

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25870370

研究課題名(和文) 光学計測による非侵襲定量的 in vivo 脳循環代謝イメージング法の確立

研究課題名(英文) Non-invasive quantitative in vivo optical imaging of cerebral blood flow and metabolism

研究代表者

鈴木 崇士 (Suzuki, Takashi)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：10572224

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：神経活動の定量的な評価法の確立を目的に、赤外脳温度イメージングとレーザースペックル血流イメージングの両方を用い、ラット脳表の温度変化と血流変化を同時に画像化するシステムを新規開発した。2台のイメージング装置を同期させ、また画像処理によって同一領域を同時に撮影し評価することに成功した。開発した装置を用いて、ラットにイソフルランとクロラロースを投与し、脳の代謝と血流を制御した状態でイメージング実験を行った。その結果、脳温度と脳血流の変化は、相関しないことが明らかとなった。脳温度変化は、神経活動の定量的な指標となりうるであろう。

研究成果の概要(英文)：In order to detect quantitative brain function using brain temperature changes, we developed a new imaging system. The imaging system consists an infrared camera and laser speckle imaging to discriminate the effect of cerebral blood flow on the temperature change of the brain. Using this system, we succeeded to acquire the temperature image and the blood flow image simultaneously in the same region of rat cerebral cortex applying image processing. We measured the 2D distribution of the rat brain temperature and cerebral blood flow with these cameras. The changes of the brain temperature and cerebral blood flow were achieved using anesthetics (isoflurane and alfa-chloralose) while the body temperature was kept constant. As a result, we found that the temperature changes and the cerebral blood flow changes were not correlated. These results indicate that the brain temperature change is viable as a functional quantitative neuroimaging technique.

研究分野：生体光計測

キーワード：光生体計測 脳循環代謝 神経代謝カップリング 赤外温度イメージング レーザースペックル血流計
脳血管障害

1. 研究開始当初の背景

機能的磁気共鳴画像法(fMRI)、近赤外分光法(NIRS)などの脳機能計測法が進歩し、非侵襲的に高時空間分解能で脳活動部位を知ることができるようになってきた。しかしながら、これらは脳血流(血中ヘモグロビン濃度)の変化をターゲットとしているため、どの程度脳が活動しているのか、すなわち、ヒトの脳活動(神経活動そのもの)を定量的に非侵襲的に詳細に評価することは困難である。

体温は生命活動の基盤となる物理量であり、組織の活動度、血流、環境等に影響を受けており、生理的条件下でも部位差があり、活動により絶えず変動していることは明らかである。よって、脳内温度や脳内局所温度の変動は、脳活動を反映し、定量的に脳活動を評価できる有用な手段となると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、光生体計測を用いて非侵襲かつ簡便に神経活動そのものを脳温度および血流変化から定量的にとらえることのできる光脳循環代謝イメージングを実現し、神経-脳循環代謝カップリングの解明および脳病態評価に応用する技術を確認することである。

3. 研究の方法

(1) 脳循環評価のため、非接触で脳血流を画像化することのできるレーザースペックル血流イメージングシステムを構築した。

(2) 脳神経活動と脳温度および脳血流との関係を明らかとするため、開発したレーザースペックル血流計とニードル型熱電対($\phi=0.3\text{mm}$)を用いて、ラットヒゲ刺激時の皮質血流変化および後内側腹側核(VPM)の温度を同時計測した。また、血管拡張薬であるニトロプルシドをラットに投与してヒゲ刺激を行った際のVPM温度、血流変化も計測した。

(3) すでに開発済みである赤外カメラによる脳温度イメージングの系に、新たに開発したレーザースペックル血流イメージングシステムを組み込み、脳温度・血流同時イメージングシステムを開発した。

(4) ラット脳を対象に、脳温度・血流同時イメージング実験を行う。ラットの脳温度および血流は、先行研究を参考に、イソフルランおよび α -クロラロースを用いて制御した。

(5) 以上を総合して、神経-脳循環代謝カップリングの検証を行う。また脳温度を指標とした定量的脳機能イメージングの可能性について検討をおこなった。

4. 研究成果

(1) 赤外カメラを用いたラット脳温度計測と同時に血流計測を行うため、レーザースペックル血流イメージングシステムのハードウェアおよびソフトウェアを開発した。装置は近赤外レーザー光源(785nm)とCCDカメラ

で構成される(図1. A)。スペックルパターンから血流変化を求める方法は、画像の一つの画素に対し、時間的に前後数フレームの値を用いて画素ごとに計算する Temporal domain を用いて解析した。それにより、時間分解能が最大 57fps、空間分解能が最小で $10 \times 10 \mu\text{m}$ で観測可能となった。

