

エコープレナ法 MRI による脳機能マッピング

酒井 邦嘉

東京大学医学部第一生理学教室

MGH-NMR Center, Massachusetts General Hospital & Harvard Medical School

● fMRI は脳機能を解析するための新しい技術であり、基礎科学から臨床応用まで幅広い適用が期待されている。エコープレナ法は fMRI のもっとも強力な手法のひとつである。

キーワード：fMRI, エコープレナ法, 認知神経科学, 体性感覚野, 視覚前野

1992年にはじめて報告された fMRI (functional magnetic resonance imaging: 機能的磁気共鳴映像法)¹⁻³⁾は、その後多方面からの注目を集め、認知神経科学におけるもっとも強力な手法のひとつとなった^{4,5)}。fMRI の最大の利点は同じ MRI 装置で脳の構造と機能が精度よく無侵襲的にマッピングできることにある⁶⁾。

本稿では fMRI の進歩にもっとも貢献したエコープレナ法 (echo-planar imaging)⁷⁻¹¹⁾について概説する。日本においてもエコープレナ法 MRI による脳機能マッピングの研究が 1993 年春から進められ、fMRI の新しい応用の可能性が示されている^{12,13)}。

■エコープレナ法 MRI の原理

fMRI は、被験者の脳の活動状態を外から頭部に磁場をかけるだけで画像化する画期的な手法である。fMRI によって計測される信号は、通常の MRI と同様に、生体組織中にもっとも豊富にある水素原子 (^1H) の核磁気共鳴 (nuclear magnetic resonance: NMR) 信号である [炭素原子 (^{12}C) や酸素原子 (^{16}O) は核磁気共鳴を発生しない]。fMRI が検出する信号変化は、神経活動に伴った、血液中の酸化レベルに依存した効果 (blood oxygenation level dependent: BOLD 効果とよばれ

● Kuniyoshi SAKAI

Functional mapping of the human brain with echo-planar magnetic resonance imaging

る) によるものと考えられている (「サイドメモ」参照)。

エコープレナ法は MRI の超高速撮影法のひとつであり、1977 年に Mansfield のグループによって開発された⁷⁾。エコープレナ法では 1 枚の 2 次元断面像をわずかに 30~100 ミリ秒で取得できるが、その間に傾斜磁場を数十回反転させなくてはならないうえ、磁化の減衰時間を長く保つために静磁場の高い均一性が要求される。こうした技術上の困難のため、エコープレナ法を臨床診断用の商用機に搭載するのが遅れてきた。しかし、エコー

サイドメモ

fMRI の原理

fMRI の物理的な根本原理は、赤血球中にあるヘモグロビンの磁場感受性が酸素と結合しているかどうかで変化することにある。酸化状態にあるオキシヘモグロビンは反磁性体 (外部磁場と反対方向に磁化される物質) であり、還元状態にあるデオキシヘモグロビンは常磁性体 (外部磁場と同じ方向に磁化される物質) である。生体組織の大部分は反磁性体であるので、デオキシヘモグロビンの存在はその近傍の磁場に歪みを生じさせることになる。fMRI の生理的な根本原理は、静脈血液中にあるデオキシヘモグロビンの濃度が神経活動に伴って変化することにある。神経活動に伴い、局所的に血液の流量が上昇するが、組織の酸素消費量の上昇がこれに比較して低いために、相対的にオキシヘモグロビンの濃度が上昇し、デオキシヘモグロビンの濃度が減少する。したがって、磁場の歪みが軽減され、結果的に MRI の信号強度が上昇することになるのである。

