

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）  
（分担）平成25年度 研究報告書

J-ADNI2プレクリニカルAD研究におけるMRI検査（MRIコア）

分担研究者 松田博史 国立精神・神経医療研究センター  
脳病態統合イメージングセンター  
センター長

研究要旨

J-ADNI2プレクリニカルAD研究は、認知機能正常者を対象とし、アミロイドPET検査で陽性の「Preclinical AD」150名と、陰性の「アミロイド陰性健常高齢者」150名の2群にわけて登録する。これらのすべての被験者の脳を継続的に6ヶ月毎にMRIを用いて撮像する。J-ADNI2では、3テスラの高磁場MRIを用いて病理学的変化を忠実に反映する構造的撮像法のみならず、MRIによる機能的撮像法の多施設共同研究のための標準プロトコルおよび品質管理体制を確立した。J-ADNI1からの相違点は次の項目である。3テスラMRIを用いる。GE社製MRIでMPRAGEが使用できなくなり、IRSPGRを使用する。MPRAGE repeatがなくなり、Accelerated MPRAGE/IRSPGRが追加される。

PDWI/T2WI dual echoの代わりにFLAIR, T2\*が撮像される。ファントム撮像は被験者撮像日に1回行われる。被験者撮像毎に行わなくて良い。オプションとして、3Tによるresting state fMRI, Diffusion Tensor Imaging (DTI), 3D Arterial Spin Labeling (ASL)が追加される。J-ADNI2への参加が見込まれる約40の臨床サイトそれぞれについて、MRI装置の情報を収集し、標準化された撮像プロトコルをインストールした。この後、各施設で撮像されたファントムおよびボランティア撮像データの品質管理を1週間間隔で2回行い、施設認定を行った。幾何学的歪みおよび信号値不均一性の補正に関して、1.5テスラで確立した方法を応用することにより3テスラMRIでも良好な補正が可能であった。

**A . 研究目的**

Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)の組織が世界の4極で運営されている。この組織のJ-ADNI2プレクリニカルAD研究は、認知機能正常者を対象とし、アミロイドPET検査で陽性の「Preclinical AD」150名と、陰性の「アミロイド陰性健常高齢者」150名の2群にわけて登録する。これらのすべての被験者の脳を継続的に6ヶ月毎にMRIを用いて撮像する。J-ADNI2では、3テスラの高磁場MRIを用いて病理学的変化を忠実に反映する構造的撮像法のみならず、MRIによる機能的撮像法の多施設共同研究のための標準プロトコルおよび品質管理体制を確立する。これらの結果は今後のADに対する根治療法薬の治験における基準値として用いられる。

**B . 研究方法**

1) 標準撮像法プロトコルおよび品質管理体制の確立

外国メーカー(Siemens, GE, Philips社)製のMRI装置に関してはUS-ADNI2での標準プロトコルを参考に確立する。国内メーカー(東芝)製のMRI装置に関しては、プロトコルを検討中である。オンラインでの品質管理および疾患チェック体制を確立する。

J-ADNI1との相違点は以下のごとくである。

3テスラMRIを用いる。

GE社製MRIでMPRAGEが使用できなくなり、IRSPGRを使用する

MPRAGE repeatがなくなり、Accelerated MPRAGE/IRSPGRが追加される。

PDWI/T2WI dual echoの代わりにFLAIR, T2\*が撮像される。

ファントム撮像は被験者撮像日に1回行われる。被験者撮像毎に行わなくて良い。

オプションとして、3Tによるresting state fMRI, Diffusion Tensor Imaging (DTI), 3D Arterial Spin Labeling (ASL)が追加さ

れる。

## 2) 幾何学的歪み及び信号値不均一性の画像補正法等の確立

3テスラMRIは1.5テスラMRIよりも幾何学的歪み及び信号値不均一性が大きいため、構造的MRIのみならず機能的MRIでもこれらの画像補正が必要となる。すでに1.5テスラMRIで確立した幾何学的歪み補正法の3テスラMRIへの応用について検討する。

