

平成30年 5月24日現在

機関番号：14301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2013～2017

課題番号：25120002

研究課題名(和文) スパースモデリングを用いた新しい医用MRI画像の創生

研究課題名(英文) Initiative for the new medical MR imaging with sparse modeling

研究代表者

富樫 かおり (TOGASHI, Kaori)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：90135484

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 55,900,000円

研究成果の概要(和文)：今日のMRI検査では、多種類・高精細な画像を撮像するために、必然的に検査時間が長くなっている。本研究は、新たなデータ収集・画像化の原理であるスパースモデリング(SpM)法を用いて、三大成人病の磁気共鳴画像(MRI)の改善を目指すものである。

研究成果として、SpM法により従来の1/2以下の時間で同等の画質で撮像可能とした。脳卒中では脳動脈瘤やモヤモヤ病に代表される血管狭窄の診断でその性能を確認し、心筋梗塞では心臓の動きを観察する時間分解能の向上、冠動脈画像を超解像する技術を、ガンでは栄養血管の描出やそれを用いた良性・悪性の判定、さらに体動の影響を抑制する手法などを研究・開発した。

研究成果の概要(英文)：Current MRI examinations require long scan time to get various types of images with high resolution. This research aims at improving magnetic resonance imaging (MRI) of the three major adult diseases by using the sparse modeling (SpM), which is a new principle of data collection and image reconstruction. As results of this research, the images with high quality equivalent to the current standard could be obtained in less than half of the conventional scan time, confirmed in patients with cerebrovascular aneurysms and stenosis (Moyamoya disease).

Myocardial movement was visualized with higher temporal resolution, and the coronary artery was observed in higher resolution using super-resolution based on SpM. Visualization of tumor blood vessels and differential diagnosis of benign or malignant tumor were improved. SpM could also be used to suppress the influence of body movement. These new methods are expected to improve our healthcare in near future.

研究分野：画像診断学

キーワード：Sparse modeling Compressed sensing MRI Stroke Myocardial infarction Cancer

## 1. 研究開始当初の背景

三大成人病(脳卒中, 心筋梗塞, ガン)に代表される多くの疾患の最終診断は病変部を顕微鏡レベルの空間分解能で評価することで決定されるが, 標本採取が侵襲を伴うため不可能な場合も多く, 非侵襲的にマイクロレベルに迫る画像診断法が求められている。磁気共鳴画像(MRI)は多彩な生命現象を非侵襲的に可視化する技術であり, 現代の医療で欠かせないが, 時間分解能・空間分解能ともに細胞レベルでの生命現象の在り方, 病態を観測するために十分とはいえない。

こうした背景により, 診療における医用画像の重要性は増加の一途であるが, そこには新たな撮像法等の開発により得られる情報量の増加が存在する。しかしそれには必然的にデータ収集量の増加を伴い, 撮像時間の増加と安静保持を強制する患者負担の増加が問題となっている。これまでも撮像を高速化してデータ収集時間を短縮する手法が用いられてきた。多数の信号受信コイルの感度分布の違いを活用する parallel imaging (PI) 法はその一つで現在の標準的な手法だが, 画質を保持しながらでは 1/3 程度までしかデータ収集量は低減できなかった。

ところが 2010 年頃より, 全く新たな原理に基づくデータ収集量低減法として compressed sensing (CS) 法が着目され始めた。データをランダムに間引いて, スパースにサンプリングしてモデル解析を行うスパースモデリング (SpM) により, 従来よりも少ない収集情報量で全データを収集した場合に近い画像が得られる可能性が議論されるようになってきた。

## 2. 研究の目的

本研究は近年発達著しい圧縮センシングにより, MRI の空間的・時間的分解能を向上させ, 非侵襲的な構造の可視化と機能の可視化を通じて, 画像による疾病の診断能を向上させ, 早期治療と予防への貢献を目指すものである。

