

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 9 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2011～2012

課題番号：23591697

研究課題名（和文） 小児における確率的脳座標の作成

研究課題名（英文） Algorithm for estimation of brain structural location from head surface shape in young children

研究代表者 菊知 充 (Kikuchi Mitsuru)

金沢大学・子どものこころの発達研究センター・特任准教授

研究者番号：00377384

研究成果の概要（和文）：MEG は脳機能測定に優れているが、単独では脳上での信号源特定できない。そのためMRI等の検査を行い、脳構造画像を補う必要があった。しかし、MRIが必要であるため、“幼児にやさしい” MEG 測定のメリットを損ねてしまい、小児領域での脳科学的応用は限られていた。今回はこれらの問題を解決するため、2～5 歳児の頭表の形状から、脳の位置と形状を確率的に算出するアルゴリズムを開発し、MEGに応用可能とした。現在特許の申請中である。

研究成果の概要（英文）：

If the brain structural coordinates could be estimated using the individual head shape, magnetoencephalography would be more ideal brain functional imaging methods especially for young human children. We propose an algorithm to estimate brain coordinates with reference to the head surface shape in preschool children. The mean error of landmarks was  $13.6 \pm 5.3$  mm on the head surface and  $18.5 \pm 12.4$  mm in the intracranial structure between estimated and actual brain coordinates.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,900,000	1,170,000	5,070,000

研究分野：内科系臨床医学

科研費の分科・細目：精神神経科学

キーワード：幼児、脳座標、MRI

## 1. 研究開始当初の背景

小児に特化した我々のこれまでの研究活動により、脳磁計（MEG）（左写真）や近赤外線スペクトロスコーピー（NIRS）で、幼児に対してもストレスを与えることなしに、簡単に脳機能評価を行えるようになった。これまで脳波計で脳機能測定を行う場合、幼児では電極の装着が困難であった。PET は血管確保の困難さや被ばくの問題があり容易に施行できない。MRI は狭い空間で安静を保つ必要があり、幼児を薬物で眠らせて撮像するため、一泊の入院の上検査する必要があった。そのため幼児における脳機能画像検査は施行するためのハードルは高い。実際に脳波は脳炎

などの器質的な異常への感度が高く、診断的価値が高いものの（Rafay et al., 2009; Hathi et al., 2009）、幼児への電極装着の困難さと、疾患特異性の低さから十分に活用されていない。一方で MEG は電極の装着を必要とせず、すぐに脳の活動を記録することが可能であることから、患者と技師の両方に負担が少なく、検査を実施するためのハードルが無い。この点から極めて実用的であり、器質性脳障害への感度の高い MEG は、幼児の脳の疾患における早期診断に大きく貢献することが考えられる。

しかしながら、これまで NIRS や MEG 単独では、脳のどこを測っているのかが分からな

いという問題があった。脳機能は測れるが、構造は測れないという欠点は、脳上での責任病巣を特定できないことから、臨床応用においては致命的な欠陥であった。この問題を解決する手段として、これまでは、MRI 等の検査を行い、脳構造画像を補完する必要があった。これでは“幼児にやさしい”MEG 測定の簡便性を損ねてしまうため、残念ながら、小児領域での臨床応用は限られていた。

## 2. 研究の目的

“幼児にやさしい”MEG 測定の簡便性を保ちつつ、将来の臨床応用を見すえた、小児領域での脳科学的応用を拡大していくために、2～5 歳児の頭表の形状から、脳の位置と形状を確率的に算出するアルゴリズムを開発し、MEG に応用することを本研究の目的とする。

## 3. 研究の方法

(1) 金沢大学附属病院の患者で、臨床上の必要性から頭部 MRI を施行され、結果的に脳に器質的な異常所見を脳画像上に見いだせなかった 3～5 歳の小児を対象とした。計 38 例の被験者のデータを得た。MRI は当大学付属病院が所有する 3T の機器を使用した。パラメーターは下記の臨床用の設定を利用した。

### (2) 撮像および画像処理

MRI 使用機種：Signa Excite HDxt 3.0T system (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, USA).

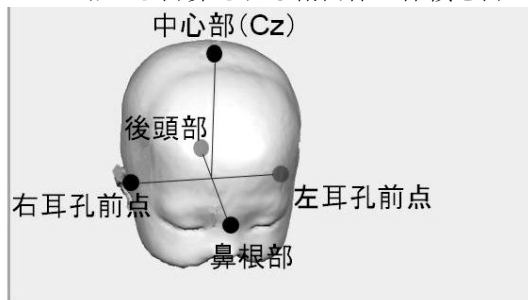
スライス数：244 sequential horizontal slices 1.8mm in thickness

空間分解：resolution of 512×512 points in a field of view of 260mm.

解析ソフトウェア：We created brain templates and performed image registration using C++ Builder 6 (Borland, Scotts Valley, California, USA) on Windows XP (Microsoft, Redmond, Washington, USA).

### (3) 脳座標推定アルゴリズム：

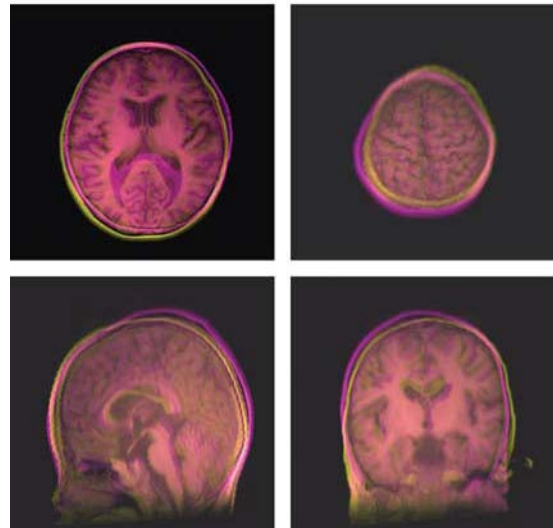
下図のように、頭皮上のランドマークとなる鼻根部 (nasion)、後頭部 (inion)、頭頂中心、右耳孔前点、左耳孔前点の 5 点を抽出。この 5 点から計算される楕円体の体積を計



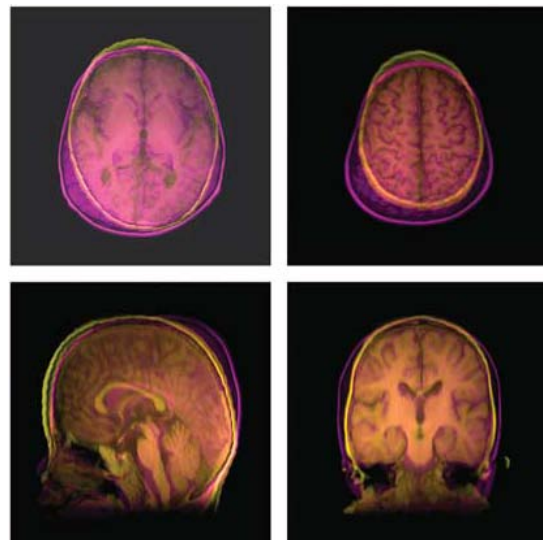
算する。そしてその体積にもっとも近い脳画像を、データベースとして取得した 38 個の

幼児の MRI 画像から選択する。選択されたプロトタイプとなる MRI 画像を、さらに実際の脳座標に近づけるために、頭皮上の 5 つのポイント (前述) をターゲットとして、3次元の脳座標に線形のアフィン変換を施した。

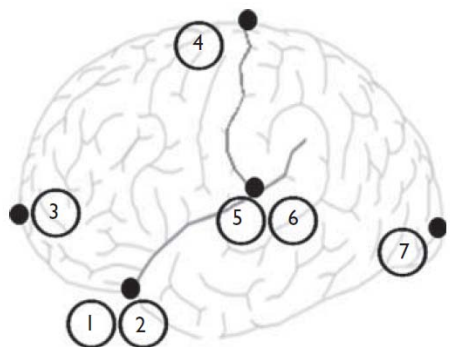
下図は、実際の脳構造画像 (黄色) と、本アルゴリズムを用いて推定された脳構造画像 (紫) を重ねて表示したものである。



確認のため、頭皮上のランドマークからの楕円体を持ちいて、最適なプロトタイプ MRI の選択を行わず、無作為にアフィン変換を用いて、脳の形を適合させる方法も行ったが、下図のように、実際の脳構造画像 (黄色) と、推定された脳構造画像 (紫) が大きくずれることが多く認められた。

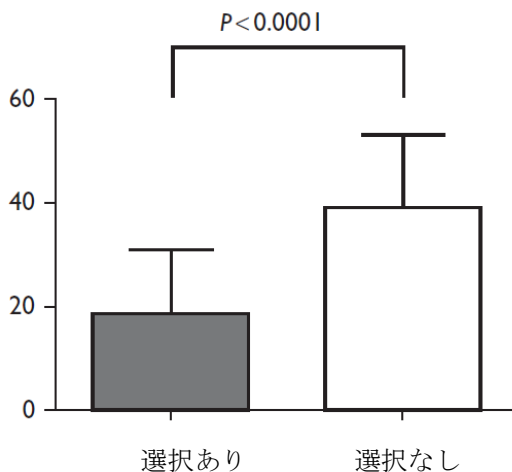


(4) 脳座標の誤差評価：上記で作成したアルゴリズムの精度について検討した。具体的な方法として、実際に別に集めた MRI データで脳の構造情報を推定し、実際の脳の構造との一致具合を評価した。



上図のように、脳全体7か所(1, anterior tips of the right temporal lobes; 2, anterior tips of the left temporal lobes; 3, midpoint between bilateral anterior tips of the frontal lobes; 4, midpoint between bilateral superior tips of the central sulci; 5, intersection of the left central sulcus and the left temporal lobe; 6, intersection of the right central sulcus and the right temporal lobe; 7, midpoint between bilateral posterior tips of the occipital lobes.)に脳の定点を決定し、実測値と推定値の誤差を測定した。

#### 4. 研究成果 (下図は推定誤差)



今回、小児の確率的脳座標の作成のための基礎データ収集を行い、頭皮上の3次元情報から、脳の位置や形状を推定するための最適なアルゴリズムが策定された。その結果は国際雑誌である Neuroreport (2012) に掲載されている。上記で作成したアルゴリズムで、実際に別に集めたMRIデータで脳の構造情報を予測し、実際の脳の構造との一致具合を、脳内の7つの定点における誤差(7点の推定誤差の二乗平均平方根)を38人の既存のデ

ータで繰り返し評価したところ、左下図のごとく、最初の楕円体で最適なプロトタイプを選択した場合には  $18.5 \pm 12.4\text{mm}$  であった。これは、無作為にプロトタイプを選択してアフィン変換した場合の推定誤差(約40mm)と比較して、有意に改善されていた。改善されているとはいえ、この推定誤差  $18.5 \pm 12.4\text{mm}$  という結果は、脳磁図計において、てんかんの焦点をダイポール推定するなどの臨床的場面においては、許容しがたい誤差であると考えられる。しかしながら一方で、空間フィルター法などにおいて、(生理学的にも数学的にも)空間的に広がりのある、自称関連(脱)同期現象などの情報を、群間比較するなどの脳科学の場面においては、ある程度許容できる誤差であると考えられた。現在さらに、頭皮上の空間情報を3Dスキャナーで取り込むことで、より詳細な情報を入力し、脳座標の推定精度を上げる方法を開発し、研究分担者である真田茂教授が中心となり現在特許申請中である。

#### 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4件)

- ① Kkuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hiraishi H, Munesue T, Hirose T, Ono Y, Tsubokawa T, Inoue Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y. , Anterior prefrontal hemodynamic connectivity in conscious 3- to 7-year-old children with typical development and autism spectrum disorder. , PLOS ONE, 査読有, 2013;8(2):e56087  
doi: 10.1371/journal.pone.0056087.
- ② Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hirose T, Munesue T, Ono Y, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y. , A custom magnetoencephalography device reveals brain connectivity and high reading/decoding ability in children with autism. , Scientific Reports, 査読有, 2013;3:1139  
doi: 10.1038/srep01139.
- ③ Hayashi N, Kikuchi M, Sanada S, Minabe Y, Miyati T, Hachiman Y, Arishita T, Iida H, Matsui O. , Algorithm for estimation of brain structural location from head surface shape in young children , Neuroreport, 査読

有, 2012 Mar 28;23(5):299-303 doi:  
10.1097/WNR.0b013e3283511de0.

- ④ Yoshimura Y, Kikuchi M, Shitamichi K, Ueno S, Remijn GB, Haruta Y, Oi M, Munesue T, Tsubokawa T, Higashida H, Minabe Y. Language performance and auditory evoked fields in 2- to 5-year-old children. Eur J Neurosci. 査読有, 2012 Feb;35(4):644-50. Doi:10.1111/j.1460-9568.2012.07998.x .
- ⑤ Kikuchi M, Shitamichi K, Yoshimura Y, Ueno S, Remijn GB, Hirosawa T, Munesue T, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Higashida H, Minabe Y., Lateralized Theta Wave Connectivity and Language Performance in 2- to 5-Year-Old Children. , J Neurosci. 査読有, 2011 Oct 19;31(42):14984-14988. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2785-11.2011.

〔学会発表〕 (計 20 件)

- ① 菊知充, 幼児用 MEG による未就学広汎性発達障害児の生理学的検討, 第 34 回日本生物学的精神医学会, 2012 年 9 月 30 日, 神戸国際会議場 (兵庫県)
- ② 菊知充, MEG-NIRS 統合機の開発: 幼児への応用, 第 14 回ヒト脳機能マッピング学会, 2012 年 7 月 6 日, 京王プラザホテル札幌(北海道)
- ③ Hayashi, N., Development of method for creation of a personalized brain template to allow superimposition of MEG and NIRS, Radiological Society of North America (RSNA) 2011 97th Scientific Assembly and Annual Meeting, 2011/11/27-2011/12/2, McCormick Place(米シカゴ)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

- ① 名称: 脳画像生成装置、脳画像精製方法、及びプログラム  
発明者: 林則夫 菊知充 真田茂 三邊義雄 上野沙奈絵 下道喜代美  
権利者: 国立大学法人金沢大学  
種類: 特許権  
番号: 特願 2012-279606  
出願年月日: 平成 24 年 12 月 21 日  
国内外の別: 国内

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://bambiplan.w3.kanazawa-u.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

菊知 充 (Kikuchi Mitsuru)  
金沢大学・子どものこころの発達研究センター・特任准教授  
研究者番号: 00377384

### (2) 研究分担者

真田 茂 (Sanada Shigeru)  
金沢大学・保健学系・教授  
研究者番号: 50020029

新井田 要 (Niida Yo)  
金沢大学・子どものこころの発達研究センター・特任准教授  
研究者番号: 40293344