

MRIで認知症を予防する

熊本大学 大学院生命科学研究部

先端生命医療科学部門 医療技術科学分野

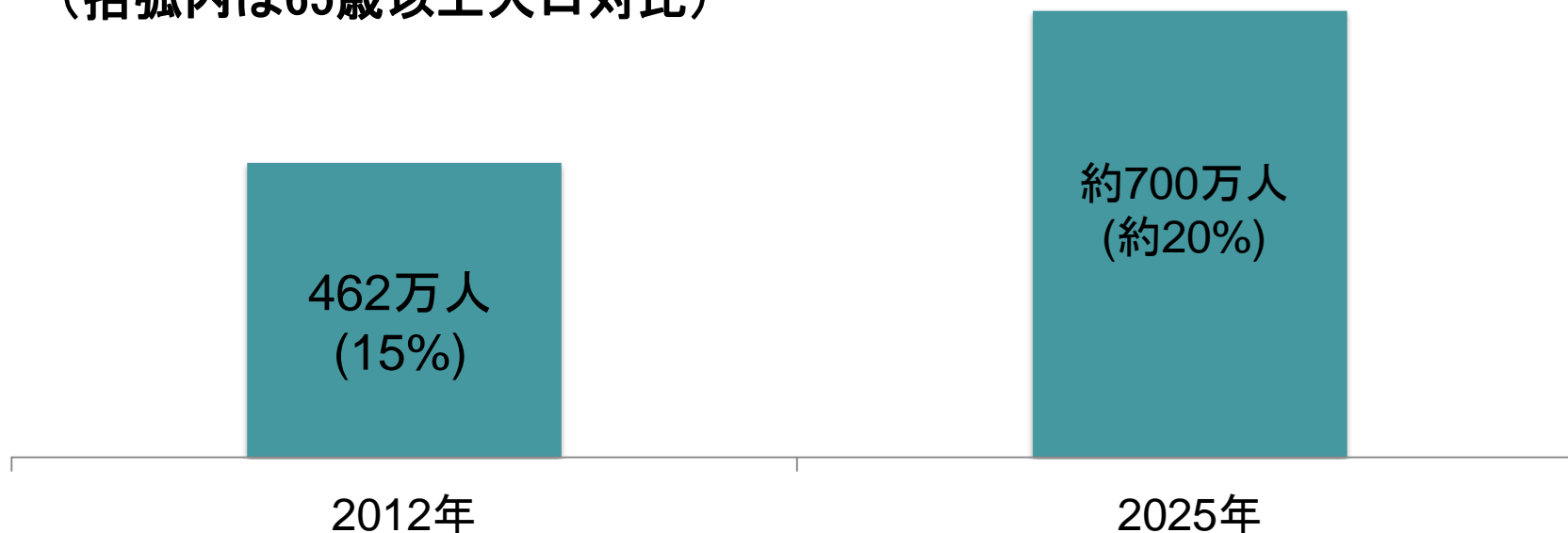
准教授 米田 哲也

令和2年9月24日

背景

認知症高齢者の推計

(括弧内は65歳以上人口対比)