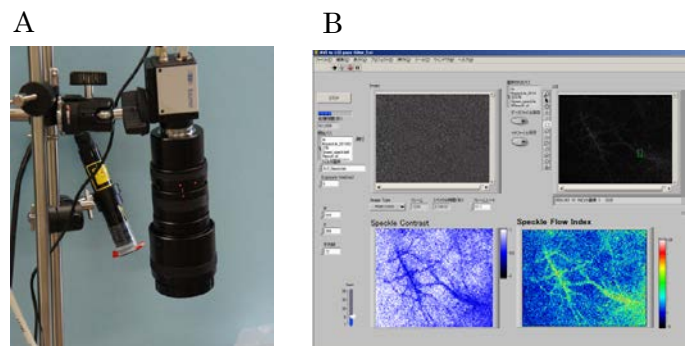


図1. 開発したレーザースペックル血流イメージングシステムのハードウェア (A) およびソフトウェアのコンソール画面 (B)。

(2) レーザースペックル血流計でラット脳表面の血流変化と、ニードル型熱電対を脳表から 6mm 挿入して、ラット脳温度の同時計測を行った。ラットのヒゲ刺激 120 秒間に対し血流は、刺激の間、安静時に対して約 7% の増加を示し、刺激終了に伴い、安静時の値に戻っていくことを確認した(図2. A)。一方 VPM 温度は、刺激開始から上昇し、刺激終了後約 120 秒後まで上昇しつづけることを確認した(図2. B)。

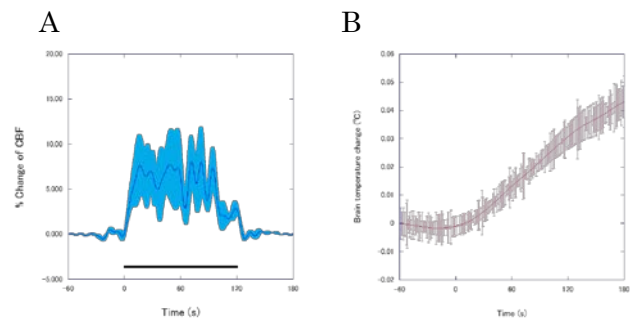


図2. ヒゲ刺激時の局所脳血流変化 (A) および後内側腹側核 (VPM) の温度変化 (B)。データは平均値 \pm 標準誤差(SE)。ラットヒゲ刺激は 0 から 120 秒。

また、脳温度上昇における代謝と血流変化の影響の分離を目的に、血管拡張薬であるニトロプルシドをラットに投与し、ヒゲ刺激時の血流変化を抑制した状態で脳温度計測をおこなった。ニトロプルシドによって、ヒゲ刺激時の血流変化(図3. A)は約 4% であり、コントロール(図2. A)に比べ抑制されることが確認された。しかしながら、VPM 温度(図3. B)は、コントロール(図2. B)とほぼ同じ変化を示した。したがって、神経活動時の局所脳温度上昇が、脳血流変化のみに

起因するものではなく、神経活動による代謝亢進を評価できる可能性が示唆された。

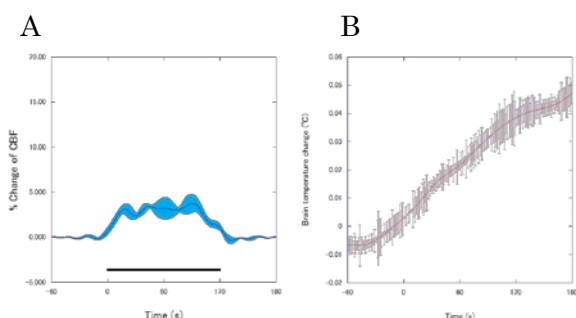


図3. ニトロプルシド投与時におけるヒゲ刺激時の局所脳血流変化 (A) および後内側腹側核 (VPM) の温度変化 (B)。データは平均値 \pm 標準誤差(SE)。ラットヒゲ刺激は0から120秒。

(3) 赤外カメラによる脳温度イメージングのシステムに、レーザースペックル血流イメージングのシステムを組み込み、脳温度・血流同時イメージング法の開発をおこなった(図4)。赤外カメラは $3\text{--}5\ \mu\text{m}$ の中間赤外線を可視化するため、レーザースペックル血流計のレーザー(785nm)が照射された領域でも、問題なく温度計測が可能となった。また、両画像の位置合わせは、血流イメージに対してアフィン変換を用いることによって、温度イメージに一致させることができた。

