

令和元年5月14日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10351

研究課題名(和文) Arterial Spin Labelingによる言語・記憶機能の画像化と検証

研究課題名(英文) Imaging and verification of language and memory functional localization using Arterial Spin Labeling

研究代表者

広島 覚 (Hiroshima, Satoru)

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号：30333694

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：運動課題、言語課題、記憶課題における脳機能局在をArterial Spin Labeling(ASL)という手法により検出し、現在ゴールドスタンダードな手法であるfunctional MRI(fMRI)でその整合性を検証した。運動課題・言語課題においてASLはfMRIよりも検出率は低かった。しかし、ASLの方が正確な機能局在を検出できる可能性が示唆された。記憶課題については、ASLとfMRIの両方で検出は困難であり、データ取得方法を変更し検討中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ALSによる脳機能局在の検出率はfMRIと比べて若干劣るものの、データ取得の時間や機能局在の位置情報の正確性ではfMRIに勝るものであったと考えられる。現在、最も信頼できる脳機能局在同定方法は、直接脳を刺激して確かめる電気生理学的な脳機能マッピングである。これは侵襲的な方法であり、時間と労力を要する。今後、ASLと脳機能マッピングの整合性の検証が必要であるが、ASLはこれに替わる脳機能局在同定方法となりうる可能性があり、安全な手術に貢献できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Brain function localization in motor tasks, language tasks, and memory tasks were detected using called Arterial Spin Labeling (ASL), and its consistency was verified by functional MRI (fMRI), which is currently the gold standard technique. The detection rate of ASL was lower than that of fMRI in motor task and speech task. However, it was suggested that ASL could detect more accurate functional localization. The memory task was difficult to detect with both ASL and fMRI. We are considering changing data acquisition method.

研究分野：脳機能診断とそれを用いた手術

キーワード：Arterial Spin Labeling functional MRI functional mapping

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 脳神経外科手術の際に機能局在の同定は重要である。Wada テストは言語優位半球同定に関して最も感度・得意度が高い検査だが、記憶機能同定には確実性は乏しい。非侵襲的手法では fMRI が代表的な手法であり、様々な機能局在の検討に使用されている。fMRI は脳血流の増加に伴う Oxyhemoglobin(Oxy-Hb)濃度が増えることで局所信号が 3-5%上昇する現象を捉えている。しかし、fMRI の信号変化比は小さく、その局在結果の信頼性は未だ不十分である。一方、脳活動に伴う局所脳血流は 20-30%増加することが知られている。つまり、3-5%の酸素濃度の変化よりも、30%の血流変化を計測するほうが、脳の活動を正しく評価できる可能性がある。そこで、血流の変化を計測することで、脳の活動を知ることができると考えた。近年開発された MRI の撮像方法である Arterial spin labeling (ASL) は、造影剤を使わずに血流の灌流画像、すなわち組織毛細血管における血流動態を捉えることができる新しい撮像方法である。2011 年に H. Raoult らが ASL による手指運動の機能局在を報告した。また、M. Vidorreta らは 2013 年に ASL による機能マッピングで、バックグラウンドノイズの影響を差し引くことでさらに高い信号・雑音比で血流評価が行えることを報告した。このように fMRI と同様か、それ以上に ASL で脳機能評価ができるのではないかと考えた。今回我々は ASL の撮像に対して信号を高める工夫を行った。データ取得方法を検討することにより、撮像時間を短縮し、空間解像度を上げられることに着目した。このように、ASL は fMRI 以上に非侵襲的に脳血流評価が可能であると思われる。現在、我々はこのような高速、高 SNR を有する撮像システムを用いて、運動機能や言語機能の局在同定を行えている。ASL は fMRI に比し、どの程度正確であるかを検証したい。

(2) これまで、ASL を用いた運動機能局在について数例の報告はあるが、記憶機能局在についての報告はない。fMRI においても記憶機能局在の同定は困難とされている。そこで、ASL で SNR を向上させ記憶機能局在を同定したいと考えた。ASL は fMRI よりも時間分解能と空間分解能が高く、本研究に優れていると思われる。

## 2. 研究の目的

これまでの研究で我々は、fMRI を用いた運動課題(手指運動・足指運動・口運動)や言語課題(文字読み・語彙決定・動詞想起)の研究で、一次運動野・言語野・補足運動野の詳細な機能局在の分布を明らかにした。これまで ASL による手法の報告は未だ少ない。そこで、ASL においても、脳機能局在描出が出来るかどうかを検証する。そして、fMRI との機能局在の場所の相違を検証することを目的とした。次に、さまざまな手法によっても未だ機能局在の描出が困難である記憶機能についても、描出可能かどうかの検証を行う。

