

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2012～2016

課題番号：24689047

研究課題名（和文）拡散強調画像による脳構造の内部分画化と、その機能および疾患との関連の解明

研究課題名（英文）Connectivity-based segmentation of brain regions using probabilistic diffusion tractography

研究代表者

高尾 英正（TAKAO, HIDEMASA）

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10444093

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,600,000円

研究成果の概要（和文）：現状のMRIでは内部構造の観察が難しい脳構造に対して、拡散強調画像による確立的トラクトグラフィを用いて、形態画像により同定される他領域との連結性の強さを評価することにより、内部構造の分画化を行った。また、内部構造の妥当な分画化を目指すにあたって、もともとなる画像の精度および正確性が重要となるため、拡散強調画像および形態画像に関して、撮像条件と画像補正の方法、および、それらの影響について検討した。現在、脳画像解析は、高精度化、大規模化の方向にあり、精度およびコントラストの向上、マルチパラメトリック化により、今後、分画化の精度を上げる方向に発展させていきたいと考えている。

研究成果の概要（英文）：We performed connectivity-based parcellation of brain regions such as the amygdala, which is a complex structure composed of a heterogeneous group of nuclei and subnuclei, using diffusion-weighted imaging and probabilistic tractography. The subregions of the amygdala were segmented based on the connectivity pattern between the amygdala and other brain regions. As a basis for connectivity-based parcellation, we evaluated the effects of scanning conditions and image correction methods on morphometric and diffusion-weighted imaging.

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

MRI (magnetic resonance imaging) の発展とともに、脳の形態および機能の解析が進んでおり、また、3 テスラ MRI の普及により、以前にもまして、形態・機能ともに、より感度および特異度の高い解析が可能となってきた。脳の形態および機能は密接に関連しており、脳の機能は脳の各領域に局在している。例えば、言語機能は、通常、左半球優位であり、脳機能画像ではウェルニッケ野やブローカ野といった言語中枢に賦活がみられ、それぞれ、左側頭葉のブロードマン 22 野、左前頭葉のブロードマン 44、45 野に対応している。ウェルニッケ野とブローカ野をつなぐ主な白質線維が弓状束であり、言語機能の局在は、ウェルニッケ野やブローカ野といった言語中枢や弓状束の形態の左右差としても現れる (Takao et al. *Hum Brain Mapp* 2011、Takao et al. *Neuroscience* 2011)。脳皮質の機能局在については、理解が飛躍的にすすんできているもののまだ不明な点も多く、白質については、主要な線維束ですら存在について未だに議論があるものもあり、まだまだ解明すべきことは多い。

現状の MRI における限界としては、解像度とコントラストが挙げられる。基本的にはマクロスコピックな構造を評価の対象としており、脳形態の評価に使用される T1 強調画像によるボリューム画像では解像度は通常 1mm 程度で、主に白質の評価に使用されている拡散強調画像では 2mm 前後、脳機能画像では 2-3mm 程度である。大脳皮質は、通常、6 層の構造により構成されるが、現状の MRI では層構造は観察できず、また、視床や扁桃体といった深部構造は複数の核から構成され、核ごとに機能が異なると考えられ、それらと連結している領域も異なるが、現状の MRI では内部構造の分離はほぼ不可能である。また、白質に関しても、例えば、脳梁は左右半球を結ぶ最大の線維束で、大脳半球の異なる領域どうしを連結し、部位ごとにその担っている機能は異なると考えられるが、通常 MRI では均質な線維束として観察されるのみである。脳の形態および機能、また、それらの関連をより深く解明していくには、より正確な脳構造の分画化とそれに対するマッピングが必要となる。

拡散強調画像では、白質線維の異方性を確率分布として扱うことで連結性の強さを評価することができ (Behrens et al. *Nat Neurosci* 2003、Behrens et al. *Neuroimage* 2007)、神経線維を描出するのに用いられる一般的なトラクトグラフィに対し、確率的トラクトグラフィとよばれている。これにより各領域間の連結性の強さを交差線維も考慮に入れたうえで評価することが可能となる。先ほどの例として挙げた、扁桃体は、情動や社会性に重要な役割を担っており、通常撮像では内部構造の分離は不可能であるが、基

底外側核群、皮質内側核群、中心核の、3 つのグループにわけられる神経核の複合体より構成されている。扁桃体への入力、脳全体の新皮質、海馬および帯状回を含め、多くのさまざまな領域に由来するが、神経核群ごとに入力および出力線維のパターンが異なり、例えば、皮質内側核群では外側眼窩前頭皮質とより密接に連結しており、基底外側核群は側頭極とより密接に連結している。入力および出力線維のパターンの違いからも神経核群ごとに機能が異なることが推測されるが、通常 MRI ではこれらの構造は分離不可能である。しかし、拡散強調画像による確率的トラクトグラフィを用い、扁桃体と脳のさまざまな領域との連結性の強さを組合せて評価することで、扁桃体を各神経核群に分画化することができ、それぞれの機能や疾患との関わりをより詳細に解明できるようになると思われる。これは扁桃体に限定したことなく、他の脳領域で同様のことが考えられ、脳形態画像により同定される他の領域との連結性の強さをを用いることで、通常撮像では分画化が困難な内部構造の評価が可能になると考えられる。