## C . 研究結果

### 1) 標準撮像法プロトコルおよび品質管理体制の確立

構造的撮像法に関しては、GEがIRSPGR, その他のベンダーはMPRAGEシーケンスを用いることで標準化した。高速撮像法と通常撮像法の測定精度を比較することにより、撮像時間の短縮化を検討することとした。

機能的撮像法に関しては、SiemensがResting state functional MRI(rs-fMRI), GEがArterial Spin Labeling (ASL), PhilipsがDiffusion Tensor Imaging (DTI)とし、それぞれに撮像法を標準化した。

rs-fMRIでは3mmのスライス厚にて全脳をカバーするとともに、開眼にて十字マークを注視させることにより、覚醒状態を保つようにした。

ASLに関しては、3次元のpseudo-continuous法により全脳の脳血流画像を5分以内に撮像することとした。

DTIに関しては2mmのスライス厚にて全脳をカバーし、傾斜をつけない撮像法として装置間差を減少させることとした。

上記の撮像法の手順書を作成し、撮像プロトコルは電子ファイルとして参加施設に配布、インストールを行った。

施設認定作業を以下の流れで行った。既に12施設で認定が終了した。

各施設でのMRI撮像の実施に関する調査を行う。内容は、現有するMRI装置の型名、ソフトウェアバージョン、可能なオプション画像、頭部受信コイルの種類などである。上記の調査に基づきMRIコアからMRI検査の実施に関する条件通知を各施設に対して行う。

各施設は上記の通知書に記載されている撮像条件を確認した後、施設認定時のMRI検査を、ファントムおよびボランティアに対して行う。アップロードされた1回目の撮像データの品質管理をMRIコアが行い、合格であれば、2回目の撮像を1週間後に行う。アップロードされた2回目の撮像データに対しても品質管理を行い、合格であれば、施設認定証を各施設に発行する。

施設認定時の撮像プロトコルは以下のごとくである。すべて、角度をつけない撮像とする。

### 1回目

ファントム撮像

- 1) 位置決め画像
- 2) Sagittal MPRAGE/IRSPGR
- 3) Accelerated Sagittal MPRAGE/ IRSPGR
- 4) Coronal MPRAGE/IRSPGR
- 5) Axial FLAIR
- 6) Axial T2\*
- 7) Option (実施対象装置のみ)

- Resting State fMRI (Siemens)
- DTI Scan (Philips)

ボランティア撮像

- 1) 位置決め画像
- 2) Sagittal MPRAGE/IRSPGR
- 3) Accelerated Sagittal MPRAGE/ IRSPGR
- 4) Axial FLAIR
- 5) Axial T2\*
- 6) Option (実施対象装置のみ)

- Resting State fMRI (Siemens)
- ASL Perfusion (GE)
- DTI Scan (Philips)

### 2回目

ファントム撮像

- 1) 位置決め画像
- 2) Sagittal MPRAGE/IRSPGR
- 3) Accelerated Sagittal MPRAGE/IRSPGR
- 4) Option (実施対象装置のみ)

- Resting State fMRI (Siemens)
- DTI Scan (Philips)

ボランティア撮像

- 1) 位置決め画像
- 2) Sagittal MPRAGE/IRSPGR
- 3) Accelerated Sagittal MPRAGE/IRSPGR

- 4) Axial FLAIR
- 5) Axial T2\*
- 6) Option (実施対象装置のみ)
  - Resting State fMRI (Siemens)
  - ASL Perfusion (GE)
  - DTI Scan (Philips)

## 2) 幾何学的歪み及び信号値不均一性の画像補正法等の確立

1.5Tesla MRIよりも幾何学的歪み及び信号値不均一性が強い3 Tesla MRI装置により得られた画像に対して、既に確立したファントムを用いた補正を行い、測定精度の再現性を検証した。その結果、補正により1.5T MRIと同程度の再現性を確保できた。ファントムによる歪み補正法は世界に先駆けて開発したものであり、論文発表を行った。

