

令和元年5月29日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2018

課題番号：15K15451

研究課題名（和文）大規模データによる神経疾患および精神疾患の統合的画像診断システムの確立

研究課題名（英文）Development and establishment of an integrated computer-aided diagnosis system based on neuroimaging data

研究代表者

高尾 英正（TAKAO, Hidemasa）

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：10444093

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：脳画像における統合的画像診断システムの構築を模索するにあたり、公開データベースのデータを活用し、まず、各種の画像の再現性について検討を行った。続いて、他のシーケンスやモダリティの情報から個別の正常マップを推定する方法について検討し、ある程度の精度で異常領域を抽出できることを確認した。この異常分布に基づく、統合的画像診断システムの模索を継続し、今後、より精度の高い、画像診断システムの樹立へと発展させたいと考えている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳画像における統合的画像診断システムの構築を模索するにあたり、脳画像自体の再現性は非常に重要であり、これに対する基礎的な知見を得た。また、他のシーケンスやモダリティの情報から個別の正常マップを推定することにより、個別の症例における異常領域の検出が可能となれば、それに基づいた、統合的画像診断システムの確立へとつながり、今後、脳画像による神経疾患および精神疾患の診断能向上につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：To establish an integrated computer-aided diagnosis system using neuroimaging data, we first evaluated the reproducibility of morphometric, diffusion-weighted, and resting-state fMRI images of the brain, using open databases. We also evaluated the method to estimate each subject's normal map based on other sequence or modality data. We continue to seek an integrated computer-aided diagnosis system based on these methods.

研究分野：脳画像解析

キーワード：脳・神経 MRI

## 1. 研究開始当初の背景

本邦では MRI (magnetic resonance imaging) が広く普及しており、臨床の現場においてさまざまな神経疾患および精神疾患に対して MRI を撮像する機会が多いが、その目的の多くは“器質的異常”がないことを確認することにある。しかしながら、脳画像解析を用いた研究において、アルツハイマー型認知症といった神経疾患や、統合失調症、気分障害(躁うつ)、不安障害、注意欠陥・多動性障害といった精神疾患において構造異常が報告されており、病態を探るうえで大きく貢献している(Agarwal N, et al. Radiology 2010)。これは、視覚的には“正常”とみえる画像においても、それぞれの疾患に特有の構造異常が含まれていることを示しているが、放射線科医や臨床医がこれらの画像をみて“異常”と判断し、疾患名を挙げることは困難である。アルツハイマー型認知症といった構造変化が他の疾患に比べて大きな場合でも、初期においては視覚的にその異常を捉えることは難しい。このため、計算機を用いた診断補助が研究されており、現在、本邦において最も使用されているのが VSRAD (Voxel-based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease) であり、これは VBM (voxel-based morphometry) の手法を用いて灰白質を分画化・空間正規化し、海馬・扁桃・嗅内野が含まれる領域の  $z$  スコアを算出することにより、アルツハイマー型認知症の診断補助を行うものである(Matsuda H, et al. AJNR Am J Neuroradiol 2012)。この他にも、アルツハイマー型認知症を中心として機械学習による研究が行われているが、その多くは特定の疾患であるかないかを判別するもので、主に VBM (voxel-based morphometry) の手法を用いて、比較的少人数のデータから識別の学習および性能評価を行っており、場合によっては、学習と性能評価にまったく同一の対象を用いているものも多く存在する(Orrù G, et al. Neurosci Biobehav Rev 2012; Linden DE. Neuron 2012; Klöppel S, et al. Neuroimage 2012)。これは、診断が確実である質の高い画像データを多数取得することが困難であることに起因しており、現実的には、さまざまな神経疾患および精神疾患において診断が確実な画像データを多数取得することは、難しい状況にある。

しかしながら、認知症を例としても、その原因となる疾患はアルツハイマー型認知症に限らず、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症のほか、場合によっては、気分障害(躁うつ)が臨床的に(仮性)認知症を呈する場合がある。真に有用な診断補助としては、単にアルツハイマー型認知症であるかないかの情報だけでなく、一度にこれらの多くの神経疾患および精神疾患において判別を行うことが、診断および治療の遅延を防ぐためには重要になると考えられる。また、近年においては、ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) をはじめとして、各種の疾患を対象とした脳画像解析研究が行われており、当然ながらこれらにおいては異なるモデルの MRI が使用されており、シーケンスおよびパラメータも異なっているが、研究者にデータがひろく公開されてきている。

## 2. 研究の目的

本研究では、ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) をはじめとし、公開されているデータを活用し、視覚的には異常の判定が難しい画像から、一度にさまざまな神経疾患や精神疾患の判別や可能性を示唆する、統合的画像診断システムを模索することを目的としている。前述のとおり、公開データベースによりそれぞれ異なるモデルの MRI が使用されており、シーケンスおよびパラメータも異なっている。視覚的には差異はないとしても、MRI のモデルやシーケンス、パラメータの違いの程度によって度合いは異なってはくるものの、脳画像解析には影響をもたらす。このため、データの統合可能性を検討するに際し、MRI による脳画像解析の再現性についての検討を行う。

画像診断補助および機械学習の研究においては、上述のとおり、VBM (voxel-based morphometry) を用いて画像の分画化および空間正規化を行い、特徴抽出を行っていることが多いが、VBM (voxel-based morphometry) はもともとグループ間の比較を目的として開発されたもので、症例ベースの解析を行う場合には精度に問題を生じることがある。これは、画像の分画化と空間正規化を組み合わせ、平滑化を行なうことで個人間の脳構造の違いをある程度吸収し、そのうえでグループ間比較を行うことを想定しているため、症例ベースにて正確な解析を行うには個人間の脳構造の違いをより高い精度で吸収する必要があると考えられる。そのため、各モダリティやシーケンスの情報を活用し、症例ベースで異常のある領域を精度高く検出する方法を探求し、統合的画像診断システムへの模索へとつなげる。

## 3. 研究の方法

脳画像の経時的、スキャナー間における再現性を検討するにあたり、脳形態画像および拡散強調画像については、3 テスラ MRI にて健常者より約 1 年の間隔にて 2 回ずつ取得した、3D IR-FSPGR (inversion recovery prepared fast spoiled gradient recalled acquisition in the

steady state)にて形態画像の評価を行い、同様に、DTI (diffusion tensor imaging)により拡散強調画像の評価を行った。形態画像は、SPM (statistical parametric mapping) 8にてVBM (voxel-based morphometry)の手法により抽出および空間正規化した、局所灰白質容積を使用し、主成分分析 (PCA; principal component analysis)にて特徴量を抽出し、個人特定性による再現性の評価を行った。拡散強調画像は、FSL (FMRIB Software Library) 4.1にてVBA (voxel-based analysis)の手法により空間正規化したマップを使用し、同様に、主成分分析にて個人特定性による再現性の評価を行った。

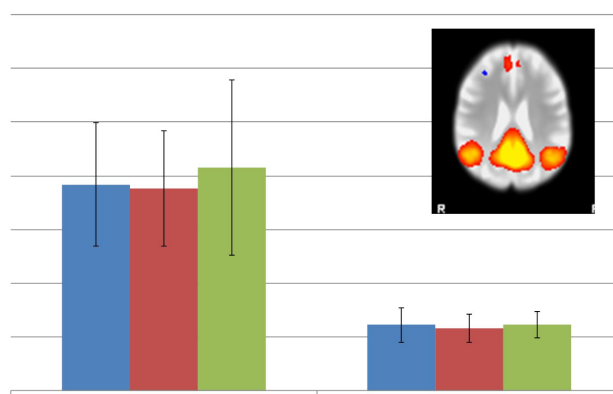
安静時脳機能画像 (rs-fMRI; resting-state functional magnetic resonance imaging)での再現性を検討するにあたり、ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) データベースより、1年の間隔で2回撮像している、安静時脳機能画像および形態画像 (MPRAGE; magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo)を取得した。対象としては、アルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease)、軽度認知障害 (MCI; mild cognitive impairment)、健常者が含まれる。FSL (FMRIB Software Library) 5.0にてMELODIC (Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components)による独立成分分析 (ICA; independent component analysis)を行い、default mode network、executive control network、dorsal attention network、salience network、sensorimotor network、visual networkの独立成分マップを取得し、dual regressionにより、症例およびネットワークごとのタイムコースを算出し、症例個別のマップを計算した。

これらの検討を踏まえ、他のシーケンスやモダリティの情報にもとづいて、症例ベースで個別の正常マップを推定・算出し、異常領域を抽出する方法について検討し、これを基にした統合的画像診断システムの構築を模索した。

#### 4. 研究成果

脳形態画像および拡散強調画像における個人特定性による再現性の検討では、形態画像にて、特徴量として32次元を使用した場合、ランク1識別率 (rank-one identification rate)は99.5%、また、0.001%の誤受入率 (FAR; false accept rate)における真受入率 (GAR; genuine accept rate)は90.7%であり、経時的な再現性が保たれていることが示された。拡散強調画像では、16次元のみを特徴量として使用した場合でも、ランク1識別率 (rank-one identification rate)が99.1%であり、0.001%の誤受入率 (FAR; false accept rate)における真受入率は95.1% (GAR; genuine accept rate)であり、同様に経時的な再現性は担保されていた。脳形態画像および拡散強調画像における撮像によるばらつきは、個人差に比べて十分に小さく、画像間のユークリッド距離は、スキャナーの違いによる影響をほとんど受けなかった。

安静時脳機能画像では、症例およびネットワークごとのタイムコースにおいて、標準偏差を算出し、信号の大きさ (amplitude) について検討したが、個人差に加えて、同一症例の撮像間においてもばらつきが強いことが示された。通常、タイムコースを分散正規化してから、症例ごとの個別のマップを算出することが多いが、この場合は、個別のマップに形状 (shape)に加えて、大きさ (amplitude) の影響が加わり、同一症例の撮像間において、個別マップの距離が大きくなり、再現性が悪くなることが示された。図は、同一症例の撮像間における、default mode network マップの距離を疾患ごとに示したものであり、左がタイムコースを分散正規化したもの、右が分散正規化していないものになる。個別マップの再現性がタイムコースの分散正規化により大きく影響を受けていることがわかる。タイムコースを分散正規化しないことで、個別マップに対する信号の大きさ (amplitude) の影響が抑えられ、再現性がよくなることが示されている。なお、図のとおり、これに関して、疾患による影響はとくにはなかった。



また、脳形態画像に加えて、拡散強調画像、安静時脳機能画像、T2強調画像といったシーケンスや他のモダリティのデータから個別の正常マップを推定する方法について検討し、ある程度の精度で異常領域を抽出できることを確認した。この異常分布に基づく、統合的画像診断システムの模索を継続し、これまでの知見を統合し、今後、より精度の高い、画像診断システムの樹立へと発展させたいと考えている。

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

- 1) Hidemasa Takao, Naoto Hayashi, Kuni Ohtomo. Brain diffusivity pattern is individual-specific information. *Neuroscience*. 2015 Aug 20;301:395-402. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.032. Epub 2015 Jun 23. 査読有 .
- 2) Hidemasa Takao, Naoto Hayashi, Kuni Ohtomo. Brain morphology is individual-specific information. *Magn Reson Imaging*. 2015 Jul;33(6):816-21. doi: 10.1016/j.mri.2015.03.010. Epub 2015 Apr 8. 査読有 .

〔学会発表〕(計0件)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

〔その他〕

6 . 研究組織

(1) 研究分担者

(2) 研究協力者

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。