

高分解能 MRI による ヒト高次脳機能イメージング

定 藤 規 弘

近年著しい進歩を遂げた医用画像法の一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。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のち、私たちの日々の行動に伴って脳内では何が起きているのか？という問いに答えるべく行われている研究の一端を紹介する。

はじめに

脳の異なった領域は、身体の異なった部分や機能を制御している。これを脳機能の局在といい、1861年以降、百有余年にわたる脳損傷患者の研究から証拠づけられてきた。たとえば、視覚機能は頭の後方(後頭葉)、運動機能は頭の上方に局在している(図1)。一方で、脳は異なる機能を協調して働かせることができる。コーヒーを飲むときには、コーヒーカップを見て、それを手にとり、口まで持ってくる。これは視覚機能と手の運動機能が統合されて初めて成立する。このような日常的な例からみても、局在化された機能がいかに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ることがわかる。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。陽電子放射断層撮影法(PET)、機能的磁気共鳴断層画像法(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。

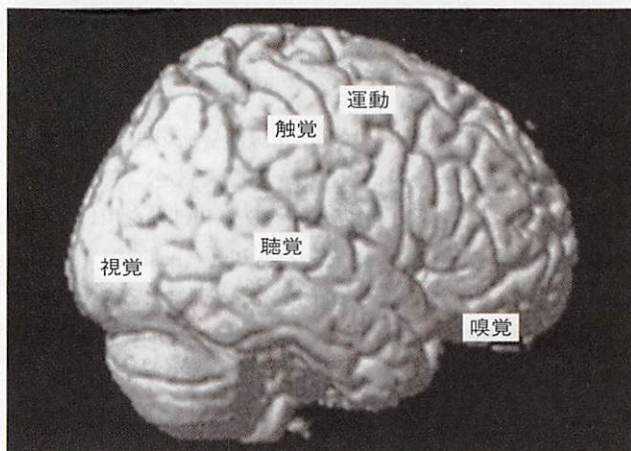
脳血流を用いた脳賦活検査の原理

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ている。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(文献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とは、この「局所脳血流の増加と神経活動によるエネルギー消費の増大が連関している」という事実に基づき、ある課題を遂行中の脳血流と、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である。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。これが、脳血流を用いた脳賦活検査の原理である。

神経活動と脳血流：歴史的背景

脳血流と神経活動の関係について最初に言及したのは、イタリアの生理学者S. A. Mossoであった。1881年、彼は脳外科手術後に頭蓋骨に欠損のできた患者で、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、局所脳血流は精神神経活動により変動すると推論した。1890年にはC. S. RoyとC. S. Sherringtonが、脳局所の活動に伴う代謝



視覚は後頭葉、聴覚は側頭葉、運動と触覚は前頭葉と頭頂葉の境界あたりに局在している。また言語機能はおもに左半球に局在しているといわれている。

図1 脳機能局在を示すシェーマ

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 10 ⁻¹¹	X 線 γ 線	CT PET	形態 脳血流、代謝

図2 医用画像技術に用いられる光（電磁波）

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年にJ. F. 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。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、計測技術の進歩がこれを現実化したのは第二次世界大戦後である。1955年、S. Ketyは動物実験において局所血流を定量化する方法を開発した。さらに、これを人間に非侵襲的に適用するためには、1970年代以降の医用画像技術の急速な進歩が必要であった。

医用画像技術は、光（あるいは電磁波）の応用による人体の可視化技術である。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出すのである（図2）。この情報の中には形態と機能があり、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。前者は1895年のW. C. レントゲンによるX線の発見、後者は1896年のH. ベクレルによる自然放射能の発見を端緒とする。ヒト脳血流測定は、まず核医学的手法により可能となった。これは、脳血流に比例して脳局所に貯留するような物質を放射性同位元素で標識し、体外から計測するというものである。まず1960年代のキセノン（¹³³Xe）ガスによる計測が行われた。ついで、1972年のG. N. HounsfieldによるX線コンピューター断層撮影法（CT）の発明を契機に、断層画像再構成技術が脳血流測定に取入れられ、1980年代には、陽電子放射断層撮影法（PET）を用いて局所脳血流を定量する方法が確立した。PET（positron emission tomography）とは、陽電子（positron）が消滅するときに放射する消滅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。

磁気共鳴断層画像法（MRI）

波長の短い電磁波の医学利用が比較的早くに始まったのに比

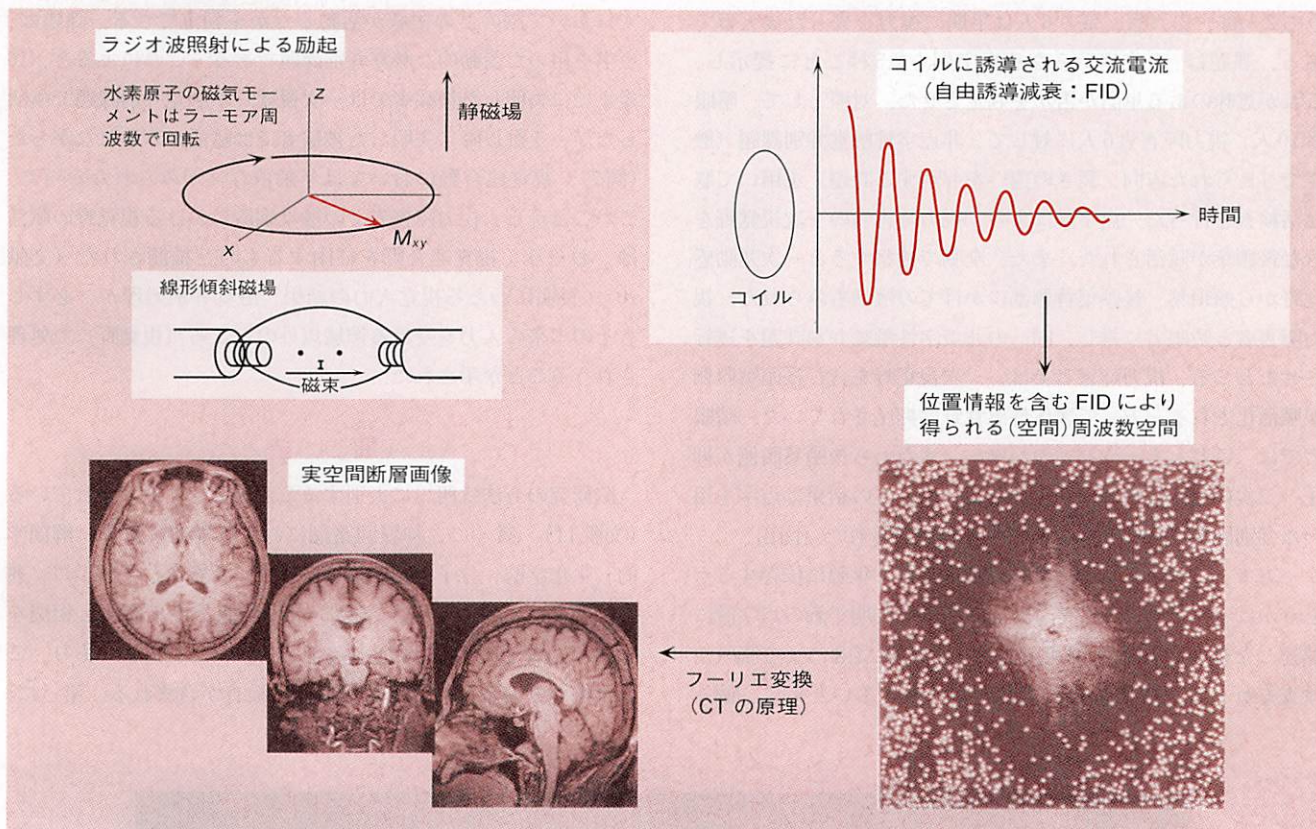
較すると、比較的波長の長いラジオ波を利用して体内情報を画像化する磁気共鳴断層画像法（magnetic resonance imaging, MRI）は比較的最近の技術である。MRIは、水素原子の核磁気共鳴現象を利用した画像法である。核磁気共鳴現象は、1946年にF. Bloch, E. M. Purcell（文献2, 3）により独立に発見され、おもに化学領域で発展した。1970年代に入り、医学上のきわめて重要なテーマである腫瘍の悪性・良性の鑑別に役立つという報告（文献4）から、核磁気共鳴現象から医用画像を作成しようという機運が高まり、1973年にP. C. LauterburによってMRIが発明された（文献5）。生体内に豊富にある水の水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置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信号に埋込された位置情報をCTの原理により取出す（図3）。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ー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線と比べるとMRIにはいくつかの利点がある。第一に、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）から、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水素を検出するのに適している。このことは、カルシウムの豊富な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。

MRIによる局所脳血流変化の検出：機能的MRI

MRIはその高いコントラスト・分解能から、初期臨床応用においては、脳の解剖学的詳細を画像化する方法とみなされていた。しかし1990年代に入ってMRIの高速化とあいまって、血中の酸素を内因性の造影剤とする局所脳血流変化の画像化が成功し、機能的MRIへの道が拓かれた。機能的MRIはおもに、神経活動亢進時に起こる、血管内の酸化型ヘモグロビンと還元型ヘモグロビンの濃度比率の局所変化による、わずかな信号増強を捉えているので、blood oxygen level dependent（BOLD）methodとよばれている。

酸化型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（文献6）、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増加する。こ



核磁気共鳴現象は、静磁場と平行にコイルを置くことにより検出できる (MR 信号)。均一静磁場中において、生体を構成する水素原子により形成される磁気モーメントは、静磁場方向を中心軸とする歳差運動をし、その周波数 (ラーモア周波数) は、その場の静磁場に正比例する。その比例係数は水素原子に固有である。この周波数に等しいラジオ波を照射すると、エネルギーを吸収して横磁化 (M_{xy}) が発生し、これが交流電流として検出される。徐々に減衰するため自由誘導減衰 (FID) ともよばれる。均一静磁場に置かれた人体からの 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。このようにして MR 信号に埋込まれた位置情報をコンピューター断層撮影法 (CT) の原理 (フーリエ変換) により取出す。得られた画像 (左下) は、生体に豊富にある水素の分布密度と水素の置かれた“環境”を反映する。X 線 CT に比べ、脳組織間のコントラストが高いこと、どの方向の断面も撮影可能であるなどの特長がある。

図3 MRIの原理

のため、NMR 信号が増加する (図4、文献7)。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できる点である。現在では、局所脳血流変化を全脳にわたり、数 mm 程度の空間的解像度で、秒単位で計測することが可能である (図5)。このため、空間的・時間的に複雑に展開したデータを処理する方法の開発が望まれている。

検査の実例

視力障害者の視覚野は、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あった。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、

文字の認識は通常視覚系で行われている (図1)。

視力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、PET による脳賦活検査を行った (文献8、9)。さまざまな失明年齢の、点字読に熟達した8人の被験者の



BOLD 信号は脳血流の増大に伴う血管内還元型ヘモグロビンの減少により増加する。

図4 PET と機能的 MRI における脳血流と信号の関係

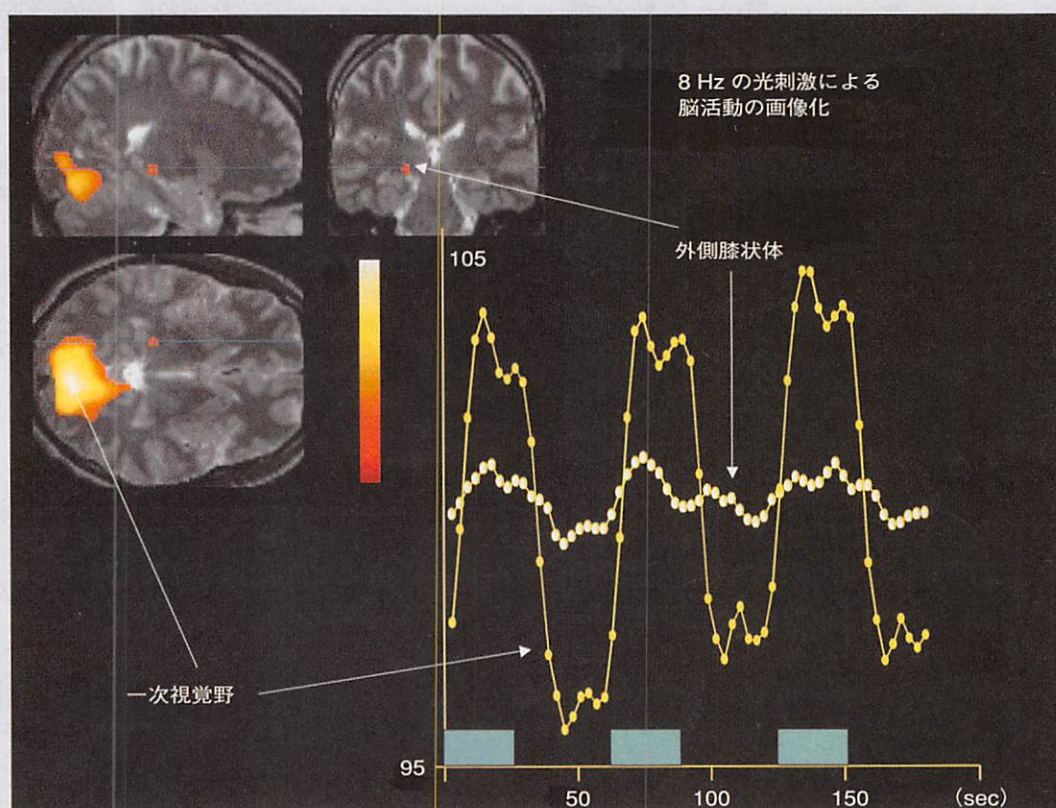
うち2人は、先天盲、残り6人は早期に視力を失った後天盲である。課題は、8文字からなる点字列を2.5秒ごとに提示し、これが意味のある単語か否かを判定させた。対照として、暗眼者10人、視力障害者6人に対して、非点字性触覚弁別課題（触覚で与えられた方向、長さの違いを弁別する課題）を用いて脳賦活検査を行った。点字読により、視力障害者の一次視覚野を含む後頭葉が賦活された。また、全脳で観察すると一次運動感覚野から頭頂葉、後頭葉背側部にかけての賦活もみられた。視力障害者と暗眼者に対し、同一の非点字性触覚弁別課題を遂行させたところ、視力障害者では、一次視覚野を含む後頭葉腹側が賦活化される一方、二次体性感覚野は抑圧されていた。暗眼者では、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。この結果は点字を用いた弁別課題による機能的MRIでも再確認された（図6）。

一方で、このような劇的な機能再構築が、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。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7）。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、視力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を経由するものと推測された（文献10）。長期にわたる視覚入力の結果、触覚弁別処理が、必ずしもその本来の入力を受ける領域以外のところ（視覚野）で処理されることが示された。

展 望

脳研究の方法は四つに大別することができるといわれている（文献11）。第一に、神経回路網に対する構造解析で、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起こる活動を捉えるというアプローチであり、ここに機能的MRIに代表される脳賦活検査が含まれる。第三に、

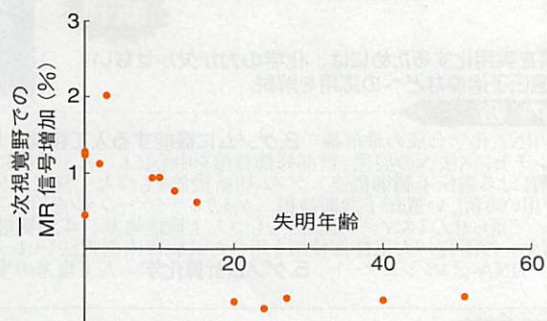
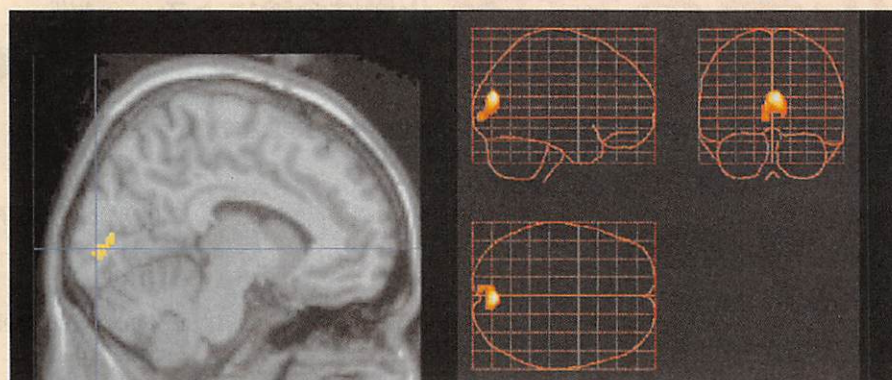
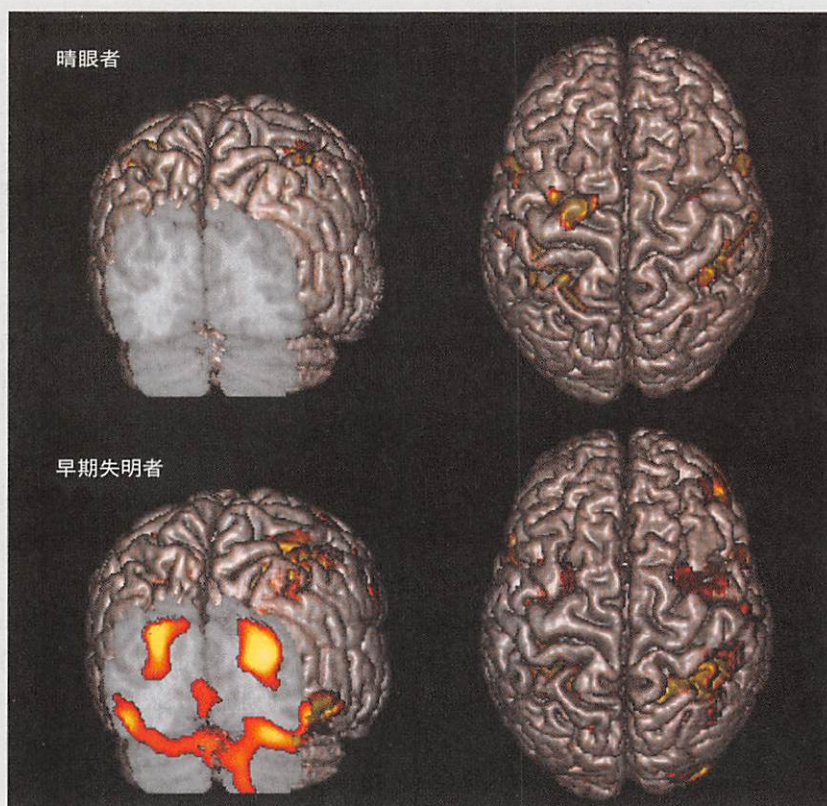


外側膝状体と一次視覚野の神経活動が捉えられている。左上のカラースケールは局所脳血流増大の程度を示し、黄色に近くなるほど血流が増大することを示す。右下のグラフの縦軸はMR信号の大きさを示す（単位なし）。棒グラフは、8 Hzの光刺激を与えている期間(30秒)を示す。この間、脳血流の増加を反映するBOLD信号(縦軸)が見える。

図5 8 Hzの光刺激による脳活動の画像化

早期失明者においては一次視覚野を含む後頭葉の活動がみられる(下段左)。一方、晴眼者では後頭葉の賦活がまったくみられない(上段左)。頭頂葉の活動は両者ともにみられる(右)。

図6 右示指(ひとさし指)による点字弁別課題中の脳賦活状態を、高分解能MRIに重ねた結果



下段は安静時と比較した際の点字弁別課題遂行時のMR信号増加量(%)を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。15歳以前に失明した早期失明者と晚期失明者における脳活動の差を高分解能MRIに重ねた(上段左)ところ、その差は一次視覚野にみられ同時にほかの領域にはみられないことが示された(上段右)。青線は一次視覚野の解剖学的指標である鳥距溝(脳表面にある溝の一つの名称、一次視覚野が存在している部位)で交差している。

図7 早期失明者と晚期失明者における脳活動の差

脳が損傷を受けたときにどのような症状が現れるのかを手がかりに損傷された部位の機能を追求するというアプローチがある。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。

機能的MRは、簡便に繰り返し脳全体にわたる局所脳血流変化を計測できる利点があり、個人データの解析に威力を発揮するとともに、時系列データ解析も可能である。今後、機能的MRIを用いた研究は、正常成人、正常大脳皮質のマッピング(機能局在)はもとより、局所間の連関を調べる方向へと進展することにより、脳機能統合へ迫ることが予想される。実際のヒト脳の活動を直接に捉えるという利点を生かし、ほかの三つのアプローチによる知見を総合する“場”となることが期待される。

参考文献

1. M. E. Raichle 著, “Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans”, Handbook of Physiology (V. B. Mountcastleほか編, vol Section 1: The Nervous System. Volume V. Higher Functions of the Brain), p.643, Am. Physiol. Soc. (1987).
2. F. Bloch, “Nuclear introduction”, *Physiol. Rev.*, 70, 460 (1946).
3. E. M. Purcellほか, “Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid”, *Physiol. Rev.*, 69, 37 (1946).
4. R. Damadian, “Tumor detection by nuclear magnetic resonance”, *Science*, 171, 1151 (1971).
5. P. C. Lauterbur, “Image formation by induced local interaction: examples employing nuclear magnetic resonance”, *Nature* (London), 243, 190 (1973).
6. L. Pauling and C. Coryell, “The magnetic properties of and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxy-hemoglobin”, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 22, 210 (1936).
7. S. Ogawaほか, “Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation”, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 87, 9868 (1990).
8. N. Sadatoほか, “Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects”, *Nature* (London), 380, 526 (1996).
9. N. Sadatoほか, “Neural networks for Braille reading by the blind”, *Brain*, 121, 1213 (1998).
10. N. Sadatoほか, “Critical period for cross-modal plasticity in blind humans: a functional MRI study”, *Neuroimage*, 16, 389 (2002).
11. 伊藤正男 著, “脳と心を考える”, 紀伊国屋書店 (1993).

現代物性化学の基礎 化学結合論によるアプローチ

小島 憲道/下井 守・編 A5・242頁・定価:本体2,900円(税別)

新刊

現代化学の基礎を要領よくまとめた教科書。元素の物理・化学的物質を把握し、新しい機能性や物性現象を発現させる物性化学の分野が、自然科学の他の分野と密接に関係のあるものだということを学生に明示する。

主な内容

1. 元素の科学 元素の誕生と人工元素最前線/元素の核崩壊とその応用/元素と周期律/原子の量子論と電子構造 2. 化学構造式と分子構造 ルイス構造/共鳴/VSEPR則/混成軌道 3. 分子の化学結合と分子軌道 分子の形と対称性/水素分子イオン/等核2原子分子/異核2原子分子/多原子分子 4. π 電子をもつ有機化合物の分子軌道と性質 ヒュッケル分子軌道法/分子軌道から理解できる分子の構造と性質/分子軌道と化学反応 5. 配位結合の化学 配位結合/ルイスの酸・塩基/金属錯体の立体化学/金属錯体の結合(配位子場理論)/遷移金属錯体の色の起源/金属錯体の磁性 6. 化学結合と結晶構造 単位格子と晶系/金属結合結晶/共有結合結晶/非金属元素の同素体/イオン結晶 7. 分子集合体とその物性化学 ファンデルワールス相互作用とその役割/電荷移動錯体の性質/水素結合と分子認識 8. 発展する物性化学 導電性プラスチックの開発/超伝導物質の化学/発展する分子磁性体 生命科学との接点

ゲノムケミストリー 人工核酸を活用する化学的アプローチ

関根 光雄/齋藤 烈・編 A5・254頁・定価:本体4,200円(税別)

新刊

ゲノムの研究とその応用に役立つ化学を紹介。ゲノムを研究し、成果を実用化するためには、化学の力が欠かせない。多彩な機能の人工核酸について、最新の合成技術と、遺伝子診断・遺伝子治療などへの応用を解説。

主な内容

1. ゲノムケミストリーを可能にする新技術 DNA合成技術の最前線/RNA化学合成の最前線 2. ゲノムに機能する人工核酸 塩基およびリン酸部修飾人工核酸によるアンチセンス法への展開/人工核酸によるアンチセンス法への展開(糖部修飾核酸を中心に)/人工核酸によるアンチセンス法への展開(三重らせん形成による遺伝子治療)/人工ペプチド核酸による遺伝子制御機能/ゲノム切断機能をもつ人工核酸/ゲノムクロスリンクをもつ人工核酸 3. ゲノム探索能をもつ人工核酸 人工核酸を用いる新しい遺伝子診断技術/ケミカルライゲーションを用いる遺伝子変異検出法/蛍光性官能基を導入した人工核酸による直接遺伝子診断法/二重らせんミスマッチ認識能をもつ人工機能塩基 4. 新機能人工核酸のゲノムケミストリーへの展開 DNAを経るホール移動とDNAナノワイヤーの創製/人工修飾核酸を用いた試験管内選択法(セレックス法)の拡張/ポリメラーゼ認識能をもつ人工塩基対/核酸-異分子コンジュゲート/DNA-金コンジュゲート 5. ゲノム計算化学 人工塩基の塩基対認識能/MacroModelによる核酸構造の最適化

東京都文京区音羽2-12-21
振替 00180-1-3930

講談社

編集部 ☎03(3235)3701
販売部 ☎03(5395)3624