳体積の減少がQOLの低下と関連していた [Neurology 2009 72: 1760-1765.](#)
- 髄液抗ミエリン抗体価はMRI上の活動性(T2の数と造影T1の数)と関連が見られる [J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80: 1110-1115.](#)
- 再発寛解型MSでの神経保護作用を評価するためのMRIでの評価では、白質や全脳容量より灰白質の容量がもっとも変化しやすいので適している。 [JNNP. 2009 Feb 9. 2009 Nov;80\(11\):1218-23.](#)

画像解析の対象

- T2強調画像での病変体積
- 造影病変体積
- 脳萎縮度 (Voxel-based analysis等)
- Magnetization transfer ratio (MTR) histogram
- MRS (NAA, choline, whole brain NAA)
- FA histogram
- Mean diffusivity (ADC) histogram
- Fiber trackingとの組み合わせ
- その他

23/70

Morphometry 形態計測

- Deformation Based Morphometry 「位置」
 - 脳構造の相対的な位置を検出 (歪みパターンを全体的に捕らえる)
- Tensor based morphometry 「形」
 - 脳の局所的な形の差異を検出
- Voxel based morphometry 「容積」
 - 脳の組成別の局所容積の差異を検出



DBM



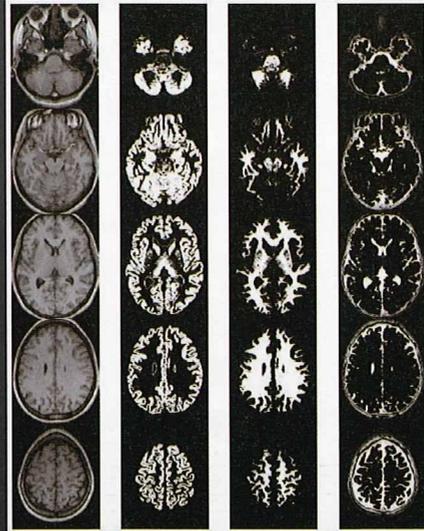
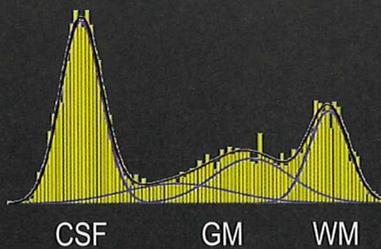
TBM



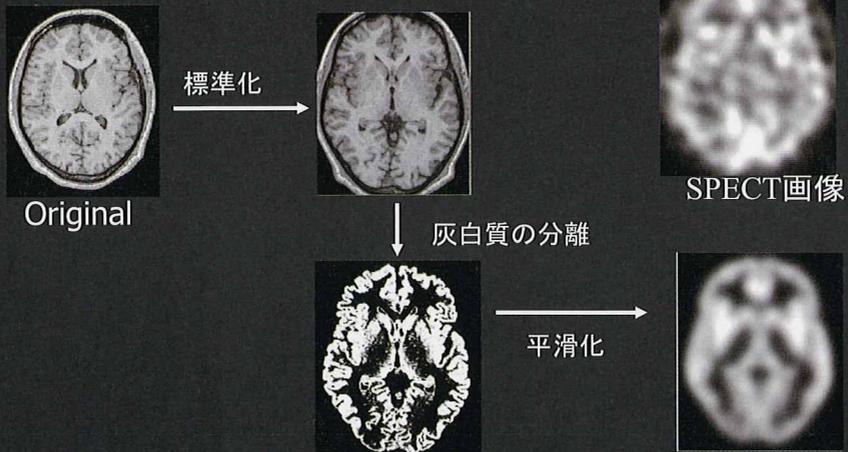
VBM

Segmentation

- MR画像を異なる組織に分離
 - 灰白質 & 白質
 - CSF
- 分離の原理
 - T1画像の信号値は3種類の
 - 異なる成分の正規分布が混ざりあったものである。



Preprocessing for VBM



MRIから得られる灰白質画像を、“あたかも”脳血流画像のように変換し、解析をする。

信号値が高い＝より灰白質がつまっている

脳の機能・形態解析ソフト

1. SPM

SPM by Ashburner J.

