

「生命現象の解明と応用に資する新しい計測・分析基盤技術」

平成 17 年度採択研究代表者

吉岡 芳親

(岩手医科大学先端医療研究センター 講師)

「次世代無侵襲・定量的脳機能イメージング法の開発」

1. 研究実施の概要

本研究では、脳波、心電図、呼吸等の多様な生理学的指標と磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS)による脳内温度計測、機能的磁気共鳴画像(fMRI)、近赤外分光法(NIRS)の同時計測法を確立するとともに新規解析法を導入し、ヒト脳の覚醒安静時・活動時や睡眠時の脳活動を定量的に解析する次世代無侵襲・定量的脳機能イメージング法の開発を行うことを目的としている。基礎理論構築から技術開発まで充実して行うため、3つの中心課題を設け研究を遂行してきた。H18 年度には、小動物を用いて磁気と光による計測技術の検証と理論的・生理学的裏付けを更に詳細に行うため、「小動物による高度生体機能イメージング技術開発」を行うグループを独立させた。各グループとも順調に進行している。

「高精度脳温計測技術開発」では、受信コイル・解析方法・測定シーケンスの新規導入や改良を行い、高精度かつ高空間・高時間分解能化を目指した開発を進展させた。単一関心領域での高精度計測とともに、二次元での計測も高精度化した。単一関心領域での計測では、健常成人ボランティアの運動負荷時の脳内温度変化を初めて観測することができた。まだ制限はあるが、生理的条件下での脳内温度変化が計測できるようになった。

「神経-脳血流・脳温変化の基礎理論構築」では、神経活動に伴う脳局所における微細な温度変化を高精度に計測可能なシステムを構築し、ラットを用いて温度精度や空間分解能等の基本性能を評価した。本システムでは、 0.01°C 以下の温度変化が評価可能であり、ラットの大脳皮質感覚野において、下肢刺激開始 2-3 秒後に平均 0.08°C 程度の温度上昇が観察できた。これは、皮質感覚野の活動に付随する温度上昇であり、温度上昇が最大となる場所は、主に軟膜細動脈と一致することが分かった。

「fMRI/NIRS と生理学的指標の同時計測技術の開発 (マルチモーダル fMRI) による脳活動計測の定量化」では、定量化のための原点となる脳活動の基底状態を fMRI で明らかにするため、約 90 の領域に分類した脳で各領域間の信号値変化の相関を計算し、覚醒—NREM 睡眠—REM 睡眠という 3 種類の意識状態に応じた領域間の相関パタンの変動の解析を行った。脳波と fMRI の同時計測システムを構築する事で、レム睡眠中の急速眼球運動に伴う脳活動について新知見を得た。NIRS の信号値変化に及ぼす脳血流以外の影響を定量的に明ら

かにするため、運動負荷及び、内言、外言、呼吸停止時の頭部の NIRS 計測を、レーザードップラー血流計測、呼気炭酸ガス計測、パルスオキシメーターによる Hb 酸素飽和度計測と、同時に行う事ができるようにした。

H18 年度に独立した「高度生体機能イメージング技術開発」グループでは、超高磁場(11.7 テスラ)磁気共鳴装置を導入するとともに、長時間・空間分解能脳機能光イメージングシステムの開発を可能とする研究施設の構築を行った。超高感度・高機能撮像技術開発のため、高感度温度プローブや、機能・分子イメージングのためのプローブ開発を H19 年度より予定しており、このための基盤作りも行なった。

2. 研究実施内容

脳機能画像(fMRI)/近赤外分光法(NIRS)の開発により詳細に脳機能を評価できるようになってきたが、従来の fMRI/NIRS は、脳活動以外の種々の生理学的パラメーターによって変動を受けるし、脳活動の相対的な変化しか計測できず、安静状態や脳活動変化の定量的計測は不可能であった。本研究では、脳波、心電図、呼吸といった多様な生理学的指標と磁気共鳴スペクトロスコピー法(MRS)による脳内温度計測、fMRI、NIRS の同時計測法を確立するとともに新規解析法を導入し、ヒト脳の覚醒安静時・活動時や睡眠時の脳活動を定量的に解析する次世代無侵襲・定量的脳機能イメージング法の開発を行うことを目的としている。動物を用いての基礎理論構築から技術開発、ヒトへの応用まで充実して行うため、4つのグループで主たる課題を設け進行してきた。H18 年度には、小動物を用いて磁気と光による高度生体機能イメージング技術開発を行うグループを独立させ、計測技術の検証と理論的・生理学的裏付けを詳細に行い発展させることとした。このグループでは、脳機能イメージング技術開発のための高感度温度プローブや、機能・分子イメージングのためのプローブ開発も行う。各グループ共に順調に進行しており、徐々に成果が出てきている。

