

平成22年5月24日現在

研究種目： 基盤研究(S)
 研究期間： 2005～2009
 課題番号： 17100006
 研究課題名(和文) 磁気的手法による^パイメーシング^と脳機能^{ダイ}ナミックスの研究
 研究課題名(英文) Magnetic approaches to bioimaging and functional brain dynamics
 研究代表者
 上野 照剛 (UENO SHOOGO)
 九州大学・大学院工学研究院・特任教授
 研究者番号：00037988

研究成果の概要(和文)：神経電磁気現象に関する脳機能情報を解析して、脳機能の動的機構の解明に迫るため、MRIによる神経電気活動の電流分布イメージングや細胞膜の水透過率を解析する手法を提案した。また、経頭蓋磁気刺激と脳波の同時計測により高時間分解能、高空間分解能を有する新しい脳機能ダイナミックスイメージング法を開発した。さらに、アミロイド沈着をMRIで観測するため、鉄の貯蔵蛋白質であるフェリチンに着目し、これに交流磁場を印加することで、鉄イオンのフェリチンへの取り込みとフェリチンからの放出に関する磁場の作用を調べた。

研究成果の概要(英文)：In this study, a new method to detect weak magnetic fields arising from neuronal electrical activities using magnetic-resonance imaging (MRI) was developed to investigate the dynamics of brain function. Using this technique, it was possible to image neuronal activities in the rat brain by MRI. An imaging technique, which combines the transcranial magnetic stimulation and EEG measurement simultaneously, enabled us to estimate brain function with high spatial and temporal resolutions. The interaction of radio-frequency (RF) magnetic fields with iron cage proteins and the alteration of their functioning were investigated to observe the accumulation of amyloid by MRI.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|------------|------------|-------------|
| 平成17年度 | 21,400,000 | 6,420,000 | 27,820,000 |
| 平成18年度 | 36,000,000 | 10,800,000 | 46,800,000 |
| 平成19年度 | 8,000,000 | 2,400,000 | 10,400,000 |
| 平成20年度 | 8,000,000 | 2,400,000 | 10,400,000 |
| 平成21年度 | 8,000,000 | 2,400,000 | 10,400,000 |
| 総計 | 81,400,000 | 24,420,000 | 105,820,000 |

研究分野： 総合領域

科研費の分科・細目： 人間医工学 ・ 医用生体工学・生体材料学

キーワード： 生体磁気, 電流分布MRI, 経頭蓋磁気刺激, 誘導電流シミュレーション, フェリチン, 磁気ナノ粒子

1. 研究開始当初の背景

現在広く用いられている脳機能イメージ

ング法であるfMRIは、脳の賦活による局所脳血流のBOLD (blood oxygenation level

dependent) 効果を利用して間接的に脳活動のイメージングを得るものである。しかし、その BOLD 効果のメカニズムはいまだ明らかではなく、その上、捉えている情報が血流の情報であるため fMRI の時間分解能を高める障害となっている。fMRI では時間分解能が数 10 ms であり、ダイナミックに変化している脳の情報処理をとらえるにはまだ不十分である。実際に捉えているのが脳神経活動に伴う血流の変化であり、神経細胞そのものを見ていないといった問題もある。これに対して、SQUID による脳磁図計測では、脳内の電気活動を 1 ms の時間分解能、1 mm の空間分解能で求めることが可能である。このため、脳内の情報処理の過程を画像としてリアルタイムでとらえることが可能である。しかし、脳機能推定のアルゴリズムが確立していき満足な脳機能イメージングを実現できるシステムは得られていない。このように、機能的 MRI および脳磁図の両者とも脳機能イメージング法としての時間分解能、空間分解能、および活動部位推定の信頼性を満たすまでには至っていない。

2. 研究の目的

本研究は、脳機能ダイナミクスの解明のため、脳神経の局所的磁気刺激による脳神経活動の制御、及び新しい手法による神経電流活動の電流分布イメージングや脳磁図・脳波計測により、高時間分解能、高空間分解能を有する新しい脳機能ダイナミックイメージング法を構築し、神経電磁気現象に関する様々な脳機能情報を解析して、脳機能の動的機構の解明に迫る脳機能研究法および脳機能診断技術の確立を目指す。

3. 研究の方法

(1)MRI を用いた神経活動電流イメージング法の開発

MRI を用いた神経活動電流のイメージングを実現するためには、神経活動に伴って脳内に発生する極めて微弱な磁場を検出する必要がある。MRI 装置が、神経活動電流に由来する磁場を検出するのに十分な感度を有していることを確認するため、微弱磁場検出の理論的な感度限界を、数値解析により明らかにした。また、ラットの脳を対象として、ニューロンの電気活動に由来する微弱な磁場の検出を試みた。左下肢に約 3 cm の切開を入れ、坐骨神経に電気刺激用電極を置いた。MRI の測定は動物用 4.7 T MRI 装置を用いて行った。

(2)生体内水拡散現象の MRI による解析

生体内の拡散現象を特徴付ける様々な物理量、例えば細胞内外の拡散係数、細胞の形状や体積、細胞膜の透過性などに対して、MRI

の信号が具体的にどのような依存性を示すのかについては、ほとんど明らかにされていない。本研究では、生体内水分子の拡散に関する物理量のうち、特に細胞膜の水の透過性と細胞内拡散係数に注目し、これらが MRI の信号に及ぼす影響について数値解析により検討した。さらに、細胞膜の水の透過性と細胞内拡散係数が未知の試料について、MRI の信号測定結果と数値解析結果を比較することで、これらを推定する方法を提案した。

(3)経頭蓋磁気刺激の誘導電流イメージング法の開発

脳の磁気刺激は、脳機能の基礎研究や疾患の診断および治療に広く応用されている。この際、脳内の特定の領域に選択的に渦電流を発生させることが重要である。本研究では有限要素法を用いて、解剖学的に忠実な形状を持つヒト頭部の 3 次元モデルを用いて、脳内に誘導される渦電流を正確に求める方法を提案した。

(4)経頭蓋磁気刺激時の脳波計測

経頭蓋磁気刺激時の誘発脳波計測は、いかに磁気刺激時に発生する磁気ノイズを軽減させるかによる。これを、サンプルホールド回路を用いた前置増幅器を用いることにより、磁気刺激後約 15ms から誘発脳波の計測が可能となった。しかし、コイルの直下では、磁気刺激によるアーチファクトが依然と残っており、脳内電流分布の推定が十分出来なかった。そこで、独立成分分析の手法を用い、磁気刺激のアーチファクトのみを除去する手法を開発し、これにより脳内電流分布の推定が可能となり、磁気刺激時の活動の脳内での伝搬の様子がイメージできるようになった。

(5)経頭蓋磁気刺激の視覚認知への影響

経頭蓋磁気刺激を用いた脳機能ダイナミクスに関する研究で、視覚認知課題の一種である視覚探索課題を用いて、視覚探索時の脳内情報処理の時間特性を調べた。視覚探索課題が提示されて 100ms, 150ms, 200ms 後に、磁気刺激を右後頭頂葉、あるいは上側頭葉に与えることによって、視覚探索時の反応時間の変化を調べた。

(6)フェリチンに対する磁場影響

ベータアミロイドは約 40 のペプチド鎖から成り、不溶性のベータシートで凝固する。この凝固はアルツハイマー病と関係する。すなわち、凝固したベータシートはニューロンやシナプスを壊して、神経回路に損傷を与える。一方、5-20 nm の磁気ナノ粒子は MRI の造影剤や凝固した蛋白質の溶解に使われるなど、生体との適合性が良く、しかも、

脳・血管関門を通過することが出来る。この研究では、磁気ナノ粒子・アミロイド凝固体に交流磁場印加して、アミロイド凝固を溶解させるという着想で、アミロイド凝固ポイントに特異的に結合するペプチドブレイカ iA β 5 と磁気ナノ粒子を機能的に結合させることを考えた。この考えで、交流磁場印加で磁気ナノ粒子に生じるパワー損を介して、アミロイドを溶解させることを試みた。

4. 研究成果

(1) MRI を用いた神経活動電流イメージング法の開発

微弱磁場検出の理論的な感度限界を、数値解析により明らかにした結果、検出感度の限界は約 10^{-8} T であることがわかった。

ラットの大脳皮質体性感覚野におけるニューロンの電気活動のイメージングに成功した。図 1 に左坐骨神経を刺激した場合の右体性感覚野の信号、左体性感覚野の信号、神経活動電流の空間分布を示す。

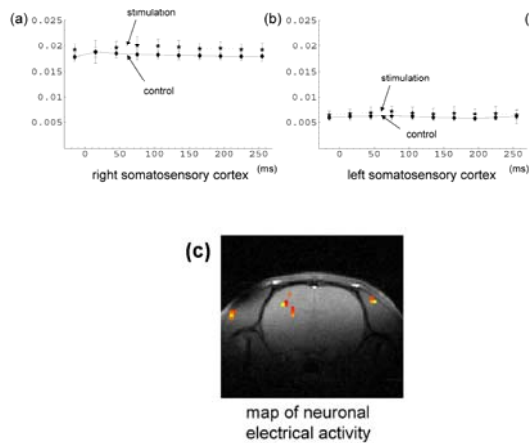


図 1: 左坐骨神経を刺激した場合の (a) 右体性感覚野の信号。刺激後 30ms 前後に、神経活動に由来する一時的な信号低下が生じた。(b) 左体性感覚野の信号。刺激時と非刺激時との差は現れなかった。(c) 神経活動電流の空間分布。

(2) 生体内水拡散現象の MRI による解析

脳機能の研究や様々な疾患の診断において細胞膜機能の評価は極めて重要であることから、本研究では脳における細胞膜機能に着目して、水分子に対する細胞膜の透過率を MRI の信号から推定する新しい手法を提案した。水分子の拡散と磁気共鳴現象を組み合わせた数値解析手法を開発し、MRI の信号取得に合わせてパルス傾斜磁場を加えたときの信号強度を、様々な細胞膜透過率に対して計算した。実験では、ラットの大脳皮質から選択的に MRI の信号を取得するのに合わせて、傾斜磁場を加えた。数値解析結果と実験結果とを比較することにより、未知だったラット

の大脳皮質の細胞膜透過率が、 $74 \mu\text{m}/\text{sec}$ と求まった。この手法は、ヒトにも適用可能であり、脳活動に深く関係する細胞膜機能の基礎研究や、脳梗塞などの疾患の早期診断などへの応用が期待されている。

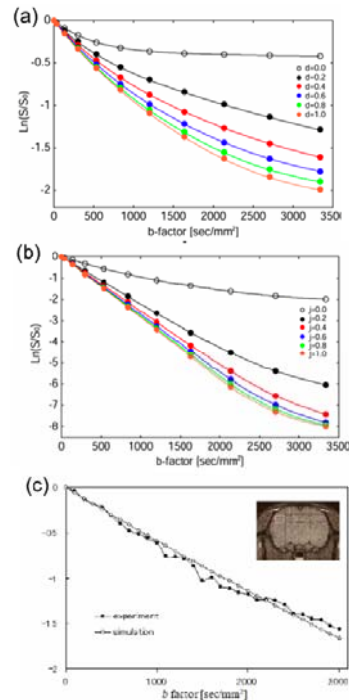


図 2 (a) 細胞内拡散係数の様々な値に対する、MRI の信号強度と拡散検出傾斜磁場の強度 (b factor) との関係計算した結果。(b) 細胞膜透過率の様々な値に対する計算結果。(c) ラットの脳の MRI 測定結果。

