

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24300161

研究課題名(和文) タギングMRIによる画像分解能以下の微細変動計測法の開発

研究課題名(英文) Super-resolution measurement of motion by using tagging MRI

研究代表者

松田 哲也 (MATSUDA, Tetsuya)

京都大学・情報学研究科・教授

研究者番号：00209561

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：画素と同幅のタグを用いることによりタギングMRI法で画像分解能以下の微細変動を計測する方法を提案し、その実験的検討を行った。静止ファントムを対象とする実験では理論通りに微細変動を検出できることが確認できた。提案手法では画素に対するタグの相対的な位置関係の検出が極めて重要であることが明らかとなり、その簡便な検出手法を考案した。しかしながら、生体組織を対象とする場合、RFパルスや磁化率、静磁場の不均一性などの問題により、画素の大きさと同程度の細かさのタグを均一に生成することは困難で、生体組織での計測の実現までには至らなかった。

研究成果の概要(英文)：A method for super-resolution measurement of motion by using tagging MRI with tag-width identical to pixel size is proposed and its feasibility of measurement is experimentally assessed in this study. The principle of proposed method was successfully verified by a static phantom experiment and its results showed fine determination and control of tag position relative to pixel position were essential to realize super-resolution measurement. A simple method utilizing an interference phenomenon produced by a tag pattern with slightly different width from pixel size was proposed and its correctness was confirmed. When the proposed method was applied to in vivo experiment, however, the inhomogeneity of RF power distribution, magnetic susceptibility, and static magnetic field strength made the tag pattern untidy. The proposed method requires further improvement to apply clinical examinations.

研究分野：人間医工学，医用生体工学・生体材料学，医用・生体画像

キーワード：MRI タギングMRI 空間分解能 デジタル符号化

1. 研究開始当初の背景

(1) タギング MRI の現状

組織を磁気的に標識(tagging)し、組織と共に移動する標識(タグ)をシネ MRI と呼ばれる動画画面上で追跡することにより、心臓をはじめとした生体組織の運動解析を行うタギング MRI 法は、組織辺縁部(輪郭)の変形のみならず、内部の位置変化も検出可能で、様々な心疾患や病態における壁運動の特徴を詳細に描出することができ、循環器疾患の診断や治療効果判定への応用が期待されている。しかしながら、実際の壁運動解析には、得られた MRI 画像からのタグ部分の抽出や対象組織の領域抽出など煩雑な画像処理が必要であるため、その臨床応用は詳細な運動解析が必要な症例や臨床研究を目的とする検査に限定され、一般臨床の場に広く普及するまでには至っていない。

一般的なタギング MRI では、画像化に際して用いられる 1mm 程度の pixel の大きさが空間分解能となるのに対して、その数倍の間隔のタグを用い、実際にはタグの交点となる約 5-6mm 程度の格子点の運動を追跡している。画素の大きさと同一幅のタグ領域および非タグ領域を繰り返せば、理論的には画像空間分解能と同一の分解能で組織運動を検出可能となるが、実際には、部分容積効果によりタグ領域と非タグ領域の画像コントラストが低下あるいは消失するため、画像分解能に対して粗な格子点部分のみを解析対象とせざるを得ない。5-6mm 程度の格子点のみの解析では、10mm 程度の厚みを持つ左心室壁の網羅的な運動解析とは言いがたく、例えば、心外膜側と心内膜側の運動の差異を詳細に解析することは困難であり、解析の煩雑さとともに現在のタギング MRI の限界にもなっている。

(2) 超音波画像における speckle tracking 法

タギング MRI と同様に心室壁の内部を含めた心筋組織の運動を検出する方法としては、近年、超音波画像(US)上で特徴的な信号を発生する部位を時系列追跡し、タギング MRI と同様な心筋組織内部の位置変化を検出する speckle tracking 法が臨床用 US 装置においても実用化され、急速に普及している。本法は時間分解能が高い US 法の長所を効果的に応用した方法で、自動解析という簡便さも併せ持ち、詳細な運動解析により一般の循環器診療でも容易に心筋壁の応力解析が可能となるため、その臨床的な意義は高く、様々な心疾患の運動解析に関する報告が行われている。しかしながら、speckle tracking 法では、画素の分布が大きく変化することは無いという仮定に基づいて特徴的な画素分布を追跡するため、しばしば追跡に失敗する領域が発生する場合があります。また、超音波画像の輝度分布という画像依存性あるいは被験者依存性を避けられず、精密な運動解析法としては原理的な限界がある。

(3) 新しいタギング MRI 法

タギング MRI における解析の煩雑さや数 mm 毎の解析間隔という問題点を解決すれば、心臓全体を遍く正確に解析することが可能という MRI の長所を活用でき、US による簡便な解析に続く精密検査法となることが期待できる。これは左室容積計測において golden standard となっている MRI と簡便な US 法との関係と同様で、心筋壁の詳細な運動解析や応力解析においても両者が互いに補い合う検査法として利用されるようになることが期待できる。

解析の煩雑さや粗い解析間隔という一般のタギング MRI の問題点を解決する方法として、我々の研究グループでは、タギング MRI における非タグ/タグの明暗領域を二値の符号(デジタルコード)とみなすという独自の発想で、新たなタギング MRI を提案し、特許を取得している(特願 2011-511330, タギング MR 画像における撮像対象の運動解析方法及び MRI 装置、2010 年 1 月 8 日出願、2013 年 11 月 29 日取得)。本法では、各画素に対しタグを二値の符号として積極的に付与するため、超音波画像の speckle tracking 法における画像依存性あるいは被験者依存性を排除することが期待でき、より確実な運動解析法につながる可能性がある。

2. 研究の目的

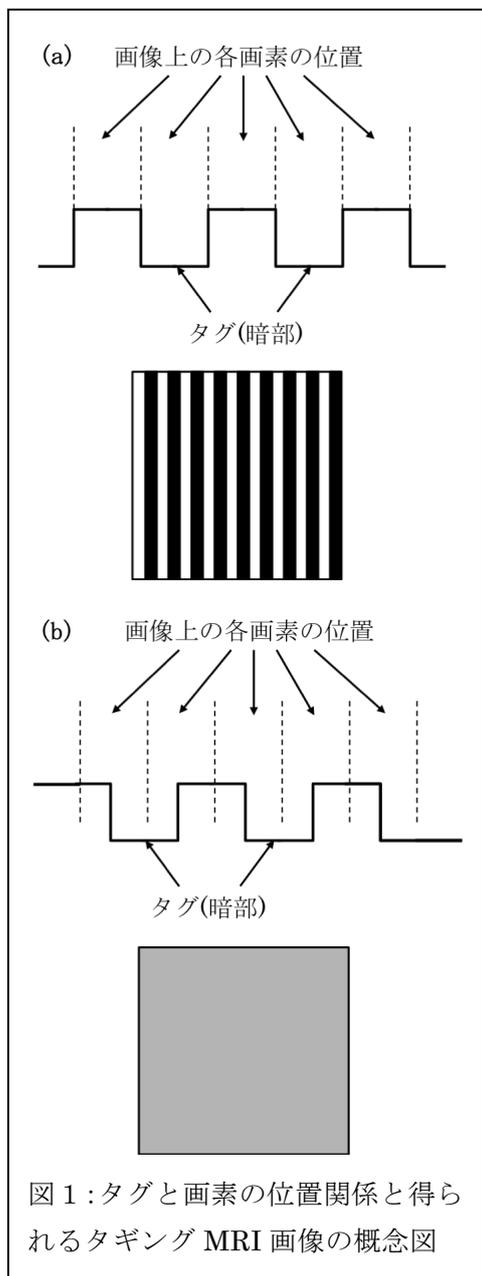
上述の新しいタギング MRI 法の原理検証を進める過程で、タグ/非タグ領域の幅が画素の大きさと同一となるタグを用いた場合、画像分解能以下の微細変動をも検出できる可能性が示唆された。これは、デジタル画像である MRI の空間分解能を超える計測につながり、我々の研究グループで考案したタギング MRI 法の大きな長所となり得る。そこで、本研究では、画素の大きさと同一幅を持つタグ/非タグ領域を利用して、MRI 画像の空間分解能以下の微細な変動の計測を実現することを目的とする。

