

令和 5 年 6 月 11 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K22963

研究課題名（和文）MRスペクトルを用いた新しい高速脳機能計測法の開発

研究課題名（英文）Development of a efficient measurement method for human brain function using MR spectroscopy

研究代表者

中井 隆介（Nakai, Ryusuke）

京都大学・人と社会の未来研究院・特定講師

研究者番号：10576234

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：MRスペクトルを用いて高速に脳の活動を計測するための手法を開発することを目的として研究を行った。本研究で導入したMRスペクトル取得用シーケンスプログラムのパラメータの調整、および、脳活動計測のための各種機能を持った独自のMRスペクトルデータ処理ソフトウェアの開発を行い、有用性を確認した。研究協力者を用いた視覚刺激呈示課題における脳活動の計測に本手法を適用した結果、比較的高速なデータ取得速度においても変化を確認することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

fMRI法を用いた脳機能計測では、脳の活動から遅れて生じるヘモグロビン量の変化（BOLD効果）を計測しているため、リアルタイムに活動が反映されないという問題がある。本研究は、このBOLD効果とは異なる原理からの脳活動計測を目指した研究であり、高速でも脳の活動を計測できる可能性を示せたことは意義が大きいと考えられる。最終的に完成すれば、今後の多くの脳機能研究への応用が期待できる。また、本研究で開発したデータ処理ソフトウェアは、他のMRスペクトルスコーピーを用いた研究においても使用できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to develop a method for measuring brain activation using MR spectroscopy. We adjusted the parameters of the MR spectroscopy sequence introduced in this study and developed MR spectrum data processing software with various functions to measure brain activation. As a result of applying this method to the measurement of the brain activation in a visual stimulation task with subjects, changes in chemical shifts could be confirmed even at high data acquisition rates.

研究分野：生体医工学

キーワード：MRI Spectroscopy brain

1. 研究開始当初の背景

1990年代に、画像診断装置の1つであるMRI (Magnetic Resonance Imaging : 磁気共鳴画像診断装置) を用いて、非侵襲的に脳の機能を計測する機能的磁気共鳴画像法 (functional MRI : fMRI) が開発された。その後、このfMRIは急速に普及し、医学や神経科学、心理学、社会科学など様々な分野で応用され、現在では、ヒトを対象とした脳機能研究において欠かせないツールとなっている。さらに、近年fMRIの新たな解析手法の開発は急速に進展しており、脳の機能的結合を解析するdynamic causal modeling法や機械学習を用いて脳活動のパターンを分析するブレインデコーディング・multivoxel pattern analysis (MVPA) 等、様々な解析手法が適用され研究が進められている。このような中でfMRIにおける脳画像データの取得では、以前からほとんどの場合、MRIの高速撮像法の1つであるGE-EPI (gradient-echo echo-planar-imaging) 法を使って、脳の神経活動の亢進後に引き起こされるBOLD (blood oxygenation level dependent) 効果による信号変化を計測している。そしてfMRI計測後に、取得した一連の画像から、信号変化を解析することで脳活動データを得る。この信号変化は、酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) と脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb) の量の変化によって起こり、神経活動亢進部ではoxy-Hbの流入効果により高信号となる。oxy-Hbは約2秒後から増え始め、およそ6~8秒後にピークとなり、その後減少していく、よって信号も同様の変化を辿る。そのためfMRIの脳活動データは脳の活動を即時に反映しているのではなく、活動から遅れて生じるヘモグロビン量の変化を反映している。さらに、GE-EPI法によるデータ取得間隔は通常で2~3秒程度かかるため、より即時性は低くなると考えられる。そのため、時間解像度の高いデータが必要な場合は、時間的に補間処理したデータを用いる必要があり、リアルタイム性を要求される研究においては適用が難しい場合もあった。

2. 研究の目的

ほとんどのfMRIを用いた脳機能解析研究における脳画像撮像では、BOLD効果に基づいた信号変化を捉えるためにGE-EPI法を使用して計測しており、短時間で変化していくような脳活動を捉える事は難しい状況であった。そのような中で、本研究では、MRスペクトロスコピー法と、そのスペクトルデータ処理法を改良することで、これらの問題を解決しようと考えた。MRスペクトロスコピー法は、MRI装置を利用してプロトン原子核の共鳴周波数の化学シフトを計測する手法であり、得られた周波数スペクトルのピークの情報等を読み取り、代謝物等を同定するために使用される。特にMRIのみを使用した診断が難しい神経膠腫の悪性度評価や高乳酸血症の評価等において、臨床でも使用されることがある。MRスペクトロスコピーは、このようにMRIとは少し違った、より詳しい情報を取得しているため、脳機能計測への適用が期待できる。また、スペクトルデータから脳の代謝物の情報を得ることができるため、神経伝達物質の評価も同時に実施できるなど脳機能評価のさらなる応用について期待できるのではないかと考えられる。よって、本研究の目的は、MRスペクトルを用いて高速に脳機能を計測するための手法を開発することである。

3. 研究の方法

京都大学 人と社会の未来研究院 連携MRI研究施設所有のシーメンス社製3.0T MRI装置 (MAGNETOM Verio) に、MRスペクトル取得用の撮像シーケンスプログラムを購入し導入した。さらに、その後、米国ミネソタ大学 医学部 MR研究センター (CMRR) およびシーメンス社と契約し、上記MRI装置に対しCMRR Spectroscopy Packageを導入し、使用環境の調整を行った。

次に、導入したMRスペクトル取得用シーケンスプログラムおよびN-アセチルアスパラギン酸 (NAA : ヒトの脳内に比較的高い濃度で存在するアミノ酸) 水溶液のファントム試料を用いて、各種撮像パラメータを変化させながら、MRスペクトルデータを取得した。MRIにおいて取得するデータはFID (free induction decay) 信号データであるが、これに対しフーリエ変換等各種処理を適用することでスペクトルデータとなる。得られたスペクトルデータを元に撮像パラメータの調整を実施した。MRスペクトルにおける脳活動の計測では、脳の温度計測法を応用することができる。水の分子間水素結合状態は、温度の影響を受けて変化するため、水のプロトンの化学シフトは温度により変化する。一方、分子間水素結合を保有しない物質 (NAA等) のプロトンの化学シフトは温度により変化しない。これらを差分することにより化学シフトへの磁場変動等の影響を抑えた温度計測が可能となる[1]。実験では、水溶液の温度を変化させながら、MRI装置の中で使用可能な蛍光式光ファイバー温度計を用いて計測した温度とNAAと水のスペクトルの化学シフトを用いて計測した温度を検証しながら、パラメータの調整を実施した。

MR スペクトルデータの分析において、撮像手法やパラメータ以上に重要になってくるのがスペクトルデータ処理ソフトウェアである。これは取得した時系列の大量の FID 信号データファイルに対し、脳機能計測に応用するために、連続的な信号処理や時系列的な計測補正処理を行う必要があるため、独自の分析ソフトウェアを開発する必要がある。我々は C++ 言語を用いて、このソフトウェアの開発を行った。開発したソフトウェアは、専用フォーマットの FID 信号データの読み込み、水信号抑制、ピークシフト、データポイントの補間、ハニングフィルタやガウシアンフィルタ等の各種フィルタ、ベースライン補正や位相補正、時系列データ連続読み込み処理、連続ピーク検出処理、ピーク差分処理、温度変化補正処理、データ出力等の機能を実装する。ソフトウェア完成後、開発したソフトウェアを用いて、時系列 MR スペクトルデータの処理が可能かの検証を行った。