2. 研究の目的

現状の MRI では内部構造の観察が困難な脳構造に対して、脳形態画像ないし脳機能画像により同定される他領域との連結性の強さを、拡散強調画像による確率的トラクトグラフィを用いて評価することにより、内部構造の分画化を可能とすることを目的としており、最終的には、それぞれの機能および疾患との関連の解明につなげていくことを可能とする。

まず、先ほどの例として挙げた、扁桃体を対象として、内部構造の分画化のために必要な、脳形態画像および拡散強調画像の撮像条件、画像補正の方法、および、それらの影響について検討する。トレーサーを用いた過去の研究を参考にしながら、内部構造ごとの入力および出力線維のパターンの違いに基づき、実際には、拡散強調画像による確率的トラクトグラフィによる、脳構造と他のさまざまな領域との連結性の強さを利用して、内部構造の分画化を行う。

高解像度および高コントラストの拡散強調画像を対象として内部構造の分画化を行っていくのに加え、実際の臨床において使用可能な程度の条件における拡散強調画像においても、同様の手法により、内部構造の分画化を行い、正常例および疾患群において撮像した拡散強調画像 (および形態画像) を用いて、内部構造の分画化を行い、最終的に、ゆくゆくは、内部構造ごとの機能および疾患との関連をより詳細に解明していくことを可能とする。

3. 研究の方法

まず、脳の内部構造の妥当な分画化を目指すにあたって、もとなる画像の精度および正確性が重要となるため、拡散強調画像および形態画像に関して、撮像条件と画像補正の方法、および、それらの影響についての検討を行った。これらの過程において、撮像条件や装置が各画像にもたらす影響について、以下のような検討を行った。

脳形態画像におけるスキャナーとアップグレード、撮像間隔が及ぼす影響については、3 Tesla 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) による形態画像において評価を行った。SPM (statistical parametric mapping) 8 による VBM (voxel-based morphometry) の手法を用いて、局所灰白質容積に及ぼす影響について検討した。

また、拡散強調画像では複数の方向に傾斜磁場を印加した多数の画像をもととして再構成した画像を評価に使用するため、他の画像に比べて複雑な部分容積効果が存在することが知られており、これはボクセルサイズに依存する。一般的に頭(脳)の大きさは個人によるばらつきが大きく、頭(脳)が大きい場合、'相対的に'ボクセルサイズが小さい状態と言えます、これにより各種の拡散パラメーターに影響が生じうる (Takao et al. *Neuroimage* 2011)。実際の拡散解析における影響を調べるため、性差を例として、3 Tesla MRI にて健常者より取得した、DTI (diffusion tensor imaging) を用いて評価を行った。FSL (FMRIB Software Library) 4.1 による TBSS (tract-based spatial statistics) にて拡散解析を行い、頭蓋内容積は、FreeSurfer 4.5 にて 3D IR-FSPGR による形態画像から算出した。

脳画像解析において、異なるスキャナーにて取得した画像を解析に混在させることで生じる影響について、2 台の 3 Tesla MRI、それぞれにて取得した (健常者の) 3D IR-FSPGR による形態画像を使用し、検討を行った。解析に関しては、SPM 8 による VBM の手法を用い、局所灰白質容積を抽出し、スキャナーの混在が解析結果に及ぼす影響について検討した。

また、脳形態画像および拡散強調画像において、個人差に関する検討を行った。脳形態画像では、3 Tesla MRI にて約 1 年の間隔にて 2 回ずつ取得した 3D IR-FSPGR による形態画像を用い、SPM 8 による VBM の手法にて抽出した局所灰白質容積を使用して、主成分分析 (PCA ; principal component analysis) により個人特定性の評価を行った。拡散強調画像では、3 Tesla MRI にて約 1 年の間隔にて 2 回ずつ取得した DTI を用いて、FSL 4.1 による VBA (voxel-based analysis) の手法にて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の評価を行った。これらの検討を踏まえ、取得した画像および実際の臨床画像において、拡散強調画像による確率的トラクトグラフィにて、脳のさまざまな領域との連結性の強さを評価することにより、内部構造の分画化を行う手法を検討し、適応を行った。

4 . 研究成果

脳形態画像におけるスキャナーとアップグレード、撮像間隔が及ぼす影響については、3D IR-FSPGR による脳形態画像に基づく局所灰白質容積において、経時変化に比して、スキャナー間およびアップグレードの影響がかなり強く、これらの混在により解析結果に重大な影響が生じることがわかった。また、アップグレードに関しては、ハードウェアの変更がなく、ソフトウェアアップグレードのみであっても重大な影響が生じた。一般に脳萎縮の程度は年に 0.5%程度までであるが、これをかなり上回る程度の影響を生じることがわかった。

拡散強調画像にて頭の大きさが性差に及ぼす影響に関しては、頭蓋内容積を考慮しない解析において、脳梁膨大部や上部放線冠、内包後脚、中脳、小脳半球で、女性より男性で異方差が高いことが示されたが、頭蓋内容積を考慮することにより、これらの多くの部分が有意でなくなり、拡散強調画像による異方差の性差が、必ずしも、ミクロスコピックな拡散現象の違いを反映しているわけではなく、頭蓋内容積の違いによる影響も反映していることが示された。

脳画像解析において異なるスキャナーで取得した画像を混在させることによる影響については、スキャナー間において症例のバランス (比率) が保たれていることが重要であり、バランスが崩れるにつれて、解析結果にスキャナー間の差の影響が強くなるが、スキャナーを共変量として扱うことにより、バランスが悪い場合でもある程度は影響を吸収しることがわかった。ただし、それに伴い、実際の差自体も検出しづらくなるという傾向を生じた。

脳形態画像および拡散強調画像における個人差に関する検討では、形態画像において、投影に 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 (false accept rate) における真受入率 (genuine accept rate) は 90.7%であった。拡散強調画像では、16 次元のみを投影に使用した場合でも、ランク 1 識別率は 99.1%であり、0.001%の誤受入率における真受入率は 95.1%であった。脳形態画像および拡散強調画像における個人差は、撮像間のばらつきに比べ、十分に大きいことが示された。

脳内部構造の分画化に関しては、拡散強調画像による確立的トラクトグラフィを用い

て、形態画像により同定される他領域との結合性の強さをもとに分画化を進めたが、拡散強調画像は他の画像に比べて歪みが強く、他の画像との位置ずれを補正することが正確な評価に重要であり、高精度画像に対しては、位相方向を入れ替えた撮像により歪みのマップを取得して susceptibility による歪みを補正し (Andersson et al. *Neuroimage* 2003) また、動きおよびエディンカレントによる歪みを補正した。臨床画像などのこれらの補正を行えない画像に対しては、T2 強調画像を仲介させる形で、拡散強調画像と T1 強調画像を非線形にあわせこむことにより、歪みの影響を軽減させた。T1 強調画像より抽出した扁桃体をシード、全脳灰白質をターゲットとして確率的トラクトグラフィを行い、シードの各ボクセルにおいて、ターゲットとの連結性パターンの相関を算出し、これをクラスタリングすることで内部構造の分画化を行った。また、健常者および精神疾患のデータに対して分画化法の適応を行った。

現在、脳画像解析は、高精度化、大規模化の方向にあり、画像の精度およびコントラストを向上による分画化の精度上昇を目指すことに加え、マルチパラメトリックな画像を用いることで、今後、分画化の精度を上げる方向に発展させていきたいと考えている。

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5件)

- 1) Takao H, Hayashi N, Ohtomo K. Effects of the use of multiple scanners and of scanner upgrade in longitudinal voxel-based morphometry studies. *J Magn Reson Imaging*. 2013 Nov;38(5):1283-91. doi: 10.1002/jmri.24038. Epub 2013 Jan 31. 査読有.
- 2) Takao H, Hayashi N, Ohtomo K. Sex dimorphism in the white matter: fractional anisotropy and brain size. *J Magn Reson Imaging*. 2014 Apr;39(4):917-23. doi: 10.1002/jmri.24225. Epub 2013 Oct 7. 査読有.
- 3) Takao H, Hayashi N, Ohtomo K. Effects of study design in multi-scanner voxel-based morphometry studies. *Neuroimage*. 2014 Jan 1;84:133-40. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.08.046. Epub 2013 Aug 29. 査読有.
- 4) Takao H, Hayashi N, Ohtomo K. 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.

- 5) Takao H, Hayashi N, Ohtomo K. 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3件)

- 1) Takao H, Hayashi N, Ohtomo K. Effects of the use of multiple scanners and of scanner upgrade in longitudinal voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging studies. European Congress of Radiology (ECR 2013). 2013年3月7日~2013年3月11日. ウィーン(オーストリア).
- 2) 高尾英正, 林直人, 大友邦. 多施設脳形態研究において施設ごとの症例の偏りが結果に及ぼす影響. 日本医学放射線学会秋季臨床大会. 2013年10月12日~2013年10月14日. 名古屋国際会議場(愛知県名古屋).
- 3) 高尾英正, 新橋靖真, 山末英典, 青木悠太, 夏堀龍暢, 桑原斉, 笠井清登, 阿部修, 大友邦. 拡散画像とサポートベクターマシンによる機械学習に基づく、疾患の自動判別とその評価. Advanced CT-MR 2015. 2015年06月06日~2015年06月07日. 軽井沢プリンスホテル(長野県軽井沢町).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高尾 英正 (TAKAO, Hidemasa)
東京大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 10444093

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者