

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名:次世代無侵襲・定量的脳機能イメージング法の開発
2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名(研究機関名・職名(研究参加期間終了時点)):

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)

主たる共同研究者

関 淳二((独)国立循環器病研究センター研究所・室長)

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)

松田 豪((株)GEヘルスケア・ジャパン画像応用技術センター・シニアサイエンティスト)

大澤 五住(大阪大学大学院生命機能研究科・教授)

精山 明敏(京都大学大学院医学研究科・教授)

小笠原 邦昭(岩手医科大学医学部・教授)

3. 研究実施概要

脳機能計測法の進歩により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、いまだにヒトの脳活動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。本研究では、脳波、心電図などの脳の状態や体全体の生理学的状態を知ることができる生理学的手法と、非侵襲での定量化が期待される磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS:温度・代謝)、機能的磁気共鳴画像法(fMRI)、近赤外分光法(NIRS)の同時計測法を確立し、次世代無侵襲・定量的脳機能イメージング法を目指し、4つの中心課題を設け研究を推進した。研究の進展に伴い、臨床応用の可能性も検討した。

(1)「高精度脳温計測技術開発」では、脳活動を定量的に評価できる可能性のある脳の温度に注目した。装置の安定性と新規受信コイルのS/Nの向上により、脳内温度測定の精度並びに時間分解能を向上させ、単一領域を対象にした場合、6秒毎の継続した測定が可能となり、溶液ファントムでは温度測定の標準偏差が 0.028°C であり、ヒトの脳では 0.064°C までにすることができた。運動負荷や飲水、日常的な口腔内刺激や発熱時の脳内温度のダイナミックな変動を検出できるまでになってきた。まだいくつかの仮定が必要であるが、運動負荷における脳の消費エネルギーを見積もることができた。臨床応用として、脳内温度を指標とすることで、脳血管障害による慢性脳虚血の脳酸素代謝量低下および脳酸素摂取率上昇を高い精度で知ることができ、さらに、頸動脈狭窄症に対する頸動脈内膜剥離術の術後合併症である過灌流の発生を、高い精度で術前に予知することも分かった。今まではPETやSPECTといった造影剤を用いた検査でなければ知り得なかった手術適応や術後予測に活用でき、スクリーニングに十分活用できることが分かった。脳内温度の二次元計測でも精度が向上し、温度分布の時間変化を画像化できた。二次元では高速撮像シークエンスを新規に開発し、約40秒で脳温度画像を取得できるようにした。

(2)「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、脳内温度イメージング法の理論的・生理学的裏付けを行った。血流に影響されない条件下で、脳活動と脳温度変化を対応させた。

(3)「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、①脳波・筋電図・眼電図及び心電図や呼吸など神経生理学的指標を時間的に同期して記録・解析できるようにし、マルチモーダルfMRI計測システムの構築を行った。この計測・解析システムは、覚醒～睡眠時の神経活動に伴う脳賦活部位をfMRIで正確に同定できるシステムとして国内外の研究機関の関心を集めている。

このシステムを用いて②覚醒レベルの変動に伴う自発性脳活動ネットワークの変化を調べ、覚醒・浅いNREM睡眠・深いNREM睡眠・REM睡眠における自発性脳活動ネットワークの特性を明らかにした。③fMRI信号には自律神経活動の影響が重畳しており、この同時計測システムにより、心電図(心拍)・呼吸の影響を明らかにすることができた。これらの影響を除去したfMRI信号の抽出が可能となり、詳細にfMRIを評価できるようになるとともに、今までは難しかった脳幹部の活動の評価ができるようになった。

(4)「高度生体機能イメージング技術開発」では、動物を用いて新規機能イメージング法の開発を行うと共に、電極・熱電対・血流計を束ねたマイクロプローブによる同時計測も行えるようにし、脳機能計測の理論的・生理学

的裏付けを行った。脳活動量と温度上昇量がほぼ対応していることを示すことができた。また細胞レベルでの超高感度・高機能撮像のための高感度プローブや機能・分子イメージング用プローブを開発した。in vivo での磁気共鳴イメージングと近赤外イメージングのデュアルイメージングのための高感度プローブを合成できた。

4. 事後評価結果

4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果(論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む)

