

水俣病患者の脳構造・機能の画像解析研究

主任研究者 平井 俊範

熊本大学大学院生命科学研究部放射線診断学講座 教授

研究要旨

水俣病は客観的な診断法の確立が課題となっている。本研究班では、頭部 MRI データを用いて水俣病患者群とコントロール群の間で画像統計解析を行い、水俣病患者の脳構造・機能の変化を評価した。拡散テンソル指標を用いた機械学習の解析から、水俣病の慢性期患者のどの群においても広範な白質線維の障害が起きていることが示唆された。また小脳に特化した精密な小脳容積の定量解析で亜型ごとに小脳の異なる部位に萎縮が認められた。安静時 fMRI を用いた機能的結合解析から、水俣病の慢性期患者は脳の機能的結合度に多様な変化があり、Heschl 回（一次聴覚野）をハブとする神経ネットワークの効率の低下がみられた。

キーワード：水俣病、MRI、画像統計解析、機械学習、安静時fMRI

I 研究目的

水俣病問題は公式確認から 68 年が経過しているが、いまだ最終解決に至っていない。このような中、病像の全容を解明するために不知火海沿岸の住民健康調査を実施すべきとの声が挙がっている。しかしながら、これまで確立している診察手法では、68 年を経過した現在において、認められる症候が当時のメチル水銀によるものなのかどうかを判断することは極めて困難であり、住民健康調査の実効性に疑問を生ずることになる。また、平成 21 年に成立した水俣病被害者の救済及び水俣病問題の解決に関する特別措置法（平成 21 年法律第 81 号）において、政府は健康調査研究を行うこととされており、さらに、そのためには、メチル水銀が人の健康に与える影響を把握する調査の手法の開発を図ることとされており、まずは手法開発を進めることが法的にも求められている。

以前本研究班で行った全脳を用いた SPM による voxel-based morphometry (VBM) 解析にて、水俣病患者群はコントロール群と比べて、小脳、視床、烏距溝周囲の灰白質で有意な萎縮がみられることを明らかにした (Hirai T, et al. Brain Res. 2023;1805:148278)。しかし、水俣病患者の脳 MRI の拡散テンソル指標を用いて白質線維の異常を検討した報告はなく、そのデータを機械学習にて診断能を検討した研究もみられない。そこで本研究の第一の目的は、現在まで行ってきた脳 MRI の拡散テンソルデータを用い患者群の白質変化を明らかにし、機械学習を用いて水俣病を診断するのに最もよい指標を明らかにすることである。また、先行研究で小脳の形態変化は多くの水俣病患者に観察されたが、小脳のどの部位が侵されやすいのか、患者の亜型による形態の相違があるのかは不明である。そこで本研究

の第二の目的は、最近開発された小脳の自動容積推定ソフト (ACAPULCO) を用いて、水俣病患者の小脳の部位別・患者亜型別の形態変化を明らかにすることである。そして、本研究の第三の目的は、水俣病における安静時 functional MRI (fMRI) に関する報告はないため、安静時 fMRI を用いて水俣病の安静時脳機能ネットワークを明らかにすることである。

II 対象と方法

1. 拡散テンソル指標の機械学習解析

2014 年 10 月から 2021 年 8 月までの間に脳 MRI が撮影された水俣病 30 例 (成人型 10 例, 小児型 10 例, 胎児型 10 例) および年齢をマッチさせた健常コントロール 105 例を対象とした。コントロールは一般的に水俣病を発生しないと考えられる地区として熊本県の山間地である上益城郡の住民のうち 50 歳以上の高齢者を水俣病症例と年齢・性別をマッチするようにリクルートした。

患者およびコントロールの全例において国立水俣病総合研究センターの 3T MRI (Discovery MR 750; GE healthcare, Milwaukee, WI, USA) を用いた撮影した。拡散強調画像 (2D-EPI) の撮像条件は、TR/TE = 8000/88 ms, flip angle = 90°, matrix = 256×256, FOV = 240×240 mm², slice thickness = 3 mm, gap = 0 mm, number of slices = 47, b-value, 0, 1000 s/mm² (各 1 軸, 15 軸) であった。3D-T1 強調画像 (SPGR) の撮像パラメータは、TR/TE = 12.30/5.20 ms, flip angle = 15°, matrix = 256×256, FOV = 250×250 mm², slice thickness = 1.2 mm, slice gap = -0.6 mm [overlapping slices], number of slices = 312 であった。

拡散テンソルは tract-based spatial statistics (TBSS) 解析で、HarvardOxford-cortical/subcortical atlas を用いて 63 の関心領域にて局所拡散指標 (AD: axial diffusivity, RD: radial diffusivity, MD: mean diffusivity, FA: fractional anisotropy) を評価した。これらの特徴量を、ランダムフォレスト (RF) による機械学習を行った。診断能は Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析による Area Under the Curve (AUC) を用いて評価し、95%信頼区間を算出した。

2. 小脳容積の定量解析

2014 年 10 月から 2021 年 8 月までの間に脳 MRI が撮影された水俣病 30 例 (成人型 10 例, 小児型 10 例, 胎児型 10 例) および年齢をマッチさせた健常コントロール 105 例を対象とした。コントロールは一般的に水俣病を発生しないと考えられる地区として熊本県の山間地である上益城郡の住民のうち 50 歳以上の高齢者を水俣病症例と年齢・性別をマッチするようにリクルートした。

国立水俣病総合研究センターの 3T MRI 装置 (Discovery MR 750; GE healthcare, Milwaukee, WI, USA) を使用した。撮像条件を下記に示す。3D-T1 強調画像 (SPGR) の撮像条件は 1. と同じであった。

解析は U-Net をベースとした小脳の自動容積推定ソフトである Automatic cerebellum anatomical parcellation using U-Net with locally constrained optimization (ACAPULCO) (Han S, et al, NeuroImage. 2020;218:116819) を使用した。統計解析は統計ソフト Scipy 1.11.3 (Anaconda 3 環境) を用い、成人型、小児型、胎児型の各群で水俣病被検者と健常被検者の間で voxel of interest (VOI) ごとの容積を比較した。Mann-Whitney U 検定を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

