

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09920

研究課題名(和文) 高速・高精度ノイズ除去技術に基づく脳MRIコネクトームの高精度化

研究課題名(英文) Improvement of MRI-based brain connectome with high-speed and high-precision denoising techniques

研究代表者

大石 直也(Oishi, Naoya)

京都大学・健康長寿社会の総合医療開発ユニット・特定講師

研究者番号：40526878

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：脳画像研究における信号雑音比をさらに向上させるため、申請者はノイズ除去性能が高い一方、計算コストが高く通常の手法では医用応用が困難であったNon-local means (NLM) filterと呼ばれる高精度ノイズ除去アルゴリズムをGPGPU(General Purpose GPU)で高速化させたソフトウェアを開発した。本研究では、このノイズ除去ソフトウェアをヒトおよび動物の脳MRIに適応し、近年技術革新を遂げている脳コネクトームへの有用性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：A non-local means (NLM) filter has been proposed, which can effectively remove noise with preserving edge in return for computational burden. We have therefore developed an accelerating software of the 3D NLM filter by general-purpose graphics processing units (GPGPU), which enables massively parallel computing. In the study, we applied the software to human and animal brain MRI and demonstrated that it is useful for brain connectome which has been innovating in recent years.

研究分野：医用画像工学

キーワード：GPGPU ノイズ除去 コネクトーム MRI

1. 研究開始当初の背景

近年、核磁気共鳴画像(MRI)装置や解析技術の進歩により、ヒトや動物における脳内の各要素間の結合状態(構造的結合、機能的結合)や相関(脳容積変化)を、MRIにより詳細に評価することが可能となってきた(脳MRIコネクトーム)(Perkel JM, Science 2013)。代表的には、拡散テンソル画像(DTI)を用いた構造的コネクトームや、安静時機能的MRI(rs-fMRI)を用いた機能的コネクトームなどがある。この技術は、構造的・機能的なネットワーク状態を全脳レベルで網羅的に解析できるため、従来手法では十分な知見が得られなかった精神疾患など複雑な病態の解明への応用が期待されている。このことは、米のBRAIN Initiativeや欧のThe Human Brain Projectなど、近年開始された国家プロジェクトにおいて中核を担っていることから窺える。

このような脳MRI技術の進歩は、装置やコンピュータ技術の進歩による画質の進歩ともいえ、脳機能の解明には更なる画質向上が不可欠である。一般的に、MRIの画質向上は、繰返し撮像による平均化で実現されるが、撮像時間の増加は、現実的にはヒトや動物の拘束時間や体動の影響の兼ね合いもあり、特に精神疾患などの患者研究では限界がある。さらに、コネクトームで用いられる撮像法自体の画質も悪いため、網羅的な解析を高精度化するためには、撮像時間に影響しないような画質向上技術が求められる。そのような状況から、撮像後の画像処理技術が極めて重要な役割を担ってくる。

平滑化など古典的なノイズ除去法は、画像の性質によらず全ボクセルで同一の処理を行うため、計算コストが低い一方で、脳や脳室の辺縁(エッジ)の空間分解能が低下する。そこで、エッジ情報を保存した高精度ノイズ除去技術として、Non-local means(NLM)法が提唱された(Baudes A, 2005)ものの、計算コストが高く、通常の3次元(3D)MRI画像で約6時間かかる(Coupe P, 2008)など実用的とはいえなかった。そこで申請者は、高度な並列計算を得意とするGPGPU技術を用いた3D-NLM法を開発し、CPUの約400倍の高速化に成功した。平成24~26年度に本科学研究費の支援を受け、ヒトや小動物の形態MRIに応用し、有用性を明らかにし(Oishi N, Neuroscience 2014 発表)、さらに責任著者として計3論文(Hiyoshi K, Oishi N, in press; Inano R, Oishi N, 2014; Ota K, Oishi N, 2014)を発表した。

2. 研究の目的

本研究では、脳MRIコネクトーム研究に関する昨今の世界的な関心状況を鑑み、申請者が確立したGPGPUを用いた高速・高精度ノイズ除去技術を発展させ、DTIやrs-fMRIなどに最適化する手法を新規開発する。それにより、ヒトや小動物の脳MRIコネクトーム高精