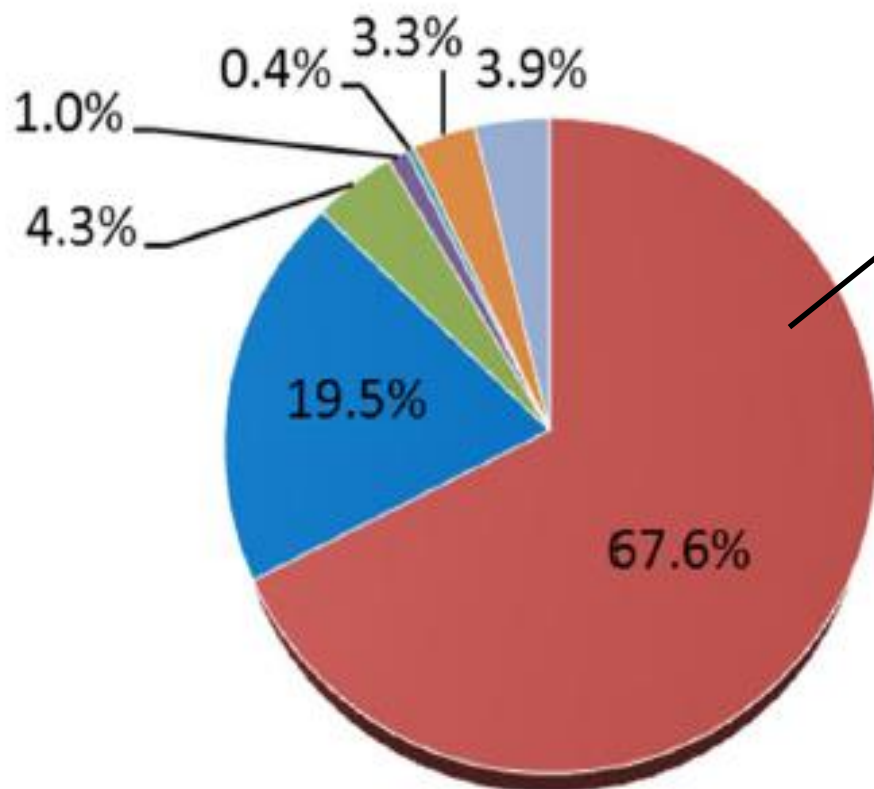
厚生労働省資料

※「日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究」(平成26年度厚生労働科学研究費補助金特別研究事業 九州大学 二宮教授)による速報値

2030年には1000万人にも達すると推計されている！

認知症の6割以上はアルツハイマー病 (AD)

➡ アルツハイマー病の抑制
が認知症抑制の鍵



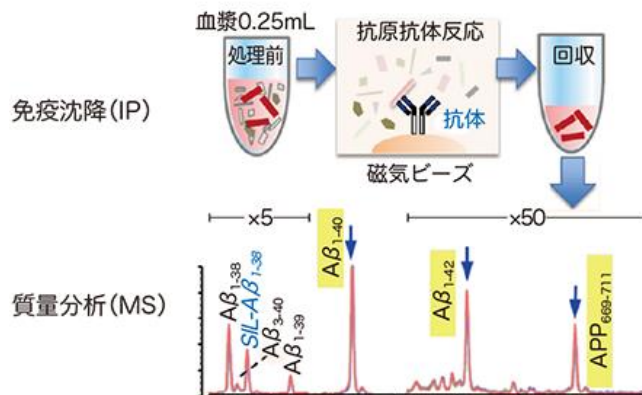
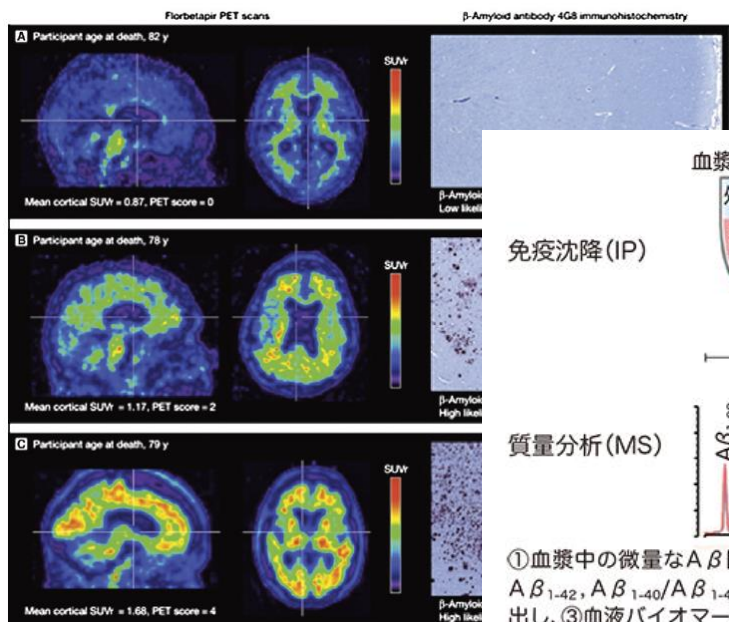
■ アルツハイマー型

◆ 脳内にたまった異常なアミロイド蛋白質により神経細胞が破壊され、脳に萎縮が起こります。

【症状】

昔のことはよく覚えていますが、最近のことは忘れてしまいます。軽度の物忘れから徐々に進行し、やがて時間や場所の感覚がなくなっていくます。

従来技術の利点欠点



①血漿中の微量なAβ関連ペプチドを測定し、②これらのペプチドの比($APP_{669-711}/A\beta_{1-42}$, $A\beta_{1-40}/A\beta_{1-42}$)を数学的に組み合わせて、composite biomarker(CB)値を算出し、③血液バイオマーカー値を得ます。

国立長寿医療研究センターHP

Petrella JR. Radiology 2013;269(3):671-691.

陽電子断層画像化法(PET)

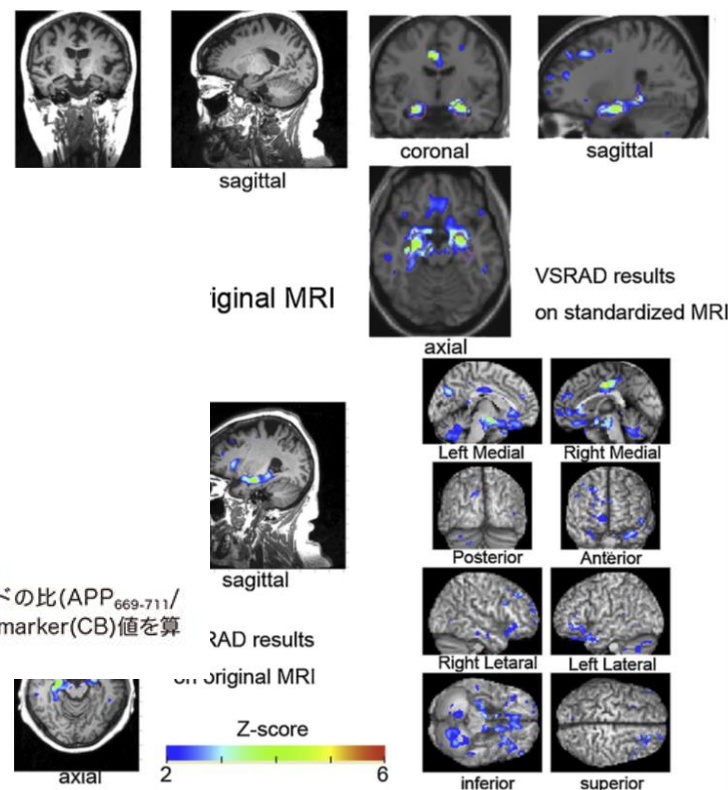
高感度にアミロイドを測定

- 検査費用が高額(>30万円)
- 検査場所がMRIの1/10以下
- 拘束時間が無い(> 3h)

血液バイオマーカー

簡便に測定可能

- さらに高額(> 100万?)
- アミロイド蓄積部位がわからない



Matsuda H., Ageing Res Rev 2016;30:17-24.

