

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25年 5月31日現在

機関番号：82401
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22613003
 研究課題名（和文） 安静時／課題遂行時の脳血流・酸素代謝MRI定量法—疲労の脳内機序
 解明に向けて
 研究課題名（英文） MRI quantification of cerebral blood flow and oxygen metabolism at
 rest and during task performance --- to elucidate the sensing mechanism of fatigue
 in the brain
 研究代表者
 豊田 浩士（TOYODA HIROSHI）
 独立行政法人理化学研究所・分子プローブ動態応用研究チーム・研究員
 研究者番号：10558084

研究成果の概要（和文）：

ヒトの疲労の脳内機序の解明に向けて、安静時および課題負荷時を通じて計測可能な非侵襲的脳機能イメージング法の開発を目的とした研究を行った。MRIのスピン標識法を用いた安静時の脳血流量と酸素摂取率の定量法を新規に開発し、健常人を対象にその測定を行った。動脈スピン標識のためのパルス系列は、多スラブ3次元収集法を用いて最適化し、その計測精度の妥当性を検証した。本方法は、定量の精度を犠牲にすることなく計測時間を短縮でき、実用性が高い方法であることを示した。

研究成果の概要（英文）：

The purpose of this study was to develop a non-invasive method for functional brain imaging both at rest and during tasks, in order to elucidate the sensing mechanisms of fatigue in the human brain. Healthy subjects were measured by a newly developed MRI-based spin labeling methods to quantify cerebral blood flow and oxygen extraction fraction at baseline. The pulse sequences for arterial spin labeling were optimized using multi-slab 3D acquisitions, the measurement accuracy of which was validated. The feasibility of the proposed method was demonstrated by its better time efficiency without sacrificing quantification accuracy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	0	0	0
2009年度	0	0	0
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：脳科学

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, 局所脳血流量

1. 研究開始当初の背景

疲労の本態は脳にある，とする考え方を背景に，近年，疲労に関連する脳科学研究が多様な方法で進められている．疲労に関わる脳イメージング研究としては，PET，MRI を用いた研究が報告されている．ヒトを対象とした $H_2^{15}O$ の PET 研究では，慢性疲労症候群患者において局所脳血流量の定量値は，前部帯状回，眼窩前頭野，背外側前頭前野において低下が認められている (Kuratsune ら，2002)．一方，疲労負荷のために，Advanced trail making test を課題として行った際の脳の賦活を $H_2^{15}O$ の PET により調べた研究では，眼窩前頭野の血流は慢性疲労症候群患者において上昇するという結果が得られている (Kajimoto ら，2003)．これら一見矛盾しているように思える2つの研究結果は，「安静時の脳血流量の絶対値定量値」と，「脳の賦活による血流の増加の程度」という計測内容の相違によるものと考えられる．これらを同一の脳イメージング法を用いて一連の計測として行うことができれば，より理想的である．

脳内で疲労を感じる機序として，眼窩前頭野，外側前頭前野，前帯状回の間神経回路が関連しているとされている．当初の目標は，健常人を対象として，疲労負荷課題により急性の疲労状態を作り出し，疲労時と疲労前の状態の違いから，それら疲労関連脳領域を同定することであった．そのためには，安静時から疲労負荷時までを通じて脳内活動状況を持続的に非侵襲的にモニタリング可能な技術が必要と考えた．

機能的 MRI の手法としては，一般に EPI 撮像系列を用いた BOLD 法が用いられているが，主に脳血流量の変化を反映すると考えられ，局所の脳活動は相対的な信号変化として計測される．すなわち，従来の BOLD 法を用いた機能的 MRI を用いて，安静時の脳血流量の絶対値を計測することは困難である．

そこで，本研究においては，MRI ベースに脳血流量の絶対値定量が可能な計測法として，動脈スピン標識 (ASL) 法の適用を考えた．ASL 法を用いると脳血流量の絶対値を定量可能であり，また，感度面では BOLD 法にやや劣るものの，脳活動に伴う血流量の変化をも計測することができる．ASL 法は，従来の BOLD-fMRI 法と PET による定量的計測の両方の良い点を併せ持っており，これまで別々に評価されていた両モダリティ間の橋渡しの役割を担ってくれる可能性がある．以上が，本研究に ASL 法を開発・導入するに至った理由である．

2. 研究の目的

本研究においては，ヒトの疲労の脳内メカニズムの解明に向けて，MRI を用いた非侵襲的脳機能定量法を確立し，安静時および疲労負荷時を通じての脳機能モニタリングを可能にすること，および，これにより疲労に関連した脳領域を同定し，それら脳領域間の機能連関を探ることを当初の目的とした．

以下の新規方法の開発・確立を具体的な目標として研究を進めた．

(1) MRI を用いて局所脳血流・酸素代謝率を非侵襲的に定量する方法の開発

(2) 安静時および疲労負荷時を通じての，脳血流・酸素代謝の定量的・経時的モニタリング法の確立および疲労関連脳領域の同定

(3) 安静時，課題負荷時の両相における，疲労関連脳領域間の機能連関・結合解析法の確立

3. 研究の方法

(1) MRI を用いた安静時の局所脳血流量，酸素代謝率の定量法の確立：

3T-MRI 装置 (シーメンス社製) を用いて，局所脳血流量，酸素代謝率を定量するための撮像法を新規に開発した．脳血流量と酸素摂取率の定量法は，ともにスピン標識法を用いた．読み取り部分の撮像系列は，3次元収集の Gradient spin echo 系列 (Gunther ら，2005) を用いた．繰り返し時間 (TR) は 3 s，エコー時間 (TE) は 9.1 ms，EPI factor は 13，Matrix size は 64x64，計 25 partitions，画素サイズは 4x4x5 mm³．また，スピン標識のための準備パルスには，Pulsed ASL 法を用いた．反転パルスから励起までの時間，反転時間 (TI) は，0.8，1.2，1.6，2.0，2.4 s の 5通りで，それぞれの条件に対して加算平均のための繰り返し撮像を行った．

被験者個人の局所脳血流量の定量値は次の式 1 に従って画素毎に計算した (Wong ら，2006)．

$$\Delta S = f * M_{z(\text{blood})} * T_{q2tips} * \exp\left(-\frac{TI}{T_{1(\text{blood})}}\right) * \exp\left(-\frac{TE}{T_{2^*(\text{blood})}}\right)$$

(式 1)

各個人において，各 TI 値に対する脳血流量定量画像をそれぞれ計算した．その脳血流量定量画像を SPM8 により標準座標系に変換した後，SPM8 に付属する鋳型解剖画像の脳灰白質・白質の領域分割画像をそれぞれマスク

画像として利用して、大脳内の灰白質全画素における脳血流量の平均値と、白質全画素における脳血流量の平均値を計算した。

本研究のASL法で得られた脳血流量の定量値の妥当性を、PETによる定量値との比較により検証した。また、新規に開発した多スラブ3次元収集法の脳血流量定量性に関して、従来の単スラブ3次元収集法との比較により定量性の評価を行った。

(2) 健康人ボランティアを対象とした疲労負荷課題に伴う疲労関連脳領域の同定：

上記の研究の方法(1)で述べた定量法の開発・確立を経て、それを用いた疲労課題負荷条件下における機能的MRI実験を施行した。疲労の負荷には視覚・聴覚運動課題を繰り返して用いた。課題正答率と反応時間の両者を疲労度の客観的指標として用いた。疲労関連脳領域の同定には、疲労課題負荷に伴って、または、疲労度に伴って局所脳血流量に経時的变化が認められる部位を統計画像解析的に同定する方法をとった。

(3) 疲労関連脳領域間の機能連関・結合解析：

疲労の有無や疲労度の強弱により、疲労関連領域間の相関・結合性に変化があるかを resting state 機能的MRI法で調べた。画素ベースの相関・結合性解析は独立成分分析による方法を用いた。

4. 研究成果

MRI を用いて局所脳血流量と酸素代謝率を定量するための撮像法を新規に開発し、新しい脳機能計測法として確立した。それにより、従来の機能的MRIでは観測が困難な安静時における脳血流量と酸素摂取率の定量測定が可能となった。ただし、酸素摂取率の定量的計測に関しては、機能的MRI法として経時的な変化を観測するために実用上十分といえるような感度は得られなかった。



図1. 脳血流量画像(代表例)。

代表的な被験者の全脳の脳血流量定量画像を図1に示す。読み取りに撮像系列に3次元収集の Gradient spin echo 法を用いたので、

EPI 法を用いた場合と比較して、脳全体に形状の歪が非常に小さいのが特徴である。特に、EPI法で画像歪が顕著に見られる頭蓋底付近、前頭部の前頭洞付近、側頭骨付近における画質の改善が認められた。

反転時間 TI = 1200 ms の場合の、大脳内の灰白質、白質における局所脳血流量の平均値は、それぞれ、45~65 ml/min/100ml、15~25 ml/min/100ml であった。これらの定量値は、文献上の PET による計測値との比較により妥当な値であることが確認された。

定量値は、上述の式1に従って計算したが、スピン標識から励起までの時間(TI)を、800から2400 ms まで 400 ms 刻みで変化させた場合の、大脳灰白質の平均脳血流量を系統的に調べた結果が図2(単スラブ法)、図3(多スラブ法)である。

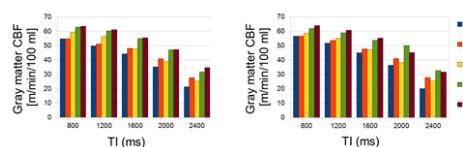


図2. 大脳灰白質平均血流量(n=5)(単スラブ法)

図3. 大脳灰白質平均血流量(n=5)(多スラブ法)

多スラブ法では、スラブ間で800~1600 ms の範囲で異なる TI の計測が混在するが、その範囲において、モデル式1から計算される脳血流量の値は大きく変化しないことを確認した(図2, 3)。これは多スラブ法の定量精度を保証する上で重要な点と言える。実際に、多スラブ法で計算された脳血流量の値は、単スラブ法の場合のそれと統計的に有意な差は認めなかった。多スラブ化の実装により、定量の精度を犠牲にすることなく計測時間は従来法の4割程度に短縮できた。3次元収集のASL法における多スラブ化の優位性については、これまでに報告はないが、今年度4月末のMRIの国際学会にて発表した。現在、論文発表の準備中である。

他方、研究の方法(2)「健康人ボランティアを対象とした疲労負荷課題施行に伴う疲労関連領域の同定」と、(3)「疲労関連領域間の機能連関・結合解析」の実験に関しては、当研究センターにおけるMRI装置の不具合が続いた状況から十分な実験時間が確保できなかったこと、および、機能的MRI実験に用いるための適切な疲労負荷課題の選定が困難であったことにより、当初の計画通りには進まず、研究期間内に成果に結び付けることができなかった。

脳血流量と酸素摂取率は、従来の機能的MRI法とは異なる脳機能計測指標であり、これらを実用的な脳機能計測法として導入できたことには意義があると考えられる。また、それら指標のMRIによる非侵襲的な計測を可能にした点で、従来の核医学イメージングを用いずに済むことから、臨床脳病態における幅広い応用につながる可能性がある。

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1件)

- ① Uchiyama Y, Toyoda H, Sakai H, Shin D, Ebe K, Sadato N. Suppression of brain activity related to a car-following task with an auditory task: An fMRI study. Transportation Research Part F: Traffic Psychology and Behaviour. peer reviewed, 15(1), 25-37, 2012.

[学会発表] (計2件)

- ① Hiroshi Toyoda, Guoxian Liu, Yusuke Morito, Yasuyoshi Watanabe. Interleaved multi-slab 3D gradient and spin echo for arterial spin labeling, ISMRM 21th Annual Meeting & Exhibition. Apr 22-26, 2013. Salt Lake City, USA.
- ② Hiroshi Toyoda, Yasuyoshi Watanabe. Automatic segmentation method using T1- and T2-weighted images without any tissue probability maps. 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, June 6-10th, 2010. Barcelona, Spain.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

豊田 浩士 (TOYODA HIROSHI)

独立行政法人理化学研究所・分子プローブ動態応用研究チーム・研究員

研究者番号：10558084

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし