

機関番号：14301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21700463

研究課題名（和文） 拡散テンソル画像法および神経造影法による神経線維描出の精度向上

研究課題名（英文） Accuracy improvement for the visualization of nerve fibers by MR diffusion tensor imaging and neurography

研究代表者

笈田 武範 (OIDA TAKENORI)

京都大学・工学研究科・助教

研究者番号：70447910

研究成果の概要（和文）：

本研究では神経線維の描出を明瞭化することを目的とし、拡散テンソル画像法（DTI）のパルスシーケンスにおける撮像パラメータ選択について検討を行い、上記撮像で一般的な撮像パラメータのb値を一定とした場合、パラメータの1つであるq値を小さくすることがDTIにより得られる拡散異方性を強調するのに適していることをシミュレーションおよびキャピラリプレートを用いたファントム実験より確認した。また、上記研究により作成したシミュレーションシステムを応用し、b値、q値共に大きく設定することが拡散強調機能的MRI（DW-fMRI）の精度向上に有効であることを確認した。さらに、線維交叉部における誤追跡、未追跡に対応した線維追跡手法として曲率偏差最小化探索法を開発した。

研究成果の概要（英文）：

In this study, we performed Monte Carlo simulations of restricted diffusion in a cylinder model and also phantom measurements with capillary plates in order to examine the relationship between the acquisition parameters and the signal intensities in DTI. The results from both the simulations and the phantom measurements suggest that selecting a small q-value is effective in emphasizing fractional anisotropy of the diffusion tensor. Then the simulations were also applied to select the acquisition parameters in DW-fMRI. The simulation results show that selecting large b-value and q-value is effective in measurements of brain activations with DWI. In addition, we developed a new tractography method by searching minimum curvature deviation to overcome the difficulty of tracking in fiber crossing area.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

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：生体情報・計測，医用・生体画像，磁気共鳴画像法，拡散強調画像法，拡散テンソル画像法，線維追跡

## 1. 研究開始当初の背景

高齢化社会の到来に伴い、認知症に代表される認知、記憶、意識をはじめとした複雑な高次脳機能の疾患を対象とした脳機能研究の必要性から、定量的かつ客観性の高い脳神経機能計測法が急速に進展してきている。このような計測法の一つとして、近年、拡散テンソル画像法 (DTI) により得られる脳内における水の拡散情報から、中枢神経系の各部位の連結性を評価する神経線維追跡法の研究が盛んに行われるようになってきた。この線維追跡法は、脳内プロセスの解明に寄与すると共に脳腫瘍の手術支援などにも応用されつつある有用な手法である。また、末梢神経系では、悪性腫瘍をはじめとする腫瘍や疾患の早期発見が重要となる中、磁気共鳴神経造影法 (MR-Neurography) の研究が進展しており、DTI と共に神経系における疾患の発見や進行状況の評価に寄与することが期待されている。

上記両手法は、拡散強調画像法 (DWI) を基礎とする手法であり、両手法共に生体内における水分子の拡散が細胞膜などにより制限されることを利用した手法である。我々はこれまでに DWI パルスシーケンスの撮像パラメータ設定によって、信号強度が変化することを確認してきた。また、DWI では Motion Probing Gradient (MPG) と呼ばれる勾配磁場を印加するが、この勾配磁場は拡散を強調する一方で、画像に歪みやアーチファクトをもたらす場合もあることが知られている。

## 2. 研究の目的

本研究では、DWI 撮像パルスシーケンスを最適化することによって、神経線維の描出を明瞭化することを目的とする。つまり、この最適化された DWI 計測を用いることによって DTI や Neurography などによる神経線維の描出精度向上を目指す。

また、DTI 計測結果から神経線維束を描出する手法は Mori らや Basser らなどにより様々な方法が提案されてきた。しかしながら、現存する線維追跡手法では線維交叉部における誤追跡、未追跡が問題となる。この問題への対応は、脳機能の解明や脳梗塞・脳腫瘍の描出に寄与することが期待できる。以上より、本研究では線維交叉部における誤追跡、未追跡に対応した線維追跡手法の開発を目指す。