微小な脳体積変化も評価できる
MRIを用いた検査

- 萎縮を見るので、見つけたときには不可逆な状態に

従来技術の限界

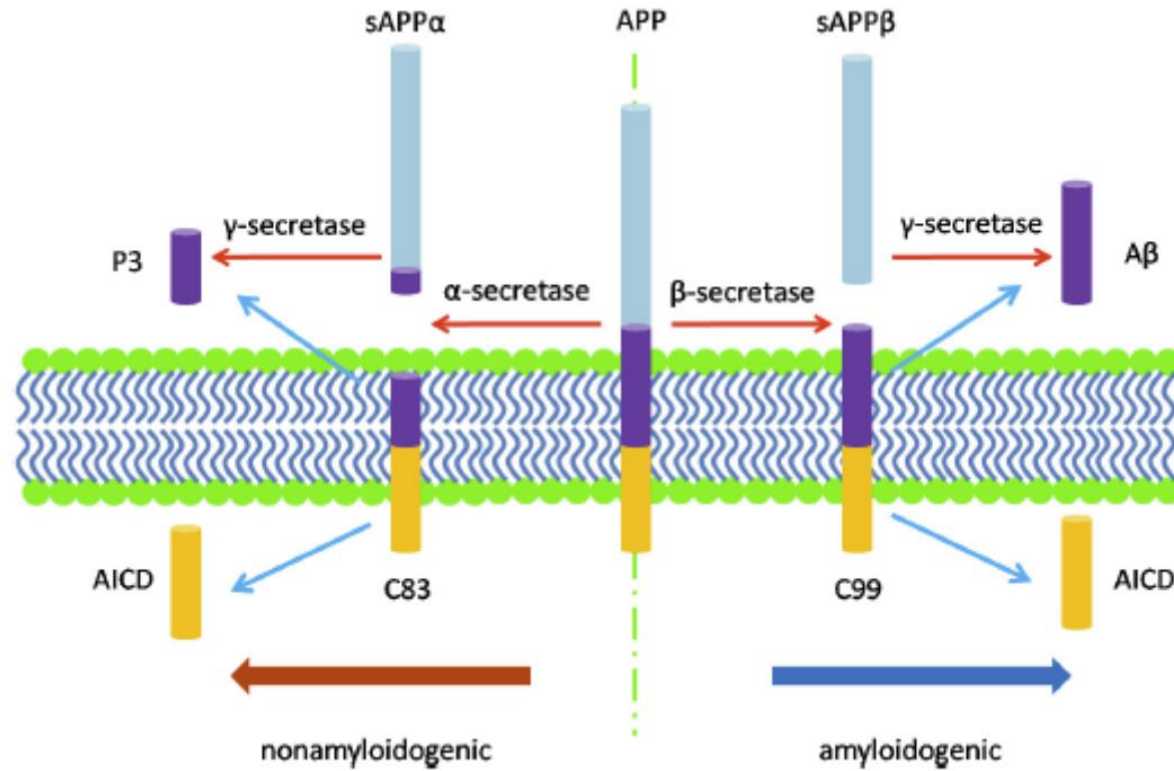
臨床用MRIを用いてアミロイド蓄積を可視化する、もしくは定量評価する方法はない

理由: APの大きさは0.2mm以下

⇒ MRIの空間分解能は0.5mm程度

研究用超高磁場MRIでも観測するために
数時間必要

アミロイドをMRIで検出するポイント1

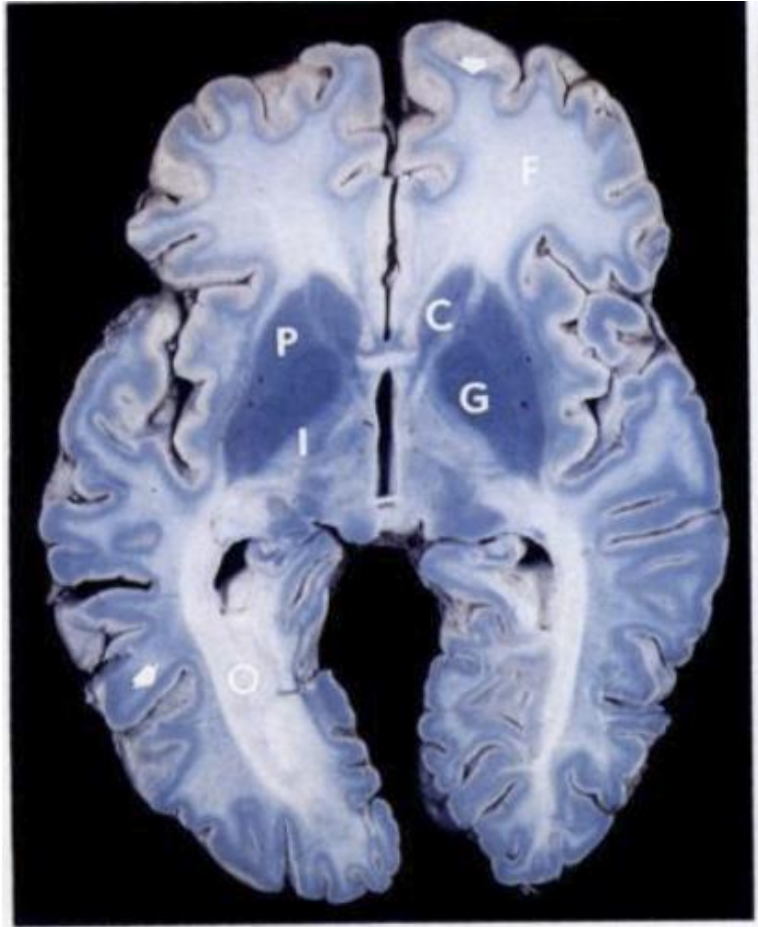


Chen XQ, Mizukiy WC. *Front Neurosci* 2019;13:459.

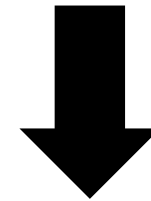
アミロイドは集積すると、鉄(Fe)が集積する
⇒MRIでこの鉄を観測すればアミロイド集積を観測可能

