

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 27 日現在

機関番号：25403

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293134

研究課題名(和文) 拡散MRIを用いた生体構造のマルチスケール推定による新しい診断情報の創出

研究課題名(英文) Creation of New Diagnostic Information based on multi-scale inference of bio-structures by using diffusion MRI

研究代表者

増谷 佳孝 (Masutani, Yoshitaka)

広島市立大学・情報科学研究科・教授

研究者番号：20345193

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 6,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、拡散MRIの画像データを用いて大域的に得られた脳白質線維束の構造に対して、画像の各画素内の平均の線維方向に基づき線維に垂直な方向の局所情報として軸索の太さや拡散の制限の度合い(拡散尖度)を定量的に得る計算手法についての検討を行った。具体的には、拡散MRIを記述するQ空間データの放射基底関数による表現や再構成に基づき、既存のモデルおよび新しい数理的方法について検討を行い、上記の神経束構造に関する大域～局所のマルチスケールモデルの計算における多くの研究成果を得た。新しい診断情報の創出までには至らなかったが、多くの臨床データ解析により、これにつながる多くの知見を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：In this project, several topics regarding diffusion MRI have been studied including inference of axon diameter or diffusional kurtosis along the radial orientation of fibers as local information of brain white matter fiber tracts, that is global information. Based on a novel approach of Q-space interpolation and reconstruction by using radial basis functions, methodology for extraction of multi-scale information (from global tract structure to local information such as axon diameter) was achieved. It did not reach to creation of completely new diagnostic information, but several successful results in this project implied that extension of this study would develop to such contribution to clinical information processing.

研究分野：医用画像工学

キーワード：拡散MRI 信号値モデル 放射基底関数 拡散尖度 Q空間 脳白質線維 マルチスケール解析

## 1. 研究開始当初の背景

拡散磁気共鳴イメージング (MRI : Magnetic Resonance Imaging) は生体内水分子の拡散現象を計測可能な MRI の総称であり、拡散強調イメージング (DWI: Diffusion Weighted Imaging) を基本として、拡散テンソルイメージング (DTI : Diffusion Tensor Imaging) などを含む。拡散の 3 次元的な計測が可能な DTI が臨床現場で普及しはじめた 2000 年以降、撮像法やデータの解析と可視化、臨床応用に至るまで数多くの研究報告がされている。特に水分子の拡散が神経束の走行方向に拘束される事実に基づき脳の白質の各線維束構造を抽出し、可視化する Tractography[1]の手法が発展するに従い、各種神経束の情報は診断および治療などの臨床医学のみならず、脳機能領域間の結合路[2]の情報として脳科学分野で利用されるなど、急速にかつ多様な分野へ広がった。注目すべきは、実観測された 3 次元の拡散テンソル場である DTI データを始めとする拡散 MRI データの解析、特に拡散 MRI データの各画素の位置で水分子拡散の状況を記述する Q 空間データの解析が、多くの応用数理および計算機科学の研究者の関心を引きつけ、数理的・計算機科学的アプローチによる研究報告が急速に増加したことである。近年では、医用画像工学に関する国際会議で Computational Diffusion MRI (計算機科学的拡散 MRI) というサテライトワークショップが開催されるなど一分野を形成するに至っている。

DWI では、特定の方向および強度の傾斜磁場 (MPG: Motion Probing Gradient) を使用することで、同方向に一定時間内に変位した水分子の確率密度関数 (PDF : Probability Density Function) を 1 次元のガウス分布として得ることができる。この撮影を多数の MPG 方向と強度で繰り返すことで、非ガウス性を有する 3 次元的な PDF[3]を詳細に取得することが可能となり、大域的な神経束の構造[1]のみならず、交叉線維などの局所構造[4]や神経軸索の径などの微細構造 [5]の推定が可能となる。特に、対象が軸索径などの数値に限定されるものの、拡散現象に基づく情報を用いることで  $\mu\text{m}$  レベルの微細構造の推定が  $\text{mm}$  レベルの解像度の画像において可能となることが注目を集め、様々な研究に発展しつつあるのが近年の傾向である。

以上で挙げた拡散 MRI の解析、その応用である神経束などの生体構造の推定には様々なモデルが提案されており大別して以下の 3 つに分類できる。

- (1) 物理現象としての拡散情報と画像信号値を関連付けるモデル
- (2) 拡散情報を局所生体構造のパラメタ (神経軸索径など) と関連付けるモデル
- (3) 大域的な生体構造を表現したモデル

拡散 MRI の臨床応用に関する研究においては、各モデルのパラメタにより疾患や異常の検出や定量化ができることを示唆する報告 ([5],[6]など) がされているが、その対象は限られており拡散 MRI で取得可能な豊富な情報を十分に利用できているとは言い難い。その主要因の一つとして、これらのモデルは全て拡散 MRI の画像信号値群が情報源であり相互に密接な関連があるにも関わらず、個別に扱われてきたことが挙げられる。したがって、生体の大域～局所～微細構造をマルチスケールで、かつ拡散 MRI の画像信号値と統合的に扱うモデルの構築により、これまでにない全く新しい診断情報を創出できる可能性がある。

## 2. 研究の目的

本研究は、生体内水分子の 3 次元的な拡散現象の計測に基づき生体構造の推定が可能である拡散磁気共鳴イメージング (MRI : Magnetic Resonance Imaging) のデータを用いて、以下の研究を行うことを目的とする。

1. 生体内の大域～局所～微細構造をマルチスケールで扱う新しい統合モデルの構築
2. 統合モデルのパラメタを頑健かつ高速に推定する計算手法の確立
3. 統合モデルのパラメタ群の組み合わせによる新しい診断情報の創出のための基礎的検討

具体的には、脳白質線維の錐体路を中心とした神経線維束構造のモデリングを行い、脳梗塞、多発性硬化症などの神経系に影響を及ぼす疾患および加齢変化を対象とする。

## 3. 研究の方法

本研究では、脳白質神経束である錐体路のためのマルチスケール生体構造のモデリング、および同モデルのパラメタ推定、その検証を以下のような手順で行う計画である。

- (1) パラメトリックなマルチスケール錐体路構造モデルの構築
- (2) モデルパラメタ推定に必要な 3 次元 PDF の高速かつ頑健な計算法の検討
- (3) 3 次元 PDF および画像信号値を用いたモデルパラメタ推定における目的関数および最適化法の設計、およびモデルの修正および変更

モデルパラメタ単独およびその組み合わせによる個体、年齢、性別、正常・疾患による差を多数の正常ボランティア、およびファントムモデルの拡散 MRI データで解析・検討

## 4. 研究成果

本研究の成果のうち、的の 1 と 2 に関連するものとして、以下を挙げる。

<1> 計測された「疎」な Q 空間データを放射基底関数 (RBF: Radial Basis Function)

による補間を使用して連続関数として表現、特定方向の信号値列を再構成する方法

<2> <1>においてガウス基底を用いることにより線維に垂直な方向の信号値列の計算が準解析的に行えることが示され、これを拡散尖度[6]の計算に応用したこと。

<3> 拡散 MRI から得られる情報の臨床データによる検討

以下においてそれぞれ述べる。

#### <1> RBF による Q 空間データの記述

RBF を用いることにより、DWI により計測された Q 空間上の点からの距離に応じて任意の位置での信号減衰比が補間により計算できる。これを用いて線維方向の確率密度を表す方位分布関数などが計算できる。また、これを利用して、Q 空間における特定方向に垂直な方向の信号値列を平均化して再構成することにより、頑健化が達成できるとともに、Zhou-Laidlaw モデル[7]のような1次元の信号値モデルに適用することが可能になった。図1にこれを白質線維に垂直な方向の拡散尖度計算に利用した結果を示す。拡散尖度テンソルを用いた従来法[6]に対して頑健な計算が実現されている。

#### <2> ガウス基底による RBF による信号値列の準解析的な取得

RBF では基底関数として、スプラインの一種である bi-harmonic 関数、tri-harmonic 関数、ガウス関数などが使用されるが、ガウス関数を用いた場合、線維に垂直な方向の信号値列は、0 次の第一種変形ベッセル関数を用いて準解析的に記述できることが本研究により明らかとなった。「準解析的」とは、0 次の第一種変形ベッセル関数が無限級数の形式をとるため、実際の計算では有限の範囲で打ち切りを行う必要があるためである。図2にその結果を示す。打ち切りの階数による差異はあるものの、数値積分（有限の点群の平均）による方法と比較して、大きな差はなく簡便な計算が可能であることが示された。

以上の<1>、<2>などの研究結果に基づき、局所情報として軸索径を含み、全体構造として特定の神経束の構造を表現したマルチスケールのモデルリング結果を図3に示す。

#### <3> 臨床データによる多角的な検討

新しい診断情報の創出には至らなかったが、拡散パラメタによる Glymphatic システムの評価、多発性硬化症における検討、放射線治療への応用など、本研究に基づき将来的に発展する可能性の高い数多くの知見を得た。

以上の結果より、研究目的である、拡散 MRI より得られるマルチスケールの情報により大域的な神経束構造から局所的な軸索径の情報を含めた情報抽出やその方法に関して新しい手法の開発を含め、多くの成果を得たと言える。新しい診断情報の創出に関しては、これらの成果で得られた知見に基づいて今後もこれらの研究を進展させていく必要がある。

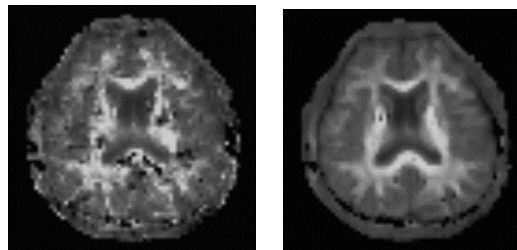


図1 白質線維に垂直な方向の拡散尖度画像の計算結果（左：従来法、右：本研究に基づく手法）

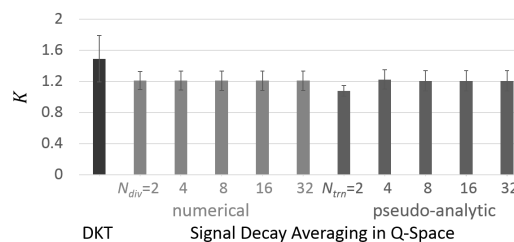


図2 3つの方法による白質線維に垂直な方向の拡散尖度の計算結果の定量比較

左より従来法：拡散尖度テンソル、本研究による数値計算（サンプル数2~32）、本研究による準解析的な手法（打ち切り数：2~32）

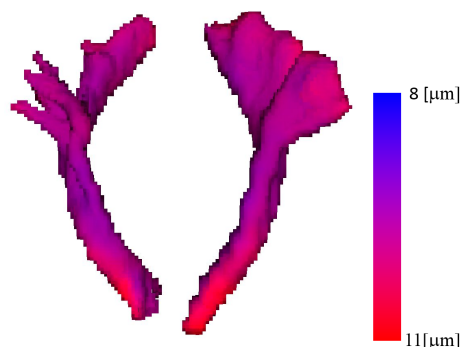


図3 局所的な軸索径（単位： $\mu\text{m}$ ）の分布をカラー表示した神経束（左右の錐体路）の Tractography

#### <引用文献>

- [1] Mori S, et al., Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging, Ann Neurol 45:265-269, 1999
- [2] humanconnectomeproject.org
- [3] Wedeen VJ, et al., Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging, Magn Reson

Med. 54(6):1377–1386, 2005

[4] Sherbondy AJ, et al., MicroTrack: an algorithm for concurrent projectome and microstructure estimation. Proc. MICCAI2010, pp.183–90, 2010

[5] Assaf, Y et al., AxCaliber: a method for measuring axon diameter distribution from diffusion MRI. Magn. Reson. Med. 59: 1347–1354, 2008

[6] Jensen JH, et al., Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. Magn Reson Med 53:1432–1440, 2005

[7] Zhou W, and Laidlaw DH, An Analytical Model of Diffusion and Exchange of Water in White Matter from Diffusion-MRI and its Application in Measuring Axon Radii. Proc. ISMRM2009, 17:263, 2009

## 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 8 件)

Taoka T, Masutani Y, Kawai H, Nakane T, Matsuoka K, Yasuno F, Kishimoto T, Naganawa S, Evaluation of glymphatic system activity with the diffusion MR technique: diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) in Alzheimer's disease cases, Jpn J Radiol. 35(4):172-178, Apr. 2017 (査読あり) DOI: 10.1007/s11604-017-0617-z

増谷佳孝, 拡散 MRI 解析における数理的基礎と応用, 医用画像情報学会雑誌, 33(2): 22-27, 2016 年 7 月 (査読なし) DOI: doi.org/10.11318/mii.33.22

Yokoyama K, Hamasaki N, Suzuki M, Kamagata K, Kamiya K, Suzuki Y, Kyogoku S, Masutani Y, Hattori N, Aoki S, Alterations of the optic pathway between unilateral and bilateral optic nerve damage in multiple sclerosis as revealed by the combined use of advanced diffusion kurtosis imaging and visual evoked potentials, Magn Reson Imag. 21(39):24-30, Apr. 2016 (査読あり) DOI: doi.org/10.1016/j.mri.2016.04.011

Taoka T, Fujioka M, Kashiwagi Y, Obata A, Rokugawa T, Hori M, Masutani Y, Aoki S, Naganawa S, Abe K, Time Course of Diffusion Kurtosis in Cerebral Infarctions of Transient Middle Cerebral Artery Occlusion Rat Model, J Stroke Cerebrovasc Dis. 25(3):610-7, Mar. 2016 (査読あり) DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.

028

Igaki H, Sakumi A, Mukasa A, Saito K, Kunitatsu A, Masutani Y, Hanakita S, Ino K, Haga A, Nakagawa K, Ohtomo K, Corticospinal tract-sparing intensity-modulated radiotherapy treatment planning, Rep Pract Oncol Radiother. 19(5):310-6, Jul. 2014 (査読あり) DOI: 10.1016/j.rpor.2014.01.002

Hori M, Yoshida M, Yokoyama K, Kamagata K, Kumagai F, Fukunaga I, Kamiya K, Suzuki M, Masutani Y, Hamasaki N, Suzuki Y, Kyogoku S, Hattori N, Aoki S, Multiple sclerosis: Benefits of q-space imaging in evaluation of normal-appearing and periplaque white matter, Magn Reson Imag 32(6):625-9, Jul. 2014 (査読あり) DOI: 10.1016/j.mri.2014.02.024

Hori M, Tsutsumi S, Yasumoto Y, Ito M, Suzuki M, Tanaka FS, Kyogoku S, Nakamura M, Tabuchi T, Fukunaga I, Suzuki Y, Kamagata K, Masutani Y, Aoki S, Cervical spondylosis: Evaluation of microstructural changes in spinal cord white matter and gray matter by diffusional kurtosis imaging, Magn Reson Imag 32(5):428-32, Jun. 2014 (査読あり) DOI: doi.org/10.1016/j.mri.2014.01.018

Masutani Y, Aoki S, Fast and robust estimation of diffusional kurtosis imaging (DKI) parameters by general closed-form expressions and their extensions. Magn Reson Med Sci. 13(2):97-115, Apr. 2014 (査読あり) DOI: doi.org/10.2463/mrms.2013-0084

〔学会発表〕(計 6 件)

増谷佳孝, 佐々木公, 拡散 MRI の Q 空間データにおける補間および線積分に基づく線維に垂直な方向の信号減衰比の再構成法の比較, 電子情報通信学会医用画像研究会, 仙台, 2017 年 7 月 6 日

Masutani Y, Sasaki K, Toward Analytic Computation of Fiber-Radial Diffusional Kurtosis by Q-Space Data Representation with Radial Basis Functions, ISMRM 25th Annual Meeting, 25. Apr. 2017

増谷佳孝, 佐々木公, 拡散 MRI の Q 空間データにおける補間および線積分に基づく線維方向およびその垂直方向の拡散尖度の計算方法, 電子情報通信学会医用画像研究会 (信学技報, vol. 116, no. 298, MI2016-70, pp. 33-34), 鳥取, 2016 年 11 月 14 日

増谷佳孝, 中村 優記, 青山 正人, 拡散 MR 画像による脳白質軸索半径の推定と可視化, 日本医用画像工学会

JAMIT2016、千葉、2016年7月23日  
**Masutani Y.**, An Algorithm Dedicated to Corticospinal Tract Tracking by Tensor Field Replacement for Crossing Fiber Cancelling, MICCAI DTI Challenge on Tractography for Brain Tumor Surgery, 4. Oct., 2015

**Masutani Y.**, Hori M, and Aoki S, Unstructured sampling and RBF-based ODF reconstruction in Q-space for diffusion MR tractography, Computer-Assisted Radiology and Surgery 2015, Barcelona, Spain, 25. June 2015 (conference paper: Int. J. Comp. Assist Rad. Surg. 10(S1):S192-S193, 2015)

〔図書〕(計1件)

(Eds.) Kobatake H, **Masutani Y.**, Computational Anatomy Based on Whole Body Imaging, Basic Principles of Computer-Assisted Diagnosis and Therapy, Springer, 2017

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

拡散MRI解析ソフトウェア:dTV.IISR ウェブページ:

<http://www.medimg.info.hiroshima-cu.ac.jp/dTV.IISR/dTV.htm>

6. 研究組織

(1)研究代表者

増谷 佳孝 (MASUTANI, Yoshitaka)

広島市立大学・大学院情報科学研究科・教授  
研究者番号: 20345193

(2)研究分担者

(なし)

(3)連携研究者

青木 茂樹 (AOKI, Shigeki)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号: 80222470

堀 正明 (HORI, Masaaki)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号: 40334867

鈴木 雄一 (Suzuki, Yuichi)

東京大学・医学部附属病院・技師

研究者番号: 70420221

井野 賢二 (INO, Kenji)

東京大学・医学部附属病院・技師

研究者番号: 10420217

(4)研究協力者

野村 行宏 (NOMURA, Yukihiro)

東京大学・医学部附属病院・特任研究員