(3) 経頭蓋磁気刺激の誘導渦電流イメージング法の開発

誘導電流の十分な局在性が得られるかどうかは知られていなかった小脳に注目して電流分布の解析を行った。結果は図 2 に示すように、小脳においても十分に局在化した電

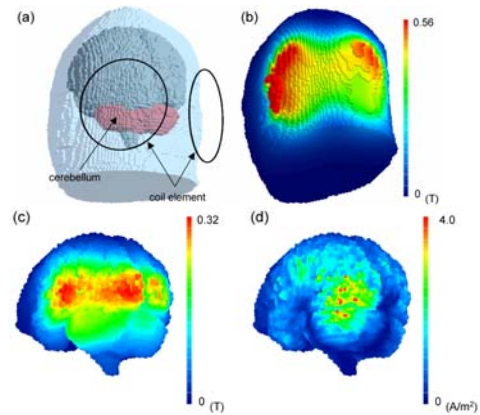


図 3 (a) 小脳の磁気刺激の解析モデル。(b) 頭部表面における磁場分布。(c) 脳表面における磁場分布。(d) 脳表面における誘導電流分布

流分布が得られた。特に小脳のように、頭蓋で囲まれており頭皮が厚い場合には、電気刺激を用いてこのように局在した電流分布を得ることは困難であり、磁気刺激は電気刺激に比べて利点を有することが示された。

(4) 経頭蓋磁気刺激時脳波計測

経頭蓋磁気刺激時の誘発脳波の計測において、刺激後 10 ms から誘発脳波の計測ができ、脳内電流分布の推定が可能となった。この方法を用いて、経頭蓋磁気刺激が脳活動に与える影響を脳波で観測することに初めて成功した。注意課題である聴性オドボール課題中に経頭蓋磁気刺激を左縁上回に行い、誘発される事象関連電位 P300 の潜時に遅れが現れることを見出した。この潜時の遅れが、特定の磁気刺激のタイミングで生じることを証明し、経頭蓋磁気刺激が任意のタイミングで脳の制御が行えることを、脳波計測で明らかにした。

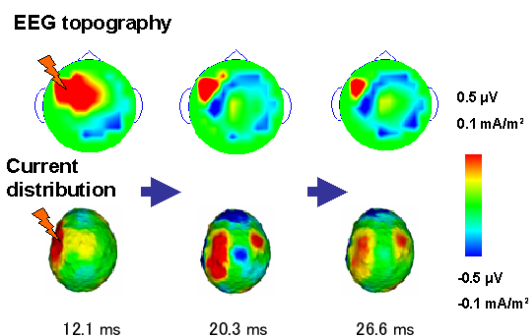


図 4 左運動野への磁気刺激に対して得られた頭皮上トポグラフィ(上)と脳内電流分布の伝搬(下)

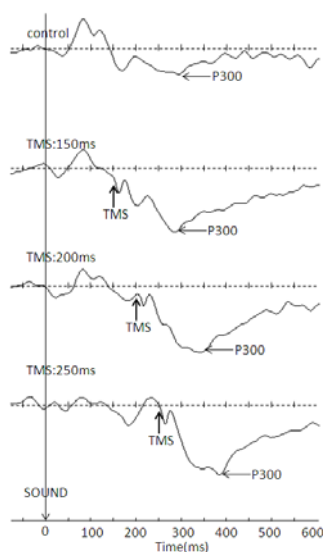


図 5 左縁上回刺激による P300 潜時の遅れ上から TMS なし、150ms 後、200ms 後、250ms 後にそれぞれ TMS を与えた。

(5) 経頭蓋磁気刺激の視覚認知への影響

単純課題、複雑課題、結合課題の 3 種類の視覚探索課題を用い、画像提示から磁気刺激までの時間を変化させ実験を行った結果、磁気刺激までの時間が 150ms のとき、3 種類のどの視覚探索課題においても、TMS を与えたときに優位に反応が遅れた。他の時間においては、コントロールと TMS 時に反応時間の有意差が認められなかった。この遅れは右後頭頂葉刺激においてみられ、左後頭頂葉に刺激しても見られなかった。この結果は、右後頭頂葉が潜時 150ms において視覚探索に関連していること示すものである。

