

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月21日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21613001

研究課題名（和文） 賦活領域の微細構造解析

研究課題名（英文） Analysis of microstructure in brain activation area

研究代表者

山本 徹（YAMAMOTO TORU）

北海道大学・大学院保健科学研究所・教授

研究者番号：80261361

研究成果の概要（和文）：ファンクショナルMRIを用いて描出される領域について、我々は、ヒト頭部を傾けることでMRIの静磁場方向に対する排出静脈の向きを変えて実験し、最大賦活部位は排出静脈の静磁場に対する走行性に依存することを示した。また、賦活焦点が存在する毛細血管が高密度な大脳皮質領域の磁気共鳴信号には細胞間質液からの信号が含まれ、その信号は酸素濃度に依存する可能性を示した。さらに、賦活焦点の賦活強度と実際の神経活動量の定量性も調べた。

研究成果の概要（英文）：

We performed the same fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging) study for different head positions by tilting the volunteer's head and showed that the activation area is strongly influenced by the orientation of the draining vein from the activation focus where the neurons are activated. And we showed that the MR signal from the cortex capillary bed contains signal from interstitial fluid which may depend on oxygen concentration in tissue, and that the sum of the BOLD (Blood oxygenation level-dependent) signals from the activation focus correlates quantitatively with the sum of the peak-to-peak amplitude of the evoked potential responses.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：時限

科研費の分科・細目：非侵襲的神経イメージング

キーワード：MRI・血行動態・微小循環・脳機能・fMRI

1. 研究開始当初の背景

現在広く行われているファンクショナルMRI (fMRI) は、多くがグラジエントエコー (GRE) 法を用いた撮像により実施されている

が、この撮像法は神経が賦活する部位（賦活焦点）よりも排出静脈およびその周囲を広く描出してしまう。一方、GRE法よりも検出感度が劣るが、スピンエコー (SE) 法を用いる

と、血液からの信号強度変化が強調されるので、描出領域がより神経賦活部位に限局される傾向がある (Zhao F, et al., Magn Reson Med, 51:518, 2004) が、それでも賦活焦点以外の寄与が含まれる。また、賦活に伴う血管の拡張を捉えるVASO (Vascular Space Occupancy) 法 (Lu H, et al., Magn Reson Med, 50:263, 2003) も登場しているが、主に細動脈の拡張を反映しているため限局性が不十分である。さらに、賦活に伴い神経細胞が膨張し、それにより賦活部位の水分子の拡散性が低下することを利用する拡散強調撮像法も用いられている (LeBihan D, et al., Proc Natl Acad Sci USA, 103:8263, 2006) が、賦活に伴う神経細胞の膨張を否定する発表 (Kershaw J, et al., Jpn J Magn Reson Med, 28S:323, 2008) もあり、議論が錯綜している。このような賦活焦点の限局性に関する問題の他に、fMRI 信号強度から神経活動を定量化できないという問題もある。例えば、GRE 法では、賦活強度が増加すると排出静脈の磁化率変化の影響が及ぶ範囲が増加するために、あたかも賦活領域が増加して描出される。このため、神経活動が増加したのか、または、賦活領域が増大したのかの区別がつかない。また、MRI の静磁場方向に対し排出静脈がどの方向を向いているかにより、描出される賦活の程度も異なる (Anderson DJ, et al., Proc Intl Soc Magn Reson Med, 13:782, 2005)。したがって、fMRI の賦活強度から神経活動の大きさを評価できない。現状のfMRI を用いた脳機能研究では、さまざまなタスク (刺激や課題) に関与する領域が描出され、数多くの脳機能マッピングが発表されているが、神経活動の定量性が不確かなために、各領域の詳細機能解析は進まずに神経ネットワーク機能を統合的に理解できないままである。

2. 研究の目的

(1) 現状の脳機能研究で最も多く用いられているGRE法によるfMRIの問題点を定量的に明らかにする。

①アーチファクト要因の詳細解析

体動が主なアーチファクト要因とされているが、どのような体動がどのようなアーチファクトをもたらすかを調べる。

②脳表排出静脈走行性の影響の解析

MRI の静磁場方向に対する排出静脈の向きにより、描出される賦活領域および賦活強度がどのように変化するかを調べる。さらに、脳表静脈の走行パターンの個人的な違いも調べる。