最後に、ヒト被験者に対し、上記の MRI 装置および fMRI のブロックデザインで視覚野の賦活を目的とした課題 (Rest ブロックと視覚刺激呈示ブロック) を用いて、GE-EPI 法を用いた計測および MR スペクトルスコーピーを用いた計測 (TR=380ms, 500ms, 800ms, TE=30ms) の両方で課題を実施し、それぞれのデータに対し解析を行い、結果を比較した。GE-EPI 法では全脳を対象とした計測で、取得した画像群に対し SPM12 を用いて前処理および統計解析を行い、視覚刺激呈示時の脳の賦活部位を出力した。MR スペクトルスコーピーを用いた計測では、信号取得場所を後頭葉の 1 次視覚野を中心とした領域 (4cm 立方) に設定し、データを計測した。取得した時系列 FID データに対し、上記で開発したスペクトルデータ処理ソフトウェアを用いて、脳の活動の解析を行った。

4. 研究成果

MR スペクトル取得用シーケンスプログラムおよびファントム試料を用いて計測を行い、撮像のための各種パラメータを調整した。結果として、MR スペクトルデータの取得に適したパラメータが設定できた。また調整したシーケンスおよびパラメータを用いて、温度変化を捉えられることについて検証し、有用性を確認した。

次に、MR スペクトルデータの分析において重要となるスペクトルデータ処理ソフトウェアの開発を行った。開発したソフトウェアの GUI を図 1 に示す。画面はスペクトルデータの表示画面である。時系列データ連続読み込み処理、連続ピーク検出処理、ピーク差分処理等の脳の計測に必要な要素も開発が完了し、上記で取得したデータに適用したところ、問題なく処理できることを確認した。

ヒト被験者を用いた視覚刺激呈示課題における脳機能計測において、従来の GE-EPI 法を用いた撮像法により画像を取得し、SPM12 を用いて解析した結果 ($p < 0.001$, uncorrected) を図 2 に示す。結果として、後頭葉の視覚野が予想通り賦活していることが確認できた。

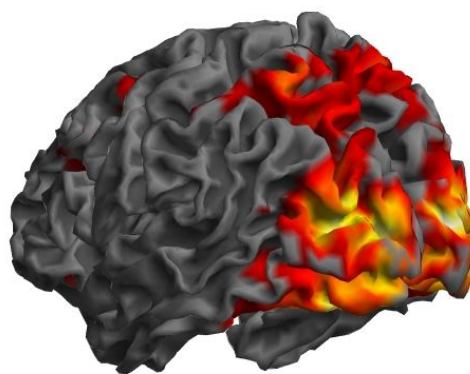


図 2. 視覚刺激呈示時の賦活領域

次に、同じ課題で、後頭葉に設定した領域から MR スペクトルスコーピーを用いて取得したデータに対し、スペクトルデータ処理ソフトウェアを用いて解析した刺激呈示前後における化学シフトの差を図 3 に示す。結果として、TR=500ms 以上においては化学シフト差が認められた。本研究では、時間解像度に重点を置き開発を行ったが、空間的には非常に大きい領域を利用しており、今後は空間解像度についての検討等が必要となると考えられる。

