

平成 21 年 6 月 24 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
研究期間：2007-2008
課題番号：19591017
研究課題名 (和文) 加齢脳における睡眠時脳活動解析をターゲットとする MRI 脳機能結合性画像法の開発
研究課題名 (英文) A New Magnetic Resonance Imaging Method for Functional Integrated Analysis for Aging Brain Activation during Sleeping.
研究代表者 梅田雅宏 (MASAHIRO UMEDA)
明治国際医療大学・医学教育研究センター・准教授
研究者番号：60223608

研究成果の概要：睡眠時の統合的な脳活動を調べる MRI 脳機能結合性画像法を開発するために、BOLD 信号に基づくデータを独立成分分析の手法で解析した。研究の着目点は脳の離れた領域が関連を持って稼働する領域を抽出するために、各領域のタスクによって生じる BOLD 信号変化の時系列変化に着目するのではなく、関連領域の BOLD 信号変化の同調性から領域を抽出する。さらに被験者間における賦活領域パターンのマッチングを行い、より共通性の高い領域を抽出した。さらに低い b 値を用いた ADC 画像から活動マップを抽出する基礎的検討を行い、血流変化の関連領域の抽出の可能性について示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：睡眠、fMRI、コネクティビティ、脳活動、加齢

1. 研究開始当初の背景

睡眠が発達期脳の機能的分化や記憶・学習を成立させる上で非常に重要であり、さらには成人においても睡眠の各ステージによって記憶や学習により獲得される機能が異なる事が近年の研究により指摘されている。動物による電気生理学的実験では、睡眠中に脳のネットワーク的ダイナミクスに変調を来すことが観察されており、睡眠時の脳活動解析には、機能的結合性という側面から脳の各領域間の相互作用にアプローチする研究が必要である。これまでの fMRI 解析手法は漠然と“脳活動が生じる部位がどこか”を同定することを目的とした解析法の開発が進められてきた。しかし、睡眠時の脳活動の解析には、関連活動領域の抽出に着眼点をおく、

fMRI の新たな測定法として機能的結合性(ファンクショナルコネクティビティ)解析手法の開発が望まれる。この手法開発は、睡眠時脳活動測定に特化したファンクショナルコネクティビティの取得や課題施行を伴わない安静時および睡眠時脳活動の加齢変化解析に利用され、記憶・学習の基盤となる睡眠時の脳活動の加齢に伴う変化を、時間的・空間的結合性という観点から探索することが可能になる。

2. 研究の目的

本研究で開発を目指すファンクショナルコネクティビティ画像法は、課題を一切与えない状態において脳自身が持つ自律的活動を、時間および空間的側面から各脳領域がどのように関連し相互に作用するかを観測する

ことにターゲットをおく。このために、脳が固有する自発的・自動的活動をとらえる脳機能イメージング解析法を開発することを目的とする。本手法を利用して機能的結合性という観点から、睡眠下の脳活動の加齢変化をとらえる研究を目指す。

3. 研究の方法

①睡眠時脳活動解析に特化したファンクショナルコネクティビティ画像法の開発:

睡眠という非課題実行時の fMRI データが持つ時間的・空間的信号変化を解析・評価するために探索的多変量解析法の1つである独立成分分析法 (independent component analysis) による関連領域抽出を行う。さらに独立成分分析法で得られた要素領域の中から、有意な領域を選択するために、その変動成分がランダムなときは正規分布をするという仮定の下、この正規分布からのずれを有意な関連活動領域要素と定義した。具体的にはベイズ推定で尤度 0.5 を基準に有意な領域を選別した。グループの解析には、テンソル独立成分分析法を利用し、共通パターンの抽出を行う。さらに、特に外来刺激が少ないときの脳活動により生じる血行動態変化には早い時間変動成分が少ないという仮定の下、その領域内の時間変動が生理学変動やその他のノイズ変動を含む可能性の低い低周波成分を中心とする領域を選択する。さらに睡眠時の独特の関連領域を抽出するためには、得られた独立性成分要素の共通性および非共通性議論する必要があると考え、グループ解析で得られた領域について相関係数を指標に共通性および非共通性を調べ、状態特有の関連領域の抽出を行う。

②睡眠下 fMRI、脳波同時計測法の導入及び最適化:

睡眠そのものの有無やステージ分類には必要不可欠であり、睡眠時脳研究には特に重要である。MRI 装置内で行うために、傾斜磁場による変動磁場がケーブルに誘起する誘導電圧を抑制する方法の開発、およびノイズ解析によるノイズ抑制策について検討する。具体的には、サンプリング電圧を光に変換し脳波計に転送するシステムを構築する。さらに、fMRI 測定時の変動磁場は非常に規則正しく全く同じ経時変動を繰り返すため、ピックアップコイルで磁場変動を記録し変動テンプレートを作成し、脳波データから差分することによりアーチファクトを抑制する。

③fMRI に連動した 組織 perfusion 評価法の改良:

微量循環の時間変動、関連領域における微小循環動態の変動を調べるために、拡散強調画像法の b 値を生体の拡散係数を求めるより小さな値を中心に变化させ perfusion を反映する ADC 画像を求める。BOLD 効果による血

流動態変動との比較を行い、関連領域の血流動態の特徴について調べる。

4. 研究成果

①睡眠時脳活動解析に特化したファンクショナルコネクティビティ画像法の開発:

本睡眠時脳活動解析の中心となる独立成分分析法による領域の抽出が適正であるかどうかを検証するため、ブロックデザインで体性感覚刺激を与えた被験者の脳活動を解析した。この結果、刺激ブロックの参照関数に相関するピクセルの領域と独立成分分析で解析される領域にはよい一致を示し、活動に相関性の高い領域が概ね独立成分分析で抽出できることが確認できた。さらに正常ボランティアのグループにおける安静時のデータに対し独立成分分析を用いて解析すると、様々な関連領域を示す独立成分要素が 28 要素得られた(図 1 参照)。これらの中で、BOLD 信号の時間変動成分が低周波成分を中心とする領域を選択することで、この中から脳活動の関連領域として有意と考えられる関連活動領域の抽出が行って 24 要素を関連活動領域とした(図 2)。さらに、異なる状態の安静時の脳活動を比較する目的で、MRI 装置に入ってから位置決めなどのいくつかの予備画像を得た後、安静状態の fMRI データを取得し、続いて、体性感覚刺激を行った後の安静状態の fMRI データを取得した。これらの異なる安静状態の脳活動について、抽出された活動関連領域を相関係数指標に比較し、共通性の関連活動領域および、その反対に非関連活動領域を求めた。後者を、それぞれの状態に固有の関連活動領域であると定義した。このことで、共通性の高い領域群と共通性の低い領域群を選別することができた。共通性の低い領域群はその状態特有の活動領域群として位置づけられると考えられ、今後睡眠や老人特有の脳活動を検討可能であると考えられた。

②睡眠下 fMRI、脳波同時計測法の導入及び最適化:

脳波の解析については傾斜磁場による勇気電圧を低減できず、脳波計のアンプが飽和を起すため信号を計測できなかった。この問題の回避にはピックアップコイルからの電圧でブランキングパルスを発生させ、脳波計またはマグネットルーム内のアナログデジタルコンバータの入力部分を遮断する回路を加えることであるが、今後の課題となった。

③fMRI に連動した 組織 perfusion 評価法:

脳活動に伴って変化する血行動態の変化を調べる目的で、BOLD 信号変化に対して、脳血流が拡散強調画像の信号強度に影響を与えることを原理とする新しい脳血行動態

観測法について検討した。脳血流を求める方法では ADC を求めることができ、予備実験的なデータは得られた。しかし、血行動態を調べるための十分な時間分解能が今後の課題となった。本方法は生体組中の血行動態を調べる方法として今後の発展が期待できた。

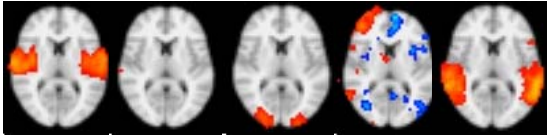


図 1. 独立成分分析法により求められた関連領域の代表的な成分（典型的なスライスについて示す）。

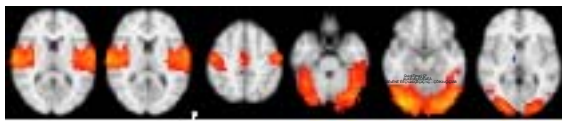


図 2. BOLD 信号の時間変化の周波数成分が低周波を中心とする領域成分の代表例。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 4 件）

1. 福永雅喜、梅田雅宏、樋口敏宏、田中忠蔵：MR 撮像法による臨床応用 fMRI による脳機能の診断. 日独医報, 52, 3, 413-422, 2007

2. 田中忠蔵、青木伊知男、河合裕子、梅田雅宏、樋口敏宏，マンガン造影 MRI による分子イメージング. 映像情報, 39, 4, 366-371, 2007

3. Shimizu Y, Umeda M, Mano H, Aoki I, Higuchi T, Tanaka C. Neuronal response to Shepard's tones. An auditory fMRI study using multifractal analysis. Brain Research, 1186, 113-126, 2007

4. Kimura K, Watanabe Y, Umeda M, Arima Y, Watsuji T, Shinohara S, Quantitative analysis of the relation between soft tissue stiffness palpated from the body surface and tissue hemodynamics in the human forearm. Physiological Measurement, 28, 12, 1495-505, 2007

〔学会発表〕（計 12 件）

1. 河合裕子、梅田雅宏、渡邊康晴、樋口敏

宏、田中忠蔵，ラットに対する低濃度の塩化マンガン水溶液投与による造影効果の検討. 274, 日本磁気共鳴医学会, 2008 年 9 月 北海道

2. 河合裕子、梅田雅宏、渡邊康晴、樋口敏宏、田中忠蔵，脊髄神経損傷モデルにおける末梢神経の ADC の変化, 176, 日本磁気共鳴医学会, 2008 年 9 月 北海道

3. 乾千珠子, 梅田雅宏、佐々木耕太、大井康浩, 吉岡芳親, 大澤五住、清山昭敏, マンガン造影法による味覚嫌悪学習の脳神経機構の研究, 306, 日本磁気医学会, 2008 年 9 月 北海道

4. 村瀬智一、河合裕子、梅田雅宏、渡邊康晴、樋口敏宏、田中忠蔵，低濃度マンガン静注による組織の緩和時間変化, 327, 日本磁気共鳴医学会, 2008 年 9 月 北海道

5. 渡邊康晴、梅田雅宏，木村啓作, 樋口敏宏、田中忠蔵，電気刺激によって生じる筋収縮の eigen value. 244, 日本磁気共鳴医学会, 2008 年 9 月 北海道

6. 梅田雅宏，乾千珠子, 大澤五住, 吉岡芳親, 河合裕子, 渡邊康晴，樋口敏宏，田中忠蔵，C6 培養細胞への Mn の影響と培養液の $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ スペクトルによる解析, 327, 日本磁気共鳴医学会, 2008 年 9 月 北海道

7. 尾藤良孝, 平田宏司, 河合裕子, 恵飛須俊彦, 白猪亨, 平田智嗣, 五月女悦久, 梅田雅宏，田中忠蔵，7T MRI における乳酸分離スペクトロスコーピックイメージング：脳虚血モデルラットによる検証, 392, 日本磁気共鳴医学会, 2008 年 9 月 北海道

8. Kawai Y, Umeda M, Watanabe Y, Higuchi T, Tanaka C, Glial tissue imaging at ischemic lesion by MEMRI using manganese oral administration. ISMRM トロント, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson Med. 2321, 2008

9. Bito Y, Hirata K, Shirai T, Yamamoto K, Soutome Y, Ebisu T, Umeda M, Kawai Y, Higuchi T, Tanaka C, Lactate-Discriminating Echo-Planar Spectroscopic Imaging at 7 T. ISMRM, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson Med. 596, 2008

10. Watanabe Y, Kumura K, Umeda M, Higuchi T, Tanaka C, Dynamic DTI during muscle contraction by electrical stimulation.

ISMRM, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson Med. 1931, 2009

11. Bito Y, Shirai T, Hirata K, Taniguchi Y, Hirata K, Otake Y, Soutome Y, Ochi H, Ebisu T, Umeda M, Kawai Y, Higuchi T, Tanaka C, Parallel Line-Scan Echo-Planar Spectroscopic Imaging. ISMRM, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson Med. 2737, 2009

12. Bito Y, Hirata K, Ebisu T, Kawai Y, Higuchi T, Tanaka C, Otake Y, Hirata S, Shirai T, Soutome Y, Ochi H, Umeda M, Higuchi T, Tanaka C. Diffusion-Weighted Line-Scan Echo-Planar Spectroscopic Imaging for Improved Accuracy in Metabolite Diffusion Imaging. ISMRM, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson Med. 334, 2009

〔図書〕(計 3 件)

1. 田中忠蔵、成瀬昭二、樋口敏宏、梅田雅宏、解剖学的画像としての MRI-正常編非侵襲・可視化技術ハンドブック. 監修小川誠二, 上野照剛, エヌ・ティー・エス, 18-27, 2007 (1080 ページ)
2. 梅田雅宏, NMR 現象・自由誘導とスピニング・励起緩和. 放射線技術学シリーズ, MR 撮像技術学 改訂 2 版, オーム社, 54-68, 2008 (384 ページ)
3. Yamamoto H, Ban H, Fukunaga M, Tanaka C, Umeda M, and Ejim Y, aLarge- and Small-Scale Functional Organization of Visual Field Representation in the Human Visual Cortex. Visual Cortex: New Research. Nova publishers, 195-222, 2008 (総ページ数 355)

〔産業財産権〕

○ 出願状況 (計 0 件)

○ 取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

梅田雅宏 (MASAHIRO UMEDA)

明治国際医療大学・医学教育研究センター・准教授

研究者番号 : 60223608

(2) 研究分担者

樋口敏宏 (HIGUCHI TOSHIHIRO)

明治国際医療大学・医学教育研究センター・教授

研究者番号 : 80218700

田中忠蔵 (TANAKA CHUZO)

明治国際医療大学・医学教育研究センター・教授

研究者番号 : 80163541

渡邊康晴 (YASUHARU WATANABE)

明治国際医療大学・医学教育研究センター・助教

研究者番号 : 90454537

(3) 連携研究者

該当者なし