00：00：00

林：よろしくお願いします。私は国際脳のMRIのデータを解析する担当として関わらせていただいています。解析後の結果を見た後、レトロスペクティブに画質がどうであったか、それから偶発所見がどのように影響するのか、安静時機能結合のネットワークにどのような結果を来しているのかなどの観点でお話ししたいと思います。

　そもそもMRI装置が研究用の分野に使われるようになって、もう30年近くになります。小川先生がBOLD効果を発見されたのが1990年ですので、ちょうど30年になります。それによって人の脳機能の解明が格段に進みました。ですけれども、この数年間に、残念なことですが、機能的MRI論文で、欠陥があるのではないかと主張する論文が幾つか多数出ています。特にコロナになってからも『nature』の論文に出ましたが、機能的MRI画像のデータセットを世界中の70施設の研究室に配って、解析をそれぞれのやり方で行ってくださいと。それで返ってきた結果をまとめたものがこの論文に出ています。非常にまちまちな結果が出ていて、そうしたreproducibilityの点でも懸念があるのではないかとおっしゃっていて、それだけで『nature』に載ったということです。そうした状況もある中で、MRIが本当に科学的な観察道具なのかが問われている時代になってきていると考えていただいていいと思います。

　とはいうものの、今のこうした話は過去30年の歴史を振り返っての話になります。もう少し短いスパンで見て、MRIの特に撮影技術、それから解析技術についてはこの10年近くで非常に進化しています。非常に成熟期に近づいてきていると言っていいと思います。やはり非侵襲で人の脳を可視化できるツールとしては、ほぼ唯一の画像法ないしは測定器ではないかと、皆さんは当然期待されます。科学的に脳のメカニズムを探るというアプローチだけではなく、これからは精神神経疾患の自動診断であったり、治療方法への開発にも貢献できることが期待される状況であると思います。それが国際脳での大きなミッションでもあるということです。

　ただ、まだMRI装置が計測器として完全に確立したといえる状況ではありません。やはりMRI装置は病院における疾患の診断のために使われる診断機であって、研究用の機器という意味での位置付けではありません。そのために、そうしたMRI装置をおつくりになるメーカーの方々の協力だけではなく、研究を行うないしはMRI撮像技術であったり、解析技術を開発する研究者であったり、技術者の協力が非常に必要であります。それからデータの共有であったり、データベース化といった研究を支援する方々の努力や協力も非常に必要であるということです。

00：04：51

それから、神谷先生のお話にあったようなIFの診断にしてもそうですが、医療的な観点からの視点と違うことが今日のお話でもよく分かりました。最終的に、IFがどのように研究成果と関わってくるかが今後の課題にもなってくると思います。そうしたいろいろな分野の先生方や皆さんの協力が必要であると考えています。

　最初に、MRIの撮影と解析が国際脳の中でどのようにして行われているかをお話ししていきたいと思います。その後に画像の性能がどのように確保されるべきか、それから実際のQCに関するレポートがどのように作られているかをお話ししたいと思います。まず、大きく分けて、国際脳の中のMRIは、構造のMRIと機能のMRIが最低限必要なセットとして策定されています。オプションとしては拡散強調画像の撮影であったり、ASLの撮影であったりのような撮影も含まれますが、今日のお話は構造のMRIと機能MRIの最低限の必要項目となっている撮像方法についてお話しさせていただきます。

　構造MRIの撮影ですが、基本的には、これまでの歴史的な構造MRIの撮像方法に比べると、非常に高解像度でクオリティーの高い画像を撮ることを主眼につくられています。すなわち一般的には1ミリメートル程度の解像度で撮影されてきた構造MRIを、国際脳の中では0.8ミリメートルの解像度と設定し、撮影されています。なぜ0.8ミリメートルの解像度に設定したかは根拠があります。これは人の脳の大脳皮質の厚さを測定すると、大体平均が2.6ミリメートルの厚さになります。非常に薄っぺらい大脳皮質の厚さの機能であったり、その構造を正確に捉えたいということのためにこのような解像度が設定されています。平均値が2.6ミリメートルなのですが、一番薄い場所が後頭葉で、後頭葉が大体1.6ミリメートル程度の厚さになっています。そうした意味で、一番薄い後頭葉の1.6ミリメートルの皮質厚の部分に、最低でも2つの画素が入るぐらいまでにはしたいとの意図の下に0.8ミリメートルの解像度が決定されました。そして、できる限り低解像によって画素がぼけて、皮質の境界が見えなくなることを避けるために、このような設定にされたとのことです。

　それから、撮影方法に関する細かい点を他に挙げると、脂肪抑制の機能を入れる形で撮影します。これは大脳皮質を正確に抽出するために脂肪の信号を除去するには、このような機能を入れて行うことが有用であることが分かっています。これはHCP、米国のHuman Connectome Projectでもそのような設定がされて、それに基づいた知見から国際脳のプロトコル（HARP）においても、その機能が使われていることになっています。

　あとは画像の均一性を上げるためのPreScan Normalization、後ほどまたお話ししますが、これも設定をオンにした状態にして撮影することになっています。同じ解像度にてT1強調画像とT2強調画像を両方撮影することになっています。これが、今、画像の一つを示しますけれども、非常にスライス数も多いので、データ量としても非常に大きくなっています。

