

脳機能画像 (fMRI) の賦活領域の意味するもの： 安静時脳機能画像と測定・処理系の話

洛和ヴァイリオス・明治国際医療大学

田中 忠蔵

明治国際医療大学 脳神経外科学

樋口 敏宏

明治国際医療大学 医療情報学

村瀬 智一・河合 裕子・梅田 雅宏

生理学研究所 大脳皮質機能研究系 心理生理学研究部門

福永 雅喜

【要旨】

脳機能画像 (fMRI) は脳の機能解析に欠かせないツールになっている。課題遂行型fMRIは、ある課題を遂行する脳領域の賦活が比較的簡単に、かつ非侵襲的に検討することが可能であり、脳機能研究に大きな前進をもたらした。例えば単純計算の課題では頭頂連合野を中心に広い範囲で賦活領域が観察され、手指対向運動と比べても大きな領域が賦活される。ここで、賦活領域の大きさが、いわゆる良く脳を使っている、と言えるのか否かは難問ではある。一方、最近のトピックスは安静時にリラックスした状態でfMRIの測定が行われ、DMN (default mode network: デフォルトモードネットワーク) と呼ばれる安静時に賦活がみられる脳領域が確認された。加えて、この同じデータから、運動関連ネットワークや感覚関連ネットワークなどさまざまなネットワークが解析できることが報告されている。この賦活されたネットワークと疾患についての報告も多数なされていて、とりわけDMNの活動はプレ認知症の段階で賦活活動の減弱が報告され、臨床応用への展開も期待されている。これらfMRIの現状とその問題点について概説する。

Key words : fMRI、脳賦活、課題遂行型fMRI、安静時fMRI、認知症

【はじめに】

近年、fMRI (functional magnetic resonance imaging: 脳機能画像) は脳の機能解析の検討に欠かせないツールになっている。fMRIの導入時から行われている課題遂行型fMRIは、ある課題、例えば右手指の対抗運動、を行うと左感覚運動野 (sensorimotor cortex) を中心に賦活領域が観察され、脳に直接電気刺激を行ったペンフィールドの大脳皮質の機能図を侵襲なしに確認できるようになった。課題遂行型fMRIは、非侵襲的な脳機能研究の幕開けとなり、大脳生理学的な研究になくてはならないものになって

きた。一方では睡眠時に賦活課題なしのfMRI方法が試みられ、この場合、左右対称の大脳皮質が複数箇所に渡って賦活されることが報告された¹⁾。一方、賦活課題を行うものの、賦活課題ではなくて賦活していない安静時の期間に着目したfMRI解析が行われた。この報告では、大脳半球の内側 (大脳縦列) 面にある頭頂葉内側面、前頭葉内側面をはじめとして後部帯状回、頭頂-側頭接合部、前頭葉背外側部、側頭極、海馬・側頭葉内側面などが賦活されるとされ、これらの領域を安静時においても活動する脳領域と言う意味からデフォルトモードネットワーク (DMN) と呼

ばれている²⁾。最近の報告では、認知症ではこのDMNの賦活が早い時期から減弱するのではないかとされ大変注目されている。筆者らは、fMRIによる脳機能研究に国内では最も早くから取り組んでいる。ここでは、その成果の一端から脳機能画像をめぐる問題点などについて概説する。

【fMRIの撮像とその注意点】

fMRIの撮像には、エコープラナー画像法（echo planar imaging：EPI）と呼ばれる非常に高速な撮像法が用いられる。臨床的には、拡散強調画像のパルスシーケンスとして使われ、水分子の拡散を画像化できる唯一の方法と知られている。拡散強調画像は急性期脳梗塞病変を検出できるため脳卒中急性期の診断になくてはならない方法となっている。一方、EPI法の欠点として空気などが近接する構造では綺麗な画像にならないことや、画素数が少ない欠点がある（図1）。前者の特徴は、副鼻腔などの空気の含有する組織の近くにある脳領域（頭蓋底部・脳幹部や前頭部など）の描写には適さず（図1の➡部）、後者は臨床画像が512×512の画素数（少なくとも256×256画素数以上）で構成されるのに対して、EPIでは、128×128の画素数がほぼ最大で、64×64の画素数が普通に用いられている。さらに、測定時に大きな音が発生し、イヤホンや耳栓をつけることが前提となる。もちろん、測定時に頭・体に動きが生じるとボヤけた画像となり信頼性に問題を生じ、一定の動きならばあたかも脳賦活が生じたようなアーチファクトとなる場合がある。

fMRIの原理は、Ogawaらの報告によるBOLD（Blood Oxygenation Level Dependency）効果による³⁾。脳賦活前の画像に対して、脳賦活中では賦活領域の脳血流量が増加する。この脳血流量の増加は、賦活前に比べて20～30%以上増えるが、ここで消費される組織酸素消費量の増加はおよそ5%程度までである⁴⁾。したがって、酸素消費に伴う血中還元ヘモグロビン量は、血流量の増加で増える酸化ヘモグロビンに比べて極めて少なくなる。ところで、還元ヘモグロビンは血液のMRI信号を低下させる。賦活前に比べて賦活中は賦活領域の還元ヘモグロビンが低下することにより賦活前に比べて賦活中のMRIの信号強度が大きくなる。この信号変化の差が大きく観察できるのがEPI画像であり、とりわけグラディエントエコー（Gradient echo：GE）EPI法と呼ばれている磁化率の信号変化の観察に最も適している撮像法が用いられる。一方、前述した拡散強調画像は構造をより描出しやすいスピンエコー（Spin echo：SE）EPI画像が用いられている。fMRI画像とされる画像は、従って通常臨床でも使われているT1強調画像に、多数のGE-EPI画像を基に統計学的処理を行い、有意な血流増加が見られた部分のみを重ね合わせた画像である。言ってみれば、相当に粗い（画素数が少ない）画像を統計処理し、得られた有意な領域を通常のMRI画像に位置合わせを行い、重ね合わせて表示している。あたかも、MRI画像そのもので詳細な機能画像が出来ているように見えるが、実際は比較的空間分解能の粗い画像であることも忘れてはならない。

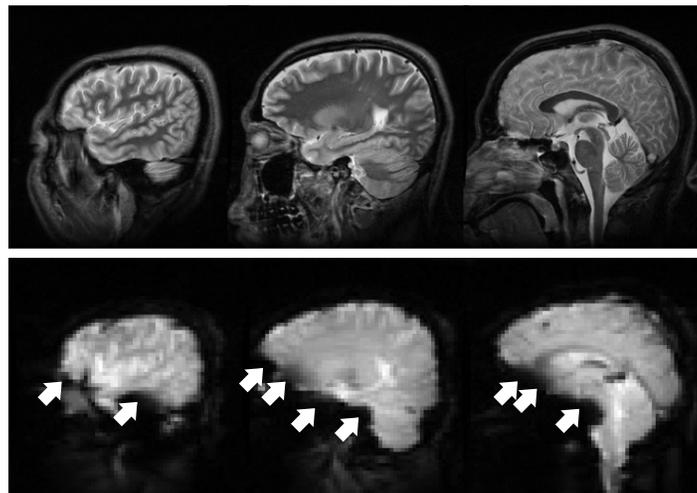


図1 磁化率変化によるアーチファクト（3.0T-MRI）
fMRI測定のパルスシーケンスの特徴

臨床用3T-MRI（Siemens社製）に標準頭部コイルを使用。上図は臨床で使われている、T2強調画像のパルスシーケンスによるで、脳組織と軟部組織の描出は良好。一方、下図はEPIによる画像で、画素が粗い、副鼻腔や中耳に接した脳組織に信号欠損が生じている（➡）。従って、これらの部位に生じた変化をfMRIで検討する際には、充分に気をつけなければならない。

【課題遂行型fMRI】

① スポンジ擦過課題：

右手掌をスポンジ（家庭用食器洗い）で一定のリズムで擦過すると、感覚刺激が繰り返し入力され、この刺激で脳血流量の増加した部分が賦活領域としてみられる（図2）。感覚刺激の入力が、刺激同側の小脳、対側の視床、両側の2次感覚野、対側の1次体性感覚野を中心に感覚運動野（fMRIでは1次運動野と1次体性感覚野が切れ目なく賦活されることが多いのでこのように呼ばれる）、さらには前運動野や腹側前帯状皮質・後部帯状皮質など感覚処理系の脳皮質の賦活を観察できる。この図は3T臨床用MRIを用いているが、感覚処理に係わる脳部位が著しく賦活されていることがわかる。

② 計算課題：

単純な九九や足し算を用いることができる。プロジェク

ターでMRI内の被験者に見えるように計算式を投影する。2+3=5、7+6=12と投影し、間違っていたら、ボタンを押しで知らせる仕組みにして、被験者が計算していることを確認する。比較的単純な計算問題でも、頭頂連合野などを中心に広範囲の脳賦活が確認される（図3）。この場合、比較的計算でなく記憶に依存すると考えられる九九課題と足し算課題の差を検討した。図3では、九九の場合にのみ左後側頭葉の一部に賦活領域がみられ（→）、その他の部位は強度の違いがあるもののほぼ同じ部位が賦活されていた。このように、得られた結果をどのような差異として理解することが出来るのかについても難しい問題をはらんでいる。九九と簡単な足し算はほぼ同じと考えるのか、もっと細かく違いを追求できるのか、違いを追求できる方法があるのかなど、悩ましい問題を残している。ところで、この課題と言語想起・複合課題には臨床用1.5テスラMRIを使用した。

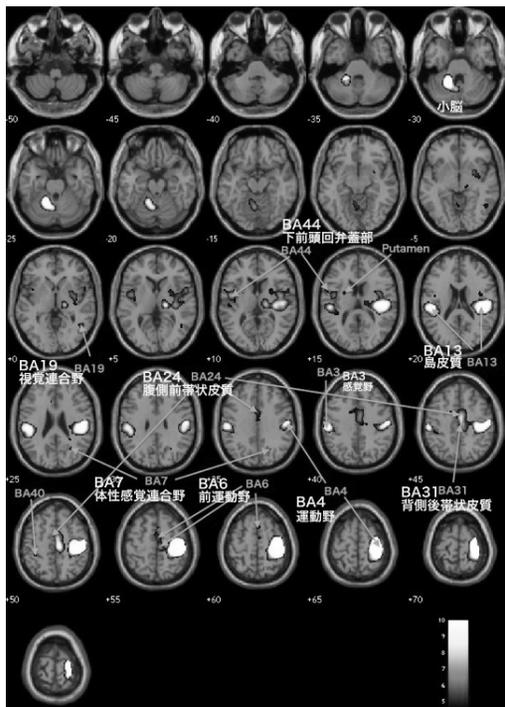


図2 左手掌のスポンジ擦過刺激

臨床用3T-MRI（Siemens社製）に標準頭部コイルを使用。スポンジは台所の洗浄用で、ゆっくり手掌を1方向に擦過した。対象は、慢性腰痛ボランティア11名。図の上部より、左小脳、被殻部は右に大きい賦活、下前頭回弁蓋部は右に大きい、右視床、島皮質は右に大きい賦活領域、腹側前帯状回と背側後帯状回、右の前運動野・運動野・感覚野などに著名な賦活領域がみられた。これらの部位は、手掌刺激のfMRIの以前の報告と矛盾しない。

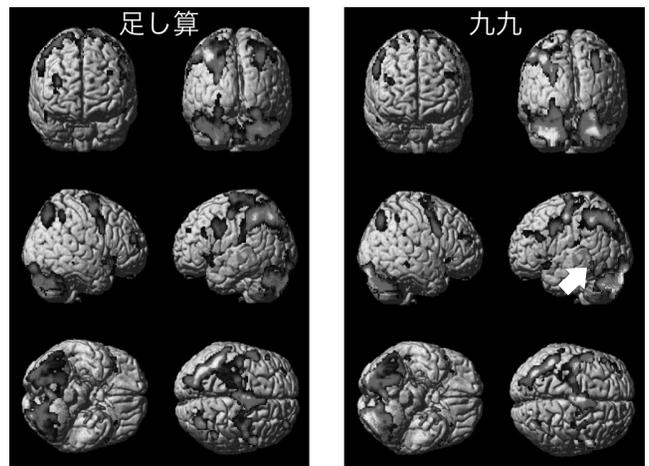


図3 計算課題のfMRI

臨床用1.5T-MRI（GE社製）に標準頭部コイルを使用。左図は一桁の足し算の課題。右図はかけ算で、特に九九の課題。九九は計算と記憶の要素が含まれる。表示は3次的に処理した脳表に賦活部位を示している。九九では小脳の賦活が大きい、ほぼ両者同じ領域が賦活されている。矢印（→）は、左後側頭葉の一部に九九課題のみに賦活が見られた。視覚記憶に関係している可能性がある。

③ 言語想起課題：

テープで、「あ」と言えば、「あ」が最初の言葉を次々思い浮かべるように指示する、「あひる、あさがお、あかとんぼ、…」など。この課題は、被験者の優位脳半球を調べることが出来る。ただし、失語症などを伴っていると、言語想起できないので、有病者には用いることが困難な課題であ

る(図4)。この2例では、賦活された領域が少し異なっている。特に右図では左右共に賦活領域が認められる。左利きや女性でこのパターンが多いと言われている。この例では、左前頭葉のブローカ中枢付近の賦活程度が一番大きく、左が有意半球であると見なせる。通常は①、②のようにグループで同じ課題を行い群間検定で賦活領域を観察する方法が中心であるが、このように個人の賦活変化を観察することも可能であり、④の複合課題においても1人1人それぞれの視覚野の賦活処理を行って図にしている。

④視覚複合課題：

視覚野の研究は古くから盛んに行われていて、V1、V2…などとよばれる視覚中枢の機能マッピングが知られている。fMRIによる視覚課題はプロジェクターで視点を中心に固定して、視標を経時的に徐々に動かし、刺激視標の位置の時間経過を基準に脳賦活領域を求めることができる。個々人の詳細な脳の3次元画像を撮影し、この視標の時間経過による脳賦活マッピングを行うと、視覚野の機能マップが一人ひとりの脳地図として作製することが出来る(図5)。左A図は同心円状に視覚中枢が広がっていることを示してい

る。鳥距溝(CaS)を中心に黒枠内で示した同心円状に広がっていく視標の位置の変化の刺激方法である。中心が赤色で視野の外側に行くにしたがって色の変化がそのまま視覚中枢の部位の変化となっている。右B図では1次視覚中枢が視標とは上下逆に分布して(V1d)いて、2次視覚中枢はさらに逆転して分布していること(V2d)が目瞭然である。このデータは、京都大学人間・環境学研究所の山本洋紀先生らとの共同研究による⁵⁾。

以上のように、課題遂行型fMRIにより、比較的単純な課題が賦活課題と賦活領域が1対1で対応することがわかる。運動を行う、計算を行う、何かを思い出すなど、さまざまな比較的単純な課題が、比較的大きな範囲の脳領域の賦活を伴う。計算課題のような単純な課題が、大脳の連合野を大きく賦活することがfMRIで確認されるようになった。脳を使う、脳賦活がみられると考えると、脳機能画像の研究の積み重ねが単純計算や運動や感覚刺激を認知症予防に活用する考え方の根拠の一つになっていると考えられる。さらに進んで、認知症との関連からは次に述べる安静時fMRIがプレ認知症の診断に応用できるのではないかと注目されている。

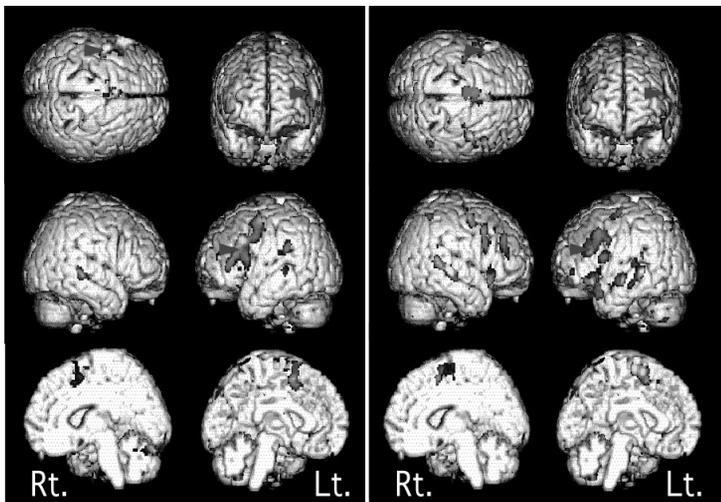


図4 fMRI：Word generation (単語語想起)
単語想起課題のfMRI

臨床用1.5T-MRI (GE社製) に標準頭部コイルを使用。マイクより、「か」で始まる単語をできるだけ多く思い浮かべるように指示した。2秒ごとに次の言葉を指示し、安静時は何も指示しない状態となる。その結果、左前頭葉弁蓋部に強い賦活領域が認められ、これがいわゆる運動言語中枢(ブローカ野)と見なされる(矢印頭)。明かな左図に比べ右図では左右に賦活見られるが、一番明瞭な部分がブローカ野と考えられた。

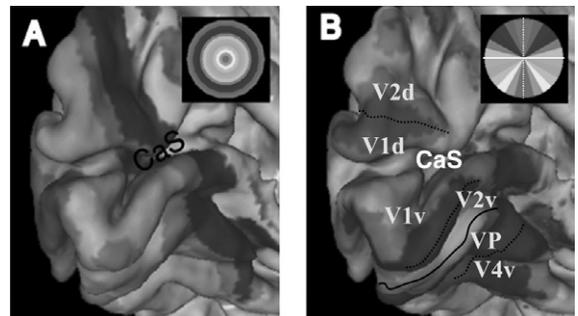


図5 視野角の位置と偏心度のfMRIによるマッピング

臨床用1.5T-MRI (GE社製) に標準頭部コイルを使用。A図は黒枠に視覚刺激を示している。刺激時には時間的に中心から拡大するように色の輪が動いていく、その経時変化で信号を処理すると、鳥距溝の上下に一次視覚野が見られ、この部に同心円的に中心から外側へと見える部位が分布している。B図では、黒枠の刺激図で、角色に対応する三角形が徐々に場所を変える場所の変化を色の変化で置き換えている。鳥距溝の上下で一次視覚中枢が視野と反転してみられ、2次中枢ではさらに反転して分布していることが分かる。

【安静時fMRI (resting state fMRI ; rs fMRI) と default mode network (DMN)】

課題遂行による賦活領域の研究のなかで、賦活とは逆に血流量が低下していると見なされる領域の報告が見られるようになった。次いで、この現象を巧みに検証した報告がなされた。それによると、賦活課題を行っているときにむしろ脳血流量が低下している一定の領域が、賦活領域とは別の領域として観察された⁶⁾。この領域が頭頂葉内側部、前頭葉内側部、下側頭回・側頭極、側頭頭頂接合部などで、この現象が脱賦活 (deactivation) と呼ばれている。さらに、賦活課題で課題を行っていない課題オフ時 (= 安静時) に脳血流量の増加すると考えられる領域が観察された。安静時に脳血流量が増加する、つまり安静時に脳活動が増加する領域がみられた。頭頂葉内側面、前頭葉内側面、後部帯状回、脳梁膨大周辺領域、頭頂側頭接合部、前頭葉背外側部、側頭極、海馬・側頭葉内側面などである。これらの領域が Default Mode Network (DMN) と呼ばれる領域である。

また、Biswellらは安静時の脳活動を検討した際に、一側運動野の領域のMRI信号の時間的な推移を統計的に処理すると、運動に関連する領域である一次運動野、運動前野、補足運動野などが左右対称的に有意に変化することを認め、このような領域を運動関連ネットワークとして報告した⁷⁾。これらの領域は左右対称であることを除くと、指のタッピングの運動課題に伴う課題遂行型fMRIで見られる運動関連皮質領域と一致する。この運動関連領域にみられる脳活動領域をBiswellらはfunctional connectivity (機能結合) と呼

び、運動関連領域のネットワークとして初めて検出した⁷⁾。ところで、課題遂行型の脳血流量変化は、賦活と安静を交互に行うために解析は比較的容易である。脳賦活課題オンオフの切りかえを関数にして、どれだけフィティングするかについて統計処理を行う。一方、安静時脳賦活画像 (asfMRI) では、多変量の解析手法の一つである独立成分分析法 (Independent component analysis : ICA) と呼ばれる手法が頻用されている。この手法の医学応用は、妊娠母体の胎児の心電図を分離する手法として開発された。母体の心電図に比べて非常に微弱な胎児の心電図を抽出する、とくに多胎児の場合や切迫した状況で個々の胎児の心電図を抽出する方法である。このように雑音のなかから微弱で一定の周期性のある信号を検出できる解析方法が安静時の局所脳血流量変化の検討に応用されている⁸⁾。その結果その後、安静時に活動する様々なネットワークが報告されている。運動野・前運動野・補足運動野などを含む運動関連ネットワーク、一次・二次体性感覚野や帯状回を含む痛み関連ネットワーク、視覚関連ネットワーク、聴覚関連ネットワークなどである。

筆者らが検討した慢性腰痛のボランティアのグループ解析で得られた安静時のDMNの一例を図6に示した。この図6では、DMNとして認められるとされている海馬・側頭葉内側面に賦活領域が見られなかったが、それ以外の領域は左右対称的に有意に賦活されている。この検出されなかった領域が、前述したEPI画像の信号が減弱していた領域 (図1) に相当すると考えられ対策が必要な部位である。この例では、慢

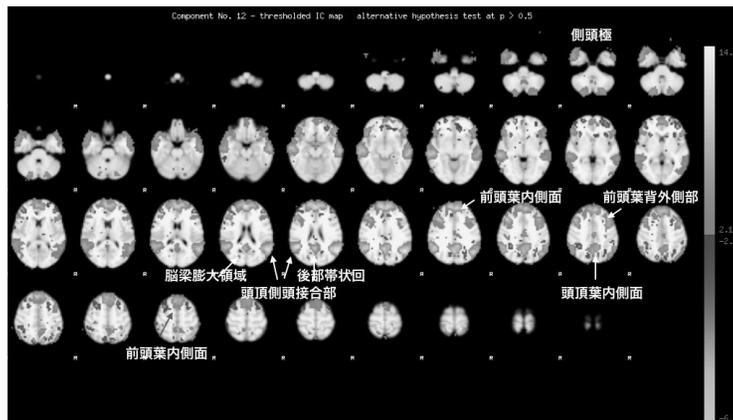


図6 安静時fMRIによるDefault mode network (DMN)

