

MRIを用いた 脳機能イメージング研究

田邊宏樹, 定藤規弘

ヒトを対象とした非侵襲脳機能イメージング研究は爆発的な広がりをみせている。本稿ではMRI(magnetic resonance imaging: 磁気共鳴画像法)を用いた脳機能イメージング研究について、まず脳活動を可視化する手法として広く用いられているボールド効果について述べる。次にいわゆる脳機能マッピングの方法論と最近注目されている領域間結合解析を用いた機能統合研究について、われわれの行った研究例を交えて概説する。最後に従来の脳機能マッピングとは異なるアプローチである脳の情報をデコーディングする研究について触れる。

キーワード ● ボールド効果, 脳機能マッピング, 機能統合, 領域間結合, デコーディング

はじめに—MRIによる脳機能の可視化

「ヒトの頭の中を覗いてみたい」という欲求は誰にでもあるだろう。生きたヒトの頭の中を覗くことは、医用画像技術の発展と密接なかかわりがある。今日病院などで使用されている医用画像装置のなかで最も多くの脳機能イメージング研究に使われているのが、MRI装置である。本稿ではMRIを用いた脳機能イメージング研究について、その原理と解析法、実際の研究例を紹介する。

MRIは特定の原子の核磁気共鳴現象を利用した画像法であり、一般的な脳機能イメージングでは、¹H(プロトン)を対象とした測定が行われる。MRIの最大の武器は、撮像の仕方を工夫することによってさまざまな特徴をもった画像を得ることができることであろう。開発された当初は、X線CT画像と比べてその詳細な脳の構造の可視化に目を奪われ、MRIといえば脳の詳細な形態をみるものという認識があった(図1)。現在でも病院などで多く用いられているのは脳を含む生体の構造(形態)イメージングである。

1 脳の活動を可視化する

1990年代初頭に小川誠二らによって脳機能を測定する新たな手法が発表され注目を集めた¹⁾。PET (positron emission tomography: ポジトロン断層法)では脳活動を標識するために使われるのは外部から体内に注入された放射性物質であるが、小川らは脳活動を見るためのトレーサーとして血液中の赤血球に含まれる成分の1つであるヘモグロビンに注目した。鉄を含むタンパク質であるヘモグロビンは、周囲の状況によって酸素と結びついたり離れたりする性質をもっており、その性質から体内で酸素を運ぶ役割を担っている。また、酸素と結びついた状態(オキシヘモグロビン)と酸素が結びついていない状態(デオキシヘモグロビン)では磁性体としてのふるまいが大きく異なること、すなわちオキシヘモグロビンが周囲の磁場に影響を与えないのに対しデオキシヘモグロビンは周囲の磁場に影響を与えることが、以前から知られていた²⁾。小川らはこの現象をMRIによって定量的に計測する方法を開発し、ボールド効果(blood oxygenation level depen-

Functional brain imaging using MRI

Hiroki Tanabe/Norihiro Sadato : Division of Cerebral Integration, Department of Cerebral Research, National Institute for Physiological Sciences (NIPS) (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)

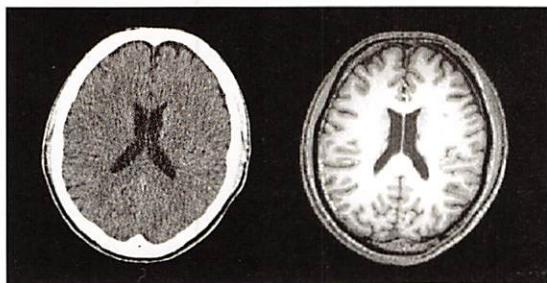


図1 同じ人の脳

左:X線CT画像、右:MRIのT1強調画像

dent effect)と名付けた³⁾。一般に脳血流は脳全体として一定になるように調節されているが、神経活動に伴い、その活動した神経細胞群の近傍でのみ局所的に脳代謝の亢進が起こる。これが引き金となり局所血流の大幅な増加、デオキシヘモグロビンの減少、という一連のステップが起こり、最終的に活動部位の磁性変化(均一化)によるMR信号の増加が認められる。ボールド効果は、このような生理的・物理的ステップの最終段階として計測されるものである。ボールド効果の逆説的な点は、神経活動により酸素消費が一時的に増加(=デオキシヘモグロビンの増加)するが、その消費量を大きく上回る血液(この血液は主にオキシヘモグロビンを含む)の流入があるため、結果的に通常の状態よりもデオキシヘモグロビンが減少し、近辺の磁場の均一性が上昇する(=MR信号が増加する)ことがある。生理学的反応としての脳活動をMRIの信号としてどのようにとらえているかは、この点をよく理解しておく必要がある。

今ではMRIによる脳機能マッピングといえばボールド効果を用いた脳機能計測のことを指すほど普及している。この方法以外にも脳機能を計測する方法一例えば脳血流を直接計測する方法⁴⁾や水分子の拡散を指標に脳活動を計測する方法⁵⁾などが存在するが、ノイズの多さ・時間分解能の低さなど問題点が多く、ヒトを対象とした脳機能イメージングの標準とはなっていない。

2 医用画像技術と心理学の融合 —課題遂行中の脳活動計測

ボールド効果の発見によりMRIを用いて脳活動が計測できるようになったが、ではどうやってヒトの脳活動をみることができるのだろうか?一般的には、実験課題を設定することにより、何らかの課題遂行中の脳活動をボールド効果によるMRIで計測し、ある特定の心的活動に関連した脳活動(とその領域)を同定するという方法をとる。ここでいう課題は、いわゆる実験心理学や認知心理学で用いられるそれと類似しているが、脳機能の計測を目的としたMRI、すなわちfMRI(functional magnetic resonance imaging: 機能的磁気共鳴画像法)の適用される研究領域は近年社会心理学・発達心理学や経済学・教育学など多方面に広がっている。かなり複雑な実験パラダイムが組まれることもあるが、基本は明らかにしたい心的活動(機能単位)が課題間の差となるように実験を設計し、差分法により脳機能単位(領域)を同定することである。

fMRI実験で得られた機能画像は時系列構造をもった膨大な量のデータであり、このようなデータの解析には脳機能イメージング研究に特化した統計的解析手法が必要である。一般的な解析法は、実験的に計画された入力に対して脳のすべての部位がどのように反応するかを、画素(ボクセル)ごとの時系列データに対し一律に統計的評価を行う、いわゆる一般線形モデルを用いた大規模单变量解析である⁶⁾。現在ではこのようなfMRIデータ解析のための統計プログラムパッケージが複数存在する。最終的に得られた脳活動マップは、実験者が予測した活動パターン(=実験者の仮説)によく合った反応を示す脳領域を統計的解析手法により評価したものであり、その他の領域は比較した課題間に差がなかっただけであって脳活動が全くなかった場所ではないということは、結果を見る際にはよく認識しておく必要がある。

ここではわれわれが行った触覚弁別実験を紹介する⁷⁾。この実験では、機能的MRIによる脳活動計測中に被験者の右手あるいは左手の示指に2つの点字を提示し、それらが同じものであるかどうかを判別してもらった。これにより、触覚による点字処理に関連する

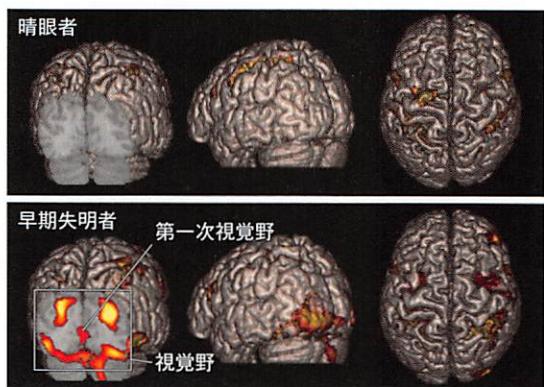


図2 触覚弁別課題遂行中の脳活動
上段：晴眼者、下段：早期失明者

脳領域が失明者と晴眼者でどのように異なるかを明らかにすることができます。失明者、晴眼者がそれぞれ触覚弁別課題を行っているときの脳活動を図2に示した。失明者では晴眼者で活動した領域に加えて、後頭葉領域（晴眼者では視覚刺激に反応する領域）の顕著な活動を認めた。さらに詳しく解析すると、晴眼者において第一次視覚野とよばれる領域の活動が、早期失明者でのみ強いことがわかった。このような事実は、生きているヒトの脳活動を直接計測できなければわからないことで、脳機能イメージングの本領発揮といってよいだろう。

3 機能局在研究から機能統合研究へ —領域間結合解析

これまでの脳機能イメージング研究では、特定の心的機能を特定の脳部位にマッピングすることに主眼が置かれ、部位間の相互作用は軽視されてきた。しかし実際の脳は部位ごとに単独で働いているわけではなく、解剖学的にも機能的にも連結し情報をやり取りしながら協同的に働いているシステムである。近年、このような考え方方に立ち、システムとして脳をとらえようとする研究—機能統合研究—が進展してきている。そこでは、まず「ある機能を実現するシステムにおいてそれを構成する脳領域（システムの構成要素）はどこか」を調べ、次に「それらの領域間の関係性を調べる」

という手法をとる。機能的な結合の様子を調べる方法として注目されているデータの解析方法に、DCM (dynamic causal model) と GCM (Granger causal model) がある⁸⁾。両者とも時系列データの多変量解析であるが、DCMは脳を決定論的な非線形動的システムとみなし機能的な結合の強さを直接観測できない脳の状態間（複数の領域における神経活動）の結合変数として扱うのに対し、GCMはあくまで時系列データの時間的前後関係をもとに因果関係（領域間の結合の方向性）を推定する。これらの方法論に関してはまだまだ議論があるが、機能統合をみる研究はここ数年で爆発的に増えている⁸⁾。