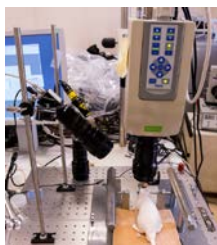


図4. 温度・血流同時イメージングのセットアップ。図中右が赤外カメラ。図中左がレーザースペックル血流計。

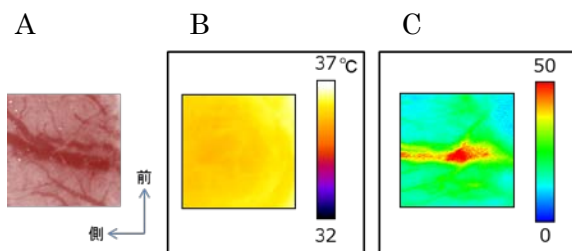


図5. イソフルラン麻酔下ラット脳温度・血流同時イメージング結果一例。クラニアルウインドウの様子 (A)。温度イメージ (B) と血流イメージ (B)。

図5は、2.0%イソフルラン吸入麻酔下のラット脳の観測領域(図5.A)と温度画像および血流画像の一例である。血流は領域中心の静脈の血流変化が大きかったが(図5.C)、脳温度は領域全体でほぼ等しく約 35°C であり(図5.B)、血流変化が大きい血管の温度が、その周囲に比して高いといった傾向は認められなかった。

先行研究より、イソフルランは脳の代謝を下げるが脳血流は増加させる、また α -クロラロースは脳の代謝および血流の両方を下げると報告されている。この作用を利用して、脳温度の制御し、観察を行った。イソフルラン麻酔下で観察したのち、 α -クロラロースを尾静脈から 50mL/kg/h で持続投与した。 α -クロラロース投与開始から10分間は、イソフルランと併用し、その後 α -クロラロース投与のみとした。図6は、 α -クロラロースのみ持続投与したときの、温度イメージと血流イメージである。脳温度は、先行研究と同様に、約 33°C まで下がっていることが確認された。血流も同様に減少しているが、血管とその周辺では差が認められた。

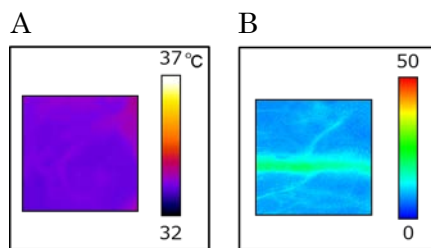


図6. α -クロラロース投与時のラット脳温度・血流同時イメージング結果一例(図5データ取得から45分後)

以上の結果から、赤外温度カメラとレーザースペックル血流計を用いた、ラット脳の温度・血流同時イメージングが可能であることを示した。これは、脳神経活動時の脳温度と血流変化をそれぞれ評価することができる可能性を示唆しており、脳温度を指標とした定量的脳機能イメージングや、神経-脳循環代謝カップリングを解明、さらに脳血管疾患研究に有用となるであろう。

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 2 件)

1. Suzuki T., Oishi N., and Fukuyama H., "Simultaneous Measurement of local Brain Temperature and Cerebral Blood Flow Change in Rat for Quantitative Function Brain Imaging", Proceedings of

IEEE International Conference on Complex Medical Engineering, 214-219, 2014, 査読あり.

2. Y. Ooi, C. Inui-Yamamoto, T. Suzuki, H. Nakadate, Y. Nagase, A. Seiyama, Y. Yoshioka, J. Seki, "In vivo magnetic resonance imaging at 11.7 Tesla visualized the effects of neonatal transection of infraorbital nerve upon primary and secondary trigeminal pathways in rats", Brain Res. Vol. 1579, 84, 2014, 査読あり

[学会発表] (計 3 件)

1. ラット脳血流・温度同時計測による神経-脳循環代謝調節機構の評価、鈴木崇士、大石直也、福山秀直、第 25 回日本脳循環代謝学会総会、札幌、2013.11.2
2. Simultaneous Measurement of local Brain Temperature and Cerebral Blood Flow Change in Rat for Quantitative Function Brain Imaging, Suzuki T., Oishi N., and Fukuyama H., 2014 International Conference on Complex Medical Engineering, Taipei, Taiwan, 2014.6.27
3. ラット脳温度・血流イメージングによる神経-脳循環代謝調節機構の評価、鈴木崇士、大石直也、福山秀直、第 26 回日本脳循環代謝学会総会、岡山、2014.11.21

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 崇士 (SUZUKI TAKASHI)
京都大学 医学研究科附属 脳機能総合
研究センター 特定助教
研究者番号：10572224

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし