

## 5 脳機能計測の最先端を進むための計測技術の研究開発

### 5 *Research and Development of Measurement Techniques for Advanced Brain Function Measurement*

#### 5-1 超高磁場 MR 構造画像に対する脳組織分離解析法

##### 5-1 *Brain Tissue Segmentation for Structural MRI at 7 Tesla*

黄田 育宏

KIDA Ikuhiro

脳情報通信融合センター (CiNet) では、脳の情報処理と伝達機構から新しい情報通信技術やコミュニケーション技術に生かす試みを行っている。ヒトの脳の機能と構造を理解するために、磁気共鳴 (Magnetic Resonance : MR) 装置を導入し、MR 撮像法や解析技術の開発と改良を行い、基礎研究及び応用研究を進めている。本稿では、脳機能計測法である機能的磁気共鳴画像法 (functional MR Imaging : fMRI) や脳容量解析にとって重要である構造画像の脳組織分離解析について紹介する。

The Center for Information and Neural Networks (CiNet) is trying to apply information processing and transmission mechanisms in the brain to new information and communication technologies. To understand the function and structure of the human brain, we are developing and improving Magnetic Resonance (MR) imaging techniques and analytical methods for conducting basic and applied research. This paper introduces a brain tissue segmentation method, which is important for functional MRI and brain volume analysis.

#### 1 まえがき

脳は、灰白質、白質と呼ばれる領域、それら組織を包む脳脊髄液、組織内に張り巡らされる血管で構成されている。灰白質は神経細胞体が集まった領域であり、白質は細胞体間をつなぐ有髄神経線維 (軸索) が集積し走行している領域である。それらの脳組織は、頭蓋内で水様透明な液体である脳脊髄液に浮いている状態である。血管は、組織の細胞へ栄養素や酸素を送り、老廃物を除去する。これら構成体を傷つけずに観察できる方法が MR 画像 (MR Image : MRI) である。MRI は、組織の水分子の量やその磁気的環境から画像のコントラスト (信号の濃淡) として観察している。脳組織は異なる構造体から成るので、各組織において MRI 信号値の違いとして現れる。これらの信号値から、MR 構造画像の脳各組織 (灰白質、白質、脳脊髄液) の分離 (セグメンテーション) が行われている。脳構造画像において分離された脳組織、主に灰白質の容積は、精神疾患や神経疾患に関わる脳萎縮の診断の指標として期待されている。また、健常者の灰白質の容積や厚さと認

知能力との関係性をみる研究が盛んに行われている。

脳機能を計測する fMRI は、脳活動時に生じる血管周囲の磁気的環境変化を信号変化として捉えている。fMRI 画像は脳構造情報をほとんど持たないので、その画像だけではどの領域や脳組織で活動が生じているのか分からない。そのため、構造画像を用いて脳活動の領域や組織を同定しており、各組織の正確な分離によって、軸索や脳脊髄液領域における擬活動を見分けることができる。

#### 2 超高磁場 MR 装置における脳構造画像

脳構造画像で一般的に用いられるのが、3次元グラジエントエコー法による T1 強調画像である (図 1)。病院などで使用される 3 テスラ MRI 装置の T1 強調画像撮像には、送信パルスのフリップ角が小さいグラジエントエコー系の Magnetization-Prepared RApid Gradient-Echo imaging (MPRAGE) 法が用いられている。情報通信研究機構未来 ICT 研究所脳情報通信融合センター (NICT-CiNet) では 7 テスラ MR 装置を保有

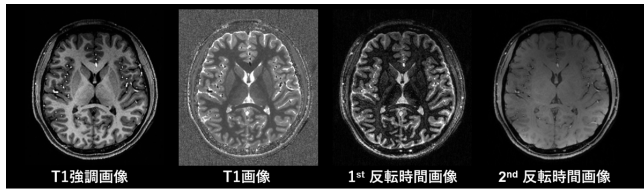


図1 MP2RAGE 法による MR 画像

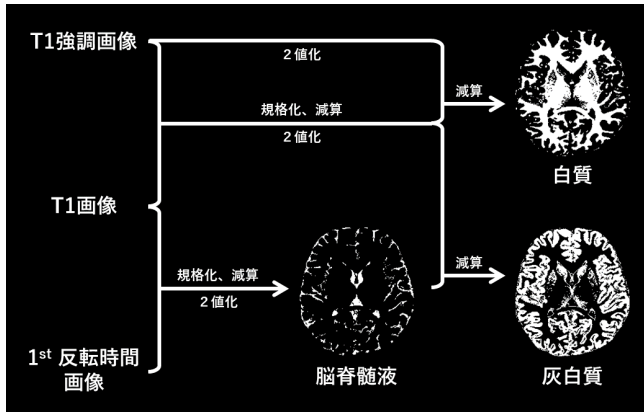


図2 脳組織分離法

し、高解像度の T1 強調画像を取得できる。MRI の信号対雑音比 (Signal-to-Noise Ratio, 以下 SNR) は静磁場強度にほぼ比例して増加することが知られており、3 テスラ MR 装置よりも 2 倍以上の SNR をもつため、空間分解能の向上や撮像時間の短縮が期待される。しかし、7 テスラ MR 装置において画像取得時の送信パルスは、磁場強度が増加するほど生体内で波長が短くなり、誘電効果により送信パルスの強度分布が頭部で不均一となる。そのため、送信パルスのフリップ角を小さくした MPRAGE 法を用いても、7 テスラ MR 装置では強度分布の不均一は生じる。そこで、送信パルスの不均一を解消するために開発されたのが、Magnetization-Prepared 2 RApid Gradient-Echo imaging (MP2RAGE) 法である [1]。MP2RAGE 法は、1 回の反転パルスに対して 2 つの異なる反転時間において、2 種類の異なるフリップ角を用いた MPRAGE コントラスト画像を取得する (図 1)。2 つの画像から送信パルスの不均一を取り除いた T1 強調画像が得られ、さらに、2 つの画像は反転時間が異なることから、定量値をもつ T1 画像を取得することが可能である (図 1)。

### 3 脳組織分離法の開発 [2]

T1 強調画像において各脳組織の MR 信号値は異なるので、視覚的にはコントラストから組織を同定できる。しかし、単純に信号値で脳組織を分離することは難しい。一般的に用いられている脳組織分離法は、T1

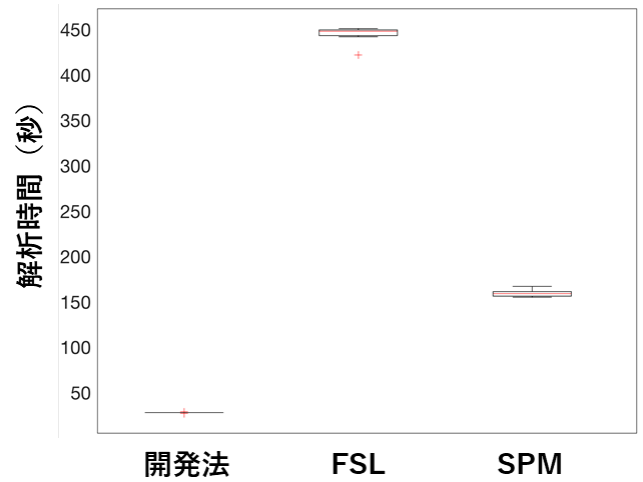


図3 脳組織分離法の解析時間の比較

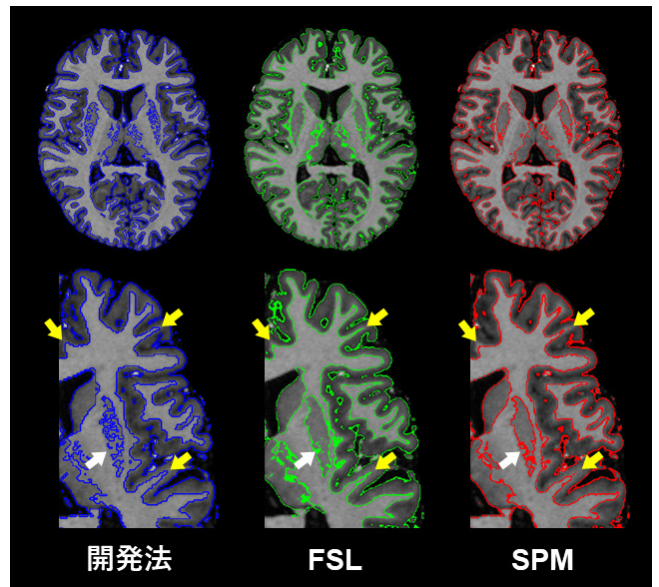


図4 脳組織分離法の分離精度の比較

強調画像の信号値の確率密度関数が脳組織である灰白質、白質、脳脊髄液のそれぞれの混合ガウスモデルで表せられるという仮定と、各組織の事前確率分布をもとにして、ベイズ推定によりボクセルごとにその信号値における各組織の条件付き確率を求める。そのため、各組織の事前確率分布への標準化の精度及び確率を求める計算時間が必要となる [3]。

我々は、MP2RAGE 法の複数のコントラスト画像 (図 1) から脳組織を分離する方法を開発した [2]。最初に、それぞれのコントラスト画像の信号値を規格化し、次に、それらの画像を減算して 2 値化する。それを繰り返すだけで各脳組織の分離が可能である (図 2)。

計算が単純なために、ボクセルサイズ 0.7 mm 角の構造画像 (全脳において 2,000 万画素) に対して約 30 秒程度で各組織を分離できる。一方、MRI 解析で一般的に利用されている SPM (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/>)



spm/) や FSL (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL>) は、数分から十数分の時間を有する (図 3)。

重要なことは、分離処理が速いだけでなく脳組織の分離精度が従来法と比較して遜色なく、領域によっては高い分離精度を示している。図 4 に解析法による分離精度の比較を示している。T1 強調画像の灰白質と白質のコントラストを基準にすると、我々の手法は基底核などの脳深部の領域での精度は劣る (図 4、白矢印)。これは、脳中心部領域に信号の不均一が存在するため、複数のコントラストでは完全に分離できていない。従来法では、信号の不均一が存在しても事前確率分布を利用することで精度よく分離できている。一方、大脳皮質では明らかに本手法の境界線がコントラストに沿って描かれている (図 4、黄矢印)。従来法は、灰白質と白質境界部分に曖昧な領域がみられる (図 4、黄矢印)。おそらく、T1 強調画像のコントラストと事前確率分布だけでは細かな組織の境界を決定できないためである。

#### 4 脳血管分離法の開発 [4]

3 テスラ MR 装置の T1 強調画像と比較すると、7 テスラ MR 装置の T1 強調画像では血管の高信号がみられる (図 1 左)。血管の信号増加は磁場強度の増加に伴う縦緩和時間の延長によるものである。低磁場 MR 装置の T1 強調画像では血管信号は抑制されているので、他組織と誤認されることはなく脳組織を分離する上で問題は生じない。一方、血管信号が他組織と同程度になった場合、他組織と誤認される恐れがある。7 テスラ MR 装置において撮像条件を変更することによって血管信号を低減することは可能であるが、変更に伴った T1 強調画像コントラストの変化により、脳組織分離に問題が生じる可能性がある。そこで、T1 強調画像における血管情報を取り除く方法を検討した。脳血管分離においても脳組織分離と同様、MP2RAGE 法の複

数のコントラスト画像を用いて、Frangi filter と単純な加減算から血管を分離することに成功した (図 5) [4]。

一般的に、MRI による血管の描出は Time-of-flight 法という血管専用撮像法が利用される。Time-of-flight 法は、血管以外の組織の信号を低減し、血管信号だけを強調する撮像法である。つまり、その画像には構造情報がなく脳領域を同定することはできない。したがって、Time-of-flight 法で撮像するときは構造画像を合わせて撮像する必要がある、それだけ撮像時間が長くなる。また、構造画像と血管情報を重ね合わせる必要がある、撮像間の被験者や患者の動きの影響をうける。我々の脳血管分離法を用いれば、MP2RAGE 法による撮像だけで脳構造と血管情報を同時に取得できるので (図 6 左上)、撮像時間が短縮される。また、撮像間の動きに影響されることなく、構造画像に血管を重ね合わせることができる (図 6)。ただし、我々の脳血管分離法には欠点もある。Time-of-flight 法は血管撮像に最適化されているため、より細かな血管の抽出も可能である。MP2RAGE 法の現状の撮像条件は、脳組織のコントラストを高めるように設定しているため、血管信号を最大化するように最適化されていない。そのため、血流速度が大きい太い血管が主に分離されている。今後、脳組織及び血管のコントラストを最大化できる撮像条件の最適化を行うことで、脳組織の分離精度を下げることなく、細い血管の分離も可能とする。

#### 5 超高磁場 MRI の構造画像を用いた脳容量解析の問題点

7 テスラの磁場強度を超える MR 装置は SNR が高く、高解像の構造画像を取得できるため、精度の高い脳容

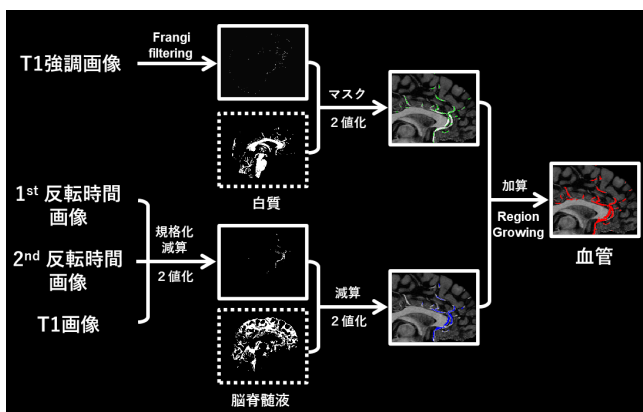


図 5 脳血管分離法

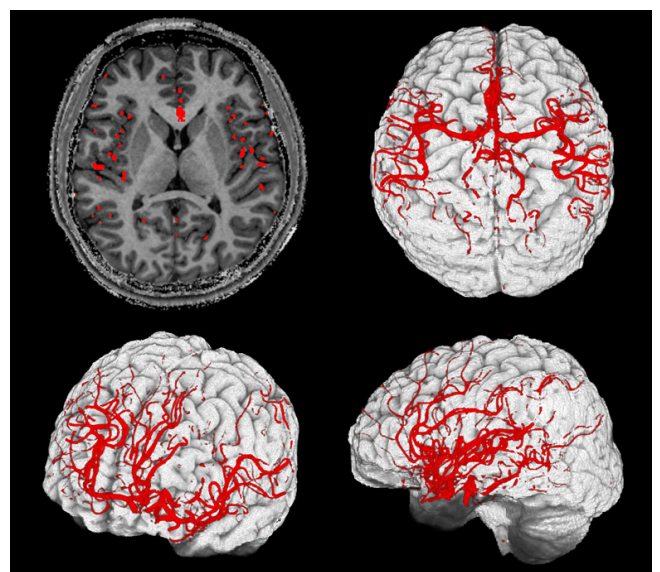


図 6 脳血管分離法の実例

量解析を可能とする脳画像データの取得が期待される。一方で、信号の不均一や血管信号といった問題も存在する。そこで、7テスラ MR 装置で取得した構造画像における血管信号が、脳容積解析に与える影響を脳組織・血管分離法を用いて検討した [5]。灰白質容積解析は、MP2RAGE 法で取得した T1 強調画像を用いて SPM で行った。脳血管分離法により血管を同定し、T1 強調画像から血管信号を除いて灰白質容積解析を行った。血管信号を除いた T1 強調画像と元の T1 強調画像から得た灰白質容積の差は、全脳で  $1.2 \pm 0.4 \%$  であった。脳領域別でみると、内側眼窩前頭皮質 ( $2.6 \pm 1.3 \%$ )、後側眼窩前頭皮質 ( $2.4 \pm 1.5 \%$ ) であり、比較的差のあることがわかった。SPM の脳組織分離において灰白質・白質・脳脊髄液以外の組織として血管の分離が行われているため、予想よりも容積の差は小さいが、灰白質・白質と血管の信号値が似ている場合は問題となることがわかった。これらの結果は、7テスラ MR 装置の T1 強調画像を用いて精度の高い脳容積解析を行う場合、血管信号の除去が必要となることを示唆している。