3. 安静時 fMRI 解析

2014 年 10 月から 2021 年 8 月までの間に脳 MRI が撮影された水俣病 29 例 (成人型 10 例, 小児型 10 例, 胎児型 9 例) および年齢をマッチさせた健常コントロール 74 例を対象とした。コントロールは一般的に水俣病を発生しないと考えられる地区として熊本県の山間地である上益城郡の住民のうち 50 歳以上の高齢者を水俣病症例と年齢・性別をマッチするようにリクルートした。

国立水俣病総合研究センターの 3T MRI 装置 (Discovery MR 750; GE healthcare, Milwaukee, WI, USA) を用いて撮影した。安静時 fMRI 画像の撮像条件は 2D-EPI 法で TR/TE = 3000/30 ms, flip angle = 80° , matrix = 64×64 , FOV = 240×240 mm², 4-mm slices, gap = 0 mm, number of dynamics = 140 のパラメータを用いた。3D-T1 強調画は SPGR 法で、撮像条件は 1. と同じであった。

データ解析は CONN Toolbox (22.v2407 <https://nitrc.org/projects/conn>) と Matlab 2023a (MathWorks, Natick, MA, USA) を使用し、年齢、性別を共変量として解析した。CONN による解析は、まず前処理として、体動補正、撮像タイミング補正、解剖学的標準化、平滑化を行い、ノイズを除去し、次に機能的結合解析として、Seed to Voxel 解析、ROI to ROI 解析とグラフ解析を行った。

(倫理面への配慮)

① 研究等の対象となる個人の人権の擁護

本研究は、「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に遵守して実施する。

② 倫理審査委員会に倫理審査を依頼して、承認を得る。(令和 2 年 9 月 1 日付での主任研究者の所属変更により、新たに倫理審査委員会に申請し、倫理審査委員会にて令和 2 年 9 月 1 日開始で承認されている。)

③ 個人情報保護の体制

研究実施にかかわる資料・試料などを取り扱う際は、連結可能匿名化とし、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して管理し被験者の秘密保護に十分配慮する。

④ 研究等の対象者に理解を求め同意を得る方法

本研究では、既存の情報については、後方視的研究となるため被験者からインフォームド・

コンセントを受けることは難しい。そのため、当該臨床研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開する。これから対象となる被験者からは、インフォームド・コンセントを受けることとする。

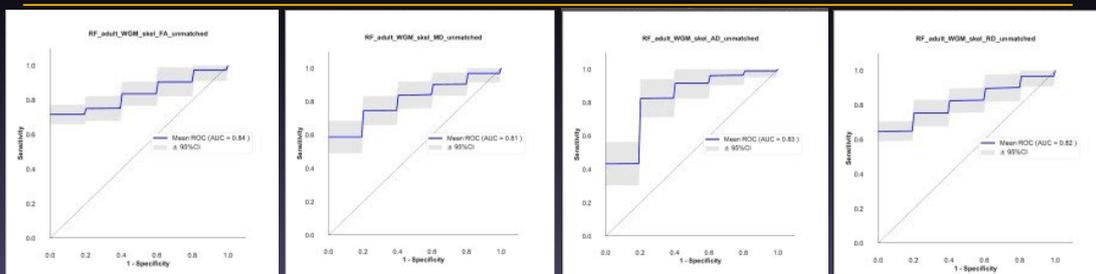
Ⅲ 研究結果

1. 拡散テンソル指標の機械学習解析

1-1. 成人型

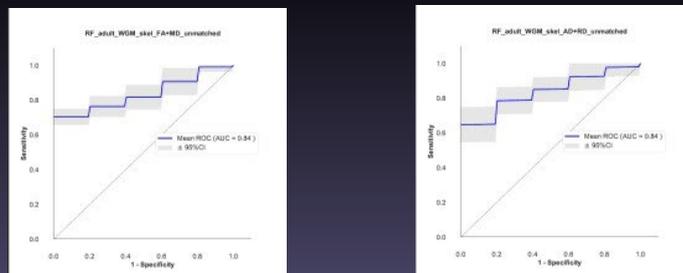
単独の指標での AUC は FA が最も高値であった (84%)。FA と MD の両方の指標を使っても AUC は向上しなかった (84%)。AD と RD の両方の指標を使うと単独の場合よりも AUC は若干向上した (AD 83%, RD 82%, 両方 84%)。

結果—Adult-type (単独指標)



	FA	MD	AD	RD
AUC	84%	81%	83%	82%
-95% CI	82%	80%	81%	81%
+95% CI	85%	82%	85%	83%

結果—Adult-type (複数指標)



	FA	MD	FA+MD	AD	RD	AD+RD
AUC	84%	81%	84%	83%	82%	84%
-95% CI	82%	80%	83%	81%	81%	83%
+95% CI	85%	82%	85%	85%	83%	85%

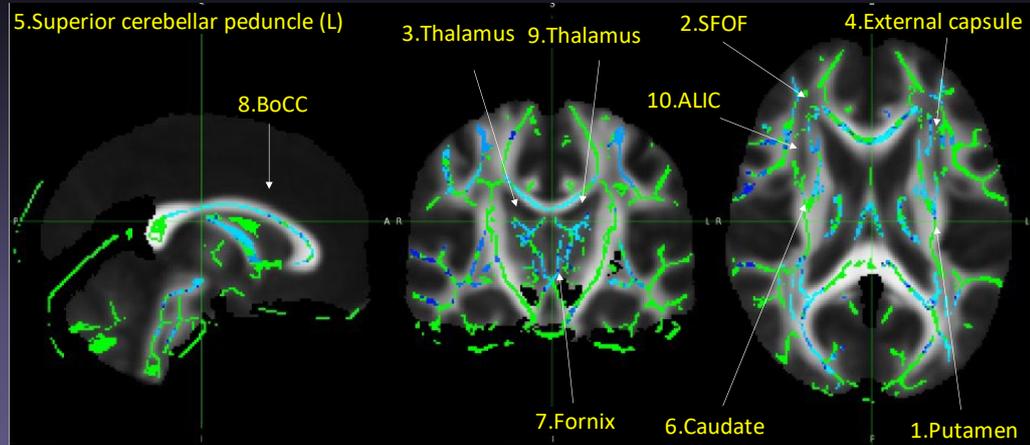
成人型患者の単独の指標で最も高い AUC を示した FA において、抽出された特徴量トップ 10 の部位を下記の表や図に示す。左被殻、右上前頭後頭束、右視床、左外包、右上小脳脚、右尾状核、右脳弓、脳梁体部、左視床、右内包前脚にみられた。