3. 研究の方法

我々が提案している新しいタギング MRI 法では、非タグ/タグの明暗領域を二値の符号とみなして、タギング MRI 法を MRI 画像上の各画素にデジタル符号を割り当てる手法であると捉える。当初は、異なるタグパターンを複数回(N回とする)、同一の対象に与えて、これらを N ビット長のデジタル符号と見なす手法として提案したが、このような方法では、従来のタギング MRI のような粗い格子点のみの追跡ではなく各画素についての運動解析が可能となるものの、複数回の撮影が必要となるため、その実用化には問題が残っている。

しかしながら、この独自のタギング MRI 法の原理検証を進める過程で、非タグ/タグ領域の幅が画素の大きさと同一となるタグを用いた場合、画像における各画素とタグとの

相対的な位置関係によってタグのコントラストが変化するという現象が発生した。画像上の各画素とタグとの位相が一致するとタグは画像上で明確なコントラストとなり（図 1a）、位相差が生じて各画素に非タグ／タグ領域が混在するとコントラストが低下し、 90° または 270° の位相差になると非タグ／タグ領域の $1/2$ ずつが各画素に混在してコントラストが完全に消失する（図 1b）。



このような現象は、タグとそれを検出する画像がいずれも離散的であることを考慮すると理論的には自明の現象であるが、実際のタギング MRI 画像ではタグおよび画素の位置は撮像に用いる RF パルスの周波数や位相および傾斜磁場の原点位置等によって容易に変動するため、このようなタグを用いる場合には、タグと画像の各画素との間の相対的な位置関係に注意する必要があることを示し

ている。従来、臨床的に用いられているタギング MRI では、一般にタグの間隔は画素の大きさの 5-6 倍程度とするため、このような現象は認められなかったが、デジタル画像の Nyquist 周波数にあたるタグパターンである非タグ／タグ領域の幅が画素の大きさと同一となるタグでは、このような現象が容易に生じ、画像上の各画素とタグとの位相を厳密に制御することが必要となる。本研究では、このような現象を積極的に利用し、対象が画素の幅よりも小さい距離だけ移動した場合でも、その移動量を検出できる方法の開発を目指した。

研究は、非タグ／タグ領域の幅が画素の大きさと同一となるタグを MRI 撮像装置に実装し、実際に撮像した MRI 画像を用いて画像空間分解能以下の微細変動量を理論通りに計測可能であることを示すため、

- (1) タグと画像との相対的位置の検討
- (2) 画像に対するタグ位置の確定手法
- (3) タグ形状の最適化とその実現法

の研究項目に分けて実験的検討を行った。

(1) タグと画像との相対的位置の検討

MRI 画像を撮像する際に、撮影する画像の実験室空間における絶対位置は、撮像時に用いる RF パルスの周波数と空間 3 次元の傾斜磁場の基準点によって決まる。一般には、3 方向の傾斜磁場の基準点は撮像装置において静磁場の中心であり、この点の共鳴周波数が RF パルスの基準値となる。超電導マグネットであっても、様々な環境因子や撮像対象の大きさあるいはマグネット内での位置などにより、静磁場は、数 ppm 以下の僅かなオーダーながら、時間的、空間的に変化する。このような僅かな変化は、1 画素の数百分の 1 あるいは数千分の 1 以下にすぎず、通常の MRI 撮像では検出できない程度で問題とはならない。しかし、例えば、傾斜磁場の原点の変動 (RF パルスの基準周波数により相対的に変化すると考えても良い) がある場合、MRI 信号収集の際の読み出し (read out) 用傾斜磁場の極性を反転させて撮像し、画像再構成を行った後に同方向に反転して画像を重ねてみると、斜めの輪郭などに僅かな位置のズレを確認できることがある。

本研究におけるタグと画像との相対的な位置関係は、このようなズレを正確かつ高精度に制御することと同等で、ズレの大きさは画像の空間分解能以下であるため、画像を単純に撮像しても検出できない。研究当初は、タグの生成に複数の RF パルスによる SPAMM 法と呼ばれる方法を用いたが、本法では RF パルスの位相を順次進めて行くことにより、タグの位置を変化させることができる。そこで、静止ファントムを対象に、画像信号収集に用いる RF パルスの周波数、傾斜磁場強度を固定し、タグ生成用の RF パルスの位相を順次変化させて、画像の各画素に対するタグの相対的な位置が移動して行く撮像を繰り返す。

返した。

(2) 画像に対するタグ位置の確定手法

提案手法を用いて MRI 画像の空間分解能以下の微細な変動を計測するためには、与えるタグの各画素に対する相対的な位置を正確に知っておく必要がある、しかし、上述のようなタグ位置の逐次変化による最適化では、撮像と得られた画像におけるタグコントラストの評価を繰り返しながら正しい位置関係を絞り込んで行くことになり、極めて非効率的で、より効率の良いタグ位置の確定手法を考案する必要性が生じた。

タグの位相や周期を微調整するために繰り返した様々な撮像実験結果の中で、タグ幅が画素の大きさと僅かに異なる場合、光の干渉現象と同様の周期的変化が現れたため、この現象を利用する手法の開発を行った。まず、タグと画素の周期の差に応じて干渉現象の周期が変化することを確認し、画像上の干渉縞の位置からタグと画素との相対的な位置関係を確定する手法の開発を行った。

(3) タグ形状の最適化とその実現法

タグと画素の相対的な位置関係を明らかにする実験を通じて、画像の空間分解能以下の微細な変化の計測を目指す提案手法では、位置に関する感度が極めて高いため、タグ自身の僅かな不整が正確な計測を妨げることが明らかとなった。研究当初よりタグ生成に用いていた SPAMM 法では、RF パルスの強度分布や撮影対象の磁化率変化により、画像全体にわたって均一なタグを生成することが困難であったため、空間的な分布に関してより自由度が高い励起方法を利用することとした。

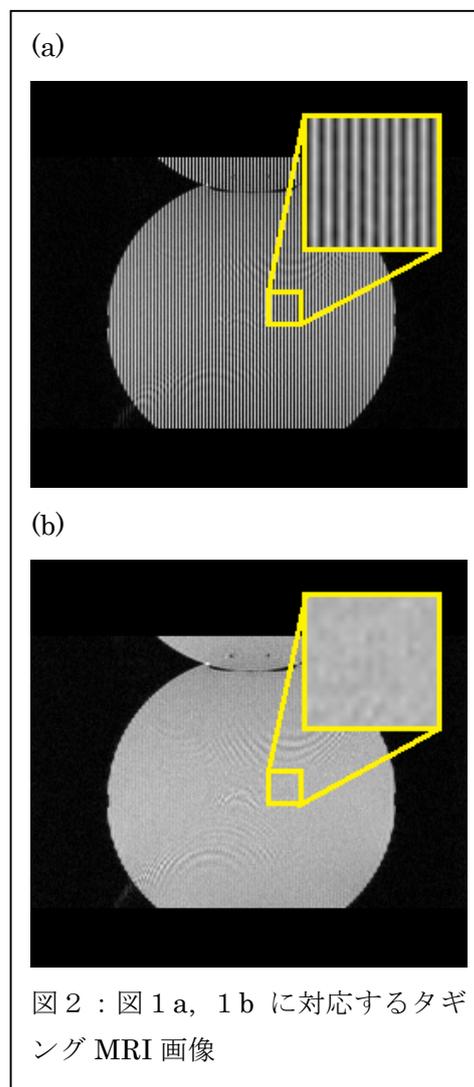
冠動脈 MR アンギオグラフィーなどで呼吸をモニタリングするためのナビゲーター法に利用されているペンシルビーム励起法として知られている励起法では、任意の空間領域を選択することが可能である。この領域選択的 MRI 励起法は、MRI の基礎となる Bloch 方程式に基づいており、必要な空間分布を与えると、Shinnar-Le Roux 法 (SLR 法) と呼ばれる計算により、これを実現する RF パルスと傾斜磁場の組み合わせが算出できる。この SLR 法を用いてタグを生成し、撮影実験により得られた結果をフィードバックして補正と再設計を繰り返すことにより、タグの空間的な均一性を向上させる試みを行った。

