

脳機能画像でみる高次脳機能

米倉 義晴・定藤 規弘

別 刷

脳のイメージング

監修 石川春律, 吉岡 亨, 山下純宏

編集 山嶋哲盛

発行 (株)サイメッド・パブリケーションズ

Printed in Japan, 1999

脳機能画像でみる高次脳機能

米倉 義晴・定藤 規弘

Abstract

Both positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) focusing on the regional distribution of neuronal activity and its connectivity, have been introduced into brain science as noninvasive methods to visualize the brain function. Measurement of regional cerebral blood flow (rCBF) with ^{15}O water and PET covering the whole brain, is nowadays an established method of mapping human brain function with the advantage of multiple measurements under various task conditions. The fMRI with echo planar imaging (EPI) and blood oxygen level dependent (BOLD) technique, can also detect the signal changes due to the rCBF increases by brain activation. We compared PET and fMRI in the same subjects using covert word generation tasks. The similar activation pattern was observed on both PET and fMRI with better signal to noise ratio for fMRI, which demonstrated the validity of fMRI for mapping higher brain function. However, due to the strong susceptibility artifacts and to the limited use of fMRI due to the noisy sound condition, fMRI was not suitable to detect subtle signal changes in the deep brain structures near the skull base. In contrast, PET was more flexible for the task design and the subject condition. Simultaneous measurement of PET and EEG in normal volunteers under the passive music listening condition could clarify the neural networks for generation of EEG rhythms. With the combined use of activation and neurotransmission studies, PET will contribute to the understanding of the brain functions such as emotion and behavior.

Key words: brain function, plasticity, positron emission tomography (PET), functional magnetic resonance imaging (fMRI), noninvasive imaging

はじめに

脳には機能の局在と統合という特徴があり、高次脳機能の解析は近年脳科学の重要なテーマの1つとなっている。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方法としては、ポジトロン断層画像(positron emission tomography: PET)や磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging: MRI)による非侵襲的脳機能画像が注目されている。特に、 ^{15}O で標識した水(H_2^{15}O)を用いる

PETは、繰り返し測定が可能なことと良好な空間的分解能が得られることからヒトの脳機能をマッピングする標準的な方法として利用されている。これに加えて、最近、高磁場MRI装置の導入と超高速撮像法の開発によってMRIを用いる脳賦活検査が登場し、機能的MRI(functional MRI: fMRI)として注目されている。いずれも脳機能の賦活にともなう脳血流の増加を全脳にわたって観察できるという共通の特徴があるが、測定環境や得られる信号の性質は異なっており、脳科学の研究に

福井医科大学高エネルギー医学研究センター

Higher Brain Function Examined by Functional Brain Imaging

Yoshiharu YONEKURA, Norihiro SADATO

Biomedical Imaging Research Center, Fukui Medical University, Fukui

おいても両者の使い分けが必要な時代になっている。そこで、本稿では、PETとfMRIを比較しながらそれぞれの方法の特徴を生かした利用法について考察する。

測定上の特徴

ヒトの脳機能を非侵襲的に測定する方法としては、神経細胞の電気活動を検出する脳電図や脳磁図と、神経細胞の活動に応じて変化する脳の血流や代謝の測定がある（Table 1）。脳の主要なエネルギー源はブドウ糖であり、活発な神経活動を維持するのに必要なエネルギーは、ブドウ糖の好気的な代謝によって産生される。生理的な条件では、これらの代謝物質を運搬する脳血流量も平行して変化するとされているので、ブドウ糖の消費量や血流量の分布を画像化することによって、脳機能の指標となる画像が得られるはずである。脳機能賦活検査における脳血流代謝測定の手法としては、1970年代の¹³³Xeガスによる計測に始まり^{9,11,12)}、ブドウ糖の類似化合物である¹⁸F-フルオロデオキシグルコース（fluorodeoxyglucose: FDG）によるブドウ糖代謝の測定^{10,14)}、あるいは¹⁵Oで標識した酸素ガスによる酸素代謝の測定などが試みられてきた¹⁶⁾。1980年代には、H₂¹⁵Oの繰り返し投与による脳血流の反復測定法が導入され、現在の脳賦活検査の基盤が構築された^{3,4)}。Foxらは視覚刺激や体性感覚刺激による大脳皮質野での反応を測定し、脳血流とブドウ糖代謝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)}。この結果は、脳血流を指標とする脳賦活検査の妥当性を示すとともに、その後のfMRIによる脳賦活検査の開発へと結びつく重要な成果となった^{1,15)}。

