

## 6 先端的脳機能計測技術

### 6 *Advanced Measuring Technique of Brain Function*

#### 6-1 MRI を用いた脳計測手法の改善及び新規計測手法の研究開発

##### 6-1 *Development and Improvement of Neuroimaging Method using Magnetic Resonance Imaging*

竹村浩昌 松岡雄一郎 Choi Uksu 黄田育宏

Hiromasa TAKEMURA, Yuichiro MATSUOKA, Uksu CHOI, and Ikuhiro KIDA

脳情報通信融合センター (CiNet) は、ヒトの情報処理中枢である脳における「少ないエネルギー消費での効率的な情報処理」と「膨大な情報量の伝達機構」を学び、その知見を新しい情報通信技術やコミュニケーション技術に生かす試みを行っている。そのために、大型機器として磁気共鳴 (Magnetic Resonance、以下 MR) 装置 (7 テスラ 1 台、3 テスラ 3 台) を導入し、人間の脳機能と脳構造を理解するための基礎研究及び応用研究を推進している。脳機能解析研究室の我々のグループでは、脳機能計測基盤領域の研究開発を担当している。具体的には、MR イメージング (MR Imaging、以下 MRI) の計測から得られるデータの質を向上させるため、脳機能撮像法の改善、構造画像分析技術の開発や高性能コイルの開発を行い、脳機能・構造解析への応用研究を進めている。本稿では、それらの取組について紹介する。

Center for Information and Neural Networks (CiNet) aims to clarify the mechanism of efficient information processing with low energy cost and massive amount of information transfer in the human brain, and to apply their findings for future information and communication technology. CiNet pursues basic and applied research on the human brain function and structure by hosting magnetic resonance (MR) system (one 7T and three 3T scanners). Our group in Brain function analysis and imaging laboratory has been developing in novel neuroimaging techniques, brain structural analysis, and radio frequency coil of high performance to improve the MR image quality and has been exploring to elucidate brain function and structure by MR imaging. This article introduces our recent achievements.

### 1 7 テスラ MR 装置の利活用

静磁場強度の上昇により、MRI の信号対雑音比 (Signal-to-Noise Ratio、以下 SNR) が向上し、解像度の高い MR 画像の取得や撮像時間の短縮、あるいは、これまで効果的に利用されていない撮像法の活用を可能とする。また、MRI を用いた脳機能計測、つまり機能的 MRI (functional MRI、以下 fMRI) のコントラスト雑音比の向上をもたらす。一方で、画像のゆがみや信号欠損などが顕著となり、fMRI や構造画像取得において問題となる [1]。したがって、静磁場強度の上昇は脳機能・構造計測に対して長所にも短所にもなり得るため、これらの性質・特徴を考慮して 7 テスラ MR 装置の利活用を行う必要がある。

#### 1.1 脳機能計測 : BOLD fMRI

脳機能計測において世界的に広く使用されている fMRI は、Blood Oxygenation Level-Dependent (BOLD) 効果 (CiNet アドバイザー 小川誠二博士による発見) と呼ばれる原理を利用している。BOLD 効果とは、血液中の酸素と結合していないヘモグロビン量と血管周辺組織との磁化率差を利用している。つまり、脱酸素化ヘモグロビン (常磁性) は、周辺組織 (反磁性) と磁化率が異なり、その存在は MRI 信号を低下させる。脳が活動すると脱酸素化ヘモグロビン量が増加し、それに伴う磁化率差の変動が MRI 信号として現れ、脳活動領域が同定できる。静磁場強度の上昇がもたらす磁化率効果の増大は、わずかな磁化率差を検出する BOLD fMRI にとって大きな利点がある。しかし、磁化率が極端に異なる組織が隣接して存在する領域では、その増大が MR 画像に強く影響し、かえっ

て信号を低下させる原因となる。脳を撮像する場合、副鼻腔・前頭洞にある空気と脳実質の境界に大きな磁化率差が存在するため、信号が低下してしまう。したがって、静磁場強度の上昇は、BOLD fMRI 信号を増大させるとともに、ゆがみや信号欠損を拡大させるため、その領域を撮像する場合はゆがみや信号欠損を低減させる技術的工夫が必要となる。

