

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31日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21613004

研究課題名（和文）

拡散強調機能的MRI法の生理学的機序の解明及び実用化

研究課題名（英文）

Investigation of physiological background of diffusion weighted fMRI signal and its applications

研究代表者

大石 直也 (Oishi Naoya)

京都大学・医学研究科・博士研究員

研究者番号：40526878

研究成果の概要（和文）：

本研究では、申請者等が2006年に世界に先駆けて実用化した、拡散強調機能的MRI法（DfMRI法）の生理学的機序の解明として、最も基本的な支配方程式Bloch-Torrey方程式を解析的に解くことに成功、DfMRI撮像法における最適撮像パラメタの導出に成功した。また、ワーキングメモリタスクとDMN法に応用しその有用性を確認、従来法と異なり血流の影響を受けにくいことを示唆した。

研究成果の概要（英文）：

In this study, we investigated physiological background of diffusion weighted fMRI signal and its applications. Bloch-Torrey equation, the governing equation on diffusion weighted MRI signal, was solved analytically and optimum parameters in DfMRI measurement were successfully derived theoretically. As applications, DfMRI technique was applied to Kanji two-back working memory task and default mode network task. Their results suggest that DfMRI signal is immune from vascular effect in contrast to BOLD signal.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

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： 拡散強調MRI, fMRI, Bloch-Torrey方程式, デフォルトモードネットワーク

1. 研究開始当初の背景

種々の脳機能イメージングのほぼ全ての方法は、脳血流変化を信号変化として捉えている。しかしこれらには、前提となるneurovascular coupling仮説が完全には解明

されていないという問題や、脳血流変化が神経活動より広範囲かつ時間的遅れを有して起こるために、時空間分解能に限界があることなどの問題があり、より直接的に神経活動を捉える手法の開発が期待されてきている。

申請者らは、2005年より、フランス国立研

研究所Neurospinの所長であるDenis Le Bihan 京大客員教授と共に、DfMRI法を用いてのべ300人以上の被験者に対し実験を行った結果、安定してDfMRI信号変化を捕らえることが可能となり、本手法の実用化に世界で初めて成功した。MR拡散強調法は、細胞よりも小さなスケールでおこる水分子の拡散現象を通して細胞形状の変化をとらえることが可能と言われ、申請者等は、得られた実験結果に数理モデルを当てはめ、DfMRI法が神経細胞の活動によりおこるとされる細胞の形状変化を反映している可能性を示唆した (Le Bihan D, PNAS2006:103:8263-8)。また、視覚刺激実験とO2負荷実験を通して、DfMRI法はBOLD法と同様にdeoxy-Hbの変化を僅かではあるが捉えていること、しかしb値を増加させた時の信号変化の傾向の違いから、神経活動を伴う信号変化は伴わない時よりも十分に大きく、deoxy-Hbだけでは説明できない信号変化を捉えていること、を示した (Urayama S, ISMRM, 2008, 403)。これは、DfMRI法が脳血流変化ではなく、神経活動により近い現象を捕らえている可能性を示唆するものであり、その生理学的機序の解明が非常に重要となる。

2. 研究の目的

本研究では、特に、血管内のdeoxy-Hbが作る非線形傾斜磁場変動の影響だけでDfMRI信号変化が説明できるかどうかを的を絞り、DfMRI信号の生理学的機序の解明、を試みた。またDfMRI法の応用として、漢字ツーバックワーキングメモリタスクとデフォルトモードネットワーク撮像を試み、DfMRI法の有用性を評価した。

3. 研究の方法

(1) 生理学的機序の解明

本研究では、DfMRI信号の生理学的機序の解明として、拡散強調MR信号の支配方程式と考えられているBloch-Torrey方程式を出発点に、血管内のdeoxy-Hbが作る非線形傾斜磁場がDfMRI信号に与える影響を解析的/数値計算的に調査した。Bloch-Torrey方程式は、MRI信号の支配方程式であるBloch方程式に、Fickの第2法則で与えられる拡散項を加えたものである。一般的な拡散強調撮像における拡散係数と信号減衰の関係を表す関係式は、このBloch-Torrey方程式を傾斜磁場が空間的に線形であるという前提の基に解いた解析解であり、deoxy-Hbが作る非線形磁場の場合には、この解析解は適用不可となる。そのため一般

的には、モンテカルロシミュレーションにより、数値計算的にこの方程式を解いていた。

本研究では、線形傾斜磁場下においてBloch-Torrey方程式が解析的に解くことができるのは、線形磁場のLaplacianが0になるからである点に注目した。もしdeoxy-Hbの作る非線形磁場がTEの間に一定である（もしくは変化が無視できる範囲である）と仮定した場合（この仮定は十分に成立すると考えて良い）、非線形磁場であっても、そのLaplacianは0となることから、マクスウェル方程式から導出できる。この条件をBloch-Torrey方程式に当てはめることにより、本方程式の非線形磁場下における解析解を導出した。またこの解析解を基に、傾斜磁場コイルの作る線形磁場とdeoxy-Hbの作る非線形磁場の相互作用を0にするための、twice-refocusing型DfMRI撮像法の最適パラメタの計算式を導出した。