脳血流を用いた脳賦活検査では、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（多くは課題を遂行していない安静状態）における

Table 1 Noninvasive Approach for Imaging Brain Function

EEG, MEG	electrical activity
PET	blood flow, energy metabolism, neurotransmission
SPECT	blood flow, neurotransmission
fMRI	blood flow (+blood oxygenation)
NIR	blood volume, blood oxygenation

EEG: electroencephalography, MEG: magneto-encephalography, PET: positron emission tomography, SPECT: single photon emission computed tomography, fMRI: functional magnetic resonance imaging, NIR: near infra-red optical imaging.

脳血流とを比較して、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、その課題の遂行になんらかの役割を担っていると思われる所以、ある課題に関連した神経活動の変化が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。

PETとfMRIは、いずれも脳血流の変化を指標として、与えられた課題によって脳血流の増加した部位を検索する手法であるが、その測定法は若干異なる（Fig. 1）。PETによる脳賦活検査には、研究施設内に設置された超小型のサイクロトロンで合成されたH₂¹⁵Oを静脈内に投与し、直後の脳内分布をPETスキャナーを用いて測定する。一般に、⁶⁸Ge/⁶⁸Gaの標準線源を用いて吸収補正のためのトランスマッショングキャンを施行後、安静状態または課題遂行中のH₂¹⁵Oの静脈内投与を行い、トレーサーが脳に到達してから約1分間のエミッションスキャンを行う。最近導入されたPETスキャナーは高感度の三次元データ収集が可能となり¹³⁾、H₂¹⁵Oの一回投与量を370MBq（10 mCi）程度に減少できるので、10分間隔で測定を繰り返し最大10回程度の測定が可能である。これによって、単一の被験者でも有意な変化を検出できるようになった¹⁹⁾。

一方、fMRI検査は1.5テスラの臨床用MR装置を用いるEcho Planar Imaging（EPI）撮

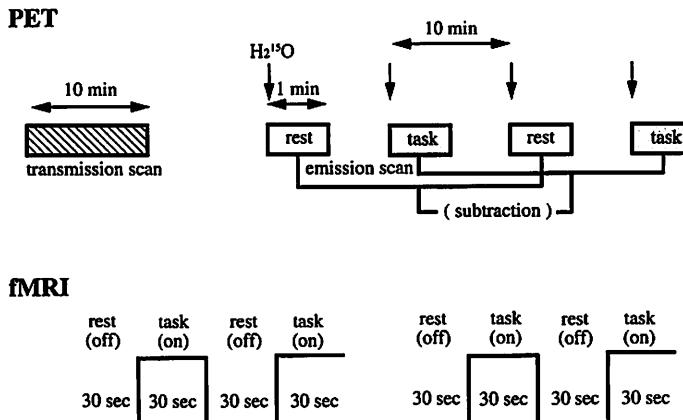


Fig. 1 Data acquisition of PET and fMRI for brain activation studies.

像が普及している。すなわち、課題遂行と安静状態を 15 ~ 30 秒ごとに繰り返し、全脳をカバーする画像を収集する。得られた一連のデータから、課題遂行時 (on) とコントロール時 (off) の差を検出することになるが、課題によって増加した脳血流が MRI 信号の変化として捉えられるまでに数秒間の遅れが存在する点に注意が必要である。

PET や fMRI による脳賦活検査の特徴は、全脳の神経活動を一举に観察することができることと、その部位の同定が容易なことである。一方、注意しなければならないのは、脳血流の増加がどの程度（統計的に）有意であるかの確認が必要であることである。脳血流画像はさまざまな要因による雑音を含んでおり、これらを識別して真の変化を取り出すことが必要である。脳局所の脳血流が増加しているか否かを統計的に検定するためには、複数回の測定をもとに、局所毎（各画素毎）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が、その際の帰無仮説はその画素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、その画素の数だけの帰無仮説があることになる。これは、多重比較問題と呼ばれる重要な問題点である。実際には近接する画素

の脳血流値は似ているので、それぞれの画素における統計学上の t 値あるいは z 値が正規分布をすると仮定して、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。このようなデータ解析法として、PET および fMRI のいずれのデータにも対応できる Statistical Parametric Mapping 法 (SPM) が普及しつつある^{7,8)}。

PET と fMRI の比較

PET と fMRI による脳賦活検査は、いずれも神経活動の亢進にともなう脳血流の増加を指標として測定する点ではよく似ているが、得られる信号情報はかなり異なっている (Fig. 2)。PET による測定では、脳血流の増加によって脳内に取り込まれる $H_2^{15}O$ もほぼ比例して増加するので、得られる信号は脳血流の変化そのものを直接示している。ところが、EPI 法を用いる fMRI では、血流の増加にもかかわらず組織の酸素消費があまり変化しないことによって信号の増加が生じる現象が利用されている。還元ヘモグロビンの常磁性効果により磁場が乱され、信号が低下することが知られているが、賦活された領域では血流の増加に対して酸素消費量が変化しないために血

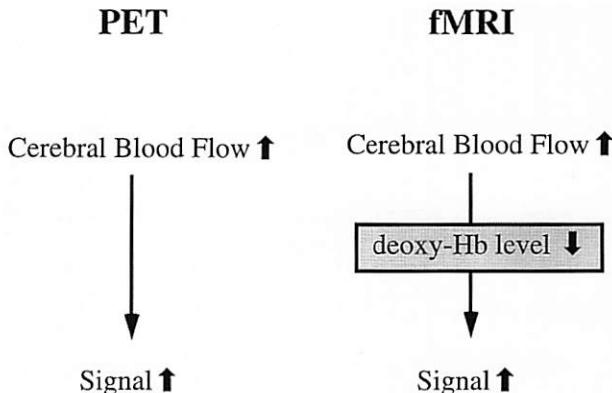


Fig. 2 Signal changes in PET and fMRI activation studies. The signal change is directly related to the blood flow change in PET, while the signal increase is due to the decrease of deoxyhemoglobin level in fMRI.

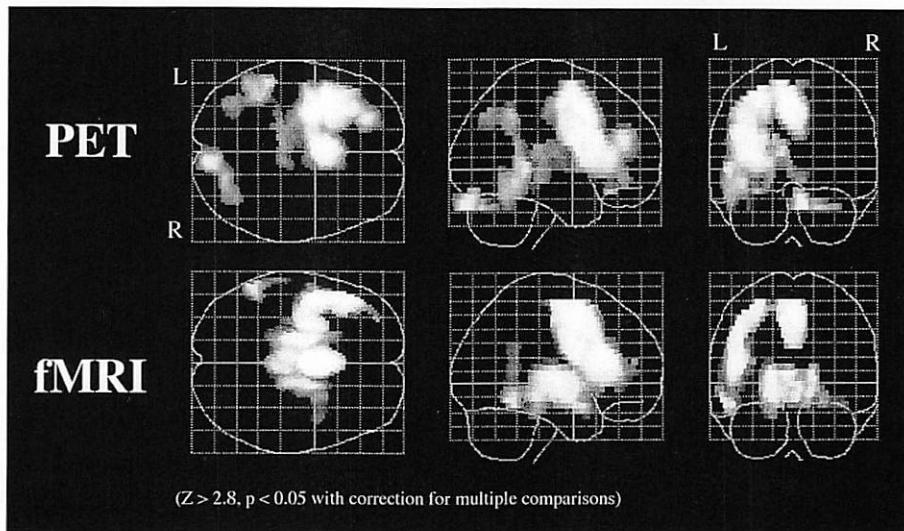


Fig. 3 Comparison of PET and fMRI for activated area with covert word generation task.

管内で酸素が過剰な状態になり、還元ヘモグロビンが減少し、相対的な信号上昇が生じる。このような血液の酸素レベルに依存した信号変化 (blood oxygenation level dependent: BOLD) の効果に加えて、拡張した血管への血液の流入 (in-flow) による影響もあり、血流増加に対する fMRI 信号の変化は間接的なものである。すなわち、血流の増加に対して fMRI の信号変化が全脳のどの部位でも同じか

どうか、虚血領域など酸素代謝が変化する疾患でも同様の信号変化がみられるか、乳幼児の発達期など代謝活動が急激に変化する時期にはどのような変化を示すのか、などの疑問が出てくる。そこで、fMRI による脳賦活検査でも PET と同じような結果が得られるかどうかについての確認はきわめて重要である。

PET と fMRI による脳賦活検査を直接比較するため、同一の被験者に単語生成課題に

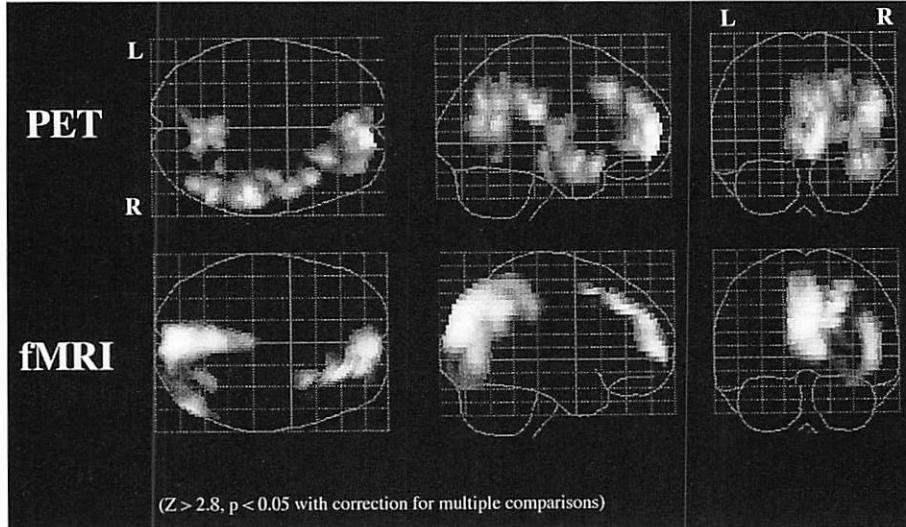


Fig. 4 Comparison of PET and fMRI for deactivated (decrease in blood flow or signal intensity) area with covert word generation task.

よる脳賦活検査を PET と fMRI により実施した結果では、ほぼ同じ部位に賦活がみられた¹⁹⁾。Fig. 3 で示すごとく、6 秒ごとに音声で提示される単語に対して、関連する動詞または名詞を発語しないで想起させる課題を用いて、6 名の右利き健常男性志願者で PET（コントロール 5 回、単語生成課題 5 回）と fMRI（30 秒間のコントロールと 30 秒間の課題遂行を各 2 回繰り返す測定を合計 4 回施行）のデータを比較した。いずれの方法でも、Broca 野、補足運動野、左運動前野、左前頭前野、および左側頭葉後部が賦活された。また、各個体における解析では、fMRI が PET よりも統計学的に有意差が高い結果を示し、大脳皮質領域における高次脳機能の評価に fMRI が優れていることが示された。

ところが、コントロール時に比べて課題時に逆に信号の低下する領域を調べたところ、詳細に検討すると、いずれも右大脳半球において PET と fMRI による結果には相違がみられた (Fig. 4)。すなわち、PET では、右大脳半球の前頭葉内側と下頭頂葉から側頭葉弁蓋部にかけてコントロール時よりも課題遂行時

に脳血流の低下を示したが、fMRI による信号低下は右内側前頭前野と後頭葉の視覚野で観察された。課題時に血流が低下する現象は、PET 検査ではデータの解析に際して全脳血流で標準化しているために生じるアーチファクトではないかとの議論もある。しかし、脳血流の低下は限局した領域に明瞭な変化として観察されたことから、課題により機能抑制が生じたことによると考えられる。fMRI では後頭葉で信号低下を示し、PET で観察された頭頂葉から側頭葉では変化がみられなかったが、これは騒音の著しい MR 装置の中で与えられた単語を聞き取るために聴覚に注意が向かれて、視覚野の抑制が生じた可能性もある。いずれにしても、同一の課題とはいえ、測定時の環境がかなり異なる点を考慮する必要がある。

小児の発達過程における変化

EPI 撮像による脳賦活検査の原理は、神経活動の亢進に伴う局所脳血流の増加と血管内酸素含量の増加が fMRI 信号の増加をもたらすことにあると考えられている。乳幼児の発

達期には神経シナプスの形成とともに著明な代謝活動の変化が生じており、この時期におけるfMRIの信号変化は成人とは異なることが推測される。出生時の障害による視覚機能異常を検索する目的で、乳幼児に視覚刺激によるfMRIを施行した例についてその信号変化を検討した。ペントバルビタール麻酔下に8ヘルツのフリッカー光刺激を眼瞼上から加えてfMRI検査を行ったところ、視覚機能が保たれていると考えられる例では、いずれも後頭葉で信号の変化が観察された。ただし、その変化は誕生直後には成人と同様に信号の増加を示すが、その後は成人とは逆に信号の低下する現象が認められた。未熟児が含まれるので修正週齢でこの逆転現象について検討したところ、生後7週以内には後頭葉皮質で信号増加がみられたのに対して、8週以降では全例で信号低下が観察された²¹⁾。

この結果は、視覚野の賦活領域における血流と酸素代謝の関係が、生後8週を境にして急激に変化し、成人とは異なる状態になると示唆するものである。生後8週前後から急激なシナプス形成が生じることが従来明らかにされており、これにともなう酸素消費量の増大がfMRI信号の低下と関連しているのではないかと推測される。ところで、視覚刺激によるfMRI信号の低下は2歳～3歳までみられるが、その後は成人型の信号増加を示すようになる。この際の境界は生後8週の時ほど明瞭ではなく、個体差が存在するようである。

統合的評価

fMRIを用いる脳賦活検査は、言語課題のような高次機能の評価にも応用できることが明らかになった。適切な課題設計のもとにデータ収集と解析をきちんと行えば、大脳皮質の機能解析に関しては強力な手法になると考えられる。ただし、虚血領域でのデータに関しては今後の検討が必要である。fMRIは同一の被験者で繰り返して検査が可能な利点があり、

小児の発達過程や機能障害を有する患者の回復過程の観察など、幅広い臨床応用も期待される。その際に、きちんとした課題設計のもとに集積した正常例のデータベースが重要であり、これからどれだけ逸脱しているのかを個々の症例で検討するという解析法が不可欠である。

一方、fMRIの問題点として、EPI撮像法は頭蓋底の近傍や頭部の動きに起因するアーチファクトが強く(Fig. 5)、また撮像にともなう大きな音や閉鎖空間などが課題設計に当たって障害となる。脳賦活検査の今後の重要なテーマである感性や情動などをターゲットとする場合には、PETの果たす役割が大きいと考えられる。その1つの試みとして、音楽を聴かせながら同時に脳波を測定し、両者のデータからアルファ波と脳血流の相関を示す領域を探してみた¹⁷⁾。中脳から大脳辺縁系にかけての領域における脳血流がアルファ波と正の相関を示し、後頭葉皮質では逆に負の相関を示した。このような測定はfMRIでは困難であり、神経伝達機能の評価と合わせて、今後PETが重要な役割を果たすと期待される。

ところで、脳血流の増加を指標とする脳賦活検査では、観察しているのは与えられた課題に関連した脳血流の変化であり、賦活部位の意義については、動物における損傷実験やヒトにおける障害部位と機能の関連に関する研究結果などを総合した評価が必要である。ある課題を遂行中に脳血流の上昇している領域が、その課題を遂行するのに本質的であるのか、あるいは随伴現象であるのかは、この検査のみからでは判断できない。そのため、この方法で賦活のみられた部分が、課題遂行にどの程度の重要性を持つかの判定には、他の情報(例えば、動物実験や、ヒトにおける障害部位と機能の関連に関する研究結果)と合わせて総合的判断が必要であり、課題の作成段階で、それらを考慮しておく必要がある。しかし、脳賦活検査では、検査前に予想しな

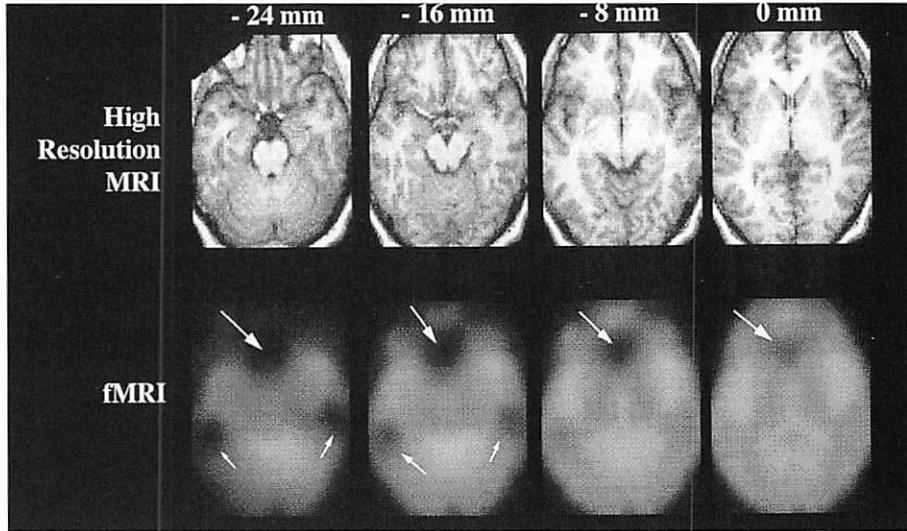


Fig. 5 Loss of signals in fMRI due to the susceptibility artifact.

かった領域の賦活がみられることがしばしばあり、その機能性の確認が、新たに必要になる場合がある。このような例として、視覚野の可塑性に関する一連の研究成果を示す。

盲人の視覚野は、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ないと考えられるが、どのような機能をはたしているかはこれまで不明であった。PETを用いた検査で、出生後早期に失明した盲人の後頭葉のブドウ糖代謝が、晴眼者に比較して亢進していることが報告され²⁰⁾、後頭葉が視覚処理以外の機能を果たしている可能性が示唆された。そこで、盲人において点字読を遂行する時の神経回路網を同定するために、PETを用いた脳賦活検査を行った結果、点字読により一次運動感覺野から頭頂葉、後頭葉背側部にかけての賦活に加えて一次視覚野を含む後頭葉が賦活された¹⁸⁾。これに対して、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(transcranial magnetic stimulation: TMS)による検査が行われた²⁾。点字読を行っている盲人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低下することが

ら、その機能性が証明された。これらのことから、何十年にわたる視覚入力の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、その本来の入力をうける領域以外の部位(視覚野)で処理されうることが示された²²⁾。

このような脳機能の可塑的变化は、ヒトの高次脳機能の基盤をなすものと考えられる。今後、発達や学習にともなう変化や機能損傷を受けた脳の回復過程の研究などに、PETやfMRIによる高次脳機能の評価が貢献するものと期待される。

まとめ

PETとfMRIによる高次脳機能の評価法について、両者を比較しながらその利用法について考察した。fMRIは装置の普及とその簡便さから、今後さまざまな課題設定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や、脳梗塞などにより損傷を受けた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と考えられる。これに対して、PETは感性や情動などの複雑な脳機能の解明に向けて、

