

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461824

研究課題名(和文) 白質線維束描出と皮質間機能的結合の融合による器質的脳疾患の描出

研究課題名(英文) Visualization of organic brain disease by fusion of white matter fiber tracking and intercortical functional connectome analysis

研究代表者

岡田 務 (TSUTOMU, OKADA)

京都大学・医学研究科・特定病院助教

研究者番号：40726824

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：マルチバンド励起を用いた高速拡散強調MRI撮影法を確立し、新しい拡散MRI解析法(NODDI)が利用可能となった。白質異方性を楕円体モデルで表す拡散テンソルに代わって、NODDIは神経細胞密度と軸索走行の多様性の2種類を独立変数で表示することで大脳皮質の微細構造を表現出来る。また、NODDIデータから同時に白質も従来より高い角度分解能を有する白質線維束描出(q-ball imaging)が可能となった。現在NODDIによる皮質微細構造から見た脳皮質機能マップの作成とq-ball imagingを用いた運動ニューロン病症例における運動機能異常の重症度を推定可能な錐体路描出法の確立を目指している。

研究成果の概要(英文)：High-speed MR imaging acquisition method using multiband RF excitation was established. As a result, a new diffusion MR analysis method (NODDI) have been available. Different from diffusion tensor imaging which describe white matter anisotropy as a simple ellipsoid model, NODDI can delineate the microstructure of the cerebral cortex as well as white matter by calculating two independent indices; neurite density and axonal orientation dispersion. From the NODDI data, high angular resolution diffusion imaging was simultaneously obtained, which was able to be applied to q-ball imaging based fiber tractography. Our two ongoing studies are as follows; creation of cerebral cortical functional segmentation according to cortical microstructure using NODDI, and to establish corticospinal tract tractography that is capable of estimating the motor function disability in motor neuron disease patients using q-ball imaging.

研究分野：中枢神経画像診断

キーワード：拡散強調MRI NODDI tractography 運動ニューロン病 大脳皮質機能分布

1. 研究開始当初の背景

磁気共鳴画像 (MRI) は人体に対する放射線被曝の問題がなく中枢神経系の形態、線維走行、機能、血流など数多くの情報を非侵襲的に得ることができる。MRI では静磁場強度が高いほど信号雑音比が上昇する。拡散強調画像とは組織内での水分子の拡散運動 (ブラウン運動) を可視化する撮影方法である。拡散強調画像は高速撮像技術であるエコープランナー法 (EPI) を撮影に用いることによって実用的な撮影時間内に撮影が可能となった。現在用いられている拡散強調画像では拡散強調傾斜磁場 (motion probing gradient: MPG) を直交 3 軸方向に加えた画像を撮影し、平均することで得られている。拡散テンソル画像は MPG を空間内の非直線的な 6 軸以上に印加して組織内制限拡散の三次元空間分布 (異方性) を可視化可能である。脳においては各ボクセル単位における拡散異方性は軸索及びその周囲に分布する髄鞘を反映したものであり、ボクセル間の連続性を描出したものが白質神経束描出 (tractography) と呼ばれている。従来用いられる拡散テンソル画像及び tractography は、EPI に由来する画像の歪みを生じる部位を越えて長い区間連続する線維束の描出低下、拡散テンソル画像が各ボクセル単位の拡散異方性を単純な楕円体モデルに近似する為に複数方向の線維束が交差する領域において、しばしば線維束描出の不連続を生じていた。

近年、拡散強調画像の高速化を同時に可能な手法として、マルチバンド同時励起を用いた EPI (multi-band accelerated multi-slice echo planar imaging: MB-EPI) が開発された。受信コイル側の多チャンネル化によるパラレルイメージングにより撮影高速化が可能となり、歪みの低減と高分解能な撮影が可能となる。もう一つの問題、すなわち拡散テンソル画像が比較的単純な立体モデルに依存しており、複雑な線維連絡の構造に対して対応できない点の解決も必要とされる。この点の解決方法として一つはモデルに依存しない手法として生体内拡散現象を密度分布関数として解析する q-space imaging (QSI) の手法、もう一つは解剖学的、肉眼構造的な線維束結合ではなく脳各領域の灰白質間における機能的結合を解析する **安静時機能的 MRI: resting state functional MRI (rsfMRI)** の手法が考えられる。いずれも従来は撮影時間が 1 時間程度と長く、疾病を有する患者への臨床応用は困難であったが MB-EPI を応用することで大幅な撮影時間短縮が可能となった。これらの大量の MRI データを必要とする画像解析手法により、大脳皮質から白質への線維束結合や異なる皮質領域間での機能的結合に関する臨床症例での検討が進行することが期待されていた。

2. 研究の目的

本研究では従来の拡散テンソル画像及び

tractography を用いた **白質線維束描出法の描出を高速化及び高精度化**し、より正確な白質線維束の推定を臨床応用に耐えうる時間内にて実施し、**脳血管障害や脳占拠性病変などの疾患における機能予後の推定**や、**従来の形態学検査では診断し得ない器質的脳病変の検出を行いつつ画像診断法の確立**を検討した。

3. 研究の方法

京都大学医学部附属病院に既設の 3.0 テスラ MRI 装置と頭部専用 32ch コイル装置を用いてまず、健常者における MB-EPI を用いた高分解能拡散テンソル画像の撮影方法最適化と従来法 EPI に対する有用性を検討した。

次に、MB-EPI では高速撮影の利点を生かして複数の b 値 (b=700, 2000) を持ち、b=700 で 30 方向、b=2000 では 60 方向という多方向の MPG 印加を行った multi-shell 拡散強調画像を撮影し、このデータから NODDI (neurite orientation dispersion and density imaging) 解析を行った。NODDI は楕円体とは異なる ball and stick 型のモデルを想定しており、ball = 神経細胞密度 (neurite density) と stick = 軸索走行の収束度 (orientation dispersion) を各ボクセル毎に独立して計算可能であり、白質だけでなく大脳皮質の微細構造の差異をパラメータで表現することが可能となる。

一方、研究分担者らは追加の検討として NODDI の解析を用いた別の検討として、拡散強調画像の正常ボランティアデータとして現時点の golden standard となりうる高精度拡散強調画像、解剖学的画像の公開データベース (HCP: human connectome project;

<http://www.humanconnectomeproject.org>) を用いた NODDI のパラメータ及び MR 緩和値を用いたヒト脳皮質の機能的分類についても検討を行った。

最後に、本研究を通じて撮影された multi-shell データは同時に HARDI (High-angular resolution diffusion imaging) としての性質を有しているが、最低でも 512 方向の MPG が必要な QSI には不十分である。しかし、QSI 撮影には合計 90 軸方向の NODDI の更に 6 倍の撮影時間が必要となるため、臨床応用は現実的とは言えなかった。そこで QSI より必要な MPG が少なく、NODDI データから推定可能であるが、QSI と同様に HARDI 画像から楕円体等のモデル当てはめに頼らず拡散強調のフーリエ変換により異方性の確率分布から線維束の軸方向を推定する Q-ball imaging (QBI) を行い、線維束の描出を行った。線維束の描出は個別データの native space ではなく、MNI space に標準化して MNI space 上に設定されている 3 次元的な ROI を用いることで、個別症例間での ROI 設定のばらつきの影響を排除する解析を行い、神経変

性疾患と健常者での左右の線維束ばらつきや線維束内での異方性の分布差を検討した。

4. 研究成果

MB-EPIとパラレルイメージングを比較する検討は健常者のボランティア10名、パーキンソン病やパーキンソン症候群をきたす神経変性疾患(多系統萎縮症、皮質基底核変性症、進行性核上麻痺)20例の臨床症例で撮影を行い、従来からある高速撮影法であるパラレルイメージング法と比較した。パラレルイメージングは高速化のファクターをn倍すると信号雑音比が1/n倍に低下する欠点があり、圧縮画像を展開する際のアーチファクトも増強する欠点がある。MB-EPIは原理的には信号雑音比の低下がなく、高速撮影時でも信号強度や拡散テンソル解析時の左右の線維束描出の本数、線維束に沿った異方性のパラメータにばらつきが少ないという傾向が見られることが期待されたが、線維束描出自体の安定性は有意差は見出せなかった。

続いて、NODDIの撮影は健常ボランティア10名を2回反復(test-retest)して行き、NODDIを用いた皮質微細構造から見た脳皮質機能マップの作成を試みた。1回目と2回目の撮影間でNODDI解析画像に再現性、同一性が見られることを立証し、本研究を通じて確立したNODDI用のmulti-shell拡散強調画像の撮影法が妥当であることを検討中である。

一方、HCPの公開データベースから取得した高精度拡散強調画像、解剖学的画像を用いたヒト脳皮質の機能的分類についての検討では過去の組織学的な分類と比較してMRIを用いた機能分類が良好に一致している可能性が示唆され、現在論文投稿準備中である。

NODDIデータは運動ニューロン病8例でも撮影を行った。このデータと前述の正常ボランティアデータから作成されたQ-ball imagingと拡散テンソル画像を比較検討することで、運動ニューロン病における運動機能異常の重症度を推定可能な錐体路描出法の確立を目指している。本研究成果報告時点では症例数が不十分であり、現在症例蓄積を行っているところである。

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8件)

1. Hirofumi Yamada, Akira Yamamoto, Tomohisa Okada, Mitsunori Kanagaki, Yasutaka Fushimi, Taha M. Mehemed, Porter DA, Kaori Togashi.
Diffusion tensor imaging analysis of optic radiation using readout-segmented echo-planar imaging. Surg Radiol Anat. 2014;36(10):973-80. doi: 10.1007/s00276-014-1299-1.