00：09：52

こうしたT1・T2強調画像を用いて、それらのデータはXNATとしてATRの田中先生のところに集まってきます。そして、XNATからAmazonのS3という高速に転送するシステムを用いてデータを理研に送っていただいて、理研で解析する体制ができています。

　前処置の解析で大まかにやっている内容としては、非常にこれは大ざっぱに書いてまとめたものですが、T1・T2の強調画像を位置合わせします。要するに、お互いのT1とT2同士の位置合わせだけではなくて、T1強調画像を使って、テンプレートであるモントリオール神経研究所が作った人の脳のテンプレートに位置合わせをするようなことも行います。それから、T1とT2の2つの画像を使って、画像の均一性を補正するような処置を行ったりします。先ほどからお話ししていますような大脳皮質を抽出するないしはその表面を再構成するような処置も行っています。最終的にT1とT2の画像からMyelinのマップを作成しますが、恐らくこれは、今度の疾患の診断ないしは機能との関連性についても有用なマップになるのではないかと期待されています。

　2にこうした前処置の解析を行った後の皮質表面の画像が表示されていますが、白黒に表示されている色は脳溝の深さを表しているものです。明るいところが脳溝のトップ、脳回のトップの場所、暗いところが脳溝の一番谷の部分になります。単位がミリメートルになっています。上に表示されているのが大脳皮質の形をそのままに表示するAnatomical surfaceと呼ばれるものですが、特にPial surfaceは大脳皮質の外側の境界面を表示することになっています。ですので、実際に目で見ている脳の形をそのまま見ているような表示になっています。ですから、そのような形ですと、脳溝の中が一体どのようになっているかが全く見えませんので、コンピューター的に大脳皮質の表面を膨らませるような操作をします。そうすると、下にあるように、膨らんだ形で脳溝の中の値も表示されることになります。

　このカラーのマップは、大脳皮質の厚さをカラーの値にして表示したものです。これも同じように、上のPial surfaceの表示においては脳溝の中が見えにくいことになりますが、下のように膨らませたような画像にすると、ちょうど体性感覚野の部分だけが非常に薄っぺらいことが分かります。内側部分を表示していませんが、例えば視覚野の一次感覚野の部分については非常に薄くなるような結果になります。

　それからMyelinのマップですが、これはT1とT2を割り算することによって生成されるコントラストです。このコントラストは非常に傑出した特徴のある大脳皮質の分布を示しています。一次運動野、一次感覚野、聴覚野、知覚野、それからMT野といった場所が非常に高くなることが知られています。これも同じくAnatomicalなsurfaceでは脳溝の中が非常に分かりにくいのですが、大脳皮質を膨らませて表示することによって、非常にその分布が見やすくなるような結果になります。

　こうした結果が正確に計算されているのかどうか、一つ一つ確認する作業が中心のプロセスだろうと考えます。Myelinのマップを計算するには非常に繊細な画像のノイズを補正するプロセスが必要になります。それらについて全て理解していただく必要はないのですが、大ざっぱにどのようなことが行われているかをご説明します。

00：15：00

　最初に、撮影の段階でPreScan Normalizeの機能をオンにして撮影することを先ほどお話ししました。これは何のためにやっているかというと、MRIの撮影装置の感度補正を行うことをやっています。画像を見ていただくのが一番早いのですが、これは例えばT1の強調画像で、感度補正をしないで撮影した場合の脳の画像です。この画像だけを見ていただくと少し分かりにくいかもしれませんが、よく見ていただくと、脳の表面に近い場所、外側に近い場所は信号が比較的高く、中心に近い部分は信号がやや低めになっているようなことが分かると思います。これを実際に解析の処理によって、感度補正のマップを撮影段階で行います。そうすると、こうした感度マップが生成されます。カラーで示す部分です。感度マップを使って、大本の画像に対して割り算することによってこのような感度補正された画像が生成されることになります。左の画像に比べると、中心部分が比較的持ち上がった形です。明るくなって観察されることが分かると思います。大体通常は、医学的な診断を行う場合にも、感度補正は行った上の画像を使って診断されると思います。

　少し注意すべきなのは、感度補正の機能はなかなか設定どおりにワークしないことが実際に起きてしまいます。これはプロトコルをMRI装置に導入する際の、シーメンス社製のMRIの特性といいますか、一種のバグだろうと考えています。実際の撮影で、設定していたとおりのPreScan Normalizeが入った状態にならない状態で撮影されてしまうことが時々起きてしまいます。そうしたプロトコルを確実にインストールないしは導入するプロセスも、国際脳の中でも十分周知してつくってきたところです。

　このように感度補正を行った後に、さらにまだ他にも不均一性の問題があります。それはB1の送信側の不均一性の問題です。B1とは、皆さんもご存じかと思いますが、ラジオ波です。MRI装置では3テスラという静磁場の中にラジオ波を送信して、被験者さんの頭部の中に浸透したラジオ波がいったん吸収されて、また外に出てきたラジオ波を外からキャッチすることによって画像化することができますが、ラジオ波の浸透が頭部の中で均一に起きないことが知られています。特に静磁場の強度であったり、ラジオ波の照射の均一性そのものが不均一であったり、生体内における吸収度合いであったり、それから頭部の形状、大きさないしは位置によっても吸収度合いが変わってくることが知られています。