我々が注目している嗅覚関連領域は、副鼻腔近辺にあり磁化率の強い影響を受けるが、撮像設定の最適化を行うことで画像のゆがみや信号欠損を低減させ、安定的な脳活動計測を可能とした。図1左は、被験者に匂いを8秒間嗅がせたときの脳活動である。副鼻腔近辺の梨状皮質及び眼窩前頭前野において脳活動信号が得られた。また、心地良い香りとは不快な香りでは、眼窩前頭前野領域での活動量が異なることを明らかにした[2]。

情動に関連する扁桃体も磁化率の影響を受ける領域である。撮像設定の最適化に加えて、複数のエコー時間を用いて撮像することにより、磁化率効果を低減できる短いエコー時間のMR画像と、BOLD効果に最適なエコー時間のMR画像を合わせたMR画像を作成することで、扁桃体領域を含めた領域で安定したfMRI信号の取得が可能となった。それにより、情動を引き起こす顔写真を被験者に呈示したとき、扁桃体内において異なる活動様式を示す結果を得た(図1右)。

### 1.2 脳機能計測 : Non-BOLD fMRI [3]

BOLD効果によるfMRIは、血液情報(脱酸素化ヘモグロビン)により脳活動を計測している。そのため、実際の活動よりも広範囲な領域を活動として検出する傾向にある。これとは異なり、活動に伴う神経細胞由来の変化を見ることができれば、精度の高い活動領域の検出を行える可能性がある。そこで、これまで十分に利用されていない撮像方法を、SNRの高い7テスラMR装置において脳機能計測に活用できるかを検討した。我々は、比較的磁化率の影響の少ない拡散強調MRI(diffusion MRI、以下dMRI)を利用した。

dMRIにおいても複数の撮像法があるため、磁化率による画像ゆがみ、撮像時間の長さ、比吸収率の制限による撮像領域の観点から、脳機能に応用できる最適な撮像法を検討し[4]、磁化率の影響が少ないスピネコー系EPIのdMRIを脳活動計測に利用した。ヒトの初期視覚野において、BOLD効果によるfMRI(図2左)とdMRIによるfMRI(図2右)を用いてレチノトピーに対応する領域を計測した。前者では白質を含む広い領域の活動が得られたのに対し、後者では、それぞれの領域の灰白質に特化した活動が得られた。このことから、静磁場強度の向上により、dMRIは新たなfMRIとして利用できる可能性が示唆された。

### 1.3 脳活動領域の同定

fMRIで得た脳活動の正確な位置を同定するため、高い解像度の脳構造画像を取得し、得られた画像から各組織(灰白質、白質、脳脊髄液)を正確に分離することが不可欠である。各組織の正確な分離により、軸索や脳脊髄液領域における擬活動の取得を避けることができる。そこで、灰白質や白質の濃淡の割合が異なる複数の脳構造画像を取得し、それらの信号強度に対して、我々が考案したアルゴリズムを使ったところ、正確な脳組織の分離に成功した。さらに、高解像度の画像はデータ量が膨大で、従来のアルゴリズムを用いた組織分離の解析には多くの時間を要するが、本手法は従来法の10分の1の解析時間で組織分離が可能である(図3)[5]。

## 2 MRIを用いた脳情報伝達経路分析技術の開発

### 2.1 ヒトの脳情報伝達システムとしての白質線維束

ヒトの脳は、大まかに灰白質と白質と呼ばれる領域から構成される。灰白質は神経細胞の細胞体から構成され、脳活動が観測される領域であり、白質は神経細胞

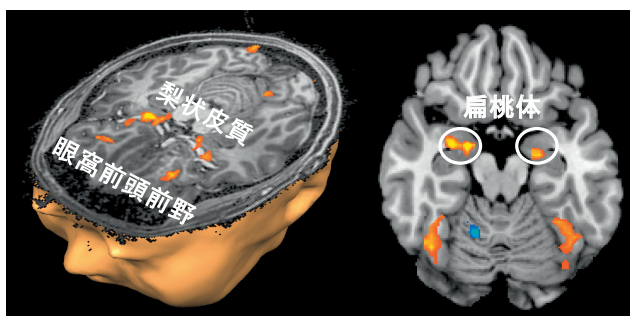


図1 7テスラMRIにおけるBOLD fMRI

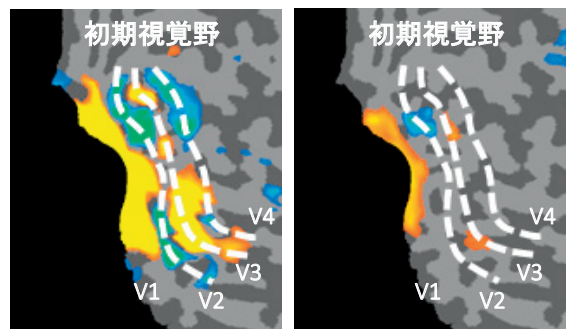


図2 ヒトの初期視覚野のfMRI(左: BOLD効果によるfMRI、右: dMRIによるfMRI)