J-ADNI2での3T MRIの診断能を検討するために、J-ADNI1で同時期に同じ対象者で撮像された1.5Tと3T MRIデータを解析したところ、1.5Tと3Tデータは同程度の診断能を有することを確認した。

rs-fMRIにはField Map撮像の追加を行い、Echo Planar Imagingによる歪みを補正することとした。

ASLに関しては、Post Label Delay時間を2種類設定し、高齢者での通過時間の遅延に対処することとした。

DTIに関しては、2mmスライス厚での30から32軸撮像とし、テンソル測定精度を向上させることとした。

根治治療薬の効果によりアルツハイマー病において海馬萎縮を1年間で25%改善する場合の最低限のサンプルサイズを求めた場合、幾何学的歪み補正により255人から148人に減らせることを確認した。歪み補正がサンプルサイズの縮小に貢献することを世界に先駆けて証明した。

J-ADNI2での発病前アルツハイマー病とみなされる高齢健常者での縦断的観察研究の予備検討を行った。J-ADNI1の高齢健常者においてアポリポ蛋白Eε4キャリア群とノンキャリア群を縦断的に比較したところ、後部帯状回においてキャリア群での萎縮がノンキャリア群に比べて早いことが確認された。MRIによる体積測定が、発病前アルツハイマー病とみなされる対象者での微細な構造変化を捉えうることを実証した。

構造的データに関して、FreeSurferを用いて得

られる横断的体積および皮質厚データおよびlongitudinal streamによる縦断的体積変化率および皮質厚変化率の多次元解析を行うべく基礎的な検討を行った(補足資料)。FreeSurferによる領域の自動抽出法と用手法での比較を行いほぼ同程度の精度が得られることが確認された。

FreeSurferの演算時間が長く実用的な処理が困難であるため、演算時間短縮を目指した技術的な解析を行い、並列処理技術、分散処理技術などを活用するなどの方法を検討した。

構造的データの多元的解析のために解析アルゴリズムの概念設計と基礎的検討を行った。

## D . 考察・結論

J-ADNI2プレクリニカルAD研究はすでに一部でスタートし、われわれの構築したMRI検査の仕組みが順調に稼働している。US-ADNIとオプション撮像のベンダーが異なっているが(US-ADNIではrs-fMRIがPhilips, ASLがSiemens, DTIがGE)、本邦での各機種稼働状況と研究者の専門性を鑑みて検討した結果である。

## E . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Matsuda H. Voxel-based morphometry of brain MRI in normal aging and Alzheimer's disease. *Aging Dis.* 2013 ;4:29-37.
- 2) Shigemoto Y, Matsuda H, Kamiya K, Maikusa N, Nakata Y, Ito K, Ota M, Matsunaga N, Sato N: In vivo evaluation of gray and white matter volume loss in the parkinsonian variant of multiple system atrophy using SPM8 plus DARTEL for VBM. *NeuroImage: Clinical* 2013;2 :491-496
- 3) Nakatsuka T, Imabayashi E, Matsuda H, Sakakibara R, Inaoka T, Terada H. Discrimination of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using voxel-based morphometry of white matter by statistical parametric mapping 8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated Lie algebra. *Neuroradiology.* 2013 ;55:559-566.
- 4) Maikusa N, Yamashita F, Tanaka K, Abe O,

Kawaguchi A, Kabasawa H, Chiba S, Kasahara A, Kobayashi N, Yuasa T, Sato N, Matsuda H, Iwatsubo T, J-ADNI: Improved volumetric measurement of brain structure with a distortion correction procedure using an ADNI phantom. *Med Phys* 2013 ;40: 062303.

- 5) Imabayashi E, Matsuda H, Tabira T, Arima K, Araki N, Ishii K, Yamashita F, Iwatsubo T, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Comparison between brain CT and MRI for voxel-based morphometry of Alzheimer's disease. *Brain and Behavior* 2013;3:487-493
- 6) 松田博史.VSRAD®.精神科領域における最近のMRIの進歩.精神科2013;22:363-369.
- 7) 松田博史.MRIによる脳容積測定.映像情報メディアカル 2013; 45:505-509.
- 8) 松田博史.認知症の画像診断における海馬. *Clinical Neuroscience* 2013;31:1432-1434.
- 9) 松田博史.MRI-VBMの臨床応用. *Pharma Medica* 2014;32:19-22.