## 3. 研究の方法

対象疾患とその研究項目として, 下記の 3 課題を設定した。

【課題 1】脳卒中: 空間的なスパース性を活用した 3 次元脳血管画像の高分解能化・撮像高速化

【課題 2】心筋梗塞: 周期的に動いている被写体の高速撮像

【課題 3】がんの微小環境: モデルに基づくデータ解析を前提とした撮像法の開発

医用画像における研究を展開する上で, データ収集をランダムかつスパースにしやすい MRI 画像を中心とした研究を対象とした中でも血管は, 3 大疾患のいずれにおいても重要な役割を果たしている。同時に MRI にお

ける血管信号は周囲組織に比較して高信号を示すことが多く, 血管画像は本質的にスパースであるという基本的な利点も存在する。具体的な臨床適用課題とそれに対応する技術的課題を以下のごとく設定し, 順次その解決を実施した。

## 4. 研究成果

【課題 1】脳卒中では, まず本新学術研究の計測モデリング班・田中利幸氏と共同研究を開始, MRI 装置で収集したデータ処理に SpM を適用するための基礎的な研究を実施して, 成果を報告した。データ疎収集率 (10 - 53%) と疎表現基底 3 種類 (L1, wavelet, total variation) を個別に用いた NESTA (Nesterov's algorithm for a fast and accurate first-order method for sparse recovery) 再構成法では, 収集率 30% 以下ではいずれも画質劣化が大きなことが判明した。

そこで, 3 種類の全基底を組み込んだ複数の NESTA 法の再構成条件と収集率 12.5% と 20% の疎収集率を組み合わせた 24,696 条件で最適化を検討したところ, 12.5% に収集率を低下させた条件でも動脈瘤の存在診断は可能であることが判明した。しかし, 再構成時間が数時間から数十時間に延長するため, 通常臨床での利用は困難と考えられた。

そこで, fast iterative shrinkage/soft thresholding algorithm (FISTA) を用いた検討でも同様の結果を得て, 以後は収束が早い本手法を使用するとともに, MR アンギオグラフィ (MRA) による細脳動脈を含めた描出手法の検討を実施, 撮像条件の検討も実施した。

これらの結果を基に, まず健常被験者での MRA 撮像高速化・低データ収集による画像を検討した。従来的高速撮像法である PI 法では, 基準画像と同様の画質を保つことが出来たのは 1/3 までの低データ収集のみであったが, SpM 法では 1/6 まで低減しても, 画質に変化がないことを明らかとした。

この結果を基に, 脳血管の疾患である脳動脈瘤の形状評価と, モヤモヤ病における脳動脈狭窄を評価した。後者では病態を観察する上で側副血行も重要であるため, これを含めた評価を実施した。従来法である PI 法の 2 倍近い撮像高速化を行った場合でも, 細い側副血行路の描出はほぼ同等であることを示した。加えて, モヤモヤ病の病期診断もほぼ一致することを明らかにした。さらに, 健常被験者を対象とした基底核線条体動脈を SpM 法により短時間で撮像したり, 脳動脈奇形患者での検討を進めた。

またダイナミック造影検査において時間分解能を高くすることで, 造影剤のピークを従来よりも正確に捉え, コントラストを増強したり, 使用する造影材料を 1/4 にまで低下させることが可能であることを示した。

こうした成果を頸部血管でも活用して、従来法では約7分を要した頸部MRA撮像を2分半に短縮できることを示した。さらに頸部動脈では血管壁にプラークが形成され、これが狭窄を生じることが知られている。その評価は重要であるが、流入する血液信号を抑えてプラーク信号を検出するために、撮像時間が長くなるという問題があった。これにSpM法を適用することで、画質を保ちながらも撮像を大幅に短時間化可能なことを示した。

【課題2】心筋梗塞では、心筋の壁運動と冠動脈狭窄の有無を正しく画像評価できるかが重要である。心臓のMRI撮像では通常、心電図と同期した繰り返し撮影が行われる。心臓は周期的に拍動しているためこれをモデル化して組み込み、時間方向の周期性に起因する周波数表現の疎性を活用した解析をおこなった。藤本は国際磁気共鳴医学会が実施したSub-Nyquist samplingを行った心拍動MRデータの公開再構成チャレンジに参加して、世界中の研究者に比肩する優秀な成績を収めた。この成果を活用して心筋梗塞の成因となる冠動脈狭窄をより短時間で撮像可能な手法を研究・開発した。同じ25%収集データで従来法のPI法と比較して、SpM法では画質が大きく改善した。

しかし呼吸同期撮像のままでは、撮像時間を大幅に短縮することは困難である。そこで、1回の呼吸停止下にデータ収集を終える撮像・再構成法の研究を進めた。本新学術研究・非線形班の日野英逸氏・田中和之氏が行ったSpM法を活用した超解像技術研究の成果に基づき、心臓を栄養する冠動脈の超解像研究を共同で実施した。結果、面内解像度を $3 \times 3$ の9倍とした場合でも、従来の超解像法よりも正解値に近い結果が得られることを明らかにした。データの収集時間を短縮でき、非造影MRAによる冠動脈描出の臨床応用を広げる可能性を提唱した。

【課題3】ガンでは、腫瘍組織そのものとともに腫瘍の増大を支える栄養血管が重要である。その発生部位も躯幹部が主である。そこでまず躯幹部なかでも腹部における血管描出の例として門脈を対象としてその描出を従来法と比較して行った。通常撮像ではPI法で50%データ収集を行う呼吸同期撮像に3分半を要するが、SpM法により25%収集に低減させることで呼吸同期を不要として、データ量25%・30秒の呼吸停止下で撮像した画像でも、従来法と同等の診断能を有することを示した。

また乳癌では、SpM法を活用した撮像高速化により3秒前後という高時間分解能での乳腺ダイナミック造影検査を実用化した。これによりモデルベースの解析に依らずとも、ガンの造影とともにその栄養動脈・流出静脈を早期に捉えることで、より造影が遅延す

る正常乳腺組織・良性乳腺腫瘍との鑑別が可能なことを示した。これにより、乳腺全体を対象とした従来の乳癌診断には無い新たな診断手法を提唱した。

躯幹部の撮像では、呼吸による体動が画質を大きく劣化させる。呼吸停止下に撮像するという選択肢はあるが、すべての撮像において可能なわけではない。そのため通常は呼吸同期を併用して撮像している。ヒトは深呼吸の状態で一時的に呼吸が停止するため、このタイミングで画像データの一部を収集することが多い。しかしこの場合、それ以外の時間にはデータ収集は休止となる。これに対して、連続して画像データを収集する場合は、体動によるアーチファクトが大きくなる。ところが、特定の呼吸位相の一部から画像を再構成できれば、その画像から呼吸深度を同定して、臓器の位置ずれに対する補正が可能となる。部分データからの画像再構成はSpM法の得意とするところであり、藤本はこうした補正をニューヨーク大学との共同研究で実現した。

ガンにおいては、撮像の高速化とともに多様な画像からガンの特徴を検出して、診断や治療に活用可能とすることが重要である。本研究の複合領域間交流により、SpM手法を用いた分析により、物質分析においては多様なNMRスペクトラムから特定の物質を同定したり、数多くの物質が混在する津波堆積物や隕石からはそれらを特徴づける主因を特定できることが判った。これらのことより、ガンの悪性度や治療反応性など有用な情報を効率的に得る手法としても活用できると考えられた。MRI画像に限定することなく、多様な画像指標に基づいた腫瘍分類手法の検討をすすめ、組織型や良悪性の鑑別能などを改善できることを示した。

【要素技術】最適画像基底の選択と対象画像の拡張・客観的画像評価指標

研究を進める中で、課題1-3に共通する要素技術を開発していく必要を認識したため、研究の中間評価時点で本項目を新設した。

主観的評価と客観的評価との一致は、多数のパラメータで再構成した画像を効率よく比較する上で非常に重要である。当初の評価は従来法に従いnormalized Mean Square Error (nMSE) や Structural Similarity (SSim)などで画質評価を行ってきたが、画像診断医の視覚的判断からは必ずしも適切とは言いがたかった。それに対して関心領域に絞った評価により適切な評価が可能なことを示すと同時に、基底関数係数との関係を視覚評価可能な手法を提唱した。さらに血管とその近傍に焦点を当てたrelative Vessel-Brain Ratio (rvBR)などの指標による評価手法も開発した。