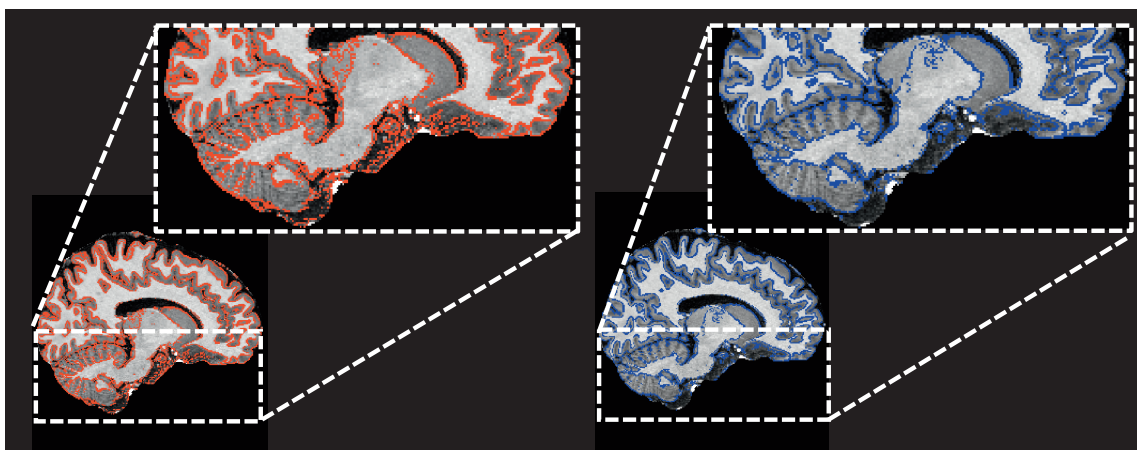


図3 脳組織分離法 (左: 新規提案法; 右: 従来法 (FSL))

胞の細胞体どうしを連絡する軸索の束(線維束)から構成される領域である。先述したfMRIなどの脳活動計測技術は、灰白質における脳活動を計測する手法である。これまでの脳研究の蓄積によって、灰白質には視覚・嗅覚など異なる内容の情報を処理している領域があり、それぞれが情報処理を行っていることが示唆されている。これらの領域は、それぞれ数cm程度離れた場所に位置している。そのため、脳の領域間の情報通信を理解するためには、灰白質ではなく白質が鍵になる。

しかし、白質線維束の研究は、近年に至るまで死後脳を解剖して手でスケッチをするといった方法が用いられており、定量的なデータを大規模に取得する、あるいはデータを数理的な手法を用いて解析し統計処理を行うといったアプローチを取ることができなかった。こうした計測技術の行き詰まりが原因となり、近年に至るまでヒトの白質線維束が脳の情報処理に果たす役割が十分に理解されていない。

## 2.2 MRI を用いた白質線維束計測技術

先述したdMRIは、脳の中にある水分子の動きを計測する方法である。白質線維束の中の水分子は、線維束と平行な方向に動きやすいことが分かっている。このため、水分子の動く方向を計測することで、線維束の方向を推定できる。

dMRIは、死後脳を対象とした古典的計測手法と比べて、生きているヒトの脳を傷つけることなく安全に計測できる。また、死後脳を対象とした2次元のスケッチとは異なり、dMRIでは3次元のデータをデジタル形式で得ることができる。このため、dMRIデータに対してトラクトグラフィーと呼ばれる解析法を利用することにより、白質線維束の位置や形状などを推定することができる。これにより、これまで死後脳でしか研究できなかった白質線維束について、生きているヒ

