

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25年5月12日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22791178

研究課題名（和文）

脳機能MRI・拡散強調画像による脳コネクティビティの解析システムの確立とその応用

研究課題名（英文）

Analysis of brain connectivity using functional MRI and diffusion-weighted imaging

研究代表者

高尾 英正（TAKAO HIDEMASA）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10444093

研究成果の概要（和文）：

安静時脳機能画像により得られる脳灰白質間の functional connectivity、拡散強調画像により得られるトラクトグラフィに基づく白質線維の structural connectivity を統合的に解析する上で基礎となる、MRI 画像の撮像条件等の違いによる影響について検討し、スキャナ間およびスキャナ内における再現性、経時安定性、アップグレードが与える影響などについて示した。これらをふまえて、拡散強調画像および安静時脳機能画像を用いて脳のコネクティビティを統合的に評価する方法について検討し、正常被験者のデータに適応し、その妥当性を確認した。今後、さらに精度の高いコネクティビティ評価へとつなげていく予定である。

研究成果の概要（英文）：

For reliable analysis of structural and functional connectivity of the human brain using diffusion-weighted imaging and resting state functional MRI, we first analyzed inter-scanner and intra-scanner variability, longitudinal stability, scanner upgrade effects, etc. and showed their effects on brain connectivity analysis. Based on these results, we examined methods of analysis of brain connectivity using diffusion-weighted imaging and resting state functional MRI, applied them to data obtained on normal subjects, and confirmed the validity of the methods.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,100,000	630,000	2,730,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：核磁気共鳴画像（MRI）、拡散強調画像、安静時脳機能画像、コネクティビティ

1. 研究開始当初の背景

現在、脳機能における知見の多くは、タスクおよび刺激に基づく脳活動の変化を測定することで得られている。しかしながら、タスクによる脳代謝の変化量は、安静時の代謝

の数パーセントに過ぎず、現在の知見の多くが脳全体の活動のわずかな部分から得られているとも言える。安静時の脳は活動していないわけではなく、自発的に発火しており、これは functional MRI でも BOLD 信号のゆら

ぎとして捉えることができる。このゆらぎの相関をみることにより、脳局所間の connectivity をみることができ、例えば、運動負荷のない状態でも、左側の一次運動野のゆらぎが右側の一次運動野や補足運動野と連動していることが知られている。また、これらの脳の自発的な活動は、ひとの行動や動作のパフォーマンス、疾患等の病態とも関連していることが示唆されている。通常タスクに基づく functional MRI は、血流動態反応をモデル化することで解析し、汎用性のある解析方法およびシステムが確立されている。しかしながら、安静時の functional MRI による connectivity の解析では、タスクによる場合ほどは解析方法は確立されていない。また、タスクによる変化をみている場合と比べ、本来の脳活動のゆらぎをみるためには、スキャナや生理的な変化によるノイズを効率的に除去することがより重要となる。

安静時の functional MRI では、上記のように、脳実質（灰白質）間の間接的な connectivity を評価することができるが、一方、拡散強調画像では、deterministic/probabilistic tractography を用いることにより、白質線維の走行を評価することが可能であり、脳実質間の connectivity を直接的に評価することができる。これにより、安静時の functional MRI により得られる脳実質（灰白質）の functional connectivity の背景となる、解剖学的な（白質線維の）connectivity の情報を得ることができる。これらは単独で解析されることが多いが、それぞれを組み合わせることにより、脳実質間の connectivity をより詳細に把握でき、（灰白質の）functional connectivity と（白質線維の）解剖学的な connectivity との関連を解明できるものと思われる。ただし、これらを統合的に解析するには、安静時の functional MRI により得られた相関領域を ROI (region of interest) として拡散強調画像にて tractography を作成するような手法ないしシステムの開発が必要となると思われる。

2. 研究の目的

安静時の functional MRI における脳局所間の connectivity を評価し、これによって得られる相関領域を ROI として拡散強調画像から tractography を作成し、（灰白質の）functional connectivity と（白質線維の）解剖学的な connectivity との関連を統合的に解析する手法ないしシステムを確立する。

安静時の functional MRI による（灰白質の）functional connectivity と、拡散強調画像による（白質線維の）structural connectivity を解析するにあたり、各種脳画像の再現性や安定性に影響を与える因子に

ついて検討する。

また、functional connectivity と structural connectivity を統合的に解析する手法ないしシステムを正常被験者のデータにおいて適応し、妥当性の評価を行う。これら connectivity の評価は、神経精神疾患などの病態解明および病勢評価といった面への応用も期待され、その足がかりになると考えられる。

