

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 3 月 31 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2011

課題番号：22650085

研究課題名（和文）ニューロカロリメトリー法の開発による脳の動作原理の解明

研究課題名（英文）Development of a new functional neuroimaging technique, neuro-calorimetry, to investigate principle of human brain functions.

研究代表者 精山 明敏 (SEIYAMA AKITOSHI)

京都大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：70206605

研究成果の概要（和文）：磁気共鳴スペクトル法(MRS)を用いた局所的脳内温度変化測定法 (FTMRI) の開発により、現行の他の非侵襲的ヒト脳機能計測技術に欠けている脳活動とエネルギー効率に関する生体情報を与えるとともに、高度な情報処理システムとしてのヒト脳機能の動作原理解明を目的とした。実験の結果、FTMRI の基礎測定原理となる機能的 MRS (fMRS) 信号に及ぼす自律神経の影響をさらに検討する必要があるため最終目標の達成までには至らなかった。

研究成果の概要（英文）：

I aimed to develop a new and quantitative neuroimaging technique, neuro-calorimetry, in order to investigate principle of human brain functions. The method is based on a single voxel Magnetic resonance spectroscopy (SV-MRS) and two dimensional chemical shift imaging (CSI). Comparing conventional functional neuroimaging technique using MRI, BOLD-fMRI, and our functional MRS (fMRS), significant effects of autonomic nervous system on the fMRS signals were observed as artifacts. Therefore, I concluded that further investigations are required to establish neuro-calorimetry based on the functional temperature magnetic resonance imaging (FTMRI),

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,500,000	0	2,500,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	150,000	3,150,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳科学・融合脳計測科学

キーワード：脳神経科学、ニューロカロリメトリー、ニューロインフォマティクス、磁気共鳴スペクトル法、磁気共鳴撮像法

1. 研究開始当初の背景

(1) これまで国内外の脳機能イメージング

技術には以下に述べる問題点があった：感覚機能の研究やイメージ想起の研究において、

fMRI や PET を用いた脳賦活検査では、刺激の付加により脳活動の亢進が期待されるのにもかかわらず、その検出が困難な事例が多く報告されている (Paulesu et al., 1997; Petrovic et al., 2002; Richardson, 1999)。また、ごく最近では、語学習熟度の低い被験者ほどブローカ野の fMRI の信号変化が大きく現れることが報告されている (Sakai et al., 2005)。一方、MEG 及び EEG はそれぞれ、脳表面に平行および垂直なニューロン活動のみ検出しようという問題点がある。以上のことは、従来技術、fMRI/PET/ MEG/EEG 単独では、脳活動を正しく定量的に評価することが困難であることを示していた。

(2) 上記の問題に対し、申請者はこれまでに以下に述べる検討を行ってきた：独自の NIRS イメージング装置ならびに、NIRS と fMRI や EEG との同時計測システムを開発し fMRI や NIRS の信号変化の分析により、血行動態を反映する脳機能計測装置は、特定のタスクに対する活動部位の特定には有効であるが、信号の変化量が必ずしもタスクの達成度を反映しないこと (Proc. SPIE, 2001; NeuroImage, 2004; J. Biomed. Optics, 2004) や、脳賦活時の血流増加と血液量増加の乖離現象の生理学・医学的意義についても検討してきた (Dynamic Medicine, 2003)。このような研究経緯を経て申請者は、磁気共鳴スペクトル法(MRS)を用いた脳機能変化に基づく脳内の局所温度変化を検出する技術開発 (Functional Temperature Magnetic Resonance Imaging <FTMRI>) に着手してきた。

2. 研究の目的

世界的な動きとして、fMRI、MEG および fNIRS などの非侵襲的ヒト脳機能計測技術によって得られる研究成果の脳・神経科学領域へ蓄積 (ニューロインフォマティクス) し、それに基づいた IT 技術等の科学技術への応用を目指したプロジェクトが進行している。しかし一方で、既存の技術では、任意のタスクに対して応答する脳活動や自発的な活動の定量化は困難であることも知られている。本研究において提案するニューロカロリメトリー法は、脳機能変化に伴う局所的脳内温度変化から脳活動に要するエネルギー変化を求めうる可能性があり、現行の他の非侵襲的ヒト脳機能計測技術に欠けている脳活動とエネルギー効率に関する生体情報を与えるとともに、高度な情報処理システムとしてのヒト脳機能の動作原理解明を飛躍的に発展させることを目的とした。