臨床用3T-MRI (Siemens社製) に32チャンネル頭部コイル使用。慢性腰痛有するボランティア11名のグループ解析。この場合、DMNとされている、海馬・側頭葉内側面に賦活が見られなかったが、それ以外の領域は認められる。安静時fMRIでは、この図のように、およそ左右対称に領域が賦活されるようにみられる。

性腰痛の治療前後の変化をDMNや痛み関連ネットワークの領域の賦活の変化として検討したが、有意差が検出できなかった。しかし、痛みにより、このようなネットワークが変化する報告や⁹⁾、統合失調症におけるネットワーク変化やうつ病、さらにはパーキンソン病における変化を検討した報告などがみられる。また、認知症において、PETなどでアミロイド沈着が確認されるが、いまだアルツハイマー型認知症を発症していない時期に安静時脳機能画像において、しかもアミロイド沈着が進んでいる部位がDMNの領域と重なっていた、このネットワークの活動が低下する報告がなされた¹⁰⁾。また、DMNの前部・後部帯状皮質と、海馬・嗅内皮質とのネットワーク相関が乏しいなどの報告も見られる。またMCI (Mild cognitive impairment : 軽度認知障害) では、DMNと注意関連ネットワークの活動量の減少、後部帯状回と海馬間の機能的な結合の欠如が見られる報告や、ADでは、DMNの機能異常が認知機能異常と相関する報告などが見られている^{11) 12)}。さらには、DMNの内部の活動相関関係とDMNの経時的な活動変化からAD発症以前に発症可能性を指摘できる報告などがみられており、rs fMRIによる機能的な診断の可能性も指摘、期待されている¹³⁾。

【まとめ】

改題遂行型の脳機能画像による脳機能の解析は大脳生理学の領域でさまざまな成果をもたらした。現在では、安静時脳機能画像へと発展し、多くの報告がなされている。ただし、この安静時の脳賦活ネットワーク解析にはまだ異論もみられ、完全に研究者のコンセンサスが得られているとまでは言えないことも知っておく必要がある。特に、どのような変化をが捕らえられて、どのような方法で比較検討するのか、など未解明な部分も大きく、様々な解析手法が試みられている段階であるともいえる。今後、さらに検討が積み重ねられて、複雑であろう脳機能をネットワークとして、或いは機能結合として扱うことができるようになることが期待される。

【参考文献】

- 1) Fukunaga M, et al : Large-amplitude, spatially correlated fluctuations in BOLD fMRI signals during extended rest and early sleep stages. *Magn Reson Imaging*. 2006 24 : 979-92. 2006.
- 2) Raichle ME, et al : A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 16 : 98 : 676-82. 2001.
- 3) Ogawa S, et al : Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 87 : 9868-9872, 1990.
- 4) Fox PT, et al : Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate cortex, demonstrated by positron emission tomography. *J Neurophysiol*. 51 : 1109-20, 1984.
- 5) Yamamoto, et al : Large- and small-scale functional organization of visual field representation in the human visual cortex. in *Visual Cortex : New Research*, Nova Science publisher pp195-226, 2008.
- 6) Raichle ME, et al : A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 98 : 676-82. 2001.
- 7) Biswal B, et al : Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*. 34 : 537-41. 1995.
- 8) Beckmann CF, et al : Investigations into resting, state connectivity using independent component analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences* 360 (1457) : 1001-1013, 2005.
- 9) Mantini D, et al : Noxious somatosensory stimulation affects the default mode of brain function: evidence from functional MR imaging. *Radiology* : 253 : 797-804, 2009.
- 10) Sperling RA, et al : Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron* 63 : 178-188, 2009
- 11) Greicius MD, et al : Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging : evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 : 4637-4642, 2004.
- 12) Sorg C, et al : Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 104 : 18760-18765, 2007.
- 13) Koch W, et al : Diagnostic power of default mode network resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 33 : 466-478, 2012.