

MRI を用いた高次脳機能研究

Functional neuroimaging by MRI

定藤規弘(岡崎国立共同研究機構生理学研究所)

Norihiro SADATO

◎私たちの日々の行動に伴って脳内ではなにが起こっているのか。近年著しい進歩を遂げた医用画像法のひとつである磁気共鳴断層画像法(MRI)の応用により、まったく傷をつけずに、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MRIの撮影原理と、局所脳血流による脳機能計測法の変遷を概観した後、研究の現況を例示する。

Key word MRI, 脳血流, 脳賦活検査

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。すなわち、可視光より波長の長い(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 γ 線)を用いて体内の情報を取り出すのである(図1)。この情報のなかには形態と機能があり、歴史的にみると前者はおもにX線画像診断学、後者は核医学として発展してきた。1972年のHounsfieldによるX線コンピュータ断層撮影法(CT)の発明¹⁾から、核医学的手法に適用されてポジトロン断層画像撮影法(PET)に結実し、また核磁気共鳴現象を利用した核磁気共鳴断層画像法(MRI)へと進展した。MRIは、詳細な解剖学的情報のほかに、脳血流計測による機能画像

をも提供し、臨床的に幅広く用いられるとともに脳科学における重要な研究手段とみなされている。

本稿ではMRI画像法の成り立ちと画像の特徴を論じ、MRIを用いた高次脳機能研究の現況を概観する。

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。生体内に豊富にある水の水素原子は、均一静磁場下におくと、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、

	波長 (m)	名称	画像	得られる情報
↑ 長	10^1	電波	MRI	形態、脳血流変化
	10^{-6}	可視光		
↓ 短	10^{-10}	X線	CT	形態
	10^{-11}	γ 線	PET	脳血流、代謝

図1 医用画像技術に用いられる光(電磁波)

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)信号とよばれる。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。得られた画像はおもに生体内組織間の組成の違いに起因する水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。X線が骨

サイド メモ

核磁気共鳴現象とMRI

水素原子は固有の回転運動(スピン)による磁場をもつ。磁場のない状態ではスピンはばらばらの方向を向いているが、静磁場下では2つのエネルギーレベル(準位)に分かれる。個々のスピンの方向は熱的に揺らいでいるが、集団としてみると上向きスピンのほうが多い状態がもたらされる。この結果、計測サンプルの小部分に対応する磁化ベクトルが形成される。スピンは静磁場方向を中心軸とする歳差運動(Larmor 歳差運動)をする。その角速度はその場の静磁場に正比例し、比例係数(磁気回転比: gyromagnetic ratio)は水素原子に固有であり、42.6 MHz/Tである。計測サンプルに歳差運動の角速度に等しい励起磁場(電磁波)を与えると、磁化ベクトルはエネルギーを吸収して歳差運動の角度を増し、横磁化が発生する(励起)。励起磁場を止めると磁化ベクトルは元の静磁場方向に戻る(緩和)。これらを核磁気共鳴現象とよび、緩和過程は、静磁場と平行にコイルをおくことにより、横磁化成分の回転を徐々に減衰する交流電流として検出でき、MR信号の自由誘導減衰(free induction decay: FID)とよばれる。ここで、均一静磁場におかれた人体からのMR信号には位置情報はない。断層画像を作成するためには、生体局所におけるMR信号を分別するための位置情報を付加しなければならない。このために、線形傾斜磁場を用いる。線形傾斜磁場を静磁場に付加することにより位置の違いがそれぞれの場所における磁場の違いとなる。歳差運動の角速度はその場の磁場に正比例することから、位置の違いは歳差運動の角速度の違いに反映される。このため、位置情報が自由誘導減衰に含まれる。異なる角速度の交流成分として表現される。これらのデータにFourier 逆変換を施すことにより、プロトン密度をパラメータとする断層画像を作成することができる(MRI)。

に含まれているカルシウムなどの重原子を検出するのにもっとも適しているのに対して、MRIは生体に豊富にある水素から信号を検出することから、X線に比べてはるかに小さいエネルギーにもかかわらず、豊富な生体情報を取り出すことができる。この点は骨により厳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とくに有利であり、事実、MRIの初期臨床応用は脳形態の描出からはじまった(「サイドメモ」参照)。

脳血流を用いた脳賦活検査

臓器としての脳には機能の局在と統合という特徴があり、個体の認知、行動は神経活動の複雑な空間的分布とその連関状態に反映されると考えられる。それゆえ言語活動や運動制御など個体の行動として観測できる認知心理学的・発達行動学的所見と、脳内神経活動状況を結びつけて解析することが高次脳機能の解析には必須である。局所の神経活動、とく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いるといわれ²⁾、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、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とができる。

ヒト脳血流測定の手法は1960年代の ^{133}Xe ガスによる計測³⁾にはじまり、1980年代にはポジトロン断層画像(PET)を用いて局所脳血流を定量する方法が確立した⁴⁾。0-15 標識水(半減期2分)をワンショット静注して直後より90~120秒、PETカメラで撮影する。同時に動脈血を採血し、動脈血放射能の時間経過を測定する。1コンパートメントモデルに基づいて微分方程式を作成し、放射能と血流の換算表を作成して脳血流を計算し、局所脳血流の絶対値を画像として表示する。0-15 標識水は短時間(約10分間隔)で繰り返し脳血流を計

測できるため、高次脳機能研究に頻用されてきた。1980年代にFoxらは、PETを用いて視覚、体性感覚刺激による大脳皮質での反応を計測し、脳血流およびブドウ糖消費量の増加に比べて酸素代謝の変化が少ないことを報告した^{5,6)}。これはその後のMRIによる脳賦活検査(機能的MRI)開発へ結びつく重要な結果であった。

1990年代に入ってMRIの高速化に伴い、血中の酸素を内因性の造影剤とする機能的MRIが開発された。機能的MRIはおもに、神経活動亢進時に起こる、血管内の血液酸素化の局所的変化による、わずかな信号増強をとらえているので、blood oxygen level dependent (BOLD) method とよばれている。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⁷⁾、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まわ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する。このため、NMR信号が増加する⁸⁾。この方法の利点は放射線被曝なく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できる点である(図2)。多数の成人健常人を対象とした脳賦活検査においては、この信号増強が局所血流増加と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によるそれとがよ

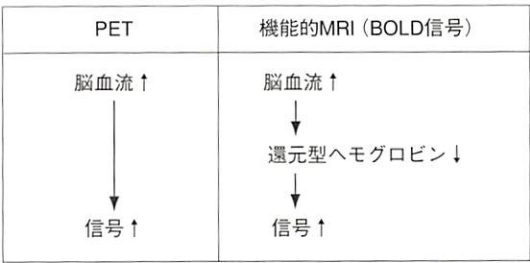


図2 PETと機能的MRIによる脳賦活と信号増加の関係

PETによる測定では、脳血流の増加により局所に運び込まれる放射能が増加することにより、脳血流にほぼ比例した信号増加がもたらされる。機能的MRIでは、血管周囲の磁場の局所的不均一を惹起する還元型ヘモグロビンが減少することによって、MR信号が上昇する。

く一致することが確認されてきた。脳血流変化を指標とする脳賦活検査は成人において膨大な研究がなされつつあり、システム神経科学におけるひとつの潮流をつくりつつある。

機能的MRIの実例——sensory deafferentationにおける機能再構築

PETにおいてはデータ量の少なさからグループ解析のみ可能であることとは対照的に、機能的MRIでは大量のデータを収集できることから、個々人の脳機能解析を行うことが可能である。以下にそのような例を示す。

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、どのような機能を果たしているかは不明で

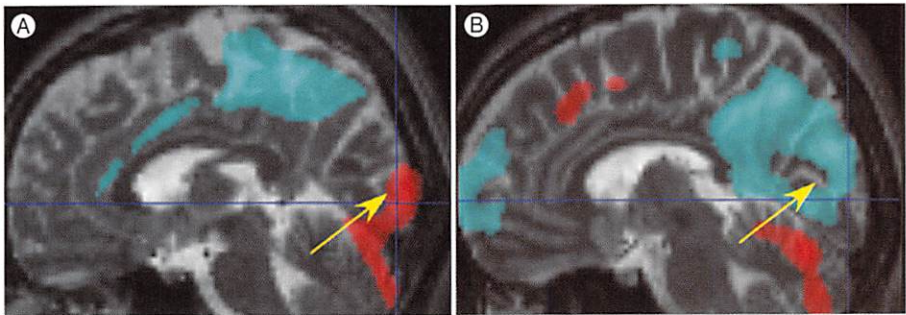


図3 触覚弁別課題遂行中の神経活動分布

右示指による点字弁別課題中の脳賦活状態を高分解能MRIに重ねた。早期失明者(A)においては一次視覚野の活動がみられる(赤)一方、晚期失明者(B)では一次視覚野の活動は抑制されている(青)。矢印は一次視覚野の解剖学的指標である鳥距溝を示す。

あった。PET による脳賦活検査で、点字読により視覚障害者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。視覚障害者と健常人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、視覚障害者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。健常人ではこれとちょうど逆のパターン、すなわ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。長期にわたる視覚入力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、触覚弁別処理がかならずしもその本来の入力を受ける領域以外のところ(一次視覚野を含む視覚野)で処理されることが示された^{9,10)}。一方で、このような劇的な機能再構築が失明年齢に依存するかどうかは不明であった。そこで、さまざまな失明年齢の点字読に熟達した被験者 15 名を対象として、機能的 MRI による脳賦活検査を行った¹¹⁾。機能的 MRI ではデータ量が多いために、個々人において脳のどの領域が活動したかを判定できる。課題は点字を用いた受動的な触覚弁別課題である。これによると、16 歳までに失明した被験者では一次視覚野が触覚弁別課題で賦活したが、それ以降に失明した被験者では賦活がみられなかった(図 3, 4)。視覚連合野においては年齢依存性がみられなかった。このことから、視覚障害者での触覚刺激における視覚野の賦活はおそらく視覚連合野経由するものと推測された。

脳機能研究における機能的 MRI の得失

機能的 MR は簡便に繰り返し脳血流変化を計測できる利点がある。統計的に自由度の大きな機能的 MRI は個人データの解析に威力を発揮する。正常成人、正常大脳皮質のマッピング(たとえば脳外科手術前の機能的マッピング)のうち、かなりの部分は機能的 MRI により達成されるであろう。しかし、撮影原理上、脳底部付近の撮像に弱点があり、高磁場ではより大きな制限因子となる。また、機能的 MRI の信号増強と脳血流増加の間には局所酸素濃度の増大という因子が関与しており、信号変化と脳血流変化の一意的対応が成立しない場合

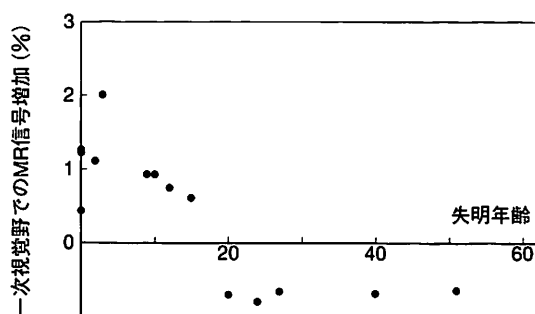


図 4 安静時と比較した際の課題遂行時の MR 信号増加量 (%)

失明年齢に対してプロットしたものである。15 歳を境にして一次視覚野の課題依存性活動に変化がみられる。

が存在する。とくに、脳虚血などの病的状態やあるいは発育初期など、成人正常脳と異なる状況における脳賦活検査においてはデータ解釈に慎重が必要である。神経活動と血流調節および酸素代謝の関係に関する基礎的な検討が望まれる。

展望

機能的 MRI は、装置の普及とその簡便さから、さまざまな課題設計による大脳皮質機能の解明に貢献するとともに、術前の機能部位の同定、損傷脳の機能回復過程の解明など、臨床例を対象とする脳科学研究で重要な役割を果たすことが期待される。

文献

- 1) Hounsfield, G. N. : Computerized transverse axial scanning (tomography). Description of system. *Br. J. Radiol.*, **46** : 1016-1022, 1973.
- 2) Raichle, M. E. : Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans. *Handbook of Physiology. Am. Physiol. Soc., Bethesda*, 1987, pp. 643-674.
- 3) Lassen, N. A. and Ingvar, D. H. : Radioisotope assessment of regional cerebral blood flow. *Prog. Nucl. Med.*, **1** : 376-409, 1972.
- 4) Herscovitch, P. et al. : Brain blood flow measured with intravenous $H_2^{15}O$ I. Theory and error analysis. *J. Nucl. Med.*, **24** : 782-789, 1983.
- 5) Fox, P. T. and Raichle, M. E. : Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83** : 1140-1144, 1986.
- 6) Fox, P. et al. : Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science*,

241 : 462-464, 1988.

- 7) Pauling, L. and Coryell, C. : The magnetic properties of and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **22** : 210-216, 1936.
- 8) Ogawa, S. et al. : Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**(24) : 9868-9872, 1990.

- 9) Sadato, N. et al. : Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature*, **380** : 526-528, 1996.
- 10) Sadato, N. et al. : Neural networks for Braille reading by the blind. *Brain*, **121** : 1213-1229, 1998.
- 11) Sadato, N. et al. : Critical period for cross-modal plasticity in blind humans : a functional MRI Study. *Neuroimage*, **16** : 389-400, 2002.



TOKYO
INTERNATIONAL
BOOK FAIR 2003

東京国際ブックフェア

2003

会期 2003年4月24日(木)~27日(日) 10:00~18:00

会場 東京ビッグサイト

主催 東京国際ブックフェア実行委員会

自然科学書フェア2003
NATURAL SCIENCES BOOK FAIR 2003

(社)自然科学書協会のブースでは....

理工学書

農学書

医学書

家政学書

など

会員各社の最新注目図書を

展示即売しています



あなたを
ご招待します!

招待券ご希望の方は、
①「東京国際ブックフェア2003 招待券希望」、②住所、③氏名、④職業(勤務先)、⑤電話番号を明記のうえ、はがきまたはFAXにて、下記までお申し込みください。



社団法人

自然科学書協会

The Natural Science Publishers' Association of Japan

〒101-0054 東京都千代田区神田神保町1-101
神保町101ビル 文化産業信用組合内
TEL : 03-3292-8281 FAX : 03-3292-8202
URL : <http://www.nspa.or.jp>

脳磁場計測による高次脳機能検索

Exploration of higher brain function by magnetoencephalography

長峯 隆(京都大学医学研究科附属高次脳機能総合研究センター臨床脳生理)

Takashi NAGAMINE

◎最近発展してきたヒト脳機能計測法のなかで、脳磁図計測は時間・空間の両面からの解析により、複数活動の分離が容易、人体への侵襲が皆無であるという特徴を有している。要素的な機能を担っている脳活動が時間的にも空間的にも限局しているのに対し、より高次の機能は複数の部位が時間をかけて処理をしている。このため、計測法の空間、時間解像度に頼るのでなく、両方の情報を統合した解析方法が必要となる。1994年ころより徐々に普及してきた多チャンネルによる全頭部からの脳磁場記録がこれらの解析を可能としてきている。センサー感度の上昇によって深部の計測も可能となってきたが、浅層部に鋭敏である特徴から、新皮質の連合野の活動を標的とした記録が近年進んできている。検査の非侵襲性より、小児、胎児への応用も今後広まっていくものと考えられる。



脳磁図、空間解像度、時間解像度

生体磁気計測

1970年代よりはじまった微弱磁場検出による脳機能計測法(magnetoencephalography: MEG)は、この10年間で大きな発展を遂げた。高感度の超伝導量子干渉装置(superconducting quantum interference device: SQUID)と磁場シールド室の組合せによって、地球の磁場の約1億分の1程度の微弱な脳活動に伴う磁場を記録している。現在では直径2~3cm程度のセンサーが頭部全体を覆うようになり、脳全体からの同時記録が行われている。大脳皮質の尖頂樹状突起に発生するシナプス後電位に伴う細胞内電流に派生した磁場を計測している。

わが国においては30を超える施設に計測装置が導入され、臨床応用に向けて研究が積み重ねられている。総論は他書に譲り¹⁻⁵⁾、本稿では高次脳機能検索における展望を概説する。

従来の応用

MEGの応用はてんかん原性の焦点検索と機能野の同定にはじまった。100ms程度の持続をもつてんかん棘波は短時間の限局した部位の脳の異常電気活動に由来しており、頭蓋骨外からの計測、推定という点からMEG計測の格好の標的であった。すなわち、空間的・時間的にまとまった皮質の細胞内電流が一定の方向に整列することとなり、その場所を代表した大きな電流の流れを仮想することができ、1個の等価電流双極子(equivalent current dipole: ECD)で代表することができる。シールド室内で計測機との位置関係を長時間保つことが困難なため、発作時の記録はそれほど多くないが、発作間欠期の記録はてんかん原性焦点の検索に有用である。難治性てんかん患者における手術目的の硬膜下電極記録の際のMEGとの同時記録より、1回の事象を検出するためには4cm²の広がりをもった活動が必要であることが示された⁶⁾。