SpM法を適用する上で、画像を疎に変換する基底の選択や再構成アルゴリズムの設定は重要であり、画質に大きな影響を与える。

異なる種類の wavelet 基底や curvelet・shearlet 等を活用する研究を現在も進めている。さらに deep learning の framework の元で、neural network を用いた学習による MR 画像再構成といった新たな研究への展開も広がってきている。

#### 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 20 件)

Yamamoto T, Okada T, Fushimi Y, Yamamoto A, Fujimoto K, Okuchi S, Fukutomi H, Takahashi JC, Funaki T, Miyamoto S, Stalder AF, Natsuaki Y, Speier P, Togashi K. Magnetic resonance angiography with compressed sensing: An evaluation of moyamoya disease. PLoS One. 2018 Jan 19;13(1):e0189493.

Onishi N, Kataoka M, Kanao S, Sagawa H, Iima M, Nickel MD, Toi M, Togashi K. Ultrafast dynamic contrast-enhanced mri of the breast using compressed sensing: breast cancer diagnosis based on separate visualization of breast arteries and veins. J Magn Reson Imaging. 2018 Jan;47(1):97-104.

Ono A, Arizono S, Fujimoto K, Akasaka T, Yamashita R, Furuta A, Isoda H, Togashi K. Non-contrast-enhanced 3D MR portography within a breath-hold using compressed sensing acceleration: A prospective non-inferiority study. Magn Reson Imaging. 2017 Nov;43:42-47.

Yamauchi M, Okada T, Yamamoto A, Fushimi Y, Arakawa Y, Miyamoto S, Togashi K. Differential diagnosis of posterior fossa brain tumors: Multiple discriminant analysis of TI-SPECT and FDG-PET. Medicine (Baltimore). 2017 Aug;96(33):e7767.

Fushimi Y, Okada T, Kikuchi T, Yamamoto A, Okada T, Yamamoto T, Schmidt M, Yoshida K, Miyamoto S, Togashi K. Clinical evaluation of time-of-flight MR angiography with sparse undersampling and iterative reconstruction for cerebral aneurysms. NMR Biomed. Epub 2017 Aug 10.

原田賢, 井上真郷, 富樫かおり. CS-SENSE 法における感度マップの不確か性を考慮した事後平均推定近似解. 信学技報, IBISML2017-21, pp.75-82.

Yamamoto T, Fujimoto K, Okada T, Fushimi Y, Stalder AF, Natsuaki Y, Schmidt M, Togashi K. Time-of-Flight Magnetic Resonance Angiography With

Sparse Undersampling and Iterative Reconstruction: Comparison With Conventional Parallel Imaging for Accelerated Imaging. Invest Radiol. 2016 Jun;51(6):372-8.

Fushimi Y, Fujimoto K, Okada T, Yamamoto A, Tanaka T, Kikuchi T, Miyamoto S, Togashi K. Compressed Sensing 3-Dimensional Time-of-Flight Magnetic Resonance Angiography for Cerebral Aneurysms: Optimization and Evaluation. Invest Radiol. 2016; 51(4): 228-35.

Fushimi Y, Okada T, Takagi Y, Funaki T, Takahashi JC, Miyamoto S, Togashi K. Voxel Based Analysis of Surgical Revascularization for Moyamoya Disease: Pre- and Postoperative SPECT Studies. PLoS One. 2016 Feb 11;11(2):e0148925.

Akasaka T, Fujimoto K, Yamamoto T, Okada T, Fushimi Y, Yamamoto A, Tanaka T, Togashi K. Optimization of Regularization Parameters in Compressed Sensing of Magnetic Resonance Angiography: Can Statistical Image Metrics Mimic Radiologists' Perception? PLoS One. 2016 Jan 8;11(1): e0146548.

笠原勇布, 井上真郷, 富樫かおり. Wavelet 木構造を用いた複数コイル MR 画像の MAP 推定. 信学技報, IBISML2016-84, pp.275-278.

岡田知久, 山本憲, 伏見育崇, 山本貴之, 富樫かおり. スパースモデリング: 医用 MRI 画像への応用. 電子情報通信学会誌. 2016 年 99 巻 434-38.

笠原勇布, 井上真郷, 富樫かおり. アンサンブル学習を用いた MR 画像再構成. 信学技報, IBISML2016-58, pp.87-91.

笠原勇布, 井上真郷, 富樫かおり. ニューラルネットを用いたスタッキングによる MR 画像再構成. 信学技報, MI2016-77, pp.29-30.

Okuchi S, Okada T, Yamamoto A, Kanagaki M, Fushimi Y, Okada T, Yamauchi M, Kataoka M, Arakawa Y, Takahashi JC, Minamiguchi S, Miyamoto S, Togashi T. Grading meningioma: a comparative study of thallium-SPECT and FDG-PET. Medicine (Baltimore), 2015. 94(6): e549.

Nakajima S, Okada T, Yamamoto A, Kanagaki M, Fushimi Y, Okada T, Arakawa Y, Takagi Y, Miyamoto S, Togashi K. Primary central nervous system lymphoma and glioblastoma: differentiation using dynamic susceptibility-contrast perfusion-weighted imaging, diffusion-weighted

imaging, and (18)F fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography. Clin Imaging, 2015. 39(3):390-5.  
笠原勇布, 井上真郷, 富樫かおり. SENSE 法と wavelet 木構造の疎性を用いた複数コイル MR 画像再構成法. 信学技報, IBISML2015-90, pp. 281-284.  
原田賢, 井上真郷, 富樫かおり. 高速撮像 MRI におけるハイブリッド事前分布モデルの検証 ~ TV prior と wavelet prior ~. 信学技報, IBISML2015-51, pp.171-175.  
藤本晃司・田中利幸, スパースモデリングと医用 MRI, 応用数理, 25 巻, 10-14, 2015 年.  
Okuchi S, Okada T, Fujimoto K, Fushimi Y, Kido A, Yamamoto A, Kanagaki M, Dodo T, Mehemed TM, Miyazaki M, Zhou X, Togashi K. Visualization of lenticulostriate arteries at 3T: Optimization of slice-selective off-resonance sinc pulse-prepared TOF-MRA and its comparison with flow-sensitive black-blood MRA. Acad Radiol. 2014; 21(6):812-6.

[学会発表](計 15 件)

赤坂太, 藤本晃司, 山本貴之, 岡田知久, 伏見育崇, 山本憲, 田中利幸, 大関真之, 富樫かおり. No-reference 画質評価指標を用いた圧縮センシング MRI の画質評価. 第 45 回日本磁気共鳴医学会大会, 2017 年  
伏見育崇, 岡田知久, 山本憲, 岡田務, 山本貴之, 日野田卓也, 福富光, 横田悠介, 大嶋園子, 西井智彦, 富樫かおり. 圧縮センシング MRA の脳動静脈奇形への応用. 第 45 回日本磁気共鳴医学会大会, 2017 年  
Yamamoto A, Fujimoto K, Fushimi Y, Okada T, Sano K, Tanaka T, Togashi K. Improvement of TOF-MRA Image Reconstruction from Undersampled Data by Heuristic Modification. The ISMRM 25th Annual Meeting & Exhibition. April 22-27, 2017.  
Yokota Y, Fushimi Y, Okada T, Yamamoto A, Okada T, Stalder A, Forman C, Schmidt M, Togashi K. 3D pituitary dynamic MR imaging using the TWIST and Iterative reconstruction TWIIST. The ISMRM 25th Annual Meeting & Exhibition April 22-27, 2017.  
Fushimi Y, Okada T, Yamamoto A, Okada T, Stalder A, Forman C, Schmidt M, Togashi K. Application of Iterative Reconstruction for MR Digital Subtraction Angiography: Toward Better Visualization of Small Vessels and Reduction of Gadolinium-Based