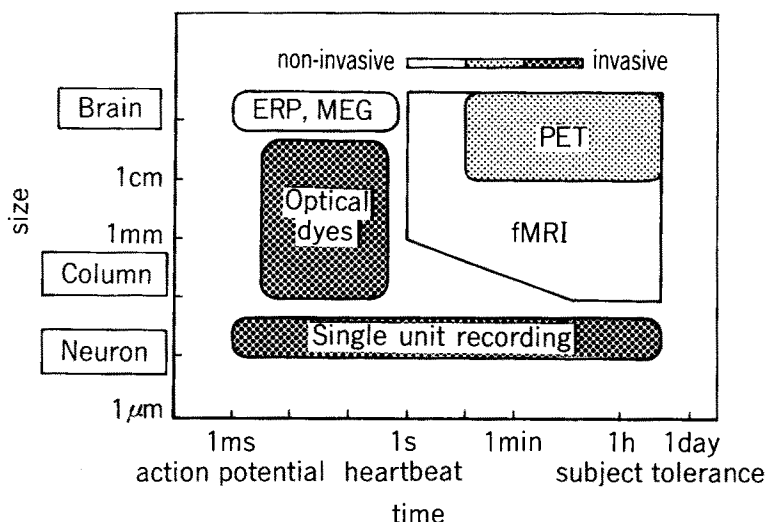


図1 脳機能を解析するための代表的な手法の適用限界

ERP(event related potential：事象関連電位), MEG(magnetoencephalography：脳磁場法), PET(positron emission tomography：ポジトロン断層撮影法), fMRI(functional magnetic resonance imaging：機能的磁気共鳴撮影法)。単一ニューロン記録法(single unit recording)は最高の時間分解能と空間分解能をもつが、きわめて侵襲性が強いので、ヒトへの適用は脳外科における深部記録に限られている。高い時間分解能をもつ光学的色素法(optical dyes)も侵襲性が強く、いまのところ動物実験に限られている。色素を用いずに、内因性信号(intrinsic signals)による可視光の反射率の変化を検出する方法はfMRIとほぼ等しい分解能があり、脳外科の手術のさいに適用した例が報告されているが、光学的色素法と同様に露出した皮質表面からしか信号が得られないという欠点がある。fMRIの空間分解能を生かせば、大脳皮質の機能コラムを検出できるようになるのも時間の問題である。

ブレナ法は現在におけるfMRIのもっとも強力な手法であるので、実用化の要求はますます強くなるものと思われる。

エコーブレナ法においても通常のMRIと同じように、高周波(ラジオ波)のパルスを印加することによってエコー信号が得られるので、どのようなパルス系列(pulse sequence)を用いるかによって分類される。核磁気モーメントの運動方向を反転させるために、位相反転用の180°パルスの印加を用いるスピネコー(spin echo)系列と勾配磁場の反転を用いる勾配エコー(gradient echo)系列がその代表的なものである。スピネコー系列には信号変化に対する太い静脈管からの寄与が少なくなるという利点があり、勾配エコー系列には信号変化が大きくなるという利点がある⁶⁾。両者の特徴を合わせもった非対称スピネコー(asymmetric spin echo)系列もよく用いられている^{14,15)}。

■エコーブレナ法MRIの有用性と問題点

現在広く用いられている脳機能イメージングの手法について、それぞれの時間的および空間的

適用範囲を図1に示す。fMRIはPETよりも高い時間分解能と空間分解能をもち、放射性物質や造影剤の注入を必要としない無侵襲の技術である。fMRIはERPやMEGの時間分解能には及ばないが、加算をしなくとも2~10%の信号変化を検出できるほど感度がよい(ERPやMEGでは100回以上の加算が必要である)。観測の対象となる時間および空間のレンジに合わせて、これらの技術を使い分ける必要がある。

エコーブレナ法MRIを用いれば、1回の励起により短時間で1枚の画像が撮影可能なので、2秒程度の繰り返し時間(repetition time: TR)ごとに信号変化を観察することができる。さらに、マルチスライス映像法(multislice imaging)の併用により、共鳴周波数の異なる多数のスライス面を繰り返し時間内につぎつぎと励起して、脳の広い領域からの画像化が可能である。通常のMRIでは1枚の画像を撮影するのにTRを50ミリ秒程度に設定して励起を64回以上繰り返さなくてはならず、時間分解能が低下するだけでなく、血流部分の信号が強調される(TRが短いと磁化の回