3. 研究の方法

平成 22 年度：これまでヒトを対象として開発を進めてきた上で遭遇してきた問題点 (ク

ミカルシフトイメージング (CSI) により水スペクトルの分裂が生じる点 (図 1 参照) を小動物を用いた詳細な実験により解決し、MRS による脳内局所温度計測法を確立することを目指した。

具体的には、1. ラット用の測定コイルを開発し、ブルカー社製 4 テスラ MRI 装置を用いてラットにより以下の検討を行った。2. ヒト CSI によりなぜ水スペクトルの分裂が生じるのか、その原因をパルスシーケンス、シムの調整やコイルの点から詳細に検討した。

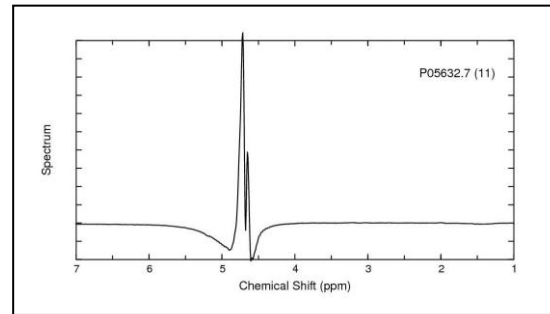


図 1. ヒト頭部の CSI 計測による水ピークの分裂の 1 例：多くのマトリックス内のピクセルでこの現象が起こる。

当初予定では、平成 23 年度には平成 22 年度で確立した FTMRI 法を動物およびヒトの機能計測に用い、得られたデータにより、ニューロカロリメトリーの基本原理として提唱する下記の理論を検証する予定であった。

<基本理論>

グルコース + 6O₂ → 6CO₂ + 6H₂O : 37°Cでのこの反応は、酸素 1mol あたりエンタルピー 470kJ (ΔH°) を放出する。このエネルギーのほとんどすべてが熱として終わる。しかし、このエネルギーのいくらか (ΔH_b) は酸素をヘモグロビンから放出するのに使われる。したがって、1分あたり脳組織 1g に局部的に発生する熱量を Q_r⁺、酸素の局所的な脳の代謝率を rCMRO₂ とすると、次式が成り立つ。

$$Q_{r}^{+} = (\Delta H^{\circ} - \Delta H_{b}) \cdot rCMRO_{2} \quad [1]$$

静脈血の温度は、組織の温度 (T) と平衡であると考えられる。したがって、脳組織からの熱除去の割合 (Q_r⁻) は、局所的な脳の血流 (rCBF)、血液の熱容量 (C_B)、血液の密度 (ρ_B)、組織の温度 (T) と動脈血の温度 (T_a) との差の積である。

$$Q_{r}^{-} = rCBF \cdot \rho_{B} \cdot C_{B}(T - T_{a}) \quad [2]$$

安静時の脳の領域には、安定した状態という条件 (Q_r⁺ = Q_r⁻) が当てはまる。したがって、

安静時の組織の局所的な脳の温度を T_0 、動脈血中酸素濃度を $[O_2]_a$ 、酸素採取率を OEF とすると、次式がなり立つ。

$$T_0 = T_a +$$

$$(\Delta H^0 - \Delta H_b) \cdot [O_2]_a \cdot rOEF / (\rho_B \cdot C_B) \quad [3]$$

$$[O_2]_a \cdot rOEF = rCMRO_2 / rCBF \quad [4]$$

また、脳内の温度変化率を dT 、組織の熱容量を C_{tissue} とすると、

$$C_{tissue} \cdot dT = (\Delta H^0 - \Delta H_b) \cdot rCMRO_2 - rCBF \cdot \rho_B \cdot C_B (T - T_a) \quad [5]$$

温度緩和定数を t_T とすると、

$$t_T = C_{tissue} / (rCBE \cdot \rho_B \cdot C_B) \quad [6]$$

平衡への温度回復率は、 $rCBF$ に比例している。この原理をコグニティブ・サブトラクション法の適用によりそれぞれのタスク負荷に伴う脳活動のエネルギー変化を求め、脳の動作原理の解明に迫る予定であった。

しかし、実際には昨年度の実験で CSI 撮像時に課題として残った、「ヒト CSI 測定による水ピークのケミカルシフトの分裂がかなりの部分で抑制されるが、シム以外のなんらかの要因のためか完全に水ピークの分裂が抑えきれない」点について検討した。(2) ヒト視覚刺激の実験で、機能的 MRI (fMRI) の血流と血液の酸素化率に依存するの活動計測法 - BOLD 法 - と、本研究で提案する代謝依存性の機能的 MRS (fMRS) の信号の時系列変化の相関を検討する必要性がでてき、その実験を行った。

4. 研究成果

平成 22 年度研究成果 (1) ラット用コイルの設計と作成：ヒトを対象とした水の CSI のピークが分裂する原因の一つとして、シムの問題に焦点をおき、小動物で検証するためにラット用コイルを設計し、作成は高島製作所に委託開発した (図 2 a, b: コイル全体図)。



図 2 a : 製作した小動物用コイルの全体図

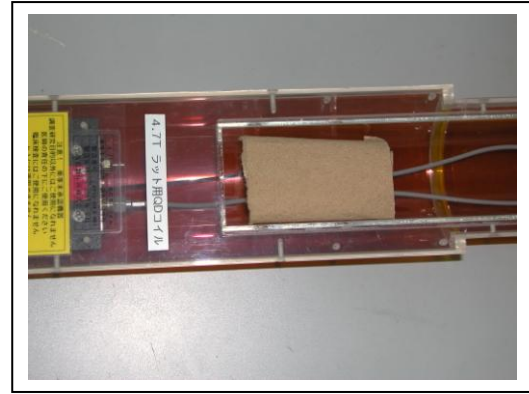


図 2 b : コイル部分の拡大図：ここに麻酔下のラットを乗せ MRI/MRS 測定を行う。

(2) 麻酔下のラットの 1 次元 MRS ならびに CSI を測定し、上記の水ピークのケミカルシフトの分裂の原因の一つがシムの問題であることを突き止めた (図 3 a : ラット頭部の MRI (ラットは仰臥の状態にある) と、図 3 b : CSI)。

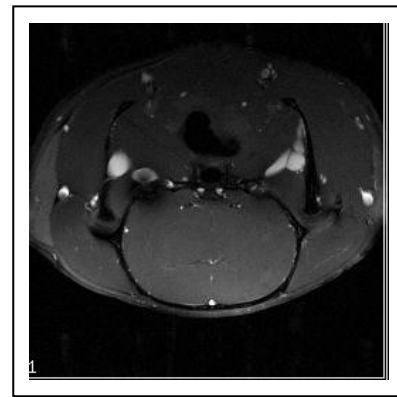


図 3 a : ラット頭部の MRI

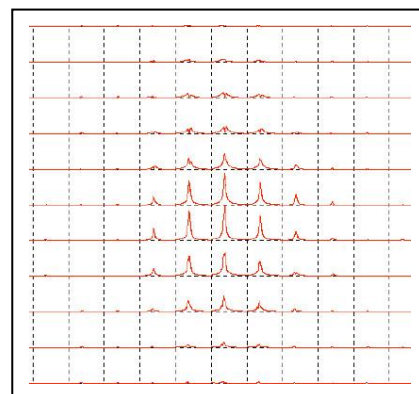


図 3 b : ラット脳の CSI 中心部の水スペクトルのピークはきれいに撮像されているが、まだこの段階では周辺部の水のピークの分裂が残っていた。

(3) さらに、ヒト MRS および CSI を行いシム調整により水ピークのケミカルシフトの分裂がかなりの部分で抑制されることを確認した。しかし、現状でシムの調整がまだ十分でないか、あるいは、シム以外のなんらかの要因のためか完全に水ピークの分裂が抑えきれないことも分かった。