トの脳から得られたデータを基に研究できるようになった。

## 2.3 MRI を用いた白質線維束計測技術の成果

dMRIによる計測・分析技術の向上を図りつつ、fMRIなどのほかの手法と組み合わせることでヒトの白質線維束の特性を解明する研究に取り組んできた。

dMRI計測から白質線維束を解析するトラクトグラフィー法は複数提案されているが、それぞれ長所短所を持つ。そこで、複数存在するトラクトグラフィー法

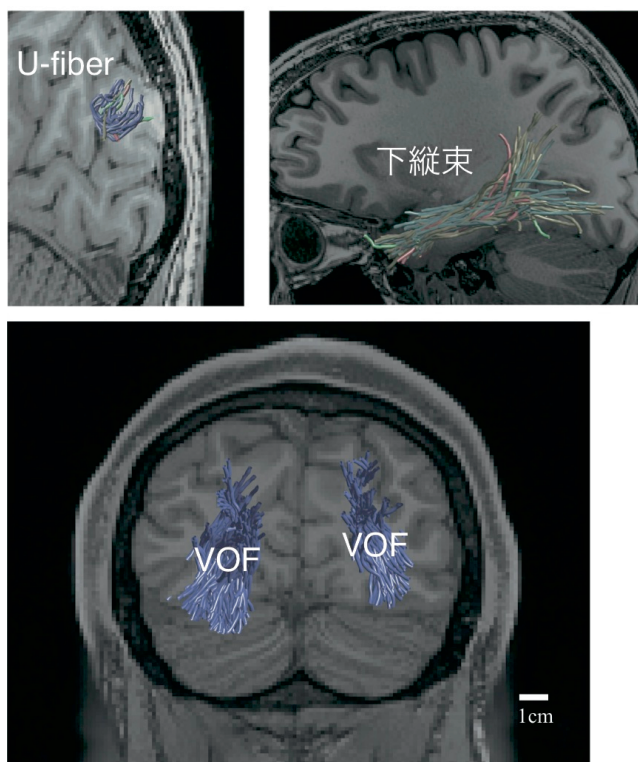


図4 アンサンブルトラクトグラフィー法を用いてdMRIデータから求められたヒトの白質線維束(左: U-fiber、右: 下縦束、下: VOF)。参考文献[5]及び[7]より許諾を得て改変。

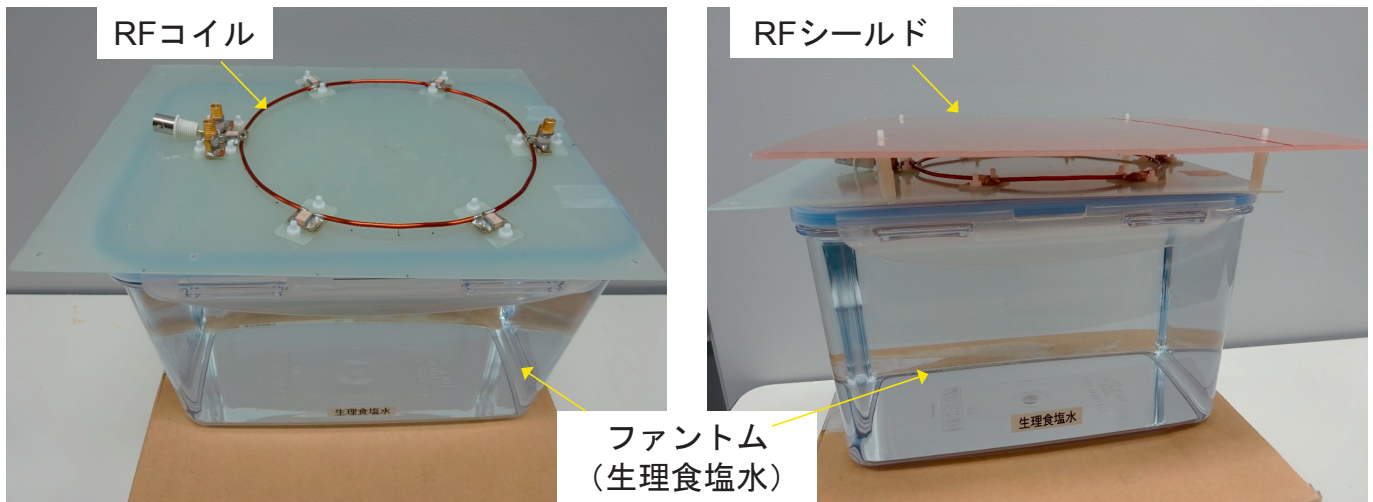


図5 平面型単一局所 RF コイル (左: RF シールドが無い場合、右: RF シールドを設置した場合)