「磁気共鳴法を用いた温度計測法の高性能化・高精度化と温度を指標とした脳活動の評価」では、新規導入コイルにより、更に測定感度が向上し、6 秒毎の測定でも、溶液では標準偏差が 0.028°C、ボランティアでは 0.06°C と測定の誤差を少なくすることができた。また 6 秒毎で 100 分程度の継続した脳内温度計測も可能となった。このコイルによりボランティアの運動負荷時及びその前後と連続して脳内温度を計測することができた。運動開始とともに磁気共鳴法により計測した脳内温度も上昇することが確認できた。食道温の同時計測も可能であり、比較も容易となった。まだ、単一領域ではあるが、生理的条件下での脳内温度変化を追跡できるようになった。CSI 法を用いた 2 次元温度計測では、測定シーケンスの調整で精度が向上した。脳内温度分布について比較できるデータは乏しいが、侵襲的条件下で得られているサル脳の温度分布と対応できる結果を得る事ができるようになった。ただし、現状では、関心領域が 8cmx8cmx1cm で 1mL 分解能、計測時間 8 分であ

る。精度や空間・時間分解能の更なる向上を目指す。

「脳賦活時の神経—血流連関反応と皮質温度変化の定量化および機序の解明」では、神経活動に伴う脳局所における微細な温度変化を高精度に計測可能なシステムを構築し、ラット脳表を観察することにより、温度計測精度や空間分解能等、本システムの基本性能を確かめた。その結果、空間解像度 $12\mu\text{m}$ で、 0.01°C 以下の温度変化の計測が可能であった。更に、ラットの下肢電気刺激に伴う大脳皮質 1 次体性感覚野での温度変化を計測したところ、刺激開始 2-3 秒後に平均 0.08°C 程度の有意な温度上昇ピークが観察された。温度上昇が顕著な場所は、空間的に主に軟膜細動脈と一致していた。また、頭蓋骨を残した場合にも刺激に伴う温度上昇は観察可能であったが、温度上昇は空間的により広く、時間的には遅れて観察された（右図参照）。

「fMRI/NIRS と生理学的指標の同時計測技術の開発（マルチモーダル fMRI）による脳活動計測の定量化」では、定量化のための原点となる脳活動の基底状態を fMRI で明らかにするために、脳を約 90 の部位に分類し、各領域間の信号値変化の相関を計算して、覚醒—NREM 睡眠—REM 睡眠という 3 種類の意識状態に応じた領域間の相関パターンの変動を調べて

いる。脳波と fMRI の同時計測システムを用いたレム睡眠中の急速眼球運動に伴う脳活動については国際誌に投稿中。脳波と fMRI の同時計測を用いた脳機能計測法については 2005 年に国内特許を取得した。

NIRS を用いた脳活動計測では、未だに本来の脳活動に起因する脳血流変化を測定しているのか、それとも皮膚の末梢の血流や呼吸の変化に伴う種々の生理学的変動に伴う信号値変化が混入しているのか不明なまま計測している場合が多い。NIRS の信号値変化に及ぼす脳血流以外の影響を定量的に明らかにするために、トレッドミルによる歩行運動を行った場合及び、内言、外言、呼吸停止時の頭部の NIRS 計測を、レーザードップラー血流計測、呼気炭酸ガス計測、パルスオキシメーターによる Hb 酸素飽和度計測と、同時に行った。現在そのデータの解析を行っている。運動時の NIRS 計測の結果については国際誌に投稿中。

「磁気共鳴法による温度解析プログラムの開発および磁気共鳴装置の高性能化」では、新規な 2 次元 CSI プログラムを作成し、比較的高精度で温度計測ができるようにした。また、EPSI による 2 次元での高速データ収集シーケンスをヒトに応用できるようにした。ハード面では、高感度化を目指した新規コイル開発を行った。

