

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20689

研究課題名（和文）神経磁場を直接捉え機能的結合を計測可能とする低磁場fMRIへの挑戦

研究課題名（英文）Challenges to low-field functional MRI to detect neural magnetic fields and functional connectivity

研究代表者

上田 博之（Ueda, Hiroyuki）

京都大学・工学研究科・助教

研究者番号：20909808

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題では、従来の機能的MRIにおける制約である時間分解能や静磁場強度の制約を克服するためにスピンロックシーケンスに着目し、感度の調査や機械学習を用いた向上を行った。加えて、計測対象である神経磁場の信号再構成を目指して、MR画像のコントラストがどのように変化するかを表す磁化の解析解を改善した。さらに、MR画像には一般に用いられる強度画像のほかに、位相画像があるが、これを用いて計測対象磁場の位相の推定可能性を模索した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の機能的MRIでは、血中のヘモグロビンにおける磁性の違いに着目して、脳活動をMR画像のコントラストに反映していた。この手法は現在主流なものであるが、高磁場MRIでしか利用できない点と時間分解能に制約を有している。そこで、神経磁場を直接コントラストに反映するスピンロックシーケンスは、これらの問題を解決でき、安価な低磁場MRIでの脳機能計測の実現可能性がある。しかし、低磁場MRIはMR画像の画質が低下するため、本研究課題ではこの問題の解決と、時間分解能改善の利点を活かし、脳メカニズムの解明に向けた貢献を目指している。

研究成果の概要（英文）：In this research project, I focused on spin-lock sequences to overcome the limitations of conventional functional MRI in terms of temporal resolution and static field strength. First, I investigated the detectable limitation of the spin-lock sequences and improved it using deep learning. In addition, I improved the analytical solution of magnetization dynamics, which describe how the contrast in MR images changes. This achievement will be able to reconstruct the neural magnetic signal more accurately. Furthermore, we explored the feasibility of MR phase images with the spin-lock sequences and found the possibility to measure the phase of the measurement target, independently of its strength.

研究分野：機能的MRI

キーワード：機能的MRI 低磁場MRI 脳機能計測

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

fMRI (functional MRI)は非侵襲的な脳機能計測法の1つであり、MR画像の輝度の変化から脳機能を計測する手法であり、これは脳波や脳磁図などの他の手法と比べ高い空間分解能を有する。現在標準的なfMRIの原理であるBOLD(Blood oxygenation level dependent)-fMRIは酸素・脱酸素化ヘモグロビンの磁性の違いによる静磁場の均一性の変化をMR画像に反映している。しかし、BOLD-fMRIの課題として以下の二つの制約が挙げられる。

- (1) 神経活動の賦活から血行動態が応答するまで数秒の遅延時間があり時間分解能が低い
- (2) 静磁場の強度によってBOLD効果が変化し、高磁場MRIでしか運用できない

そこで、報告者は磁気共鳴現象を用いて磁場を直接計測するSIRS (stimulus-induced rotary saturation)[1,2] や spin-locked Mz (SL-Mz)[3] などの spin-lock シーケンスに着目した。これは血行動態に依存しない計測原理であるため、従来の制約を克服したfMRIを実現が期待できる。しかし、ヒトの脳機能計測ではBOLD効果との混信が課題となる。そこで、報告者はBOLD効果が静磁場強度に依存する点に着目し、低磁場MRIにおける spin-lock シーケンスの有効性を調査してきた。そこで、SNR (Signal-to-Noise Ratio)の低下により、磁場の検出限界が神経磁場を捉えるには不十分であることが判明し、検出限界の改善が目下課題となっている。

2. 研究の目的

本研究の最終目的であるBOLD-fMRIを凌駕する低磁場fMRIの実現を目指し、ヒトの神経磁場を計測できる十分な磁場検出限界を達成する。さらに機能的結合の解明に向けて解析解や画像化シミュレーションによる計測対象信号の再構成を目指す。

3. 研究の方法

本研究では以下の2点を中心に検討を行う。

- (1) 検出可能な磁場の改善

低磁場MRIにおいて先行研究の結果と比較して検出限界が低下した主な要因はSNRの低下であると推定される。そこで、事後処理としてDenoising neural network(DnCNN)[4]などの機械学習やフィルタ等によるSNR向上を試み、数pT~数百pTの磁場検出を目指す。