機能的磁気共鳴画像法 fMRI や近赤外分光法 NIRS を中心に多くの研究がなされ、高い評価に値する技術が開発された。元来ハードルの高い脳温度測定については、時間分解能を大きく向上させるなどかなりの技術展開を示し、MRI による脳温度のイメージングを進捗させた。局所温度を決める代謝と血流のバランスの問題が未だ解明に至っていないが、動物実験で得られた血流に関する情報を用いることで、脳内温度の変化から脳活動量に関する情報を得ることができ、機能と結びつける努力がなされ、有用な情報が得られた。脳温度測定技術改善の成果として、温度マッピングの医療への応用の可能性が検討された。脳血管障害患者では、手術適応や術後予測のパラメーターと良く相関し、スクリーニングにも十分使えることが示され、臨床応用への道が開けつつある。マルチモーダル測定の研究では、ヒトの覚醒状態を明確にしながらの脳機能イメージングが可能となり、脳の覚醒レベルと脳内ネットワークを結びつけることができ、脳の活動レベルを評価できる可能性が示されており、優れた成果である。機能評価のための光・磁気デュアルプローブを開発し、動物実験において、近赤外イメージングおよび MRI での造影効果があることが示された。また、画像処理においては、画像特徴抽出技術が開発され、詳細な画像の評価に寄与できることが示された。しかし、最終目標である次世代無侵襲・定量的脳機能イメージングの開発に対して、研究期間内で確信的な成果が得られるまでには至らなかった。

国際学術誌へ数多くの論文発表があり、国際会議や国内会議での講演や発表も数多い。特許の国内出願 3 件、海外出願 2 件は多くはないがそれなりに評価できる数である。実用化に向けた技術の活用も着実に実施されている。

4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

MRI による非侵襲的脳温度イメージングは基礎医学のみならず臨床医学分野でも重要だと思われるが、生理学・病理学的に意味のある精度レベルでの測定には技術的困難を伴い世界的にも難しいテーマであった。ヒトの脳の温度は、一般的には一定に維持されているような印象があるが、健常人で脳の深部の温度がどの程度変動するかは、殆ど分かっていなかった。本研究チームにより、精度と共に、徐々に時・空間分解能が上昇し、日常的な条件下での、運動負荷、飲水、口腔刺激といった場合でも、脳温がダイナミックに動いていることが明らかになった。検出・計測温度精度はさらに上げられると期待できるので、機会さえ与えられれば、生命現象のいくつかを脳内温度分布のダイナミクスを通して捕らえることも可能と思われる。医学・生理学への貢献が大きいと期待される独創的研究である。

MRI によって計測される脳内温度は、脳神経外科での臨床応用が検討され、高齢化社会でとりわけ問題となる脳血管障害の安全スクリーニング法として使用できる成果が出されており、活用が期待される。磁気共鳴装置を用いなければならないが、神経内分泌系の中枢でもある脳内温度の測定は重要であり、相対的または経時的解析を行うことにより種々の臨床に応用することが可能であり、生理学領域や脳神経外科領域での注目度が高い。既にいくつかの臨床研究や企業での研究にも応用されてきており、社会的・医学的なインパクトは大きい。

fMRI と脳波などの生理機能の同時測定は従来の計測では解析できなかった複雑な脳機能を画像解析可能にしたものであり、今後、脳の複雑なネットワークの解析検討に用いることができ、大いに期待できる研究成果である。

多数のグループで、多数の研究者が参加し多数の項目の研究が遂行された。それぞれ学問分野の異なった立場や産官学の異なった立場から一つのテーマについて研究が積み上げられたことは有意義であった。とりわけ脳温計測の高性能化には、産学の連携が不可欠であった。研究進捗に対応し、グループの分割併合が行われ、進捗に寄与した。

最終目標である次世代 fMRI 開発に対しては、研究はまだ途上にあるが、個々の技術についてその科学的レベルは非常に高く、また、測定法に新たな発展を遂げた。国内外からそれら結果の利用への関心がこれから高まっていくと思われる。

個体を対象としたイメージング技術や機器は、諸外国に比べ資金的支援が少ないことや人材減少により、開発・研究・産業など外国へ依存しなければならないような不利な状況に追い込まれている。この中で本

CREST チームは、産学官の連携の下、生体イメージングのハード・ソフト両面での技術開発を行ってきたが、更なる発展のために、この状況を打破し広範な支援の強化が必要とされている。

4-3. 総合的評価

主題であった脳温度測定を非侵襲脳機能測定法として確立するまでには至っていないが、測定法の改善はかなりなされ、生理的条件下でも脳内温度のダイナミックな変動が検出できるようになってきており、期待が持てる。脳血管障害による温度異常性を検出できているし、臨床応用や企業での活用も始まっており、社会的なインパクトも期待される。脳温度測定は、国際的にも非常に難しい計測として避けている手法ではあるが、脳温度は生理学的にも病理学的にも重要な基盤量であり、更なる研究開発が必要である。多くの技術開発や基礎研究が行われたが、今後個々の技術が更に進歩することでさらに研究が進むことが期待される。また個々の技術、研究の中から、良い方法は広く普遍化されるよう願うとともに、課題の残されている研究は一層改良されて、実用化されるよう期待します。最終目標である次世代無侵襲・定量的脳機能イメージングは、生命現象の解明にとって魅力あるテーマであり、CREST 研究の連携をさらに発展させ、研究を進めてほしい。