　そのような意味で、そうしたB1の浸透性の具合によってまた画像の不均一性が発生します。先ほどの画像では少しそれが分かりにくかったかもしれません。PreScan Normalizeの補正を行った画像で十分見やすくなって、きれいになったと思われるような画像ですが、これをT1とT2の画像2つを使ったB1の送信のほうの不均一性を補正するアルゴリズムを用いると、中心部分が持ち上がり過ぎてしまっているなどの不均一性が出てきます。

00：20：04

これはB1の吸収マップを撮影してもこのような結果が得られます。どうしても頭部の中心部分にB1が最も浸透するように装置が設計されていることもありますので、中心部分が高めになってしまうということが起きてしまっています。これをT1とT2の画像2つを使って掛け算画像を作ることで、その掛け算の画像がB1のトランスミッション側のマップに近い画像を算出することが経験的に分かっています。それを用いてさらに補正することを行うと、脳の中の深部と表面が非常に均一性高く、コントラストが高い画像が生成されることが分かると思います。2番目と3番目の違いは非常にマイナーですが、よく見ていただくと、大脳の深部にある線条体の尾状核や被殻といったところのコントラストが、右の画像では見やすくなっていることが分かると思います。

　こうした画像の均一性は画像を解析する上で非常に重要です。特に脳をparcellationする、分画化する、大脳皮質と角質を分ける場合には、基本的には画像の信号値の高さに基づいて高い場所と低い場所と分けるのが最も簡単なアプローチになります。自動的な分画化の精度を上げる上でも、あらかじめこうした均一性補正をするのは非常に重要なプロセスになっています。

　今のような均一性の補正で十分かといいますと、それではまだ完璧にはできていないところが実はあります。これはまだ研究段階でありますけれども、ほぼ技術的には整ってきたところで、もうすぐ公開にも至るだろうと思っています。先ほどのB1のトランスミッションの均一性補正だけでは、T1とT2を使った補正だけでは完全には取り切れていないところがあります。そのためにさらに均一性を取ります。特にどういった不均一性があるかというと、これはACPのデータをお見せしていますが、右と左の半休の左右差が著明に見えます。これがオリジナルのMyelinの右の半休で、少しだけ左が高いのが見えると思います。実際に左右比を取ってみると、3番目にあるように左の前頭葉のほうが信号が高くなっています。それから右の後頭葉のほうが信号が左に対して高くなっているような傾向が見えてきます。こうしたMyelinの左右差があることは、バイオロジカルではここまでの大きな差は想定できないわけで、基本的には左右差がないものであることを前提として、左右差を除去するアルゴリズムが開発されています。

　一方で、バイオロジカルに左右差がもしかしてあるかもしれないとの可能性も、もちろんはらんでいます。例えば言語野などは機能の左右差が顕著ですが、Myelinについても、言語野の左右差が今後焦点に当たってくることもあると思います。そうしたものは解析可能な状態として、測定側のバイアスだけを除去するとのアプローチの下にこの技術がつくられてきたということがあります。最終的にこのような形で、左右差はほとんどなくなったという状況になります。しかし、バイオロジカルには、若干ですが、運動野の部分に左右差は残っていますし、IPSの部分、それからMP野の部分にも局所的にはどうも左右差が本当にありそうだとの結果も出せることが分かってきています。今後こうした解析技術も、国際脳の中でも採り入れてやっていくことになるだろうと思っています。

00：24：55

　今のようなMyelinを正しく構築するためには、大脳皮質の表面の再構成そのものを正確に行うことが必要になります。均一性補正を徹底的に行った後にFreeSurferを用いて、大脳皮質の外側の表面と内側の表面の部分の境界部分を自動抽出することを行います。これには均一性の補正が非常に重要だと先ほどお伝えしたとおりですが、FreeSurferの中でも均一性の補正を再三繰り返して行うことにより分画化の精度を上げ、それによってsurfaceを抽出することを行っています。

　これまでFreeSurferは人の脳を自動分析する技術であったのですが、それをさらに他の動物にも使えるようなものとして汎化する技術もだんだんと育ってきました。これによって種を超えて脳を分析する技術が整ってきたという意味では、神経生物学の汎化した道具として今後使える可能性を秘めているのではないかと考えています。

　他にも前処置の中で行うプロセスとして、人の脳の個人間の位置合わせを行うと先ほどお話ししました。位置合わせの問題についても、非常に難しい問題点が1つあります。それはこれまでの長い歴史の中で、SPMやFSL等のソフトウエアパッケージの中で、位置合わせソフトは非常に重要な技術として使われてきています。しかし、位置合わせの技術そのものは本質的な問題として完全な正解がないことが1つの問題点で、すなわち数学的に一義の解として求まるものではない技術をつくっているということです。そこに必要な前提としては、生物学的にあり得るような位置合わせをすることが望まれます。逆にいえば、生物学的にあり得ない位置合わせはできるだけしないような技術を開発する必要があります。これはなかなか工学の技術者だけでも解決できない問題であります。

　例えば、当然ですが、位置合わせをすることにより、左の脳と右の脳が入れ替わることが起きては駄目なのです。例えば脳回が、脳のトップの部分を脳溝の中に引っ込めてしまったり、裏返ってしまったり、折り返しのようなことが起きてはいけません。ある程度生物学的にあり得る範囲内での位置合わせがどうしても必要になります。それを位置合わせのソフトウエアに教えることは、なかなか非常に難しいとの問題をはらんでいます。

