

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：32641

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25282243

研究課題名(和文) 拡散光トモグラフィと確率的レジストレーションの融合による次世代型 fNIRS の創生

研究課題名(英文) Diffuse optical tomography meeting probabilistic registration

研究代表者

檀 一平太 (Dan, Ippeita)

中央大学・理工学部・教授

研究者番号：20399380

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000 円

研究成果の概要(和文)：本研究は、MRIの取得なしで脳機能データの測定位置を推定する確率的レジストレーション法を拡散光イメージング法(DOT)と融合させる。すなわち、グループデータにおいて、被験者のMRIなしで、固定された標準脳ではなく、複数の参照脳を用いて、確率的レジストレーション技術をDOTと融合する技術を開発した。さらに、多チャンネルデータの主成分分析によって固有値から実効多重度を求め、多重性を適切に補正する手法を開発した。

研究成果の概要(英文)：In the past two decades, two-dimensional version of fNIRS has acquired various applications, and has developed to be a three-dimensional imaging technique called diffuse optical tomography (DOT), in which illuminator-detector pairs were formed at various distances in an overlapping ways to reconstruct depth-resolved image. Prerequisite for high-resolution image of DOT is the corresponding subject-specific image of brain and head tissue structures, which are not always available. Thus, we developed the probabilistic version of the atlas-guided DOT and examine its feasibility as an MRI-free approach to anatomically guided DOT image reconstruction. The cost of not using subjects' own MRIs was reasonably small. Moreover, we adopted a new method referring to Eigen values to effectively control multiplicity in multi-channel fNIRS using effective multiplicity derived from the eigenvalues of correlation matrices, with Meff being controlled at 10 to 15 in a 44-channel setting.

研究分野：脳科学

キーワード：fNIRS 拡散光イメージング 脳機能イメージング 標準脳座標系 解剖学的構造

1. 研究開始当初の背景

fNIRS (機能的近赤外分光分析法) は頭表上に設置したプローブから脳の血流動態を計測する方法である。fNIRS は単チャンネルの計測法として 1993 年に誕生し、1995 年に多チャンネルのイメージング法として進化を遂げた。この方法では、約 3 cm 間隔で頭の上に格子状に設置された送受光プローブ間に信号源を仮定する(図 1)。これをチャンネルという。各チャンネルの間隔は約 2 cm であり、これが fNIRS の空間分解能である。このようにして得られたチャンネルは離散的である。一方、これらを内挿補間して、トポグラフィックな連続化機能画像を構築する場合もある。そのピッチは一般的に 1 mm であるが、これは過剰な補間である。したがって、連続化機能画像は直感的なプレゼンテーションへの使用に留まり、機能データの統計解析はチャンネル毎の離散データについてなされる場合がほとんどである。

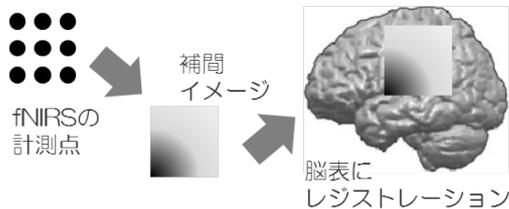


図 1 : fNIRS データの画像表現

fNIRS には、被験者の脳構造情報を一切得ないまま脳機能を計測するという問題があった。脳機能画像は、脳構造に対応化(レジストレーション)されてはじめて意味を持つ。MRI (核磁気共鳴撮像) を用いて被験者の脳構造画像を得れば問題はないが、計測のたびに MRI を行えば、fNIRS 検査の簡便さを著しく損なってしまう。また、MRI を持たない機関に研究の門戸を閉ざすべきではない。

この問題を解決するため、代表者の檀はこれまで、MRI 画像がない環境においても、脳構造上における fNIRS 計測位置を予測する手法を開発してきた¹。具体的には、国際 10-20 システム、そして、10-5 システムの 300 以上の基準点と標準脳座標系の確率的対応の実現²⁻⁴、fNIRS データを MRI 等の補助的撮像を用いずに標準脳座標系に表現し、解剖学的構造を推定する確率的レジストレーション法の開発など⁵⁻⁸、先駆的研究を積み重ねてきた。

しかし、これは、離散的なチャンネルデータに基づく従来型の fNIRS に対する状況である。一方で、米国を中心に新しいタイプの fNIRS、拡散光トモグラフィ (Diffused optical tomography: DOT) が興隆しつつある。すなわち、受送光プローブの中心に仮想チャンネルを置くのではなく、その間にある生体組織の光学的特性から光伝播の場を作り (順問題を解く) 観察されたデータから

信号源の広がりを 3 次元的に推定する (逆問題を解く) という技術が発展しつつある⁹(図 2)。

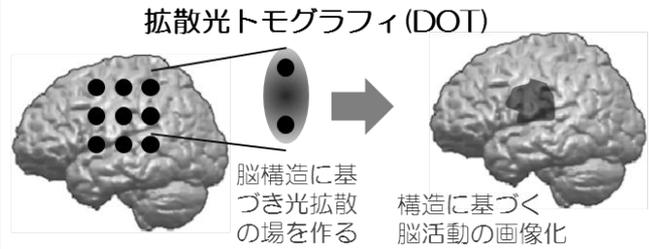


図 2 : DOT データの画像表現

2. 研究の目的

本研究では、代表者檀が開発した、MRI を用いずに fNIRS データの計測位置を推定する、確率的レジストレーション技術を拡散光トモグラフィ技術と融合し、次世代型の fNIRS を実現することを目的とする。すなわち、固定された標準脳ではなく、複数の参照脳を用いて、確率的レジストレーション技術を拡散光トモグラフィ技術と融合する技術を確立する。さらに、新技術における実効空間解像度を決定し、脳機能画像について、過剰に詳細な画像を構築することなく、適切な統計的言及ができるようにする。

3. 研究の方法

< 確率的レジストレーションと拡散光トモグラフィの融合 >

10 名の成人被験者について、3 次元構造 MRI 画像を取得した。これらを灰白質、白質、脳以外の組織にセグメンテーションした。さらに、頭表の位置情報をメッシュデータとして抽出した。また、頭表上に、10 / 20 基準点を仮想的に設定した。

これらの脳構造画像上に、100 の検出器と 29 の光源を、プローブ間距離が 20 mm、35 mm になるようにバーチャルに配置した。そして別途作成した、光伝播特性に基づいて、バーチャルな賦活 4000 パターンをそれぞれの脳構造画像上に、シミュレーションによって作成した。

この際に、被験者自身の脳構造画像を用いて作成したグループサマリーデータと被験者プールの脳構造画像を用いて作成したグループサマリーデータを比較した。

< 実効空間解像度の探索 >

DOT 技術の問題として、離散チャンネルから、連続イメージデータを生成することによって、信号の多重性が増加することが挙げられる。たとえば、100 程度のプローブから、4 千程度のチャンネルが生成され、数十万個のボクセルが生成される。伝統的なボンフェローニ法では、この補正は、賦活に対する p 値をチャンネルやボクセルの数で割ることによ

ってなされたが、これでは、過剰な補正となってしまう。

そこで、チャンネル数の代わりに、実効的な主成分の数を用いて補正を行う主成分補正法を、多チャンネル fNIRS データに適用することとした。これによって、fNIRS の時空間データ構造に応じた適切な多重比較補正を実現し、その効果を、実データを用いて実証する。

サンプルデータとしては、一般的な fNIRS 計測で用いられる 44 チャンネルのデータを使用し、チャンネル数と実効的な多重比較補正数を比較した。実験課題としては、語流暢課題を用い、26名の被験者について、前頭前野の賦活を検討した。

4. 研究成果

< 確率的レジストレーションと拡散光トモグラフィの融合 >

光伝播特性に基づいて作成した、バーチャルな賦活 4000 パターンのうち、代表的な 7 つを図 X に示す。被験者自身の脳を用いて作成した賦活マップと、他の被験者の脳構造画像を用いて作成した賦活マップはほぼ同様のパターンとなった。賦活の中心同士の歳はユークリッド距離で、ほぼ 1cm 程度に収まることわかった。

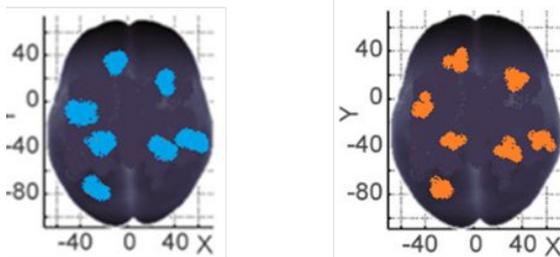


図 3 : 被験者自身 (左) と他の被験者 (右) の脳構造画像による DOT 賦活マップ

< 実効空間解像度の探索 >

実効的な主成分の数を用いて補正を行う主成分補正法を、44 チャンネル fNIRS データに適用したところ、図 X のように、主成分補正法はチャンネル数の増加に伴って、実効チャンネル数の線型増加を抑えることが分かった。

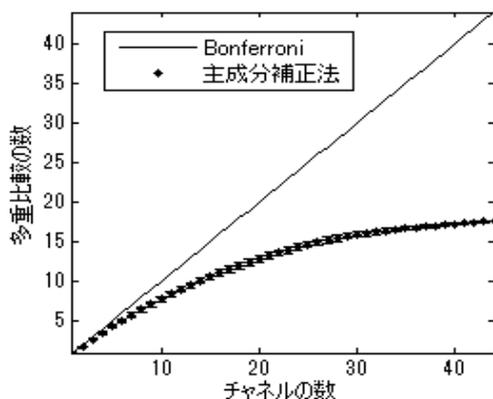


図 4 . チャンネルの数と検出される活性の数の関係

44 チャンネルのデータについては、多重度 44 で補正を行う代わりに、多重度 15 程度の補正を行うことで足るということが明らかになった。

このように、本研究によって、次世代の DOT 解析を担うであろう、2つの重要技術が誕生した。まず、被験者の脳構造画像がない場合に、画像データベースに存在する他者の脳構造画像を用いて、確率的に賦活を生成する新手法である。被験者本人の画像を用いないことによるエラーコストは 1cm 程度であり、実用上、問題のないレベルであることが明らかになった。

次に、DOT 画像において生じる多重性の飛躍的增加という問題に対して、主成分補正法による多重比較補正が潜在的に有用であることが明らかになった。この技術はまず離散的な多チャンネル計測への有用性を示したが、今後、連続化画像についても有効性を検証する予定である。この検証を経て、DOT における連続画像への適用性を示すことが今後の課題である。

< 引用文献 >

- 1) Okamoto M, et al.,: *Neuroimage* (2004)
- 2) Jurcak V, et al.,: *Neuroimage* (2007)
- 3) Jurcak V Tsuzuki D, Dan I: *Neuroimage* (2007)
- 4) Okamoto M, Dan I: *Neuroimage* (2005)
- 5) Singh A, et al.: *Neuroimage* (2005)
- 6) Tsuzuki D, et al.: *Neuroimage* (2007)
- 7) Singh AK, Dan I: *Neuroimage* (2006)
- 8) Custo A, Boas DA, Tsuzuki D, Dan I, et al.: *Neuroimage* (2010)
- 9) Cooper RJ, et al.: *Neuroimage* (2012)

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 13 件)

- 1) Tak, S., Uga, M., Flandin, G., Dan, I., and Penny, W. D. (2016). Sensor space group analysis for fNIRS data. *Journal of Neuroscience Methods*. 264: 103-112.
- 2) Tsuzuki, D., Watanabe, H., Dan, I., and Taga G. (2016). MinR 10/20 system: Quantitative and reproducible cranial landmark setting method for MRI based on minimum initial reference points. *Journal of Neuroscience Methods*. 264: 86-93.

- 3) Hyodo, K., **Dan, I.**, Kyutoku, Y., Suwabe, K., Byun, K., Ochi, G., Kato, M., and Soya, H. (2016). The association between aerobic fitness and cognitive function in older men mediated by frontal lateralization. *Neuroimage*. 125: 291-300.
- 4) Monden, Y., **Dan, I.**, Nagashima, M., Dan, H., Uga, M., Ikeda, T., Tsuzuki, D., Kyutoku, Y., Gunji, Y., Hirano, D., Taniguchi, T., Shimoizumi, H., Watanabe, E., and Yamagata, T. (2015). Individual classification of ADHD children by right prefrontal hemodynamic responses during a go/no-go task as assessed by fNIRS. *NeuroImage: Clinical*. 9: 1-12.
- 5) Rizki, E. E., Uga, M., **Dan, I.**, Dan, H., Tsuzuki, D., Yokota, H., Oguro, K., and Watanabe, E. (2015). Determination of epileptic focus side in mesial temporal lobe epilepsy using long-term noninvasive fNIRS/EEG monitoring for presurgical evaluation. *Neurophotronics*, 2(2): 025003.
- 6) Aasted, C.M., Yücel, M.A., Cooper, R.J., Dubb, J., Tsuzuki, D., Becerra, L., Petkov, M. P., Borsook, D., **Dan, I.**, and Boas, D. A. (2015). Anatomical guidance for functional near-infrared spectroscopy: AtlasViewer tutorial. *Neurophotronics*, 2(2):020801.
- 7) Uga, M., **Dan, I.**, Dan, H., Kyutoku, Y., Taguchi, Y-h. & Watanabe, E. (2014). Exploring effective multiplicity in multichannel functional near-infrared spectroscopy using eigenvalues of correlation matrices. *Neurophotronics*, 2(1): 015002.
- 8) Nagashima, M., Monden, Y., **Dan, I.**, Dan, H., Mizutani, T., Tsuzuki, D., Kyutoku, Y., Gunji, Y., Hirano, D., Taniguchi, T., Shimoizumi, H., Momoi, M.Y., Yamagata, T., & Watanabe, E. (2014). Neuropharmacological effect of atomoxetine on attention network in children with attention deficit hyperactivity disorder during oddball paradigms as assessed using functional near-infrared spectroscopy. *Neurophotronics*, 1(2), 025007.
- 9) Uga, M., **Dan, I.**, Sano, T., Dan, H. & Watanabe, E. (2014). Optimizing the general linear model for functional near-infrared spectroscopy: an adaptive hemodynamic response function approach. *Neurophotronics*, 1(2), 015004.
- 10) Nagashima, M., Monden, Y., **Dan, I.**, Dan, H., Tsuzuki, D., Mizutani, T., Kyutoku, Y., Gunji, Y., Momoi, M.Y., Watanabe, E., & Yamagata, T. (2014). Neuropharmacological effect of methylphenidate on attention network in children with attention deficit hyperactivity disorder during oddball paradigms as assessed using functional near-infrared spectroscopy. *Neurophotronics*, 1(1), 015001.
- 11) Nagashima, M., Monden, Y., **Dan, I.**, Dan, H., Tsuzuki, D., Mizutani, T., Kyutoku, Y., Gunji, Y., Hirano, D., Taniguchi, T., Shimoizumi, H., Watanabe, E., Momoi, M.Y., & Yamagata, T. (2014). Acute neuropharmacological effects of atomoxetine on inhibitory control in ADHD children: A fNIRS study. *NuroImage: Clinical*, 6, 192-201.
- 12) Byun, K., Hyodo, K., Suwabe, K., Ochi, G., Sakairi, Y., Kato, M., **Dan, I.**, & Soya, H. (2014). Positive effect of acute mild

exercise on executive function via
arousal-related prefrontal activations: an
fNIRS study. *NeuroImage*. 98, 336-45.

- 13) Uga, M., Saito, T., Sano, T., Yokota, H.,
Oguro, K., Rizki, E.E., Mizutani, T.,
Katura, T., **Dan, I.**, & Watanabe, E.
(2014). Direct cortical hemodynamics
mapping of somatotopy of pig nostril
sensation by functional Near-infrared
Cortical Imaging (fNCI). *NeuroImage*. 91,
138-45.

〔学会発表〕(計 2 件)

Dan, I. Age-related cortical representation for
acute neuropharmacological effects of
atomoxetine and methylphenidate on children
with attention deficit/hyperactivity disorder as
assessed using fNIRS. Neuro 2015, Kobe, July
28-31, 2015.

Dan, I. et al. Acute neuropharmacological effects
of atomoxetine and methylphenidate on children
with attention deficit/hyperactivity disorder as
assessed using fNIRS. fNIRS 2014, Montreal,
Canada, Oct 10-12, 2014.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://brain-lab.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

檀 一平太 (DAN, Ippeita)

中央大学・理工学部・教授

研究者番号：32641