- (2) 機能的結合解明に向けた計測対象信号の位相情報の再構成

spin-lock シーケンスを用いることで信号の位相検出に関する可能性が示されているが、具体的にどのように信号を再構成するのか手法が確立していない。そこで、磁化の挙動を表す解析解の改善や画像化シミュレーションを通じて信号強度と位相などの信号情報を推定する手法を模索する。あるいは、位相のみを検出可能なスピロックシーケンスを模索する。

4. 研究成果

- (1) 検出可能な磁場の改善

まず、低磁場MRIにおいてスピロックシーケンスの内、準備シーケンスと呼ばれる、画像化シーケンスの前に挿入されるものが中心的に検討されてきた。しかし、解析解に基づいて考えると、ゼロ磁場付近で変化率が大きいものはSpin-locked oscillatory excitation (SLOE)と呼ばれる、スピロックシーケンスと画像化シーケンスを一体化させたものである。これは、準備シーケンスがMR画像の信号源である磁化のうち1つの成分しか画像化しないのに対して、SLOEは横磁化、つまり静磁場と垂直な2成分を二乗平均平方根として可視化することができる。このため、ゼロ磁場付近における信号の変化率が従来の検討より大きくなり、検出可能な磁場をより小さくすることが期待された。そこで、0.3-T MRI装置を用いて3つのスピロックシーケンス(SIRS, SL-Mz, SLOE)を用いて検出可能な磁場強度を、ファントム撮像により調査

し、比較検討を行った。ファントム撮像は図 1 に示す生理食塩水が入ったプラスチックボトルで、計測対象磁場はヘルムホルツコイルを用いて一様に印加した。

結果、SIRS シーケンスでは 10.0 nT, SLOE シーケンスで、2.00 nT, SL-Mz シーケンスで 1.50 nT の磁場を検出することができた。統計検定に際して、MR 画像の輝度値の分布が Rice 分布に従うことに基づいて、適用する統計検定の種類を変えた。正規分布に近似できる SIRS と SLOE では t 検定を適用し、近似できない SL-M ではノン

パラメトリック検定である Wilcoxon の符号順位検定を適用した。結果として、理論的な予想に反して SL-Mz が最も良い検出感度を有している可能性があることが分かった。ただし、用いた統計検定の差や信号対雑音比を鑑みると SLOE も優位性を有している。また、今回の結果は我々が先行研究で報告した検出限界 2.34 nT を更新している。ただし、ヒトの皮質における電流ダイポールが作る磁場が、2.5 mm 辺の立方体ボクセル平均でおよそ 1 nT 以下であることを考えると、依然として感度は不足している。

次に、この撮像結果に対して、公開データセットである IXI Dataset [5]を用いて訓練した Denoising Convolutional Neural Network (DnCNN)を用いてノイズ低減を試みた。入力層 1 層、隠れ層 15 層、出力層 1 層のネットワークを用いて、Adam (学習率は初期値が 0.001 で 30 エポック目に段階的に変化)を用いて Mean Squared Error (MSE) を最小化するように学習させた。学習データセットのサイズは 150 枚の 2 次元画像であり、バッチサイズは 128 で、オーグメンテーションにより訓練画像を回転や反転させることで学習データを水増ししている。表 1 の結果に対して適用したところ、統計検定に対して有効的な改善を得ることはできなかった。図 2 にそれぞれのスピンロックシーケンスを用いたファントム撮像結果を示す。画像の見た目として、平滑化され粗さが低減している一方で、位置情報の目安として用いたマーカーが推定画像でも確認されていることから、DnCNN は設計通り機能している。しかし、統計検定の結果が改善しなかった点を鑑みると輝度の分布が元画像と比較して変化している可能性が高い。特に MSE は正規分布の対数尤度関数に相当することから、輝度の分布が正規化されていることが懸念される。しかし、SIRS シーケンスのような十分に輝度値が大きい場合、輝度分布は正規分布に近づくことから、理論的な予見と矛盾する。この問題に関して、MR 波数空間 (k 空間)でのノイズ除去や時系列情報を織り交ぜたノイズ除去などの別のアプローチや、輝度分布が機械学習によってどのように変化していくのかを詳細に検討する必要がある。

