

ABiS における MRI 支援の取り組み

Initiative in Magnetic Resonance Imaging Support of ABiS

定 藤 規 弘

Norihito Sadato

自然科学研究機構 生理学研究所 脳機能計測・支援センター

立命館大学 総合科学技術研究機構

要 旨 磁気共鳴画像技術はヒトを含む生体の詳細な解剖・機能情報を抽出できるイメージング技術であり、そのデータ取得ならびにデータ解析手法の発展はヒトを対象とした認知科学並びに臨床医学の領域において急速に進んでいる。その活用には、撮像パラメータの最適化、数理統計学の基礎知識を前提とした大規模データ解析手法の習得、並びに動物を対象とした MRI 研究へのヒトで確立された撮像法や画像解析法の転移が重要で、それらへの支援ニーズが高まっている。ABiS の MRI 支援プラットフォームでは、臨床研究と基礎研究、MRI 撮像とデータ解析、個々の課題とチュートリアルという切り口で、専門家による多角的な支援を行っている。イメージング撮像ならびに画像解析技術の提供や助言を含めた支援、そしてデータ解析技術のトレーニング、技術移転のサポートを通して、成果発表や研究者の能力向上への貢献を目指している。

キーワード：機能的 MRI, 解剖学的 MRI, 拡散強調画像, 超高磁場 MRI, 統計画像解析, 種間比較, トレーニング

1. はじめに

ヒト脳を対象とした磁気共鳴画像 (MRI) 撮像技術ならびに画像解析技術の高度化は著明であり、以下のような可視化が可能となりつつある。

- 正常状態並びに病的状態におけるヒト脳局所間の機能的、解剖学的結合
- 正常状態並びに病的状態における特定の認知活動と神経活動パターンの対比

● ヒト疾患理解のために必要なモデル動物との種間比較
このような状況下で、以下の点での支援ニーズが高まっている。第一に、臨床医学においては疾患が研究対象となっている関係から、病院における患者 MRI データ収集が一般的で、撮像パラメータ最適化への支援ニーズが高い。第二にヒトを対象とした研究で扱うデータ数は 10^1 (個別実験) から 10^5 (データベース) まで幅広く、ゲノムデータとの組み合わせによる統合的解析も展望されていることから、数理統計学の基礎知識を前提とした支援を進める必要がある。第三に MRI 撮像技術の高度化は、ヒトを対象とした MRI 撮像で展開しており、動物を対象とした MRI 研究においては、ヒトで確

立された撮像法や画像解析法が円滑に動物 MRI へ展開できるような支援ニーズが高まっている。これは、非ヒト霊長類とヒトの神経科学的な種間比較において顕著である。そこで、先端バイオイメーシング支援プラットフォーム (ABiS) では以下のような支援を展開している。まず、臨床研究については、主に拡散強調画像 (DWI) と Resting state functional MRI (fMRI), voxel-based morphometry (VBM) を対象としてすすめている。さらに動物とヒトを対象とする基礎研究について、3 テスラ (T) MRI を用いた動物 MRI のデータ収集並びに収集パラメータ支援とデータ解析支援及びヒト-動物 MRI (7TMRI) を用いたデータ収集とデータ解析支援を進めている。MRI 撮像支援については、主に病院における患者 MRI データ収集を対象とするとともに、3 テスラ臨床機を用いてファントムやボランティアによる画像標準化^(注1)を支援している。そして、個々の課題に対して画像解析支援、数理統計支援、データ収集支援を行うとともに、チュートリアルを行っている。チュートリアルは4拠点共同で行い、生理学研究所で取りまとめている。以下にその内容を担当者とともに詳述する。

2. 拡散強調画像 (順天堂大学 青木茂樹, 下地啓五)

順天堂大学医学部放射線医学講座に属する青木茂樹が担当する「ABiS 拡散 MRI 支援拠点」は、国内の研究者が取得した拡散 MRI データの解析を専門的にサポートしている。MRI は、体内の構造を非侵襲的に評価可能で、特に拡散

〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町字西郷中 38
自然科学研究機構 生理学研究所 脳機能計測・支援センター
TEL: 0564-55-7840
E-mail: sadato@nips.ac.jp
2023 年 12 月 18 日受付, 2024 年 1 月 31 日受理
doi: 10.11410/kenbikyo.59.1_12

MRI は、脳の微細な構造や神経の経路を詳細に評価できる。日本国内には臨床用の 3T MRI が多数設置されているが、MRI 統計解析の手法はまだ広く普及しているとはいえない。ABiS 拡散 MRI 支援拠点は、国内各地の研究者が持つ独自の仮説に基づくデータ解析を支援している。

ABiS 拡散 MRI 支援拠点では、様々な革新的な MRI 技術を提供、公開している。たとえば、構造 MRI を用いることで、大脳皮質の詳細な区分けが可能となり、皮質の厚さや体積の定量的な解析が行える¹⁾。次世代の拡散定量 MRI 技術を用いることで、神経の微細構造をより正確に捉え、大脳白質の神経路を擬似的に可視化し、その神経接続の強さを定量的に評価することができる²⁾。また、髄鞘と軸索の比率を分析することで、脱髄症の変化に対する感度を高めることが可能である³⁾。自由水イメージング技術を用いることで、脳組織内の水分子の拡散特性と周囲の自由水を区別し、これまで以上に精密な拡散テンソル画像を得ることができる⁴⁾。さらに、脳白質線維の方向性や密度を加味したフィクセルベース解析や、神経線維方向分散密度画像 (NODDI) を用いることで、神経線維の方向性や密度の分散を効果的に可視化し、神経突起の方向性の一貫性を評価することができるようになった⁵⁾。

ABiS 拡散 MRI 支援拠点は、撮像法のアドバイスから始まり、画像統計解析手法の指導、MRI データのクオリティコントロールといった技術的な支援を提供している。さらに、研究者のニーズに応じて既存の解析パイプラインをカスタマイズするだけでなく、特定の研究目的に特化した新規解析パイプラインの開発と提供も行っている。また、得られた解析結果の詳細な解釈、論文作成時のアドバイス、共同執筆、投稿雑誌の選定、査読への対応など、研究の立ち上げから最終段階に至るまで、幅広いサポートを提供している。

3. 構造画像ならびに安静時脳機能 MRI 解析 (東京大学 岡田直大)

脳構造画像は脳の解剖学的な情報を含み、脳部位の体積算出や形態評価を可能にする技術である。従来は、解析者が手書きで関心領域を描出する関心領域法が用いられていたが、再現性や時間的効率性に限界があった。こうした限界を乗り越え、現在でも汎用されている脳構造画像の解析手法は、VBM と surface-based morphometry (SBM) に大別される。VBM ではまず前処理として、分割化、解剖学的標準化、および平滑化をおこない、次に複数被験者のデータを用いた統計解析をおこなうこととなる。VBM を実行するための代表的なソフトウェアとして、SPM (Statistical Parametric Mapping) や FSL (FMRIB Software Library) が挙げられる。SBM は、アトラスで定義される領域ごとの、皮質厚、皮質表面積、脳回の曲率等の算出を可能とする。数値データとして算出するほか、複数被験者のデータを用いた統計解析も可能である。SBM を実行するための代表的なソフトウェアとして、FreeSurfer や CAT12 (SPM12 のエクステンション)

が挙げられる。なお SBM の対象は大脳皮質領域であり、FreeSurfer や CAT12 では別途、大脳皮質下領域の描出が可能である。最近では、機械学習や深層学習を用いた脳構造画像の解析手法も開発されつつあり、ソフトウェアとして利用可能になっているものもある⁶⁾。

resting state fMRI (安静時脳機能 MRI) は、安静時 BOLD 信号の低周波揺らぎから、脳部位間の機能的結合の算出や、脳機能ネットワークの解析を可能にする技術である。撮像時には、撮像条件のみならず、撮像環境や被験者への教示を統一することが重要である。また、解剖学的位置合わせ等のために構造画像を、静磁場不均一による歪みの補正のために B0 フィールドマップ画像を、併せて取得することが推奨される。resting state fMRI の解析においても構造画像と同様、まず前処理を実行する。前処理には、体動補正、スライスタイミング補正、標準化、外れ値の検出、平滑化等が含まれる。また、得られる resting state fMRI データにはアーチファクトやノイズが多く含まれており、神経活動による信号変化を抽出するためには、適切なノイズ除去が不可欠である。そして前処理・ノイズ除去の後に、複数被験者のデータを用いた統計解析をおこなうこととなる。resting state fMRI データの解析手法は多岐にわたり、CONN toolbox をはじめとする多くのソフトウェアが利用可能である。脳機能ネットワーク解析において、グラフ理論を適用することもできる。

脳機能の解明を目指して近年、大規模な脳画像研究プロジェクトが設立されている。たとえば米国の Human connectome project (HCP) プロジェクトにおいては、構造画像や resting state fMRI を含む一連の撮像プロトコルを標準化し、マルチモーダルな画像データの取得、空間的および時間的解像度の高い画像の取得、歪みやアーチファクトの少ない解析法が提案された。また HCP プロジェクトで取得されたデータセットを用いて、脳領域の緻密な領域分割に成功している⁷⁾。構造画像および resting state fMRI の研究分野においても、近い将来、人工知能を用いた解析技術の開発・発展が期待されている。

4. ヒトおよび霊長類の脳コネクトーム MRI 研究支援 (理化学研究所生命機能科学研究センター 林拓也)

20 世紀の脳研究は大脳機能局在論により大脳の機能解明が進んだ。一世紀前に見出された前頭葉腹外側部の言語野 (44/45 野) は、言葉を表出する運動言語の中核として知られる。しかし機能的 MRI 法の進歩により発話中の脳は運動言語野以外の部位も活動することがわかった。それだけではなく発話していない安静状態の脳でも同部位を含む機能回路の活動が見られることもわかってきた。知覚と認知と運動など多岐にわたる脳機能を理解するにはそれら単一機能要素を分析的に調査するだけでは不十分で、異なる機能を制御し統合する機構の解明が必要である。21 世紀の脳研究は様々な脳の状態や特性を多面的に観察することで全体論的な脳機構の解明を目指す必要がある。それにはヒトだけでなく動物と

くに霊長類を用いた研究も必要である。

脳コネクトーム MRI 研究技術は、非侵襲で様々な状態における脳の構造・機能・連絡性など様々な特性を観察し包括的な分析ができるのが特徴である。従来の MRI 法とちがって、コネクトーム解析のために大脳皮質の形状や大きさ・厚さ、活動様式を考慮した分解能で MRI 撮像法を設計する必要がある。また前処置解析にも皮質の構造・機能に特化した方法を採用する必要がある。理化学研究所生命機能科学研究センター（理研 BDR）では ABIS 霊長類コネクトーム MRI 技術支援拠点として、国内の実験用霊長類動物をもちいた研究者からの依頼で脳コネクトーム MRI 撮影を行う支援を行っている。短期間、理研 BDR に動物を移送し霊長類用コネクトーム MRI 装置を用いて動物種間で標準化したコネクトーム MRI 撮像法にてデータを収集、解析結果を返送する体制を整えている。応用例は、脳局所操作のための高解像度解剖画像の取得、脳局所の操作デバイス自体の画像化と脳実質との位置関係の確認、頭蓋骨と脳実質の位置関係の画像化や、高分解能の機能的 MRI による大脳皮質の構造や機能や連絡性のマッピング、500 方向の拡散強調画像による拡散トラクトグラフィの計算や神経突起画像の計算など多岐にわたる。またヒトの脳コネクトーム MRI の撮像法や解析法の支援もおこなっている。

理化学研究所生命機能科学研究センターは、2018 年に始まった国際戦略的脳科学研究プロジェクト（国際脳）の中で、多数の MRI 機種にて性能限界に挑戦する撮像条件を策定し⁸⁾、健常者および精神神経疾患患者含め 3 千人以上の大容量かつ高精度の脳 MRI 画像データ収集に貢献している。またコネクトーム MRI 技術をリバースエンジニアリングにより霊長類脳に応用し^{9,10)}、海外の研究施設への技術提供・支援や共同研究も推進している。直接ヒトと比較可能な非ヒト霊長類脳デジタルデータを国際連携により大規模に収集中で¹¹⁾、種間の大脳皮質ミエリン分布の可視化（図 1）や脳の位置合わせ、時間的独立性に基づいたノイズ・神経活動分離、

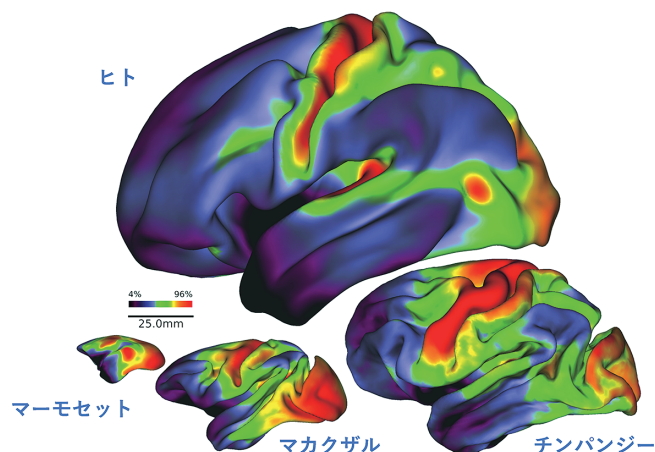


図 1 大脳皮質ミエリン分布の霊長類種間比較（文献 11 より改変転載）

個体差を検出する指紋同定技術（Fingerprinting）、行動を規定する動的機能モードの可視化などの研究技術開発を進め脳機能解明研究の発展に貢献している。

5. 超高磁場 MRI による構造機能画像解析（自然科学研究機構生理学研究所 福永雅喜、定藤規弘）

超高磁場 MRI が意味する磁場強度は、その開発とともに変遷し、現在は 7 テスラ以上の装置を指す。国内で 6 台、世界で 100 台程度の装置が稼働する。臨床用に普及する一般装置の 2.3 から 4.7 倍の磁場強度を持つ超高磁場 MRI がもたらす最大の恩恵は、磁場に比例して上昇する感度（SNR: signal-to-noise ratio）である。また MRI のコントラストは、生体パラメータである組織の緩和時間に依存する。超高磁場 MRI では、T1 緩和は延長、T2* 緩和は大幅に短縮し、適切な計測条件の設定によりいずれも組織コントラストの上昇に作用する。超高磁場 MRI でとくに期待される中枢神経系領域のアプリケーションは、高空間分解能画像、functional MRI (fMRI) による機能画像、MR スペクトロスコピー（MRS）などである。

MRI は、画素の狭小化とともに感度が低下するため、高精細な画像の取得には実用時間内で計測を完了出来る高い感度が必要となる。7 テスラ MRI では、感度上昇に加え、コントラストも増強され、1-2 mm 以下の薄いスライス厚を維持したまま、サブミリメートルの平面分解能を持つ画像の収集が可能である。T1 強調画像では、従来は不明瞭であった深部基底核や海馬の詳細な構造も明瞭に描出される。磁化率効果に鋭敏な T2* 強調画像では、灰白質内の微細構造の描出も可能となる¹²⁾。このコントラストは、灰白質内のミエリン密度分布に高く相関し、皮質分画の同定にも応用されている。深部基底核では、MRI 画像による亜核や亜区画の分離も可能となる。

また、fMRI に対する期待は大きく、実用当初から主要なアプリケーションとして技術開発、応用が進められた。fMRI は、磁化率効果に起源を持つ BOLD (blood oxygenation level dependent) 効果を原理とするため、超高磁場 MRI では、画像の SNR 上昇に加え、BOLD 効果の上昇が加重される。近年の研究動向では、3TMRI は全脳レベルの脳領域同定や領域間機能ネットワークなどマクロスコピックなスケールの脳活動を、7TMRI は特定の皮質領域の機能コラムや深部核などメゾスコピックなスケールの脳活動を対象とするように用途が明確となりつつある。我々の施設では、全脳を対象とする場合は 1.6 ~ 1.2 等方 mm の分解能にて、局所を対象とする場合は 0.8 × 0.8 × 1.2 mm の分解能にて計測を実施、後者は、大脳皮質の異なる深度に分布する脳活動の分離も可能となり、特定脳領域への入出力信号との関連について解析を進めている¹³⁾。

他方、磁場上昇に伴う背景磁場の不均一増大に由来する信号欠損や画像歪み、送信電波の周波数上昇による励起不均一から生じる信号ムラなど、従来装置では問題とならなかった

事象には、計測時の最適化と超高磁場 MRI に特化した後処理による補正が必須となる¹⁴⁾。我々は、従来のヒト生体脳イメージングを凌駕する高精度計測技術を駆使し、7テスラ超高磁場 MRI による各種 MRI/MRS 計測から後処理、解析を含む実験・研究をトータルに支援している。

6. トレーニングチュートリアル

MRI 研究の裾野を広げるため、ABiS の MRI 関連 4 拠点が協力し、脳 MR 解析に関するチュートリアルを開催している。このチュートリアルでは、十分な解析手法を持たない研究者を対象に、実際に脳 MRI 解析を体験してもらいながら、実践的な解析手法を実演し説明を行っている。

具体的には、画像ビューワーの使用、DICOM 画像及びその変換、一般線形モデル、シェルスクリプト、Brain Imaging Data Structure (BIDS)、FreeSurfer の概要、関心領域 (ROI) 解析、グループ解析、Slicer を用いた品質管理 (QC)、トラブルシューティング、DWI の前処理、Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) とその非 FA 解析、脳器質的疾患の TBSS 解析、TBSS 解析後の結果表示と追加解析、FSLeves のアトラスツール、Bash スクリプト、all_FA_skeletonised の活用、関心領域作成、CONN を用いた resting state fMRI の前処理と機能的結合解析、Seed-to-Voxel/ROI-to-ROI 解析、独立成分分析 (ICA) と主成分分析 (PCA)、タスク脳機能 MRI の課題提示方法、Preprocessing, First-level analysis, Second-level analysis など、多岐にわたるトピックを扱っている。

直近の 2023 年 1 月のチュートリアルには、大学院生、研究職・医療職、大学教員など、多様なバックグラウンドを持つ参加者が集まった。主な専門分野は精神医学、神経内科学、放射線医学などで、約 69% の参加者が脳画像解析の経験が未経験または 3 年未満であった。参加者からのフィードバックは極めて肯定的で、講義の内容が基礎から応用まで幅広く、わかりやすく説明されている点、特にシェルスクリプト、画像解析、統計学の基礎に関する詳細な説明が有用だったとの声が多く挙がった。また、講義の事前準備、チュートリアル資料の事前配布、質問への迅速な対応、復習用動画の提供など、サポート体制の充実も高く評価された。参加者は、実際にコマンドを打ち込み、スクリプトを使用した実践的な学習体験を特に高く評価している。完全オンライン形式の利便性も特筆され、自宅からの参加が可能であり、Slack などのツールを用いた質疑応答が効果的だったとのフィードバックがあった。講義で扱われた多様なトピックは、参加者がそれぞれの分野で新しい知見や技術を習得するのに役立ったと感じ

られている。

受講後のアンケートでは、55～83% の参加者が難易度はちょうど良いと感じ、81～90% が満足またはやや満足、73～98% が講義の長さはちょうど良いと回答した。また、ほぼ全員にあたる 99% の参加者が、今後の研究に役立つと感じていることが示されるなど、総じてチュートリアルは参加者から高い評価を受けている。

7. おわりに

今後、MRI 関連の技術は、MRI 撮像とデータ解析の両面でさらに進歩することが予想される。こうした取り組みによって、ヒト脳機能の正常と病態の生理さらには種間比較へと研究がさらに発展し、これまで専門的な環境に限られていた高度な画像解析技術がより多くの研究者に利用されるようになることが期待される。

注

注 1) 画像標準化とは、大量の画像データを扱う際の計測バイアスを低減するために、MRI 撮像方法を統一することである。MRI データ収集においては、MRI 装置の機種、装置の安定性、MRI 撮像パラメータや撮像手順の違いなどから生まれる計測バイアスが発生する。近年、精神疾患の予後予測や鑑別診断をめざして、大量の画像データを収集する多施設大規模データの統計数理学的アプローチが進み、疾患特徴よりも計測バイアスの施設間差の方が大きいことが知られている (小池, 2023 日本生物学的精神医学会誌 34: 19-23)。このため、画像標準化は、臨床現場における MRI 撮像支援の大きなターゲットとなりつつある。

文 献

- 1) Fujita, S. et al.: *J. Magn. Reson. Imaging*, 50, 1834–1842 (2019)
- 2) Kamagata, K. et al.: *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 5216 (2021)
- 3) Kamagata, K. et al.: *Sci. Rep.*, 9, 13522 (2019)
- 4) Andica, C. et al.: *Cells*, 8, 839 (2019)
- 5) Andica, C. et al.: *Mol. Autism*, 12, 48 (2021)
- 6) Baniyadi, M. et al.: *Hum. Brain Mapp.*, 44, 762–778 (2023)
- 7) Glasser, M.F. et al.: *Nature*, 536, 171–178 (2016)
- 8) Koike, S. et al.: *Neuroimage Clin.*, 30, 102600 (2021)
- 9) Autio, J.A. et al.: *Neuroimage*, 215, 116800 (2020)
- 10) Autio, J.A. et al.: *Neuroimage*, 236, 118082 (2021)
- 11) Hayashi, T. et al.: *Neuroimage*, 229, 117726 (2021)
- 12) Fukunaga, M. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107, 3834–3839 (2010)
- 13) Yu, Y. et al.: *Neuroimage*, 248, 118867 (2022)
- 14) Yamamoto, T. et al.: *J. Magn. Reson. Imaging*, 53, 1220–1234 (2021)