## 3. 研究の方法

現在、fMRI は GE 社 3T-MRI(Discovery 750W)で 32 channel のマルチアレイコイルを用いた fMRI によるデータ収集が可能である。さらに、MRI 対応の非磁性体マイク付ヘッドフォンや MRI 対応液晶型モニターも導入し、機能解析 MRI 研究を行える環境は整っている。まず、ASL を始めるうえで、まず、Normal volunteer の運動課題(右指タッピング)を対象とし、ASL の至適パラメーターの設定を検討する。その手法が確立したのちに、ASL と fMRI を用いて運動課題と言語課題の機能局在のデータを取得する。言語機能課題は具象/抽象課題とした。これは、ひらかな 3 文字を提示して、その単語が触れるものかどうかというその語彙を考えてもらう課題である。fMRI は 1 検査につき刺激期と安静期を交互に繰り返して行う単純なブロックデザイン法を用いる。刺激期と安静期の時間は各 20 秒、合計 2 分 30 秒で 35 ボリュームを 1 つのデータとして解析する。ASL は安静時 ASL と課題提示 ASL の結果の差分を解析し機能領域の評価を行う。課題施行時の ASL は約 1~2 分程度で、その間持続的に行い課題を継続して行い、血流を評価する。解析は Matlab 上で動作する SPM8、および Dr.View (インフォコム社)を使用する。約 20 例の Normal volunteer で ASL と fMRI の機能局在の検出率と検出場所の相違を検証する。さらに記憶機能課題における ASL と fMRI の機能領域描出について検証する。

## 4. 研究成果

### (1) ASL による機能評価

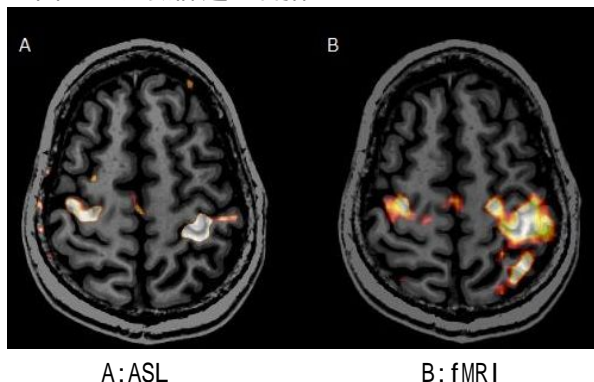
ASL による脳機能評価は、画像取得時間中に被検者に課題を継続して行ってもらいデータを取得する方法である。例えば指タッピング課題では、2 分間の画像取得時間であるならば 2 分間指タッピングを継続して行わなければならない。時間が長くなると、課題をこなすのが困難になる。その為、時間が可能な限り短いほうが良いが、短くなるとデータ量が低下して SNR が低下する。ASL のパラメーターは FOV、slice、Post Label Delay(PLD)、Arm、point、NEX (画

像取得回数)がある。fMRIと比較する為、FOVは24cmでslice厚は4mmで行った。PLDは血液をラベリングしてから撮影するまでの待ち時間で、早すぎれば組織に到達していない状態で信号収集されるために還流が正しく評価できない。また、PLDを長く設定するとSNRが低下して画像を得ることができない。我々の設定では1.5と2.0と2.5をしらべてみたが、2.0が一番強い信号を得ることが出来るが多かった。次に、Armとpointは収集する解像度につながる。解像度を上げれば時間がかかる。Arm/pointの設定を8/512と6/512と4/512に設定する、撮像時間はそれぞれ2分6秒と1分30秒と1分8秒になる。画像は収集した画像を比較してみると8/512と6/512では大きく変わりはない。4/512ではやや画像が荒くなる印象があった。これをもとに被検者が課題を行うことが可能で、画像評価が良いArm/pointは6/512であった。NEXは加算回数であるが、これを増やせばSNRはよくなるが、時間が増えるため課題をこなすのが難しくなる。Arm/Pointが6/512でNEXが1では1分30秒であるが、NEXが2になると、2分30秒になる。2分を超え課題継続するのはかなり困難であるため、NEXを1としてデータを収集するのが良いことが分かった。

### (2) ASLとfMRIによる運動機能課題(右指タッピング課題)の評価

健常ボランティア25名でデータを採取することが出来た。右指タッピング課題ではASLとfMRIともに、左1次運動野、右運動前野、左右補足運動野に機能活動が見られた。結果はASLでの左1次運動野は23/25、右運動前野は16/25、左補足運動野は22/25、右補足運動野は15/25であった。fMRIでは、左1次運動野は24/25、右運動前野は19/25、左補足運動野は25/25、右補足運動野は12/25であった。右補足運動野以外は全体的にfMRIの方が検出率の高い結果となった。しかし、左1次運動野の検出率においてfMRIは0.96、ASLは0.92とほぼ変わらずに機能領域を描出できる良好な結果であった。ASLとfMRIが同一被検者で同じ結果を示したのは左1次運動野で0.88、右前運動野で0.80、左補足運動野で0.88、右補足運動野で0.64であった。ASLとfMRIでは若干の活動領域に違いが見られた。fMRIは活動領域が大きめに検出されることが多かった。つまり、ASLは1次運動野に一致していたが、fMRIでは1次運動野から1次感覚野まで広く描出された(図1)。指タッピングであるため、おそらく感覚野も活動していると考えられる。ASLが正確に運動領域を描出しているのか、fMRIが感覚の機能領域までも反映しているのかの解釈は今後の検討事項である。