## 3. 研究の方法

撮像シーケンスや撮像パラメータの最適化を実際の撮影を元に行うと、非常に多くの時間が必要となる上、計測対象の個体差などの問題もあり、効率的な開発は望めない。こ

の問題の解決のために、最初に磁気共鳴画像撮像を原理に忠実にシミュレーションする三次元のシステムを開発する。これと並行して撮像シーケンスおよび撮像パラメータ最適化の優劣を定量的に評価するため、DWI 定量評価ファントムの作成を行う。DTI や Neurography は制限拡散を利用した方法であるので、粒子の整流などに用いられるキャピラリプレートを用いてファントムを作成する。以上により、効率的に DTI 撮像パラメータ選択について検討を行う。

さらに、DTI を用いた線維追跡の線維交叉部における誤追跡、未追跡を低減する新しい線維追跡法についても開発を進める。具体的には、線維交叉部前後における神経線維の曲率偏差最小化を用いた探索法を開発する。また、シミュレーション画像および実データを用いて提案手法の有効性を確認する。

## 4. 研究成果

## (1) 拡散異方性を強調する DTI 撮像パラメータ選択に関する検討

本研究では、拡散強調画像撮像の撮像パルスシーケンスにより得られる信号強度をシミュレーションするシステムとしてモンテ・カルロ法を用いたシミュレーションシステムを実装した。そして、本研究では神経線維の描出精度向上を目的としていることから、神経線維を模した図 1 に示すような円筒モデル内の水分子の拡散とそれに伴う DTI 計測の信号強度をシミュレーションした。このとき DTI 計測では一般に用いられるパラメータである  $b$  値を一定とし、制限拡散に関連すると考えられる  $q$  値を変化させてシミュレーションを行った。結果の一例を図 2 に示す。本シミュレーション結果から DTI 計測において  $q$  値の選択が計測により得られる拡散異方性に影響を与えることが確認された。また、 $q$  値を小さく選択することが拡散異方性を強調するために有効であることが確認された。

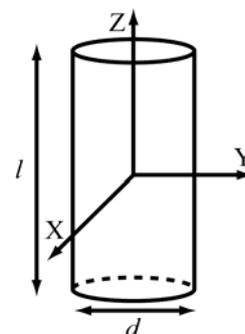


図 1. 円筒モデル

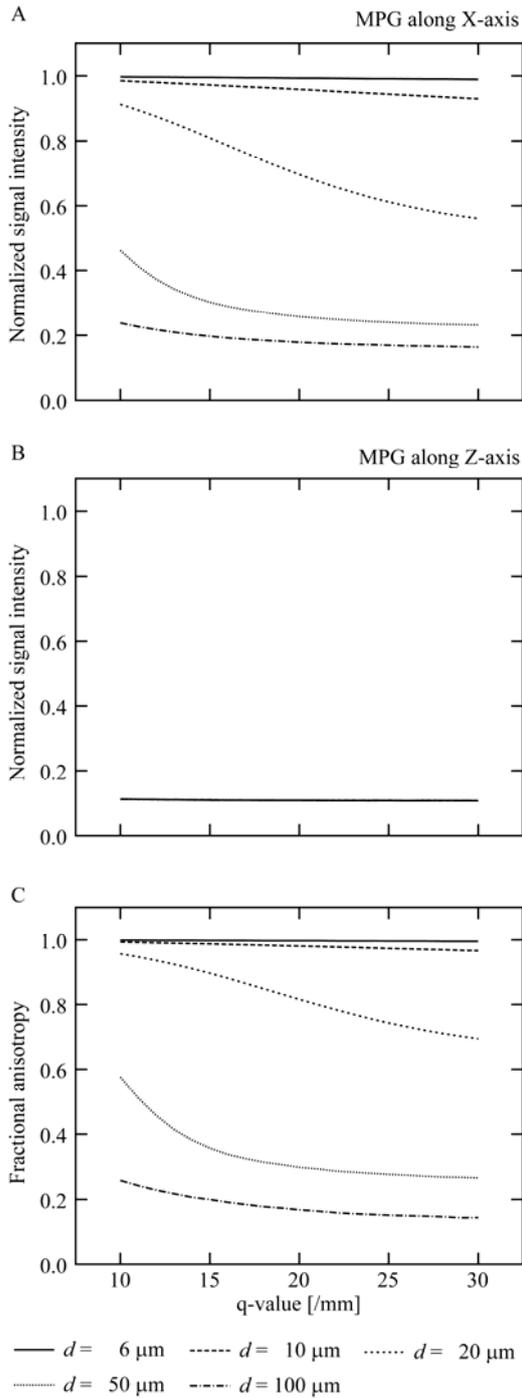


図 2. q 値を変化させたシミュレーション結果. (A) 各 q 値に対する X 軸方向に MPG を印加した場合の DTI 信号強度. (B) 各 q 値に対する Z 軸方向に MPG を印加した場合の DTI 信号強度. (C) 各 q 値に対する拡散異方性 (FA 値) .