(2) 賦活焦点描出の基礎研究として、毛細血管が高密度な大脳皮質領域からの磁気共鳴信号を詳細に解析する。

(3) fMRI画像上の賦活強度と実際の神経活動量との定量性を調べる。

3. 研究の方法

(1) GRE法によるfMRIの問題点

①アーチファクト要因の詳細解析

男性被験者を対象に、1.5T MRI スキャナー内で、15秒間の左手指タッピングと15秒間の安静状態を繰り返すタスク周期30秒のfMRI実験を行った。SE-EPI (TR = 3000 ms, TE = 40 ms) を用い20枚スライス (スライス厚4 mm、スライスギャップ0.8mm) の頭部横断像を撮像した。通常、fMRI実験ではGRE法を用いるが、この実験ではアーチファクトをより強調して描出するため賦活領域が限局されるSE法を意図的に用いた。被験者頭部は装置付属のバンドで固定しているが、後頭隆起を起点としたうなずくような運動が懸念されるので、SPM8 (Statistical Parametric Mapping) で算出される頭部画像信号強度の重心の体軸方向の時系列体動データをフーリエ変換し周波数解析を行った。

②脳表排出静脈走行性の影響の解析

成人男性6名(22~24歳)を対象に、左手または右手それぞれのタッピング実行と安静状態を20秒ごとに繰り返させ、1.5T MRIにおいてGRE-EPI (TR = 4 s / TE = 40 ms) を用いて撮像しfMRI実験を行った。その際、賦活が期待される運動野の排出静脈方向と静磁場に対する角度(θ)を変えるため、通常の頭部固定に加え首を左右に傾げた状態でも固定し θ を約40~90°に変えfMRI実験を行った(図1)。得られた撮像データをSPM8で解析し、運動野で賦活が最も大きな部位すなわち最大t値を有する地点を賦活中心位置として求めた(個人解析)。さらに、静脈を描出するMR Venographyを行い、賦活が期待される運動野の排出静脈の走行性を被験者ごとに確認し、賦活中心位置を重ね合わせた。また、各人の画像データを標準脳に変形し標準脳上での全データによる賦活中心位置も求めた(標準化集団解析)。

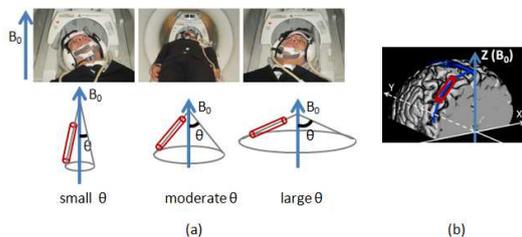


図1 頭部設定3条件

(a)被験者頭部を傾け、静磁場 B_0 と排出静脈(赤円筒)の間の角度(θ)が変えられた。(b)左指活動に関わる運動野の排出静脈(赤円筒)が模式的に描かれている。

(2) 毛細血管が高密度な大脳皮質領域からの磁気共鳴信号の解析

3T MRI において健常成人6名を対象に、b値を0から1000 s/mm²まで変え、さらに異なる2種類のTE(54、120 ms)を用いて各b値

の拡散強調撮像で現れる磁気共鳴信号を解析した。

(3) fMRI画像上の賦活強度と実際の神経活動量との定量性

ラット前足に様々な電流値・周波数の電気刺激を行い、動物用7T MRI装置にてSE-EPI法により撮像し賦活焦点強調のBOLD信号を測定するとともに、体性誘発電位も測定し、BOLD信号と神経活動との定量関係を詳細に解析した。

4. 研究成果

(1) GRE法によるfMRIの問題点

①アーチファクト要因の詳細解析

fMRIで多用される画像処理ソフトウェアであるSPMの体動補正に起因して帯状にアーチファクトが発生することを発見し、その程度がタスク周期に同期した体動成分の大きさに相関することを明らかにした。fMRIでは、TR間に複数のスライスを順次撮像しTRごとにひとつの3次元脳画像データが得られるが、TR間に体動が無ければ、予定した位置のスライスが撮像されるため正しい脳画像データが得られる。しかし、TR間に図2aのように頭部が動くと予定したスライスが撮像されず、脳の一部が余分に現れたり欠落したりする歪んだ脳画像データとなる(図2b)。しかし、SPMではこの脳画像データを歪んだものとは認識せず、脳を変形しない剛体として体動補正