結果—Adult-type, FA

抽出された特徴量トップ10

特徴量	Mean Gini importance	-95% CI	+95% CI
Putamen (L)	0.632348	0.606389	0.658307
Superior fronto-occipital fasciculus (R)	0.608073	0.586541	0.629604
Thalamus (R)	0.570954	0.547504	0.594404
External capsule (L)	0.568131	0.545333	0.59093
Superior cerebellar peduncle (R)	0.550412	0.524349	0.576476
Caudate (R)	0.518475	0.498019	0.538932
Fornix (R)	0.498798	0.476843	0.520752
Body of corpus callosum	0.456719	0.434223	0.479215
Thalamus (L)	0.378904	0.357402	0.400407
Anterior limb of internal capsule (R)	0.371594	0.351635	0.391553

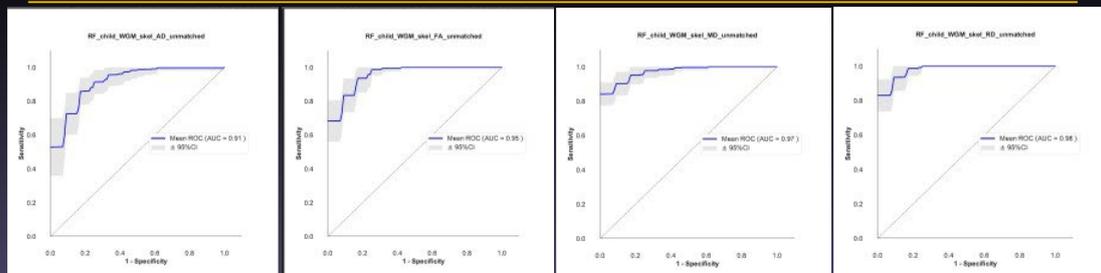
結果 – 成人型FA、抽出された特徴量上位10個



1-2. 小児型

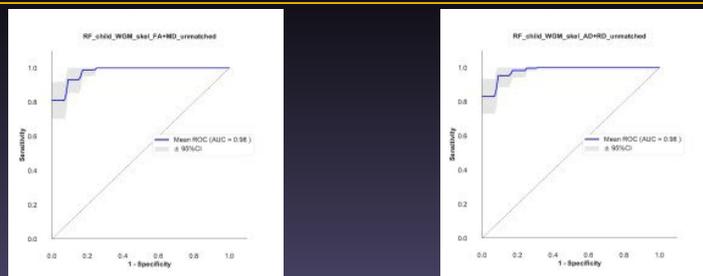
単独の指標での AUC は RD が最も高値であった (98%)。FA と MD の両方の指標を使うと AUC は若干向上した (FA 95%, MD 97%, 両方 98%)。AD と RD の両方の指標を使っても AUC は向上しなかった (AD 91%, RD 98%, 両方 98%)。

結果—Child-type (単独指標)



	FA	MD	AD	RD
AUC	95%	97%	91%	98%
-95% CI	95%	97%	90%	98%
+95% CI	96%	98%	92%	98%

結果—Child-type (複数指標)



	FA	MD	FA+MD	AD	RD	AD+RD
AUC	84%	81%	98%	91%	98%	98%
-95% CI	82%	80%	97%	90%	98%	98%
+95% CI	85%	82%	98%	92%	98%	98%

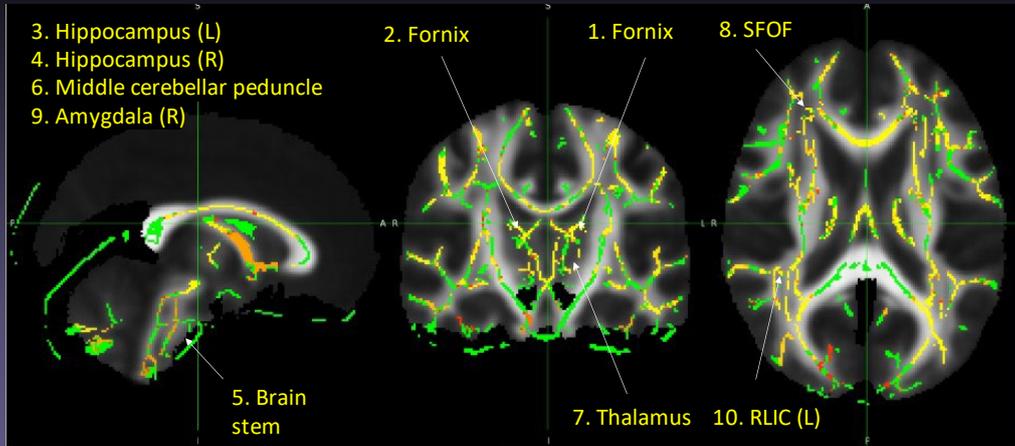
小児型患者の単独の指標で最も高い AUC を示した RD において、抽出された特徴量トップ 10 の部位を下記の表や図に示す。左脳弓、右脳弓、左海馬、右海馬、脳幹、中小脳脚、左視床、右上前頭後頭束、右扁桃体、左内包にみられた。