(2) DfMRI法の応用

① 漢字ツーバックワーキングメモリタスク

21人の若年健常被験者で実験を行なった。被験者はシーメンス社製3テスラMRI装置の中で、プロジェクトによって投影された画面を見ながらワーキングメモリ課題を行なった。課題は漢字を用いた2-back課題で、1秒に一回表示される一文字の漢字を常時2つ前に出たものと照合し、一致する場合はボタンを押した。一回の撮像は約6分で、2.4秒の安静を挟んで8秒間の課題実行を繰り返した。撮像断面としてはcoronal方向にスライスを取り、脳の尾側から頭頂葉までをカバーした。DfMRIはb値1800のtwice-refocused SE-EPIパルスシーケンスを用いた (pixel size=3x3mm, 4-mm slice thickness with 50% gap, TR/TE = 1000/85ms, 8 slices)。従来法であるBOLD-fMRIには被験者によってSE-EPIとGRE-EPIを使い分け、3者を比較した。活動の検出にはバイアスを排除するため、すべてのデータに対してBOLD反応をモデルした脳血流応答関数hemodynamic response functionで応答をモデルした。

② デフォルトモードネットワーク撮像

20人の若年健常被験者に対し、言語性ワーキングメモリ課題 (working memory task, WM) と物語を読む課題 (narrative appreciation, NA) とを、安静とともにランダムな順で負荷した。各タスクブロックは24秒間で次のブロックに移行し、同じ課題が続くことはなかった (pseudo-random)。19分のセッションを2回行なった。DfMRIは信号ノイズ比が低いため、同一被験者に対して複数回、撮像実験を行い、

解析可能な十分なデータ量を得た。いずれの実験においても、全てのデータをMATLAB (Mathworks社) /Windows PC上でSPM8 を用いて処理した。脳の形状の標準化にはDARTELを用いた。

4. 研究成果

(1) 生理学的機序の解明

Bloch-Torrey方程式の非線形磁場下での解析解を、方程式提唱から56年ぶりに導出することに成功した。得られた解は、各空間点での傾斜磁場強度を用いた場合の拡散強調撮像におけるb値の計算式と同じ、という単純なものであった。これは、血管構造に関わらず、deoxy-Hb濃度の時間変化がTE内で無視できれば、成立する。そしてこの場合、一般的な拡散強調撮像法であるStejskal-Tanner法では、傾斜磁場コイルの作る線形磁場とdeoxy-Hbの作る非線形磁場との相互作用を0にする事はできないが、twice-refocusing法の場合は、4つある傾斜磁場の一つ目の印加時間 δ_1 を、以下の式で与えることにより0にする事が可能となる。

$$\delta_1 = \frac{(TE - 2\tau_{12r}) + 2\sqrt{TE \cdot (3TE - 4\tau_{12r})} \cos\{(\Phi + \pi)/3\}}{4}$$

$$\left(\begin{array}{l} \tau_1 : \text{duration from 90 pulse to the 1st gradient.} \\ \tau_2 : \text{duration from the 4th gradient to TE.} \\ \tau_{rf} : \text{duration for 180 pulses.} \\ \therefore \tau_{12r} = \tau_1 + \tau_2 + \tau_{rf} \\ \cos \Phi = \frac{6\{TE^2 + (\tau_1 + \tau_2)^2 - 2TE \cdot \tau_{12r}\} \cdot |\tau_1 - \tau_2|}{\{TE \cdot (3TE - 4\tau_{12r})\}^{3/2}} \end{array} \right)$$

ただ一方で、この解析解では、SE-BOLD法が持つと言われている血管選択性を説明できないことが分かっており、その矛盾を明らかにすることが、今後、必須となる。

(2) DfMRI法の応用

① 漢字ツーバックワーキングメモリタスク
DfMRIと従来法いずれにおいても視覚野から頭頂間溝にいたる領域に信号変化を認めた。信号変化のタイムコースは立ち上がりとピークともにDfMRIが数秒間先行し、刺激が終わるとともに低下し始めた。しかも部位による差が小さかった。具体的にはGE-BOLDの応答には、視覚野では大きなundershootがみられたが、頭頂葉ではほとんどみられないのに対し、DfMRIではいずれの部位でもundershootは小さく、BOLDとは異なる信号源であることを示

唆した。しかし応答の後半部では、ベースラインへ戻る時間などにばらつきがみられた。このことは信号変化の後半にはBOLD効果の寄与があること、また一方でその寄与と相加的にDfMRIの反応を形成する組織の形態変化そのものは非常に早いものであることを示唆した。

② デフォルトモードネットワーク撮像

GE-BOLD法で得られたデータからは、デフォルトネットワークは物語を読む課題 (NA) で安静時よりも活動が高まり、ワーキングメモリ課題 (WM) で活動が低下する傾向が見られた。それらの変動は他の領域と比べて緩徐な傾向があった。安静時からの変動の振幅はほぼ同程度であり、質的に異なる3つの活動レベルが存在すると考えられた。後部帯状回と楔前部の移行部では、ベースラインの変動は同様であったが、課題ブロックの移行に対して一過性の速い応答を示す部分があった。ただ一方で、SE-BOLD法やDfMRI法では、信号変化は観測されたものの、その傾向はGE-BOLD法で得られたものと異なっており、現在、その原因を調査中である。