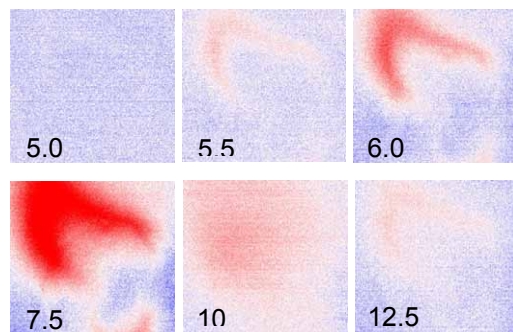


図1. 下肢電気刺激に伴うラット脳表の温度変化。刺激は、5-6 秒の1秒間。温度上昇を示す鎌形の領域は軟膜細動脈と一致する。

「小動物による高度生体機能イメージング技術開発」では、計測技術の検証と理論的・生理学的裏付けを詳細に行い発展させるため、小動物を用いて磁気と光による高度生体機能イメージング技術開発を行う。

H18年度はその開始期にあたり、

(1) 超高磁場(11.7テスラ)磁気共鳴装置を導入し、また、(2) 高時間・空間分解能脳機能光イメージン

グシステムの開発を可能とする研究施設の構築を行った。更に、(3) 上記装置による高感度・高機能分子イメージングを行うための新規プローブ開発も H19 年度より行う予定であり、そのための施設整備も行った(上写真参照)。



3. 研究実施体制

(1)「吉岡」グループ

①研究分担グループ長：吉岡 芳親(岩手医科大学先端医療研究センター 講師)

②研究項目

- ・磁気共鳴法を用いた温度計測法の高性能化・高精度化
- ・脳内温度計測の多次元化
- ・温度を指標とした脳活動の評価

(2)「関」グループ

①研究分担グループ長：関 淳二(国立循環器病センター研究所 室長)

②研究項目

- ・光干渉断層法(OCT)による神経-血流連関反応の定量化及び機序解明
- ・脳賦活時の皮質温度変化の定量化と脳温度イメージング(BTI)の基本原理の確立

(3)「宮内」グループ

①研究分担グループ長：宮内 哲((独)情報通信研究機構未来 ICT 研究センター 研究マネージャー)

②研究項目

- ・マルチモーダル fMRI による生理学的状態の決定と fMRI 計測の定量化
- ・ヒトにおける循環・自律系の変化が NIRS 及び MRS 信号値に及ぼす影響の定量化、及び動物実験による検証

(4)「松田」グループ

①研究分担グループ長：松田 豪 (GE 横河メディカルシステム画像応用技術センター シニアサイエンティスト)

②研究項目

- ・ 3次元温度分布画像計測のための測定シーケンス並びに解析プログラムの開発
- ・ 温度計測高精度化のための装置の高安定化・高感度化

(5)「大澤」グループ

①研究分担グループ長：大澤 五住 (大阪大学大学院生命機能研究科 教授)

②研究項目

- ・ 磁気共鳴法による温度計測の基礎的検討
- ・ 脳活動に伴う脳代謝の定量的評価

4. 研究成果の発表等

(1) 論文発表(原著論文)

- Sase I, Takatsuki A, Seki J, Yanagida T, Seiyama A: Noncontact backscatter-mode near-infrared time-resolved imaging system: preliminary study for functional brain mapping. *Journal of Biomedical Optics* 11: 054006 (1-7), 2006.
- Kawane K, Ohtani M, Miwa K, Kizawa T, Kanbara Y, Yoshioka Y, Yoshikawa H, Nagata S: Chronic polyarthritis caused by mammalian DNA that escapes from degradation in macrophages. *Nature* 443: 998-1002, 2006.
- Kobashi S, Yahata Y, Kan S, Misaki M, Kondo K, Miyauchi S, Hata Y: Fully automated detection of eye movement on sleep based on neural network modeling. *The 2nd International Symposium on Computational Intelligence and Industrial Applications*, 328-333, 2007.
- Tajima G, Shiozaki T, Seiyama A, Mohri T, Kajino K, Yoshiya K, Nakae H, Tasaki O, Ogura H, Kuwagata Y, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H: Mismatch recovery of regional cerebral blood flow and brain temperature during reperfusion after the prolonged brain ischemia in gerbils. *Journal of Trauma* 62: 36-43, 2007.
- Li J-Y, Ueda H, Seiyama A, Seki J, Konaka K, Yanagida T, Sakoda S, Yanagihara T: Ischemic vasoconstriction and tissue energy metabolism during global cerebral ischemia in Gerbils. *Journal of Neurotrauma*, 2007 (in press).

(2) 特許出願

平成 18年度特許出願: 1件 (CREST 研究期間累積件数: 1件)