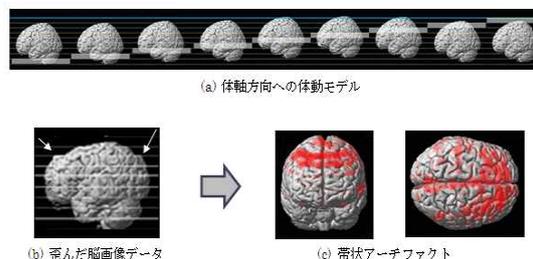


図2 帯状アーチファクト発生メカニズム

(a)TR間の頭部の動きとスライス選択の様子。(b)TR間の撮像位置(a)を合成した脳画像データ。(c)複数の帯状アーチファクト(赤色)

を行っている。したがって、例えば図2bのような脳の縁に沿って現れる角張った部位（図中矢印）は、SPMで処理するとタスクに連動した磁気共鳴信号変化として誤識されてしまう場合がある。本実験は横断像撮像であったため、タスクに連動した磁気共鳴信号変化として誤認される部位は、横断面に沿って脳の縁に帯状に出現するアーチファクトとなるものと考えられる（図2c）。通常、体動変位量が閾値（1mm程度）よりも大きな場合に、得られたfMRI撮像データを棄却する処理が行われるが、新たに導入したタスク周期に同期した体動成分の大きさにより棄却処理を行うことでアーチファクトを効果的に低減できる。

②脳表排出静脈走行性の影響の解析

個人解析および標準化集団解析いずれの場合も、頭を傾げ θ が増加することに伴い、賦活中心が頭頂方向へ変位した（図3）。この変位が排出静脈に沿っていることが、個人解析結果で明らかになった。この結果の解釈には、血管外信号、血管内（血液）信号、そして両者の位相変化を考慮する必要がある。血管外信号は血管外磁場強度変化に起因しており、静磁場に垂直（ $\theta = 90^\circ$ ）な排出静脈ほど磁場歪みを生じやすく、血管外信号強度変化が大きくなる。一方、血管内（血液）信号は、真の賦活焦点から離れ頭頂に近づくにつれ、他の賦活していない領域からの静脈血の流入により信号強度変化が希釈され低下する。磁場歪みの影響が異なる血管内外の信号の位相は異なる。この位相を考慮し血管外信号と血管内信号を合成することで、頭を傾げ θ が増加することに伴い賦活中心が頭頂方向へ変位した現象を理論的に解釈できた。また、脳表静脈の走行パターンには大きな個人差が認められた（図4）。

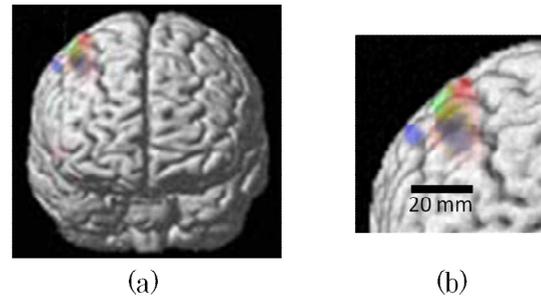


図3 左指タッピングの賦活領域の変位

(a)通常の頭部設定条件（図1a: moderate θ ）のときの賦活中心領域を緑で、頭部を右側（small θ ）または左側（large θ ）に傾けたときの賦活中心領域が、青または赤でそれぞれ示されている。それぞれの頭部設定条件で共通に賦活した箇所（黒）が認められたが、その賦活強度は賦活中心領域よりも小さかった。カラーの賦活領域表示は冠状断投影であり、それぞれの賦活中心領域（青、緑、赤）は脳表に認められたが、共通賦活領域（黒）はこの図の脳表にはない。(b)賦活領域部位の拡大図。