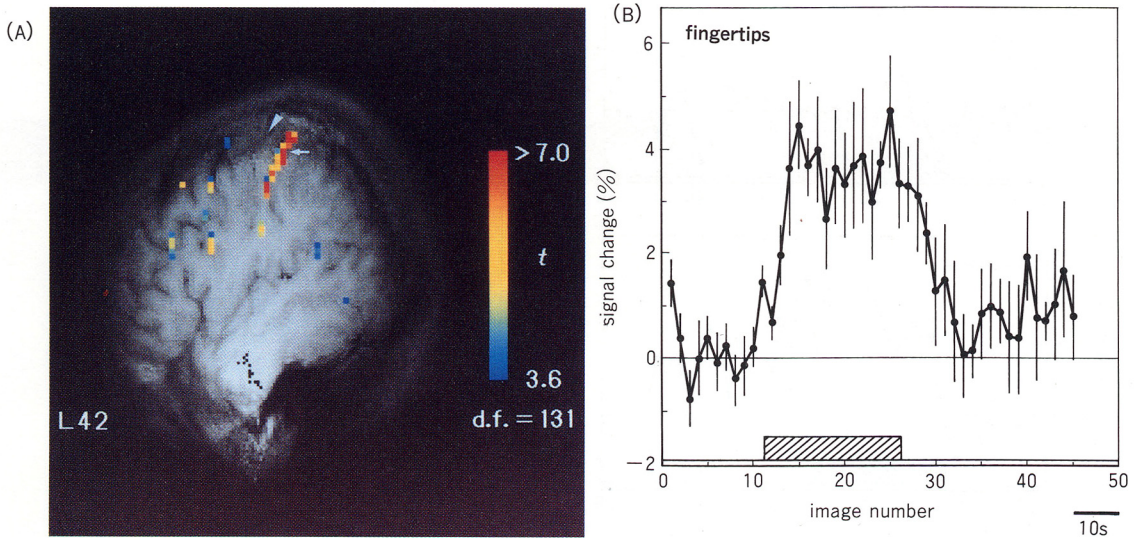


図2 手指の皮膚刺激による体性感覚野の活動

A：正中面から左42mm (L 42) の距離で撮影した矢状断面のMRI像 (図の左が前側、上が頭頂) に、活動の程度を統計的に示すt検定画像を重ね合わせた。tの値が大きいほど活性化の有意性が高い (d. f. は個々の画像が独立であると仮定した場合の自由度を表す)。中心溝が白い矢尻の示す位置にあるので、手指の皮膚刺激による活性化部位は中心後回に限局していることがわかる。

B：図2-Aの小さな矢印で示した場所 (中心後回の一部) における信号強度の時間変化。横軸は2秒に1枚の割合で撮影した画像の番号であり、時間経過を表す。斜線を施した30秒間に皮膚刺激を与えた。縦軸は信号の変化率をパーセント表示したもので、最初の安静期を0%の基準としてある。同一被験者で5回の測定における平均値と標準誤差をプロットした。刺激の開始に同期して4%程度の信号の上昇が観察される。

復していない分が流入分に加わるため) という原理的な問題がある。エコープレナ法MRIにおいても脳表面の太い静脈からの信号変化が大きく現れる場合があるので、同じ被験者に対してMRA (magnetic resonance angiography) による表面静脈の画像化を行って、活性化部位との位置関係を確認することが重要である¹²⁾。エコープレナ法MRIの空間分解能は通常のMRIと比較して低いですが、磁場反転の高速化・静磁場の均一化などの技術革新によって改善が期待できる問題でもある。

また、エコープレナ法MRIの時間分解能を犠牲にして同じ条件下の画像を加算平均することで、信号とノイズの割合を改善することができるが、時間分解能を犠牲にしなくても同じ被験者で試行を繰り返すことができれば、同様の効果を上げることができる。このような測定時間の延長に伴って生じる問題点は、生理的な原因による画像間での信号のゆらぎである。頭の動きについては被験者の頭部を苦痛なく固定する方法に加え、脳画像の3次元的なずれを検出し補正するためのソフトウェアが開発されつつある。fMRI信号に含まれるノイズの同定はまだ不十分であるが、心拍や呼吸と同期させて信号を取得して生理的なノイ

