

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：82636
研究種目：基盤研究(B)（一般）
研究期間：2019～2021
課題番号：19H03537
研究課題名（和文）脳循環代謝カップリング解明に向けたfMRI定量化と高解像度脳酸素代謝計測法の開発

研究課題名（英文）Development of fMRI quantification and high-resolution cerebral oxygen metabolism measurements for elucidating cerebral circulatory metabolic coupling

研究代表者
黄田 育宏（Kida, Ikuhiro）
国立研究開発法人情報通信研究機構・未来ICT研究所脳情報通信融合研究センター・副室長

研究者番号：60374716
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 8,500,000円

研究成果の概要（和文）：7テスラMRIを用いて、高解像度のマルチモーダル計測法の確立を行った。磁場強度の増加による画像の歪みやRFパルス波長の短縮や緩和時間の変化などの問題を対処するために、撮像条件の最適化を行った。その結果、脳血流量計測では、運動野における活動をサブミリメートルで計測し、タスクの条件によって灰白質内の信号依存性が異なることが明らかになった。脳血流量測定では、超高磁場MRIにおいて安定した計測が可能となり、さらに高い解像度で活動を計測することで、BOLD信号よりも正確に活動を特定するための指標として脳血流量を利用する可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BOLD信号に基づく機能的MRI（fMRI）法は定量性がないため、活動量の同定が難しく、様々な条件の比較は原理的にはできない。しかし、脳血流量や脳血液量といった定量性を持つ脳活動計測により、刺激や被験者間での比較が可能となる。また、皮質層レベルの解像度でのこれらの計測法は、皮質層ごとの脳循環代謝の関係が明らかになり、BOLD信号の定量性が期待できる。

研究成果の概要（英文）：We conducted the establishment of high-resolution multi-modal measurement techniques using 7 Tesla MRI. We optimized the imaging parameters, considering various issues such as image distortion, shortening of RF pulse wavelength, and relaxation time changes caused by the increase in magnetic field strength. As a result, in cerebral blood volume measurements, we were able to measure activity in the motor cortex at submillimeter resolution and revealed that the signal dependence within the gray matter varies depending on the motor task conditions. In cerebral blood flow measurements, stable measurements were achieved using ASL in ultra-high-field MRI. In addition, we showed that the signal related to cerebral blood flow could be used to be more accurate indicator than the BOLD signal at high spatial resolution.

研究分野：脳機能計測

キーワード：機能的MRI 定量化 酸素代謝 脳血流量 脳血液量 超高磁場 高分解能 脳機能計測

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

機能的 MRI (fMRI) は、世界的に脳機能・脳活動を計測するために利用されている。fMRI は、タスクによる脳活動の位置情報を変化量から統計に取得できるが、具体的な活動の程度は原理的に分からない (Kim & Ogawa, Curr Op Neurobiol 2002)。fMRI 信号の基本原理は BOLD 効果に基づいており、脳の血液循環と代謝のバランスによって fMRI 信号は異なる。そのため、異なる年齢や疾患の場合には、脳循環代謝カップリングが異なるため、単に fMRI 信号だけで比較することは問題がある。BOLD 効果の発見から 30 年近く経過したが、世界中で広く使用されているにも関わらず、まだ fMRI による医療診断は行われていない。これは、fMRI の定量性の欠如、つまり信頼性の高い計測法にするためには、定量性が必要である。さらに、大脳皮質では、層間の樹状突起や細胞体の数などが空間的に異なるにもかかわらず、現在の手法では空間分解能が低く、層間や神経核のレベルでの研究は行われていない。したがって、大脳皮質の層や神経核のレベルで解像度の高い fMRI の定量化や酸素代謝量の計測が必要とされ、脳循環代謝カップリングを高い解像度で研究する必要がある。

2. 研究の目的

7 テスラ MRI を用いて、皮質層構造を分離できるほどの高解像度でのマルチモダル脳機能計測により fMRI の定量化と酸素代謝計測法を確立する。その手法を用いてタスクによる領域間や個人間の比較と領域内の微細な構造での機能的結合や脳循環代謝カップリングを明らかにすることが最終目標である。

3. 研究の方法

本研究の MRI 計測は、7 テスラ MRI 装置 (Siemens 社製、MAGNETOM 7T) において 32 チャンネルのヘッドコイル (NOVA Medical 社製) を用いて行った。を使用した。全ての実験における対象は成人健常者であり、情報通信研究機構の倫理委員会の承認を得て行った。

高解像度血液量計測においては、vascular space occupancy (VASO) 法を利用した。取得のパラメータは以下の通り: 繰返時間 (TR) = 3296ms、エコー時間 (TE) = 24ms、反転時間 = 900/2548ms、面内分解能 0.75mm、スライス厚さ 1.8mm。左半球の中心溝にほぼ垂直に撮像位置を配置した。

