

氏 名	こ うちやま たか のり 河 内 山 隆 紀
学位(専攻分野)	博士 (人間・環境学)
学 位 記 番 号	人 博 第 284 号
学位授与の日付	平 成 17 年 3 月 23日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	人 間 ・ 環 境 学 研 究 科 人 間 ・ 環 境 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	機能的磁気共鳴画像法における体動関連成分の補正に関する研究

論文調査委員	(主 査) 教 授 松 村 道 一	教 授 船 橋 新 太 郎	助教授 小 田 伸 午
--------	----------------------	---------------	-------------

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、機能的磁気共鳴画像法 (functional Magnetic Resonance Imaging, 以下 fMRI) における、特に体動補正についての方法論に関する論文である。fMRI は、1990年代に発見された血液酸化度コントラストを用いる脳機能画像法で、数秒・数ミリの時空間解像度に加えて高い非侵襲性が特徴である。ヒト脳科学研究を飛躍的に発展させた fMRI であるが、その一方で、懐疑的な結果に直面することも多い。その原因が、数々のノイズや残余効果で、それらの補正は、fMRI 方法論研究における未解決の課題である。本論文は、特に体動による残余効果に着目し、その補正方法を構築することを目的としている。

本論文は、大きく2部構成になっている。第1章は、第2章で提案される補正法の意義を明確にするために fMRI の原理と解析法の実際、そしてその問題点に言及している。第1章第1節は、MRI の原理について説明している。核磁気共鳴の物理学による正確な記述に加え図を多用してその理解を容易にする工夫がなされている。第2節は、fMRI の原理に関する説明がなされている。前半では、神経活動に伴う血流動態に関して生理学的な説明がされている。後半では、生理学的変化が MRI 装置によって物理現象として計測される過程に関して説明されている。第3節は、現在の脳機能画像実験で通常行われている解析法が、まとめられている。第4節からは、第3節で紹介された解析法の中でも本研究で取り扱うこととなる体動補正に関する既存の解析方法が、その原理を含めて詳しく説明されている。第5節では、第4節で説明された画像処理による体動補正の限界とそれによって生じる残余体動効果の問題が提起されている。さらに本論文の中心的課題である、課題関連性残余体動効果が紹介されている。

第2章では、課題関連性残余体動効果の補正法に関する研究成果が紹介されている。本論文が提案する補正方法は、下記の3つの点において重要な意義がある。

1. 課題関連性体動効果の補正。

課題関連性残余体動補正は、脳活動の統計的評価に際して、補正を行わない場合には、著しい偽活動の増加を招き、一方で従来研究に基づく補正を行った場合には、偽活動のみならず真の脳活動も除去されてしまうため、最も性質の悪いノイズとされてきた。しかしながら、脳機能画像法実験では、被験者に運動課題や刺激に対する反応を課することが多く、課題関連性の残余体動効果は不可避であるため、その補正法の確立が切望されていた。その要請に答えた本論文の研究成果は、fMRI 脳機能画像法実験において大変重要な意味がある。

2. 独立成分分析法 (Independent Component Analysis, 以下 ICA) による課題関連性残余体動効果成分の分離。

従来の時系列解析法に基づく補正方法では、脳活動と課題関連性体動による信号波形を区別することの出来ない点を、具体的に被験者を用いたシミュレーション実験によって明らかにし、それを克服するためには、脳活動と残余体動効果の空間的分布の独立性に基づいて分離することができる ICA の利用が適切であることを示した。

3. 独立成分波形への時系列診断法の適用による体動効果成分の検出。

これまで ICA が、残余体動効果を含むノイズ処理に積極的に用いられなかった理由として、分離された独立成分からノイズに関係する成分を除去するための客観的かつ定量的な指標が存在しなかったことが挙げられる。本論文ではそれを、独立成分波形への時系列診断法の適用で解決した。シミュレーション実験と体動効果に関する先行研究の調査から、課題関連性残余体動効果に関連した独立成分波形では、課題・安静条件間での分散不均一性が破綻していることを見出し、したがって時系列分散不均一性に関する診断法を独立成分波形に適用すれば、客観的かつ定量的にノイズ関連性の成分を選択的に除去できることを示した。

以上の3点に加えて、本論文では、提案する補正方法の有効性及び従来の補正方法との比較を、信号検出理論に基づくシミュレーション実験によって定量的に確認することを行った。いくつかのシミュレーション実験によって、従来の補正方法よりはるかに優れた信号補正ができることが確認された。今後、世界中の fMRI 研究者は、このようなノイズ補正の信号検出理論に基づいたデータ補正をすることが必要になると思われる。

論文審査の結果の要旨

20世紀後半、我々はヒトの脳活動を十分な時空間解像度で調べることの出来る強力な手法を手に入れた。機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) は、ミリ秒オーダーで測定が可能な脳波 (Electroencephalography: EEG), 脳磁図 (Magnetoencephalography: MEG) に比べると時間解像度の点で劣るものの、秒の単位で脳活動を捉えることができ、その優れた空間解像度は、同じ脳血流動態を捉える方法である PET (Positron Emission Tomography) をはるかに凌いでいる。非侵襲性の高さも相まって、近年では多くの脳機能画像研究が、fMRI によって行われている。

本博士論文は、2章からなる。第1章では、現在の fMRI を用いた脳機能画像実験法の概略を計測と原理と解析の側面から概説した。第1節では磁気共鳴画像 (MRI) の原理を説明した。第2節では、脳活動に伴う血流動態変化とその MRI による計測に関して説明した。第3節では、現在の標準的な fMRI データ解析法に関して説明した。第4節及び第5節では、本論文における中心的課題である体動補正法について、その現状と限界について言及した。第2章では、本論文が提案する独立成分分析法及び時系列分散不均一性に着目した残余体動効果補正法を紹介した。

fMRI は、ヒト脳科学研究に革命をもたらしたといえるが、その原理や解析法は発展途上であり、現在、方法論的分野における基礎研究と応用研究としての脳イメージング神経科学研究とが同時に進行している状況である。これは、ある意味危険な状況あり、方法論的研究の導き出す結論によっては、これまでの脳イメージング神経科学の知見が覆される可能性も否定できない。ここにおいて、fMRI 方法論の整備の意義がある。本論文では、fMRI 方法論における解析分野に着目し、より正確な信号検出を実現するためのノイズ処理方法の構築を目標とした。

fMRI では、脳活動に伴う微弱な MR 信号変化 (Blood Oxygenation Level Dependent 信号) を検出する。信号変化量は数%以下であり、他の生理的・物理的要因によるノイズに容易に埋もれてしまう。中でも、被験者の体動は、fMRI を含む脳機能画像研究において、最も深刻なノイズ源とされている。例えば、fMRI において、画像の位置のずれによる信号変化は数%から数十%に達する。通常 fMRI 実験では、実験前の被験者への指示や、それに加えてベルトやバイト・バーによる頭部の固定によって体動を軽減する努力がなされているが、完全に体動を無くすることは不可能である。そこで、画像収集後に体動の影響を取り除く画像処理的な体動補正方法が考案され、現在では、データを統計処理する前に必ず適用するのが慣例である。ところが近年、このような体動補正法を適用した後のデータにおいてもかなりの体動関連性の変動が残っていることが分かった。いわゆる残余体動関連成分は、脳活動検出の感度を低下させるため、さらに何らかの補正方法によって取り除くことが望ましい。この要請を受けて、幾つかの補正方法が提案されたが、そこに第2の問題が提起された。それは、体動が被験者の遂行する課題に伴って生じる場合、例えば、運動課題や被験者に刺激に対する反応を求める場合に生じる問題である。このような課題遂行と同期した体動の時系列的変化は、課題による脳活動の時系列変化に類似するため、残余体動補正の手続きによって、体動による偽活動のみならず真の脳活動も除去されてしまう。現在、課題関連性の残余体動効果に対する根本的な補正方法は見つかっていない。

そこで本論文では、課題関連性残余体動効果の補正へも適用可能な新しい方法論の構築を行った。まず残余体動効果の時空間的な特徴を調べ、脳活動による信号と体動によるノイズを識別するための解析方法として独立成分分析法が相応しいこ

とを見出した。脳活動由来の信号成分と課題関連性の体動による信号成分は、時系列波形においては類似しているが、その空間的分布に関しては、発生機構の違いによる差異が予想される。独立成分分析法は、そのような空間的に異なる分布を持つ成分を統計的独立性に基づいて分解することができる。次に分解された独立成分データから、課題関連性の残余体動効果に関係のある成分を選択的に除去するために、独立成分波形に対する時系列データ診断法による選別を行うことを考案した。課題関連性の残余体動は、課題遂行時と安静間で信号分散が著しく異なるため、時系列分散不均一に関する診断法が適切であると判断した。本補正法の有効性を確かめるために撮像中に課題関連性体動を人工的に発生させるシミュレーション実験を行った。その結果、これまでの方法と比較して、脳活動による信号の損失を出来るだけ抑え、課題関連性の体動による偽活動を減少させることに成功した。

以上、本論文は、fMRIにおける体動補正法の方法論を中心に、その原理から解析法までを詳細にわたり論じている。第1章そのものは新しい知見を含んでいるわけではないが、解説記事として読んでも面白い内容になっており、この部分も将来出版されることになるだろう。さらに、本論文が新たに提唱した体動雑音補正法は、今後、脳機能画像実験におけるノイズ処理の一翼を担い、そのデータの信頼性向上に大きく貢献するであろう。この第2章は既に欧米の専門雑誌に掲載されることが決まっており、今後体動雑音補正法は世界中で使われることになるだろう。本申請者は博士後期課程在学中に、多くの人たちと共同研究を行っており、それらの論文における貢献度は非常に高い。

よって本論文は、博士（人間・環境学）の学位論文として価値のあるものと認める。また、平成17年2月16日、論文内容とそれに関連した事項について諮問を行った結果、合格と認めた。