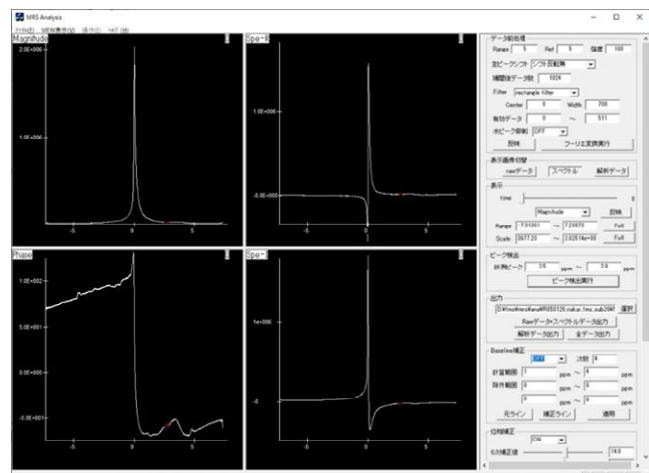


図 1. 開発したスペクトルデータ処理ソフトウェア

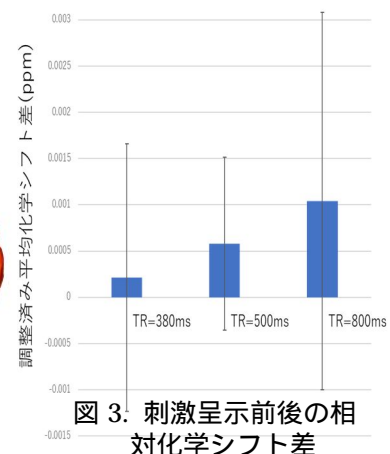


図 3. 刺激呈示前後の相対化学シフト差

5. 参考文献

[1] Cady EB et al., Magn Reson Med., 1995;33(6):862-7.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nakai R, Goto K, Shima K, Kodama T, Iwata H	4. 巻 85
2. 論文標題 Dual-phase Au-Pt alloys free from magnetic susceptibility artifacts in magnetic resonance imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 19～27
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.mri.2021.10.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakai R, Azuma T, Nakaso Y, Sawa S, Demura T	4. 巻 37
2. 論文標題 Development of a dynamic imaging method for gravitropism in pea sprouts using clinical magnetic resonance imaging system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Plant Biotechnology	6. 最初と最後の頁 437～442
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5511/plantbiotechnology.20.1020a	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto N, Nakai R, Ino T, Mitani A	4. 巻 721
2. 論文標題 Brain activity associated with the rubber foot illusion.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurosci Lett.	6. 最初と最後の頁 134820
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Nakai R, Azuma T
2. 発表標題 Finite element modeling and stress analysis of temporomandibular joint disorder using MR images.
3. 学会等名 第49回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakai R, Toda M, Azuma T
2. 発表標題 Development of a dynamic imaging method for gravitropism in plant using MRI.
3. 学会等名 第49回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakai R, Yamaguchi S, Toda M, Azuma T, Iwata H
2. 発表標題 Analysis of changes in magnetic susceptibility artifacts due to static magnetic field strength, imaging sequence and chemical composition.
3. 学会等名 ISMRM 28th Annual Meeting & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nakai R, Azuma T, Nakamura T
2. 発表標題 Development of dynamic evaluation method in orohypopharynx region using MRI
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 Nakai R, Azuma T
2. 発表標題 Evaluation of MR imaging for microstructural analysis using a clinical MRI system
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 松本 奈々恵、中井隆介、三谷 章
2. 発表標題 身体イメージに関わる脳領域の領域間結合：ラバーハンドイリュージョンとラバーフットイリュージョンを用いて
3. 学会等名 第53回日本作業療法学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsumoto N, Nakai R, Ino T, Mitani A
2. 発表標題 Effective connectivity of brain areas associated with the bodily self-attribution using rubber hand illusion and rubber foot illusion.
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中井隆介
2. 発表標題 MRIの脳機能解析研究への応用
3. 学会等名 PT-MRI研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nakai R, Azuma T
2. 発表標題 Development of an evaluation method using machine learning for time-series MRI data of mandibular movements.
3. 学会等名 第50回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakai R, Toda M, Azuma T
2. 発表標題 Alterations in resting-state brain activity in temporomandibular joint disorders
3. 学会等名 第50回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 武藤拓之、中井隆介、上田祥行、阿部修士
2. 発表標題 心的回転における身体優位性効果の神経基盤 事象関連fMRI研究
3. 学会等名 日本基礎心理学会第41回大会
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
研究分担者	東 高志 (Azuma Takashi) (40378899)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・技師 (82401)	

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
---------	---------