(6) フェリチンに対する磁場影響

磁気刺激の影響に関して、フェリチンに着目し、その磁場影響を調べた。立体構造が不完全な蛋白質の凝集化は鉄イオン(フェリチン)によって触媒されるが、これはアルツハイマー病をはじめとする多くの精神異常に共通してみられる現象である。我々はマウス胎児由来の皮質ニューロンにおける蛋白質繊維の *in vitro* 凝集ダイナミクスを研究した。フェリチンを含む培養細胞に、周波数が 1MHz で強度が $30 \mu\text{T}$ の RF 磁場を印加すると鉄イオンのフェリチンからの放出とフェリチンへの取り込みが影響を受けることを明らかにした。さらに鉄イオンが飽和したフェリチンとともに細胞を培養し磁場を印加することで、アルツハイマー病やパーキンソン病に共通して見られる蛋白質繊維の凝集体が形成されることを見出した。この蛋白質繊維は数 μm の長さで約 $1 \mu\text{m}$ の幅をもち、細胞間媒質で発達することにより細胞寿命を短縮させる。以上の結果は RF 磁場と生体分子の相互作用の新たなメカニズムを明らかにするもので、神経縮退性疾患の研究において顕著な意義を有するものである。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 62 件)

1. Sekino M, Ohsaki H, Yamaguchi-Sekino S, Iriguchi N, Ueno S. Low-frequency conductivity tensor of rat brain tissues inferred from diffusion MRI. *Bioelectromagnetics*, 30, 489-499 (2009) 査読有。
2. Tsuyama S, Katayama Y, Hyodo A, Hayami T, Ueno S, Iramina K. Effects of coil parameters on the stimulated area by transcranial magnetic stimulation. *IEEE Transactions on Magnetics*, 45, 4845-4848 (2009) 査読有。
3. Sekino M, Ohsaki H, Yamaguchi-Sekino S, Ueno S. Toward detection of transient changes in magnetic resonance signal

- intensity arising from neuronal electrical activities. *IEEE Transactions on Magnetism*, 45, 4841-4844 (2009) 査読有.
4. Céspedes O, Ueno S. Effects of radio frequency magnetic fields on iron release from cage proteins. *Bioelectromagnetics*, 30, 336-342 (2009) 査読有.
 5. Iwahashi M, Koyama Y, Hyodo A, Hayami T, Ueno S, Iramina K. Measurements of evoked electroencephalograph by transcranial magnetic stimulation applied to motor cortex and posterior parietal cortex. *Journal of Applied Physics*, 105, 07B321 (2009) 査読有.
 6. Iramina K, Ge S, Hyodo A, Hayami T, Ueno S. Disturbance of visual search by stimulating to posterior parietal cortex in the brain using transcranial magnetic stimulation. *Journal of Applied Physics*, 105, 07B302 (2009) 査読有.
 7. Yamaguchi-Sekino S, Sekino M, Tatsuoka H, Ohsaki H, Ueno S. Discriminative detection of extracellular and intracellular sodium in nerve fibers by magnetic resonance spectroscopy. *IEEE Transactions on Magnetism*, 44, 4500-4502 (2008) 査読有.
 8. Lu M, Ueno S, Thorlin T, Persson M. Calculating the Activating Function in Human Brain by Transcranial Magnetic Stimulation. *IEEE Transactions on Magnetism*, 44, 1438-1441 (2008) 査読有.
 9. Nakagawa H, Shiina T, Sekino M, Kotani M, Ueno S. Fusion and molecular aspects of liposomal nanocarriers incorporated with isoprenoids. *IEEE Transactions on Nanobioscience*, 6, 219-222 (2007) 査読有.
 10. Iramina K, Ueno S. High spatial resolution measurement of biomagnetic fields. *IEEE Transactions on Magnetism*, 43, 2477-2479 (2007) 査読有.
 11. Kawamichi H, Kikuchi Y, Noiuchi M, Senoo A, Ueno S. Distinct neural correlates underlying two- and three-dimensional mental rotations using three-dimensional objects. *Brain Research*, 1144, 117-126 (2007) 査読有.
 12. Kumagai M, Imai Y, Nakamura T, Yamasaki Y, Sekino M, Ueno S, Hanaoka K, Kikuchi K, Nagano T, Kaneko E, Shimokado K, Kataoka K. Iron hydroxide nanoparticles coated with poly(ethylene glycol)-poly(aspartic acid) block copolymer as novel magnetic resonance contrast agents for in vivo cancer imaging. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 56, 174-181 (2007) 査読有.
 13. Sekino M, Ueno S. Magnetic resonance imaging of electric properties in living bodies. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*, 27, 175-182 (2007) 査読有.
 14. Sekino M, Sano M, Ogiue-Ikeda M, Ueno S. Estimation of membrane permeability and intracellular diffusion coefficient. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*, 5, 1-6 (2006) 査読有.
 15. Sekino M, Hirata M, Sakihara K, Yorifuji S, Ueno S. Intensity and localization of eddy currents in transcranial magnetic stimulation to the cerebellum. *IEEE Transactions on Magnetism*, 42, 3575-3577 (2006) 査読有.
 16. Yamaguchi S, Sato Y, Sekino M, Ueno S. Combination effects of the repetitive pulsed magnetic stimulation and the anticancer agent imatinib on human leukemia cell line TCC-S. *IEEE Transactions on Magnetism*, 42, 3581-3583 (2006) 査読有.
 17. Sekino M, Tatsuoka H, Yamaguchi S, Eguchi Y, Ueno S. Effects of strong static magnetic fields on nerve excitation. *IEEE Transactions on Magnetism*, 42, 3584-3586 (2006) 査読有.
 18. Ueno S, Sekino M. Biomagnetics and bioimaging for medical applications. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 304, 122-127 (2006) 査読有.
 19. Ueno S, Ando J, Fujita H, Sugawara T, Jimbo Y, Itaka K, Kataoka K, Ushida T. The state of the art of nanobioscience in Japan. *IEEE Transactions on Nanobioscience*, 5, 54-65 (2006) 査読有.
 20. Saotome T, Sekino M, Eto F, Ueno S. Evaluation of diffusional anisotropy and microscopic structure in skeletal muscles using magnetic resonance. *Magnetic Resonance Imaging*, 24, 19-25 (2006) 査読有.
 21. Yamaguchi S, Ogiue-Ikeda M, Sekino M, Ueno S. Effects of pulsed magnetic stimulation on tumor development and immune functions in mice. *Bioelectromagnetics*, 27, 64-72 (2006) 査読有.
 22. Gjini K, Maeno T, Iramina K, Ueno S. Short-term episodic memory encoding in the human brain: A MEG and EEG study. *IEEE Transactions on Magnetism*, 41, 4149-4151 (2005) 査読有.
 23. Sekino M, Kaneko A, Ueno S. Mapping of strain-induced diffusivity changes in biological tissues using magnetic resonance. *IEEE Transactions on Magnetism*, 41, 4176-4178 (2005) 査読有.