平成 23 年度研究成果

(1) 昨年度の実験で CSI 撮像時に課題として残った、「ヒト CSI 測定による水ピークのケミカルシフトの分裂がかなりの部分で抑制されるが、シム以外のなんらかの要因のためか完全に水ピークの分裂が抑えきれない」点について検討した。その結果、マトリックスサイズと、ROI の外側の信号をスライス励起して消去すること (ovs = off)、水消去パルス後のスポイラー(余分な励起信号を消すためのグラデ イエント)をオフ (sup = off) にして撮像条件を設定する必要があることが分かった。(図 4 参照)

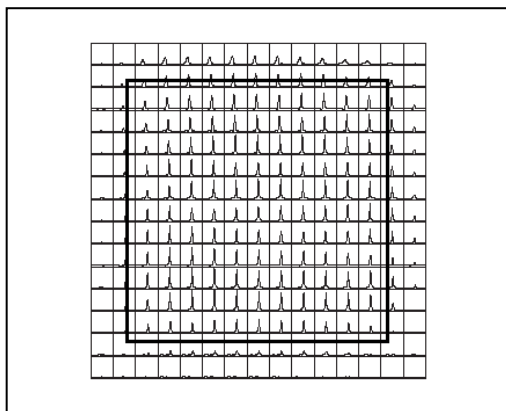


図 4. 総てのマトリックス中の水のスペクトルの分裂がなくなっているのがわかる。

(2) ヒト視覚刺激の実験で、機能的 MRI (fMRI) の血流と血液の酸素化率に依存するの活動計測法 - BOLD 法 - と、本研究で提案する代謝依存性の機能的磁気共鳴スペクトル法 (fMRS) の信号の時系列変化の相関を検討した (図 5)。実験は 3 名の被験者を用いて行い、心電図計測や呼吸速度の計測を BOLD-fMRI ならびに fMRS の測定と同時に行った。その結果、BOLD-fMRI 信号と fMRS の信号に良い相関がみられた被験者では、fMRS 信号への自律神経の影響が少なく、相関が見られなかった被験者では自律神経の影響が大きいことが分かった (図 6)。

(3) fMRS を局所脳内温度計測法 (FTMRI) の確立へ向けて発展させるための理論的考察については、確立するところまでは行かなかった。この原因は上記 (1) 及び (2) 特に

(2) の自律神経の影響に対する考察がさらに必要になったため現在この問題に取り組んでいる。

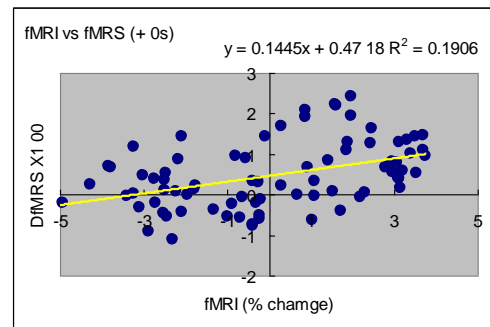


図 5. BOLD-fMRI と fMRI の相関が見られた例

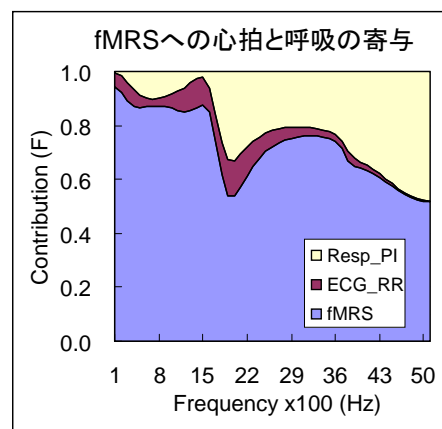


図 6. fMRS への自律神経機能の影響(0.2Hz の副交感神経の影響が大ききことがわかる)

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) Seiyama A, Sasaki Y, Takatsuki A, Seki J. 2011 Effects of autonomic nervous system on functional neuroimaging: analyses based on the vector autoregressive model. Adv. Exp. Med. Biol. 737: 77-82 (査読有)
[PMID: 22259085]

[図書] (計 1 件)

精山明敏、関淳二. NIRS の基礎と臨床 (章の分担執筆: マルチモデル計測技術), 新興医学出版, p277 (pp.97-102), 2012

6. 研究組織

(1) 研究代表者

精山明敏 (SEIYAMA AKITOSHI)

研究者番号: 70206605