

「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

大阪大学免疫学フロンティア研究センター・特任教授

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、4つの中心課題を設け研究を遂行してきた。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、脳内温度計測のための受信コイル・解析方法・測定シークエンスの開発を更に進めた。新規受信コイルの S/N の向上により、測定精度を向上させた。単一関心領域での測定では、生理的条件下での各種刺激や負荷時の同時測定を行うことができるようにした。二次元計測でも精度が向上し、まだ時間分解能は良くないが、脳内温度分布の時間変化を画像化できた。二次元高速撮像のためのシークエンス開発では、約 40 秒で一断面測定できるようにした。三次元測定用シークエンスの開発も始めた。

「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の温度変化を高精度に計測可能なシステムを構築し、脳温とともに生理学的パラメータ変化を定量的に測定することにより、脳内温度イメージング法の理論的・生理学的裏付けを行う。0.01 度以下の温度変化の計測が可能なシステムを構築し、ラット下肢電気刺激に伴い、刺激開始 2-3 秒後に脳軟膜細動脈と一致する平均 0.08 度程度の脳表面の温度上昇ピークを観察できた。また、薬剤による脳温変化も観察できるようになった。

「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、fMRI/NIRS という脳血流計測に及ぼす種々の生理学的変化の影響を fMRI/NIRS と生理学的指標との同時計測によって明らかにし、最終的には脳の特定の状態を基底状態として定め、そこからの差分として脳活動を定量的に計測するシステムの開

発を目的としている。そのために fMRI/NIRS と脳波の同時計測システム及び NIRS と呼吸・皮膚の末梢の血流等の同時計測システムを開発し、fMRI/NIRS とこれらの生理学的指標の変動との関連を定量的に計測・解析してきた。これらのシステム開発及び研究で得られた成果を基盤にして、最終的には、吉岡らが開発している MRS による脳内温度計測と脳波及び他の生理学的指標との同時計測により、新たな定量的脳活動計測システムを開発する。

「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し、ファントムや小動物を用いてスペクトロスコーピー、MRI を開始した。小動物では、いくつかの刺激条件下での脳活動の画像化を行った。プローブ開発においては、近赤外分光と磁気共鳴の両方で使用出来る新規プローブを合成した。In vivo での光計測のため、近赤外蛍光を用いることとし、従来のプローブに比し数十倍の高感度プローブを合成できた。マウスを使用したテストでも、良好な近赤外イメージングが可能であったし、MRI でも造影効果がある事を確認した。

2. 研究実施内容

(文中にある参照番号は 4. (1)に対応する)

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ーピー法(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、5つのグループで主たる課題を設け進行している。各グループ共に順調に進行しており、成果を相互に享受し、更に研究を進展させている。

「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、受信コイル、解析手法、測定シークエンス、の更なる性能向上を行った。新規のバタフライ型コイルにより、S/N を向上させる事ができた。単一領域では、6秒毎で比較的安定に脳内温度を測定できている。生理的条件下における、各種刺激による脳内温度変化を計測した。脳内温度は、生理的条件下でも比較的大きな変動を示し、0.5°C程度は容易に変化することが分かった。CSI法を用いた二次元計測でも、脳内温度変化を観測できた。現状の精度の高い2次元計測では、1mLの分解能、計測時間8分であり、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、本研究で構築した赤外線カメラによる温度イメージングシステムは、3.1x3.8 mmの領域を空

間解像度 12 μ m、0.01 度以下の温度変化の計測が可能である。本システムを用いた動物実験により、薬剤による 20 mmHg 程度の血圧上昇に惹起される血流増大に伴い、ラットの脳温は 0.1 度程度上昇した。体血圧が 60 秒程度で元の値に戻るのに対して、脳表温度上昇は 60 秒以上継続した (図 1)。更に、下肢電気刺激に伴うラット大脳皮質 1 次体性感覚野での温度変化を計測したところ、刺激開始から 2-3 秒後に空間的には軟膜細動脈と一致する平均 0.08 度程度の有意な温度上昇ピークが観察された。また、頭蓋骨を可視光で十分観察可能なほど薄く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、頭蓋骨を除いた場合と比較して、ピーク温度上昇は平均 0.06 度程度と小さく空間的にはより広く、時間的には 1 秒程度遅れて観察された (図 2)。

