

日本神経精神薬理学雑誌 (Jpn. J. Neuropsychopharmacol.) 24 : 217-219 (2004)

〔ミニレビュー〕

fMRI による大脳機能代償の画像化

定 藤 規 弘^{*1~3}

^{*1} 岡崎国立共同研究機構生理学研究所

^{*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

〔ミニレビュー〕

fMRI による大脳の機能代償の画像化*

定 藤 規 弘^{*1-3}^{*1} 岡崎国立共同研究機構生理学研究所^{*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

要約：視覚情報の入力に長期にわたり遮断されることによる脳の可塑的变化を、非侵襲的脳機能計測法を用いて調べたところ、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化された。非点字性触覚弁別課題においても、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。暗眼者では、これと逆に後頭葉腹側が抑圧、二次体性感覚野が賦活化されていた。このことから、暗眼者においては体性感覚系で担われる触覚弁別処理が、視覚障害者においては、本来視覚弁別に用いられる領域へ伝わることが示唆された。

キーワード：脳血流、可塑性、MRI、PET、点字

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。それゆえ、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は、脳を理解するうえで不可欠である。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さない手段とみなされている。

脳機能画像法研究小史

1. 神経活動と局所脳血流の連関

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 (Raichle, 1987)、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。この事実に基づき、非侵襲的脳機能画像法においては、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 (脳賦活検査)。

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 Mosso で、1881 年のことであった (Mosso, 1881)。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 Sherrington 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 (Roy and Sherrington, 1890)。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。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 (Fulton, 1928)。1951 年、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 (Kety, 1951)。

2. 医学的手法

ヒト脳血流測定の手法は、1960 年代の ^{133}Xe ガスによる計測に始まる (Lassen and Ingvar, 1972)。その後、1973 年の Hounsfield による X 線コンピュータ断層撮影法 (CT) の発明 (Hounsfield, 1973) を契機に、断層画像再構成技術が脳血流測定に取り入れられ、1980 年代には、ポジトロン断層画像 (PET: positron emission tomography) を用いて局所脳血流を定量する方法が確立した。PET 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様々な生理的生化学的な計測が可能な方法である。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 pixel by pixel に測定することができる (Kanno et al, 1987)。

* 本論文は第 35 回脳の医学・生物学研究会 (2003 年 7 月 26 日、名古屋) における講演の要旨である。

^{*1} 〒444-8585 岡崎市明大寺町字西郷中 38
(別刷請求先：定藤規弘)

3. 機能的 MRI

現在、脳賦活検査においては、核磁気共鳴装置を用いた機能的 MRI が頻用されている。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 らにより独立に発見され、主に化学領域で発展した (Bloch, 1946; Purcell et al, 1946)。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 (Damadian, 1971) 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 (Lauterbur, 1973)。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並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) の検出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、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。開発当初、MRI は脳の構造を詳細に描出することに用いられてきたが、1990 年代に入って磁気共鳴画像法 (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 は主に、神経活動亢進時に起こる、血管内の血液酸素化のバランス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 (Pauling and Coryell, 1936)、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する。このため、MR 信号が増加する (Ogawa and Lee, 1990)。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い点である。

視覚脱失に伴う脳可塑性の画像化

形状の認知は視覚でも触覚でも可能である。例えば鍵は、目視でも (慣れていれば) 手探りでもそれと判別できる。マージャンの熟練者ならば牌を指でまさぐりだけでどの牌か当てることができる (盲牌)。それぞれの感覚で担う情報は同一ではなく、それに対応して、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。形状認知にはこれら異なる感覚の統合が必要であると考えられ、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果たしているのか?