血流変化を反映するBOLD法では、デフォルトネットワークは被験者が行う心理課題の種類に応じて安静時よりも信号が増加あるいは減少したが、このとき他の部位と比べてゆっくりとした応答をすることがわかった。一方で、一過性の速い応答を同時に示す部位も存在したことから、二種類の異なる過程が同じ部位で起こっているのか、あるいは同じニューロン群の応答であるのかは興味深い。部位間の活動がシンクロしていること (相関が高いこと) がネットワークとして必須の性質であり、速い成分はこの相関からは外れている。こうした疑問を解明するには、これら信号の性質が神経活動そのものを反映するか、あるいは血流の変化なのかを見きわめることが第一歩と考えられる。これは今後も、DfMRI法がデフォルトモードネットワーク撮像においても重要であることを示している。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計2件)

1 Le Bihan D, Joly O, Aso T, Uhrig L, Poupon C, Tani N, Iwamuro H, Urayama SI, Jarraya B., Brain tissue water comes in two pools: Evidence from diffusion and R2' measurements with USPIOs in non human primates., Neuroimage., 査読有, 2012 May

11;62(1):9-16., DOI:
10.1016/j.neuroimage.2012.05.011
2 Aso T, Urayama S, Poupon C,
Sawamoto N, Fukuyama H, Le Bihan D., An
intrinsic diffusion response function for
analyzing diffusion functional MRI time
series., Neuroimage., 査読有, 2009 Oct
1;47(4):1487-95., DOI:
10.1016/j.neuroimage.2009.05.027

[学会発表] (計10件)

- 1 麻生俊彦, 浦山慎一, デュニ・ルビアン, 福山秀直, 拡散強調機能的MRI (DfMRI) の信号応答におけるBOLD効果の寄与, 第23回日本脳循環代謝学会総会, 11/5/2011, 都市センターホテル (東京)
- 2 麻生俊彦, 浦山慎一, デュニ・ルビアン, 福山秀直, 拡散強調機能的MRI とスピンエコーおよびクォーテントエコーBOLD法によるfMRIにおける、信号変化の生理学的基盤, 第34回日本神経科学大会, 9/15/2011, パシフィコ横浜 (神奈川)
- 3 Toshihiko Aso, Evidence for non-BOLD source of DfMRI signal change, 第13回ヒト脳機能マッピング (招待講演), 9/1/2011, 京都国際会議場 (京都)
- 4 S.Urayama, H.Fukuyama, D.Le Bihan, Theoretical solution for cross-term suppression in twice-refocusing DW sequence, Human Brain Mapping, 17th annual meeting, 6/27/2011, ケベックシティ (カナダ)
- 5 T.Aso, S.Urayama, H.Fukuyama, D.Le Bihan, Comparison of DfMRI, SE- and GRE-BOLD fMRI responses using group analysis, Human Brain Mapping, 17th annual meeting, 6/27/2011, ケベックシティ (カナダ)
- 6 T.Aso, S.Urayama, H.Fukuyama, D.Le Bihan, Differences between DfMRI and BOLD fMRI responses in parietal cortex using a working memory task, Human Brain Mapping, 6/10/2010, Barcelona, Spain
- 7 T.Aso, S.Urayama, H.Fukuyama, D.Le Bihan, Inter-areal and inter-individual variations in diffusion-weighted fMRI signal, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 5/3/2010, Stockholm, Sweden
- 8 麻生俊彦, C.Poupon, 浦山慎一, C.Wiggins, 福山秀直, D.Le Bihan, 拡散強調画像法によるfMRI、短い刺激への応答および

磁場強度の影響, 日本神経科学大会, 9/16/2009, 名古屋
9 T.Aso, C.Wiggins, C.Poupon, S.Urayama, H.Fukuyama, D.Le Bihan, Diffusion-weighted fMRI at 7T: a comparison with 3T, Human Brain Mapping, 6/20/2009, San Francisco, USA
10 T.Aso, C.Poupon, S.Urayama, H.Fukuyama, D.Le Bihan, Evaluation of diffusion fMRI (DfMRI) with short event related paradigms, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 4/20/2009, Honolulu, USA

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大石 直也 (Oishi Naoya)
京都大学・医学研究科・博士研究員
研究者番号: 40526878

(2) 研究分担者

福山 秀直 (Fukuyama Hidenao)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号: 90181297

(3) 研究分担者

澤本 伸克 (Sawamoto Nobukatsu)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号: 90397547

(4) 研究分担者

松橋 眞生 (Matsuhashi Masao)
京都大学・医学研究科・博士研究員
研究者番号: 40456885

(5) 研究分担者

麻生 俊彦 (Aso Toshihiko)
京都大学・医学研究科・博士研究員
研究者番号: 50397543