## 6 おわりに

本稿では、7テスラ MR 装置で得られた複数のコントラスト画像から単純な計算だけで、従来法と比較すると数倍から数十倍高速かつ高精度で脳組織を分離できる解析法を紹介した。本手法を利用することにより、7テスラ MR 装置の脳機能研究において、嗅覚野といった比較的小さな領域でも高精度に活動位置の同定を行うことができる [6]。また、灰白質を高精度に同定することによって、灰白質レイヤー間の相互作用や機能結合に関する研究に貢献できる。

近年、MRI の脳画像データ (構造画像や機能画像) を用いて、灰白質容積や機能結合と認知症・精神疾患の特徴や健常者の認知機能との関連を調べるブレインワイド関連研究 (brain-wide association studies) が盛んに行われ、精神疾患の診断や認知機能の解明につながると期待されている。しかし、ブレインワイド関連解析では数千人規模のサンプル数でなければ、脳画像データと認知機能の相関に安定した結果が得られないとの報告があった [7]。脳構造や機能結合と認知機能との関連が小さい可能性もあるが、脳画像データの質や解析の信頼性が問題である可能性もある。例えば、図 4 に示したような従来の解析法における脳組織の分離が、どの領域でも一様に不完全であれば問題は小さいかもしれない。しかし、領域やサンプルによって一様でない場合は解析結果の信頼性に疑問が持たれる。今後は、高精度 fMRI の灰白質レイヤー研究やブレインワイド

関連研究に本手法を適用して、脳構造と認知機能の関連性について検討していく予定である。

## 謝辞

本研究を行うにあたって、実験補助をしていただいた藤本浩子さん、渡辺聖子さんに感謝いたします。

### 【参考文献】

- 1 J.P. Marques, T. Kober, G. Krueger, W. van der Zwaag, P.F. van de Moortele, and R. Gruetter, "MP2RAGE, a self bias-field corrected sequence for improved segmentation and T1-mapping at high field," *NeuroImage*, vol.49, pp.1271-1281, 2010.
- 2 U.-S. Choi, H. Kawaguchi, Y. Matsuoka, T. Kober, and I. Kida, "Brain tissue segmentation based on MP2RAGE multi-contrast images in 7 T MRI," *PLoS ONE*, vol.14, Article e0210803, 2019.
- 3 J. Ashburner and K.J. Friston, "Voxel-based morphometry—the methods," *NeuroImage*, vol.11, pp.805-821, 2000.
- 4 U.-S. Choi, H. Kawaguchi, and I. Kida, "Cerebral artery segmentation based on magnetization-prepared two rapid acquisition gradient echo multi-contrast images in 7 Tesla magnetic resonance imaging," *NeuroImage*, vol.222, Article 117259, 2020.
- 5 S. Yamazaki, H. Kuribayashi, and I. Kida, "Impact of cerebral blood vessels on volume analysis of brain tissues at 7T MRI," *Brain & Brain PET* 22, pp.621, 2022.
- 6 Y. Donoshita, U.-S. Choi, H. Ban, and I. Kida, "Assessment of olfactory information in the human brain using 7-Tesla functional magnetic resonance imaging," *NeuroImage*, vol.236, Article 118212, 2021.
- 7 Marek et al., "Reproducible brain-wide association studies require thousands of individuals," *Nature*, vol.603, pp.654-660, 2022.

黄田 育宏 (きだ いくひろ)

未来 ICT 研究所  
脳情報通信融合研究センター  
脳機能解析研究室  
副室長  
博士 (理学)  
磁気共鳴医学、脳計測、神経科学