

4 非侵襲的脳機能画像法を用いた高次脳機能障害の画像化

さだとう のりひろ
■ 定藤 規弘

- 1) 岡崎国立共同研究機構生理学研究所
大脳皮質機能研究系心理生理学研究部門
- 2) 総合研究大学院大学生理学専攻
- 3) 科学技術振興事業団, 社会技術研究システム



定藤 規弘
1983年京都大学医学部卒業。同大学大学院修了, 医学博士。米国 NIH 客員研究員, 福井医科大学高エネルギー医学研究センター講師, 助教授を経て1999年1月から現職, 現在に至る。研究テーマは医療画像, 神経科学。

Key words : 脳血流計測, MRI, PET, 脳可塑性, 点字読

はじめに

私たちの日々の行動に伴って脳内ではなにが起きているのか? 脳血流測定技術の応用により, 全く傷をつけずに, 人間の脳がどのように働いているかを外部から観察することが可能となった。本稿では, 医用画像と脳機能計測の歴史的な展開を概観したのち, 視聴覚障害に伴う脳可塑性に関する研究の現況を例示, その臨床応用の可能性を展望する。

1. 脳機能計測の歴史

1-(1) 脳機能局在と統合

臓器としての脳には, 機能の局在と統合という特徴がある。いかに局在化された機能が統合されるかを問うことは脳を理解するうえで本質的であり, そこに神経活動の空間的分布とその連関状態をヒト脳で非侵襲的に観測することの重要性がある。ポジトロン断層画像 (PET), 機能的磁気共鳴画像 (機能的 MRI) による非侵襲的脳機能画像の発達がこのような観測を可能にし, 高次脳機能の解明には欠かせない手段とみなされている。

1-(2) 神経活動と脳血流

局所の神経活動, 特にシナプス活性とそのブドウ

糖代謝とは平行し, 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平行しており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。1881年イタリアの生理学者Mossó²⁾が脳血流と神経活動の関係について最初に言及した。彼は脳外科手術後に頭蓋骨に欠損の出来た患者で, 大脳皮質の拍動を計測した。この拍動が精神活動に伴い局所的に増強することから, 局所脳循環は精神神経活動により変動すると結論した。1890年にはRoyとSherrington³⁾が脳局所の活動に伴う代謝亢進がその部位の脳血流の増加をもたらすことを動物実験から推論した。1928年Fultonは, 後頭葉に動静脈奇形のある患者から, 頭の中で雑音がするという訴えを聞いた⁴⁾。この雑音は動静脈間の血圧差によるもので血流に比例するものであり, Fultonはこの音が単に開眼しているときより, 読書しているときのほうが大きいことを記録, 局所脳血流と精神活動の強度が相関することを結論した。このように, 脳活動は局所脳血流の変動で測定できることは比較的早くから知られていたが, これを人間に非侵襲的に適用するためには, 医用画像技術の急速な進歩が必要であった。

1-(3) 医用画像技術の進歩

医用画像技術は, 光 (あるいは電磁波) の応用による可視化技術である。即ち可視光より波長の

Imaging higher brain function with MRI: Norihiro Sadato, 1) Section of Cerebral Integration, Department of Cerebral Research, National Institute for Physiological Sciences., 2) Department of Physiological Sciences, The Graduate University for Advanced Studies., 3) JST (Japan Science and Technology Corporation)/RISTEX (Research Institute of Science and Technology for Society)

長い（ラジオ波）あるいは短い電磁波（X線、同位体トレーサーから出るガンマ線）を用いて体内の情報を取り出すのである。この情報の中には形態と機能があり、歴史的にみると前者は主にX線画像診断学、後者は核医学として発展してきた。

1-(3)-① X線とCT

X線は、電子線を金属ターゲットに照射することにより発生する波長の短い電磁波である。これは二次電子線に対する制動放射線として発生し、紫外線より短くガンマ線より長い波長を持つ。強い透過力を持ち、「人体の内部を見る」ことを始めて可能にした。レントゲンのX線発見（1895）⁵⁾以降近代医学はこの可視化技術を軸に発達してきたと言っても過言でない。現在でも現役であるX線診断技術（X線投影技術）はフィルムに影として記録（投影）する。つまりX線ビームの経路に沿った物質の吸収の差をコントラストとして、体内の情報を得るものである。このためこのため全ての対象物が前後に重なり、利用しうる情報の多くが失われ、脳の内部構造の観察は困難であった。この困難を克服するためにさまざまな工夫がなされてきたが、1972年に革命的な発明が発表された。X線CT（Computed Tomography）⁶⁾である。Hounsfieldにより始められ発展してきたコンピュータ断層画像再構成法は、歴史的にまずX線投影技術を基礎として発展したが、断層画像再構成（あるいは立体再構成）の原理はフーリエ変換にあり、同一原理が後にPET、MRIに応用された。すなわち、実空間とフーリエ空間（周波数空間）はフーリエ変換により等価であるので、実空間を再構成するためには、フーリエ空間のデータをサンプルすればよい。X線CTの場合は、実空間において得られた投影データの一次元フーリエ変換から、フーリエ空間のデータを求めることが出来る。異なる角度の投影データについて同じ処理をくりかえることにより得られたフーリエ空間でのデータを2

次元フーリエ逆変換することにより実空間データを得ることができる。

1-(3)-② 放射性同位元素とPET

放射能とは、原子核が放射線を出してより安定な原子核へと自発的に崩壊する性質であり、X線発見の翌年1896年に発見された。同位元素は、核電荷が等しいが質量が異なっている元素であり、化学的性質は同一である。放射性同位元素は放射能をもつため、特定物質を放射性同位元素で標識しておくと、放出される放射線を外部から観測することにより、その物質の生体内での分布や代謝過程を追跡できる。放射性トレーサーと呼ばれるこの方法の利点は、放射線のおかげで微量物質の濃度を正確に測定できることであった。さまざまな学問分野で広く用いられる中、医学領域では放射性同位元素を用いて人体のさまざまな機能や代謝を計測解析する核医学と呼ばれる学問分野として発達していった。例えば、脳血流は、血流に比例して蓄積する物質を放射性同位元素で標識して、その体内分布を画像化することにより計測できる。人間において局所の微量物質の濃度を非侵襲的かつ正確に測定するための装置がPETである。PET (positron emission tomography)とは、陽電子 (positron) が消滅するときに放射する消滅ガンマ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定量し、断層画像にする技術である。適切なトレーサーを用いることにより様々な生理的生化学的な計測（たとえばブドウ糖代謝、脳血流、血液量、酸素代謝や神経受容体など）が可能である。この方法はCTの原理を適用することにより、X線CT発明の3年後に実現した⁷⁾。

1-(3)-③ MRI

MRI (magnetic resonance imaging) とは、水素原子の核磁気共鳴現象を利用した画像法である。核磁気共鳴現象は1946年Bloch, Purcell^{8), 9)}により

独立に発見され、主に化学領域で発展した。1970年代に入り、医学上のきわめて重要なテーマである腫瘍の悪性良性の鑑別に役立つという報告¹⁰⁾から、核磁気共鳴現象から医用画像を作成しようという機運が高まり、1973年にLauterburによってMRIが発明された¹¹⁾。生体内に豊富にある水の酸素原子は均一静磁場下に置くと、特定の周波数のラジオ波を吸収（共鳴）、放出（緩和）する（核磁気共鳴現象）。この現象は静磁場と平行にコイルをおくことにより徐々に減衰する交流電流として検出でき、この交流電流は磁気共鳴（MR）信号と呼ばれる。このMR信号に埋め込まれた位置情報をCTの原理により取り出す。得られた画像は、主に生体内組織間の組成の違いに起因する酸素原子の分布密度と緩和速度の違いを反映する。このため撮影パラメータを変更することによりさまざまな組織間のコントラストを強調した画像を得ることができる。MRIに用いられるラジオ波はX線に比べてはるかにエネルギーが小さい（約1兆分の1）ため、それに対応して組織に損傷を与える確率も小さくなる。またX線は生体に少ない重原子（たとえば骨に含まれるカルシウム）を検出するのに最も適しているのに対し、MRIは生体に豊富にある酸素を検出するのに適している。このことは、頭蓋骨や脊椎により嚴重に保護されている神経組織を画像化することにおいて特に有利である。

1-4) 脳血流計測と脳賦活検査

ヒト脳血流測定の手法は、1960年代の¹³³Xeガスによる計測¹²⁾に始まり、1980年代には、PETを用いて局所脳血流を定量する方法が確立した。O-15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

ことが出来る。O-15は半減期が2分であるため、被爆線量も少なく、約10分間隔で検査を繰り返すことができるため、1980年代より世界各地の研究者により広く用いられてきた。脳血流を用いて脳機能を計測するためには、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という方法を用いる。血流増加が認められた領域が、その課題の遂行に、何らかの役割を負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。これは、認知心理学でよく知られた差分法に基づくものである。

1990年代に入ってMRIの高速化に伴い、血中の酸素を用いて脳血流変化を画像化する機能的MRIが開発された。機能的MRIは主に、神経活動亢進時に起こる、血管内の血液酸素化の局所的变化による、わずかな信号増強をとらえているので、blood oxygen level dependent (BOLD) methodと呼ばれる¹³⁾。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¹⁴⁾、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。局所磁場不均一の存在により、MR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¹⁵⁾ため、局所還元型ヘモグロビンが減少する。このため、MR信号が増加する¹⁶⁾。この方法の利点は、数秒間隔で全脳の脳血流変化を記録でき、データ収集量もPETに比べてはるかに大きく出来る点である。

2. 視聴覚障害に伴う脳可塑性

2-1) 視覚-触覚

視覚情報は後頭葉にある視覚領野へ、触覚情報

は頭頂葉にある体性感覚領野へ入力される。形状の認知は視覚でも触覚でも可能であることから、両者の間にはなんらかの相補的な関係が予想される。ならば、視覚情報の入力が長期にわたり遮断されたとしたら、これら2つの領域の関係はどうなるだろうか？ 視覚障害者の視覚野は、視覚入力を失っているために、その本来の目的のためには用いられていないが、ではどのような機能をはたしているのか？ 点字読は視覚障害者にとってきわめて重要な技術である。点字読においては、単純な触覚情報を、言語として意味のあるパターンに変換する必要がある。点字の触覚情報は頭頂葉にある体性感覚領野で処理されるのであろうが、文字の認識は通常後頭葉にある視覚系で行われている。視覚障害者において点字読を遂行する神経回路網を特定するために、筆者らは、O-15 標識水とPETを用いた脳賦活検査を行った^{16, 17)}。点字読に熟達した8人の被験者のうち2人は、先天盲、残り6人は早期に視力を失った後天盲である。課題は、8文字からなる点字列を2.5秒ごとに提示し、これが意味のある単語か否かを判定させた。対照として、晴眼者10人、盲人6人に対して、非点字性触覚弁別課題を用いて脳賦活検査を行った。点字読により、盲人の一次視覚野を含む後頭葉が賦活された。また、全脳で観察すると一次運動感覚野から頭頂葉、後頭葉背側部にかけての賦活もみられた。盲人と晴眼者に対し、同一の非点字性触覚弁別課題を遂行させたところ、盲人では、一次視覚野を含む後頭葉腹側が賦活化される一方、二次体性感覚野は抑圧されていた。晴眼者では、これとちょうど逆のパターン即ち後頭葉腹側が抑圧、二次体性感覚野が賦活化されていた。これらの所見は、機能的MRIでも再確認された¹⁸⁾。これらのことから、長期にわたる視覚入力の遮断により、視覚野が触覚弁別処理を行いうことが示された。

2-(2) 聴覚-聴覚

聴覚と視覚の相補的關係は、対面コミュニケー

ションにおいて顕著に見られる。音声言語による意思疎通は、唇の動きを見ることにより促進されることが良く知られているが、音声と唇の動きが一致しないときには奇妙な錯覚が生じる。すなわちBAを聞きながら、GAの唇の動きを見ていると、DAと聞こえる(McGurk effect)。これは、聴覚と視覚の情報が、脳内で統合されていることを示している。機能的MRIを用いた検査では、発声時の唇の動きを視覚的に提示すると、音声の提示がないにも係らず、聴覚領の活動がみられた¹⁹⁾。このことから、視覚入力が聴覚領の活動に何らかの影響をおよぼしていることが示唆された。では、聴覚領への入力がない場合には、聴覚領の活動はどのようなのであろうか？ 視覚言語である手話を用いたPET検査²⁰⁾では、早期失聴者の聴覚領は手話を見ることにより活動することが示された。以上は異なる感覚の競合により機能局在が決定されると考えると²¹⁾ 解釈しやすい現象である。

2-(3) 感覚脱失に伴う脳可塑性：臨床上の意味

上記のような脳可塑性あるいは機能再構築が、临床上重要な問題となりうる場合がある。聴覚障害者の聴覚補助に人工内耳が使われるようになってきている。人工内耳は音情報を電気信号に変換して直接聴神経を電気刺激することにより、脳へ音声信号を伝達する装置である。Leeら²²⁾は、人工内耳装着前に、聴覚障害者の聴覚領の神経活動を、PETを用いて計測した。すると人工内耳の奏効率と聴覚領の神経活動の間には負の相関があることがわかった。つまり聴覚領の神経活動の高い患者では人工内耳による聴覚改善の程度が低かったのである。聴覚障害者においては音入力が遮断されていることから、聴覚領の神経活動の増加は、他感覚処理にかかわっていると考えられ、感覚脱失にともなう機能再構築が一旦起こると、本来の感覚処理には使われにくくなる、と解釈された。

3. 展 望

脳研究の方法は4つに大別出来る²³⁾。第一に神経回路網にたいする構造解析で、解剖学的、生化学的、分子生物学的なアプローチを含む。第二に運動、認識、情動、記憶、学習、自律機能という機能と相関をもって脳内でおこる活動をとらえるアプローチであり、非侵襲的脳機能計測法が含まれる。第三に脳が損傷を受けたときに現れる症状を手がかりに損傷された部位の機能を追求するアプローチが、そして最後に理論的なシミュレーションを用いた構成法がある。非侵襲的脳機能計測法は、実際の人間の全脳活動を、高い空間的時間的分解能をもって捉えるという利点を生かし、他の3つのアプローチによる知見を総合する“場”となると共に、最後の例で示したように、神経科学の知見を臨床へ還元する掛け橋の1つとなることが期待される。

参考文献

- 1) Raichle ME: Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans. In: Handbook of Physiology., Bethesda: Am. Physiol. Soc. pp 643-674, 1987
- 2) Mosso A: Ueber den Kreislauf des Blutes in Menschlichen Gehirn. Leipzig: Verlag von Veit & Company. 1881
- 3) Roy CS, Sherrington CS: On the regulation of the blood supply of the brain. J Physiol (London) 11:85-108, 1890
- 4) Fulton JF: Observations upon the vascularity of the human occipital lobe during visual activity. Brain 51:310-320, 1928
- 5) Röntgen WC: Über eine neue Art von Strahlen. Sitzungsber Physikal Med Gesellsch Wurtzburg:132-141, 1895
- 6) Hounsfield GN: Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. Br J Radiol 46: 1016-1022, 1973
- 7) Ter-Pogossian MM, Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani

- NA: A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). Radiology 114: 89-98, 1975
- 8) Bloch F: Nuclear introduction. Physiol Rev 70: 460-474, 1946
- 9) Purcell EM, Torrey HC, Pound RV: Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. Physiol Rev 69:37, 1946
- 10) Damadian R: Tumor detection by nuclear magnetic resonance. Science 171: 1151-1153, 1971
- 11) Lauterbur PC: Image formation by induced local interaction: examples employing nuclear magnetic resonance. Nature 243: 190-191, 1973
- 12) Lassen NA, Ingvar DH: Radioisotope assessment of regional cerebral blood flow. Prog Nucl Med 1: 376-409, 1972
- 13) Ogawa S, Lee T: Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: *in vivo* and *in vitro* measurements and image simulation. Magn Reson Med 16: 9-18, 1990
- 14) Pauling L, Coryell C: The magnetic properties of and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. Proc Natl Acad Sci U S A 22: 210-216, 1936
- 15) Fox PT, Raichle ME Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. Proc Natl Acad Sci U S A 83: 1140-1144, 1986
- 16) Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J, Ibanez V, Deiber M-P, Dold G, Hallett M: Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. Nature 380: 526-528, 1996
- 17) Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J, Deiber MP, Ibanez V, Hallett M: Neural networks for Braille reading by the blind. Brain 121: 1213-1229, 1998
- 18) Sadato N, Okada T, Honda M, Yonekura Y: Critical period for cross-modal plasticity in blind humans: a functional MRI study Neuroimage, in press, 2002
- 19) Calvert GA, Bullmore ET, Brammer MJ, Campbell R, Williams SC, McGuire PK, Woodruff PW, Iversen SD, David AS: Activation of auditory cortex during silent lipreading. Science 276: 593-596, 1997
- 20) Nishimura H, Hashikawa K, Doi K, Iwaki T, Watanabe Y, Kusuoka H, Nishimura T, Kubo T: Sign language 'heard' in the auditory cortex. Nature 397: 116, 1999
- 21) Rauschecker JP: Compensatory plasticity and sensory substitution in the cerebral cortex. Trends Neurosci 18: 36-43, 1995
- 22) Lee, DS, Lee JS, Oh SH, Kim S-K, Lee MC, Kim CS: Cross-modal plasticity and cochlear implants. Nature 409: 149-150, 2001
- 23) 伊藤正男 脳と心を考える 紀ノ国屋書店 東京 1993