高解像度血流量計測は、arterial spin labeling (ASL) シーケンスは以下のパラメータを使用して適用した: TR = 6000ms、TE = 24ms、33ms、ボクセルサイズ = 2mm³、3mm³ 等方性分解能、スライス距離係数 = 20%、スライス数 = 8、10、ポリウム数 = 51、反転時間 (TI) = 800/2000ms、反転パルスのギャップ = 8、25mm、反転パルス厚さ = 40、100mm、周期的飽和スケールファクター = 100, 150, 200%、周波数オフセット補正反転 (FOCI) スケールファクター = 100, 150, 200%。ASL 法に加えて、さらなる高解像度脳血流量計測を行うため、脳血流量に関連する縦緩和時間を計測する手法を用いた。TR = 5000ms、TE = 3.4ms、反転時間 = 800/2600ms、ボクセルサイズ = 1mm³。

4. 研究成果

高解像度の脳血液量計測 (面内解像度 0.75 × 0.75mm) を行うために、Vascular space occupancy (VASO) 法を使用した。先行研究に基づいて、運動準備の有無によって運動野皮質内の興奮性と抑制性の神経活動の割合が異なることがわかっていたため、3 つの条件を用意した。

右手首を曲げてボタンを押すという運動タスクを行い、単純動作条件 (M、ランダムな刺激間隔)、運動準備条件 (PM、運動の前に視覚的に予告)、そして両方をランダムに含めた条件 (PM & M) で行い、皮質層ごとの活動の違いを検討した。機能的 MRI の信号変化は、BOLD 信号と VASO 信号の両方で検出された、この信号変化は、運動野の手領域に対応する解剖学的位置である前中央回の「手ノブ」領域で一貫して見られた (図 1A)。さらに、異なるタスク間での層に依存した活動を調べると、fMRI 信号は皮質表面で最も強く、深部に向かって信号が減衰していることが分かった (図 1B)。運動準備を行った運動タスクでは、fMRI 信号は単純な運動タスクよりもわずかに小さいことが分かった。脳血液量を反映する VASO 信号も皮質表面で大きく、深層で小さい。しかし、運動準備による運動タスクにより表層の VASO 信号は大きく減少したことが明らかになった (図 1B)。神経活動をより反映する脳血液量を、層ごとの活動分離が可能な解像度で計測することで、運動野の表層部の活動低下 (抑制) が運動準備と関連していることを明らかにした。

磁場強度が 3 テスラ以下の MRI において確立された arterial spin labeling (ASL) 法を用いて、脳血流量を計測した。しかし、7 テスラを超える磁場強度の MRI では、電磁波の波長の短縮や脳組織の縦緩和時間の延長などの精度の問題に対処する必要がある。7 テスラ MRI における高解像度 ASL 計測を実施するために、撮像パラメータを探索した。具体的には、エコー時間、動脈血ラベリングパルスの幅と撮像位置との間隔、第二反転時間、周期的飽和スケールファクターと FOCI スケールファクターについて検討を行った。エコー時間については、短いエコー時間の方が、視覚野や運動野などの灰白質の CBF 値が領域間で 40 ~ 60 mL/100g/min と安定しており、先行研究 (Ivanov et al., 2017; Gardene & Jezard, 2015) 結果と一致した。さらに歪みや信号損失も少ないことから血流量計測は短い TE が比較的良好な結果が得られる (図 1A)。次に、動脈血ラベリングパルスに関しては、ラベルパルスの厚さとラベル場所と撮像位置間の間隔、

加えて第二反転時間について検討した。第2反転時間は、ラベルパルスと90度RFパルス間の時間である。その結果、ラベルパルスには十分な厚さと時間間隔が必要であることが分かった(図2B)。これは、ラベルパルスにより動脈血を十分ラベルすることが必要であり、ラベルされた動脈血が撮像スライス位置に流入する十分な時間が必要である。第二反転時間とラベリングパルスとの間隔は相補的であり、一方を変化させると別の条件は影響をうける。その結果、反転時間は2200ms以上がよく、ラベルパルスの間隔は25mm程度とある程度の間隔が必要であることが分かった。それらの条件下において、大脳皮質における脳血流量は、先行研究の値と一致した(図2C)。B1不均一領域で反転パルス能を向上させる周期的飽和スケールファクターとFOCIスケールファクターについて検討した。両ファクターとも増加することにより、脳血流量は先行研究に一致するが、比吸収率(SAR)の制限を超えるため安全面に問題が生じる(図2D、E)。そのため、TRの延長やスライス枚数の減少が必要となるので、FOCIスケールファクターは125%に固定した。それらの条件により7テスラMRIにおいても、比較的高い解像度で良好な脳血流量計測が可能となった(図2F)。

ASL法よりも高解像度の脳血流量計測を検討するために、脳血流量を反映するMRIパラメータの一つである縦緩和時間(T1)変化の計測を行った。視覚刺激や運動タスク時のT1変化およびBOLD信号を計測した。高解像度で計測を行った結果、BOLD信号は皮質ではなく、脳脊髄液において観察された。一方、T1変化はBOLD信号近傍の主に灰白質上で観察された。現在、VASO法とT1計測およびBOLD信号からの酸素代謝見積法を検討している。

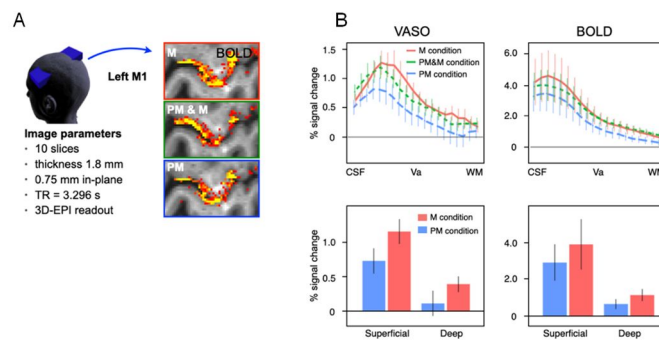


図1. 運動タスクによるVASOおよびBOLD信号

(A) 運動野におけるBOLDマップ。(B) 運動野灰白質内のVASO信号およびBOLD信号の層依存性。M:単純動作条件、PM:運動準備条件

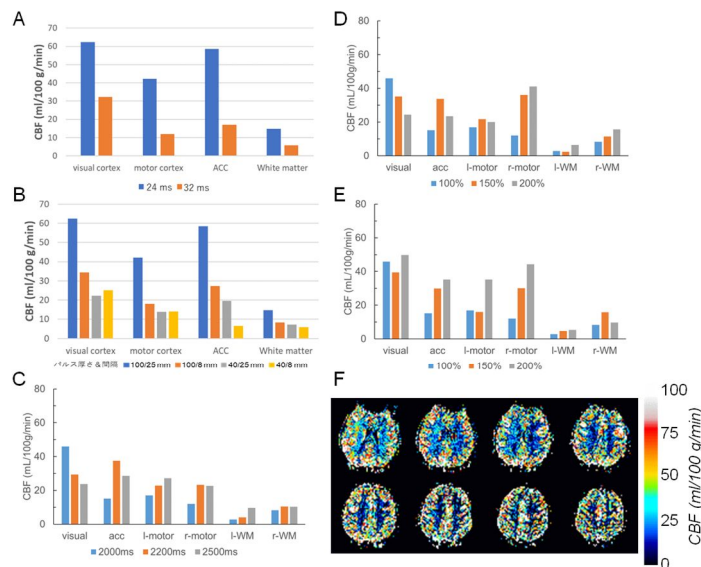


図2. 7テスラASL法による脳血流量計測

(A) エコー時間依存性。(B) ラベルパルス幅および撮像位置との間隔依存性。(C) ラベルパルスからRFパルスまでの反転時間依存性。(D) 周期的飽和スケールファクター依存性。(E) FOCIスケールファクター依存性。(F) 最適化された条件での脳血流量マップ

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Choi US, Kawaguchi H, Kida I	4. 巻 222
2. 論文標題 Cerebral artery segmentation based on magnetization-prepared two rapid acquisition gradient echo multi-contrast images in 7 Tesla magnetic resonance imaging.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 117259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2020.117259.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Koizumi A, Zhan M, Ban H, Kida I, De Martino FJ, Vaessen M, de Gelder B & Amano K	4. 巻 6
2. 論文標題 Threat anticipation in pulvinar and in superficial layers of primary visual cortex (V1). Evidence from layer-specific ultra-high field 7T fMRI.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eNeuro	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/ENEURO.0429-19.2019.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Takemura H, Liu W, Kuribayashi H, Miyata T, Kida I	4. 巻 102
2. 論文標題 Evaluation of simultaneous multi-slice readout-segmented diffusion-weighted MRI acquisition in human optic nerve measurements.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Magn Reson Imaging	6. 最初と最後の頁 103-114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mri.2023.05.001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Donoshita Y, Choi US, Ban H, Kida I	4. 巻 236
2. 論文標題 Assessment of olfactory information in the human brain using 7-Tesla functional magnetic resonance imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 118212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2021.118212.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka T, Okamoto N, Kida I, Haruno M	4. 巻 262
2. 論文標題 The initial decrease in 7T-BOLD signals detected by hyperalignment contains information to decode facial expressions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroimage . 2022 Nov 15	6. 最初と最後の頁 119537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計20件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 14件)

1. 発表者名 Takemura H, Liu W, Kuribayashi H, Kida I
2. 発表標題 Advantage of diffusion MRI with simultaneous multi-slice readout-segmented EPI in tractography.
3. 学会等名 OHBM 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Choi US, Kawaguchi H, Kida I
2. 発表標題 Precise spatial normalization to the MNI space using cerebral artery segmentation.
3. 学会等名 OHBM 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takemura H, Liu W, Kuribayashi H, Kida I
2. 発表標題 Advantage of readout-segmented EPI in simultaneous multi-slice diffusion MRI measurements for identifying uncinate.
3. 学会等名 28th Annual Meeting & Exhibition of International Society for Magnetic Resonance in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kikuchi K, Tang M, Kida I, Yamamoto T
2. 発表標題 Observation of the intracellular oxygenation changes in MRI signal.
3. 学会等名 28th Annual Meeting & Exhibition of International Society for Magnetic Resonance in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Choi US, Ogawa S, Kida I
2. 発表標題 Layer-dependent repetition suppression in the human visual cortex.
3. 学会等名 28th Annual Meeting & Exhibition of International Society for Magnetic Resonance in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 姜 毅男、黄田 育宏、前川 修太、坂井 信之
2. 発表標題 色彩と形態が嗅覚知覚に及ぼす影響の比較：fMRIとNIRSによる認知神経科学的研究。
3. 学会等名 日本心理学会 第84回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takemura H, Liu W, Kuribayashi H, Kida I
2. 発表標題 Improvement of diffusion MRI measurements on the human optic nerve by using simultaneous multi-slice readout-segmented EPI.
3. 学会等名 5th ISMRM Japanese Chapter
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Choi US, Tanaka T, Haruno M & Kida I
2. 発表標題 Improvement of functional sensitivity using multi-echo EPI and BOLD response based HRF model at 7T.
3. 学会等名 27th Scientific Meeting & Exhibition, International Society for Magnetic Resonance Medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Enmi J, Kida I, Itoi S, Shimokawa T, Hattori N & Yoshioka Y
2. 発表標題 Distribution pattern of neurotransmitters and antioxidants in human brain: a 1H-MRS study at 7 T.
3. 学会等名 27th Scientific Meeting & Exhibition, International Society for Magnetic Resonance Medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Choi US, Kawaguchi H, Kober T & Kida I
2. 発表標題 Blood vessel segmentation using MP2RAGE sequences at 7T MRI.
3. 学会等名 BRAIN&BRAIN PET 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松岡 雄一郎 & 黄田 育宏
2. 発表標題 7T-MRI送受信コイル用RFシールドのSARへの影響.
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Choi US, Ogawa S & Kida I
2. 発表標題 Layer-dependent repetition suppression in the human visual cortex.
3. 学会等名 2019 Minnesota Workshop on High and Ultra-high field imaging. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tang M, Kusumoto R, Kikuchi K, Kida I & Yamamoto T
2. 発表標題 Observation of relaxation-time-shortening effect of intracellular oxygen in MRI signal - in vitro and in vivo studies.
3. 学会等名 4th International Soc Magn Reson Med Japanese Chapter
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsuoka Y & Kida I
2. 発表標題 Effects of RF shield on performance of flat surface coil at 7T.
3. 学会等名 4th International Soc Magn Reson Med Japanese Chapter
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Choi US, Kawaguchi H, Kober T & Kida I
2. 発表標題 A novel segmentation of cerebral artery using MP2RAGE at 7T.
3. 学会等名 4th International Soc Magn Reson Med Japanese Chapter
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kida I
2. 発表標題 Assessment of the olfactory function in the brain using ultra-high field functional magnetic resonance imaging.
3. 学会等名 Kyudai Oral Bioscience & OBT Research Center Joint International Symposium 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takemura H, Liu W, Kuribayashi H, Kida I
2. 発表標題 Advantage of simultaneous multi-slice readout-segmented echo-planar imaging on diffusion MRI measurements of the human optic nerve.
3. 学会等名 29th Scientific Meeting & Exhibition, International Society for Magnetic Resonance in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yu Y, Kida I, Hagura N
2. 発表標題 Motor preparatory inhibition is reflected as a layer dependent suppression in the human primary motor cortex.
3. 学会等名 29th Scientific Meeting & Exhibition, International Society for Magnetic Resonance in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamazaki S, Kuribayashi H, Kida I
2. 発表標題 Impact of cerebral blood vessels on volume analysis of brain tissues at 7T MRI.
3. 学会等名 BRAIN & BRAIN PET 2022 ((国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tanaka T, Okamoto N, Kida I, Haruno M
2. 発表標題 MVPA using the hyperaligned 7T-BOLD signals revealed that the initial decrease contains finer information to decode facial expressions
3. 学会等名 30th Scientific Meeting & Exhibition, International Society for Magnetic Resonance in Medicine (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関