

特集 1 数千オーダーの精神神経疾患脳 MRI データから何がわかるのか？**4. 拡散 MRI を用いた白質微細構造モデリングの発展**

内田 航*

抄録：拡散 MRI は、水分子の拡散現象を利用して脳微細構造を評価する手法であり、種々の精神神経疾患における早期診断や予後予測マーカーとしての有用性が示唆されている。しかし、従来の白質微細構造モデルでは複雑な線維構造を正確に推定できないことが知られている。この問題を克服するために開発された fibre orientation distribution (FOD) は、単一ボクセル内の複数線維方向を分離可能であり、より複雑な線維構造を表現できるモデルとして注目されている。本稿では、拡散 MRI を用いた従来の微細構造推定の概要とその限界、FOD の発展について概説する。また、FOD に基づく白質構造評価手法である fixel-based analysis を紹介し、精神神経疾患における有用性について議論する。Brain/MINDS Beyond を始めとする大規模コホートへの拡散 MRI 定量技術の応用により、精神神経疾患の病態解明や新規バイオマーカー開発が加速されることを期待する。

日本生物学的精神医学会誌 36 (1) : 22-26, 2025

Key words : diffusion MRI, fibre orientation distribution, fixel-based analysis, white matter, microstructure

はじめに

拡散磁気共鳴画像法（拡散 magnetic resonance imaging : 拡散 MRI）は、ボクセル内の水分子の拡散現象を捉え、脳微細構造の特徴を反映した水分子動態を評価できる点で有用な撮像手法のひとつである。臨床的には、急性期脳梗塞において拡散強調像の高信号と見かけの拡散係数（apparent diffusion coefficient : ADC）マップの低信号が、典型的な所見として利用されている。この所見は、急性期脳梗塞の細胞性浮腫に伴う水分子拡散の変化を捉えることによる。一方、近年の技術革新に伴い、MRI 画像上では巨視的な異常所見を伴わない精神神経疾患においても、拡散 MRI 信号値モデルに基づき神経微細構造の変化に対応して変動する定量的なパラメータを推定することで、早期診断やサブタイプ分類、予後予測マーカーとして有用である可能性が示唆されている。本稿では、拡散 MRI の基本原理を概説し、従来の拡散テンソルイメージング（diffusion tensor imaging : DTI）技術の限界を克服する新たな脳白質構造モデリング手法である fibre orientation

distribution (FOD) を紹介する。さらに、この手法を用いた fixel-based analysis (FBA) を示し、疾患応用事例を通じてその有用性を論じる。

1. 拡散 MRI による微細構造推定の基礎

水分子のブラウン運動は自由拡散可能な状況下（脳脊髄液など）では、拡散方向は三次元的に等方性（isotropic）であるが、神経細胞内や細胞周囲の水分子は、主に軸索や髄鞘によって拡散が制限されるため、白質内の線維方向に沿った異方性（anisotropic）を示す。このとき、たとえば軸索損傷や脱髄などにより、単一ボクセル内の神経細胞密度が低下（間質空間が増加）したと仮定すると、正常時の水分子拡散の異方性の程度と比較して、より等方に近づくことは理解に難くないであろう。このような背景から、一般に、拡散 MRI を用いた神経微細構造推定は、数学的なモデルに基づきこれらの細胞の微細な構造変化に関連する水分子異方性の変動を捉えることによる。もっとも古典的な微細構造推定法に、DTI がある。DTI は、単一ボクセル内の

Development of white matter microstructure modeling using diffusion MRI

* 順天堂大学健康データサイエンス学部（〒279-0013 千葉県浦安市日の出 6-8-1）Wataru Uchida : Faculty of Health Data Science, Juntendo University. 6-8-1 Hinode, Urayasu, Chiba 279-0013, Japan

【内田 航 E-mail : w-uchida@juntendo.ac.jp】

3次元水分子拡散を楕円体(テンソル)で表現し、楕円体を構成するベクトルの固有値を用いて白質微細構造を定量化する手法である。しかし、DTIでは1つのボクセルで得られた信号値を1つのテンソルでモデル化するため、単一ボクセル内に crossing fiber, kissing fiber, bending fiber などの2方向以上の線維走行が存在する場合、複数の線維を分離できず、適切に神経微細構造を推定できないという問題が知られている。この問題は、2.4 mmの等方ボクセルで撮像されたMRIデータの場合、脳白質ボクセルのおよそ90%が交差線維を含むことが報告されており³⁾、白質微細構造推定において重要な課題とされてきた。

2. fibre orientation distribution

前節で解説した交差線維の問題を克服するために開発されたのが、線維の配向分布関数として定義されるFODである。FODは拡散MRI信号に対して球面デコンボリューション法(constrained spherical deconvolution: CSD)⁹⁾を適用することで推定され、単一ボクセル内の複数の線維方向を区別することができる技術として注目を集めている。CSD法の考え方は比較的簡潔であり、拡散MRI信号 S を、単一の線維束から得られる信号減衰を表す応答関数(response function)と、線維配向分布関数であるFODとの球面座標系における畳み込みとしてモデル化する。式で表すと、

$$S(\theta, \phi) = R(\theta) \otimes FOD(\theta, \phi)$$

となる。ここで、 $S(\theta, \phi)$ は球面座標系の拡散MRI信号値、 $R(\theta)$ は応答関数、 θ は球面座標系における極角で、垂直方向(z 軸)からの偏角に対応する。 ϕ は球面座標系における方位角であり、 xy 平面上での角度に対応する。 $S(\theta, \phi)$ と $R(\theta)$ は実データから推定されるため、 $FOD(\theta, \phi)$ を解として上式を解くことで、FODを推定することができる。

本稿では、詳細なアルゴリズムは割愛し、CSD法に準拠した基本的なFOD推定手順に触れる。CSD法に基づくFOD推定は、MRtrix3(<https://www.mrtrix.org/>)というMRI画像解析ソフトウェアに実装されている。MRtrix3は無料で公開されているソフトウェアであり、ドキュメントやフォーラムが充実しているため、それらを参照すれば、比較的容易に実装可能である。まず、FOD推定の第1段階として、単一ボクセル内の個々の神経線維束から生じる拡散MRI信号である応答関数をデータ・

ドリブンに推定する。応答関数の推定には、単一方向の線維が存在すると考えられるボクセル(一般には脳梁付近)の拡散MRI信号値が用いられる。応答関数が適切に得られた場合、線維の配向分布関数をFODで表現すると、各ボクセルの拡散MRI信号は応答関数とFODの畳み込み演算で記述される(上式)。このとき、「あるボクセルの拡散信号がそのボクセルに存在するすべての線維から得られる信号の線形和として表現できる」ことが仮定される。この関係性から、CSD法を適用することで、FODを導出することが可能となる。CSD法では単一ボクセル内に複数の交差する線維が存在する場合でも、各線維群を個別にモデル化することが可能である。これにより、FODは従来のDTIに比べて、特に交差線維領域の線維配向推定精度が向上し、交差線維領域における構造的変化をより詳細に捉えることが可能である。

3. fixel-based analysis

ここまで、FODにより単一ボクセル内に交差線維が存在した場合でも個別の線維配向分布を推定できることを示したが、ここではその応用技術のひとつとしてFBAについて概説する。前述のように、精神神経疾患の早期診断や予測を実現するために着目すべきは、神経細胞の微細な構造変化が生じているか否かである。FODは線維配向分布関数であるため、神経細胞の構造的変化に伴って変動する、解釈可能な指標に変換する必要がある。FBAは、FODに基づいて単一ボクセル内で推定された線維束ごとに、白質構造に対応する定量的な値を算出し、全脳白質構造変化を探索的に評価できる手法として近年注目を集めている。FBAの“fixel”とは、“voxel”と同様に単一の格子構造を意味し、FODで分離された各線維配向成分の頂点を抽出することで、線維束群に対応して定義される(図1A)。すなわちFBAでは、線維配向ごとに定義される“fixel”ごとに白質構造定量指標を算出することで、線維束ごとに白質構造の定量的な解釈が可能となる。

FBAで評価可能な定量指標には、線維密度(fibre density: FD)、線維束断面積(fibre-bundle cross-section: FC)、および両者の積で表されるfibre density and bundle cross-section (FDC)の3つの指標がある。FD、FCの低下はそれぞれ軸索損傷や脱髄などに由来する白質線維束の微細な構造変化とその後の巨視的な萎縮に対応するとされている³⁾。図1Bに、FBA定量値の変化に対応する、解剖学的