Experimental setup

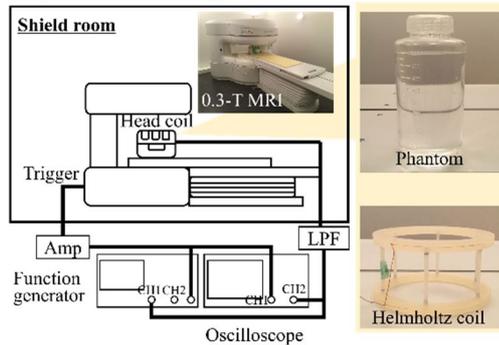


図 1: 実験装置の概要

表 1: 統計検定の結果

	B_{os} (nT)	A/σ	p-value		
			Shapiro-Wilk test	t-test	Wilcoxon signed-rank test
SIRS (n = 32)	0.00	62.32	0.113	-	-
	5.01	48.22	0.299	0.431	-
	10.0	57.55	0.269	0.0127*	-
SLOE (n = 32)	0.00	23.78	0.614	-	-
	1.50	19.03	0.112	0.0636	-
	2.00	12.84	0.370	0.00517**	-
SL-Mz (n = 32)	0.00	Nan	0.000995**	-	-
	1.50	Nan	0.00610**	-	0.0151*
	2.00	Nan	0.000770**	-	0.0998

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, Nan : lower than, $\sqrt{\pi/(4-\pi)} \approx 1.91$

(2) 機能的結合解明に向けた計測対象信号の位相情報の再構成

まず、信号の位相とMR画像のコントラストをより明確化するために、スピロックシーケンスにおける磁化の挙動の解析を、Bloch方程式を用いて数学的に試みた。先行研究では、Bloch方程式に対して、(1) 計測対象磁場の周波数が十分高く、計測時間内で位相が十分変化している項を無視する回転波近似、(2) T1緩和の影響を無視、といった2つの近似を用いていた。しかし、検出感度を高める上でスピロックパルスの印加時間はある程度長くする方が良いことから、(2) T1緩和の影響は加味される必要がある。そこで、従来スピロックパルスの印加時のBloch方程式の計算は2次回転座標と呼ばれる座標系で計算が行われてきたが、それを斉次解と特殊解で1次・2次回転座標系で分けて考えることで、一般解の導出に成功した。具体的に、1次回転座標系とは静磁場周りにラーモア周波数で回る座標系であり、磁化の静磁場による歳差運動を無視することができる座標系である。また2次回転座標系は1次回転座標系を更にスピロックパルス周りに回転する座標系であり、1次回転座標系における磁化の歳差運動を無視することができる。これらの座標系を、斉次解の導出には2次回転座標系、特殊解の導出には1次回転座標系を用いることで、それぞれの解を導出することができた。この解析解を従来の結果と比較検討した。参照として、4次のルンゲクッタ法で計算された数値計算の結果と比較したところ、図3に示すように、オフセット誤差が除去され、絶対誤差が小さくなった。これにより、SIRSではあまり差がないものの、SL-MzやSLOEといったスピロックパルスと垂直方向の磁化成分を可視化するシーケンスの計算精度の向上が見込まれる。特にSL-Mzは計測対象信号の位相に対して感受性を有しており、脳の機能的結合推定における手掛かりになることから、本解析解は信号の再構成への貢献が期待される。

最後に、MR位相画像を用いて計測対象磁場の位相情報が取得可能であるのかを検証した。MR画像は、被写体の内部にあるプロトン磁化から生じた磁場を、誘導コイルを用いて検出し、直交位相検波を用いて2成分(実成分と虚成分)にする。これを複素数としてフーリエ変換後に

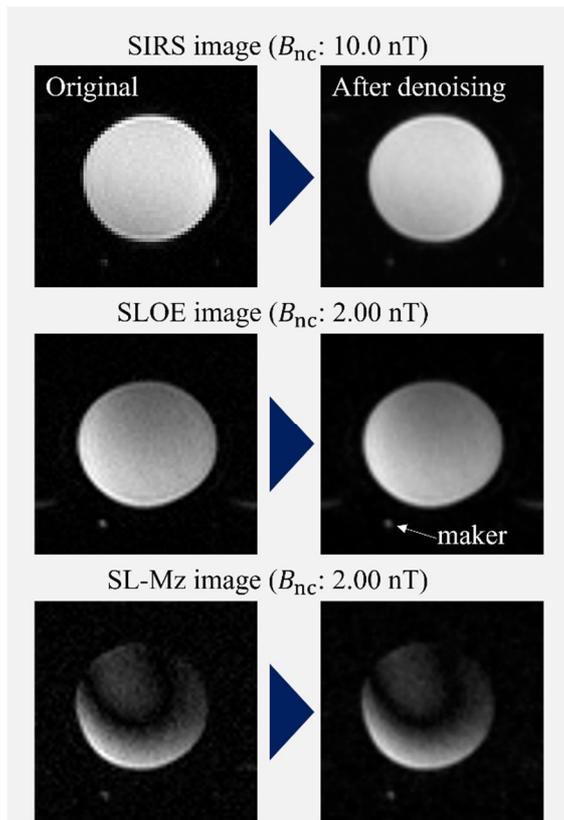


図2: 元のファントム撮像画像と、機械学習(DnCNN)を適用した後の推定画像

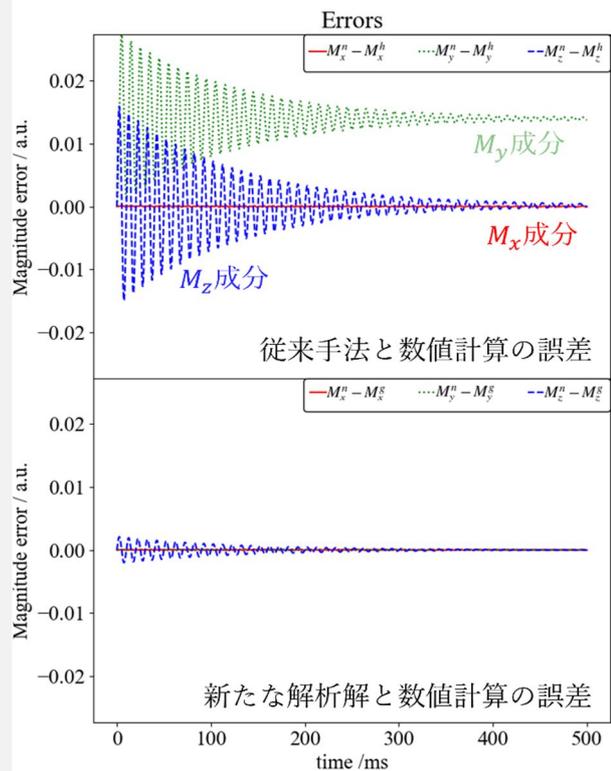
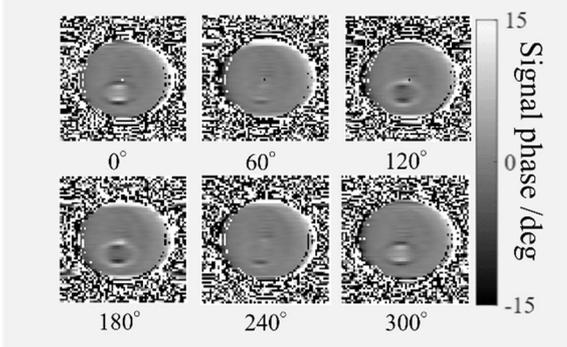


図3: 新たな解析解と従来の解を数値計算と比較した結果

PD-SIRSによるMR位相画像の輝度変化

撮像結果 (計測対象磁場の大きさ40 nT)



位相画像の輝度変化

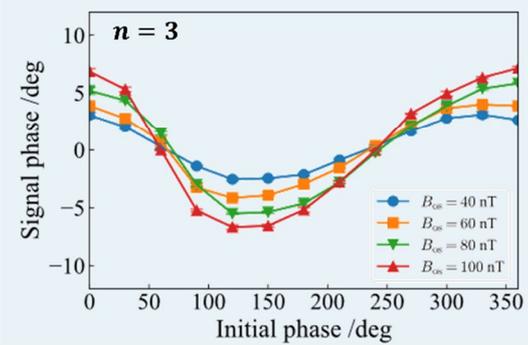


図 4: PD-SIRS による MR 位相画像に表れる計測対象磁場の影響

絶対値を取って得られる画像が強度画像であり、一般に用いられる MR 画像となる。フーリエ変換後の信号について、位相成分を可視化したものが、MR 位相画像となる。本課題では、この MR 位相画像にスピンロックシーケンスを用いることで、計測対象磁場の影響を付与できるかを理論及び実験により検証した。まず、従来のスピンロックシーケンスでは、グラディエントスポイラと呼ばれる静磁場方向以外の成分を除去する操作があるため、位相画像上に計測対象磁場の影響が重畳しないことから、新たにシーケンスを開発し、その実験検証を行った。まず、SL-Mz を改良し、数学的な解析をしたところ、計測対象磁場の大きさに関係なく、その位相が MR 位相画像に影響を及ぼすことが分かった。そこで、実証実験を行ったところ、パーシャルボリューム効果や位相補正などの影響からか、理論的に予見される変化が見られなかった。そこで、より位相を大きく変化させることができる Phase detection SIRS を考案した。これはスピンロックパルス後の z, x 成分による位相を可視化する物であり、計測対象磁場の大きさに依存するものの、比較的大きな位相画像の変化が期待できる。ファントム撮像を通じて実証実験したところ、図 4 に示すように MR 位相画像の輝度値は、計測対象磁場の位相の違いによって変化することが明らかとなった。これらのシーケンスは現状、原理検証段階ではあるが、改良していくことで計測対象磁場の位相成分のみを可視化できることや強度画像と併せて用いることで信号再構成の精度を高めることが可能となる。

参考文献・関連研究

- [1] T. Witzel, F. H. Lin, B. R. Rosen, L. L. Wald, “Stimulus-induced Rotary Saturation (SIRS): A potential method for the detection of neuronal currents with MRI”, *NeuroImage* 42 (4) (2008) 1357–1365.
- [2] N. W. Halpern-Manners, V. S. Bajaj, T. Z. Teisseyre, A. Pines, “Magnetic resonance imaging of oscillating electrical currents”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107 (19) (2010) 8519–8524.
- [3] T. K. Truong, K. C. Roberts, M. G. Woldorff, A. W. Song, “Toward direct MRI of neuro-electromagnetic oscillations in the human brain”, *Magnetic Resonance in Medicine* 81 (6) (2019) 3462–3475.
- [4] K. Zhang, W. Zuo, Y. Chen, D. Meng, L. Zhang, “Beyond a Gaussian denoiser: Residual learning of deep CNN for image denoising”, *IEEE Transactions on Image Processing* 26 (7) (2017) 3142–3155.
- [5] IXI Dataset, <https://brain-development.org/ixi-dataset/>
- [6] H. Ueda, Y. Taniguchi, and Y. Ito, “The comparison between spin-lock preparation sequences and acquisition-integrated spin-lock sequences”, *Biomag 2022, The 22nd International Conference on Biomagnetism, Birmingham, United Kingdom, 28 August – 1 September 2022*.
- [7] H. Ueda and Y. Ito, “Dynamics of magnetization under spin-lock pulse with T1 relaxation”, *INTERMAG2023, Sendai, Japan, 15 May – 19 May 2023*.
- [8] 遠藤紘矢, 上田博之, 谷口陽, 伊藤陽介, “スピンロックシーケンスを用いた微小振動磁場計測における MR 位相画像の有効性に関する検討”, 第 50 回日本磁気共鳴医学会大会, 愛知, 2022 年 9 月 9 日-9 月 11 日

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Hiroyuki Ueda, Yo Taniguchi, and Yosuke Ito
2. 発表標題 The comparison between spin-lock preparation sequences and acquisition-integrated spin-lock sequences
3. 学会等名 Biomag 2022 The 22nd International Conference on Biomagnetism (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroyuki Ueda and Yosuke Ito
2. 発表標題 Dynamics of magnetization under spin-lock pulse with T1 relaxation
3. 学会等名 INTERMAG 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 遠藤紘矢, 上田博之, 谷口陽, 伊藤陽介
2. 発表標題 スピンロックシーケンスを用いた微小振動磁場計測におけるMR位相画像の有効性に関する検討
3. 学会等名 第50回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2022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
---------	---------