2. FSL

SPM 95

3. Brain voyager

→ SPM 96

4. Free surfer etc.

→ SPM 97

→ SPM 99

→ SPM 2

→ SPM 5

- 構造の差異を同定する

- 群間比較、縦断経過の観察

DARTEL Neuroimage

- 脳形態と変数の相関

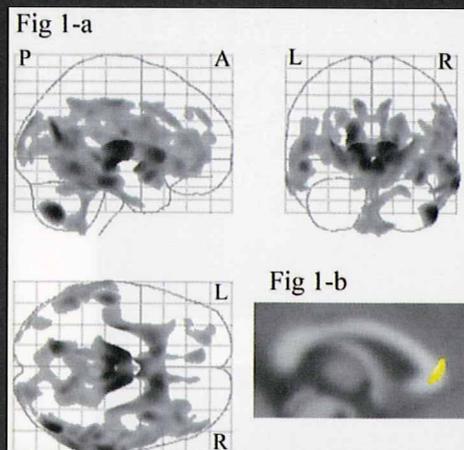
- 疾患の重症度、年齢、心理検査の得点

2007 :

非線形変換のアルゴリズム
1つで今までに無いきれいな
normalizationが可能。

筋ジス患者とコントロールとの脳volume比較

Regions of atrophy for gray matter in myotonic dystrophy patients compared to healthy subjects (two sample t-test, SPM 2). Significant volume losses were detected in the prefrontal cortex, thalamus, striatum, temporal cortex and occipital cortex, but not in the parietal cortex.



画像解析の対象

- T2強調画像での病変体積
- 造影病変体積
- 脳萎縮度 (Voxel-based analysis等)
- Magnetization transfer ratio (MTR) histogram
- MRS (NAA, choline, whole brain NAA)
- FA histogram
- Mean diffusivity (ADC) histogram
- Fiber trackingとの組み合わせ
- その他

29/70

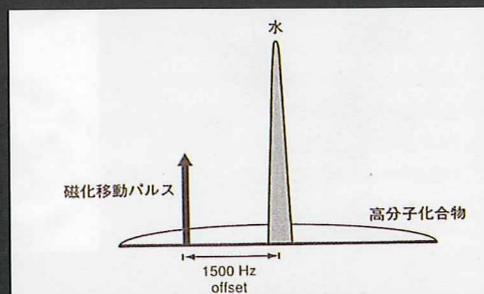
MTR (magnetization transfer ratio磁化移動比)

- 水の共鳴周波数から充分離れて照射されたMTパルスは、広い周波数帯域に存在する短いT2値を持つ高分子化合物内の水分子を飽和させ、その部位のMR信号を減少させる。

$$MTR = (M_0 - M_s) / M_0$$

M_0 : MTパルス印加前

M_s : MTパルス印加後



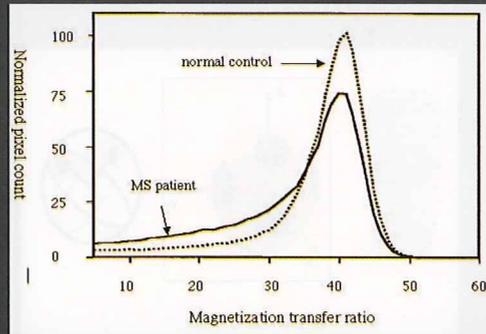
MTR の応用

MTパルスを照射するとMR画像におけるバックグラウンドの組織の信号が抑制されるので、

- MRA; TOFで血管がより強調される
- 造影T1強調像; 造影効果を際立たせる
- 早期の脱髄病変や蛋白変性疾患; 病変部位は、MTパルスによる蛋白-水相互作用は正常組織に比べ抑制されるので、より病変が強調される

- 全脳のMTRをヒストグラムに表すと、MS患者と正常者では、異なったヒストグラムが得られる(van Buchem et al. *AJNR* 1997; 18:1287)
- ヒストグラムのピークの高さは正常白質の量を反映
- ヒストグラムピーク高は、臨床症状(身体障害・心理学的検査)とよく相関する(van Buchem et al. *Neurology* 1998;50:1609)
 - Alzheimer病(*Ann Neurol* 2002;52:62, *Neurology* 2001;57:1135)
 - 外傷(*J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14:176)、
 - SLE (*Radiology* 2002;222:722)、
 - ADEM (*AJNR* 2002;23:267)、
 - 小児の脳発達(*AJNR* 2001;22:762)
 - 加齢性変化(*Radiology* 2003;227:731, *AJNR* 2005;26:725)
 - HIV脳症(*AJNR* 2003;24:82)