神経伝達機能の測定と組み合わせた新たな研究領域への進展が期待される。

文 献

- 1) Belliveau JW, Kennedy DN, McKinstry RC, et al: Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 254: 716-719, 1991
- 2) Cohen LG, Celnik P, Pascual-Leone A, et al: Functional relevance of cross-modal plasticity in the blind. *Nature* 389: 180-183, 1997
- 3) Fox PT, Mintun MA: Noninvasive functional brain mapping by change-distribution analysis of averaged PET images of H₂¹⁵O tissue activity. *J Nucl Med* 30: 141-149, 1989
- 4) Fox PT, Mintun MA, Raichle ME, et al: A noninvasive approach to quantitative functional brain mapping with H₂¹⁵O and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 4: 329-333, 1984
- 5) Fox PT, Raichle ME: Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxydative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83: 1140-1144, 1986
- 6) Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, et al: Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science* 241: 462-464, 1998
- 7) Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, et al: Statistical parametric maps in functional images: a general linear model. *Human Brain Mapping* 2:189-210, 1995
- 8) Friston KJ, Worsley KJ, Frackowiak RSJ, et al: Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Human Brain Mapping* 1: 210-220, 1994
- 9) Invar DH, Lassen NA: Atraumatic two-dimensional rCBF measurements using stationary detectors and inhalation of intravenous administration of 133-xenon. *J Cereb Blood Flow Metab* 2: 271-274, 1982
- 10) Kennedy C, Des Rosiers MH, Jehle JW, et al: Mapping of functional neural pathways by autoradiographic survey of local metabolic rate with [2-¹⁴C] deoxyglucose. *Science* 187: 850-853, 1975
- 11) Lassen NA, Ingvar DH: Brain function and blood flow. *Sci Am* 239: 62-71, 1978
- 12) Lassen NA, Lassen B, Orgogozo JM: Les localisations corticales vues par la gamma-camera dynamique: une nouvelle approche en neuropsychologie. *Encephale* 4: 233-249, 1978
- 13) Lewellen TK, Kohlmeyer SG, Miyaoka RS, et al: Investigation of the performance of General Electric Advance positron emission tomograph in 3D mode. *IEEE Trans Nucl Sci* 43: 2199-2206, 1996
- 14) Mazziotta JC, Phelps ME, Carson R, et al: Tomographic mapping of human cerebral metabolism: Auditory stimulation. *Neurology* 32: 921-928, 1982
- 15) Ogawa S, Lee TM, Kay AR, et al: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87: 9869-9872, 1990
- 16) Roland PE, Eriksson L, Stone-Elander S, et al: Does mental activity change the oxidative metabolism of the brain? *J Neurosci* 7:2373-2389, 1987
- 17) Sadato N, Nakamura S, Oohashi T, et al: Neural networks for generation and suppression of alpha rhythm: A study with positron emission tomography. *Neuroreport* 9: 893-897, 1998
- 18) Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J, et al: Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature* 380: 526-528, 1996
- 19) Sadato N, Yonekura Y, Yamada H, et al: Activation patterns of covert word generation detected by functional MRI: Comparison with 3D PET. *J Comput Assist Tomogr* 22: 945-952, 1998
- 20) Wanet-Defalque MC, Veraart C, De Volder A, et al: High metabolic activity in the visual cortex of early blind human subjects. *Brain Res* 446: 369-373, 1988
- 21) Yamada H, Sadato N, Konishi Y, et al: A rapid metabolic change in infants detected by fMRI. *Neuroreport* 8: 3775-3778, 1997
- 22) Ziemann U, Hallett M, Cohen LG: Mechanism of deafferentation-induced plasticity in human cortex. *J Neurosci* 18: 7000-7007, 1998

[連絡先: 〒910-1193 福井県吉田郡松岡町下合月23-3
福井医科大学高エネルギー医学研究センター
米倉義晴]