次に、実際の DTI 計測における q 値の影響を確認するため、直径が 6 μm~100 μm の毛細管が多数並べられたキャピラリプレートを用いたファントムを作成し (図 3), DTI 計

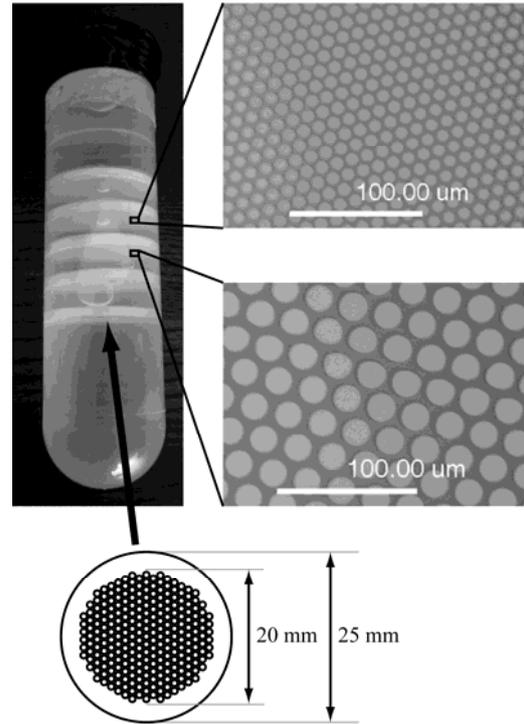


図 3. 6, 10, 20, 50, 100 μm 径のキャピラリプレートを用いたファントム. 右の拡大図は光学顕微鏡にて 50 倍に拡大して撮影したプレート表面.

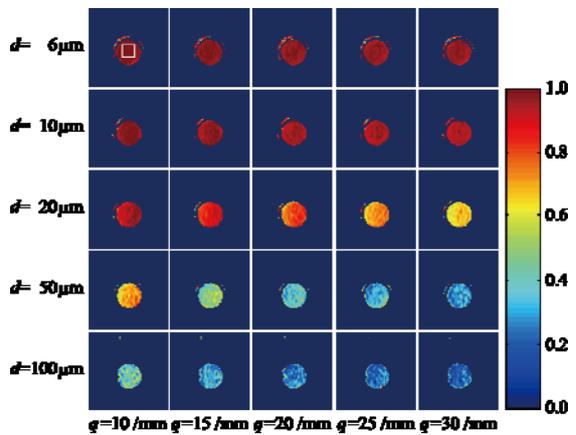


図 4.  $b = 1000 \text{ s/mm}^2$  の設定で q 値を変化させた時の拡散異方性 (FA) マップ.

測実験を行った.  $b = 1000 \text{ s/mm}^2$  かつ  $q = 10, 15, 20, 25, 30 / \text{mm}$  というパラメータを用いて DTI 計測を行った結果から計算された拡散異方性マップを図 4 に示す. また、図 4 左上の画像中に示す正方形領域内の拡散異方性の平均および分散をプロットしたものを図 5 に示す. 以上の結果からもシミュレーション同様 q 値を小さく選択することが拡散異方性を強調するために有効であることが確認できる.

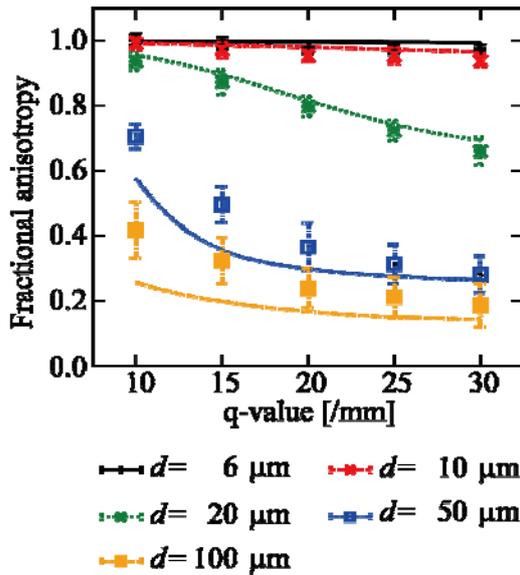


図 5.  $b = 1000 \text{ s/mm}^2$  の設定で  $q$  値を変化させて拡散異方性 (FA) の平均および標準偏差. 線はシミュレーション結果.

(2) 拡散強調機能的 MRI (DW-fMRI) に適した撮像パラメータに関する検討

拡散異方性を強調する DTI 撮像パラメータの選択に関する検討において作成したシミュレーションシステムは DWI 撮像シーケンスを使用する様々な撮像シーケンスに応用可能であることから、本研究では近年注目を集めている DW-fMRI 撮像における撮像パラメータ選択に上記シミュレーションシステムを応用した。

本研究では、脳活動に伴い細胞が膨張するという仮定を元に、2次元の円モデルが膨張した場合の信号強度差をシミュレーションにより計算した。 $b = 1000, 2000, 3000 \text{ s/mm}^2$  とし、 $q$  値を変化させた場合の細胞膨張前後の DWI 信号強度差を図 6 に示す。このとき、円モデルの直径が  $10 \mu\text{m}$  から  $10.1, 10.5, 11.0 \mu\text{m}$  に変化するものとした。

図 6 の結果より、 $b$  値を一定とした場合  $q$  値の増大に伴い細胞膨張前後の DWI 信号強度差が増大することが確認された。また、 $b$  値の違いに着目すると、 $b$  値が大きい方が  $q$  値の選択可能な範囲も広くなり、得られる細胞膨張前後の DWI 信号強度差も増大する。しかしながら、 $b$  値の増大は DWI 信号強度の低下を伴うため、DWI 信号の信号対雑音比 (SNR) が劣化する。したがって、良好な SNR を得られる範囲で  $b$  値を大きく設定し、 $q$  値も大きく設定することが DWI 信号強度差の増大、つまり脳活動の検出に寄与すると考えられる。

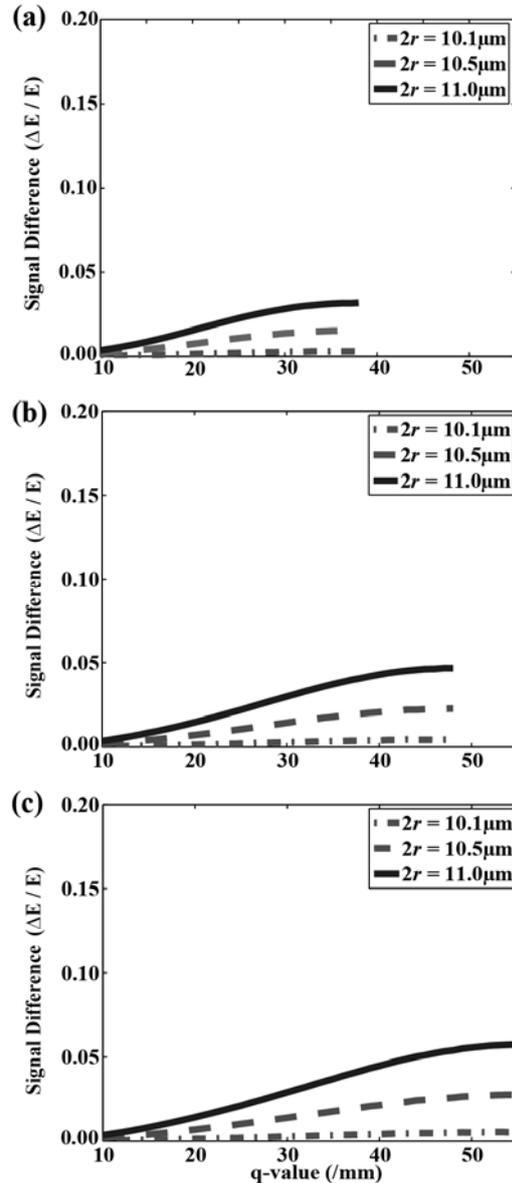


図 6. 神経細胞膨張前後の  $q$  値を変化させたときの正規化信号強度差.  $\Delta E$  は神経細胞膨張前後の正規化信号強度差. (a)  $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ , (b)  $b = 2000 \text{ s/mm}^2$ , (c)  $b = 3000 \text{ s/mm}^2$ .