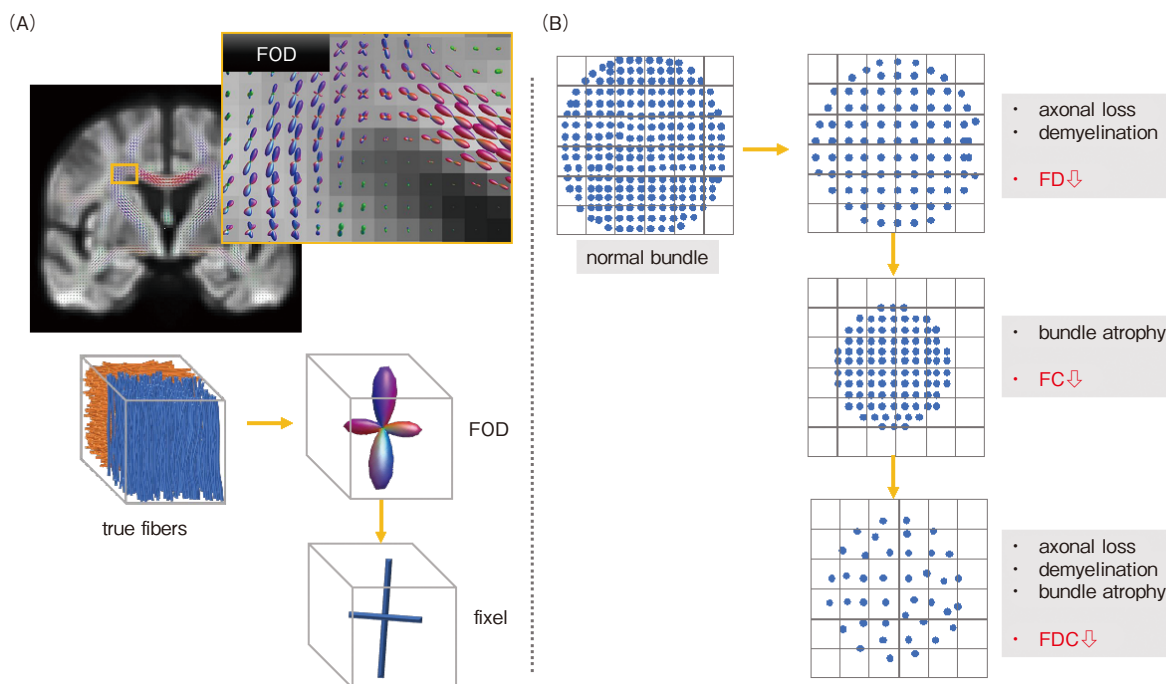


図 1 FBA 評価指標の変化に対応する病理変化

FOD : fibre orientation distribution, FD : fibre density, FC : fibre-bundle cross-section, FDC : fibre density and bundle cross-section

(A) 交差線維領域において推定された FOD と fixel の模式図 (青 : 投射線維, オレンジ : 交連線維を假定)。fixel は推定された FOD ロープの頂点を結ぶことで定義される。(B) 正常線維から軸索損傷・脱髄などに関連する微細な構造変化が生じ, その後の巨視的な萎縮と, その両者が生じたときの神経構造変化, またそのときの FBA 定量値の変化を示した概念図。

変化を示す。一般に, 病的な白質構造の変化は軸索損傷や脱髄などの微細な構造変化に始まり, その後, 巨視的な萎縮が生じると考えられているため, 図 1B に示すとおり, FD と FC の両者を合わせて評価することで, 白質構造の経時的な変化を評価できる可能性が期待されている。FDC は FD と FC の積で表されるため, 線維密度低下とその後の脱落による線維径低下の両者を伴う神経変性において高感度とされている⁸⁾。一方で, 血管原性浮腫の存在下では, 神経細胞間室空間の拡張に関連して単一ボクセル内の軸索密度 (FD) が低下し, 軸索径 (FC) が増加することで, FDC の変化が相殺されるとの議論もあるため, 3つの尺度を総合して解釈することが肝要である。このように, FBA では大脳白質の微細な構造変化と巨視的な変化の両面から評価可能であり, 大脳白質変性の経時的な変化を捉えられる技術として注目を集めている。

4. fixel-based analysis の疾患応用例

FBA の疾患応用研究は 2017 年に提案されて以来, 現在まで活発に行われており, その適応はアルツハ

イマー病⁷⁾, パーキンソン病^{1, 2)}, 多発性硬化症⁵⁾, 統合失調症⁶⁾, 自閉症¹¹⁾ など, 多岐にわたる。本稿では, 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy : PSP) と大脳皮質基底核変性症候群 (corticobasal syndrome : CBS) を対象に FBA を実施した筆者らの検討を挙げる¹⁰⁾。PSP と CBS を呈する大脳皮質基底核変性症は, どちらもタウ蛋白のプリオン様伝播と神経毒性に関連した神経変性を伴う 4 リピードタウオパチーであるが, タウ沈着の分布は臨床症状に関連すると考えられているため, タウ沈着に関連した白質変性パターンの理解は疾患分類や疾患進行のモニタリングに重要である。両疾患を対象に FBA を実施したところ, 図 2B のように, PSP では, 健常群と比較して上小脳脚, 中脳, 運動皮質下白質の FC 低下に加え, 比較的広範な白質路における FD 低下を示した。CBS では大脳白質に比較的広範な FC 低下が観察された。いずれも先行研究で病理学的に変性が認められる白質路に局限しており, この傾向は従来法の DTI 定量値では再現できず, FBA 特有の所見であった。さらに, 前述した FD, FC の解釈と, 病理組織学的研究で提案された各疾患に特徴的なタウ伝播パターン (図 2A)

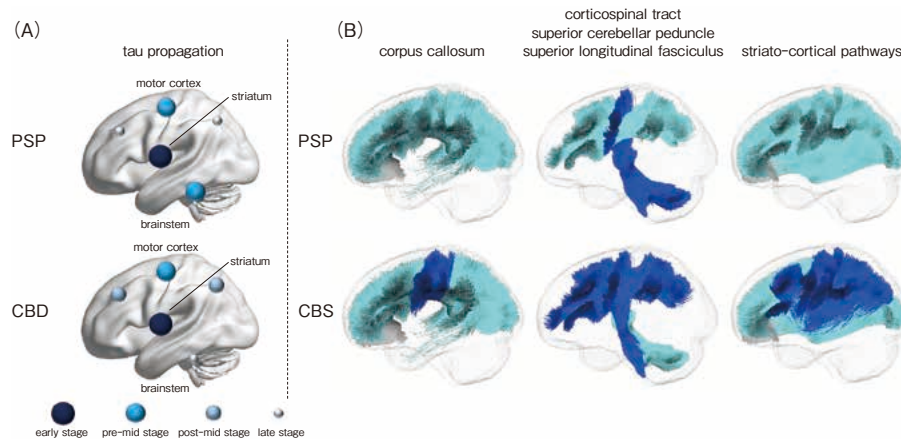


図2 進行性核上性麻痺および大脳皮質基底核変性症におけるタウ伝播の模式図と FBA の結果との対応

PSP : progressive supranuclear palsy, CBD : corticobasal degeneration, CBS : corticobasal syndrome

(A) PSP および大脳皮質基底核変性症の初期から末期までのタウ病理の伝播の模式図。(B) PSP および CBS を対象に FBA を実施し、健常者と比較して統計学的に有意な FBA 指標の低値が観察された白質路 (青: 対数変換後の FC が有意に低値, 水色: 対数変換後の FC に変化がなく, FD または FDC が有意に低値, 灰色: 非有意)。(Uchida W, et al : NPJ Parkinsons Dis, 9 : 122, 2023¹⁰⁾ より改変して引用)

を鑑みると、タウの沈着が早期に発現する領域に対応する白質路においては比較的重篤な神経変性 (巨視的萎縮)、比較の後期にタウが沈着する領域においては比較的微細な神経変性 (軸索損傷, 脱髄など) が生じていると考えられ、タウの伝播に対応する経時的な白質構造変化を捉えた可能性が示唆された。

このように、FBA による白質微細構造および巨視的構造変化の両者を評価することで、精神神経疾患の病態解明や、より頑健なバイオマーカー開発に寄与することが期待される。しかし、未だこれらの検討は小規模から中規模のコホート研究に留まっており、大規模コホートを対象とした検討による頑健な知見は不十分である。Brain/MINDS Beyond human brain MRI プロジェクト⁴⁾を始めとする大規模コホートによる疾患応用研究の実施により、精神神経疾患の病態解明および新たなバイオマーカー開発が加速することを期待する。

おわりに

本稿では、精神神経疾患の病態解明やバイオマーカー開発のため注目を集めている、拡散 MRI 解析手法から新たな線維配向分布関数として提案されている FOD、その応用として白質微細構造推定手法である FBA について概説した。これらの拡散 MRI 解析手法は crossing fiber や kissing fiber の影響を排除できる新たな手法であり、大規模コホートに拡張した疾患応用を通じて、今後さらなる臨床展開が期待される。

倫理的配慮

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。

利益相反

開示すべき利益相反は存在しない。

文献

- 1) Andica C, Kamagata K, Saito Y, et al (2021) Fiber-specific white matter alterations in early-stage tremor-dominant Parkinson's disease. NPJ Parkinsons Dis, 7 : 51.
- 2) Andica C, Kamagata K, Uchida W, et al (2023) Fiber-specific white matter alterations in Parkinson's disease patients with GBA gene mutations. Mov Disord, 38 : 2019-2030.
- 3) Jeurissen B, Leemans A, Tournier JD, et al (2013) Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging. Hum Brain Mapp, 34 : 2747-2766.
- 4) Koike S, Tanaka SC, Okada T, et al (2021) Brain/MINDS beyond human brain MRI project : a protocol for multi-level harmonization across brain disorders throughout the lifespan. Neuroimage Clin, 30 : 102600.
- 5) Koubiyr I, Krijnen EA, Eijlers AJC, et al (2024) Longitudinal fibre-specific white matter damage predicts cognitive decline in multiple sclerosis. Brain Commun, 6 : fcae018.

- 6) Kristensen TD, Raghava JM, Skjærbaek MW, et al (2023) Fibre density and fibre-bundle cross-section of the corticospinal tract are distinctly linked to psychosis-specific symptoms in antipsychotic-naïve patients with first-episode schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 273 : 1797-1812.
- 7) Mito R, Raffelt D, Dhollander T, et al (2018) Fibre-specific white matter reductions in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain*, 141 : 888-902.
- 8) Raffelt DA, Tournier JD, Smith RE, et al (2017) Investigating white matter fibre density and morphology using fixel-based analysis. *Neuroimage*, 144 : 58-73.
- 9) Tournier JD, Calamante F and Connelly A (2007) Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion MRI : non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *Neuroimage*, 35 : 1459-1472.
- 10) Uchida W, Kamagata K, Andica C, et al (2023) Fiber-specific micro- and macroscopic white matter alterations in progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome. *NPJ Parkinsons Dis*, 9 : 122.
- 11) Yeh CH, Tseng RY, Ni HC, et al (2022) White matter microstructural and morphometric alterations in autism : implications for intellectual capabilities. *Mol Autism*, 13 : 21.

■ ABSTRACT

Development of white matter microstructure modeling using diffusion MRI

Wataru Uchida

Faculty of Health Data Science, Juntendo University

Diffusion MRI is a technique that enables the evaluation of white matter microstructure by utilizing water molecule diffusion, and its utility as an early diagnostic and prognostic marker in various neuropsychiatric disorders has been suggested. However, conventional white matter microstructure models are known to be unable to accurately estimate fiber structures when multiple fiber bundles exist within a single voxel. Recently developed fibre orientation distribution (FOD) has gained attention as a model that can distinguish multiple fiber directions within a single voxel using spherical deconvolution methods, overcoming this limitation. This paper provides an overview of the basic principles and limitations of conventional microstructure models using diffusion MRI, and the development of FOD. We also introduce Fixel-based analysis, a white matter structure evaluation method based on FOD, and discuss its utility in neuropsychiatric disorders. Looking ahead, we anticipate that the application of diffusion MRI quantitative techniques to large-scale cohort data of thousands of cases, such as Brain/MINDS Beyond, will accelerate our understanding of the pathophysiology of neuropsychiatric disorders and the development of novel biomarkers.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 36 (1) : 22-26, 2025)