4. 研究成果

(1) タグと画像との相対的な位置関係

タグと画像における画素の相対的な位置関係を確認するために、タグ位置を逐次変化させる撮影実験では、タグと画像における各画素の相対的な位置変化がタグのコントラストの変化に帰着することを確認できた。また、タグのコントラストは、タグと画素位置の位相変化と線形関係となっていた。これにより理論通りに画像分解能以下の微細変動

を検出できることも確認できたことになり、提案手法の原理を実験的にも検証できた。タグと画素の位相が一致している場合 (図 1 a の状態) を図 2a に、また 90° の位相差がある場合 (図 1 b の状態) を図 2b 示す。



(2) 画像に対するタグ位置の確定手法

本研究における撮像実験を通じ、画像に対するタグの相対的な位置を確定する方法として、タグと画素との周期の差異によって生じる干渉現象を利用した方法を考案した。図 3 は、1mm 幅の画素に対し、10/9mm 幅でタグおよび非タグ部が繰り返すようなタグを生成して撮像した画像である。タグと画素との間に僅かな周期の差があると、画像上に干渉縞が現れる。これは図 1a から図 1b のような状況に次第に移行することにより生じ、画像上では図 3 のように隣接する画素の間でコントラストが明瞭な部分と不明瞭な部分とが周期的に繰り返すことになる。干渉縞の周期はタグと画素の周期差で決まり、図 3 の場合には 10 画素ごとに干渉縞が繰り返す。このような画像上で干渉縞の位置を計測し、例えば画像の中心点や端点など予め決めた特定の位置の点が干渉縞の周期でどのような

位相となっているかを計測すれば、その実験条件におけるタグの画素との位相差を表していることになり、タグの画素に対する位相を決定できる。さらに、必要があれば、タグの位相が図 1b の状態となるような条件で撮像を行い、タグが消失していれば、タグの位相計測の正確さを確認できる。タグ位置の逐次変化による最適化では、タグの位相を変化させながら画像上のタグコントラストの評価を繰り返して位置関係を絞り込んで行くため、数回から 10 回程度の撮像が必要であったが、干渉縞を利用すれば、1 回の撮像でタグの位相を決定でき、また、確認撮影を含めても 2 回の撮像で十分である。

