

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 6 月 10 日現在

機関番号：82636

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22613004

研究課題名（和文）

神経細胞軸索活動を可視化するための新規磁気共鳴イメージング法の開発

研究課題名（英文）

A new MRI method for axonal activity visualization

研究代表者

劉 国相 (GUOXIANG LIU)

(独)情報通信研究機構・未来 ICT 研究所脳情報通信研究室・主任研究員

研究者番号：40358817

研究成果の概要（和文）：

神経軸索（線維）の活動を可視化するための新しい MRI 計測方法を実現する撮像シーケンスを完成した。ヒト脳白質での神経細胞の軸索の活動、特に脳梁での活動を詳細に検討した：両手・片手でのタッピング実験と言語の視覚刺激（左・右視野）タスク実験で、脳梁での活動を新規信号で確認できました。ラットの実験に、扁桃体基底外側部から出力される軸索の活動の可視化を試み、複数の神経核に繋がる軸索の活動を可視化ができた。

研究成果の概要（英文）：

A new MRI pulse sequence was developed for axonal activity visualization. The activities at white matter of human brain, especially at corpus callosum were investigated using the proposed method. And we found the responds during tapping and visual stimuli. In rat studies, the activities at axons connected to amygdala were detected using MRI.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：時限

科研費の分科・細目：非侵襲的イメージング

キーワード：白質での神経活動 MR 計測

1. 研究開始当初の背景：

脳機能研究に使われている非侵襲的計測法は、主に、大脳皮質の興奮に伴って発生する電流を計測対象とする MEG(脳磁計)、EEG(脳波)と神経活動の結果生じる血液動態反応を計測対象とする fMRI(機能的磁気共鳴画像法)、NIRS(近赤外分光法)である。その中で、高空間分解能と正確な位置情報もつのは fMRI 法のみであり、世界中で脳科学や神経科

学で広く応用されている。fMRI は主に BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) 現象をベースにした磁気共鳴信号の強度変化として測定されている。ヒトの脳は白質(神経線維：主に神経細胞の軸索)と灰白質(神経細胞の細胞体とシナプス)で構成されている。脳活動は神経細胞の興奮・伝導と、他の神経細胞への興奮の伝達になるが、ヒトの脳活動を計測する今までの非侵襲的方

法である BOLD-fMRI、MEG(脳磁計)、EEG(脳波)、NIRS(近赤外分光法)は主に灰白質での神経細胞の興奮である local field potential (neuronal input) の変動に由来した信号の記録であり、神経細胞のもう一種類の活動である白質での spiking activity (neuronal output) を計測する非侵襲的な方法は未だない。

2. 研究の目的:

目的 1: 従来非侵襲的脳機能計測法では不可能であった、神経軸索の活動を可視化する。

目的 2: 新規に考案した磁気共鳴イメージング法で検出できる神経細胞、特に軸索活動の生理学的メカニズムを解明する。

3. 研究の方法

(1) 新規 MRI 信号の物理モデルを確立するため、磁化率の違うファントムを数種類使い、ファントムでの信号の正確性・安定性・実用性を検討する。

(2) イメージングシステムを実用化するため、ヒト脳白質での神経細胞の軸索の活動、特に脳梁での活動を詳細に検討する: (a) 両手・片手でのタッピング実験。(b) 言語の視覚刺激(左・右視野)タスク実験。

(3) 動物での多面的実験: 温度・スパイク。動物用 MRI 実験で MRI が観察できた部位に温度センサ或いは電位センサを差し込んで温度と電気生理的情報を取得する。

4. 研究成果

(1) 神経軸索(線維)の活動を可視化するための新しい MRI 計測方法を実現する撮像シーケンスを完成した。ヒト脳白質での神経細胞の軸索の活動、特に脳梁での活動を詳細に検討した: 両手・片手でのタッピング実験と言語の視覚刺激(左・右視野)タスク実験で、脳梁での活動を新規信号で確認できました(図 1)。

(2) 信号の生理モデルを確立するため、水の拡散状況を観察するシーケンスと水の周期振動を観察するシーケンスを完成する。図 2 のように、一度の MR 撮像に二つの echo データを収集し、それぞれの画像を再構成できる。その二つの echo の間に特定周波数で変動する傾斜磁場をかけることによって、二つの画像の違いは水の特定の周期での振動を観

察することができる。同時に、かける傾斜磁場の強さと周期を調整することによって echo 2 の画像に水の拡散状況を反映することもできる。また、かける傾斜磁場の方向性も調整できる。ある特定の方向に周期的に変動する傾斜磁場を印加することにより、二つの画像に違いを起こさせることができた。これは、水分子が、追加して印加した傾斜磁場の影響を受け、振動したことを示している。ヒト脳白質での神経細胞軸索の活動、特に脳梁での活動を詳細に検討するために、上記の新規計測法を用いて、両手・片手でのタッピング実験を行い、脳梁での活動は上記の水分子の振動と関連することが分かった(図 3)。また、特定の周波数の振動が脳梁での活動と関連が強いことが分かった。

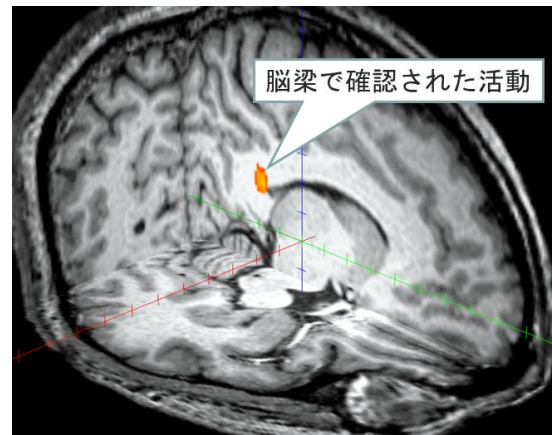


図 1

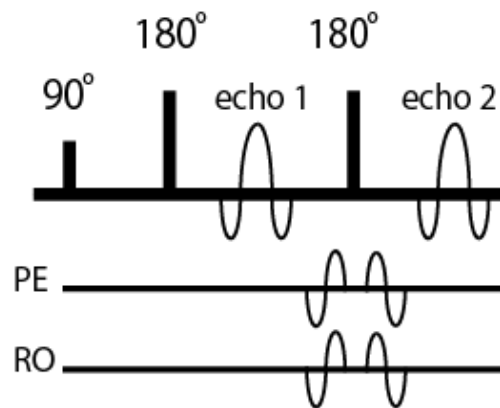


図 2

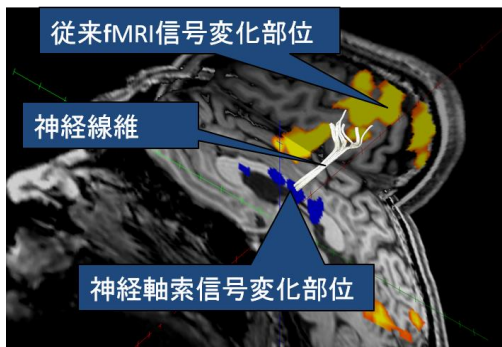


図3

(3) 小動物(ラット)を用いた実験により、神経活動に伴う温度の変化の特性がわかった。1) 温度の変化幅は0.01°C~であった。2) 温度変化は通常のfMRI信号の変化より遅い。この結果から、本研究提案した信号の生理学的ソースは温度の変化ではないことがわかった。

(4) ヒトで確認できてきた神経軸索活動の生理的基盤を確認するため、神経核間で情報の受け渡しを行っていると思われていた軸索の活動の描出を、動物を用いて更に進めた。ラットを用いた実験により、扁桃体基底外側部から出力される軸索の活動の可視化を試み、複数の神経核に繋がる軸索の活動を可視化することができた。

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9件)

- ① Ma Q, Nakane Y, Mori Y, Hasegawa M, Yoshioka Y, Watanabe TM, Gonda K, Ohuchi N, Jin T. Multilayered, core/shell nanoprobe based on magnetic ferric oxide particles and quantum dots for multimodality imaging of breast cancer tumors, *Biomaterials*, 査読有、Vol 33, 2012、8486-8494
DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.07.051
- ② Matsushita H, Mizukami S, Mori Y, Sugihara F, Shirakawa M, Yoshioka Y, Kikuchi K. 19F MRI Monitoring of Gene Expression in Living Cells through Cell-Surface b-Lactamase Activity, *Chem Bio Chem*, 査読有、Vol 13, 2012、1579-1583
DOI: 10.1002/cbic.201200331
- ③ Satoh T, Kidoya H, Naito H, Yamamoto M, Takemura N, Nakagawa K, Yoshioka Y, Morii E, Takakura N, Takeuchi O, Akira S: Critical role of Trib1 in differentiation of tissue-resident M2-like macrophages. *Nature*, 査読有、Vol 495, 2012, 524-528
DOI:10.1038/nature11930
- ④ Wang T, Takikawa Y, Satoh T, Yoshioka Y, Kosaka K, Tatemichi Y, Suzuki K. Carnosic acid prevents obesity and hepatic steatosis in ob/ob mice, *Hepatology Research*, 査読有、Vol 41 No.1, 2011、87-92
DOI:10.1111/j.1872-034X.2010.00747.x.
- ⑤ Mori Y, Umeda M, Fukunaga M, Ogasawara K, Yoshioka Y. MR Contrast in Mouse Lymph Nodes with Subcutaneous Administration of Iron Oxide Particles: Size Dependency, 査読有、Vol 10, No.4、2010、219-227
DOI: <http://dx.doi.org/10.2463/mrms.10.219>
- ⑥ Hayasaka N, Nagai N, Kawao N, Niwa A, Yoshioka Y, Mori Y, Shigeta H, Kashiwagi N, Miyazawa M, Stou T, Higashino H, Matsuo O, Murakami T. In vivo diagnostic imaging using micro-CT: sequential and comparative evaluation of rodent models for hepatic/brain ischemic and stroke, *PLoS One*, 査読有、Vol 7, No.2, 2010, e32342
<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0032342>
- ⑦ Liu G, Oshio K, Ogawa S, Murata T. Correction of Shearing Distortions in Echo-Planar Imaging, *IEEE Trans. on Magnetism*, 査読有、Vol. 46, No. 7, 2010、2628-2634
DOI: 10.1109/TMAG.2010.2041785
- ⑧ Inui-Yamanomoto C, Yoshioka Y, Inui T, Sasaki K, S. Ooi Y, Ueda K, Seiyama A, Ohzawa I. The brain mapping of the retrieval of conditioned taste aversion memory using manganese-enhanced magnetic resonance imaging in rats, *Neuroscience*, 査読有、Vol. 167, No. 2, 2010、199-204
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.02.027>
- ⑨ Murakami T, Ogasawara K, Yoshioka Y, Ishigaki D, Sasaki M, Kudo K, Aso K, Nishimoto H. Brain Temperature

Measured by Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Predicts Cerebral Hyperperfusion after Carotid Endarterectomy, Radiology, 査読有、Vol.46、No.7、2010、Vol 256 924-931 DOI:10.1148/radiol.10090930

[学会発表] (計 3 件)

- ① Liu G. White matter fMRI using intra-voxel phase gradient, 18th Annual meeting of Human Brain Mapping, 2012/6/14, China National Convention Center, Bei Jing, China
- ② Liu G. White matter fMRI using dual-spin echo EPI, 17th Annual meeting of Human Brain Mapping, 2011/9/1 Centre des Congrès de Québec, Québec City, Canada
- ③ Liu G. Possible origin of negative BOLD response, 16th Annual meeting of Human Brain Mapping, 2010/6/10 Catalonia Palace of Congresses, Barcelona, Spain

6. 研究組織

(1) 研究代表者

劉 国相 (GUOXIANG LIU)

(独) 情報通信研究機構・未来 ICT 研究所

脳情報通信研究室・主任研究員

研究者番号：40358817

(2) 研究分担者

吉岡 芳親 (YOSHICHIKA YOSHIOKA)

大阪大学・学内共同利用施設等・教授

研究者番号：00174897

(3) 連携研究者

()

研究者番号：