## 2. 学会発表

- 1) 松田博史、舞草伯秀、藤島基宣、千田哲子、桑野良三、石井賢二、岩坪 威。健常者でのアポリポ蛋白E ε4保因者と非保因者のMRIによる縦断的評価; J-ADNI研究。第72回日本医学放射線学会総会、平成25年4月14日、横浜
- 2) 今林悦子、松田博史、久慈一英、瀬戸 陽、島野靖正。Alzheimer病における脳糖代謝の経時的変化について。第72回日本医学放射線学会総会、平成25年4月12日、横浜
- 3) Imabayashi E, Matsuda H, Kuji I, Ito K, Ishii K, Soma T, Iwatsubo T. One-year reduction of glucose metabolism in the olfactory tract in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Association International Conference*, July 16, 2013, Boston
- 4) Fujishima M, Yamashita F, Matsuda H, Maikusa N, Chida N, Iwatsubo T. Machine-learning classification of MR scans in Alzheimer's disease based on tensor-based morphometry. *Alzheimer's*

*Association International Conference* 2013, July 15 2013, Boston

- 5) Matsuda H, Fushishima M, Maikusa N, Chida N, Kuwano R, Iwatsubo T. Effect of Apolipoprotein E-ε 4 status on brain atrophy in 1-year repeat MRI data form cognitively normal individuals. *Alzheimer's Association International Conference* 2013, July 15, 2013, Boston
- 6) Maikusa N, Fujishima M, Chida M, Matsuda H, Sato N, Iwatsubo T. Effect of a phantom-based distortion correction of MRI for assessment of Alzheimer's disease using a tensor-based morphometry. *Alzheimer's Association International Conference* 2013, July 15, 2013, Boston
- 7) 後藤政美、阿部 修、青木茂樹、林 直人、宮地利明、高尾英正、岩坪 威、松田博史、森 壘、國松 聡、井野賢司、矢野敬一、大友 邦。アトラス法を用いた灰白質容積計測における装置依存性の改善：DARTELとstandard normalizationの比較  
第41回日本磁気共鳴医学会、2013年9月19日、徳島
- 8) 藤島基宣、舞草伯秀、松田博史、岩坪 威  
海馬自動セグメンテーション3法の精度比較と機械学習を用いたエラー検出・訂正による精度向上。第41回日本磁気共鳴医学会、2013年9月19日、徳島
- 9) 松田博史、大場 洋、神田知紀、豊田圭子、古井 滋、相馬 努。ASLによる脳賦活解析におけるDARTEL処理の有用性。第41回日本磁気共鳴医学会、2013年9月19日、徳島
- 10) 松田博史。パネルディスカッション1。ここが知りたい認知症の画像診断。MRIの画像統計解析—正しい使い方とピットフォール、第49回日本医学放射線学会秋季臨床大会、2013年10月13日、名古屋
- 11) 松田博史、今林悦子、相馬努。  
アルツハイマー病における脳血流SPECTの画像統計解析におけるDARTEL処理の有用性。第53回日本核医学会総会、平成25年11月8～10日、福岡
- 12) 今林悦子、松田博史、相馬 努、久慈一英、

瀬戸 陽、島野 靖正 .DARTEL による Alzheimer病における脳糖代謝分布の経時的変化について。第53回日本核医学会総会、平成25年11月8～10日、福岡

- 13) 今林悦子、松田博史、相馬 努、坂田宗之、久慈一英、石井賢二.eZISを用いたZスコア画像による11C-PiB-PET集積についての検討。第53回日本核医学会総会、平成25年11月8～10日、福岡
- 14) 松田博史、舞草伯秀、藤島基宣、千田哲子、岩坪 威. 1.5Tと3.0T装置による3D脳MRIのVBM解析結果の比較. 第32回日本認知症学会学術集会、平成25年11月9日、松本
- 15) Matsuda H. MRI research in J-ADNI project. 2<sup>nd</sup> International Joint Symposium

“ Ultra High Field-MRI ” Nov.14, 2013, Tokyo

#### **F . 知的財産権の出願・登録状況**

( 予定を含む。)

- 1.特許取得  
なし
- 2.実用新案登録  
なし
- 3.その他  
なし