の長所を組み合わせた「アンサンブルトラクトグラフィ法」と呼ばれる新たな dMRI データ解析法を開発した [6]。これにより、従来法より高い精度で白質線維束の同定が可能となり (図 4)、空間的視覚情報と物体認識情報の統合に関わる Vertical Occipital Fasciculus (VOF) と呼ばれる線維束を測定することに成功した。この線維束は、死後脳研究で報告されながらも、これまでのヒトを対象とした多くの dMRI 計測では見落とされてきた。さらに、VOF と fMRI データや解剖学的データとの関係性を検証することで、視覚野内の背側と腹側領域間の情報伝達において、VOF は重要な役割を果たすことを明らかにした [7][8]。VOF を含む視覚白質線維束の構造は、健常成人内でも広く見られる両眼立体視機能の個人差に関与していると考えられる [9]。さらに、視覚情報伝達に関わる白質線維束の構造特性を定量的に分析することで、網膜疾患などの患者における大脳視覚野への情報伝達特性を分析する研究も進められている [10]。

### 3 7 テスラ MR 装置における RF コイルの開発

MR 信号強度は理論的に静磁場強度の 2 乗に比例して増加すると考えられているが、雑音 (ノイズ) も同様に寄与するため、実際はそれより小さくなる。そこで、静磁場強度の向上だけでなく、MRI 信号に寄与する要素のひとつである RF (Radio-Frequency、以下 RF) コイルの性能向上を図っている。我々のグループでは、7 テスラ MR 装置で脳の局所領域を高画質で撮像するために局所用 RF コイルの開発を行っている。そのため、RF コイル自体の性能の向上とともに、RF コイルの周囲に設置する RF シールドの適切な構造や配置などの関係を調べ、更なる向上を図っている。

#### 3.1 RF コイルについて

RF コイルは、MRI において RF パルスを送信して MR 信号を作り、それを受信する重要な要素である。RF コイルは、扱う信号周波数 (7 テスラ MR 装置の場合は、約 300 MHz) にチューニングし、効率的な信号伝達のためにインピーダンスマッチングが欠かせない。チューニングとマッチングは、RF コイルの形状、サイズ、被写体の大きさや電気特性、コイルと被写体との位置関係などで変化する。また、MR 装置内に存在するほかのハードウェアから RF コイルへの干渉を軽減するために RF コイルの周囲に RF シールドを設置することが有効とされ、主に送信用または送受信用の RF コイルに適用される。

#### 3.2 RF コイルの性能向上

7 テスラ MR 装置でのヒト頭部局所領域の MR 撮像を目的とする、平面型の局所 RF コイルの開発を行っている。その設計を行うため、その周囲に設置する RF シールドの形状、サイズ、配置などが RF コイルの性能に与える影響について検討した。いくつかの条件において電磁界シミュレーションを用いて検討したところ、Q 値 (RF コイルの性能を示す指標のひとつ) は約 16 % 向上し、励起磁場については RF コイル近傍のファントム表層付近で約 12 % の向上が確認された。これらの結果から RF シールドは、RF コイルを広く覆い、かつ RF コイル近傍に配置する構造を適用することで、RF コイルの性能向上が図れることを明らかにした。これらの結果に基づいて平面型単一局所 RF コイルの開発を行っている (図 5)。この RF コイルの場合、RF シールドの設置 (図 5 右) により Q 値が約 12 % 向上することを確認した [11]。



## 4 今後の展望

脳機能計測技術においては、BOLD効果を用いたfMRIをRFコイルと組み合わせることで、空間解像度や時間分解能の向上を図り、脳領域における大脳皮質層構造間での情報伝達機構の解明を行っていく。そのために、単一RFコイルよりも広い領域をカバーする単一RFコイルを複数配列したアレイ型コイルにRFシールドを組み合わせて開発に着手していく。

BOLD効果以外の原理を用いた脳機能計測として、神経活動に伴い変化する脳内代謝物や神経伝達物質量を計測できるMRスペクトロスコピー(MR spectroscopy、以下MRS)を活用している。静磁場強度増大による感度の向上により、認知機能や様々な疾患に関与している抑制性神経伝達物質であるGABA濃度の計測に成功している。さらに、MRSの結果から脳温度情報を定量的に抽出することが可能であり、現在、脳活動に付随した代謝量の研究も進めている。

dMRIによる白質線維束の位置や形といった情報伝達経路の情報に加えて、定量的MRIと呼ばれる手法を用いて神経組織密度などの白質の組織構造を調べ、脳機能計測で求めた活動領域を組み合わせたマルチモーダルな計測から線維束の情報伝達効率を推定する研究も進めている。