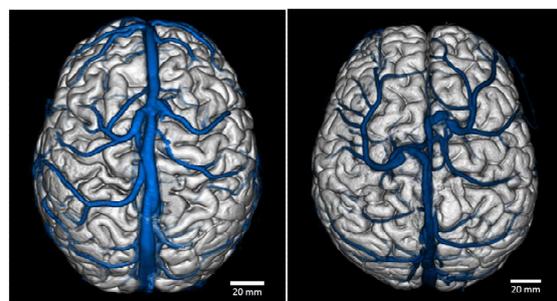


図4 MR Venography の多様性

脳表静脈像と脳実質画像の融合画像を頭頂方向から観察した。

(2) 毛細血管が高密度な大脳皮質領域からの磁気共鳴信号の解析

灰白質では間質液が毛細血管近傍で流れているものから、細胞間スペースによる制限拡散の影響を受けるものまで、拡散状態が広く分布しているものと解釈できた。また、低

いb値の撮像で現れる主に毛細血管近傍の間質液と考えられる水の横緩和時間 (T2) は、睡眠傾向が高まるに従い上昇した。このことは、睡眠時には、間質液に溶存している常磁性体である酸素分子の低下を示唆した。一方、b=1000 程度の拡散強調画像に現れる主に細胞の水分子と考えられるものの T2 は睡眠傾向に依存せずほぼ一定であった。睡眠傾向が高まり毛細血管近傍の T2 が高いほど間質液の酸素濃度が低く、細胞への酸素移動量、すなわち脳酸素消費量 (CMRO₂) が低下していると解釈できる。b=50 程度のとき、毛細血管近傍の間質液からの信号が最も顕著に現れるので、その時の T2 が CMRO₂ を反映する可能性がある。なお、CMRO₂ の違いを描出するためには、T2 を 1 ms 精度で求める必要がある。T2 は温度に敏感であるが、脳内温度揺らぎが 0.5°C 以内であれば、T2 測定を fMRI 実験に適用してもこの精度が得られることがファントム実験により確認された。この T2 測定法は、b=50 なので血管内血液の影響を受けず、また、拡散強調撮像は SE 系撮像法であるので静脈周囲の T2*変化に起因する影響を受けない。したがって、b=50 の拡散強調撮像により T2 測定を行う方法は、賦活焦点以外も描出される従来の fMRI に対比し、賦活焦点を描出できる可能性がある。

(3) fMRI画像上の賦活強度と実際の神経活動量との定量性

誘発電位などで規定される神経活動と脳血行動態との関係は、従来、y切片を持つ線形モデルや power law モデルなどの数式表現でのみで議論されてきたが、刺激電流と刺激パルス幅の積 (ISP: the intensity of the stimulation pulse) を導入することで、その値により、神経活動と BOLD 信号の関係が線形領域、非線形領域に分類できることを明らかにした。特に、低 ISP のとき背景脳波に

よるエネルギー消費が関与していることが示唆された。また、体性感覚野の fMRI 信号強度変化の積分値および体性感覚事象関連電位 (最大最小電位の差) の総和の間に、いかなる電気刺激強度 (電流, 周波数) でも成り立つ比例的関係があることを発見した (図 5)。この関係を用いることで、賦活焦点の fMRI 信号強度から神経活動を酸素代謝率 (CMRO₂) と関連付けて定量化できる可能性が高い。

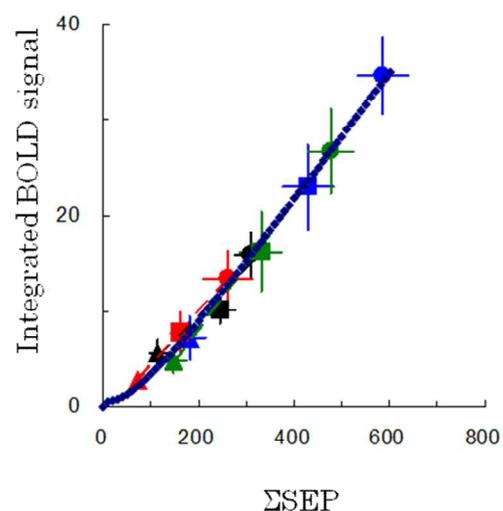


図5 BOLD 信号の誘発電位依存性

縦軸は BOLD 信号変化の積分値、横軸は体性感覚誘発電位 (最小最大間電圧) の総和。点線は背景脳波の寄与を考慮した近似曲線。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Kida I, Iguchi Y, Hoshi Y, Blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance imaging of bilateral but asymmetrical responses to gustatory stimulation in the rat insular cortex, *NeuroImage*, 査読有, Vol.56, 2011, pp.1520-1525,
- ② Bandoh H, Kida I, Ueda H, Olfactory Responses to Natal Stream Water in Sockeye Salmon by BOLD fMRI, *PLoS ONE*, 査読有, Vol.6, 2011, e16051,
- ③ Kida I, Yamamoto T, Comprehensive correlation between neuronal activity and spin-echo blood oxygenation level-

dependent signals in the rat somatosensory cortex evoked by short electrical stimulations at various frequencies and currents, *Brain Research*, 査読有, Vol.1317, 2010, pp.116-123, <http://eprints.lib.hokudai.ac.jp/dspace/handle/2115/42845>

〔学会発表〕(計16件)

- ① Yamamoto T, Kubota H. Influence of Orientation of the Draining Vein in fMRI. *Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.* 20:2203. Melbourne Australia, Melbourne Convention & Exhibition Centre, 2012. 05. 10
- ② Tang M, Yamamoto T. Resting-State Fluctuations of Venous Blood Oxygenation in the Sagittal Sinus Are a Potential Indicator of Arteriolar Vasomotion. *Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.* 20:2006. Melbourne Australia, Melbourne Convention & Exhibition Centre, 2012. 05. 09
- ③ 唐 明輝, タキンキン, 武澤 亘, 山本 徹. 静脈洞 MRI 信号の精密測定とその応用. 医学物理. パシフィコ横浜 会議センター, 2012:32S1:112.
- ④ 唐 明輝, Tha Khin Khin, 山本 徹. 静脈洞 MRI 信号揺らぎの要因解析とその応用. 第24回臨床MR脳機能研究会プログラム・抄録集. 東京, 東京ステーションコンファレンス, 2012. 03. 10
- ⑤ 土田 修, 山本 徹. 非造影脳表静脈撮像法 ~3D-TOF の応用~. 日本磁気共鳴医学会雑誌. 北九州, リーガロイヤルホテル小倉, 2011:31S:392.
- ⑥ Ogisu K, Sakai H, Yamamoto T. What is the component that appears in diffusion-weighted imaging at low b values? *Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.* 19:1948. Montreal Canada 2011. 05. 10
- ⑦ 境 英承, 荻子仁泰, 山本 徹. 低 b 値拡散強調画像に現れる磁気共鳴信号の生理的要因. 医学物理. Web 開催, 2011:31S1:242.
- ⑧ 荻子仁泰, 境 英承, 山本 徹. 低 b 値拡散強調画像に現れる磁気共鳴信号の生理的要因. 第23回臨床MR脳機能研究会プログラム・抄録集. 東京, 丸の内トラストシテコンファレンス, 2011. 02. 19
- ⑨ 荻子仁泰, 境 英承, 山本 徹. 低 b 値拡散強調画像に現れる磁気共鳴信号. 日本磁気共鳴医学会雑誌. つくば, つくば国際会議場, 2010:30S:183.
- ⑩ 久保田寛治, 山本 徹. fMRI における排出静脈走行性の影響. 日本磁気共鳴医学会

雑誌. つくば, つくば国際会議場, 2010:30S:290.

- ⑪ 久保田寛治, 佐藤泰彦, 山本 徹. Statistical Parametric Mapping の体動補正に起因する fMRI アーチファクト. 日本磁気共鳴医学会雑誌. つくば, つくば国際会議場, 2010:29S2:320-321.
- ⑫ 荻子仁泰, 鈴木道貴, 久保田寛治, 山本 徹. 拡散強調信号に現れる微小循環情報. 第22回臨床MR脳機能研究会プログラム・抄録集. 東京, 東京商工会議所 7F「国際会議場」, 2010. 03. 06
- ⑬ 鈴木道貴, 荻子仁泰, 山本 徹. ヒト大脳静脈血酸素飽和度計測のためのスペクトル解析. 日本磁気共鳴医学会雑誌. 横浜, パシフィコ横浜ベイホテル東急, 2009:29S:302.
- ⑭ 鈴木道貴, 荻子仁泰, 山本 徹. 低 b 値拡散強調信号に現れる微小循環情報. 日本磁気共鳴医学会雑誌. 横浜, パシフィコ横浜ベイホテル東急, 2009:29S:401.
- ⑮ 黄田育宏, 山本 徹. 体性感覚野刺激による神経活動と BOLD 信号の包括的な関係. 第13回酸素ダイナミクス研究会, 東京, 島津製作所東京支社, 2009. 09. 12
- ⑯ 鈴木道貴, 荻子仁泰, 山本 徹. ヒト大脳静脈血酸素飽和度変動計測. 医学物理. 京都, 国立京都国際会館, 2009:29S3:128-129.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.hs.hokudai.ac.jp/yamamoto/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山本 徹 (YAMAMOTO TORU)

北海道大学・大学院保健科学研究所・教授
研究者番号: 80261361

(2) 研究分担者

黄田 育宏 (KIDA IKUHIRO)

情報通信研究機構・脳情報通信融合研究センター・主任研究員

研究者番号: 60374716

タ キンキン (Tha Khin Khin)

北海道大学・大学院医学研究科・特任助教
研究者番号: 20451445