Whole brain MTR histogram



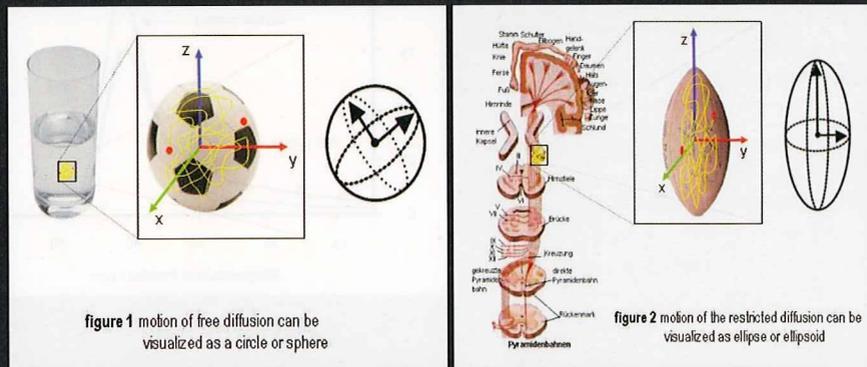
AJNR 1997; 18:1287

画像解析の対象

- T2強調画像での病変体積
- 造影病変体積
- 脳萎縮度 (Voxel-based analysis等)
- Magnetization transfer ratio (MTR) histogram
- MRS (NAA, choline, whole brain NAA)
- FA histogram
- Mean diffusivity (ADC) histogram
- Fiber trackingとの組み合わせ
- その他

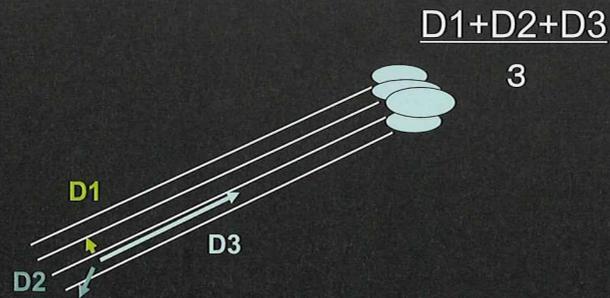
拡散テンソル画像 DTI (diffusion tensor image)

- Brownian motion

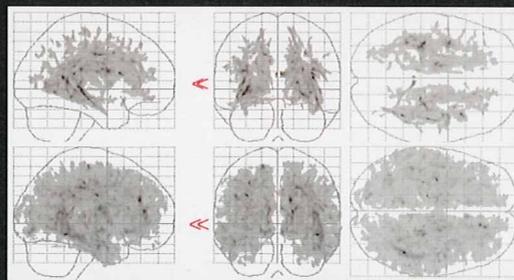
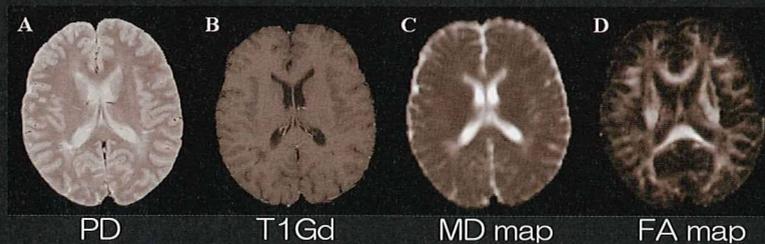


拡散テンソル画像 DTI (diffusion tensor image)

- 異方性FA (fractional anisotropy) = D1、D2、D3など固有ベクトルの総和。
- MD (mean diffusivity=ADC) = 拡散の方向とは無関係に拡散の大きさそのものを表す =



DWI



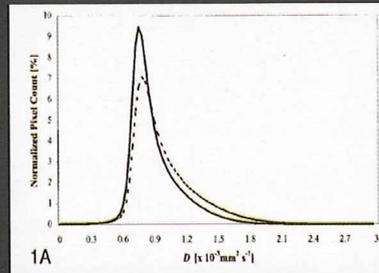
The decreased region of FA value

a seed level of $p < 0.001$
a cluster level $p < 0.05$

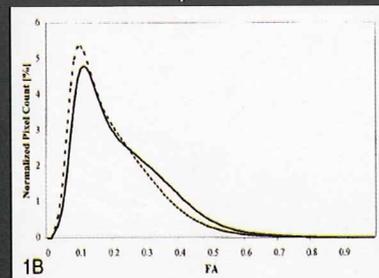
The increased region of MD value

Whole brain diffusion histogram

- ADC (mean diffusivity) histogram
- FA histogram
 - MS
 - Cercignani et al. AJNR 2001; 22:952
 - Rocca et al. J Neurol 2003;250:456
 - ADEM
 - Inglesse et al. AJNR 2002;23:267
 - Aging
 - Rovaris, et al. Radiology 2003;227:731
 - Pfefferbaum et al. MRM 2003;49:953
 - Yoshiura, et al. Acad Radiol 2005;12:268
 - Infarct
 - Buffon et al. JCBFM 2005;25:641
 - HIV encephalopathy
 - Ragin et al. AJNR 2004;25:195
 - Migraine
 - Rocca et al. Stroke 2003;34:665



AJNR 2001; 22:952



1. ルーチンでのMSの撮影法

2. MSの画像解析のいろいろ

3. この研究のMRでの治療評価法

画像解析の対象

- T2強調画像での病変体積
- 造影病変体積
- 脳萎縮度 (Voxel-based analysis等)
- Magnetization transfer ratio (MTR) histogram
- MRS (NAA, choline, whole brain NAA)
- FA histogram
- Mean diffusivity (ADC) histogram
- Fiber trackingとの組み合わせ
- その他

2017/6

白質病変の体積測定

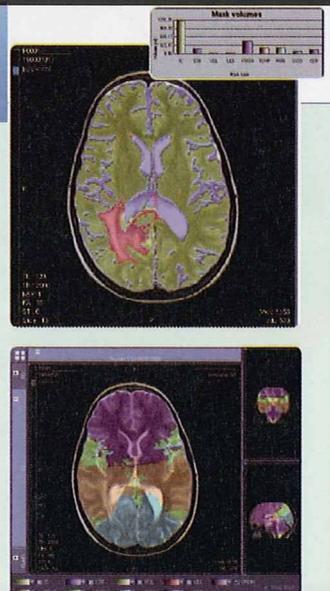
QBrain®

QBrain Benefits

- Automatic segmentation saves time
- Decreases intra- and inter-observer variability
- Provides objective, validated results

QBrain Features

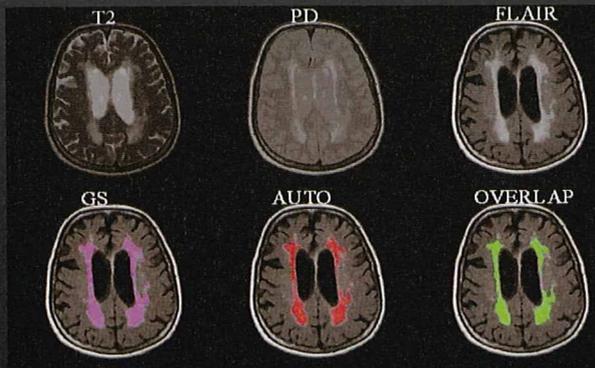
- Guided workflows ensuring ease of use
- Automatic 3D registration
- Automatic segmentation of brain volumes and lesions
- Advanced, time-saving drawing and editing tools
- Marking of regions of interest, such as new lesions
- Accurate calculation of volumes and lesions in the brain
- Multiple time point analysis, enabling quantitative comparison of follow-up studies
- Storage of analyses as DICOM, export as XML
- Export of reports as PDF



