

令和元年6月13日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08707

研究課題名（和文）マルチモーダルマーカーによる診断画像の位置合わせに関する研究

研究課題名（英文）Image fusion using a novel multi-modal imaging marker

研究代表者

合瀬 恭幸（Ose, Takayuki）

国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・専門技術員

研究者番号：70519404

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、マルチモーダルマーカーを用いてPET画像やMRI画像といった異なるモダリティの診断画像の位置合わせに関する技術開発とその評価を目的とする。我々の開発したマーカー素材が一般的なMRIコントラスト剤に比べ高いコントラストをCTやPET/Tx画像上で有すること、そして一般的なMRIコントラスト剤とは異なりT1w-MRIおよびT2w-MRIのどちらにおいても十分なコントラストを有することを実証した。また、マーカーベースの位置合わせソフトウェアおよびマーカー容器の開発を行った。本研究により、一般的なソフトウェアのみの方法より簡便で精度の高い位置合わせを可能とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果により簡便かつ高精度の点列位置合わせ法が可能になると考えられる。これまで見過ごされてきた位置合わせの信頼性向上、高精度化、精度評価が可能となり、マルチモーダル画像を用いた医学研究や放射線画像診断能の高精度化を図ることができる。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study is to develop and evaluate the technology related to the alignment of diagnostic images of different modalities such as PET images and MRI images using multimodal markers. We demonstrated that the material of multi-modal marker which we developed has high contrast in CT and PET/Tx images and has sufficient contrast in both T1w-MRI and T2w-MRI, compared to general MRI contrast agents. We also developed the marker-based registration software and marker containers. This research enabled us to register across different modalities of imaging more easily and accurately than the general software-only method.

研究分野：医工学

キーワード：multi-modal registration fiducial marker MRI PET CT surface mapping

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

医療機関・研究機関において、PET (Positron Emission Tomography)、CT (Computed Tomography)、SPECT (single photon emission computed tomography)、MRI (Magnetic Resonance Imaging) などの画像診断装置が疾患診断・研究に使用されている。PET や SPECT からは機能画像を得て、CT や MRI から解剖学的情報を取得し位置合わせを行なうことで、解剖学的情報を機能画像に組み込むことができる。しかし、モダリティが異なれば画像のコントラストや解像度が異なり従来のソフトウェアを用いた位置合わせ法には限界がある。一方で、従来法はそれぞれの画像上に参照部位を見つけ出し、その位置関係を推定する性質上、撮像装置固有の画像解像度を超えた精度の位置合わせに至っていない。臨床用 MRI 装置では、画像解像度が 1mm 以下の高性能 MRI 装置が存在するが、臨床用 PET 装置に至っては、5mm 程度である。これは PET 画像の解像度が検出器に依存することに起因するためであり、検出器開発の飛躍的進歩がなされない限り解像度の向上は期待できない。つまり、これまでの画像の重ね合わせ法だけでは限界があり、より精密な画像の重ね合わせを行うためには、異なる画像でもコントラストを得られるマーカーを用いた位置合わせ法が必要である。

分担研究者の林らが発明した素材は MRI、CT、PET 画像それぞれにおいて、十分な輝度をもって画像上で確認することができる。この素材を用いて異なるモダリティでも画像化可能なマーカーを作製すれば、画像装置の解像度に大きく作用されない高精度な位置合わせ手法を確立することが可能であると考えている。また、分担者の渡部は対象物の動きを同定する方法として従来基準点の位置合わせ法 (渡部 日本放射線技術学会雑誌 2003) を開発した。複数のカメラを用いて専用のマーカーの動きを計測するシステムの原理を利用して、任意に置いたマーカーの設定位置を知ることができる。申請代表者・合瀬はこれまでマルチモダリティの画像装置を用いた実験・研究 (Ose ら Nucl Med Biol 2012) を行ってきた。その経験から、マルチモダリティ画像間の位置合わせを正確かつ簡便に行うためには、このコントラスト素材のマルチモーダルマーカーとしての適性を調べて専用のマーカーを作製すること、また、その特性を生かしたマーカーベースの位置合わせ法の開発が必須であると考え本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、開発したマーカー素材の基本特性を一般的な MRI コントラスト剤と比較することでマルチモーダルマーカーとしての適性を評価する。また、マーカーの位置同定と位置合わせを簡便かつ精度高く行えるような専用のプログラムを開発する。そして、開発した位置合わせシステムを PET, MRI, CT 撮像実験で用いることでその有用性を評価する。

3. 研究の方法

(1) マーカー素材の基本特性

CT、PET/Tx (Transmission) そして MRI 上でマルチモーダルマーカーとして十分なコントラストを有するためには、線減弱係数 (μ) と緩和能 (r_1, r_2) が高いことが望まれる。マルチモーダルマーカー素材の候補として選んだのは、遷移金属であるタングステンを含む高分子化合物 (sodium polytungstate (SPT) と lithium heteropolytungstate (LST)) の水溶液である。その比較マーカー素材としては一般的な MRI 用コントラスト剤であるガドペンテ酸 (Gd-DTPA)、塩化マンガン (MnCl_2)、硫酸銅 (CuSO_4)、硫酸ニッケル (NiSO_4) の 4 つの溶液を用いた。様々な濃度に調整した上記の水溶液を用いて 2 種類 (コントラスト測定、緩和能測定) の撮像実験を行った。まず、コントラスト測定のために実際に撮像実験で使用している撮像シーケンスを用いて CT、MRI、および PET/Tx 撮像をそれぞれの撮影装置にて行った。次に、MRI コントラストの指標となる緩和能 (r_1, r_2) の評価のために、2 つの MRI 撮像シーケンス (inverse recovery と Carr-Purcell-Meiboom-Gill) を用いた撮像を行って T1w 値と T2w 値を求め、その値と水溶液の濃度の関係から緩和能を計算した。また、CT および PET/Tx のコントラストの指標となる線減弱係数 (μ) に関しては、各溶液の化学式と組成比を XCOM データベース (NIST, USA, <https://www.nist.gov>) に入力して求めた。

(2) マーカーベースの位置合わせ専用プログラムの開発

市販の画像位置合わせソフトウェアにもランドマークを同定して位置合わせを行うツールはあるが、マニュアルによる点同定作業は煩雑で操作者のバイアスも生じてしまう。この問題を解決するために、位置合わせを行うそれぞれの画像上で対応するマーカーを選択するだけで自動的に画像位置合わせを行うことができるシステムを構築した (図 1.)。point-based の位置合わせには Kabsch アルゴリズムを使用し、マーカー重心の計算やリスライス処理などは FSL tools を用いた。これらの画像処理を自作のスク립トでパイプライン化することで自動位置合わせを可能とした。また、撮像モダリティや被検体に合わせた形状のマーカーを設計し高精度 3D プリンタを用いて作製した。予備検討実験を繰り返した結果、解像度の低い PET/Tx での使用には被検体とマーカーの間に PET 装置の解像度に合ったギャップを設けること、精度の高いマーカーの点同定を行うためには溶液が充填される空間は球形にすることなどを考慮したマーカー容器を作製した (図 2.)。