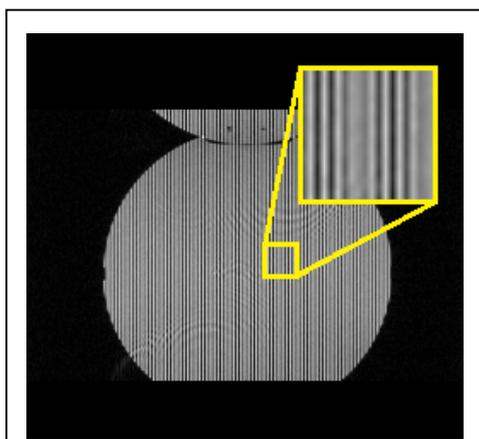


図 3 : タグと画像の周期の差により生じた干渉縞

(3) タグ形状の最適化とその実現法

静止ファントムを用いた撮像実験により原理検証を行い、さらに簡便にタグ位置を決定する方法を考案した後、提案手法を用いた空間分解能以下の微細な変動計測について、生体組織での実用性を確認するために、ヒトの心臓および頭部を対象とする予備実験を行ったところ、図 4 のように画像全体に均一なタグが付与された画像とはならず、微細変動の計測は困難であると考えられた。タグの不均一性については、RF パルスの強度分布や組織間の磁化率変化が原因であると考えられたため、SPAMM 法に比べて励起領域の空間分布に関する自由度が高い SLR 法の利用を試みることにした。SLR 法では得られた画像における励起パルスの強度分布を計測し、これをフィードバックして再計算することにより均一性を高めることができると期待したが、SLR 法で画素の大きさ程度の細かさで励起の空間分布を制御するためには、静磁場の極めて高い均一性が要求され、局所シミング法と呼ばれる静磁場の均一化手法をはじめとした様々な方法を試みたが、十分な均一性を得るには至らず、生体組織を対象とする実証は出来なかった。

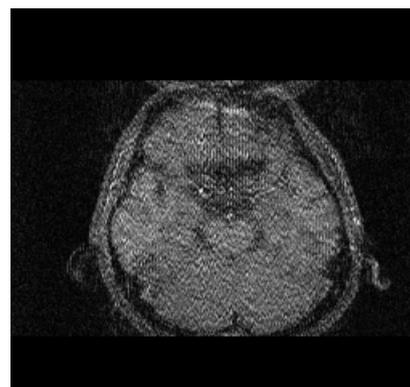
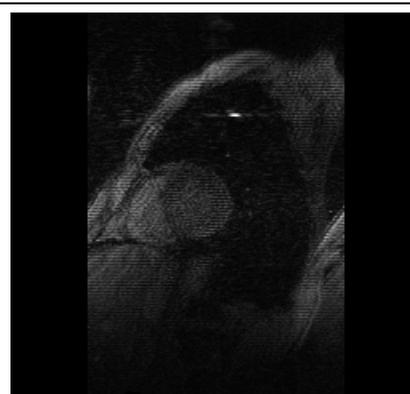


図 4 : 心臓および頭部のタグging MRI 画像例

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 9 件)

① Hisatsugu Yamada, Tetsuro Kameda, Yu Kimura, Hirohiko Imai, Tetsuya Matsuda, Shinsuke Sando, Akio Toshimitsu, Yasuhiro Aoyama, Teruyuki Kondo. 13C/15N-Enriched 1-Dopa as a Triple-Resonance NMR Probe to Monitor Neurotransmitter Dopamine in the Brain and Liver Extracts of Mice. *Chemistry Open*, 査読有, Vol 5, 2016, pp125-128

DOI: 10.1002/open.201500196

② Hatasu Kobayashi, Yoshiko Matsuda, Toshiaki Hitomi, Hiroko Okuda, Hiroto Shioi, Tetsuya Matsuda, Hirohiko Imai, Masakatsu Sone, Daisuke Taura, Kouji H Harada, Toshiyuki Habu, Yasushi Takagi, Susumu Miyamoto, Akio Koizumi. Biochemical and Functional Characterization of RNF213 (Mysterin) R4810K, a Susceptibility Mutation of Moyamoya Disease, in Angiogenesis In Vitro and In Vivo. *J Am Heart Assoc.*, 査読有, Vol 30, 2015

DOI: 10.1161/JAHA.115.002146.

③ Takao Shimayoshi, Chae Young Cha, Akira Amano. Quantitative decomposition of

dynamics of mathematical cell models: Method and application to ventricular myocyte models. PLoS One. Vol 10, 2015, e0124970.

DOI: 10.1371/journal.pone.0124970

④ Yuki Hasegawa, Takao Shimayoshi, Akira Amano, Tetsuya Matsuda. Application of the KalmanFilter for Faster Strong Coupling of Cardiovascular Simulations. IEEE J Biomed Health Info, 査読有, 2015, pp2168-2194, DOI: 10.1109/JBHI.2015.2436212

⑤ Hisatsugu Yamada, Yoshinori Hasegawa, Hirohiko Imai, Yuki Takayama, Fuminori Sugihara, Tetsuya Matsuda, Hidehito Tochio, Masahiro Shirakawa, Shinsuke Sando, Yu Kimura, Akio Toshimitsu, Yasuhiro Aoyama, Teruyuki Kondo. Magnetic Resonance Imaging of Tumor with a Self-Traceable Phosphoryl-choline Polymer. J. Am. Chem. Soc., 査読有, Vol 137, 2015, pp799-806

DOI: 10.1021/ja510479v

⑥ Yoshiaki Komori, Akira Amano, Keiko Maehara, Li Jin, Michiko Narazaki, Tetsuya Matsuda. A Motion Tracking Method That Applies a Spread Spectrum Communication Technique to Tagging MR Imaging. Magnetic Resonance in Medical Sciences, 査読有, Vol 14, 2014, pp25-34

DOI:10.2463/mrms.2013-0116

⑦ Hidenari Matsumoto, Tetsuya Matsuda, Kenichi Miyamoto, Kenji Nakatsuma, Masataka Sugahara, Toshihiko Shimada. Feasibility of free-breathing late gadolinium-enhanced cardiovascular MRI for assessment of myocardial infarction: Navigator-gated versus single-shot imaging. International Journal of Cardiology, 査読有, Vol 168, 2013, pp94-99

DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.09.066

⑧ 嶋吉 隆夫, 久保田 悠太, 天野 晃, 松田 哲也. 局所酸素消費量分布解析のための心筋組織微小循環シミュレーションモデル. 生体医工学, 査読有, Vol 51, 2013, pp. 248-253

⑨ 王 裕雯, 嶋吉 隆夫, 天野 晃, 松田 哲也. 心機能評価可能なヒト乳児循環動態シミュレーションモデル. 電子情報通信学会論文誌 D, 査読有, Vol. J95-D, 2012, pp331-338

[学会発表] (計 4 件)

① T Shimayoshi, M Mishima, A Amano, T Matsuda. Nonlinear multiscale circulation model reproducible linear end-systolic pressure-volume relationship. 36th EMBC, 2014/8/26, Chicago, USA

② H Imai, Y Takayama, T Matsuda. Time Course Study on Glucose Metabolism in Mice

by Spectroscopic Imaging with 2D Heteronuclear Multiple Quantum Coherence. Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2014, 2014/5/10, Milan, Italy

③ Y Hasegawa, M Mishima, T Shimayoshi, A Amano, T Matsuda. A study on the relationship between electrical transmural heterogeneity and ventricular energetics. 35th EMBC, 2013/7/3 Osaka Japan

④ Y Hasegawa, T Shimayoshi, A Amano, T Matsuda. A Coupling Method for a Cardiovascular Simulation Model which includes the Kalman Filter. 34th EMBC, 2012/8/28 San Diego, USA

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 2 件)

名称: タギング MR 画像における撮像対象の運動解析方法及び MRI 装置

発明者: 松田哲也、天野晃

権利者: 京都大学

種類: 特許

番号: 登録番号 5419024

取得年月日: 2013 年 11 月 29 日

国内外の別: 国内

名称: Method of analyzing motion of imaging target by means of tagged MR images and MRI device

発明者: Matsuda T, Amano A.

権利者: Kyoto University

種類: Patent

番号: US 8,538,104

取得年月日: September 17, 2013

国内外の別: 国外(米国)

[その他]

ホームページ等

<http://www.bme.sys.i.kyoto-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者 松田 哲也
(TETSUYA MATSUDA)
京都大学・情報学研究科・教授
研究者番号: 00209561

(2) 研究分担者 天野 晃
(AKIRA AMANO)
立命館大学・生命科学部・教授
研究者番号: 60252491

(3) 連携研究者
なし