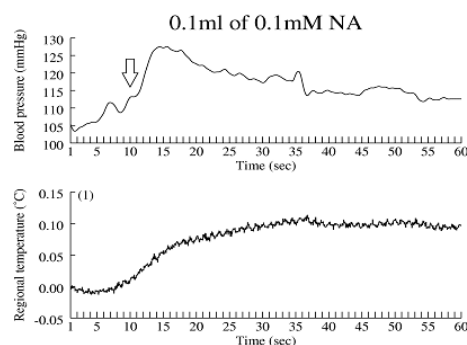


図 1. 薬物投与による血圧及び脳表温度変化

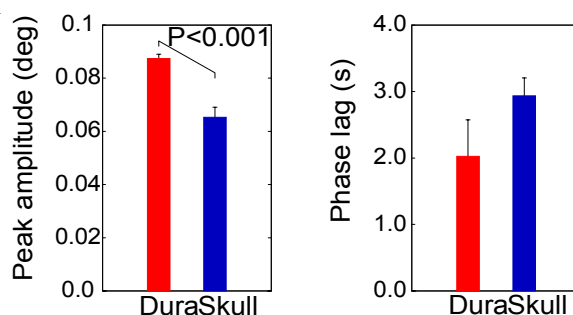


図 2. 頭骨の有無による脳表温度変化の違い。ピーク温度上昇とピーク時間の比較。

「fMRI 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、(1) 従来の fMRI

では、刺激やタスクに伴う一過性の fMRI 信号の変化を計測・解析しているため、本研究課題の目的である fMRI による基底状態の決定、すなわち脳活動水準の tonic な状態の推定には有効ではない。そこで外部から実験的に与えられる刺激や課題に関連した脳活動ではなく、脳の自律的な活動パターンを解明するために、BOLD 信号を直接的に解析する spontaneous BOLD analysis と呼ばれる手法を用いて睡眠中の脳活動を解析した^{1,2,3)}。その結果、REM 睡眠時には視床と、初期の感覚入力および運動発現に関与する大脳皮質領域間でネットワークが構成されているのに対して、NREM 睡眠時には海馬傍回と他の皮質の間で強固なネットワークが形成されていることが明らかになった。これらの結果は、脳活動水準の tonic な状態を測定する上で、spontaneous BOLD analysis が有効であることを示している。また、急速眼球運動時にはいくつかの視覚関連領域が関与しており、異なる役割を果たしていることを明らかにできた⁴⁾。

(2) 昨年度までに構築した脳波と fMRI の同時計測システムを用いて、睡眠時に脳波上に出現する一過性の活動 (ノンレム睡眠時の K 複合) に伴う賦活領域を調べるとともに、BOLD 信号変化に対する自律神経活動 (特に心拍変動) の影響を評価した。K 複合の出現に伴う賦活部位の信号変化は心拍変動と相関し、その領域は睡眠中一貫していた。一方、これら部位において覚醒時には BOLD 信号変化と心拍変動との相関関係は見られなかった。これ

らの結果は、睡眠時に計測される BOLD 信号は、神経活動だけではなく、心拍変動の影響を強く受けることを示唆する。以上の結果から、睡眠時に計測された BOLD 信号に基づく脳活動部位の同定には BOLD 信号に対する心拍変動の影響を考慮する必要がある事、逆に自律神経系の変動が BOLD 信号に及ぼす影響を調べることによ