度を達成することを目的とする。

3. 研究の方法

申請者が開発したGPGPUベースの3D-NLMノイズ除去ソフトウェアに、コネクトームに最適な新規アルゴリズムを開発、実装する。併行して、小動物およびヒトにおけるコネクトーム用脳MRI(形態MRI、DTI、rs-fMRI)を取得する。小動物およびヒト健常者のMRIを用いて、ノイズ除去アルゴリズムの基礎検討を行い、必要に応じてアルゴリズムの改良を加えていく。その上で、精神疾患患者を対象として脳MRI撮像を行い、新規ノイズ除去アルゴリズムによるコネクトーム解析の精度向上を検証する。

(1)コネクトーム用GPGPUノイズ除去アルゴリズムの開発

形態MRIをセグメンテーションし、脳外領域を抽出、そのノイズ特性に基づくパラメータ最適化アルゴリズムを実装する(形態MRI、DTI、rs-fMRI)。DTIは多方向、rs-fMRIは時系列(4D)データであることや、GPGPUの超高速処理能を活かして、方向性や時系列情報も考慮した上でのノイズ除去法(4D-NLMフィルタなど)を開発する(DTI、rs-fMRI)。さらに、NLMより高性能なノイズ除去性能が期待される深層学習を用いた手法の開発を行い、その効果についての予備的な検証も行う。

(2)小動物MRIによるノイズ除去性能の検証

小動物MRI撮像においては、京都大学・医学研究科に設置済のもの(1.5テスラ小動物用MRI、MRT社製)、および共同研究を行っている京都府立医科大学に設置された7テスラMRI装置(Agilent社製)を用いる。小動物はオスのSprague-Dawleyラット20匹以上を対象とする。イソフルラン吸入麻酔(rs-fMRIでは α クロラロース麻酔も併用)下にて、構造MRI(1.5、7T)、DTI(7T)、rs-fMRI(7T)を取得する。これを、同一条件で各4回撮像し、各個体につき4セットのMRI画像を取得する。

上記で取得した脳MRIを用いて、leave-one-out法によりノイズ除去性能を検証する。具体的には、1セットのMRIにノイズ除去を行い、それを残り3セットの平均画像と比較する。さらに、ノイズ除去前後での各セットの一貫性を平均二乗誤差やJaccard指数等で評価する。また、形態MRIは、ヒトでは既存のソフトウェア(SPM、FSL等)を、小動物は申請者が実装済のMRIの空間的不均一補正とセグメンテーションを同時処理(Van Leemput K, 1999)するソフトウェアを用いて、ノイズ除去前後での灰白質・白質分離精度の検証も行う。DTIは、既存ソフトウェア(FSL、TrackVis等)を用いて拡散異方性やトラクトグラフィーを計算し、既存アトラス(Wakana S, 2004)をもとに精度を評価する。さらに、構造的・機能的コネクトームの計算は、申請者が開発したソフトウェアを用いて

行い、Jaccard 指数等での一貫性を評価する。

(3) ヒト健常者および精神神経患者の MRI によるノイズ除去手法の検証

ヒト健常者の脳 MRI 撮像においては、京都大学・医学研究科に設置済の MRI 装置 (3 テスラ、Siemens 社製) を用いる。ヒト健常者 20 名以上を対象とし、形態 MRI、DTI、rs-fMRI を取得する。これを、同一条件で各 4 回撮像し、各被験者につき 4 セットの MRI 画像を取得する。

京都大学精神科では既に 3 テスラ MRI 装置で約 40 名の統合失調症患者の形態 MRI、DTI、rs-fMRI を取得している。本期間中に、20 名以上の追加撮像を行う。疾患の特性を考えると長時間の撮像は困難であることから、複数セットの撮像は原則として行わない。

さらに、ADNI データセットを用いた DTI および rs-fMRI のデータを用いた評価も併せて行い、本手法の有用性を検証する。

精神神経患者と健常者との比較を行い、ノイズ除去前後での疾患群での異常領域の検出感度を検証するとともに、申請者が開発した (Inano R, Oishi N, 2014; Ota K, Oishi N, 2014) サポートベクターマシン等の機械学習技術を用いて、健常群と疾患群の分離性能を評価することで、本手法の有用性を検証する。

4. 研究成果

(1) コネクトーム用 GPGPU ノイズ除去アルゴリズムの開発

GPGPU 開発用ライブラリである CUDA をバージョンアップさせるとともに、DTI や rs-fMRI に対応させるために 4 次元データにも対応できるようにソフトウェアのバージョンアップを行った。研究開始時点で CPU の 400 倍程度の高速化であったが、最終的には 1,400 倍の高速化を実現した。

