

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 7 日現在

機関番号：62603

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2009 ~ 2011

課題番号：21500295

研究課題名（和文） 時空間フィルタリングによるてんかん性異常脳血流検出法の開発

研究課題名（英文） An innovation approach for epileptic fMRI data analysis based on spatio-temporal filtering method

研究代表者

三分一 史和 (MIWAKEICHI FUMIKAZU)

統計数理研究所・モデリング研究系・准教授

研究者番号：30360647

研究成果の概要（和文）：

てんかんの診断においては、てんかん性スパイク波と脳血流の関連を探るために、脳波 (EEG) と機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) の同時計測とそのデータ解析の研究が行われている。標準的な解析法は回帰分析に基づくもので、EEG により検出されたスパイクオンセットを示す矩形波と血流動態応答関数 (HRF) の畳み込みにより定義される参照関数を用いる。この方法によりてんかん性異常脳血流を 3 次元空間に表示しててんかん焦点の検出を行うことができる。さらに、焦点間の相互作用あるいはネットワークを推定することも可能である。これらの解析から得られる結果は薬物あるいは外科的療法に有用である。

しかし、解析方法において改良しなければならない点がいくつかある。標準的な解析では HRF は全ての被験者ならびに脳内の全ての部位で同じものを用いている。従って、参照関数と似たような時間変動を示す活動のみが検出されることになる。

本研究では、参照関数を用いることなくてんかん発作時と間欠期の fMRI 信号の動力学的な差異を検出するために、自己回帰モデルに基づくイノベーションアプローチを提案した。さらに、てんかん性異常脳血流の統計的有意差を評価しその結果を解剖学的画像上にマッピングする数理アルゴリズムの構築を行った。

研究成果の概要（英文）：

For the diagnosis of epilepsy, concurrent EEG and fMRI recording has been studied to detect epileptic spike train related brain blood flow. The standard method of data analysis is based on regression analysis and it employs convoluted epileptic spike trains on EEG data with canonical HRF as a reference function. It enables to graphically show epileptic blood flows in three dimensional space and detect the location of epileptic foci. Moreover it is possible to estimate some interaction or network system between foci. This achievement is very helpful for medication or surgical treatment objectives.

However, there are some points in the data analysis to be improved. In the standard analysis, a canonical HRF in common shape is used for all regions in the brain and for all subjects. Therefore only the activation, whose temporal changing is morphologically similar to the reference function, can be detected. In this study, we introduce an innovation approach based on auto regressive (AR) model to detect dynamical difference during seizure comparing to seizure free epoch without employing reference function. Moreover we developed an algorithm to ecstastically evaluate the significance of abnormal blood flow and map on the anatomical brain image.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・生体生命情報学

キーワード：時空間データ解析，異常値検出，てんかん

1. 研究開始当初の背景

てんかんは脳の脳神経細胞が過剰な興奮状態に陥り意識の一時的な喪失や身体の痙攣などを引き起こす疾病で、診断や治療方針の決定のために正確な焦点部位の特定が必要となる。焦点部位の診断には古くから脳波計 (EEG) がもちいられており、近年ではそれに加えコンピューター・トモグラフィー (CT) や磁気共鳴画像法 (MRI) で撮像された画像も用いられている。しかし、EEG で計測されるてんかん性の異常脳波の発生部位と CT, MRI などの画像診断に矛盾がある症例、焦点が複数存在し最初に興奮状態に陥る焦点が特定できない症例などがあり、これらの症例においては外科的手術により頭骸内に電極を留置し、大脳皮質からの電気的信号を直接記録することにより焦点部位の診断が行われる。このような状況の中で、脳内の数万点の個所を数ミリという高解像度で計測することができる機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) によるてんかんに伴う異常脳血流の検出に関する基礎研究が始められている。fMRI は脳内の各部位における神経活動に伴う脳内血流変動を計測するために用いられる。

活動部位の推定には刺激のオンオフ、つまり、脳神経の賦活の変動に対応する矩形型の参照関数に脳神経の賦活から血流反応への時間遅れを考慮した血流動態応答関数 (HRF) を畳み込んだものと、脳の各部位の血流変動を反映する BOLD 信号時系列との間での線形回帰分析による統計学的方法が用いられる。てんかんの fMRI データ解析では、てんかん性スパイク波のオンセットを参照関数とし、HRF は正常被験者に由来するこの実験式をそのまま流用し、

上で述べた回帰分析を行うのが一般的である。しかし、てんかんに伴う脳神経細胞の異常な活動においては、一般的に用いられている HRF とは大きく異なる血流応答を生じている可能性が非常に高く、従来方法による解析結果には大きな疑問が残るが、この点の検証はほとんどされていないのが現状であり、より正確にてんかん発作と関連した異常脳血流を検出する新たな解析方法が求められている。

2. 研究の目的

脳血流時系列の動力的変化点の解析による てんかん性異常脳血流の検出とその時空間的伝搬特性、ならびに焦点間ネットワーク構造の推定方法の開発を行う。

3. 研究の方法

脳血流量の変化は機能的磁気共鳴画像 (fMRI) により BOLD 信号として数ミリメートルの空間解像度で計測される。BOLD 信号は脳内の数万点の座標に対応する時系列として空間軸と時間軸を合わせた 4 次元の構造をもつ。てんかん発作が生じていない定常状態の区間において、脳内のある座標における BOLD 信号に対し、周辺の座標からの寄与を外生変数とした自己回帰モデル (NNAR: Nearest Neighbor Autoregressive Model) の推定が可能である。この推定されたモデルを発作時の BOLD 信号に適用すると定常状態の区間における BOLD 信号の動力的性質とその近傍からの情報では予測できない信号がインベーションの中に含まれていることになる。つまり、このインベーションのレベルが上昇する座標と時刻を調べれば動力的状態の遷移が生じた部位と時刻を検出する

ことができる。そして、上昇するイノベーションレベルの統計的有意性の評価方法を開発し、研究協力者である神経内科医とともに医学的、生理学的な妥当性を検証する。

#### 4. 研究成果

fMRIデータのスキャン方式、データフォーマット、また、患者ごとにも記録条件の確認を行い、その情報に基づきデータの読み込みプログラムの作成とパラメーターの設定を行った。そして、計算機上に読み込まれたデータの空間構造は解剖学的画像(T1強調画像)との対比により、また、時間構造は各voxelにおける時系列の波形により検証を行った。その結果、fMRIデータの空間構造がT1強調画像と異なっていることが判明した。これでは、最終的な解析結果をMappingするとき正しく表示することができないので、fMRIデータに空間回転を施し、空間構造を合致されるための補正プログラムを作成した。

外生変数型自己回帰モデル(NNARモデル)のイメージングデータ一般への適用性の検討を行った。ベンチマークに用いたのは生体賦活を反復計測した膜電位イメージングデータである。各々の計測において生体賦活の前の時間領域でNNARモデルを同定し、その同定したモデルを残りの時間領域に適用し、イノベーションを推定した。すべての計測にこの手順を適用し、賦活前のイノベーションと賦活後のある時刻  $t$  におけるイノベーションの強度を統計検定で評価することにより、生体賦活が生じる時刻とその後の賦活の空間パターンの変化を検出することが可能であることを示した。繰り返し計測が出来ない単一試行のデータについては、時刻  $t$  を中心とした適当なwindowを設け、それをスライドさせることにより、時間情報を得ることが原理的には可能である。この場合は時間分解能や検出力は反復計測データの場合よりは劣るものの、生理学的に意味のある賦活の時空間パターンの検出を行うことができた。

そして、このアルゴリズムを実際のfMRIデータに適用した。図1(a)はてんかんの発作のオンセットの時刻のインデックスを示している。発作の有無はfMRIと同時に計測されたEEG、ならびに、神経内科医によるモニターにより決定した。発作間欠期の赤線で示した区間でNNARモデルを推定し、発作中の緑線で示した区間のデータにフ

ィルタリングを施しイノベーションを推定した。そして、そのイノベーション強度の検定を行い、有意差が見られた部分を脳の解剖学的画像上にマッピングした(図1(b))。暖色系の部分はイノベーションレベルが正の方向に変位した部位で、寒色系は負の方向に変位した部位を示している。この患者の場合は、発作のオンセットの100秒以上前から左側頭葉において血流の低下が見られ、オンセットの後に徐々に回復している様子が分かる。同じ解析を他の患者に行った結果が図2である。この患者の場合は逆に発作のおセットの40秒以上前から血流の上昇が見られた。

これらの結果は、個々の患者の脳構造に基づいて解析を行った場合と、標準脳座標に変換されたデータで行った場合とで、若干結果が異なり、また、有意な異常血流が検出されない患者もあった。

一言でてんかんといっても、焦点部位や臨床症状は患者ごとに様々であり、診断結果や他の臨床データからの情報と照合しテラーメイド的に個々の患者毎により詳しい解析が必要である。

本研究ではてんかん性異常脳血流の検出のための基礎研究として解析のための数理アルゴリズムの開発において一定の成果を得られ、上で述べたようなさらなる臨床応用に向けての研究の継続を検討している。

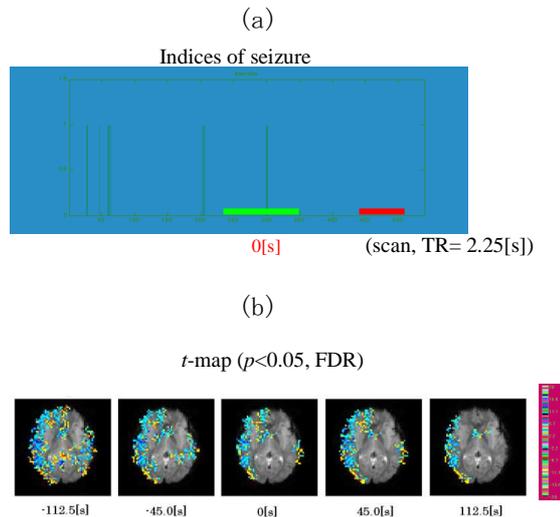


図 1

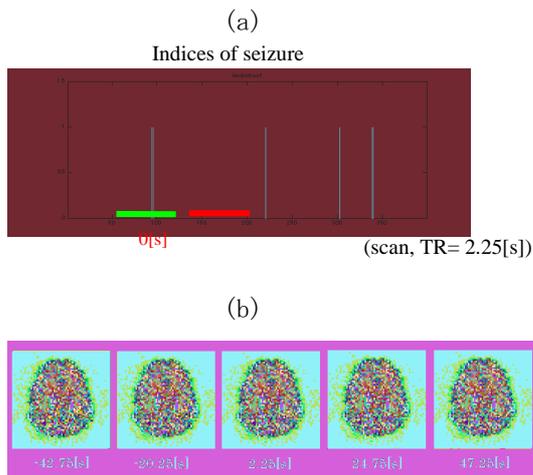


図 2

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① 三分一 史和, 越久 仁敬, 岡田 泰昌, 川合 成治, 田村 義保, 石黒 真木夫, 単一試行生体イメージングデータ解析のための AR 型モデルに基づく時空間フィルタリング法, 統計数理, 2012 impress
- ② F. Miwakeichi, Y. Oku, Y. Okada, S. Kawai, Y. Tamura, M. Ishiguro, Detection and Visualization Method of Dynamic State Transition for Biological Spatio-Temporal Imaging Data, 30(3), 859-66, 2011
- ③ J. Bosch-Bayard, J. Riera-Diaz, R. Biscay-Lirio, K. Wong, A. Galka, O. Yamashita, N. Sadato, R. Kawashima, E. Aubert-Vazquez, R. Rodriguez-Rojas, P. Valdes-Sosa, F. Miwakeichi and T. Ozaki, Spatio-temporal correlations from fMRI time series based on the NN-ARx model, 9(4), 381-406, 2010

[学会発表] (計 4 件)

- ① 三分一 史和, 時空間統計学の理論と経済・脳信号データ分析への応用, 統計関連学会連合大会 チュートリアルセッション, アクロス福岡, 2011 年 9 月 4 日
- ② F. Miwakeichi, Y. Oku, Y. Okada, S. Kawai, Y. Tamura, M. Ishiguro, A Spatio-Temporal Analysis for Detecting Neural Activation in the Imaging Data,

the 58th World Statistics Congress (ISI2011), the Convention Centre Dublin, 2011 年 8 月 26 日,

- ③ 三分一 史和, 脳・神経データの時空間解析, 神経科学と統計科学の対話, 統計数理研究所, 2010 年 12 月 19 日
- ④ F. Miwakeichi, A. Galka, F. Moeller, M. Siniatchkin, An innovation approach for epileptic fMRI data analysis based on statistical time series modeling, 6th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Palau de Congressos de Catalunya, Barcelona, Spain, 2010 年 6 月 7-8 日

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

[http://www.ism.ac.jp/souran/kenkyusya/miwakeichi\\_fumikazu.html](http://www.ism.ac.jp/souran/kenkyusya/miwakeichi_fumikazu.html)

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

三分一 史和 (MIWAKEICHI FUMIKAZU)  
統計数理研究所・モデリング研究系・  
准教授  
研究者番号: 30360647

(2)研究分担者

渡邊 丈夫 (JOB WATANABE)

平成帝京大学・薬学部・准教授

研究者番号：90409756

(3)連携研究者

( )

研究者番号：