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。点字の触覚情報は体性感覚領野で処理されるのであろうが、文字の認識は晴眼者では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 (Sadato et al, 1996, 1998)。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、視覚障害者 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、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、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。晴眼者では、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。

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。視覚領の機能性を確認するために、視覚領域の連続的経頭蓋的磁気刺激 (TMS: transcranial magnetic stimulation) を行った (Cohen et al, 1997)。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。近年経頭蓋的磁気刺激により、大脳皮質を非侵襲

の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視覚障害者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 (Cohen et al, 1997)。これらのことから、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、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。

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 (Sadato et al, 2002)。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、点字をもち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。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経由するものと推測された。

将来への展望

機能的 MRI は、ヒトの高次脳機能の解明に欠かせない手段であり、さらに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

Bloch, F. (1946) Nuclear introduction. *Physiol Rev*, 70: 460-474.
Cohen, L. G., Celnik, P., Pascual-Leone, A., Corwell, B., Falz, L., Dambrosia, J., Honda, M., Sadato, N., Gerloff, C., Catala, M. D. and Hallett, M. (1997) Functional relevance of cross-modal plasticity in

the blind humans. *Nature*, 389: 180-183.
Damadian, R. (1971) Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science*, 171: 1151-1153.
Fulton, J. F. (1928) Observations upon the vascularity of the human occipital lobe during visual activity. *Brain*, 51: 310-320.
Hounsfield, G. N. (1973) Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. *Br J Radiol*, 46: 1016-1022.
Kanno, I., Iida, H., Miura, S., Murakami, M., Takahashi, K., Sasaki, H., Inugami, A., Shishido, F. and Uemura, K. (1987) 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: 143-153.
Kety, S. (1951) The theory and application of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol Rev*, 3: 1-41.
Lassen, N. A. and Ingvar, D. H. (1972) Radioisotope assessment of regional cerebral blood flow. *Prog Nucl Med*, 1: 376-409.
Lauterbur, P. C. (1973) Image formation by induced local interaction: Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, 243: 190-191.
Mosso, A. (1881) Ueber den Kreislauf des Blutes in Menschlichen Gehirn. Verlag von Veit & Company, Leipzig.
Ogawa, S. and Lee, T. (1990) Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: *In vivo* and *in vitro* measurements and image simulation. *Magn Reson Med*, 16: 9-18.
Pauling, L. and Coryell, C. (1936) The magnetic properties of and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxy-hemoglobin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 22: 210-216.
Purcell, E. M., Torrey, H. C. and Pound, R. V. (1946) Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physiol Rev*, 69: 37.
Raichle, M. E. (1987) Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans. In Mountcastle, V. B., Plum, F. and Geiger, S. R. (Eds) *Handbook of Physiology*. vol Section 1: The Nervous System. Volume V. Higher Functions of the Brain Am. Physiol. Soc., Bethesda, pp 643-674.
Roy, C. S. and Sherrington, C. S. (1890) On the regulation of the blood supply of the brain. *J Physiol*, 11: 85-108.
Sadato, N., Pascual-Leone, A., Grafman, J., Ibanez, V., Deiber, M. P., Dold, G. and Hallett, M. (1996) Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature*, 380: 526-528.
Sadato, N., Pascual-Leone, A., Grafman, J., Deiber, M. P., Ibanez, V. and Hallett, M. (1998) Neural networks for braille reading by the blind Include the visual cortex. *Brain*, 121: 1213-1229.
Sadato, N., Okada, T., Honda, M. and Yonekura, Y. (2002) Critical period for cross-modal plasticity in blind humans: A functional MRI study. *Neuroimage*, 16: 389-400.

Norihiro SADATO^{*1,3} (^{*1}Division of Cerebral Integration, Department of Cerebral Research, National Institute for Physiological Sciences, 38, Nishigonaka, Myodaiji, Okazaki, 444-8585 Japan; ^{*2}Department of Physiological Sciences, The Graduate University for Advanced Studies, Sokendai; ^{*3}Japan Science and Technology Agency) *Cortical plasticity revealed by functional neuroimaging*. *Jpn. J. Neuropsychopharmacol.*, 24: 217-219 (2004).

Key words: Blood flow, Plasticity, MRI, PET, Braille reading

(Reprint requests should be sent to N. Sadato)