アミロイドをMRIで検出するポイント2

加齢鉄



人の脳には、かならず加齢に伴って鉄が蓄積する



加齢鉄とアミロイド内の鉄を区分しなければならない！

B.Drayer et al., AJR 147:103-110, 1986

本技術の概要

磁気共鳴画像装置で得られた位相画像情報から、アミロイドに付随する鉄を特定し、脳内に蓄積するアミロイド量を定量的・定性的に検出する。

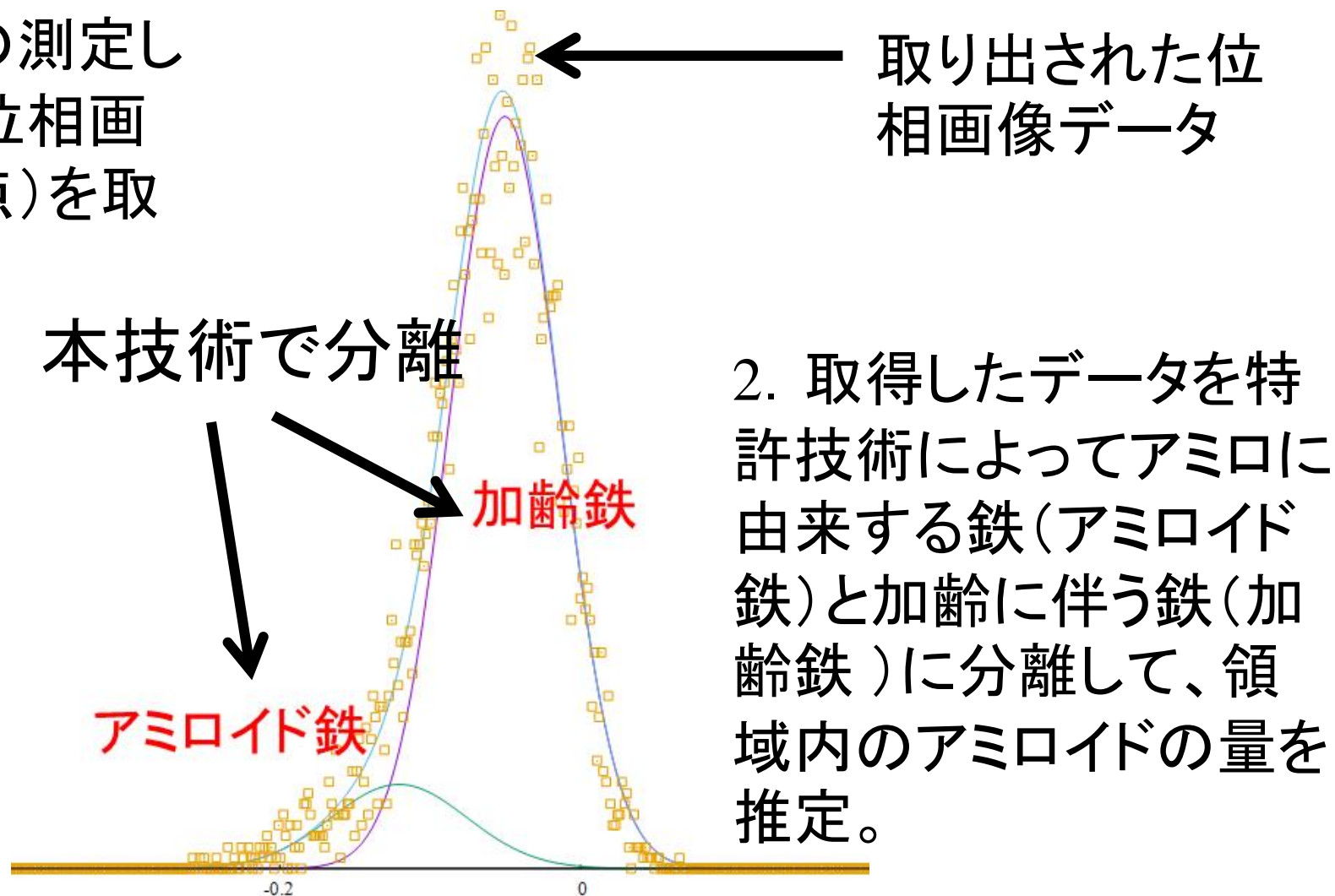
使用する機材等：臨床用MRI, MRI位相画像情報



原則、追加の機材は不要

技術概要