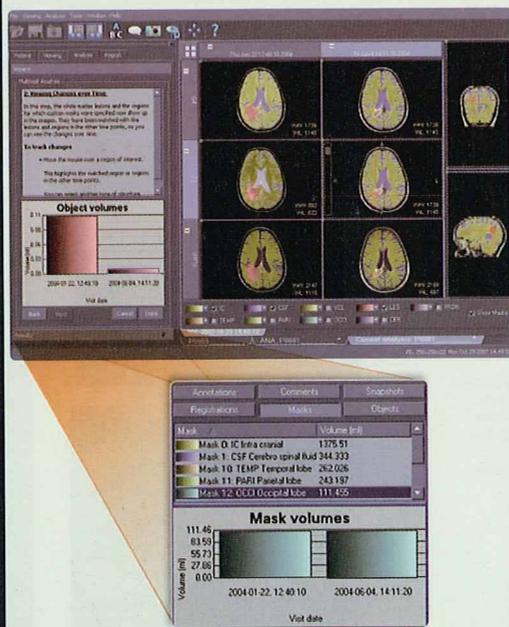
NeuroImage 28 (2005) 607 – 617

Fully automatic segmentation of white matter hyperintensities in MR images of the elderly

F. Admiraal-Behloul,* D.M.J. van den Heuvel, H. Olofsen M.J.P. van Osch, J. van der Grond, M.A. van Buchem, and J.H.C. Reiber
Department of Radiology, C2S, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands



Easy Comparison of Follow-Up Studies



QBrainの特徴

- T2WIの高信号域の体積を自動で測定。
- T2WI、FLAIRの軸位断像が必要。
- 同一患者での経過観察も可能。

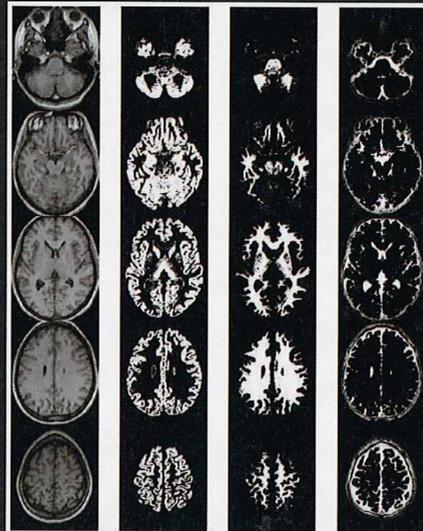
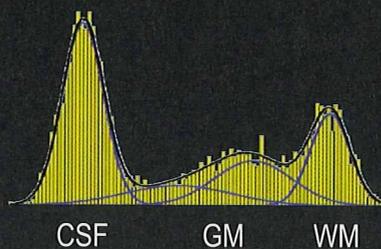
- 再発寛解型MSでの神経保護作用を評価するためのMRIでの評価では、白質や全脳容量より灰白質の容量がもっとも変化しやすいので適している。 JNNP. 2009 Feb 9. 2009 Nov;80(11):1218-23.

MRI acquisition and segmentation

All datasets consisted of two-dimensional T1 weighted spin echo images acquired at 1.5 T. All images had a field of view of 250 mm, matrix of 256x256 and pixel size=0.98x0.98 mm². The RRMS1 and RRMS3 datasets consisted of 44 contiguous axial slices covering the entire brain with a slice thickness of 3 mm. The images were part of a multicentre study in which the allowed ranges of contrast parameters were the following: TR=450-650 ms, TE=10-20 ms. The RRMS2 dataset consisted of 24 contiguous axial slices covering the entire brain with a slice thickness of 5 mm. The images were acquired in San Raffaele hospital using a TR of 768 ms and a TE of 15 ms. SIENAX was used to estimate the three brain volume measurements: normalised GMV, normalised WMV and normalised BPV. SIENAX uses a brain extraction tool to segment brain from non-brain tissue in the head and to estimate the skull surface. Then, the extracted image was segmented into WM, GM and CSF, to estimate the absolute volumes of the tissue compartments.

Segmentation

- MR画像を異なる組織に分離
 - 灰白質&白質
 - CSF
- 分離の原理
 - T1画像の信号値は3種類の
 - 異なる成分の正規分布が混ざりあったものである。



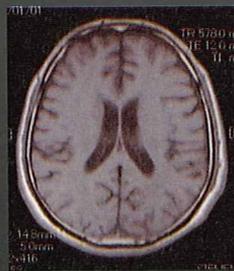
脳の機能・形態解析ソフト

1. SPM
2. FSL
3. Brain voyager
4. Free surfer etc.

3DT1WI MPRAGE
1.2mm thickness



SIENAX?



2DT1WI
5mm thickness

結語

- Qbrainのソフトを使用して、評価判定のお手伝いをする。
- センターで、もし画像解析センターが設立されて、ADNI解析要員を雇用することができるならば、最新の解析手法を用いて、将来MSの画像の研究の先陣を切ることが可能と思われる。



2010年1月21日

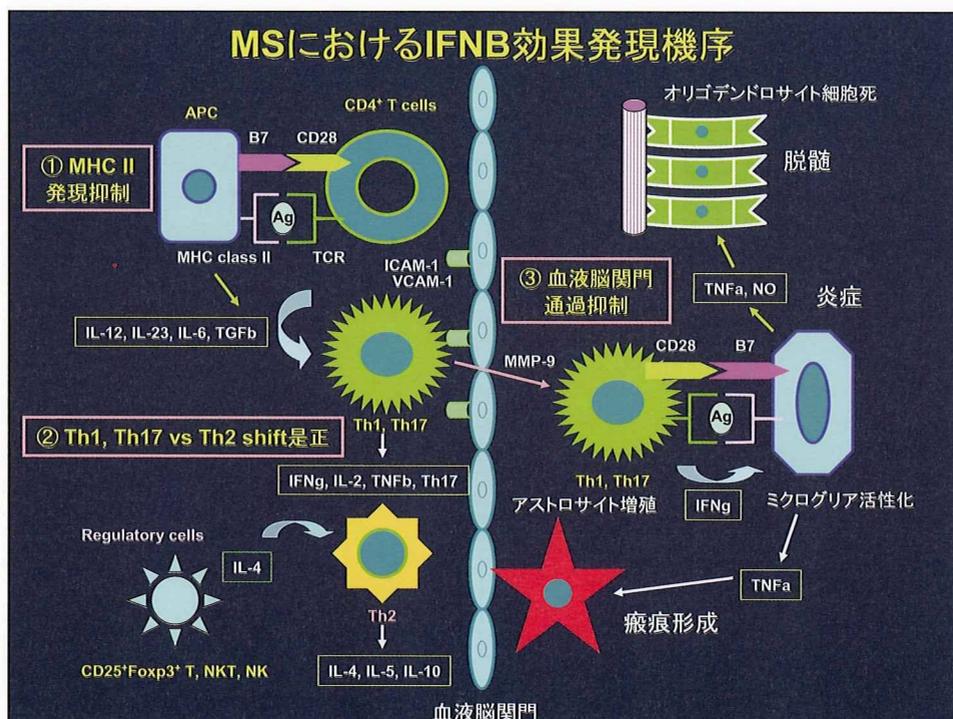
スーパー特区班会議

T細胞活性化に対するIFNβの効果： GEOデータの解析

Gene expression profiling of IFNβ-effects on T-cell activation

佐藤 準一

明治薬科大学バイオインフォマティクス



ポストゲノム時代の創薬研究

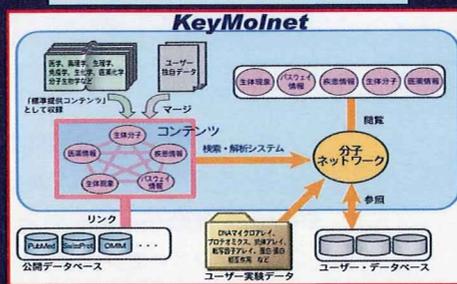
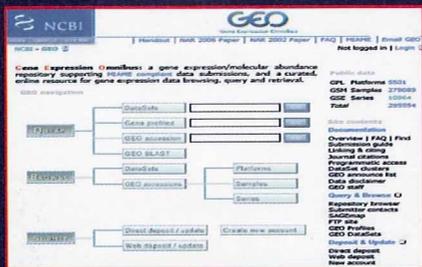
1. 膨大なゲノム情報: データベースの有効活用
2. 網羅的生物情報を活用した新しい研究戦略
3. 全ての生体分子は複雑な分子ネットワークを形成
4. 情報に裏付けされた論理的作業仮説と分子設計
5. 薬剤や疾患の新規標的分子やバイオマーカーの探索

Gene Expression Omnibus (GEO)

KeyMolnet (www.immd.co.jp)

網羅的解析データ
公共データベース

a Tool for Analyzing Molecular Relations
Operating on a Curated Knowledgebase

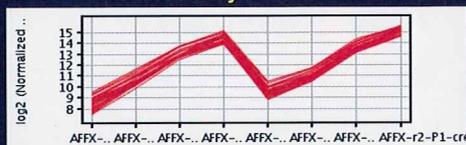


CIS患者末梢血リンパ球トランスクリプトームデータ

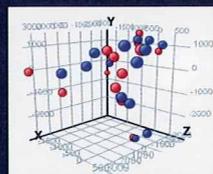
GEO : GSE14386 Zhang et al. J Immunol, 182:3928-36, 2009

- CIS patients with MRI 2 lesions, treatment-free (n = 15) → (n = 14) after QC
- PBMC stimulated by plate-bound anti-CD3 and anti-CD28 mAbs for 24 hours in the serum-free medium with or without 1,000 U/ml IFN β -1a
- Affymetrix GeneChip HG-U133 Plus 2.0 array (39,000 transcripts)
- a Welch two-sample t test
- GeneSpring GX10.0.2: RMA or MAS5 normalization
Paired T-test, Benjamini Hochberg FDR, $p \leq 0.05$; Fold change ≥ 2
- INTERFEROME (www.interferome.org) : IRG lists, promoters
- KeyMolnet (www.immd.co.jp)
- GNF SymAtlas (biogps.gnf.org)

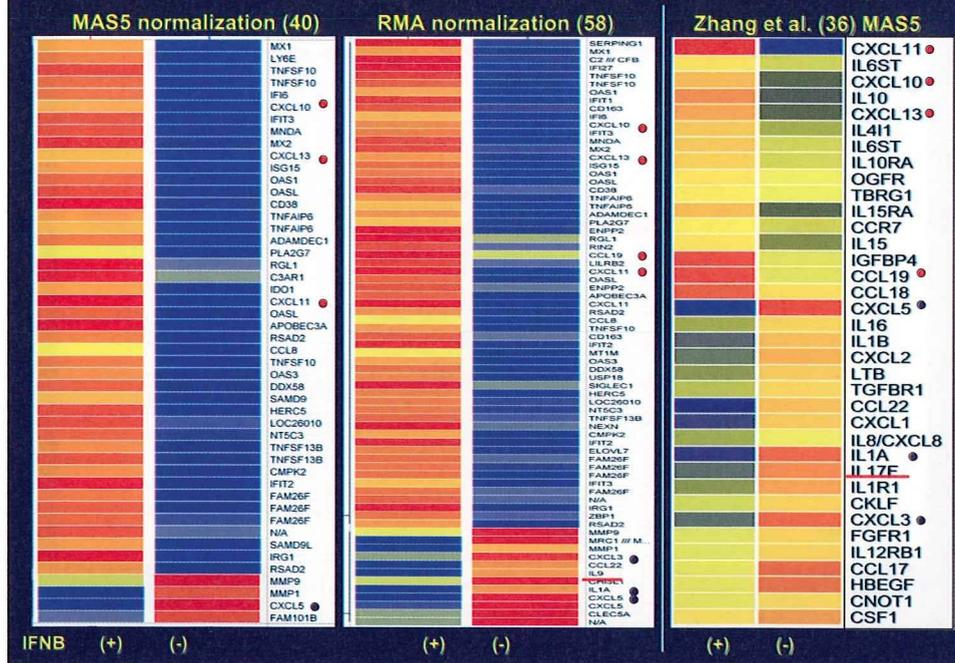
Quality Control



PCA (blue: untreated; red: treated)



Hierarchical Clustering Heat Map (GeneSpring)



