

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07729

研究課題名（和文）拡散MRIの白質モデル解析：臨床的撮像時間での実用性と正確性の両立へ

研究課題名（英文）Toward clinically feasible diffusion MRI microstructure imaging of the white matter

研究代表者

神谷 昂平（Kouhei, Kamiya）

順天堂大学・医学部・非常勤助手

研究者番号：30749825

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）：本研究では、臨床検査現場での厳しい時間的制約のなかでの拡散MRI微細構造イメージングの実用化に向けた検討を行った。撮影時間を10-15分に収めることを目標とした。はじめにシミュレーションによって、いわゆる標準的白質モデルのパラメータ推定が時間内の撮影で可能かどうかを検討した。この結果は芳しくなく、また試験的に撮影した実MRIデータにおいても同様であった。そこで白質モデルからは一旦離れ、拡散尖度の内訳を検討する手法を採用した。本法をパーキンソン病での臨床研究に適用したところ、拡散尖度を成分に分解することで従来の拡散MRIよりも症状とより直接的に相関する情報を得られる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

拡散MRIは生体組織の微細構造を非侵襲的に捉えられる点に強みがあるが、その特性上組織微細構造との関係は間接的で、1対1の対応にはなっていない。この点を克服していくには撮影するデータの質と量を増していくことが必要であり、また同時に、増やした情報が実用上の有用性を持つことを確認しながら研究を進めることが必要である。本研究では、拡散尖度というMRI指標から更に一歩進んでこれを成分に分解することで、パーキンソン病の臨床スコアとよく相関する指標を取り出せることを示した。本研究の成果は、拡散MRIのデータ収集空間を拡張していくことの臨床的意義と、それが実用的な撮影時間で可能であることを示唆している。

研究成果の概要（英文）：This project aimed at exploring the clinical utility of multi-dimensional diffusion MRI. While many "advanced" methods for microstructural imaging are being proposed, the strict time constraint in the clinical setting is a major hindrance for translation into medical practice. We set up a 15 min protocol with double diffusion encoding suitable for analyses with the covariance tensor framework and applied this protocol to investigate the white matter degeneration in the brains of patients with Parkinson's disease. The results showed reductions of kurtosis in Parkinson's disease are likely driven by the reduction in microscopic anisotropy. Furthermore, microscopic anisotropy correlated with the severity of motor impairment. The present results support the use of multidimensional diffusion encoding in clinical studies and are encouraging for its future clinical implementation.

研究分野：拡散MRI

キーワード：拡散MRI パーキンソン病 生体物理モデル 組織微細構造イメージング

1. 研究開始当初の背景

拡散 MRI は水分子の拡散運動を捉えることによって画像自体のボクセルサイズよりも遥かに小さいスケールの生体組織の特徴を反映することが出来、病態に特異的な定量指標を提供することが期待されている。特に、神経組織をモデル化し組織の特徴(神経線維密度等のパラメータ)を推定する手法が 2010 年頃から臨床用 MRI 装置向けに考案され^{1,2}、神経疾患において症状や臨床亜型を反映するのではないかと期待のもと、研究報告が急増している³。しかし一方で、本研究構想の頃(2017 年)、現在広く用いられている拡散 MRI (Stejskal-Tanner pulsed gradient spin echo (PGSE) sequence、最大 b 値 2000s/mm^2 前後) に基づくパラメータ推定の限界が広く認知されるようになった。簡単に言えば、異なる特徴(神経線維密度、拡散係数、方向、等)を持つ組織が全く同じ MRI 信号を呈するケースがあり、当然のこととしてこの場合に MRI 信号から組織の特徴を推定することは出来ない^{4,5}。このため現状ではより一般化されたモデル(いわゆる standard model⁶) に比して何らかの制約条件(あるパラメータを事前に固定する等)が用いられているが、これが妥当であるかどうかが大きな論点になっている。例えば固定してしまったパラメータこそが実は疾患によって影響を受けている場合、MRI 信号との帳尻をあわせるため別のパラメータが健常と異なる値を示す可能性があり、これでは誤った病態解釈になりかねない。

この状況を打開するには取得するデータの範囲と質を変える必要がある。例えば b -tensor のサイズ(= b 値)だけでなく形状を変化させる、 b 値に加えて TE を変化させる、といった方向性が考えられる。かつて diffusion tensor imaging (DTI, b 値 1000s/mm^2 前後) から現在の diffusion kurtosis imaging (DKI)-like な撮影 (b 値 $2000\text{-}3000\text{s/mm}^2$) に移行したように、このような多元的拡散 MRI の手法が将来的に主流となっていくと予想される。ただし撮影データの増加は検査時間の延長となるため、必要なデータサンプリング箇所を見極め高効率なプロトコルを準備する必要がある。