## 謝辞

ここで紹介した研究は、NICT 脳情報通信融合研究室、天野 薫主任研究員、番 浩志研究員、脳情報工学研究室 春野 雅彦研究マネージャー、田中 敏子研究員、大阪大学大学院 生命機能研究科 藤田 一郎教授、大阪大学先導的学際研究機構 吉岡 芳親教授らのご協力により行われたものである。ここに深く感謝の意を表したい。

また、紹介した研究はJSPS 科研費 15 K06731、JP17 H04684、JP17 H04684、JP15 J00412、ダイキン工業株式会社の助成を受けて実施された成果の一部に基づいている。

## 【参考文献】

- 1 黄田育宏, "MRIの新しい可能性," Clinical Neuroscience, vol.34, pp.660-663, 2016.
- 2 I. Kida, Y. Donoshita, and U.S. Choi, "Olfactory functional magnetic resonance imaging in the human brain at 7 Tesla," Proc ISMRM2018, pp.4552, 2018.
- 3 黄田育宏, "機能イメージングの現状と展望 --- Non-BOLD イメージングとスペクトロスコピー," 月刊インナービジョン, vol.29, pp.27-30, 2014.
- 4 I. Kida, T. Ueguchi, Y. Matsuoka, K. Zhou, A. Stemmer, and D. Porter, "Comparison of diffusion-weighted imaging in the human brain using readout-segmented EPI and PROPELLER turbo spin echo with single-

- shot EPI at 7 T MRI," Investigative Radiology, vol.51, pp.435-439, 2016.
- 5 U.S. Choi, H. Kawaguchi, Y. Matsuoka, T. Kober, and I.Kida, "Fast brain tissue segmentation based on MP2 RAGE at 7 T MRI," Proc OHBM2018, pp.1686, 2018.
- 6 H. Takemura, C.F. Caiafa, B.A. Wandell, and F. Pestilli, "Ensemble Tractography," PLoS Computational Biology, vol.12, no.2, pp.e1004692, 2016.
- 7 H. Takemura, A. Rokem, J. Winawer, J.D. Yeatman, B.A. Wandell, and F. Pestilli, "A major human white-matter pathway between dorsal and ventral visual cortex," Cerebral Cortex, vol.26, no.5, pp.2205-2214, 2016.
- 8 H. Takemura, F. Pestilli, K.S. Weiner, G.A. Keliris, S.M. Landi, J. Sliwa, F.Q. Ye, M.A. Barnett, D.A. Leopold, W.A. Freiwald, N.K. Logothetis, and B.A. Wandell, "Occipital white matter tracts in human and macaque," Cerebral Cortex, vol.27, no.6, pp.3346-3359, 2017.
- 9 H.Oishi, H. Takemura, S.C. Aoki, I. Fujita, and K. Amano, "Microstructural properties of the vertical occipital fasciculus explain the variability in human stereocacuit," bioRxiv, pp.288753, 2018.
- 10 S. Ogawa, H. Takemura, H. Horiguchi, M. Terao, T. Haji, F. Pestilli, J.D. Yeatman, H. Tsuneoka, B.A. Wandell, and Y. Masuda, "White matter consequences of retinal receptor and ganglion cell damage," Investigative Ophthalmology and Visual Science, vol.55, no.10, pp.6976-6986, 2014.
- 11 松岡雄一郎, 黄田育宏, "7 T-MRI 送受信コイルの共振特性に対するシールドの影響," 日本磁気共鳴医学会大会, LBP-43, 2018.



竹村浩昌 (たけむら ひろまさ)

脳情報通信融合研究センター  
脳機能解析研究室  
テニユアトラック研究員  
博士(学術)  
脳計測科学

松岡雄一郎 (まつおか ゆういちろう)

脳情報通信融合研究センター  
脳機能解析研究室  
主任研究員  
博士(工学)  
生体医工学、MRI、RFコイル、  
Interventional MRI



Choi Uksu (ちょい うくす)

脳情報通信融合研究センター  
脳機能解析研究室  
研究員  
Ph.D. (Medical Science)  
Ultra-high field fMRI



黄田育宏 (きだ いくひろ)

脳情報通信融合研究センター  
脳機能解析研究室  
主任研究員  
博士(理学)  
磁気共鳴医学, 脳計測科学, 神経科学