Entrez GeneID	Fold Change	Gene Symbol	Overlap with MAS5	INTERFEROME IRG(Type)	ISRE	STAT	IRF	NFKB
6373	8.096138	CXCL 11	Y	Y(1-2)	Y	Y	Y	Y
3429	5.965393	IFIT2	Y	Y(1-2)	Y	Y	Y	Y
3434	3.8773782	IFIT1	Y	Y(1-2)	Y	Y	Y	Y
200315	3.308835	APOBEC3A	Y					
710	3.1044571	SERPING1	Y	Y(1-2)		Y		Y
3433	2.9863205	IFIT2	Y	Y(1-2)				
11274	2.968022	USP1B	Y		Y	Y	Y	Y
629	2.9578424	CFB	Y		Y	Y	Y	Y
730249	2.8971603	IRG1	Y					
5168	2.876597	ENPP2	Y					
91643	2.8394268	RSAD2	Y	Y(1-2)	Y	Y	Y	Y
27299	2.8118875	ADAMDEC1	Y					
4332	2.7635558	MNDA	Y	Y(1)		Y	Y	Y
4938	2.728571	OAS1	Y	Y(1-2)		Y	Y	Y
6614	2.610088	SIGLEC1	Y					
9743	2.6078565	TNFSF10	Y	Y		Y	Y	Y
441168	2.6009846	FAM26F	Y					
3433	2.5998137	IFIT2	Y	Y(1-2)				
3437	2.558451	IFIT3	Y	Y(1-2)	Y	Y	Y	Y
9838	2.5475945	OASL	Y	Y(1-2)	Y	Y	Y	Y
23586	2.4248114	DDX58	Y	Y(1-2)	Y	Y	Y	Y
91624	2.4191918	NEXN	Y					
51191	2.4141314	HERGS	Y	Y(1-2)	Y	Y	Y	Y
9636	2.405012	ISG15	Y	Y(1-2)	Y	Y	Y	Y
4600	2.3609657	MX2	Y	Y(1-2)	Y	Y	Y	Y
952	2.3308659	CD38	Y	Y(1-2)	Y	Y	Y	Y
129607	2.329656	CMPK2	Y	Y		Y	Y	Y
8332	2.30428	CD163	Y					
7130	2.2603915	TNFAIP6	Y					
10288	2.257882	LILRB2	Y	Y(1)		Y		Y
78933	2.224418	ELOVL7	Y					
4940	2.2227726	OAS3	Y	Y(1-2)	Y	Y	Y	Y
4499	2.2209272	MT1M	Y					
54453	2.2073474	RIN2	Y	Y(1-2)				
15151	2.2031093	NT5C3	Y	Y(1)				Y
3627	2.1876068	CXCL 10	Y	Y	Y	Y	Y	Y
6363	2.1816716	CCL 19	Y					
7841	2.1754074	PLA2G7	Y					
4599	2.1654127	MX1	Y	Y(1-2)	Y	Y	Y	Y
23179	2.153466	RGL1	Y					
10673	2.1527755	TNFSF13B	Y	Y(1-2)	Y	Y	Y	Y
2537	2.1354163	IFI6	Y	Y(1-2)	Y	Y	Y	Y
3759	2.126041	KCNJ2	Y	Y	Y	Y	Y	Y
10563	2.1205661	CXCL 13	Y					
26010	2.1059296	LOC26010	Y	Y				
81039	2.0631655	ZBP1	Y					
6355	2.0459619	CCL8	Y	Y(1-2)	Y	Y	Y	Y
6374	4.93119	CXCL5	Y	Y(1)	Y	Y	Y	Y
4360	3.1806405	MRC1	Y					
9966	2.7580967	TNFSF15	Y					
4318	2.4643144	MMP9	Y	Y(1)				Y
23601	2.3459712	CLEC5A	Y					
4312	2.3377943	MMP1	Y					
3552	2.3325033	IL1A	Y	Y(1)		Y	Y	Y
3578	2.2278018	IL9	Y					
6367	2.1467485	CCL22	Y					
1116	2.1120112	CHI3L1	Y					
2921	2.0152957	CXCL3	Y	Y(1)	Y	Y	Y	Y

- 58 IRGs (INTERFEROME)**
- RMA normalization
- 58 IRGs contain ...
- #1. 32 of 40 MAS5-IRGs
 - #2. 47 Up-IRGs
 - #3. 11 Down-IRGs
 - #4. 35 INTERFEROME-IRGs Type I IFN-inducible
 - #5. 30 IRGs with IFNB-responsive promoters