

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：14603

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24700456

研究課題名(和文)トラクトグラフィを用いたヒト鉤状束拡散パラメータと認知・記憶機能検査との相関解析

研究課題名(英文)Correlation study of the uncinat fasciculus and memory function of healthy individuals using diffusion tensor tractography

研究代表者

佐藤 哲大 (Sato, Tetsuo)

奈良先端科学技術大学院大学・情報科学研究科・助教

研究者番号：90362839

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、年齢や疾患に由来する認知・記憶機能の変化が、鉤状束領域の拡散テンソル Tractography 上の拡散サイズ、方向などに強く相関するのではないかという考えから、拡散テンソルの定量的な測定値と認知・記憶機能検査のスコアおよびそれら機能に関連する代謝機能画像である MRS との関係を明らかにした。これらにより MRI を用いた新規の客観的認知・記憶機能評価手法を開発した。開発した手法の有用性を確認するため、臨床データに対し上記手法を適用し、認知・記憶機能の変化が、Tractography 上の拡散テンソルの定量的な測定値や MRS に現れることを検証した。

研究成果の概要(英文)：Tractography is a procedure that can track and demonstrate the 3D neural tracts of the white matter of the brain. Studying these connections is integral to the understanding of the brain function. Specifically, the uncinat fasciculus (UF), which is the white matter in the human brain, is said to be related to cognitive function. The UF tractography is calculated using diffusion tensor imaging (DTI) parameter. Studies have shown that the DTI parameter of dementia patients is lower than that of healthy individuals. It is also suggested that the DTI parameter of healthy individuals decreases with age. In addition, the WMS-R score, which is indicative of general memory, verbal memory and other cognitive functions, of the elderly are lower than of the young. Thus, in this research, we have investigated the correlation between the DTI parameter of UF and WMS-R score.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学 医用生体工学・生体材料学

キーワード：医用・生体画像 拡散テンソルMRI

1. 研究開始当初の背景

脳内の神経線維束に関する情報を非侵襲的に計測できるのが、MR 拡散強調イメージング(拡散MRI)である。MRIの発展に伴い、生体内の水分子の拡散方向と大きさを計測・画像化できる拡散MRIが盛んに研究されている。異方性拡散をテンソルに近似することを前提に、複数方向の拡散強調イメージングを行う手法が拡散テンソルイメージング(DTI: Diffusion Tensor Imaging)であり、テンソル解析することで拡散異方性を定量化することが出来る【Basserら, 1996】。DTIより取得される3次元画像を拡散テンソル画像と呼び、その拡散テンソル画像の各ボクセルのテンソルを楕円体近似し、長軸方向を白質路の方向と仮定して3次的に白質路を追跡・描出する手法をTractographyと呼ぶ【Moriら, 1999, 2002】。

Tractographyは従来in vivoで観察が困難であった主要白質路の描出と定量的な評価が可能であるといった利点をもつ。また、病変と白質路との3次的な立体関係を表現することができるため、臨床研究へも応用されている【Sundgrenら, 2004】。しかし、脳全体に対してTractographyを行った場合は1人あたり何万もの追跡経路が出力されるため、白質路の各部位をひとまとまりとなる解剖学的構造に対応させる必要がある。そこで、Tractographyによって描出された白質路に解剖学的名称がラベリングされた脳白質アトラスの作成が提案されている【O'Donnellら, 2007】。ただしこの脳白質アトラスの作成には、被験者ごとに対象部位の大きさ・形状が異なる脳領域の位置合わせが必要不可欠である。

脳白質アトラスを利用することで、側頭幹に走行する「鉤状束」などの神経線維束を特定できる。大脳の神経線維の一つである鉤状束は認知機能との関連があることが知られており【Taokaら, 2009】、拡散テンソルTractographyを用いて鉤状束における拡散サイズ、方向について健常者の経年変化を見ると、一定のパターンがあると報告されている【Khaderら, 2009】。しかしながら、従来ヒト認知機能や記憶機能の検査には、MMSEやW-MSRと呼ばれる主観的評価法が用いられている。

この鉤状束における認知機能に影響する疾患の一例として、てんかんがある。てんかんの外科術の中でも側頭葉手術は最も効果が期待できる手技であり、術後8割はてんかん発作が消失することが知られているが、側頭葉手術で切除する海馬は記憶機能に関わる部分であることから、術後に認知機能や記憶機能に影響が出ることもある。前頭葉と側頭葉を結ぶ側頭幹は、発作の伝播に関与するとともに、記憶に関わる神経線維が走行している【Taokaら, 2006】。この側頭幹に走行する神経線維束の一つが鉤状束である。術後の機能評価にあたっては、前出の認知機能検査

であるMMSE(Mini-Mental State Examination)と、記憶検査であるWMS-R(Wechsler Memory Scale-Revised、ウェクスラー記憶検査改訂版)が通常用いられる。また、海馬の代謝活動はMR Spectroscopy(MRS)でも検査可能であり、Nアセチルアスパラギン酸、コリン、クレアチン等の各成分の絶対値を測定することができる【Provencherら, 1993】。このMRSは、Tractographyが解剖学的な構造を反映した画像であるのに対し機能画像と呼ばれるもので、認知・記憶機能に強く関連する海馬など、特定の部位における機能を定量化することができる。

2. 研究の目的

本研究では、年齢や疾患に由来する認知・記憶機能の変化が、鉤状束領域の拡散テンソルTractography上の拡散サイズ、方向などに強く関連するのではないかという考えから、拡散テンソルの定量的な測定値と認知・記憶機能検査のスコアおよびそれら機能に関連する代謝機能画像であるMRSとの関係を明らかにする。これらによりMRIを用いた新規の客観的認知・記憶機能評価手法を開発する。開発した手法の有用性を確認するため、てんかんの外科手術である側頭葉手術を行った患者群の術前術後のデータに対し上記手法を適用し、患者の術後の認知・記憶機能の変化が、Tractography上の拡散テンソルの定量的な測定値やMRSに現れることを実証する。

鉤状束をはじめとする神経路のTractographyを描出し、機能検査のスコアとの関連を調べることで、神経路の機能的変性という観点から認知・記憶機能の評価可能にする。そのために、まず各年齢層における健常者の鉤状束領域における拡散テンソルパラメータ(拡散のサイズおよび方向)の比較検討が必要となる。被験者ごとの拡散テンソル画像をテンプレートとなる代表画像に位置合わせし、異なる脳の形態を統一して扱える手法を開発する。次に解剖学的構造が一致したTractographyを用いて、各年齢層別の拡散テンソルパラメータの正常値探索を行ったのち、てんかん患者群との差異を検証可能にする。さらに、MRSについても正常値探索および機能検査との関係を明らかにし、認知・記憶機能に関連したTractographyとMRSについて患者群における特徴を発見する。

3. 研究の方法

Tractographyから特定の神経線維束を定量的に抽出するには、異なる被験者間の拡散テンソル画像の位置合わせが必要となる。そこでまず画像を位置合わせした結果得られた変形パラメータが、Tractographyにどのような影響を及ぼすかについて比較検討する。次に鉤状束のTractographyを定量的に抽出する手法を開発し、Tractography領域の拡散異方性や拡散率などの拡散テンソルの各

パラメータと、機能検査のスコアとの相関を算出可能にする。各年代にわたる健常者の拡散パラメータ（サイズ・方向）と機能検査結果とを比較し、Tractography による客観的な機能検査評価を行う。また、機能に関連した代謝情報をあらかず MRS についても機能検査スコアとの相関を算出し、MRI を用いた認知・記憶機能評価が可能か検討する。さらに、てんかん外科術前後において上記手法を適用し、てんかん患者の認知・記憶機能の変化を検証する。

4. 研究成果

まず被験者間 (Template と Subject) の拡散テンソル画像の位置合わせ方法について検討した。Subject と Template のそれぞれの拡散テンソル画像に含まれる b0 画像（拡散強調こう配なしの画像）を用意し、b0 画像同士で非線形変換を使って位置合わせを行った。非線形変換から得た変形パラメータを用い、Subject の拡散テンソル画像を変形させた。健常者群において、以上の手続きでは外形の大きなズレがないことを確認した。Template と位置合わせ後の Subject の拡散テンソル画像からそれぞれ Tractography を描出し、b0 画像から位置あわせされた Tractography と Template の Tractography を比較し、Template の解剖学的ラベルを付与できるか内部構造のズレを検証した (図 1)。

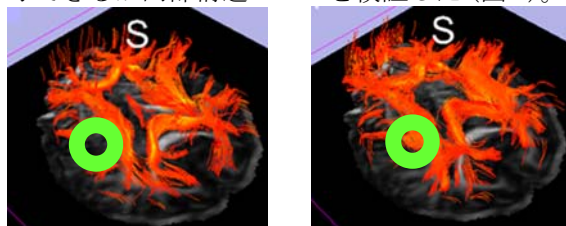


図 1：異なる画像から位置あわせした Tractography (左：b0 画像，右：FA 画像)
次に脳拡散テンソル画像から、ロバストに鉤状束の Tractography を抽出する手法を確立した。2 つの関心領域 (ROI) を通る Tractography 法で、鉤状束を選択的に抽出するための設定法を開発し、各被験者に共通して鉤状束を抽出できるように Tracking に使用するパラメータを調整した。各被験者から抽出できた鉤状束領域における、拡散テンソルパラメータを算出し、鉤状束領域全体の平均を用いるか、部分ごとに分けて算出するか検討した。その結果と、認知機能検査 MMSE および記憶機能検査 WMS-R の相関を解析した。MMSE については総スコア、WMS-R については各機能別スコアを使用し、拡散テンソルパラメータについては、拡散異方性 (FA)、拡散率 (Radial diffusivity, Axial diffusivity) それぞれと、機能検査スコアとの相関を算出した (表 1)。以上を、健常者の年代別データについて解析し、Tractography を用いた認知・記憶機能評価の方法論を確立した。

表 1：FA, 拡散率と記憶機能検査の相関

Left UF	Mean±SD	verbal	visual	general	att/con	delayed recall
FA	0.373±0.0248	-0.384	-0.270	-0.413	-0.302	-0.277
ADC	0.858±0.0048	0.109	0.156	0.160	0.103	0.160
LI	1.218±0.056	-0.051	0.041	-0.012	-0.028	0.063
LT	0.678±0.048	0.194	0.210	0.247	0.170	0.203
Right UF	Mean±SD	verbal	visual	general	att/con	delayed recall
FA	0.359±0.0240	-0.074	-0.056	-0.094	-0.048	0.035
ADC	0.852±0.0080	0.114	0.039	0.116	0.047	0.070
LI	1.191±0.095	0.089	0.025	0.087	0.033	0.100
LT	0.682±0.075	0.125	0.047	0.130	0.054	0.049

さらに MRS の位置同定および位置決めした MRS の数値と機能検査の相関を解析した。MMSE については総スコア、WMS-R については各機能別スコアを使用した。MRS については、海馬の関心領域における成分絶対値と、機能検査スコアとの相関を算出した (表 2)。

表 2：FA, 拡散率と MRS の相関

	ROI	Cho	Cr	NAA
FA	Right uncinat	0.516	0.637	0.208
	Left uncinat	-0.178	0.364	-0.267
	Right fomix	0.0642	0.584	0.319
	Left fomix	-0.0111	0.0293	0.210
ADC	Right uncinat	-0.455	-0.625	-0.134
	Left uncinat	0.0930	-0.388	0.0334
	Right fomix	0.351	0.384	-0.0376
	Left fomix	0.061	-0.0176	0.652

最後に、MRI を用いた Tractography および MRS による認知・記憶機能評価の定量性を検証した。

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 0 件)

[学会発表] (計 5 件)

1. Tetsuo Sato, Nobuyuki Maruyama, Toru Hoshida, Kotaro Minato, Correlation between Diffusion Tensor Tractography and proton MR spectroscopy in normal controls, 35th Annual International Conference of the IEEE EMBS, 2014 年 7 月 4 日, 大阪府大阪市
2. Tetsuo Sato, Nobuyuki Maruyama, Toru Hoshida, Kotaro Minato, Comparison of Relationships between Two Different White Matter Tracts and Memory Function with Healthy Individuals by Using Diffusion Tensor Tractography, ISMRM 21st Annual Meeting, 2014 年 4 月 22 日, ソルトレイクシティ, 米国
3. 密山 京太, 佐藤 哲大, 星田 徹, 丸山 信之, 湊 小太郎, 記憶機能における前頭側頭神経束と MR スペクトロスコピーの相関, 電子情報通信学会医用画像研究会, 2013 年 1 月 24 日, 沖縄県那覇市
4. Tetsuo Sato, Nobuyuki Maruyama, Toru Hoshida and Kotaro Minato, Correlation between Uncinate Fasciculus and Memory Tasks in Healthy Individual using Diffusion Tensor Tractography, 34th Annual International Conference of the IEEE EMBS, 2012 年 8 月 29 日, サンディエゴ, 米国
5. Tetsuo Sato and Kotaro Minato, Effects comparison of DTI registrations by two different input images on whole brain tractography, World Congress on Medical Physics and Biomedical

Engineering 2012, 2012年5月28日,
北京, 中国

〔図書〕(計1件)

1. 佐藤 哲大, 湊 小太郎, オーム社,
実践医用画像解析ハンドブック, 2012,
pp. 402-408

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 哲大 (SATO, Tetsuo)

奈良先端科学技術大学院大学・情報科学研究科・助教

研究者番号: 90362839