

イメージングによる脳機能解析の進歩

PET/機能的MRIを用いたイメージングによる
高次脳機能の解析

定 藤 規 弘

Functional neuroimaging with PET/fMRI

5

PET/機能的MRIを用いたイメージングによる高次脳機能の解析

定藤規弘

Norihiro Sadato

岡崎国立共同研究機構 生理学研究所

脳血流測定と医用断層画像技術の応用により、さまざまな行動に伴って起こる脳内の活動を、脳にまったく傷をつけずに外部から観察することが可能となった。

Key Words

cerebral blood flow, PET, MRI, activation study, functional imaging

はじめに

機能の局在と統合は、臓器としての脳の一大特徴であるため、神経活動の空間的分布をヒト脳で非侵襲的に観測することは、脳を理解するうえで不可欠である。ポジトロン（陽電子）放射断層撮影法（positron emission tomography; PET）、機能的核磁気共鳴画像（functional MRI; fMRI）による非侵襲的脳機能画像の発達によりこのような観測が可能となり、高次脳機能の解明には欠かさない手段とみなされている。シナプス活性により特徴づけられる局所の神経活動とそのブドウ糖代謝とは並行し、さらに、局所脳血流は酸素供給を媒介としてブドウ糖代謝と並行しているといわれ¹⁾、局所の脳血流の変化を測定することにより局所脳神経活動の変化を知ることができる。脳血流を用いた脳賦活検査では、この事実に基づき、課題遂行中の脳血流と対照となる状態（多くは課題を遂行していない安静状態）における脳血流と比較して、脳血流の増大している領域の分布を全脳にわたり描出する。血流の有意な増加が認められた領域が、その課題の遂行に何らかの役割を担っていると推論することにより、ある課題に関連

した神経活動の変化の起こった場所を同定することができる。脳賦活検査における脳血流代謝測定の手法として、1980年代に¹⁵O標識水とPETを用いたシステムが確立し^{2,3)}、1990年代に入って、血中の酸素を内在性造影剤とする機能的MRIが導入された。

本項では、PETと機能的MRIのメカニズムを概説するとともに、高次脳機能解明に果たす役割について述べる。

I PETとは

PETとは、陽電子（positron）が消滅するとき放射する消滅 γ 線を同時計測することにより、生体内の陽電子放射トレーサーの局所濃度分布を算出し、断層画像にする技術であり、適切なトレーサーを用いることにより脳血流以外にもさまざまな生理的・生化学的な計測が可能な方法である。¹⁵O標識水は血液から脳へ自由に拡散するトレーサーで脳血流量に応じて脳組織に拡散し、また洗い出される。PETにより得られる局所濃度分布画像と動脈採血による入力関数を用いて、数学モデルにより局所脳血流の絶対値を画素ごとに測定することができる⁴⁾。実際の検査では、トレーサー

濃度と局所脳血流の間の直線性が高く、また全脳血流に対する相対血流量の増分が重要であることから、動脈採血は省略されるのが一般的である^{2,3)}。¹⁵Oは半減期が2分であるため、被曝線量も少なく、約10分間隔で検査を繰り返すことができるため、1980年代より広く用いられてきたが、神経活動の速い経時変化をとらえるのは困難である。また、信号雑音比が十分に高くないために、統計的有意差を出すためには、複数の被験者のデータを集約する必要がある。

II 機能的MRIとは

機能的MRIは局所脳血流に伴う核磁気共鳴(nuclear magnetic resonance ; NMR)信号の変化をとらえることにより、相対的血流変化を画像化する方法である。今日瀧用されるのは、血流変化に伴って血管内の血液酸素化のバランスが局所的に変化することによるわずかな信号増強をとらえるBOLD (blood oxygen level dependent) 法と呼ばれている方法である。酸化ヘモグロビンと還元型ヘモグロビンは、磁性的性質が異なることが古くから知られており⁵⁾、還元型ヘモグロビンが血管内に存在することにより、血管周囲の磁場の局所的不均一が惹起される。局所磁場不均一が存在により、NMR信号は、それが存在しない場合より小さくなる。神経活動亢進時には、脳血流の増大により脳組織の酸素摂取を上回る酸素が供給されるため、局所還元型ヘモグロビンが減少し、このためNMR信号が増加する。NMR信号変化と血流の定量的関係は十分知られていないが、T2*強調画像におけるNMR信号変化は画素(voxel)における全酸化ヘモグロビン量の変化に比例するといわれている⁶⁾。これは、血液量、ヘマトクリット、酸素飽和度の変化により影響される。神経活動亢進により、脳血流・脳血液量ともに増加するが、前者は後者の2~4倍であり、脳組織の酸素摂取はほとんど変化しない⁷⁾。このため、全還元型ヘモグロビンは減少し、NMR信号が増加する。Detreらは、縦緩和と血流効果に関するone-compartment modelを提唱し、血流変化と1/T1は比例することを示した⁸⁾。Kwongらは、T1-sensitive sequence (inversion recovery echo planar imaging)を用いて、光刺激による一次視覚野におけるNMR信号変化の頻度依存性は、T2*-sensitive sequenceとT1-sensitive sequenceとでは同じであることを示し、少なくとも一次視覚野においては、BOLD法による信号変化は神経活動亢進による脳血流増加に比例することを示唆した⁹⁾。その後、多数の脳賦活検査により、BOLD法による信号増強が神経活動亢進を示すこと、また直接比較により、機能的MRIによる脳賦活部位とPETによるそれとが、少なくとも健康な成人についてはよく一致することが確認されてきた^{10,11)}。ただし、脳血流とBOLD法による信号変化の並行性は、脳血流と酸素代謝のバランスの上に成立していることを念頭におく必要がある。酸素代謝が健康成人のそれと異なる場合は、脳血流の増加とNMR信号の増加が一致しない場合もありうる。例えば生後7週以前の新生児では、光刺激により一次視覚野ではNMR信号の増強を認めるが¹²⁾、生後7週以後では逆にNMR信号の減少をきたす^{12,13)}。この現象は、急激なシナプス形成とそれに伴う酸素消費増大による現象ではないかと推測されている¹²⁾。同様の注意は、虚血性脳疾患における脳賦活検査においても必要であろう。このような注意点があるものの、PETに比較して時間的空間的分解能が高いことと撮影枚数に制限がないことから、機能的MRIは脳賦活検査の主流となりつつある。機能的MRIを用いることにより、1回の課題遂行に伴う神経活動の経時変化を1~2秒の時間分解能で描出することが可能となった。これは、従来さまざまな刺激を与えたり、運動を行わせたりすることによって誘発される、脳波の微小な変化をとらえるために開発された手法を脳血流変動に応用したものである。すなわち単一の刺激や課題遂行(イベント)により誘発される局所脳血流の変化は振幅が小さく、そのままでは検出することが困難なため、イベントを反復し、記録された脳血流

ment modelを提唱し、血流変化と1/T1は比例することを示した⁸⁾。Kwongらは、T1-sensitive sequence (inversion recovery echo planar imaging)を用いて、光刺激による一次視覚野におけるNMR信号変化の頻度依存性は、T2*-sensitive sequenceとT1-sensitive sequenceとでは同じであることを示し、少なくとも一次視覚野においては、BOLD法による信号変化は神経活動亢進による脳血流増加に比例することを示唆した⁹⁾。その後、多数の脳賦活検査により、BOLD法による信号増強が神経活動亢進を示すこと、また直接比較により、機能的MRIによる脳賦活部位とPETによるそれとが、少なくとも健康な成人についてはよく一致することが確認されてきた^{10,11)}。ただし、脳血流とBOLD法による信号変化の並行性は、脳血流と酸素代謝のバランスの上に成立していることを念頭におく必要がある。酸素代謝が健康成人のそれと異なる場合は、脳血流の増加とNMR信号の増加が一致しない場合もありうる。例えば生後7週以前の新生児では、光刺激により一次視覚野ではNMR信号の増強を認めるが¹²⁾、生後7週以後では逆にNMR信号の減少をきたす^{12,13)}。この現象は、急激なシナプス形成とそれに伴う酸素消費増大による現象ではないかと推測されている¹²⁾。同様の注意は、虚血性脳疾患における脳賦活検査においても必要であろう。このような注意点があるものの、PETに比較して時間的空間的分解能が高いことと撮影枚数に制限がないことから、機能的MRIは脳賦活検査の主流となりつつある。機能的MRIを用いることにより、1回の課題遂行に伴う神経活動の経時変化を1~2秒の時間分解能で描出することが可能となった。これは、従来さまざまな刺激を与えたり、運動を行わせたりすることによって誘発される、脳波の微小な変化をとらえるために開発された手法を脳血流変動に応用したものである。すなわち単一の刺激や課題遂行(イベント)により誘発される局所脳血流の変化は振幅が小さく、そのままでは検出することが困難なため、イベントを反復し、記録された脳血流

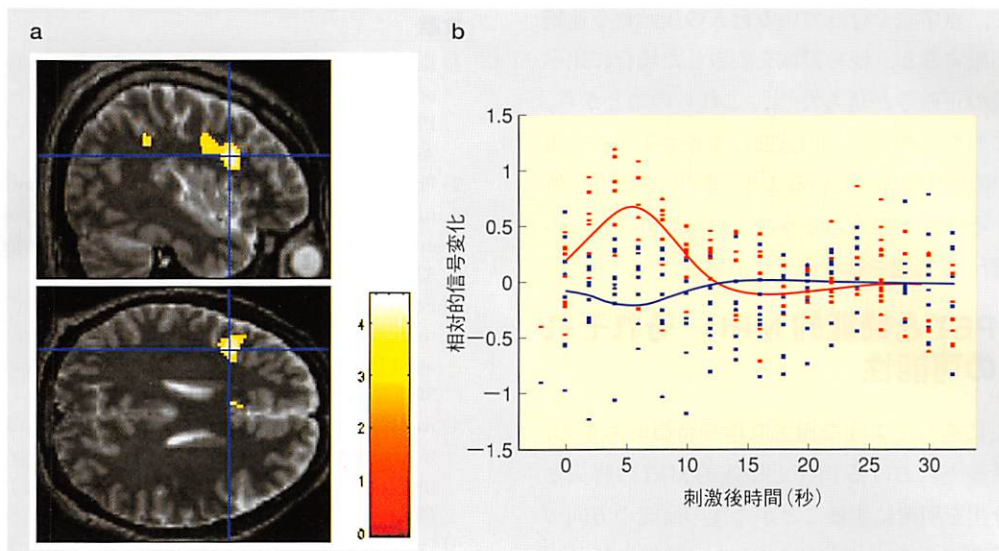


図1 事象関連機能的MRIの例

1人の被験者に、実験前に日本語の単語20個を覚えてもらい、機能的MRI撮像の最中に、覚えた単語10個、新しい単語10個を取り混ぜて合計20単語提示した。被験者は提示された単語ごとにそれが実験前に覚えた単語か、そうでない単語かを判定した。正しく判定した場合、前者をhit、後者をcorrect rejectとした。3T MR装置 (GE, Milwaukee, US) を用い、single shot gradient echo-EPI法により、脳血流を反映するT2*強調画像を得た (TR = 2 s, TE = 30 ms, flip angle = 90°, 64 × 64 matrix and 28 slices, スライス厚3.5 mm, 間隔0.5 mm gap)。時間間隔2秒で連続320回撮影された画像を、刺激提示時点を基準点として並べ直し、刺激直後のNMR信号の経時変化を統計的にモデル化した。そしてhitのときに有意な変化を示し、correct rejectで変化しない領域を解剖学的画像 (スピンエコー法によるT2強調画像。TR = 6 s, TE = 68 ms, flip angle = 90°, 256 × 256 matrix, 2D-FSE, 1.5 mm interleaved in 7 mm) に重畳した (a)。bに右前頭前野 (Brodman area 6/44) における信号変化をしめす (赤がhit, 青がcorrect reject)。左前頭前野は、提示された単語が覚えた単語であるときに活動する一方、提示された単語がまったく新しい単語であるときには反応しなかった。これは左前頭前野が、記憶した単語を想起して提示された単語と照合するという機能に関連していることを示す。

TR: 繰返し時間, flip angle: フリップ角, TE: エコー時間

画像の時系列データをイベント開始時点を基準点として加算平均するというものである。雑音成分は加算によって相殺される一方、イベントと直接関連する成分は、時間軸に対し繰り返し同じ形で出現するために検出しやすくなる。これは事象関連機能的MRI (event-related functional MRI) と呼ばれ、個々のイベントに対応する脳機能マップを得ることを可能にする (図1)。

脳賦活検査の特徴として、上述の脳賦活検査により確認できることは、ある課題に関連した局所脳血流の変化であること、したがってその部位が課題を遂行するのに本質的であるのか否かの判断はこの検査のみからではできない。そのため、この方法で賦活のみられた部分が課題遂行にどの程度の重要性をもつかの判定には、他の情報 (例え

ば、動物実験やヒトにおける損傷脳研究の結果) との総合が必要であり、課題の作成段階で、それらを考慮しておく必要がある。しかし、脳賦活検査では検査前に予想しなかった領域の賦活がみられることがしばしばあり、その機能性 (functional relevance) の確認が新たに必要になる場合がある。例えば盲人の視覚野では、点字読により血流の上昇をみるが^{14,15)}、この領域が点字読に必要なか否かを確認するために、視覚領域の連続的経頭蓋的磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation; TMS) を行った¹⁶⁾。皮質の電氣的刺激は一過性にその領域に特異的な認知機能を遮断すること、連続刺激はより効果的であることが知られている。近年TMSにより、大脳皮質を非侵襲的局所的に刺激することができるようになった。これを

用いて、点字読を行っている盲人の後頭葉を連続的に刺激すると、他の領域を刺激した場合に比べ点字読の正確さが落ちた¹⁶⁾。これらのことから、長期にわたる視覚入力への遮断にもかかわらず、視覚野が機能性を保っていること、また、触覚弁別処理が、その本来の入力をうける領域以外のところ（視覚野）で処理されうることが示された。

Ⅲ PET と機能的 MRI —それぞれの可能性

以上に述べたような撮影原理や特徴をふまえ、脳臓活検査における PET と機能的 MRI の得失と役割分担を明瞭にすることが今後の研究の方向づけに重要である。機能的 MRI は、簡便に繰り返し脳血流変化を計測できる利点があるが、撮影原理上、不均一磁場の形成されやすい脳底部付近の撮像に弱点がある。一方 PET は被験者への接近が容易で、さまざまな電気的計測や生理的状態の把握、課題成績の計測などを精密に行うことができる。これは、厳密な生理学的実験には必須の条件である。例えば筋電図や脳波は、PET においては脳血流との同時測定は容易であるが、機能的 MRI では、高磁場下のため困難である。実際に脳波と PET による脳血流の同時測定により、 α 波の生成に関与する部位が脳幹から脳底部にかけてみられたが¹⁷⁾、このような脳深部構造へのアプローチ、あるいは睡眠・覚醒状態のような非課題性の研究には PET が適している¹⁸⁻²⁰⁾。さらに PET は脳から頸部脊髄まで撮影可能で、脳血流定量の gold standard であるにとどまらず、神経伝達物質の変動を画像として捉える可能性のある唯一の modality である。一方、機能的 MRI は、優れた時間的・空間的分解能を生かした機能画像への可能性を秘めている。事象関連 fMRI などはその一例と考えられ、特に時間軸データ系列を用いた機能連関解析により、脳の機能統合の原理に迫ることが期待される。

文献

- 1) Raichle ME. Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans. In : Handbook of Physiology (Mountcastle VB et al eds), p643, American Physiol Soc, Bethesda (1987)
- 2) Fox PT et al. A noninvasive approach to quantitative functional brain mapping with $H_2^{15}O$ and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 4, 329 (1984)
- 3) Fox PT, Mintun MA. Noninvasive functional brain mapping by change-distribution analysis of averaged PET images of $H_2^{15}O$ tissue activity. *J Nucl Med* 30, 141 (1989)
- 4) Kanno I et al. A system for cerebral blood flow measurement using an $H_2^{15}O$ autoradiographic method and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 7, 143 (1987)
- 5) Pauling L, Coryell C. The magnetic properties of and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci USA* 22, 210 (1936)
- 6) Jezzard P et al. Comparison of EPI gradient-echo contrast changes in cat brain caused by respiratory challenges with direct simultaneous evaluation of cerebral oxygenation via a cranial window. *NMR Biomed* 7, 35 (1994)
- 7) Fox PT et al. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 241, 462 (1988)
- 8) Detre JA et al. Perfusion imaging. *Magn Reson Med* 23, 37 (1992)
- 9) Kwong KK et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 89, 5675 (1992)
- 10) Sadato N et al. Frequency dependent changes of regional cerebral blood flow during finger movements : Functional MRI compared with PET. *J Cereb Blood Flow Metab* 17, 670 (1997)
- 11) Sadato N et al. Activation patterns of covert word generation detected by fMRI : Comparison with 3D PET. *J Comput Assist Tomogr* 22, 945 (1998)
- 12) Yamada H et al. A rapid brain metabolic change in infants detected by fMRI. *Neuroreport* 8, 3775 (1997)
- 13) Born P et al. Change of visually induced cortical activation patterns during development. *Lancet* 347, 543 (1996)
- 14) Sadato N et al. Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature* 380, 526 (1996)
- 15) Sadato N et al. Neural networks for braille reading by the blind include the visual cortex. *Brain* 121,

- 1213 (1998)
- 16) Cohen LG et al. Functional relevance of cross-modal plasticity in the blind humans. *Nature* **389**, 180 (1997)
- 17) Sadato N et al. Neural networks for generation and suppression of alpha rhythm : A PET study. *Neuroreport* **9**, 893 (1998)
- 18) Braun AR et al. Dissociated pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movement sleep. *Science* **279**, 91 (1998)
- 19) Braun AR et al. Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H₂(15)O PET study. *Brain* **120**, 1173 (1997)
- 20) Hoffle N et al. Regional cerebral blood flow changes as a function of delta and spindle activity during slow wave sleep in humans. *J Neurosci* **17**, 4800 (1997)