ズを除くような工夫も必要となるであろう。画像間だけでなく画像内のゆらぎの影響を避けるためにも、1枚の画像を撮影する時間はできるかぎり短いほうがよく、エコープレナ法MRIがめざす高速化の方向はfMRIの発展にとってたいへん重要である。

■エコープレナ法MRIによる脳機能マッピングの実例

エコープレナ法によるfMRIはまだ新しい技術であるので、研究の第1段階として客観的な感覚刺激による脳機能のマッピングが可能であることを示す必要がある。視覚刺激については最初の論文から1次視覚野の活動が報告されており¹⁾、最近の論文では視覚前野を含めた網膜部位対応 (retinotopy) が示されている¹⁴⁾。触覚刺激に関しては、皮膚刺激を受ける体の各部分が体性感覚野に再現される体部位対応 (somatotopy) が明らかになっている¹²⁾。この最後の例について実際のデータを示しながら脳機能マッピングの実例を紹介したい。

図2は右手の指先 (人差し指・中指・薬指) をブラシで3Hzの割合で刺激したさいに観察された、対側の体性感覚野の活動である。活性化部位は中心溝 (central sulcus) に沿った中心後回

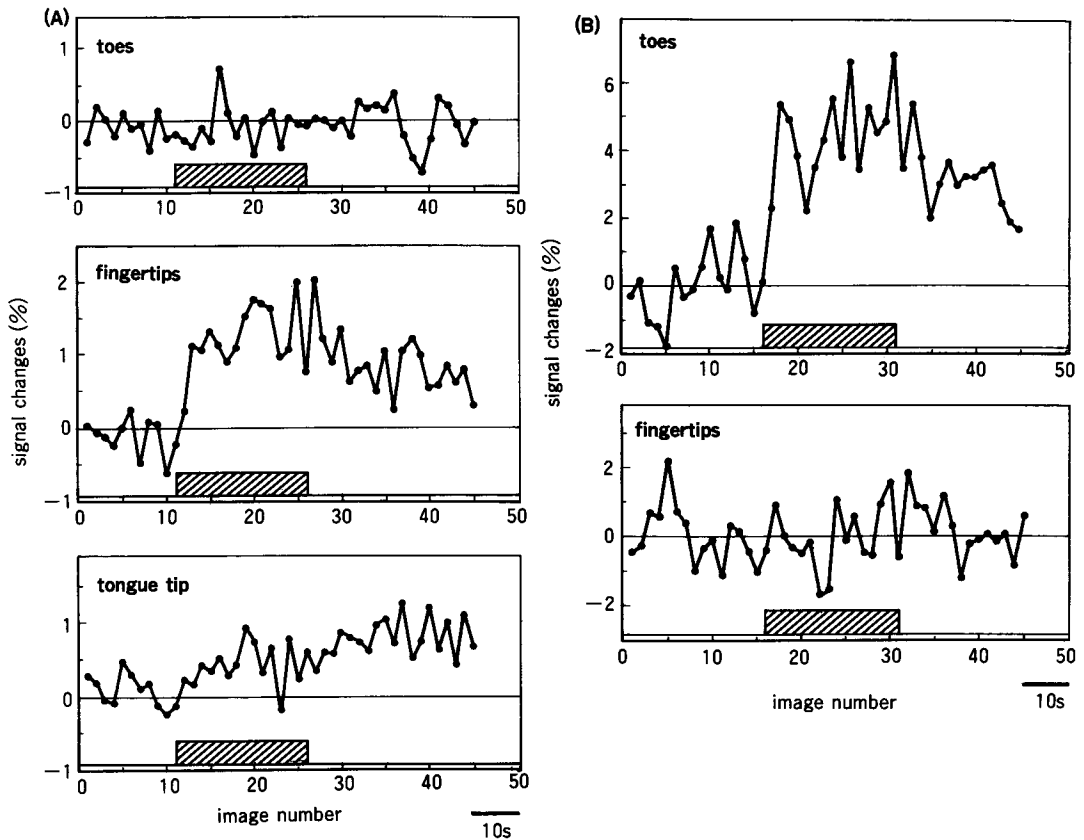


図3 体性感覚野の活動の刺激選択性が示す体部位対応

A: 図2-A とほぼ同じ位置 (L38) の中心後回で観察される刺激選択性。図の見方は図2-Bと同様。この皮質領域では手指を刺激したときに明確な活動が観察されるが(中段), 足指を刺激したときや舌尖を刺激したときには活動がまったくみられない(上段および下段)。