図1. 運動課題：右指タッピング

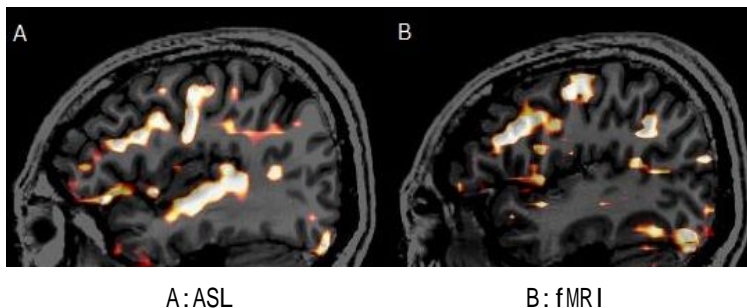


### (3) ASLとfMRIによる言語機能課題(具象/抽象課題)の評価

健常ボランティアで右利きの人25名でデータを採取することが出来た。左下前頭回に活動領域が示されたのは、ASLは16/25でfMRIは22/25であった。右か前頭回に示されたのはASLでは17/25でfMRIは11/25であった。また、補足運動野に活動領域が描出できたのは、ASLでは16/25でfMRIは24/25であった。ASLとfMRIの一致率は15/25であった。左右が一致した場合の描出される機能領域はASLとfMRIで若干の違いはあるものの、左下前頭回周囲に描出され、十分な優位半球の診断が行えるものであった(図2)。左右を同定できたのは、それぞれ22/25と23/25であった。左下前頭回と左補足運動野において、fMRIで検出率が高い結果となった。また、ASLとfMRIで左右が異なる結果となった被検者も見られた。どちらが優位半球かは最終的に和田テストで決定しなければわからない。今後、検証が必要である。

運動課題と言語課題において、fMRI検出できない場合でもASLで検出できる場合も見られた。ASLとfMRIでは活動領域の場所や大きさに違いが見られた。この理由としてASLとfMRIの解析するものが異なること上げられると考えられた。ASLは動脈の流量の変化を解析していることに対し、fMRIでは静脈の酸素飽和度の変化を解析する手法である。つまり、ASLでは組織で酸素が代謝される前の血流の変化であり、fMRIは組織で酸素が代謝された後の変化を解析していると考えられる。また、統計解析の方法や閾値の違いも一つの理由になると思われる。ASLは2つのボリュームデータの解析であるが、fMRIは35のボリュームの解析を行っている。血流変化の少ない場所では解析ボリュームの数も影響されると考えられる。

図 2. 言語課題：具象/抽象課題



(4) ASL と fMRI による記憶課題の評価

26 名の健常ボランティアでデータを採取した。記憶は 15～30 分前に絵を覚えてもらい、検査中に絵を提示して、その絵が覚えた絵かどうかを考えてもらう課題とした。結果は ASL と fMRI において、機能領域を同定するのは困難であった。特に、海馬領域の描出には ASL と fMRI ともにノイズが大きく判断は困難であった。両方で後頭葉に活動領域が見られたが、被検者により差異が大きかった。つまり、記憶領域を検出するのは困難であった。その理由として、一つには課題が適当ではなかった可能性が考えられる。また、課題に対する血流の変化が乏しいために活動をとらえにくい可能性が考えられる。文献によれば課題負荷による運動野領域の血流は約 20～30% 以上の上昇がみられるといわれている。しかし、海馬領域の課題負荷による血流変化は知られていない。記憶課題において海馬の血流は大きな変化をもたらすものではない可能性も考えられた。描出が困難であった他の理由としては、側頭葉底部は、頭蓋骨や複雑な脳幹や側頭葉内側の構造のため、MRI 信号に SNR が低くなってしまっていることや、海馬は活動を描出するには小さすぎる構造物で十分な SNR が得られない可能性も考えられる。

今後は引き続き課題の検討と解析方法の検討を行っていく予定である。また、これらの結果を脳神経外科学会で報告する予定である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等 なし

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：鎌田 恭輔

ローマ字氏名：KAMADA, Kyouusuke

所属研究機関名：旭川医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号(8桁)：80372374

(2)研究協力者

研究協力者氏名：野呂 昇平

ローマ字氏名：NORO, Shouhei

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。