24. Kawamichi H, Kikuchi Y, Ueno S. Magnetoencephalographic measurement during two types of mental rotations of three-dimensional objects. IEEE Transactions on Magnetics, 41, 4200-4202 (2005) 査読有.
25. Sekino M, Inoue Y, Ueno S. Magnetic resonance imaging of electrical conductivity in the human brain. IEEE Transactions on Magnetics, 41, 4203-4205 (2005) 査読有.
26. Mihara H, Sekino M, Iriguchi N, Ueno S. A method for an accurate T1 relaxation-time measurement compensating B1 field inhomogeneity in magnetic-resonance imaging. Journal of Applied Physics, 97, 10E107 (2005) 査読有.
27. Hatada T, Sekino M, Ueno S. Finite element method-based calculation of the theoretical limit of sensitivity for detecting weak magnetic fields in the human brain using magnetic-resonance imaging. Journal of Applied Physics, 97, 10E109 (2005) 査読有.
28. Iwasaka M, Ueno S. Magnetic-field parallel motion of living cells. Journal of Applied Physics, 97, 10Q907 (2005) 査読有.
29. Sekino M, Mihara H, Iriguchi N, Ueno S. Dielectric resonance in magnetic resonance imaging: Signal inhomogeneities in samples of high permittivity. Journal of Applied Physics, 97, 10R303 (2005) 査読有.
30. Funamizu H, Ogiue-Ikeda M, Mukai H, Kawato S, Ueno S. Acute repetitive transcranial magnetic stimulation reactivates dopaminergic system in lesion rats. Neuroscience Letters, 383, 77-81 (2005) 査読有.
31. Ogiue-Ikeda M, Kawato S, Ueno S. Acquisition of ischemic tolerance by repetitive transcranial magnetic stimulation in the rat hippocampus. Brain Research, 1037, 7-11 (2005) 査読有.

[学会発表] (計 85 件)

1. Ueno S, Sekino M. Recent advances in new MRI methods for electrical impedance and current imaging of the brain (Invited tutorial lecture). Joint Meeting of the Bioelectromagnetics Society and European Bioelectromagnetics Association (BioEM 2009), Davos, Switzerland (2009).
2. Ueno S. Recent advances in biomagnetics and bioimaging for brain research and sensing technologies (Opening keynote lecture). IEEE Sensors 2009 Conference, Christchurch, New Zealand (2009).
3. Ueno S. Effects of ultra-high static magnetic

fields and pulsed magnetic fields on sciatic nerve regeneration and functions of neurons in hippocampus and substantia nigra (Plenary lecture). 29th Annual Meeting of the Bioelectromagnetics Society (BEMS), Kanazawa, Japan (2007).

4. Ueno S. New horizon in bioimaging and biomagnetics (Key-note lecture). International Conference on Sensing Technology ICST 2005, Palmerston North, New Zealand (2005).

[図書] (計 3 件)

1. Ueno S and Shigemitsu T. Chapter 8: "Biological Effects of Static Magnetic Fields", pp. 203-259 in: "Bioengineering and Biophysical Aspects of Electromagnetic Fields" (Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields 3rd Ed.). Edited by Barnes FS, Greenbaum B, CRC Press (2007).
2. Ueno S, Fujiki M, Chapter 4.4, "Magnetic Stimulation", pp.511-528 in: "Magnetism in Medicine, A Handbook". Edited by Andra W, Nowak H, Wiley-VCH Verlag GmbH Co. KGaA, Weinheim, (2007).
3. Ueno S, Sekino M, Ogiue-Ikeda M, "Bioelectricity and Biomagnetism" pp. 405-415 in: "Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering". Edited by Akay M, Wiley-Interscience 2007.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上野 照剛 (UENO SHOOGO)
九州大学・大学院工学研究院・特任教授
研究者番号：00037988

(2) 研究分担者

伊良皆 啓治 (IRAMINA KEIJI)
九州大学・大学院システム情報科学研究
院・教授
研究者番号：02117581

(3) 関野 正樹 (SEKINO MASAKI)

東京大学・大学院新領域創成科学研究科・
助教
研究者番号：04010361