2. Taha M. Mehemed, Akira Yamamoto, Tomohisa Okada, Mitsunori Kanagaki, Takeshi Sawada, Emiko Morimoto, Jun C. Takahashi, Kaori Togashi.
Analysis of susceptibility-weighted images of cortico-medullary junction. Magn Reson Med Sci. 2014;13(4):231-8. doi: 10.2463/mrms.2013-0108.
3. Yasutaka Fushimi, Tomohisa Okada, Mitsunori Kanagaki, Akira Yamamoto, Yumiko Kanda, Ryo Sakamoto, Masato Hojo, Jun C. Takahashi, Susumu Miyamoto, Kaori Togashi.
3D dynamic pituitary MR imaging with CAIPRINHA: initial experience and comparison with 2D dynamic MR imaging. Eur J Radiol. 2014;83(10):1900-6. doi: 10.1016/j.ejrad.2014.06.018.
4. Gosuke Okubo, Tomohisa Okada, Akira Yamamoto, Mitsunori Kanagaki, Yasutaka Fushimi, Tsutomu Okada, Katsutoshi Murata, Kaori Togashi.
MP2RAGE for deep gray matter measurement of the brain: A comparative study with MPRAGE. J Magn Reson Imaging. 2016;43(1):55-62. doi: 10.1002/jmri.24960.
5. Takuya Hinoda, Yasutaka Fushimi, Tomohisa Okada, Koji Fujimoto, Chunlei Liu, Akira Yamamoto, Tsutomu Okada, Aki Kido, Kaori Togashi.
Quantitative Susceptibility Mapping at 3 T and 1.5 T: Evaluation of Consistency and Reproducibility. Invest Radiol. 2015;50(8):522-30. doi: 10.1097/RLI.000000000000159.
6. Toshiki Dodo, Tomohisa Okada, Akira Yamamoto, Mitsunori Kanagaki, Yasutaka Fushimi, Tsutomu Okada, Akihiko Sakata, Yoshiki Arakawa, Susumu Miyamoto, Kaori Togashi.
T1-weighted MR imaging of glioma at 3T: a comparative study of 3D MPRAGE vs. conventional 2D spin-echo imaging. Clin Imaging. 2016;40(6):1257-1261. doi: 10.1016/j.clinimag.2016.08.016.
7. Taha M. Mehemed, Yasutaka Fushimi, Tomohisa Okada, Mitsunori Kanagaki, Akira Yamamoto, Tsutomu Okada, Tetsuya Takakuwa, Shigehito Yamada, Kaori Togashi.
MR Imaging of the Pituitary Gland and Postsphenoid Ossification in Fetal Specimens. AJNR Am J Neuroradiol. 2016 Aug;37(8):1523-7. doi: 10.3174/ajnr.A4808.
8. Gosuke Okubo, Tomohisa Okada, Akira Yamamoto, Mitsunori Kanagaki, Yasutaka Fushimi, Tsutomu Okada, Katsutoshi Murata, Kaori Togashi.

Relationship between aging and T1 relaxation time in deep gray matter: A voxel-based analysis. J Magn Reson Imaging. 2017 Feb 2. Epub ahead of print. doi: 10.1002/jmri.25590.

〔学会発表〕(計 3 件)

1. Takao Kumazawa, Yasutaka Fushimi, Tomohisa Okada, Takuya Hinoda, Tsutomu Okada, Akira Yamamoto, Yutaka Natsuaki, Kaori Togashi.

Visualization of auditory ossicles and facial nerve canal: comparison between ultrashort TE MR and CT. ISMRM24th Annual Meeting & Exhibition. 2016/05/07 - 2016/05/13. Singapore.

2. Sachi Okuchi, Yasutaka Fushimi, Tomohisa Okada, Akira Yamamoto, Tsutomu Okada, Takuya Hinoda, Yutaka Natsuaki, Kaori Togashi.

The pointwise encoding time reduction with radial acquisition (PETRA) sequence: visualization of intracranial arteries and facial nerve canals.

3. Tsutomu Okada.

Recent advancement in fast, low distortion and high resolution diffusion imaging with clinical implications in optic pathway analysis. Neuroimaging Summit 2015. Taipei, Taiwan.

〔図書〕(計 1 件)

岡田 務 「2016 MRI 最新動向」Radfan Vol.14 No.4 メディカルアイ

〔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

岡田 務 (OKADA, Tsutomu)

京都大学医学部附属病院 放射線診断科
特定病院助教

研究者番号：40726824

(2) 研究分担者

岡田 知久 (Tomohisa Okada)

京都大学 高次脳機能総合研究センター
特定准教授

研究者番号：30321607

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()