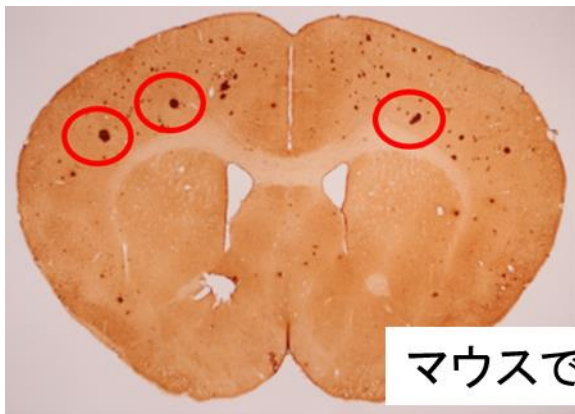
1. 位相画像上の測定したい部位から、位相画像データ(図中点)を取得する。



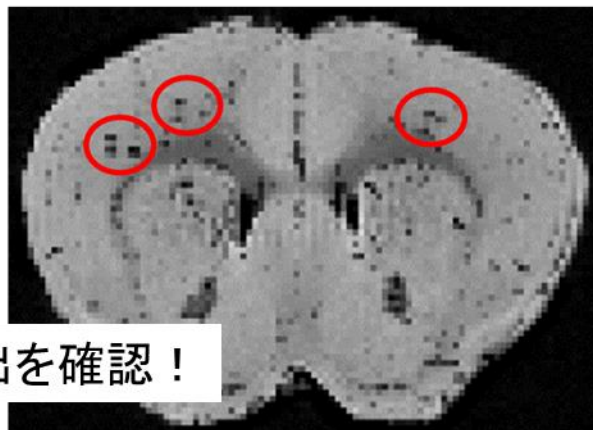
新技術の特徴・従来技術との比較

- MRIを用いて脳内のアミロイド沈着を直接検出する方法はないため、新技術と言ってよい
- アミロイドを検出する技術はPETがあるが被ばくと費用が問題
- PET以外にも、血液や脳脊髄液からアミロイドを取り出す方法はあるが、脳内の位置を特定できないため、認知機能障害(脳へのダメージ)を評価しにくい

実施例



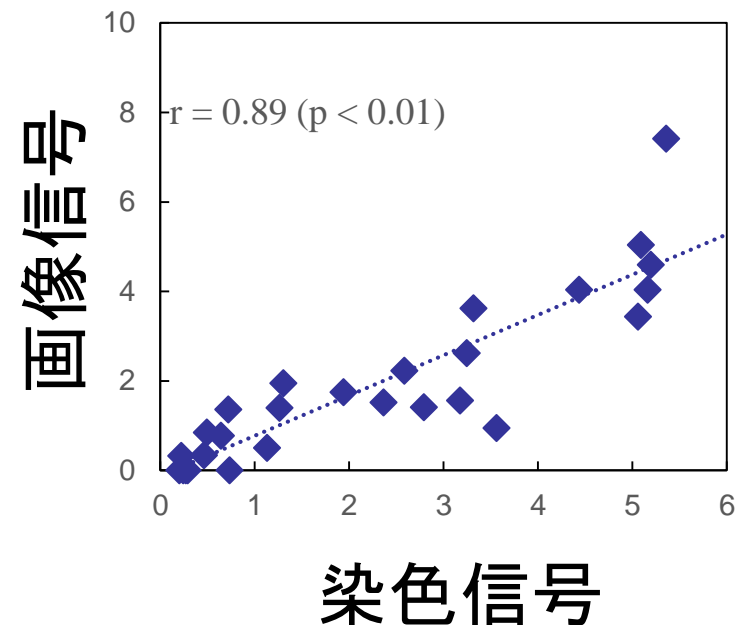
マウスで検出を確認!



アミロイド染色

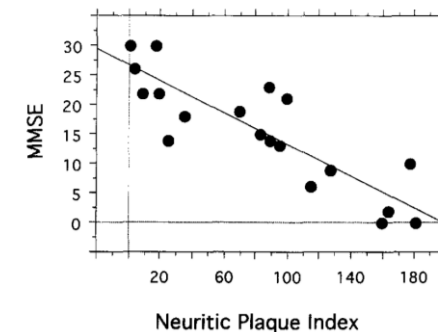
本技術による検出

スライスの厚さが異なるため見かけ上異なるが、体積中のアミロイド集積の数は高い相関で比例している
⇒正しくアミロイド蓄積を定性評価可能

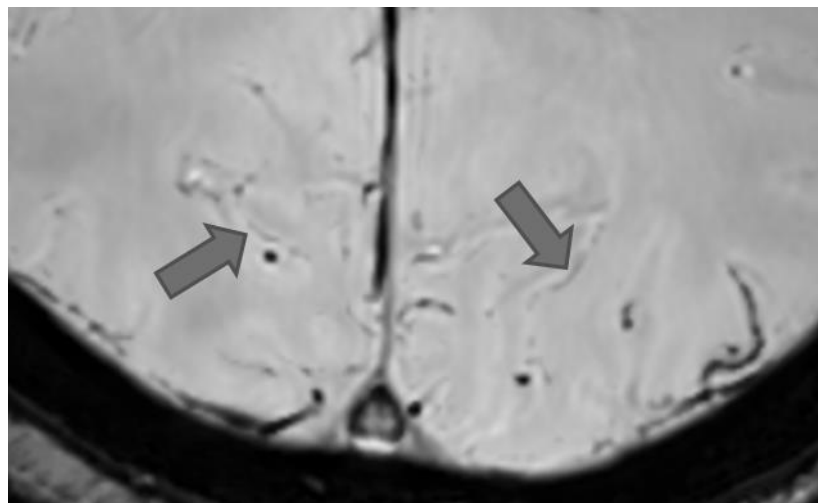


画像上の信号は染色信号と高く相関している

実施例



Cummings B.J., et al., Neurobiol Aging. 1996 Nov-Dec; 17 (6) : 921-33.

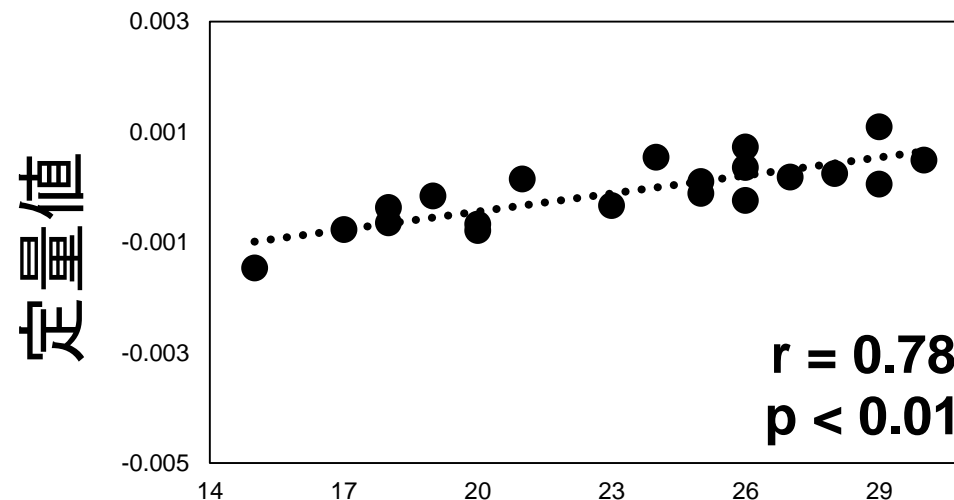


人によるアミロイド検出例

Tateishi et al., MRMS, 2018

矢印がアミロイド蓄積と考えられる部分。より黒い部分は、血管である。

撮像時間 < 5 min



認知機能指標 (MMSE)

Indo et al., ECR 2019

本技術で提供されるアミロイド蓄積を反映する定量値は、認知機能と高く相関している。これはCummingsらの結果を再現している。

想定される用途

- 認知症発症前検診への活用(リスク評価)
- 認知症診断
- アミロイドに関連する認知症薬剤の効果判定への利用(治験時のコストが大幅に低減)

実用化に向けた課題

- 臨床指標のうちMMSEと相関するデータを提供可能であるが、その他の臨床指標との関連を明らかにする必要がある。
- 非線形解析の必要があるため、より簡便なモデルや解析法を開発する(開発案有り)
- ソフトウェアのパッケージ化が必要。
- クラウドなどを利用した技術提供を見据えて、クラウド方面の知見が必要

企業への期待

- ソフトウェアのパッケージ化
- 本技術による認知症リスクアセスメント後に、運動療法や食事療法を連携して検討していただける企業を求めています
- 創薬での利用を考えている製薬会社の利用を期待しています。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 画像処理方法、画像処理装置、プログラム及び記録媒体
- 出願番号 : 特願2020-037332
- 出願人 : 国立大学法人熊本大学
- 発明者 : 米田 哲也

- 他関連特許

PCT/JP2009/070763 (日本*、米国*、欧州)

PCT/JP2012/074701 (日本*、米国*、欧州、中国*、韓国*、オーストラリア*)

*は登録済み

お問い合わせ先

熊本大学

熊本創生推進機構 イノベーション推進部門

研究コーディネーター 日高 悠希

TEL 096-342-3246

FAX 096-342-3300

e-mail liaison@jimu.kumamoto-u.ac.jp