ここではわれわれが行った研究を一部紹介する。先に示した研究で、早期失明者では触覚弁別課題を行った際に第一次視覚野の活動を認めたが、従来の手法では第一次視覚野への信号の入力経路を明らかにすることはできなかった。そこでわれわれはDCMを用いてこの問題に取り組んだ⁹⁾。入力経路として視覚の背側経路または腹側経路を通ることが考えられたが、DCM解析の結果、早期失明者の触覚判別時の第一次視覚野への主な入力経路は背側経路を通る皮質-皮質経路であることがわかった（図3）。彼らの高い点字を読む能力はこの背側経路の領域間結合の可塑的变化によるものであると考えられる。このように、領域間結合解析によって従来の手法では解明できなかった問題にアプローチできるようになってきている。

4 脳機能イメージングにおける もう1つの流れ—デコーディング研究

脳機能イメージング研究の新たな流れとして、デコーディング研究がある。いわゆる脳機能マッピング研究は、何らかの課題を行っている際に脳のどこが活動しているのかを同定する、すなわち脳がどのように情報をコードしているかを調べるものである。デコーディングはその逆で、脳機能画像が何を意味しているのかを解読する、つまり脳情報をデコードすることに主眼がおかれる¹⁰⁾。最近、国際電気通信基礎技術研究所脳情報研究所の宮脇らは、映像を見ている人の脳活動を示すfMRIから、その人が見ている映像を再構成する

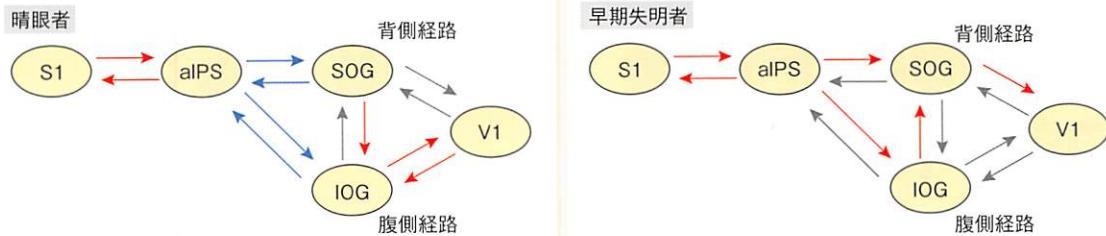


図3 触覚弁別課題遂行中の領域間結合の様子

赤矢印 (→) : 統計的に有意な正の機能的結合. 青矢印 (→) : 統計的に有意な負の機能的結合. 灰矢印 (→) : 統計的に有意でなかった結合. S1:第一次体性感覚野, alPS:頭頂間溝前方部, SOG:上後頭回, IOG:下後頭回, V1:第一次視覚野 (文献9より引用)

ことに成功した¹¹⁾. このような研究がさらに進めば、心にイメージした内容や夢といった主観的な体験を「画像」として取り出せるようになる日がくるかもしれない.

おわりに

MRIを使った脳機能イメージング研究は、現在でも他分野と融合しながら爆発的に広がっている。最近われわれの研究室では、視線のやりとり・意図・心の理論・模倣などヒトで特に発達していると考えられている機能、いわゆる「社会脳 (social brains)」の神経基盤の解明に精力的に取り組んでいる。社会脳研究はヒト以外の動物を対象にすることが難しいためMRIを使った脳機能イメージングへの期待も大きいが、実際にはfMRI実験上の制約も多く現実に即した課題を作成することが難しい。少しでもよい実験セッティングとパラダイムの構築が意味のある結果を生むかどうかの鍵であり、われわれもその構築に向け日々努力している。

またさらにこの先、今までとは全く異なった撮像技術や解析法が登場すれば、新たな研究の局面を迎えるであろうし、MRIを使った研究はそれが期待できる分野もある。今後どのように発展していくのか楽しみである。

文献

- Ogawa, S. et al.: Ragn. Reson. Med., 14: 68-78, 1990
- Pauling, L. & Coryell, C. D.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 22: 210-216, 1936
- 小川誠二: 神經進歩, 39: 309-318, 1994
- Siewert, B. et al.: Magn. Reson. Med., 36: 249-255, 1996
- Le Bihan, D. et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103: 8263-8268, 2006
- Friston, K. J. et al.: Hum. Brain Mapp., 2: 189-210, 1995
- Sadato, N. et al.: Neuroimage, 16: 389-400, 2002
- Friston, K. J.: PLoS Biol., 7: 220-226, 2009
- Fujii, T. et al.: Neurosci. Res., 65: 175-186, 2009
- 神谷之康: 現代思想, 34: 72-81, 2006
- Miyawaki, Y. et al.: Neuron, 60: 915-929, 2008

参考図書

- 『Functional Magnetic Resonance Imaging Second Edition』(Huettel, S. A. et al./著), Sinauer Associates, 2009
 『Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images』(Friston, K. J. et al./編), Academic Press, 2007

Profile

筆頭著者プロフィール

田邊宏樹：国際基督教大学教養学部教育学科卒業。大阪大学大学院医学研究科修了（指導：辻本賀英教授）。博士（医学）。総務省通信総合研究所関西先端研究センター柳田結集型プロジェクト（プロジェクトリーダー：柳田敏雄大阪大学大学院教授）研究员を経て、自然科学研究機構生理学研究所心理生理学研究部門（定藤規弘教授）。