結果—Child-type, RD

抽出された特徴量トップ10

特徴量	Mean Gini importance	-95% CI	+95% CI
Fornix (L)	0.919065	0.903906	0.934224
Fornix (R)	0.876262	0.860193	0.892331
Hippocampus (L)	0.774583	0.761184	0.787982
Hippocampus (R)	0.487343	0.472417	0.502269
Brain stem	0.32484	0.310249	0.339431
Middle cerebellar peduncle	0.280168	0.26578	0.294556
Thalamus (L)	0.268806	0.258033	0.279579
Superior fronto-occipital fasciculus (R)	0.220838	0.210707	0.23097
Amygdala (R)	0.205426	0.193355	0.217497
Retrolenticular part of internal capsule (L)	0.201836	0.18792	0.215753

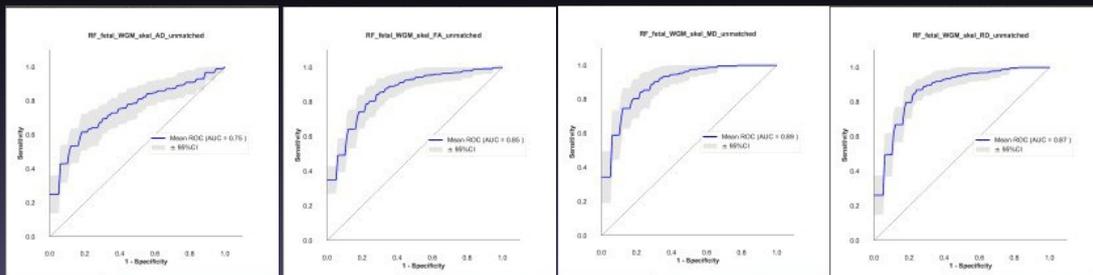
結果 – 小児型RD、抽出された特徴量上位10個



1-3. 胎児型

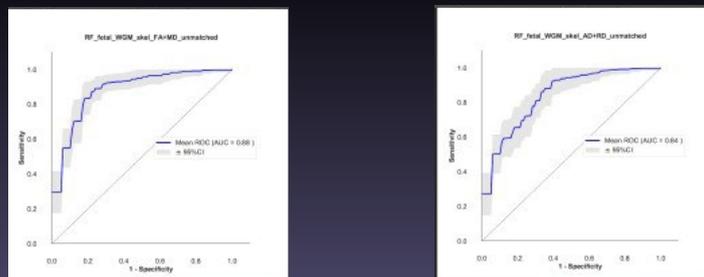
単独の指標での AUC は MD が最も高値であった (89%)。FA と MD の両方の指標を使っても AUC は向上しなかった (FA 85%, MD 89%, 両方 88%)。AD と RD の両方の指標を使っても AUC は向上しなかった (AD 75%, RD 87%, 両方 84%)。

結果—Fetal-type (単独指標)



	FA	MD	AD	RD
AUC	85%	89%	75%	87%
-95% CI	84%	88%	74%	86%
+95% CI	85%	90%	76%	88%

結果—Fetal-type (複数指標)



	FA	MD	FA+MD	AD	RD	AD+RD
AUC	85%	89%	88%	75%	87%	84%
-95% CI	84%	88%	87%	74%	86%	83%
+95% CI	85%	90%	89%	76%	88%	85%

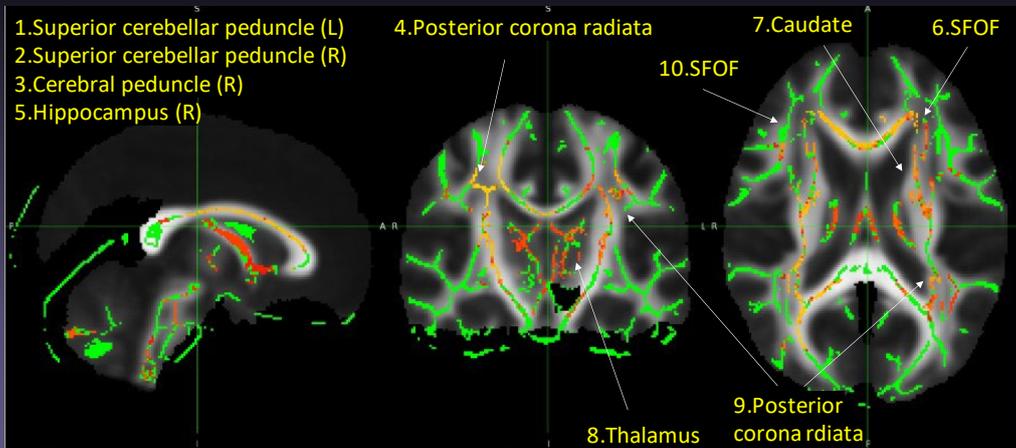
胎児型患者の単独の指標で最も高い AUC を示した MD において、抽出された特徴量トップ 10 の部位を下記の表や図に示す。左上小脳脚、右上小脳脚、右大脳脚、右後放射線冠、右海馬、左上前頭後頭束、左尾状核、左視床、左後放射線冠、右上前頭後頭束にみられた。

結果—Fetal-type, MD

抽出された特徴量トップ10

特徴量	Mean Gini importance	-95% CI	+95% CI
Superior cerebellar peduncle (L)	0.768781	0.743235	0.794328
Superior cerebellar peduncle (R)	0.728802	0.704321	0.753283
Cerebral peduncle (R)	0.698645	0.673499	0.723791
Posterior corona radiata (R)	0.53443	0.514373	0.554487
Hippocampus (R)	0.498735	0.478823	0.518647
Superior fronto-occipital fasciculus (L)	0.482729	0.460597	0.504861
Caudate (L)	0.39975	0.382858	0.416642
Thalamus (L)	0.399342	0.381475	0.417209
Posterior corona radiata (L)	0.387741	0.369158	0.406323
Superior fronto-occipital fasciculus (R)	0.349383	0.331882	0.366884

