

脳 21

Vol.9 No.3 2006 (抜刷)

平成18年7月
金芳堂

脳機能解析にバイオインフォーマティクスは有効か？

高分解能 MRI による ヒト高次脳機能イメージングを例に

さだとうのりひろ 自然科学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（〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町西郷中38）
定藤規弘 E-mail : sadato@nips.ac.jp

SUMMARY

機能的MRI(fMRI)は、近年急速な発展を遂げたコンピュータ断層画像法の応用であり、局所脳血流の変動を神経活動のパラメータとして画像化し、全く傷をつけずに外部から人間の脳活動を観察する方法である。全脳の神経活動を一挙に観察することが出来、その部位同定が容易である利点を有する。検査の原理から近年の技術的な展開を紹介する。特に、生物学的な情報を取り出すために、バイオ統計が重要な役割を果たす点を指摘し、機能的MRIを主要な武器とする認知科学は、バイオインフォーマティクスが必須とされる領域の1つであることを強調したい。

はじめに

バイオインフォーマティクスとは、生物学的データ解析に焦点をあてた、コンピュータサイエンスの一分野であり、バイオ統計が重要な役割を果たす。バイオインフォーマティクスが必須とされる領域の1つとして、非侵襲的脳機能画像法による脳機能解析が挙げられる。近年著しい進歩を遂げた医用画像法の応用により、全く傷をつけずに、人間の脳の働きを外部から観察することが可能となった。脳機能局在は、脳損傷患者の研究から証拠づけられてきた。一方局在化された機能がどのよう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。その発展にはコンピュータによる画像再構成処理とバイオ統計の適用が必須であった。

KEY WORDS

脳血流
機能的MRI
脳賦活検査
バイオ統計
バイオインフォーマティクス

I. 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、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。脳血流を用いた脳膿活検査では、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、課題遂行中の脳血流と対照となる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。

II. 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 Mosso であった。彼は、1881年頭蓋骨欠損患者で大脳皮質の拍動を計測し、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。1928年 Fulton は、後頭葉に動静脈奇形のある患者から、頭の中で雜音がするという訴えを聞いた。この雜音は動静脉間の血圧差によるもので血流に比例するものであり、Fulton はこの音が單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古くから知られていた。しかし、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。即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、ガンマ線）を用いて体内の情報を取り出す。この情報の中には形態と機能があり、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。1895年 Roentgen によるX線の発見、後者は1896年 Becquerel による自然

放射能の発見がそれぞれの端緒である。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、まず1960年代の ^{133}Xe ガスによる計測が行われた。ついで1972年の Hounsfield による X線コンピュータ断層撮影法（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り入れられ、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。PET（positron emission tomography）とは、陽電子（positron）が消滅するときに放射する消滅 gamma 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。このように生体の断層画像を取得する段階ですでに、コンピュータが必須となっていることに注目されたい。

III. MRI

短い電磁波の医学利用が早くに始まったのに比較すると、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画像法（magnetic resonance imaging, MRI）は最近の技術である。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 Bloch, Purcell^{2,3)}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 Lauterbur によって MRI が発明された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水素原子の分布密度と緩和速度

の違いを反映する。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）ので、組織に損傷を与える確率もきわめて小さい。また MRI は生体に豊富にある水素を検出するのに適しているため、頭蓋骨や脊椎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特に有利である。

IV. 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出来る点である。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。このため、空間的時間的に複雑に展開したデータを統計処理する方法が必要となり、さまざまなアプローチが試みられている。バイオインフォーマティクスが必須とされる所以である。

V. 脳機能画像の統計解析

生物学的データである脳機能画像の特徴は、10 万

個オーダーの画素それぞれが時系列データを持っていることであり、これらから生理学的に意味のある定量情報を引き出すためには、コンピュータを利用した統計的手法が必須である。歴史的には、PET 脳血流画像の集団解析における標準的な統計処理方法が確立され、機能的 MRI の個人解析ならびに集団解析へ拡張されたという経緯がある。その概要と、機能的 MRI に特異的な問題を指摘する。

PET における統計解析は、当初課題遂行時の脳血流画像と、その対照状態のそれとの差分をとり、画素ごとにその差の t 検定をおこなうことからはじまった。その後、柔軟なモデル化を可能とする general linear model が取り入れられた。画素ごとの統計値計算は、必然的に parametric map を形成することになる。これを statistical parametric map という。その作成には、(1) 統計分散を減少させるための前準備、(2) 統計値計算、(3) 統計値の検定というプロセスが含まれる。

VI. Realignment (位置ずれ補正)

脳賦活検査では、画素ごとに脳血流の増分を統計検定する必要がある。その際、被験者の頭部の動きによる位置ずれは、統計雑音を著しく増加させる。これを抑制するためには、頭部固定を十分に行うことが必要である。しかし、一般に長時間にわたる完全な固定は困難であり、画像後処理により、位置ずれ補正を行うことが行われている。脳全体を剛体として、評価関数を最小とするような、回転と並行移動の 6 パラメーターを推定、画像の resampling を行う⁸⁻¹¹⁾。

VII. Anatomical Normalization (解剖学的正規化)

解剖学的正規化とは、個々人の機能画像を、標準的な錫型（一般には Talairach's atlas¹²⁾が用いられる）に線形あるいは非線形的に写像することで、様々な方法が提案されている^{8, 13-15)}。元来は、低解像度の PET 画像から解剖学的位置を客観的に推定するために開発された方法であるが⁸⁾、複数の被験者データを同一空

間に集約することにより、統計的信号雑音比を上げることが出来ること、様々な実験による結果を共通の座標に集約することが出来ることから頻用されている。

VIII. Spatial Smoothing

Spatial Smoothingとは1つのピクセルの値を、そのピクセルの付近に分布する値を近いところは大きく、遠いところは小さく重みをつけて平均する（加重平均）ことである。空間分解能を犠牲にして雑音を減少させるのが主目的である。

IX. 統計値計算

脳局所の脳血流が増加しているかを統計的に検定するためには、複数回の測定と統計モデルを基に、局所毎（各 voxel 毎）に統計値（例えば t 値あるいは正規化した z 値）を計算する必要がある。General linear model を用いると、condition effect の評価も、covariate（例えば task performance や reaction time）に相関する血流変化も、同じ regression analysis の枠組みで計算できるので便利である¹⁶⁾。さらに課題遂行に無関係な信号の変動を統計的に評価し、これを covariate of no interest として統計的に除去することも可能である。この枠組みは PET、機能的 MRI で共通に用いることができるが、temporal autocorrelation の補正が必要である。これは、MR と PET の、データサンプル間隔の違いに起因するものである。電気的神経活動により惹起される脳血流変化の時定数は約 5 秒程度と推定されている¹⁷⁾。PET ではサンプル間隔が約 10 分であるから、時間的に隣り合うデータは独立と考えて良い。一方 MR によるデータサンプル間隔は、数秒程度であるので、隣り合うデータは独立ではなく、相関しているものと考えられる（temporal autocorrelation）。Temporal autocorrelation によるバイアスは、自由度の大きさにかかるてくるが、temporal smoothing の大きさがわかっている場合には補正が可能である^{18, 19)}。近年では auto-regression model を適用して temporal autocorrelation を直接に見積もることが一般的となってきていている。

X. 統計値検定

各 voxel 毎に t 値を計算する際の帰無仮説はその voxel に特異的なものである。これを観察している脳全体にわたって検定する場合にはその voxel の数だけの帰無仮説があることになる。これが多重比較問題といわれるものである。実際に必要なのは、観察されている領域全体にわたって、ある閾値以上の値をとる領域の出現確率を知ることである。これは、Theory of Gaussian Field によって与えられる。即ち、“各 voxel の統計値が正規分布をもち、お互いに空間的に関連している（spatial autocorrelation）とき、ある閾値を越える値により形成されるクラスターの数はポアソン分布に従う”²⁰⁻²²⁾。脳全体を、Gaussian Field と仮定し、近接する voxel の脳血流値の似通っている程度（これを spatial autocorrelation あるいは smoothness という）を実測して、Gaussian Field Theory を適用することにより、観察している領域における多重比較における偽陽性率をコントロールすることが試みられている^{20, 22)}。

XI. 機能的結合の評価

局所での神経活動（を反映する信号変化）の時系列データを用いて、局所間の機能的な結合を評価する試みが行われており、詳細は本特集の尾崎論文を参照されたい。

展望

脳研究の方法は4つに大別することが出来ると言われている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、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發揮するとともに、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、他の3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。方法論的には、生体の各所から出てくる時系列データを一挙に扱う方法の1つとしての脳機能画像解析手法は、コンピュータ画像処理とバイオ統計を基幹技術としており、他のモダリティへの応用が期待できる。一例として、DNA arrayとの類似を考えると、共にdigital dataであり、2次元平面に配列された、信号強度の時系列データとして扱える。局所における信号強度の変化と共に、局所間の関係性に興味があること、すなわち、ネットワーク構造（空間的・時間的）に関心がある点も共通である。今後、画像の時系列データ解析というバイオインフォーマティクスの更なる発展が望まれる。

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., (Mountcastle VB, Plum F, Geiger SR, ed. vol Section 1: The Nervous System. Volume V. Higher Functions of the Brain) 643-674, 1987.
- 2) Bloch F : Nuclear introduction. *Physiol Rev* 70 : 460-474, 1946.
- 3) Purcell EM, et al : Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physiol Rev* 69 : 37, 1946.
- 4) Damadian R : Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 171 : 1151-1153, 1971.
- 5) Lauterbur PC : Image formation by induced local interaction: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 243 : 190-191, 1973.
- 6) Pauling L, Coryell C : The magnetic properties of and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci USA* 22 : 210-216, 1936.
- 7) Ogawa S, et al : Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 87 : 9868-9872, 1990.
- 8) Friston K, et al : Spatial registration and normalization of images. *Hum Brain Mapp* 2 : 165-189, 1995.
- 9) Minoshima S, et al : An automated method for rotational correction and centering of three-dimensional functional brain images. *J Nucl Med* 33 : 1579-1585, 1992.
- 10) Woods RP, et al : Rapid automated algorithm for aligning and reslicing PET images. *J Comput Assist Tomogr* 16 : 620-633, 1992.
- 11) Friston KJ, et al : Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med* 35 : 346-355, 1996.
- 12) Talairach J, Tournoux P : Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York, Thieme 1988.
- 13) Fox PT, et al : A stereotactic method of anatomical localization of positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 9 : 141-153, 1985.
- 14) Minoshima S, et al : Automated detection of the intercommissural line for stereotactic localization of functional brain images. *J Nucl Med* 34 : 322-329, 1993.
- 15) Minoshima S, et al : Anatomic standardization: linear scaling and nonlinear warping of functional brain images. *J Nucl Med* 35 : 1528-1537, 1994.
- 16) Friston KJ, et al : Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp* 2 : 189-210, 1995.
- 17) Bandettini PA, et al : Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med* 25 : 390-397, 1992.
- 18) Worsley KJ, Friston KJ : Analysis of fMRI time-series revisited-again. *Neuroimage* 2 : 173-1811, 1995.
- 19) Seber GAF : Linear regression analysis. New York: Wiley, 1977.
- 20) Friston KJ, et al : Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power. *Neuroimage* 4 : 223-235, 1996.
- 21) Adler RJ : The geometry of random fields. New York: John Wiley & Sons, 1981.
- 22) Friston KJ, et al : Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Hum Brain Mapp* 1 : 210-220, 1994.
- 23) 伊藤正男：脳と心を考える。紀ノ国屋書店。東京, 1993.