(3) 曲率偏差最小化探索法を用いた神経線維追跡法の開発

拡散テンソル画像法により得られた計測データから神経線維を追跡・描出する手法は複数提案されている。その多くが拡散異方性を基準に線維追跡を行うため、(1)の研究成果のように拡散異方性を強調することが DTI からの線維描出の精度向上に寄与すると考えられる。しかしながら、脳内では神経線維は複雑に走行しており、神経線維同士が交差している部分も存在する。このような神経線維の交差部では、部分体積効果により拡散異方性が低下するため、線維追跡において誤追跡

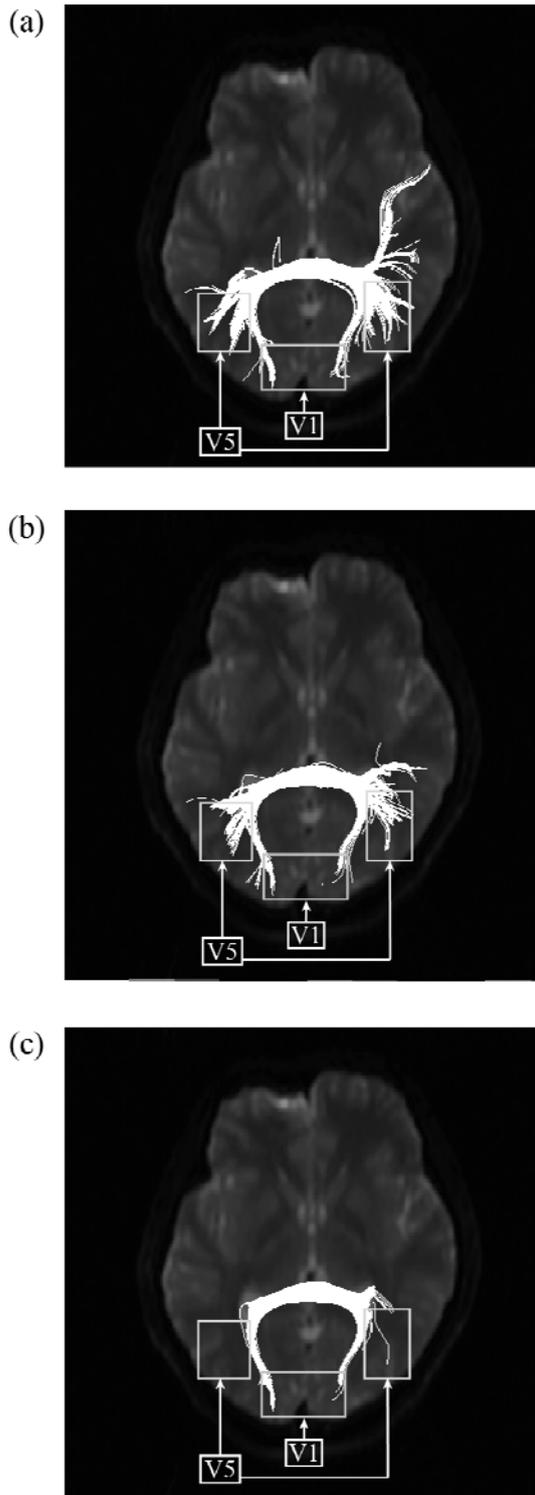


図 7. 実データに対する線維追跡結果の一例. (a) 曲率偏差最小化探索法 (提案手法). (b) 方向ベクトル類似度探索法. (c) TEND-RK2 法.

や未追跡の要因となる. 本研究ではこの制約に対する一つの解決法として, 曲率偏差最小化による探索を用いた線維追跡手法を提案する.

本手法では, ある閾値以下に拡散異方性が低下した部分において接続すべき線維の探索を行う. このとき, 神経線維は交差部前後でなめらかな曲線を描いていると考えられることから, 曲率の変化が小さいほど正確に線維を追跡できていると評価する. つまり, 曲率偏差を最小化する神経線維を探索する.

本研究では, 上記提案手法の有効性をシミュレーション画像および実データを用いた実験により確認した. 結果の一例として TEND 法により方向を決定し, ルンゲクッタ法により線維追跡を行う従来法 (TEND-RK2) と我々が提案した方向ベクトル類似度探索法, そして本研究において提案した曲率偏差最小化探索法を実データに適用した結果を図 7 に示す. 本実験は脳梁膨大の中央部を開始領域に設定して神経線維追跡を行った結果である. 従来法では一次視覚野 (V1) に投射する線維のみが追跡されているのに対し, 方向ベクトル類似度探索法や曲率偏差最小化探索法では五次視覚野 (V5) 領域付近に投射する神経線維も追跡されており, より広範な範囲への神経線維追跡が可能となったことが確認できた.

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

1. Takenori Oida, Shizue Nagahara, Tetsuo Kobayashi, "Acquisition parameter settings in diffusion tensor imaging for emphasizing fractional anisotropy: phantom study," *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, Vol.10, No.2, pp.121-128, 2011, 査読有
2. 山本 詩子, 阪上 由英, 笈田 武範, 小林 哲生, "MR 拡散テンソル画像を用いた神経線維追跡における曲率偏差最小化探索法," *生体医工学*, vol.49, No.1, pp.139-147, 2011, 査読有
3. 永原 静恵, 笈田 武範, 小林 哲生, "拡散強調 MR 信号強度の撮像パラメータならびに制限サイズ依存性に関する検討," *生体医工学*, Vol.48, No.3, pp.281~290, 2010, 査読有
4. Takenori Oida, Shizue Nagahara, Tetsuo Kobayashi, "Acquisition parameters in MR diffusion tensor imaging for clarifying the direction of nerve fibers," *Brain Topography and Multimodal Imaging*, pp.209-212, 2009, 査読無
5. Shizue Nagahara, Takenori Oida, Tetsuo Kobayashi, "Appropriate MPG Parameters for Diffusion Weighted Functional MRI," *Brain Topography and Multimodal Imaging*, pp.213-216, 2009, 査読無
6. 笈田 武範, 阪上 由英, 小林 哲生, "神経交叉部における曲率偏差探索を用いた

MR-DTI 神経線維追跡法，” 信学技報，  
vol.109, pp.147-152, 2009, 査読無

7. 永原 静恵, 笈田 武範, 小林 哲生, ”拡散強調機能的MRIに適した撮像パラメータに関する検討：水分子拡散運動のシミュレーション，” 信学技報， vol.109, pp.175-180, 2009, 査読無

[学会発表] (計 8 件)

1. 笈田 武範, 永原 静恵, 小林 哲生, ”異方性強調のための DTI 撮像パラメータ I: シミュレーションおよびファントムによる検討，” 第 38 回日本磁気共鳴医学会大会, 2010 年 9 月 30 日, つくば国際会議場 (茨城県)
2. 永原 静恵, 笈田 武範, 小林 哲生, “異方性強調のための DTI 撮像パラメータ II :in vivo 頭部撮像実験による検討，” 第 38 回日本磁気共鳴医学会大会, 2010 年 9 月 30 日, つくば国際会議場 (茨城県)
3. 永原 静恵, 笈田 武範, 小林 哲生, “拡散強調 MRI における信号強度の q 値依存性: 7T-MRI によるキャピラリガラスプレートを用いたファントム実験生体医工学シンポジウム 2010，” 2010 年 9 月 10 日, 北海道大学 (北海道)
4. 山本 詩子, 阪上 由英, 笈田 武範, 小林 哲生, “MR 拡散テンソル画像を用いた神経線維追跡における曲率偏差探索法，” 生体医工学シンポジウム 2010, 2010 年 9 月 10 日, 北海道大学 (北海道)
5. 笈田 武範, 阪上 由英, 小林 哲生, ”神経交叉部における曲率偏差探索を用いた MR-DTI 神経線維追跡法，” 電子情報通信学会医用画像研究会, 2009 年 5 月 29 日, 岐阜大学 (岐阜県)
6. 永原 静恵, 笈田 武範, 小林 哲生, ”拡散強調機能的MRIに適した撮像パラメータに関する検討：水分子拡散運動のシミュレーション，” 電子情報通信学会医用画像研究会, 2009 年 5 月 29 日, 岐阜大学 (岐阜県)
7. Takenori Oida, Shizue Nagahara, Tetsuo Kobayashi, "Acquisition parameters in MR diffusion tensor imaging for clarifying the direction of nerve fibers," 18th International Congress on Brain Electromagnetic Topography, Sept. 30, 2009 , Kyoto International Community House (Kyoto)
8. Shizue Nagahara, Takenori Oida, Tetsuo Kobayashi, "Appropriate MPG parameters for diffusion weighted functional MRI," 18th International Congress on Brain Electromagnetic Topography, Sept. 30, 2009 , Kyoto International Community House (Kyoto)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

笈田 武範 (OIDA TAKENORI)  
京都大学・大学院工学研究科・助教  
研究者番号：70447910