結果 – 胎児型MD、抽出された特徴量上位10個



2. 小脳容積の定量解析

2-1. 成人型水俣病群 vs 対照群

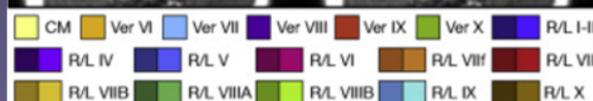
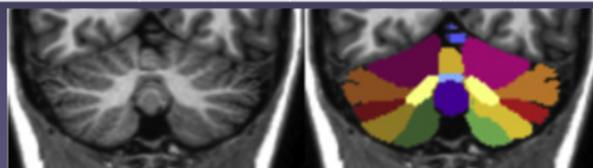
小脳後葉の半球（薄小葉）の Left VIIIB、Right VIIIB に有意な萎縮がみられた。

結果 – 成人型

VOI名	Corpus Medullare	Left I-III	Right I-III	Left IV	Right IV	Left V	Right V	Vermis VI	Left VI	Right VI	Vermis VII	Left Crus I	Left Crus II	Left VIIIB	
p-value		0.76	0.93	0.98	0.80	0.80	0.72	0.42	0.70	0.54	0.56	0.60	0.98	0.93	0.0001

VOI名	Right Crus I	Right Crus II	Right VIIIB	Vermis VIII	Left VIIIA	Left VIIIB	Right VIIIA	Right VIIIB	Vermis IX	Left IX	Right IX	Vermis X	Left X	Right X
p-value	0.45	0.28	0.003	0.85	0.60	0.98	0.30	0.76	0.52	0.68	0.74	0.56	0.98	0.30

(薄小葉) Left VIIIB、Right VIIIB



2-2. 小児型水俣病群 vs 対照群

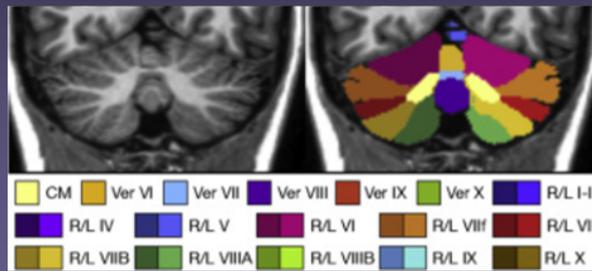
小脳白質 Corpus Medullare、小脳虫部中央部の Vermis VII/VIII（虫部隆起/虫部錐体）に加えて、小脳前・後葉の半球に概ね左右対称性の萎縮を認めた。

結果 – 小児型

VOI名	Corpus Medullare	Left I-III	Right I-III	Left IV	Right IV	Left V	Right V	Vermis VI	Left VI	Right VI	Vermis VII	Left Crus I	Left Crus II	Left VII B
p-value	<0.001	0.63	0.46	0.047	0.07	0.001	0.004	0.33	<0.001	0.0008	0.01	0.06	<0.001	<0.001

VOI名	Right Crus I	Right Crus II	Right VII B	Vermis VIII	Left VIII A	Left VIII B	Right VIII A	Right VIII B	Vermis IX	Left IX	Right IX	Vermis X	Left X	Right X
p-value	0.06	<0.001	0.002	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.04	0.001	0.01	0.06	0.08	0.37

Corpus Medullare (小脳白質)
Left IV/V/VI/VII/VIII/IX
Right V/VI/VII/VIII/IX
Vermis VII/VIII (虫部隆起/虫部錐体)
Left Crus II (下半小葉)、Right Crus II



2-3. 胎児型水俣病群 vs 対照群

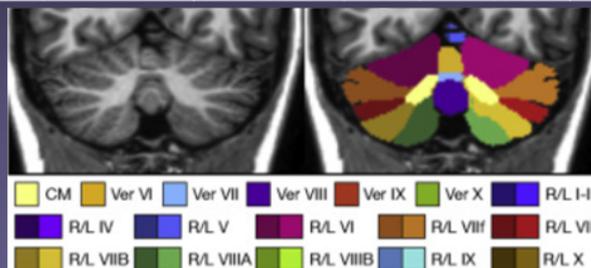
小脳後葉の半球（薄小葉）の Left VII B、Right VII B に有意な萎縮がみられた。

結果 – 胎児型

VOI名	Corpus Medullare	Left I-III	Right I-III	Left IV	Right IV	Left V	Right V	Vermis VI	Left VI	Right VI	Vermis VII	Left Crus I	Left Crus II	Left VII B
p-value	0.36	1.00	0.40	0.11	0.29	0.07	0.14	0.83	0.35	0.47	0.35	0.67	0.14	0.01

VOI名	Right Crus I	Right Crus II	Right VII B	Vermis VIII	Left VIII A	Left VIII B	Right VIII A	Right VIII B	Vermis IX	Left IX	Right IX	Vermis X	Left X	Right X
p-value	0.29	0.24	0.02	0.18	0.74	0.05	0.13	0.05	0.87	0.69	0.44	0.76	0.57	0.66