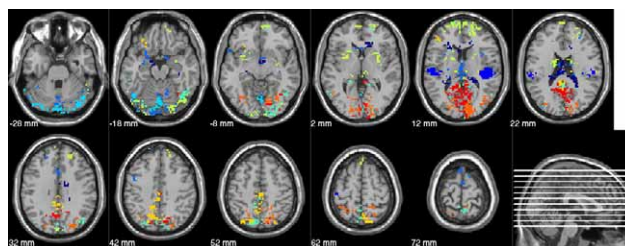


図 3. 脳波のデルタ帯域 (1-3Hz) の増加に伴って BOLD 信号が有意に変動した領域。色は、HDR の形状の違いを示している。

り、覚醒～睡眠時の tonic な脳活動水準の変化を fMRI で推定できる可能性が示唆された。

「NIRS と生理学的指標の同時計測技術の開発による脳活動計測の定量化」では、NIRS による脳活動計測における頭部表面組織由来の信号の影響が大きいことが明らかとなり⁵⁾、詳細にヒトで検討するため、送受光間距離を近接および遠隔の場合での NIRS 計測と血流・Hb 酸素飽和度などの生理指標の同時計測を行い、fMRI での脳活動評価と比較した。その結果、遠隔送受光間距離であっても頭部表面組織由来の信号の影響を大きく受け、NIRS での脳活動評価としては Deoxy Hb が最も適していることがわかった。

「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、2次元 CSI シークエンスの高精度化とともに高速化を行った。また、感度向上を目指し、バタフライ型の新規コイルの開発も行った。一断面 40 秒で測定できる高速 EPSI シークエンスを開発し、ヒトでも測定できることを確認した。また、断面の選択用パルスの最適化並びに関心領域外や脂肪信号の抑制においても最適化を行った。2次元測定を更に3次元化することにも着手した。

「小動物による高度生体機能イメージング技術開発」では、小動物を用いて、計測技術の検証と理論的・生理学的裏付けを詳細に行うため⁶⁾、小動物用超高磁場磁気共鳴装置や近赤外光を用いた動物実験を行い、また、磁気共鳴信号や赤外光に新たな情報を付加できる機能計測用高感度プローブの開発も行う。小動物を用いた非侵襲的高解像度解析を開始し、また、脳虚血再環流時の脳内温度維持機構について検討した⁷⁾。高機能プローブの開発では、光学計測と MRI で利用できるデュアルモードプローブを合成した。図 4 は近赤外領域に蛍光を持つ物質を核にして外側に MRI の造影剤を付荷したデュアルモードプローブのデザインである。マウスを用いた場合にも良好に近赤外光のイメージングが可能であったし、MRI でも造影効果があることを確認できた。

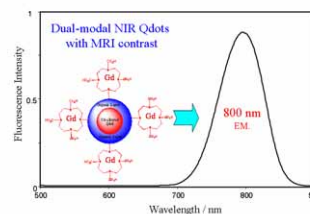


図 4. マルチモードプローブ

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 (大阪大学、特任教授)

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 (情報通信研究機構、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、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、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)

- 1) Kobashi S, Yahata Y, Kan S, Misaki M, Koike T, Kondo K, Miyauchi S, Hata Y: Eye Position Estimation During Sleep Using Infrared Video in Functional MRI. *Journal of Advanced Computational Intelligence and Intelligent*. 12(1): 32-40, 2007.
- 2) Yahata Y, Kobashi S, Kan S, Misaki M, Kondo K, Miyauchi S, Hata Y: Training Artificial Neural Network using MR images for Visual Axes Estimation during Sleep. *IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering-CME2007*, 2007.
- 3) Yahata Y, Kobashi S, Kan S, Misaki M, Kondo K, Miyauchi S, Hata Y: Estimation of Visual Axis during Sleep by Analyzing Infrared Video using Artificial Neural Network. *IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering-CME2007*, 2007.
- 4) Kan S, Misaki M, Koike T, Miyauchi S: Different modulation of medial superior temporal activity across saccades: a functional magnetic resonance imaging study. *NeuroReport*, 19(2): 133-137, 2008.
- 5) Kohno S, Miyai I, Seiyama A, Oda I, Ishikawa A, Tsuneyoshi S, Amita T, Shimizu K: Removal of the skin blood flow artifact in functional near-infrared spectroscopic imaging data through independent component analysis. *Journal Biomedical Optics* 12, 062111, 2007.
- 6) Sasaki K, Ohzawa I: Internal spatial organization of receptive fields of complex cells in the early visual cortex. *J Neurophysiol* 98: 1194-1212, 2007.
- 7) Tajima G, Shiozaki T, Seiyama A, Mohri T, Kajino 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 prolonged brain ischemia in gerbils. *J Trauma*, 62(1): 36-43, discussion 43, 2007.

(2) 特許出願

平成 19 年度 国内特許出願件数:0 件(CREST 研究期間累積件数:1 件)