Contrast Media. The ISMRM 25th Annual Meeting & Exhibition April 22-27, 2017.  
Yamamoto T, Okada T, Fushimi Y, Fujimoto K, Yamamoto A, Speier P, Schmidt M, Natsuaki Y, Togashi K. Comparison of Compressed Sensing Accelerated TOF MRA of the Neck with Conventional TOF MRA and Ultrasound in Clinical Cases. The ISMRM 25th Annual Meeting & Exhibition April 22-27, 2017.  
Okuchi S, Fushimi Y, Okada T, Yamamoto A, Okada T, Yamamoto A, Murata K, Urushibata Y, Togashi K. Visualization of Carotid Plaque: T1-SPACE vs. Compressed Sensing T1-SPACE. The ISMRM 25th Annual Meeting & Exhibition April 22-27, 2017.  
Fujimoto K, Feng L, Otazo R, Block KT, Rusinek H, Wake N, Chandarana H. GRASP with Motion Compensation for DCE-MRI of the Abdomen. The ISMRM 25th Annual Meeting & Exhibition April 22-27, 2017.  
Akasaka T, Fujimoto K, Okada T, Fushimi Y, Yamamoto T, Tanaka T, Ohzeki M, Togashi K. Evaluation of image quality of compressed sensing MRI with natural image quality evaluator, The ISMRM 25th Annual Meeting & Exhibition April 22-27, 2017.  
Okada T, Hino H, Fushimi Y, Yamamoto A, Fujimoto K, Kido A, Yamamoto T, Murata N, Togashi K. Super-resolution of coronary MR angiography. August 18-21 AOCR 2016  
Okada T, Fujimoto K, Fushimi Y, Yamamoto A, Sano K, Tanaka T, Sakashita N, Togashi K. High-resolution visualization of the lenticulostriate artery: application of compressed sensing for faster acquisition. May 30 - June 5, 2015  
Fujimoto K, Yamamoto T, Akasaka T, Okada T, Fushimi Y, Yamamoto A, Tanaka T, Sano K, Ohzeki M, Togashi T. A simple and practical method to optimize regularization parameters in compressed sensing reconstruction of time-of-flight (TOF) MR angiography. The 23rd Annual Meeting of The International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2015.  
Yamamoto A, Fujimoto K, Fushimi Y, Okada T, Sano K, Tanaka T, Togashi T. TOF-MRA reconstruction from undersampled data: Comparison of

three different regularization methods. The 23rd Annual Meeting of The International Society for Magnetic Resonance in Medicine, May 30 - June 5, 2015.

Fushimi Y, Fujimoto K, Okada T, Yamamoto A, Yamamoto T, Akasaka T, Sano K, Tanaka T, Togashi K. Optimization of Tuning Parameters for NESTA Algorithm in Reconstruction of 3D TOF-MRA. The 23rd Annual Meeting of The International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 30 May - 5 June 2015.

Akasaka T, Fujimoto K, Yamamoto T, Okada T, Fushimi Y, Yamamoto A, Tanaka T, Sano K, Ohzeki M, Togashi K. Comparison of 2D versus 3D sparse priors in compressed sensing reconstruction of time-of-flight (TOF) MR angiography. The 23rd Annual Meeting of The International Society for Magnetic Resonance in Medicine. May 30 - June 5, 2015

〔その他〕ホームページ等

本研究の成果は、下記マスコミ報道により医学班を含めた研究成果が広く伝えられた。

2015年5月3日に日本経済新聞サンデーサイエンスで「スパースモデリング」解説記事が掲載された。

2015年8月23日にNHKサイエンスゼロで「スパースモデリング」が放映された。

2017年5月3日にNHK World, Science viewで“ What is Sparse Modeling? ”が放映された。

6. 研究組織

(1)研究代表者

富樫 かおり (TOGASHI, Kaori)  
京都大学・医学研究科・教授  
研究者番号：90135484

(2)研究分担者

岡田 知久 (OKADA, Tomohisa)  
京都大学・医学研究科・特定准教授  
研究者番号：30321607

藤本 晃司 (FUJIMOTO, Koji)  
京都大学・医学研究科・特定助教  
研究者番号：10580110

山本 憲 (YAMAMOTO, Akira)  
京都大学・医学研究科・助教  
研究者番号：60525567

伏見 育崇 (FUSHIMI, Yasutaka)  
京都大学・医学研究科・助教