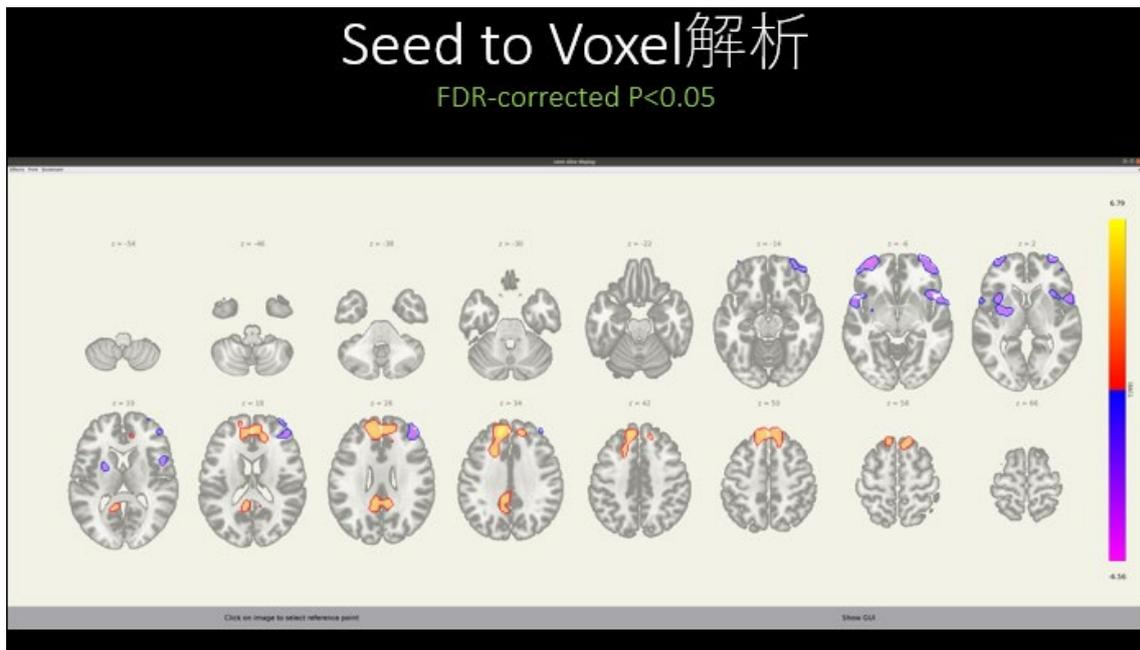
Left VII B (薄小葉)、Right VII B



3. 安静時 fMRI 解析

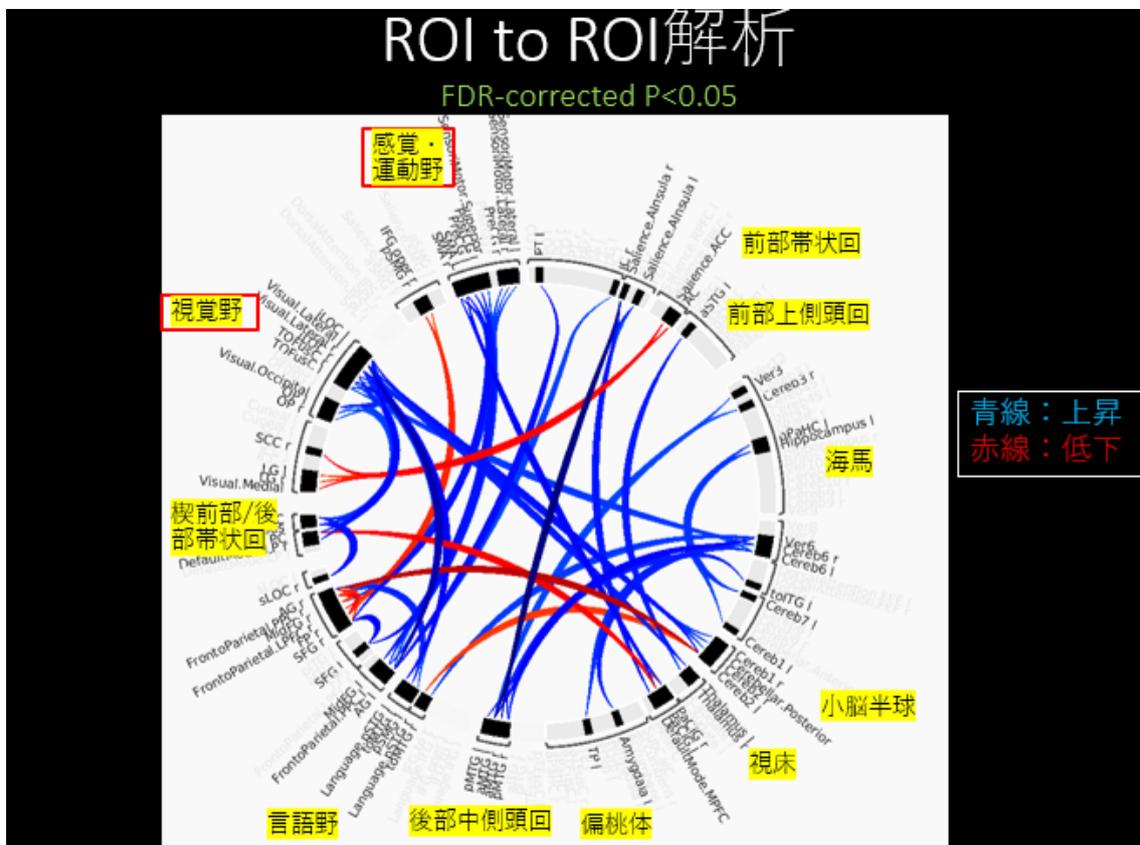
3-1. Seed to Voxel 解析

水俣病群はコントロールと比べ機能的結合度が後部帯状回や前頭葉内側で増加し、前頭葉外側面で低下が認められた。



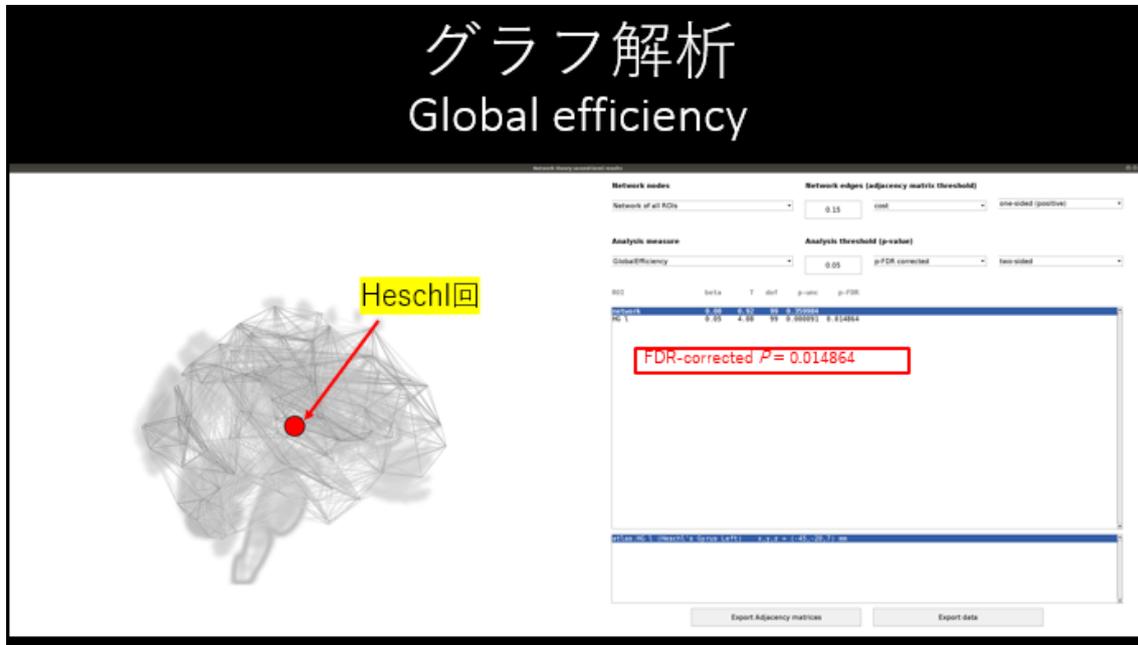
3-2. ROI to ROI 解析

ROI to ROI 解析では水俣病群で感覚・運動野、視覚野との機能的結合度の上昇を含め、様々な部位での結合度変化がみられた。



3-3. グラフ解析

水俣病患者群において、Heschl 回（一次聴覚野）をハブとするネットワークの効率が低下していた。



IV 考察

1. 拡散テンソル指標の機械学習解析

TBSS および機械学習を用いた解析による群間比較において、各群で高い判別能が得られた。成人型水俣病では、感覚野、小脳、視覚野、聴覚野に関連する部位の神経細胞障害が起きていることが知られているが、今回水俣病患者のどの群においても白質線維に異常が生じることが明らかになった。水俣病の慢性期患者における白質の二次変性を反映している可能性も考えられる。

各群で最も高い判別能を示した拡散テンソル指標は、成人型では FA、小児型では RD、胎児型では MD で様々であった。拡散テンソル指標に差がみられた理由は不明であるが、各群における白質病変の多様な病態があるのかもしれない。また、各群において有意差がみられた白質構造は様々な部位であったが、小脳や視床に比較的共通してみられた。この結果は以前行った VBM を用いた白質解析の結果に比較的類似していた。

水俣病患者と健常者の鑑別において、脳形態の VBM 解析より拡散テンソル指標の機械学習解析は診断能が高い可能性がある。今後の研究継続により住民調査に用いる手法の選択肢の一つになることが期待される。

2. 小脳容積の定量解析

我々が以前行った VBM 解析では大脳も含めた segmentation であったが (Hirai T, et al.

Brain Res. 2023;1805:148278)、今回は小脳のみにて特化した精密な segmentation 解析を行った。成人型及び胎児型の水俣病では、小脳後葉の半球に左右対称性の萎縮を認めた。また、小児型の水俣病では、小脳白質、小脳虫部中央部に加えて、小脳前・後葉の半球に概ね左右対称性の萎縮を認めた。

過去の MRI を用いた視覚的研究 (Korogi Y, et al. Radiat Med. 1994;12:249-53.; Korogi Y, et al. AJNR 1994;15:1575-8.) では、小脳半球及び虫部の中央部から下部を主体とした萎縮が見られたことが報告されており、本研究はそれらに矛盾しない結果と考えられた。

小児型及び成人型では VBM を用いた我々の先行研究 (Hirai T, et al. Brain Res. 2023;1805:148278) と概ね一致する結果が得られた。胎児型では異なった結果が得られたが、共変量の違い (VBM では年齢、性別、頭蓋内容積が共変量) や比較単位の違い (Pixel vs. Voxel) が影響していると考えられた。

水俣病患者と健常者の鑑別において、大脳の VBM 解析とこの小脳容積の定量解析を組み合わせると更なる診断能の向上が得られる可能性があり、今後の検討に期待される。また、今後は小脳萎縮を来す疾患との鑑別に今回得られた知見が有用かどうか検討する必要がある。今後の研究継続により住民調査に用いる新たな手法になることが期待される。

3. 安静時 fMRI を用いた機能的結合解析

Seed to Voxel 解析で水俣病群はコントロールと比べ機能的結合度が後部帯状回や前頭葉内側で増加し、前頭葉外側面で低下が認められた。また、ROI to ROI 解析では水俣病群で感覚・運動野、視覚野との機能的結合度の上昇を含め、様々な部位での結合度変化がみられた。水俣病群で多くの領域で機能的結合度に変化がみられたが、水俣病の脳障害に伴い形成された代償的な機能的結合を反映したものである可能性がある。

グラフ解析では、Heschl 回 (一次聴覚野) をハブとする神経ネットワークの効率が低下していた。Heschl 回 (一次聴覚野) をハブとする神経ネットワークの効率の低下がみられた理由は不明である。水俣病では聴覚障害もみられやすく、水俣病患者に特徴的な所見である可能性もあり、今後一次聴覚野と関係するネットワークについて更なる検討が必要である。今後の研究継続により住民調査に用いる新たな手法になることが期待される。

V 結論

拡散テンソル指標を用いた機械学習の解析から、水俣病の慢性期患者のどの群においても広範な白質線維の障害が起きていることが示唆される。

小脳にて特化した精密な小脳容積の定量解析から、水俣病の亜型によって小脳の異なる部位に萎縮が起っている可能性がある。

水俣病患者の安静時 fMRI による脳機能解析から、水俣病の慢性期患者は脳の機能的結合度に多様な変化があり、Heschl 回 (一次聴覚野) をハブとする神経ネットワークの効率の

低下が示唆される。

VI今後の課題

今回は拡散テンソル指標を用いた機械学習解析から診断能の評価に機械学習のランダムフォレスト(RF)を用いたが、その他にも幾つかの機械学習手法がある。今後、どの機械学習手法がよいのかの検討も必要である。

小脳容積の定量解析において、小児型水俣病では、胎児型や成人型に比してより広範囲の小脳萎縮を認めるかは不明であるが、今後さらにメカニズムを含めた解析を行っていきたい。今回の研究では患者の臨床症状や神経学的所見は取得されておらず、小脳の部位別萎縮と症状との相関は検討できておらず、今後の課題である。

安静時 fMRI による脳機能解析において、今後は各亜型（胎児型、小児型、成人型）ごとの解析や一次聴覚野と関係するネットワークについて更なる検討を行いたい。これまでの MRI 形態・白質データ解析結果に安静時 fMRI や脳磁計のデータ解析結果を加えて機械学習を用いた複合的な解析を進め、更なる診断能の向上を目指したい。

本研究に関する現在までの研究状況、業績

- 1) Hirai T, Abe O, Nakamura M, Azuma M, Kadota Y, Hattori Y. Human Brain Structural Change Related to Chronic Methylmercury Poisoning. 25th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Roma, Italy, 2019
- 2) Inui S, Nomura Y, Nakamura M, Hirai T, Abe O. Application of machine Learning to multiparametric MRI in Organic Mercury Poisoning (Minamata disease). ASFNR 2019 13th Annual Meeting of the American Society of Functional Neuroradiology, San Francisco, USA, 2019
- 3) Inui S, Nakamura M, Hirai T, Abe O. Exploring resting-state functional connectivity in organic mercury poisoning (Minamata disease): A preliminary study. AOCNR 2021 13th Asian-Oceanian Society of Neuroradiology and Head & Neck Radiology, Seoul, Korea, 2021
- 4) Hirai T, Abe O, Nakamura M, Inui S, Uetani H, Ueda M, Azuma M. Brain structural changes in patients with chronic methylmercury poisoning in Minamata. Brain Res. 2023;1805:148278.

引用文献

- 1) Hunter D, Russell DS. Focal cerebellar and cerebellar atrophy in a human subject due to organic mercury compounds. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1954;17(4):235-241
- 2) Tokuomi H, Okajima T, Kanai J, et al. Minamata disease—an unusual neurological

disorder occurring in Minamata, Japan. *Kumamoto Med J* 1961;14:47-64

3) Matsumoto H, Koya G, Takeuchi T. Fetal Minamata disease. A neuropathological study of two cases of intrauterine intoxication by a methyl mercury compound. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1965;24(4):563-74.

4) Takeuchi T. Pathology of Minamata disease. With special reference to its pathogenesis. *Acta Pathol Jpn* 1982;32 Suppl 1:73-99.

5) Takeuchi T, Eto K. The Pathology of Minamata Disease. A Tragic Story of Water Pollution. Fukuoka: Kyushu University Press Inc., 1999.

6) Matsumoto SC, Okajima T, Inayoshi S, Ueno H. Minamata disease demonstrated by computed tomography. *Neuroradiology.* 1988;30(1):42-6.

7) Korogi Y, Takahashi M, Shinzato J, Okajima T. MR findings in seven patients with organic mercury poisoning (Minamata disease). *Am J Neuroradiol.* 1994;15:1575-1578.

8) Director General of Environmental Health Department. Diagnostic Guidelines for Minamata Disease: Recent Advances in Minamata Disease Studies. In: T. Tsubaki, H. Takahashi 1986, 207-210, Kodansha, Tokyo

英文要約 (Abstract)

Imaging analysis study of brain structure and function in Minamata disease

Toshinori Hirai*1, Osamu Abe*2, Shohei Inui*2, Minako Azuma*3, Masaaki Nakamura*4

**1 Department of Diagnostic Radiology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University*

**2 Department of Radiology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo*

**3 Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki*

**4 Department of Clinical Medicine, National Institute for Minamata Disease*

Keywords: Minamata disease, image statistical analysis, machine learning, resting-state fMRI

Abstract

The purpose of this study was to clarify the changes in brain morphology and function in Minamata disease using (1) machine learning analysis of brain diffusion tensor indices, (2) specific quantitative analysis specific to cerebellar volume, and (3) functional connectivity analysis using resting-state functional MRI (fMRI). MR image data of 30 Minamata disease patients (10 fetal, 10 pediatric, and 10 adult) and 105 healthy controls who underwent 3T three-dimensional MR, diffusion tensor, and resting-state fMRI at the national institute for Minamata disease were examined. The diffusion tensor was analyzed by tractor-based spatial statistics (TBSS) using the HarvardOxford-cortical/subcortical atlas with 63 regions of interest and local diffusion indices (AD: axial diffusivity, RD radial diffusivity, MD: mean diffusivity, FA: fractional anisotropy). These features were analyzed by machine learning using Random Forest. Diagnostic performance was evaluated using Area Under the Curve (AUC) by Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis. To clarify cerebellar morphological changes by site and patient subtype, Automatic Cerebellum Anatomical Parcellation using U-Net with Locally Constrained Optimization (ACAPULCO) was used. Resting-state fMRI data were analyzed using CONN Toolbox and Matlab 2023a, and Seed to Voxel analysis, ROI to ROI analysis and Graph analysis were performed. The results showed that the diffusion tensor index with the highest AUC in the machine learning analysis was FA (0.84) for the adult type, RD (0.94) for the pediatric type, and MD (0.89) for the fetal type. Abnormal values were found in various white matter. In a cerebellar-specific quantitative analysis, symmetric atrophy was observed in the hemispheres of the posterior cerebellar lobes in the adult and fetal types. In the pediatric form, symmetric atrophy was observed in the cerebellar white matter, central cerebellar mediastinum, anterior cerebellar hemisphere, and posterior cerebellar hemisphere. ROI to ROI analysis of resting-state fMRI revealed changes in connectivity in various regions, including increased functional connectivity with sensory/motor and visual cortices in the patient group. Graph analysis showed that the efficiency of the network with the hub in the Heschl's gyrus was decreased in the patient group.