2. 研究の目的

上記背景のもと、本研究では、多元的拡散 MRI の臨床研究における応用可能性を探索するため以下の目標を設定した。

(1) コンピュータシミュレーションによって standard model のパラメータ推定に必要なデータサンプリングを割り出し、臨床現場での使用に耐えうる撮影時間(10-15 分)で全脳を撮影するプロトコルが可能か検討する。

(2) (1) で作成したプロトコルを神経疾患での臨床研究に応用し、従来の撮影に対するプラサルフアを検討する。

3. 研究の方法

(1) シミュレーションによる撮影プロトコルの検討

プロトコル最適化には Cramer-Lao lower bound が使用されることが先行研究では多く、本課題でもこれを試みた。しかし、本課題にて実装を終えるよりも早く、 b -TE⁶, b -tensor⁷ の双方において最適化されたプロトコルが他研究機関から報告されたため、また計算コストが所有するワークステーションの処理性能を超えていたため、既報のプロトコルをベースとしてそれを短縮することが可能かの評価を行うことに切り替えた。ランダムに生成した組織の特徴量の組合せ(神経線維密度、拡散係数、方向、等)をモデル式に代入し、Rician ノイズを付加し、バーチャルな MRI 信号を作成する。この MRI 信号から組織特徴量の推定を行い、推定値と真値との比較によって推定の精度を評価した。

(2) b -TE imaging の多発性硬化症への応用

上記の b -TE imaging⁶ について、発表者施設の協力を得て MRI 装置に撮影プロトコルをインストールし、多発性硬化症での臨床研究を開始した。ただし、これに関しては、撮影時間が 20 分を超えていたことによって臨床現場での実施に困難があり、6 例を撮影したのみで断念せざるを得なくなった。

(3) b -tensor imaging のパーキンソン病への応用

(1) の数値シミュレーションと(2)の経験によって、standard model のパラメータ推定を、実施可能な撮影時間に短縮したプロトコルで行うのは困難らしいという予測を得た。このため目標を、standard model ではなく、多元的拡散 MRI データそのものの有用性を示すことに切り替えた。この方向性には、DKI の多元的拡散 MRI への拡張とも言える covariance tensor⁸ の手法が有用である。本法は、DTI や DKI のパラメータを更に細分化し、その「内訳」をみることが出来る。また、covariance tensor imaging の要求を満たし 15 分の撮影時間のプロトコルを組むことが出来た。このプロトコルでパーキンソン病群 27 例と健常対照群 23 例を撮影し、

covariance tensor の各パラメータについて、群間差、年齢との相関、運動障害との相関を TBSS と ROI 解析を用いて検討した。

4. 研究成果

(1) 検討したシミュレーションの範囲では、standard model のパラメータ推定を、15 分以内に短縮したプロトコルで行うのは困難であった。また、実データでの一例として上記 3 (3) の b-tensor imaging の 15 分のプロトコルで撮影したヒト脳データを用いて standard model のパラメータ推定を行った場合の結果を図 1 に示す。ここでは脳梁の 1 つのボクセルに対してランダムな初期値から開始してパラメータ推定を 10000 回反復し、推定結果をヒストグラムで示している。推定結果が初期値に依存していることは明らかで、このプロトコルだけでは初期値や制約条件への依存性を排して standard model のパラメータ推定を行うのは難しいと考えられる。

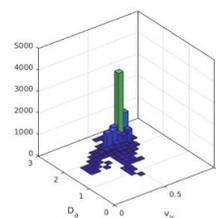


図 1 推定値の分布

(ただし、本報告書時点 2021 年 5 月では、より効率よいデータ取得が可能な先進的パルスシーケンスを用いることで 15 分で standard model のパラメータ推定を可能とした報告が他研究機関から出ている⁹。当該シーケンスの自施設へのインストールについて、現在開発元と折衝中である。)

(2) 多発性硬化症の b-TE imaging について、撮影を行えた 6 例を解析した。本法のユニークな利点は intra-axon と extra-axon の T2 値をそれぞれ推定する点にある。多発性硬化症のプラークでは、extra-axon の T2 値が上昇している一方、intra-axon の T2 値は normal-appearing white matter と大きく変わらなかった。extra-axon の T2 値はミエリンの存在により影響を受けているとする説を考えると、興味深い結果である。今回は症例数が少なく統計的有意差を示すには至れなかったが、将来的にはシーケンスの改良によって b-TE imaging が実用的な撮影時間で行える可能性があり¹⁰、今回の検討を足がかりに 10-15 分での実装について、引き続き改良を進めたい。

(3) covariance tensor imaging をパーキンソン病に適用した結果、従来の DKI で報告されてきた mean kurtosis の低下は、kurtosis の「内訳」のうち、主に組織微細構造の「カタチ」(microscopic anisotropy および K_{aniso}) の変化が主であることが分かった。また、microscopic anisotropy の低下は臨床的な運動障害の重症度 (UPDRS-3) と相関を示した (図 2)。また、重要なこととして、mean kurtosis の 2 つの成分 (K_{aniso} と K_{iso}) は加齢や疾患で互いに逆方向に変化する傾向にあることを観察している。つまり、 K_{aniso} と K_{iso} の変化が相殺する結果、mean kurtosis を計測するのみでは変化を見落とす可能性もある。kurtosis そのものは生体組織の何らかの特性と 1 対 1 に対応するものではないが、kurtosis を成分に分解することで症状とより直接的に相関するパラメータを抽出できる可能性が示唆された。これらの成果について論文にまとめ、Frontiers in Neuroscience 誌に受理された¹⁰。

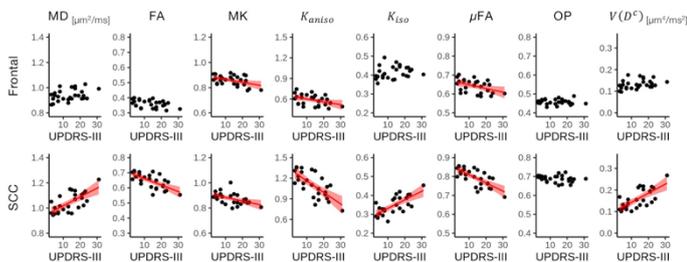


図 2 covariance tensor の各パラメータと UPDRS-3 の相関

引用文献

1. Fieremans, E., Jensen, J. H. & Helpert, J. A. Neuroimage 58, 177-188 (2011).
2. Zhang, H., Schneider, T., Wheeler-Kingshott, C. A. & Alexander, D. C. Neuroimage 61, 1000-1016 (2012).
3. Kamiya, K., Hori, M. & Aoki, S. J. Neurosci. Methods 346, 108908 (2020).
4. Jelescu, I. O., Veraart, J., Fieremans, E. & Novikov, D. S. NMR Biomed. 29, 33-47 (2016).
5. Novikov, D. S., Veraart, J., Jelescu, I. O. & Fieremans, E. Neuroimage 174, 518-538 (2018).
6. Veraart, J., Novikov, D. S. & Fieremans, E. Neuroimage 182, 360-369 (2018).
7. Coelho, S., Pozo, J. M., Jespersen, S. N. & Frangi, A. F. arXiv [physics.med-ph] (2019).
8. Westin, C.-F. et al. Neuroimage 135, 345-362 (2016).
9. Coelho, S., Baete, S., Lemberskiy, G., Ades-aron, B., Veraart, J., Novikov, D. S., & Fieremans, E. Proc ISMRM 2021, p3422.
10. Hutter, J. et al. Sci. Rep. 8, 15138 (2018).
11. Kamiya, K. et al. Front. Neurosci. 14, 584510 (2020).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kamiya Kouhei, Kamagata Koji, Ogaki Kotaro, Hatano Taku, Ogawa Takashi, Takeshige-Amano Haruka, Murata Syo, Andica Christina, Murata Katsutoshi, Feiweier Thorsten, Hori Masaaki, Hattori Nobutaka, Aoki Shigeki	4. 巻 14
2. 論文標題 Brain White-Matter Degeneration Due to Aging and Parkinson Disease as Revealed by Double Diffusion Encoding	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2020.584510	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kamiya Kouhei, Hori Masaaki, Aoki Shigeki	4. 巻 346
2. 論文標題 NODDI in clinical research	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience Methods	6. 最初と最後の頁 108908 ~ 108908
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jneumeth.2020.108908	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 神谷昂平
2. 発表標題 Double diffusion encodingによる脳白質解析の初期経験
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神谷昂平
2. 発表標題 臨床用MRI装置でのSurface-to-Volume ratio: ウシ卵巣標本での実験
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神谷昂平
2. 発表標題 Studying disease-related brain alterations in bipolar disorder with combined analysis of DKI and VBM.
3. 学会等名 ISMRM 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------