さらに、深層学習を用いたより高精度なノイズ除去アルゴリズムの開発に着手し、構造的 MRI において、予備的な検討ではあるものの Non-local means アルゴリズムより高精度なノイズ除去を達成することに成功した。

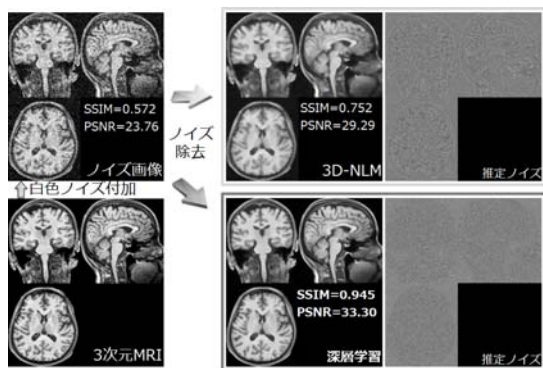


図 1. 深層学習を用いた高精度ノイズ除去

(2) 小動物 MRI によるノイズ除去性能の検証

我々が使用していた動物実験室が 2016 年 7 月以降火災のため使用できなくなったため

1.5 テスラ MRI を用いた計画などが遅延した。しかし、共同研究を行っている京都府立医科大学に設置済の 7 テスラ小動物用 MRI 装置でのマウス MRI データを収集し、本ノイズ除去法を用いることでマウス MRI 画像解析用の標準脳テンプレート作成に成功した。

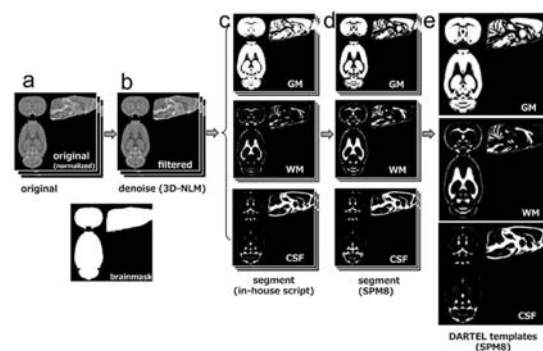


図 2. 3D-NLM を用いたノイズ除去ならびにマウス解析用標準脳テンプレートの作成 (Yoshii, Oishi et al. Sci Rep. 2017 より引用)

本ノイズ除去法を用いることで統計解析上の信号雑音比を向上させ、心的外傷後ストレス障害 (PTSD) モデルマウスにおける脳萎縮を詳細に評価し、論文発表 (Yoshii, Oishi, et al. Sci Rep. 2017)、プレスリリース (<https://www.kpu-m.ac.jp/doc/news/2017/20171007.html>) した。

(3) ヒト健常者および精神神経患者の MRI によるノイズ除去手法の検証

ADNI データセットを用いて 50 名のアルツハイマー病患者と 50 名の健常者の DTI に本ソフトウェアを応用し、ノイズ除去による両者の差異をより顕在化させ、両者の鑑別に有用であることを示した (Oishi N. 第 57 回日本神経学会総会)。

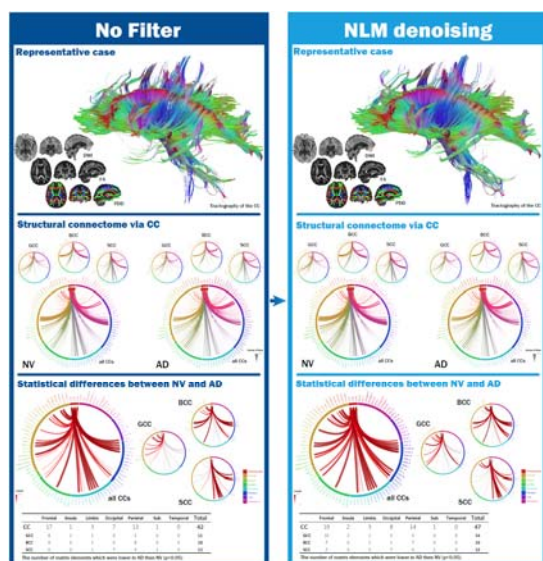


図 3. 4D-NLM を用いた DTI のノイズ除去ならびにコネクトーム精度向上

これらの研究結果を通じて、高速・高精度ノ

イズ除去アルゴリズムの脳MRI コネクトームへの有用性を明らかにした。

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 15 件)

- ① Nishii R, Higashi T, Kagawa S, Okuyama C, Kishibe Y, Takahashi M, Okina T, Suzuki N, Hasegawa H, Nagahama Y, Ishizu K, Oishi N, Kimura H, Watanabe H, Ono M, Saji H, Yamauchi H. 18F-FPYBF-2, a new F-18 labelled amyloid imaging PET tracer - Biodistribution and radiation dosimetry assessment of first-in-man 18F-FPYBF-2 PET imaging -. Annals of Nuclear Medicine, in press. doi: 10.1007/s12149-018-1240-5. (査読あり)
- ② Higashi T, Nishii R, Kagawa S, Kishibe Y, Takahashi M, Okina T, Suzuki N, Hasegawa H, Nagahama Y, Ishizu K, Oishi N, Kimura H, Watanabe H, Ono M, Saji H, Yamauchi H. 18F-FPYBF-2, a new F-18 labelled amyloid imaging PET tracer - First experience in 61 volunteers and 55 patients with dementia -. Annals of Nuclear Medicine, in press. doi: 10.1007/s12149-018-1236-1. (査読あり)
- ③ Satow T, Aso T, Nishida S, Komuro T, Ueno T, Oishi N, Nakagami Y, Odagiri M, Kikuchi T, Yoshida K, Ueda K, Kunieda T, Murai T, Miyamoto S, Fukuyama H. Alteration of Venous Drainage Route in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Normal Aging. Front Aging Neurosci. 9:387, 2017. doi: 10.3389/fnagi.2017.00387. (査読あり)
- ④ Yoshii T, Oishi N, Ikoma K, Nishimura I, Sakai Y, Matsuda K, Yamada S, Tanaka M, Kawata M, Narumoto J, Fukui K. Brain atrophy in the visual cortex and thalamus induced by severe stress in animal model. Scientific Reports. 7:12731, 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-12917-z (査読あり)
- ⑤ Fujiwara H, Oishi N. Direct Numerical Computation of the Stationary Radiative Transport Equation on Modern Parallel Architectures. Proceedings of the The 16th International Symposium on Distributed Computing and Applications to Business, Engineering and Sciences. 29-32, 2017. DOI 10.1109/DCABES.2017.62 (査読あり)
- ⑥ Sugihara G, Oishi N, Son S, Kubota M, Takahashi H, Murai T. Distinct Patterns of Cerebral Cortical Thinning in Schizophrenia: A Neuroimaging Data-Driven Approach. Schizophrenia Bulletin. 43:900-906, 2017. DOI: https://doi.org/10.1093/schbul/sbw176 (査読あり)
- ⑦ Saito S, Kojima S, Oishi N, Kakuta R, Maki T, Yasuno F, Nagatsuka K, Yamamoto H, Fukuyama H, Fukushima M, *Ihara M. A multicenter, randomized, placebo-controlled 1 trial for cilostazol in patients with MCI: the COMCID study protocol. Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions, 2:250-257, 2016. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.trci.2016.10.001 (査読あり)
- ⑧ Inano R, Oishi N, Kunieda T, Arakawa Y, Kikuchi T, Fukuyama H, Miyamoto S. Visualization of heterogeneity and regional grading of gliomas by multiple features using magnetic resonance-based clustered images. Scientific Reports. 6, 30344, 2016. doi:10.1038/srep30344 (査読あり、責任著者)
- ⑨ Chihara H, Oishi N, Ishii A, Munemitsu T, Arai D, Ikeda H, Miyamoto S. In vivo detection of atherosclerotic plaque using non-contact and label-free near-infrared hyperspectral imaging. Atherosclerosis, 250:106-113, 2016. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.04.029 (査読あり、責任著者)
- ⑩ Ota K, Oishi N, Ito K, Fukuyama H, SEAD-J Study Group, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Prediction of Alzheimer's Disease in Amnesic Mild Cognitive Impairment Subtypes: Stratification Based on Imaging Biomarkers. J Alzheimers Dis, 52:1385-1401, 2016. DOI 10.3233/JAD-160145 (査読あり、責任著者)
- ⑪ Kitamura A, Saito S, Maki T, Oishi N, Ayaki T, Hattori Y, Yamamoto Y, Urushitani M, Kalaria R, Fukuyama H, Horsburgh K, Takahashi R, Ihara M. Gradual cerebral hypoperfusion in spontaneously hypertensive rats induces slowly evolving white matter abnormalities and impairs working memory. Journal of Cerebral Blood Flow

& Metabolism. 36:1592-1602, 2016. doi: 10.1177/0271678X15606717 (査読あり)

- ⑫ Ota K, Oishi N, Ito K, Fukuyama H, SEAD-J Study Group, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Effects of imaging modalities, brain atlases and feature selection on prediction of Alzheimer's disease. J Neurosci Methods. 256:168-183, 2015. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.08.020 (査読あり、責任著者)
- ⑬ Walid Y, Sugihara G, Oishi N, Kubota M, Ubukata S, Murai T, Ueda K. Hypothalamic-Amygdalar-Brainstem Volume Reduction in a Patient with Narcolepsy Secondary to Diffuse Axonal Injury. J Clin Sleep Med, 11:581-582, 2015. doi: 10.5664/jcsm.4710 (査読あり)
- ⑭ Iseki K, Fukuyama H, Oishi N, Tomimoto H, Otsuka Y, Nankaku M, Benninger D, Hallett M, Hanakawa T. Freezing of gait and white matter changes: a tract-based spatial statistics study. J Clin Mov Disord, 2:1-9, 2015. doi:10.1186/s40734-014-0011-2 (査読あり)
- ⑮ Hiyoshi-Taniguchi K, Oishi N, Namiki C, Miyata J, Murai T, Cichocki A, Fukuyama H. The Uncinate Fasciculus as a Predictor of Conversion from aMCI to Alzheimer Disease. J Neuroimaging 25:748-753, 2015. doi: 10.1111/jon.12196 (査読あり)

[学会発表] (計 7 件)

- ① Naoya Oishi, Hidenao Fukuyama. Deep structural learning for diagnosis of Alzheimer's disease. 第 36 回日本認知症学会学術集会 (新潟) 2017. 11. 24-26
- ② 大石直也. モチベーションの脳機能イメージング. 日本社会心理学会第 58 回大会 (広島) 2017. 10. 28-29
- ③ Naoya Oishi, Hidenao Fukuyama. Deep structural learning for classification of Alzheimer's disease. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Japan. 2017. 9. 16-21
- ④ Naoya Oishi, Hidenao Fukuyama. Effect of non-local means denoising on MRI-based structural connectome in Alzheimer's disease. 第 57 回日本神経学会総会 (神戸) 2016. 5. 18-21

- ⑤ Naoya Oishi. Inverse problems in emission tomography. Mathematical Backgrounds and Future Progress of Practical Inverse Problems, Fukuoka, Japan, 2015. 11. 10-13
- ⑥ Naoya Oishi, Kenichi Ota, Kengo Ito, Hidenao Fukuyama, SEAD-J Study Group. Stratification of MCI with Imaging Biomarkers Improves Outcome Prediction. 第 34 回日本認知症学会学術集会 (青森) 2015. 10. 2-4
- ⑦ Naoya Oishi, Chihiro Namiki, Hidenao Fukuyama. Prediction of MCI to AD conversion via gray and white matter structural changes. 第 56 回日本神経学会総会 (新潟) 2015. 5. 20-23

[図書] (計 1 件)

- ① Oishi N. Inverse problems in emission tomography. Mathematical Backgrounds and Future Progress of Practical Inverse Problems. Mathematics for Industry Research No.5, Institute of Mathematics for Industry, Kyushu University. pp 55-79, 2016. ISSN:2188-286X

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
○取得状況 (計 0 件)

[その他]

<https://www.kpu-m.ac.jp/doc/news/2017/20171007.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大石 直也 (OISHI, Naoya)
京都大学・医学研究科・特定准教授
研究者番号: 40526878

(2) 研究分担者

杉原 玄一 (SUGIHARA, Genichi)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号: 70402261

藤原 宏志 (FUJIWARA, Hiroshi)
京都大学・情報学研究科・准教授
研究者番号: 00362583

鈴木 崇士 (SUZUKI, Takashi)
京都大学・医学研究科・特定助教
研究者番号: 10572224

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者