　そうした意味で生物学的にあり得る位置合わせを行うためには、いろいろな脳の構造であったり、機能であったり、連絡性であったり、大脳皮質の相対位置であったりといった複数の情報が全て保たれた形で、お互いの脳の形や機能を位置合わせすることが一番望ましいのではないかと考えられています。そうした意味での対策としては、複数の画像を使って、モダリティーの画像を使って位置合わせを行う技術が望まれています。それが現実的に可能になっているのは大脳皮質の表面上での位置合わせです。2次元のデータに対して脳の構造や機能両面を使って、複数のモダリティーで位置合わせする技術が国際脳の前処置のパイプラインの中でも使われています。

　それから3次元の位置合わせにおいても、これは現在FSLを中心にして開発されているものですが、拡散強調画像とT1強調画像を両方使ったマルチモーダルの位置合わせの技術が現実に可能になりつつある状況に来ています。

00：30：05

また一方で、位置合わせがあり得ないことをやっているかどうかという指標を常にチェックしていくことも重要です。あり得ない位置合わせをしているかどうかの1つの指標として有用なのは、位置合わせのときに算出されるひずみが有用になります。そのひずみのマップを見て、あまりにもひどいひずみを生じていれば、これはあり得ないだろうといった考え方が向けられると思います。

　例えば大まかな基準としては、ある特定のエリアが2倍以上大きくなったり、ないしは2分の1以下に小さく縮められたりなどのような範囲を超えたひずみが起きた場合は、これはあり得ないことをやっているのではないかという基準として考えていただいたらいいのではないかと思います。また、位置合わせの問題には、アルゴリズムの中でどのように位置合わせをあまりし過ぎないか、どのようにないしは正確に位置合わせするか、間を取った、バランスを取ったコントロールは非常に難しいのです。そのコントロールの方法はRegularizationと呼ばれます。Regularizationの方法そのものもまだ十分に最適化されていない段階だと思っていますので、こうしたものが今後も開発が必要であろうと思います。

　Myelinのマップです。先ほどもお話ししましたが、一次運動感覚野を中心として、非常に高いMyelinのコントラストが得られることが分かってきています。このようなエリア2、エリア3bと4、FEF、それから聴覚野のA1、MT野、IPS、それから前頭葉の腹側面に47mという領域がありますが、こうした場所がMyelinが高いことは過去の組織学的な検討でも実証されています。そうした意味でも、解剖学の知見と対応する知見がMRIの技術によって得られることが分かってきているといえるのではないかと思います。

　こうしたMyelinもQC的な観点から見ると、時々おかしな結果を出します。例えば大脳皮質の表面が正確に推定されない場合、Myelinの値もおかしくなり、大脳皮質の厚さのマップもおかしくなります。上段にそうした例をお示ししますが、島皮質の部分の大脳皮質の抽出が正確に行われていないのです。ちょうど被殻の外側の部分にまで皮質表面が落ち込んでしまっている状況が起きているために、Myelinの大脳皮質では穴が空いているような状態になってしまっています。こうした再構成エラーも技術開発によって補正できることも分かってきました。これは京都大学の大井先生や田中先生とも開発中のもので、これらも国際脳の中でも、開発した技術として今後もつくられていくであろうと考えています。

　これまで構造のMRIについてのお話をメインにしてきましたが、機能的MRIのお話に移ります。機能的MRIは最初にお話ししましたように、再現性があるのかとの問題が非常に突き付けられている技術でもあります。まだ国際脳の中でも、技術開発を含めてやらないといけないことがあるだろうと思います。なぜ再現性が機能的MRIで悪いかという原因を端的にいうと、そもそも機能的MRIのコントラストは、神経の活動を100％表すようなコントラストを示しているわけではないことが大本の原因になっています。すなわち信号のダイナミックな変化を分析することで脳の活動ではないかということを推測しますが、実際の機能的MRIの信号変動のうち、神経活動に基づいた変動がどの程度あるかを分析すると、約6％しかないことも分かっています。

00：35：12

　6％以外のものは何かというと、関心のない変動で、すなわちノイズです。ノイズの中には生理学的なノイズで、例えばこれは呼吸による信号の変動であったり、心拍による信号の変動であったりもあります。それから構造のノイズで、中には被験者の動きも含めたノイズも含まれていますが、被験者の動きだけではなく、脳脊髄液の動きであったり、脳、それから拍動による動きであったり、それに伴う信号の変化であったりも含まれます。それから、一番多いノイズはランダムなノイズと呼ばれます。約半分程度ではランダムノイズが含まれていることによって、実際に見たい信号の割合が非常に少なくなるようなことになっています。

　ですから、前処置の解析過程でも、こうしたノイズをできるだけ除去するプロセスが一つ一つ丁寧に行われることが必要になります。functional MRIの撮影そのものがこれまでのACPのプロトコルに準じたものになりますが、HARPとCRHDでそれぞれ解像度が少し違います。HARPは2.4ミリメートル、CRHDは2.0ミリメートルの解像度です。時間分解能は0.8秒と非常に早い分解能で撮影される状況です。最低でも10分を取りましょうと行われていますが、撮影可能なご施設においては20分ないしは30分、できれば30分取っていただきたいとお願いしているところです。

　また、10分間の撮影の中でも、撮影方法において位相方向の設定があります。位相方向の設定を変えると何が変わるかは、画像を見ていただいたら分かります。このように左の場合には後ろから前と、これはPAといいますが、後ろから前の位相方向に設定した場合はこのような脳画像が撮れます。前から後ろに位相方向を設定した場合にはAPといいますが、その場合は右のような画像になります。これは同じ被験者の脳ですが、少し前後方向にひずみ方が違うのが見て分かると思います。このように、位相方向を逆にして、対抗した位相方向の画像を2つ撮ることによって、この方のデータをくまなく全脳にわたって撮るというアプローチで撮影しています。

　当然ですが、こうしたひずみ補正もやはり前処置の過程で必要なのです。そのためには、ひずみの原因となる静磁場の均一性、B0が静磁場のことをいいますが、静磁場が不均一になっていることによって、このようなひずみを生じます。そのために静磁場をデータとして撮影することを行って、そのデータを合わせることによってひずみを補正するようなことを行います。そのような意味で、前処置の解析の中ではひずみを取ることが非常に重視され、先ほどデータ収集したB0のデータを用いて位置合わせを、ひずみ補正を行います。ひずみ補正した結果が一番右のところに出てきますが、ひずみ補正した結果は元の解剖画像のT1画像とも非常によくマッチした構造ないしは形になっていることが分かると思います。

　こうしたひずみ補正だけではなく、他にもfunctional MRIの撮影中に頭が動いたりということが問題になってきますので、数学的な動き補正を行うとして線形の位置合わせを行って、動き補正を行うこともします。それからT1画像との位置合わせや皮質へのマッピング、さらにアーチファクトを軽減する処置も行い、最終的に機能的なネットワークを用いて、皮質表面上の位置合わせを行います。これは最初にお話ししましたマルチモーダルなデータを使って位置合わせをするような技術になります。それを当てはめることによって、非常に個人間でよく標準化されたデータにすることができます。

00：39：58

　こちらはもう飛ばしましょう。functional MRIの動き補正についてですが、異なる画像を位置合わせする、線形の位置合わせをする技術そのものが非常に歴史あるニーズであります。機能的MRI画像でも、そうした線形の位置合わせがずっと行われてきました。そうした古典的な方法だけですと、完全に動きに伴う変動をなくすことができません。

　例えば左の元の画像を、従来の線形の位置合わせだけで動き補正した後の結果を真ん中に動画にしてお示ししています。実際の撮影よりも高速で送っています。10倍ぐらいのスピードで確か送っていると思いますが、ものすごく早いスピードで頭が動いているのが見えますが、実際にはもっとゆっくり動いています。ですから、見て分かるように、通常の位置合わせをしただけですと、真ん中の画像もまだ何か動いているように見えると思います。これは脳の形の全体を位置合わせする処置を行っただけでは、動きに伴う信号の変動が取り切れていないために、まだ頭部が動いているように見えると解釈できると思います。これを今のアプローチでは、後ほどお示ししますが、機械学習の技術を用いて、信号の変動も一緒に取ってしまうようなことを行うことで、ノイズ軽減できるのではないかと考えています。

　こうした動きに伴う信号変動であったり、アーチファクトなどを軽減するための技術は歴史的にもいろいろな方法が提案されてきましたが、古典的なものは周波数帯域でカットします。動きに関する信号の変動は、大体0.2ヘルツ以上の高周波数になりますので、0.2ヘルツ以上ないしは0.1ヘルツ以上の周波数をカットすることによって、アーチファクトを軽減しようというアプローチが古典的には行われてきました。ないしはS/Nをもっと上げることで、画像を意図的に平滑化する処置も行ったりしてきました。

　ところで、こうした方法は弊害もあり、平滑化することによって空間的な位置精度がかえって悪くなることが起きます。それから周波数をカットすることによって、0.1ヘルツや0.2ヘルツ以上でも神経活動に伴う信号変化は実際には存在しています。そうした意味で、神経活動を抽出する点では少し感度が落ちることがあります。ですから、そうした弊害をできる限りなくそうとのことで、最近になって行われているのは、独立成分分析という数学的手法を適用して信号のソースを分離することによって、アーチファクトに分類されるものは除去するというアプローチがされるようになりました。

　国際脳の中でも採用されているのは、ICAに基づいて信号のソースの分類を機械学習によって分類する技術で、解析に使われています。一つ一つのコンポーネントをこのように大脳皮質上にマップして、ないしは断面上にマップして、同時に信号のコンポーネントの時系列の変化を見てグレー変換を行い、周波数帯域での特性を見ます。これらの空間的な分布ないしは時間的な分布を見ることによって、各コンポーネントが神経活動なのか、ないしはそれ以外のノイズなのかを分離することが可能になります。完全にこれを機械に自動的に教えるのは非常に難しいので、最初は一定の数のデータを使って機械に教える、教師付けを行うことが必要になります。教師付けのプロセスも、現在国際脳のデータに合わせて教師付けも行われて、各種精度を上げようと試みられているところです。

00：44：51

　そうした問題をクリアしたとしても、機能的なMRIの再現性に影響を与えるもう一つの問題が、最近になってまたクローズされてきています。これは実際の被験者さんの撮影中における睡眠です。基本的にMRIを撮影している間にだんだん眠ってしまうことはよくあることですが、そうした睡眠をされる被験者さんにおいては、特徴的に出やすい神経由来のコンポーネントがどうやらあるようであることも分かってきました。特に一次運動感覚野と視覚野が最も強いのですが、運動野、それから聴覚野といった場所も併せてそのような分布で活動するコンポーネントが発生していることがACPのデータでも分かっています。ACPのデータは15分の撮影を4回撮影していますが、撮影の後半になればなるほど、こうした一次運動感覚野のコンポーネントの振幅がだんだん高くなっていることが分かっています。これが実際の撮影中においてどんどん眠たくなり、ぼうっとしていることをうかがわせるものではないかということが想定されています。ですから、こうした問題は非常に重要で、撮影段階においても、できる限り睡眠を抑制していただくような撮影方法が今後も必要になってくるのではないかということを示唆します。

　以上のような撮影の方法や解析について、ざっとメインでお話ししました。QCのところはQuality Checkのところが非常に重要な部分なのですが、まだQuality Checkの方法そのものが十分に確立した分野ではないと考えていただいていいのではないかと思います。大まかには、画像を質的に評価するアプローチと量的に評価するアプローチが取れると思います。ですから、こうした方法、アプローチも、研究者の誰もが認めるQuality Check方法であると確立されたものはないと思います。それぞれの施設で、それぞれの撮影の仕方でどのようにクオリティーをチェックするか、従来は各施設任せになってきたところがあります。そうした意味で、標準化をしていくことが国際脳の中でも非常に重要ではないかと考えています。

　質的な評価は画像を見て、視覚的にそれが大丈夫かどうかのような確認をする作業になります。特に画像のアーチファクトがないか、それから被験者の動きがないかが確認の対象になってくると思います。それから量的な評価については、画像の性能に関する数値を全て数値化することによって、それらを多数例によって検討することで統計分布を評価し、その中から特に外れた値を呈する被験者さんを検出して、実際にデータとして使えるかどうかを評価していくことになっていくと思います。

　国際脳の中では、質的な評価は、基本的には各施設の先生方に、単一の被験者ごとに大まかに3段階で、画質として「とても良い」「良い」「悪い」のような3段階評価をお願いしてやっていただくことになってきています。その場合に、前処置の解析後のデータを見ていただくのがよいと考えています。そのための非常に見やすい、表示のしやすいWebブラウザーを用いた画像表示を行う技術をつくってきているところです。

　そして、一方でデータが中央の解析施設に集まってきて、前処置解析を行いますが、そうすると、前処置解析を行った後のデータについても量的なQCに関する定量的な評価を行います。それによって個体差がどの程度あるか、それからクオリティーに関しての評価はどの程度のものか統計調査を行って、必要であれば、装置間ないしはプロトコル間のハーモナイゼーションの技術の開発をしていくことが必要になるだろうと考えています。

00：50：07

　特に質的な評価をするのがまず非常に難しいと思いますが、ある程度の経験が必要になると思います。ですが、一番重要な画像のクオリティーに関係するものは、多くは被験者さんの動きに関わるものです。それに伴って画像がぼやけたり、リング状のアーチファクトを伴ったり、ないしはghostingといいますが、影を伴ったような画像が見られたりすることがあります。中には被験者さんが金属を体内に持っていて、先ほどの神谷先生のお話にありましたが、入れ歯等の金属が入っていますと、当然前頭葉の下部の部分の信号が抜けていったりすることが起きたり、画像がひずんだりすることがあります。そうしたものがないかどうかをチェックいただくのがよいのではないかと考えています。

　それから、最初にお話ししましたように、プロトコルのバグないしは間違いが発生し得ます。PreScan Normalizationの設定が脱落したり、それから機能的MRIの位相方向を逆転して撮るというお話をしましたが、位相方向の設定そのものが、MRI装置側でバグが発生して設定値と違う値に撮ってしまうことが時々発生します。そのようなことが起きていないかどうかの確認も必要になるだろうと思います。細かい画像のアーチファクトの種類に関しては、今日はお話しする時間がありませんので飛ばしますが、MGHがお作りになっているQuality Checkのページは非常に参考になりますので、お使いいただけたらと思います。

　実際画像を見ていく上で、この人は外れているということを見ていきますが、外れた値を呈している画像は、すなわちそれが異常なのかどうかは非常に難しい問題です。特に異常の定義そのものが何かということもありますが、現在の場合では、Quality Checkの過程においては異常イコール撮影と解析がうまくいっていない状況であると考えられます。最終的には、異常かどうかの判断は、これも少し専門的な知識が必要になると思うのですが、基本的には単一の画像だけでは判断し難いです。多くの画像の、ないしは多くのQCに関わる定量値を分析して、その原因が何であったかを追究する過程が必要になるだろうと思います。

　そうした中での統計的なものの見方、データの見方が必要になりますが、統計分布の上でも、これは皆さんもご存じだと思うのですが、いかにデータがばらついていて、いかに外れているかの一つの指標としてボックスプロットで採用されているようなoutlierの定義です。中央値がMedianでQ2といわれますが、Lower quantile（下位四分位）は25パーセンタイルの値でQ1です。それから上位四分位が75パーセンタイルの値となりますが、25パーセンタイルと75パーセンタイルの間の範囲をIQRといいます。IQRを基準にして、Q3から1.5倍のIQRの距離のところより外側にあるものは外れ値としての疑いがあるようなことです。また、3倍のIQRよりもさらに遠いところにある値は極端な外れ値としての疑いが高いと判断されるのが一般的な、統計的な外れ値の考え方になっています。こうした発想に基づいて、今後大規模なデータが集まってきた場合の外れ値の適用が可能になってくると思います。

00：54：53

　もう時間があまりありませんので、前処置後のQC用のレポートについてどのようにまとめているかをお話しします。基本的には、データを閲覧するために非常に簡潔化したいとのことで、Webブラウザーで閲覧を可能にできるようなシステムをつくっています。画像を見るためには、通常特定の表示ソフトを使うのがやはり見やすいのは当然ではあります。しかし、そうした特殊な画像ソフトウエアを使うことそのものが、広く多くの方に画像をチェックいただく仕組みにはなかなかしにくいことがあります。ですので、ブラウザーが一番適当だろうとのことで、そのようなサマリーレポートを作れるようになっています。その中に構造のMRIに関するQCのレポートであったり、機能MRIに関するQCレポートであったりが表示されます。ないしはひずみ補正のためのフィールドマップのQCレポートであったりが表示されます。

　実際の国際脳のCRHDのデータにおけるレポートを少しご提示します。これは非常に撮影中の動きが多かったデータを示します。上段のT1の強調画像に比べて、T2の強調画像は非常に動いていて、画像がぼやけているのがよく分かると思います。ですが、こうした例でも、必須の抽出を、表面解析を行うと、意外と大脳皮質の解析は一見良くなっているように見えます。これは基本的にはFreeSurferの皮質推定がT1強調画像に基づいて推定しますので、T1強調画像がきれいに撮れている限り、皮質の推定はある程度は正確になっているように見えます。緑色のラインはwhite matterのsurfaceで、青色のラインが皮質の外側のPial surfaceに相当します。

　ですが、Myelinのマップを作ると、一番上の行にあるのが被験者さんのMyelin mapですが、2行目にあるグループの平均のMyelin mapに比べて、当該被験者さんのMyelin mapは非常にnoisyなマップになっていることが分かると思います。group averageと比べても、相関性が非常に低くなっています。0.2近くに、非常に低くなっているということは、Myelinが非常におかしくなっています。これはすなわち大脳皮質の推定が一見目で見て良さそうには見えるのですが、やはり正確には行われていないことを示すものであります。

　こうした見方をさらに定量的に行うためには、多数例の定量値を分析していくことが必要になります。これはCRHDの300人のデータをまとめた結果を幾つかご提示します。例えば先ほどの被験者さんのMyelinの大本となっているT1÷T2の画像は、その割り算の値の平均値を算出すると、300人の中でも非常に外れた値を呈していることが分かります。ですから、こうしたプロットから見ても、この被験者さんはどうも外れ値として挙げられることが意外と分かります。これによってさらに原因検索をすることで、何に基づいてこのエラーが起きたかを原因検索すると、この方の場合は非常に動きが多かったことでデータとしては使えないのではないかとの判断に持っていくことができるだろうと考えています。

　機能的MRIは非常に膨大な、多くのQCの定量値が算出されます。ICAに基づいた分析によってノイズが多いか少ないか、それから信号が多いか少ないかのようなことが算出されます。300人の解析によって少し分かってきたことですが、被験者さんの動きが多いと、ICのコンポーネントの総数ないしはノイズのコンポーネントの総数、それからノイズのコンポーネントの振幅が高くなってくることが分かってきました。一方で信号とノイズの比であったり、神経性のコンポーネントの数ないしはランダムのノイズといったものも減る傾向にあることが分かってきました。

01：00：02

また、神経由来のコンポーネントの数が増えると、それに該当する振幅であったり、ノイズに対するコントラストの割合が高くなっているような傾向が分かってきました。ですが、まだこれらの結果からだけでは、どのような人を除外すべきかの判断基準はまだ作られていない段階です。今後もデータ収集に合わせて、そうした分析が行われていくだろうと思っています。

　以上のような内容になります。まだQCに関しての考え方ないしはアプローチが確立したわけではない現状で、MRI装置を測定器として持っていくプロセスが国際脳の中でも必要とされているということでもあります。皆さん方にQCに関する注意を払っていただくお願いをしたいのと、今後さらに性能の高いデータ取りと解析、それからデータのハンドリングに皆さんのご協力をお願いできたらと思っています。

　複数のQCに関するレポートの、午後のためのリソースを公開しています。それ以外にも国際脳のチュートリアルパイプラインで、これは2年前に行った教材をさらにアップデートしましたので、ご自身でHCPパイプラインをやってみたい方は仮想環境も含めて公開しています。それから、質問等があればSlackに投稿いただけるようにしています。この資料はまた後ほど共有します。それぞれURLがリンクされていますので、お渡しします。今日のお話で麻生先生や、他にうちのラボのスタッフの皆さんにもご協力いただき、花川先生、田中先生や小池先生にも協力いただいて話してきました。ありがとうございます。

　ご質問等があれば、ぜひ頂ければと思っています。

小池：では、小池から最初に質問させていただければと思います。Myelin mapがT1とT2を両方重ね合わせるので、QCをするには最初に見ておいたほうがいいのかという話が、林先生とディスカッションさせてもらった上であると思います。一方先ほどの軽度のアーチファクトは、この例でも、T1強調画像でも軽いアーチファクトがあると思いますが、また午後に詳細に見てもらうと分かるのですが、ある程度は許容できてしまうところもあるようです。それは恐らく解析技術が向上すると、少々のアーチファクトは補正されてしまって、それはいい面でもあると思いますが、その辺りの兼ね合いといいますか。この例はすごくひどい例なので、明らかにおかしくなってしまうと思いますが、どこまでであれば、見かけ上はある程度許容できるのですが、実際はこの辺りはやはり気になってしまうというのは。感覚的な部分になってしまうと思いますが、やっていらっしゃって、どのような印象を持たれているかということなのですが。

林：その辺りは一番難しい問題です。少なくとも幾つまでであれば絶対大丈夫だというラインは言いやすいと思います。例えばMyelinのマップで類似度は幾つ以上であったり、それからSurface defectのスコアを、今、作ったりしていて、これも有用だと思いますが、surfaceに穴が空いていた場合にこの値が幾つ以上になると駄目だなどです。それからS/Nの値であったり、T1とT2の元の画像の信号値が大体S/Nに関係しますが、信号値が大きく外れると、幾つ以上になると使えないなど、明確に異常値を呈するようなデータとして使えないとの線引きはまずできると思います。

01：05：05

しかし、今、小池先生がおっしゃったような少しだけアーチファクトがあったり、T1だけアーチファクトがあったり、T2でも本当に非常にマイナーなアーチファクトがある場合は、こうした定例的な数値を見ているだけでも全く、ほとんど分からないです。それからMyelinのマップを見ても本当に分からない場合は多いです。

　ですから、そうした非常にマイナーなアーチファクトも含めて除去しないといけないかということは、データを見る限りは思えないです。ですから、それは使ってもいいのではないかと基本的には思っています。それこそが、今後膨大なデータが集まってきてからの解析対象になるのではないかと思っています。マイナーなアーチファクトがあった場合に、どの程度疾患の診断精度を下げるか、診断感度を下げるかといったものの分析は、やはり大量のデータがないと、1例について頭を悩ませていても何も答えが出ないのが現実です。僕らが、今、見ているものも数百例程度なので、その程度で見る限りでも、はっきりと明確に使えないのではないかとまでは言えないです。ですから、こうした統計分布で見ているようなoutlierの定義付けで一番疑わしいものを外側から削っていくというアプローチが最初に取るべきスタンスなのではないかと思っています。極端なoutlierである3IQR以上の被験者さんはまず使えないだろうと思っています。

小池：ありがとうございます。他にご質問がある方はいらっしゃいますか。Chatか、Slackか、口頭かなのですが。

　もう一つ、恐らく定量的なスコアリングはもう想定しているのですが、機種間差が出るという、アーチファクトの出方に機種間差があるのは複数のMRIを研究している人は分かると思います。なので、例えばトラベリングサブジェクトのデータなどは、実は皆にじっとしていただいてきれいに撮れているので、ある程度機種間差を補正したり、そもそもexcellentなデータとしてどう定量化のときに参考にするか、あとは年齢層がそれなりにばらけていますので、役に立つかと思ったりするのですが、その辺りはいかがですか。

林：それこそ大きな問題ですよね。まだ機種間差について正確な答えを僕は、今、用意していなかったのですが、例えばT1÷T2の値については恐らく装置間で差が出るだろうと思っています。できる限り国際脳のプロトコルも、こうしたT1の画像とT2の画像の信号値ないしはそれらのコントラストが一致するように細かな条件設定はしてきています。とはいえ、やはり装置ごとの若干の信号値の違いは当然発生し得るので、Myelin mapの定量値に関しては当然差が出てくるだろうと思っています。ですが、例えば脳の中の分布であったり、パターンであったりはまず変わらないだろうと思っていますし、そこの装置間差をいかに吸収するかの方策が、ハーモナイゼーションの技術も併せて今後開発していく対象ではないかと思っています。

01：09：41

　まず、もう少し喫緊の対策としては、先ほど言ったパターンは一緒になるのではないかということが期待されるのですが、今の段階で見ていても、パターンが必ずしもあまり均一になっていない部分があります。ものすごく統計分布がばらついていて、類似性がものすごく落ちている症例が非常に多いのです。こうしたものは、まだ今のところ原因がはっきり何と言えないのですが、恐らく最初のほうでお話しした残留したB1（＋）の成分がこのパターンに影響しているのではないかと思っています。ですから、残留のB1（＋）のバイアスを除去する技術を、できれば国際脳の中でもまず組み合わせて、その上でパターン認識が再現性なくできるようなものにできるのがいいのではないかと思っています。

小池：詳細をありがとうございます。今後の方針と併せて大変参考になりました。他にございますか。よろしいですか。

　では、時間も少し超過しましたので、午前のチュートリアルはこれでおしまいにしたいと思います。

01：11：27