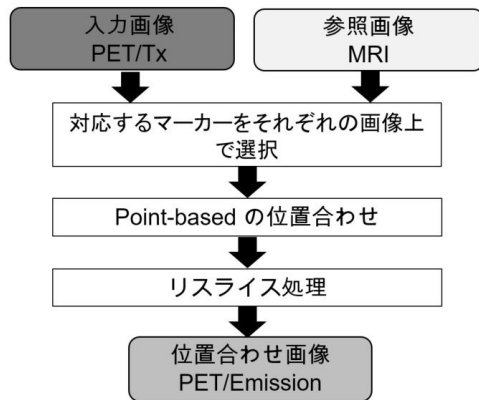


図1 . 画像位置合わせワークフロー

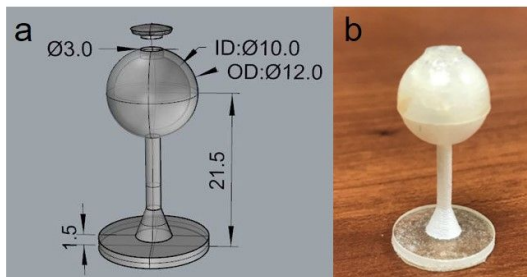


図2. マーカ-容器の設計と作製

(3) 撮像実験によるマルチモーダルマーカ-の有用性の評価

マカクサルを用いた麻酔下撮像実験 (PET, MRI) の際に、開発マーカ-を被検体頭部に張り付けて画像データ収集を行った。撮像前に、マカクサル頭皮のたるみによるマーカ-のズレを防ぐためにマカクサル頭部にバンテージを巻き、予め作製していた6つマーカ-のうち5つをバンテージ上に、1つを固定具に張り付けた (図3.)。まず PET 検査室にて PET/Tx と PET/Emission 撮像を行い、次に MRI 検査室へマカクサルを移動させた後に T2w-MRI 撮像を行った。

撮像実験後、得られた画像 (PET/Tx と T2w-MRI) は開発したプログラムを用いてマーカ-ベースの画像位置合わせを行った。マーカ-ベースの位置合わせの性能を評価するために、PET 画像と MR 画像の位置合わせで一般的に使用されているソフトウェアのみの位置合わせ法を行った。PET/Tx 画像を剛体変換 (コスト関数: mutual information, 自由度: 6) を用いて T2w-MRI に位置合わせをした。位置合わせ前に、マーカ-の影響を排除するためにマーカ-部分はマニュアルで画像から削除した。この位置合わせで得られた変換行列を元の PET/Tx に適応することでソフトウェアのみの位置合わせ画像を得ることができた。

画像位置合わせの精度は、位置合わせ後の PET/Tx 画像と T2w-MRI 画像上での対応するマーカ-点の誤差の二乗平均平方根である Fiducial registration error (FRE) を用いて評価した。

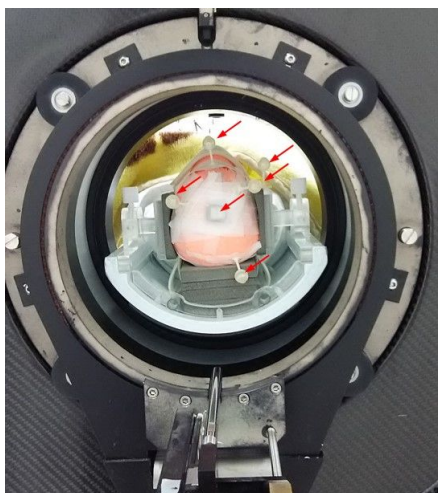


図3. マカクサル頭部にマーカ-を張り付けての撮像実験。バンテージ (オレンジ色) を巻いたマカクサル頭部に5つのマーカ-、固定具に1つのマーカ-をそれぞれ張り付けた (赤矢印)。

4. 研究成果

(1) 図4が示すように、一般的なMRIコントラスト剤は、T1w-MRIにおいて低濃度 (Gd: 5.0 mM、Cu: 5.0 mM、Ni: 5.0 mM、Mn: 1.0 mM) で最大のコントラストを有するが、50 mM以上の濃度になるとコントラストが減少する。特にT2w-MRI上では低濃度 (10mM) でもコントラストを有しない、50mM程度の水溶液の密度でもほぼ水と同じであることからCTやPET/Tx上では十分なコントラストは望めない。一方、ポリタングステートの水溶液では、T1w-MRIにおいて高濃度 (W: 9.6M) になるにつれて高いコントラストを有し、T2w-MRIにおいても十分なコントラストを有した。このポリタングステート水溶液の密度は2.88g/mLと十分高いことから、CTやPET/Txにおいてもコントラスト剤として適していることが実証された。また、図5は各溶液についてT1w-MRI上で最大のコントラストを有した濃度における緩和能と線減弱係数を示す。このことから、我々の開発したマーカー素材が一般的なMRIコントラスト剤に比べ高いコントラストをCTやPET/Tx画像上で有すること、そして一般的なMRIコントラスト剤とは異なりT1w-MRIおよびT2w-MRIのどちらにおいても十分なコントラストを有することを実証した。

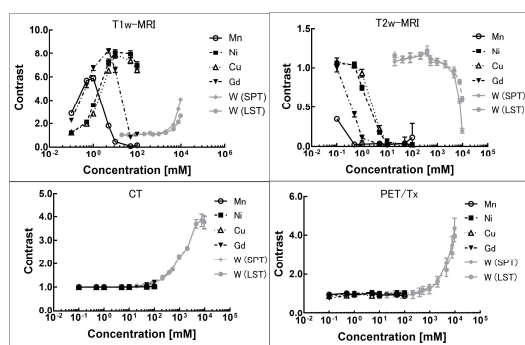


図4. 溶液濃度と画像コントラストの関係。左上図：T1w-MRI、右上図：T2w-MRI、左下図：CT、右下図：PET/Tx 詳細はOse et al 2019を参照

遷移金属	水溶液濃度		緩和能 [mM/L ⁻¹ s ⁻¹]		線減弱係数 [μ]	
	濃度 [mM]	密度 [g/mL]	r ₁	r ₂	CT-level	Tx-level
Gd	5	1	4.09	5.46	0.2	0.1
Mn	1	1	7.33	—	0.19	0.1
Cu	5	1	0.63	0.78	0.19	0.1
Ni	5	1	0.62	0.88	0.19	0.1
W	9.60 × 10 ³	2.88	0.43 × 10 ⁻³	0.61 × 10 ⁻³	19.7	0.34

図5. T1w-MRI上で最大のコントラストを有した濃度条件での各溶液の緩和能と線減弱係数。*) 磁化率アーチファクトの影響で測定不能。詳細はOse et al 2019を参照

(2) ソフトウェアのみの位置合わせ法に比べマーカーベースの位置合わせは精度の良い位置合わせを可能とした。4つのマーカー (頭部) のみのFREは、ソフトウェアのみの位置合わせよりもマーカーベースの位置合わせの方が大幅に小さかった (それぞれ2.35 mm vs 7.30 × 10⁻⁸ mm)。これは5つのマーカー (頭部 + 固定装置) のFREにおいても同様であった (それぞれ2.51 mm vs 0.27 mm)。しかしながら、5つのマーカーのFREは両方の位置合わせにおいて4つのマーカーのFREよりも大きくなったのは、PET室からMRI室への移動の際に固定装置とマカクサル位置関係が変化した可能性を示唆する (図6.)。図7は、ソフトウェアのみの位置合わせ法とマーカーベースの位置合わせ法を用いて位置合わせしたPET/TxとT2w-MRIのフュージョン画像を示している。ソフトウェアのみの位置合わせではマーカーの位置のズレが明らかであるが、マーカーベースの位置合わせでは明らかなズレは見られなかった。

位置合わせ方法	Fiducial registration error (FRE) [mm]	
	w/ head-attached markers	w/ head- and fixation device- attached markers
ソフトウェアのみ	2.35	2.51
マーカーベース	7.30 × 10 ⁻⁸	0.27

図6. マーカーベースとソフトウェアのみの位置合わせによるFRE値の比較 FREの計算には画像の視野外に出た1つのマーカーを除く5つのマーカー (4つはマカクサル頭部に、残り1つは固定装置に貼付) を用いた。詳細はOse et al 2019を参照

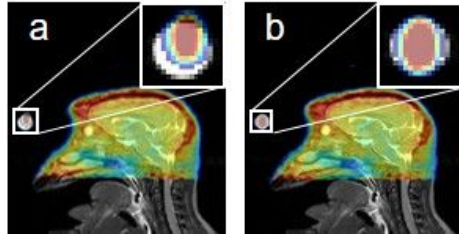


図7. 位置合わせ後のPET/TxとT2w-MRIのフュージョン画像。a: ソフトウェアのみの位置合わせ法、b: マーカーベースの位置合わせ法、ボックスはマーカーの拡大図を示す。ソフトウェアのみの位置合わせでは不正確な位置合わせがなされているが、マーカーベースの位置合わせは正確であった。詳細はOse et al 2019を参照

図8は、PET画像の皮質表面マッピングにおける正確な画像位置合わせの重要性を示している。脳PETトレーサーの皮質表面マッピングといった高次解析には、高精度なマルチモダリティ画像（PETとMRI）の融合が必須である。ソフトウェアのみの位置合わせ法を用いた皮質マックでは島皮質領域（白丸）上に人工的に高いbinding Potential (BP) を生成するが、このようアーチファクトはマーカーベースの位置合わせでは見られなかった。両位置合わせ法で見られる下側頭回（黄色矢印）のBP値が高い領域は位置合わせ精度とより他の要因（例えば、骨髄に由来するアーチファクト）の可能性と考えられる。

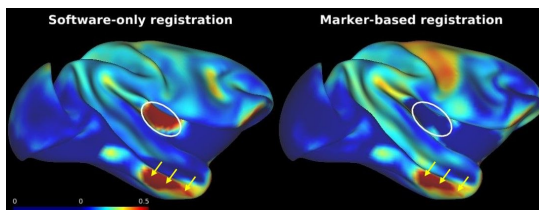


図8. マーカーベースの位置合わせ法と一般的なソフトウェアのみの位置合わせ法を用いたドーパミンPET皮質表面マッピングの比較。白丸: 島皮質、黄色矢印: 下側頭回領域、詳細はOse et al 2019を参照

以上のことから本開発マーカーおよびシステムは、マルチモダリティ画像（PET、CTおよびMRI）の位置合わせを正しく行うために必要であり、さらに、マルチモーダル研究において大変有用であることが示唆される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1件)

1. Takayuki Ose, Joonas A. Autio, Masahiro Ohno, Kantaro Nishigori, Nobuyoshi Tanki, Ami Igesaka, Tomoko Mori, Hisashi Doi, Yasuhiro Wada, Iwao Nakajima, Hiroshi Watabe, Takuya Hayashi. A novel Tungsten-based fiducial marker for multi-modal brain imaging. Journal of Neuroscience Methods, 323 (2019) 22-31. (査読有)

〔学会発表〕(計 3件)

1. Ose T, Autio JA, Ohno M, Nishigori K, Yamaguchi M, Kawasaki A, Takeda C, Yokoyama C, Igesaka A, Doi H, Wada Y, Watabe H, Hayashi T. Image fusion using a novel multi-modal imaging marker, PET 秋の学校 in 東北、2017年10月27日、弘前大学、青森

2. Ose T, Watabe H, Autio JA, Tanki N, Igesaka A, Doi H, Wada Y, Hayashi T. Image fusion using a novel multi-modal imaging marker, NRM2016, Boston Mass., United States Jul 15, (2016)

3. 合瀬 恭幸. マルチモーダルマーカーによる診断画像の位置合わせに関する研究、第5回核医学画像解析研究会、2015年12月12日、東北大学、仙台

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況 (計 1件)

名称：イメージングマーカーおよびその応用
発明者：林 拓也、中島 巖
権利者：国立研究開発法人理化学研究所、高島製作所
種類：特許
番号：6032729 号
取得年：2016年11月4日
国内外の別：国内

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：林 拓也
ローマ字氏名：Hayashi, Takuya
所属研究機関名：国立研究開発法人理化学研究所
部局名：生命機能科学研究センター
職名：チームリーダー
研究者番号 (8桁)：50372115

(2) 研究分担者

研究分担者氏名：渡部 浩司
ローマ字氏名：Watabe, Hiroshi
所属研究機関名：東北大学
部局名：サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター
職名：教授
研究者番号 (8桁)：40280820

(3) 研究協力者

研究協力者氏名：中島 巖
ローマ字氏名：Nakajima, Iwao

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。