B: 正中矢状面 (L5) に位置する中心後回で観察される刺激選択性。この皮質領域では足指を刺激したときに明確な活動が観察されるが(上段), 手指を刺激したときには活動がまったくみられない(下段)。これらの結果は体性感覚野における体部位対応を示すものである。

(postcentral gyrus) に限局しており (図2-A), 刺激を与えてから2秒から6秒の間に信号の上昇がみられる(図2-B)。この皮質領域における活動は手指の刺激に選択的であり, 他の体部位, たとえば足指や舌尖を刺激したさいには活性化が観察されない(図3-A)。同様に, 正中矢状面に位置する中心後回の活動は足指の刺激に選択的で, 手指の刺激には応答しない(図3-B)。また, 舌尖を綿棒で刺激したさいには図2-Aよりもさらに外側の矢状断面上に活性化部位が現れた。したがって, 足指・手指・舌尖の皮膚刺激に対応する皮質領域は解剖学的に分離されており, 中心後回の内側から外側にかけて足指・手指・舌尖の順に再現されていることが確認された。この知見は Penfield が皮質表面の電気刺激の結果をもとに提出した体部位対応のモデルと合致する。

エコープレナ法 MRI を用いた研究の第2段階

として, 外部からの感覚刺激がない状態で, 内的な知覚過程のみを反映するような脳機能マッピングが必要である。ごく最近になって視覚的残像や運動視の残効に対応した視覚前野の活動が, エコープレナ法 MRI によってはじめて明らかにされた^{13,15}。残像や残効は外部からの視覚刺激に引き続いて, その刺激がなくなった後に生じる内的な知覚である。脳機能マッピングの実例として視覚的残像の研究結果を以下に示したい¹³。

図4-A は計算機で合成された視覚パターンであり, 各図の中心にある十字を注視すると刺激提示期に続く安静時に残像が知覚される。図4の説明に従って残像がどれほど鮮明なものであるかを体験していただきたい。このような色刺激を用いた結果, 1次視覚野だけでなく, 視覚前野の一部である紡錘状回に限局した活性化部位が現れることが明らかになった。この部位に損傷を受けると,

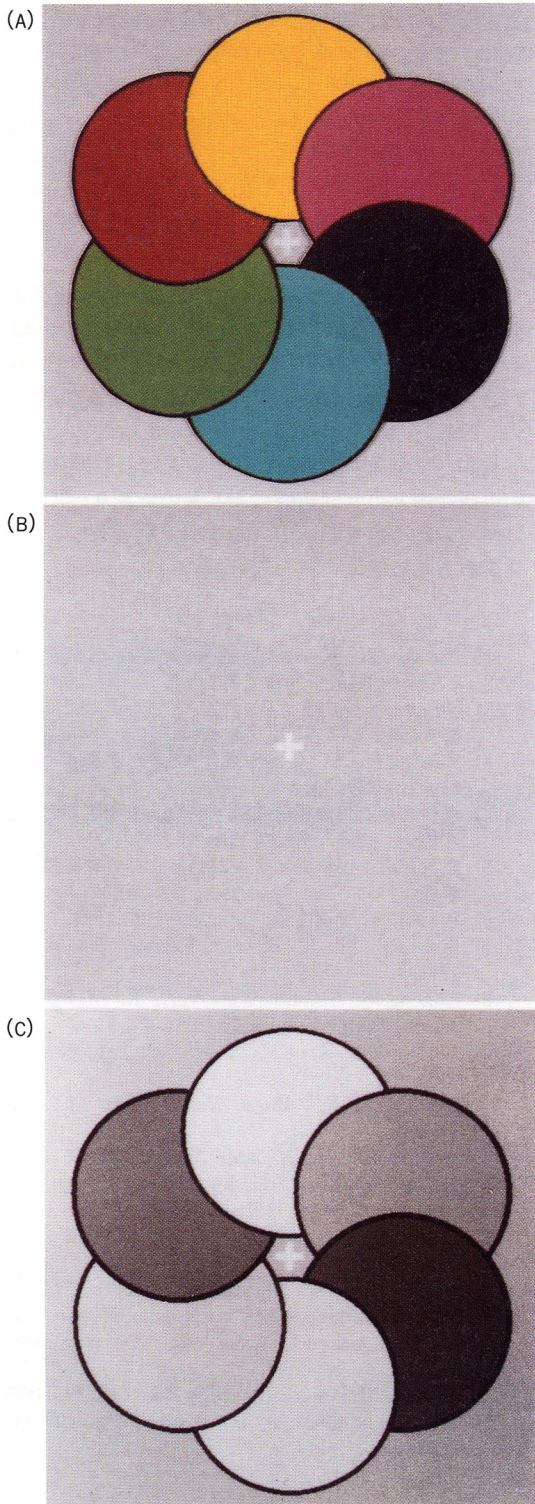


図4 色覚における残像の効果を調べるための視覚刺激

A：色刺激. 中心にある小さな白い十字が注視点である. 実際の条件では色の部分はそのままで、6個の円の境界線が60ミリ秒ごとに白黒で反転する.

B：安静時には灰色の背景と中心の注視点のみが提示される. 1試行は第1安静時(30秒), 図4-Aを用いる刺激提示期(30秒), 第2安静時(60秒)よりなる. 注視点はつねに画面の中心の同じ位置に提示されつづける.

C：灰色刺激. 図4-Aのそれぞれの円の色に対して同じ明るさとなる灰色をフリッカー測光によって被験者ごとに定める. 色刺激のコントロールとして刺激提示期に用いる.

読者はこの図を用いて陰性残像のテストを体験できる. まず、図4-Aの注視点を30秒以上凝視する. 効果は注視の程度に依存するので、できるだけ瞬きをしないようにしていただきたい. つぎに図4-Bの注視点を見つめると図4-Aとはまったく異なる色(心理的補色)が知覚される. 突然残像が消えてしまった場合は眼が動いたためであるから再度注視点を凝視するとよい. 図4-CとBを用いて灰色の陰性残像を同様にテストできる.

色覚失認(皮質性色盲, achromatopsia)が生じることが100年以上前から報告されており、ヒトの色覚中枢(color center)とよばれている.

これを裏づけるように、カラー・パターンの明るさを変えずに色味だけをなくして灰色にした刺激(図4-C)に対してはこの紡錘状回において色刺

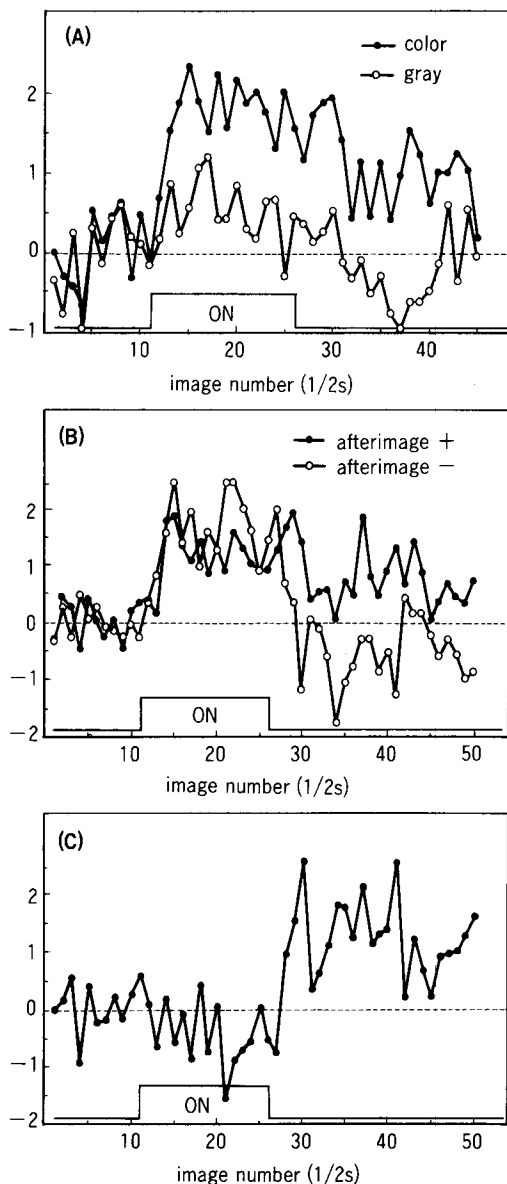


図5 色覚中枢の活動が示す色および残像の効果

A: 黒丸と白丸はそれぞれ色刺激(図4-A)と灰色刺激(図4-C)を刺激提示期(ON)に用いたさいの色覚中枢における信号強度の時間変化である。

B: 黒丸と白丸はそれぞれ残像の残る条件(図5-Aの黒丸と同様)と残らない条件(刺激提示期に、図4-Aの色の円の部分を1秒ごとに時計まわりに回転させる)での、色覚中枢における信号強度の時間変化である。

C: 図5-Bの2つの条件の差(黒丸-白丸)をプロットしたもの。色の残像に基づく正味の信号変化が刺激提示終了の直後に現れて30秒以上持続する。

激よりもつねに弱い反応しか得られなかった(図5-A)。また、図4-Aの円を1秒ごとにそれぞれ隣の円の位置へ回転させることで、残像を完全に消去することができるが、残像の有無によって信号強度の時間変化に差があることが明らかになった(図5-B)。刺激提示終了の直後に現れる正味の信号変化は、残像の知覚に由来するものと考えられる(図5-C)。

以上の結果は、残像などの視覚的イメージが視覚前野の機能によって担われていることを示唆する新しい知見である⁵⁾。今後、エコープレナ法MRIがさらに認知機能の解明に役立つことを期待したい。

謝辞: 文献^{12,13)}に発表したデータは日立製作所・中央研究所との共同研究によるものであり、ご尽力いただいた小泉英明博士、山本悦治博士をはじめ研究所の方々に感謝の意を表したい。

文献

- 1) Kwong, K. K. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **89**: 5675-5679, 1992.
- 2) Ogawa, S. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **89**: 5951-5955, 1992.
- 3) Bandettini, P. A. et al.: *Magn. Reson. Med.* **25**: 390-397, 1992.
- 4) 酒井邦嘉: 岩波講座・認知科学 5. 記憶と学習. 岩波書店, 1994, pp. 97-156.
- 5) 酒井邦嘉: 視覚的イメージのニューロン機構. 神経進歩. **39**: 612-623, 1995.
- 6) 小川誠二: 神経進歩. **38**: 309-318, 1994.
- 7) Stehling, M. K. et al.: *Science.* **254**: 43-50, 1991.
- 8) Cohen, M. S. and Weisskoff, R. M.: *Magn. Reson. Imaging.* **9**: 1-37, 1991.
- 9) Edelman, R. R. et al.: *Radiology.* **192**: 600-612, 1994.
- 10) Kwong, K. K.: *Magn. Reson. Quart.* **11**: 1-20, 1995.
- 11) Bandettini, P. A. and Wong, E. C.: *Echo Planar Imaging* (ed. by Schmitt, F. et al.). Springer Verlag, 1995 (印刷中)
- 12) Sakai, K. et al.: *Magn. Reson. Med.* **33**: 736-743, 1995.
- 13) Sakai, K. et al.: Functional mapping of the human colour centre with echo-planar magnetic resonance imaging. *Proc. Roy. Soc. Lond. B.* **261**: 89-98, 1995
- 14) Sereno, M. I. et al.: *Science.* **268**: 889-893, 1995.
- 15) Tootell, R. B. H. et al.: *Nature.* **375**: 139-141, 1995.