3. 研究の方法

まず、各種脳画像の再現性や安定性に影響を与える因子について検討するため、神経精神疾患の既往のない健常者のデータにより、スキャナ間およびスキャナ内の再現性、経時安定性について調べた。2台の同一モデルの3テスラ MRI において一定期間において撮像した脳画像データを用いた。2台の MRI における撮像シーケンスおよびパラメータは同一である。SPM (Statistical Parametric Mapping) および FSL (FMRIB Software Library) を用いてボクセルベースで全脳において、スキャナ間およびスキャナ内の再現性、経時安定性、また、アップグレードの影響を調べた。

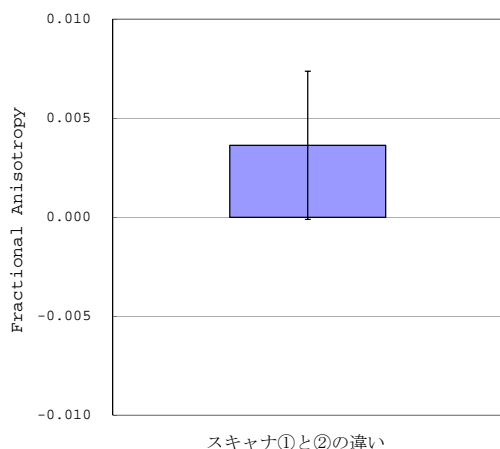
拡散強調画像では複数の方向に傾斜磁場を印加した多数の画像をもととして再構成した画像を評価に使用するため、他の画像に比べて複雑な部分容積効果が存在することが知られており、これはボクセルサイズに依存する。一般的に頭（脳）の大きさは個人によるばらつきが大きい。頭（脳）が大きい場合、‘相対的に’ボクセルサイズが小さい状態と言え、これにより各種の拡散パラメータに影響が生じる可能性がある。拡散強調画像により得られる拡散パラメータに対して頭（脳）の大きさが与える影響を調べるため、神経精神疾患の既往のない健常者のデータにおいて、頭蓋内容積と各種の拡散パラメータの相関について調べた。3テスラ MRI において撮像した脳画像データを用い、撮像シーケンスおよびパラメータは前述と同一である。FSL (FMRIB Software Library) を用いてボクセルベースで全脳において、頭蓋内容積と各種の拡散パラメータの相関について調べた。

脳画像はスキャナや撮像方法に関連するさまざまな要素により影響を受けうるが、傾斜磁場（グラディエント）の歪みや高磁場および多チャンネルコイルの影響による信号の不均一性がこれらの一因となっている。グラディエントの歪みおよび信号の不均一性に対する補正が脳画像の再現性に与える影響について、3テスラ MRI において撮像した脳画像データ（撮像シーケンスおよびパラメータは前述と同一）にて、ボクセルベースで全脳において検討した。

これら、脳画像の再現性および安定性等に関する結果をふまえ、安静時の functional MRI による functional connectivity および拡散強調画像による structural connectivity をあわせて解析する手法を検討し、正常被験者のデータに対して適応し、妥当性を検討した。

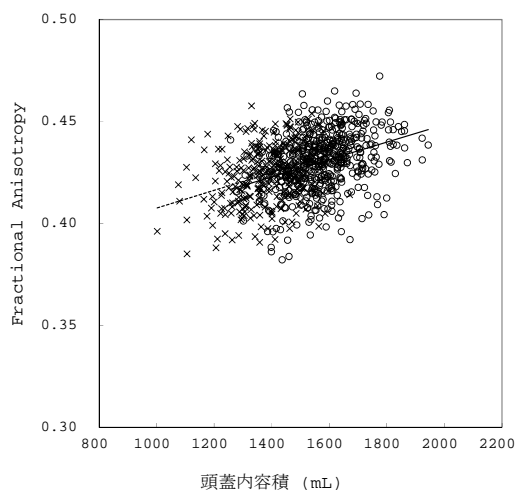
4. 研究成果

スキャナ間およびスキャナ内において撮像によりばらつきが生じるが、スキャナ間においては一定のバイアスが存在することがわかった。同一モデルの同一シーケンスにおける撮像でも、加齢性変化の7年分程度に相当するバイアスが生じることが判明した。スキャナ内において一定の間隔をおいた撮像ではばらつきはみられるもののこうしたバイアスはほとんど認められず、スキャナ内においては比較的安定していることが示された。しかしながら、スキャナ内においても、アップグレードにより（同一モデルの）別のスキャナを用いるのと同程度のバイアスが生じることが判明した。また、スキャナ間およびスキャナ内のばらつきないしバイアスに対して、磁場内における頭の位置の違いが一定の影響をもたらしていることがわかった。高磁場化により磁場の不均一性や歪みが強くなっており、これらの影響が反映されやすくなってきているものと考えられる。



拡散強調画像と頭（脳）の大きさの関係については、頭蓋内容積と拡散パラメーターの間に広範囲に相関が認められた。拡散パラメーターにおける男女差はおおむね頭蓋内容積の違いにより説明された。現状の拡散強調画像におけるボクセルサイズは一般に 2-3mm 程度であり、この場合、白質の 1/3~2/3 のボクセルにおいて複数方向の線維が混在していることが知られている。線維の混在は拡散パラメーターに影響を与え、ボクセルサイズが大きいとボクセル内における混在の程度が増える。頭（脳）が大きい場合、‘相対的に’ボクセルサイズが小さい状態と言え、

ボクセル内における線維の混在が減ると考えられる。頭蓋内容積と拡散パラメーターの相関については、こうした部分容積効果の影響に加え、白質の微細構造に対する、頭（脳）の大きさによる真の影響も考えられるが、‘相対的な’ボクセルサイズの違いが大きな影響を与えているものと考えられる。こうした影響は、structural connectivity を検討する上で重要であり、頭（脳）の大きさが異なる場合は、実際の白質の微細構造に違いがなくても、得られる結合の強さに違いが生じうることを示している。



傾斜磁場（グラディエント）の歪み、および、信号の不均一性に対する補正の影響については、これらの補正により撮像間のばらつきが軽減されることがわかった。これらを補正することによりノイズを軽減でき、微細な脳の変化をとらえやすくなると思われる。

これらの再現性に関する結果を基礎として、安静時の functional MRI による functional connectivity および拡散強調画像による structural connectivity をあわせて解析する手法を検討し、安静時の functional MRI の ICA (independent component analysis) により得られる ROI (region of interest) 間における拡散強調画像による連結性 (structural connectivity) の評価を可能とした。また、安静時の functional MRI による各領域における相関の程度と拡散強調画像による連結性の程度の比較も可能とした。これらの方法を健常者のデータに対して適応し、その妥当性を確認した。近年、脳のコネクティビティは‘コネクトーム’とよばれ注目を浴びている。また、拡散強調画像ではさまざまな撮像手法が考案されており、structural connectivity の評価の精度も改善されてきている。これらの新しい撮像法を応用し、今後、さらに精度の高いコネクティビティ評価へとつなげていく予定である。

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6件)

- ① Takao H, Hayashi N, Kabasawa H, Ohtomo K. Effect of scanner in longitudinal diffusion tensor imaging studies. Hum Brain Mapp. 2012 Feb;33(2):466-77. doi: 10.1002/hbm.21225. 査読有.
- ② Takao H, Hayashi N, Inano S, Ohtomo K. Effect of head size on diffusion tensor imaging. Neuroimage. 2011 Aug 1;57(3):958-67. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.05.019. 査読有.
- ③ Takao H, Hayashi N, Ohtomo K. Effect of scanner in longitudinal studies of brain volume changes. J Magn Reson Imaging. 2011 Aug;34(2):438-44. doi: 10.1002/jmri.22636. 査読有.
- ④ Takao H, Hayashi N, Ohtomo K. Effect of scanner in asymmetry studies using diffusion tensor imaging. Neuroimage. 2011 Jan 15;54(2):1053-62. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.023. 査読有.
- ⑤ Takao H, Abe O, Ohtomo K. Computational analysis of cerebral cortex. Neuroradiology. 2010 Aug;52(8):691-8. doi: 10.1007/s00234-010-0715-4. 査読有.
- ⑥ Takao H, Abe O, Hayashi N, Kabasawa H, Ohtomo K. Effects of gradient non-linearity correction and intensity non-uniformity correction in longitudinal studies using structural image evaluation using normalization of atrophy (SIENA). J Magn Reson Imaging. 2010 Aug;32(2):489-92. doi: 10.1002/jmri.22237. 査読有.

[学会発表] (計4件)

- ① Hidemasa Takao, Naoto Hayashi, Kuni Ohtomo. Sex dimorphism in white matter integrity. European Congress of Radiology (ECR 2012). March 1-5, 2012. Vienna (Austria).
- ② 高尾英正、大友邦. 脳とテンソル画像. 日本医学放射線学会秋季臨床大会. 2011年10月21日～23日. 海峡メッセ下関(山口県).
- ③ 高尾英正、林直人、大友邦. 頭の大きさは拡散テンソル画像に影響を与える. 日本磁気共鳴医学会大会. 2011年9月29日～10月1日. リーガロイヤルホテル小

倉(福岡県).

- ④ 高尾英正、林直人、阿部修、梶沢宏之、大友邦. 脳拡散テンソル画像におけるスキャナの影響. 日本磁気共鳴医学会大会. 2010年9月30日～10月2日. つくば国際会議場(茨城県).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高尾 英正 (TAKAO HIDEMASA)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 10444093

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者