

LECTURES

非侵襲的脳機能画像法の歴史と原理

自然科学研究機構 生理学研究所

大脳皮質機能研究系 心理生理学研究部門

定藤 規弘

要 旨

局所の神経活動，特にシナプス活性とそのブドウ糖代謝とは平行し，さらに，局所脳血流は酸素供給を媒介としてブドウ糖代謝と平行しているといわれ [1]，局所の脳血流の変化を測定することにより，局所脳神経活動の変化を知ることができる．近年著しい進歩を遂げたコンピュータを用いた断層画像法の応用により脳血流の変動を指標として人間の脳がどのように働いているかを外部から観察することがはじめて可能となった．本稿では，神経活動と脳血流，医用画像法の歴史的背景を概観した後，断層画像法特にポジトロン断層画像撮影法（PET）と核磁気共鳴断層画像法（MRI）の原理と画像の特徴を論じ，脳科学研究における役割分担に言及する．

キーワード：脳血流，ポジトロン断層画像撮影法，核磁気共鳴断層画像法

I. 歴史的背景

A 神経活動と脳血流

脳血流と神経活動の関係について最初に言及したのはイタリアの生理学者 Mosso [2] であった．1881年が彼は脳外科手術後に頭蓋骨に欠損の出来た患者で，大脳皮質の拍動を計測した．この拍動が精神活動に伴い局所的に増強することから，局所脳循環は精神神経活動により変動すると結論した．1890年には Roy と Sherrington [3] が脳局所の活動に伴う代謝亢進がその部位の脳血流の増加をもたらすことを動物実験から推論した．1928年 Fulton [4] は，後頭葉に動脈奇形のある患者から，頭の中で雑音がするという訴えを聞いた．この雑音は動脈間の血圧差によるもので血流に比例するものであり，Fultonはこの音が単に開眼しているときより，読書しているときのほうが大きいことを記録，局所脳血流と精神活動の強度が相関することを結論した．このように，脳活動は局所脳血流の変動で測定できることは比

較的古くから知られていたが，計測技術の進歩がこれを現実化したのは第二次大戦後である．1951年 Kety [5] は動物実験において局所血流を定量化する方法を開発した．さらにこれを人間に非侵襲的に適用するためには，1970年代以降の医用画像技術の急速な進歩が必要であった．

B 医用画像技術

医用画像技術は，光（あるいは電磁波）の応用による人体の可視化技術である（図1）．即ち可視光より波長の長い（ラジオ波）あるいは短い電磁波（X線，同位体トレーサーから出るガンマ線）を用いて体内の情報を取り出すのである．この情報の中には形態と機能があり，それぞれX線画像診断学，後者は核医学として発展してきた．前者は1895年レントゲンによるX線の発見 [6]，後者は1896年ベクレルによる自然放射能の発見 [7] を端緒とする．HounsfieldによるX線CTの発明 [8] により断層画像再構成技術が確立され，3次元情報の完全な復元が可能となった．一方人

医用画像技術に用いられる光(電磁波)				
	波長 (m)	名称	画像	得られる情報
↑長	10 ¹	電波	MRI	形態、脳血流変化
	10 ⁻⁶	可視光		
↓短	10 ⁻¹⁰ 10 ⁻¹¹	エックス線 ガンマ線	CT PET	形態 脳血流、代謝

図1. 医用画像技術に用いられる光 (電磁波)

間の脳機能へアプローチするための脳血流測定はまず核医学的手法により可能となった。これは、脳血流に比例して脳局所に貯留するような物質を放射性同位元素で標識し、体外から計測するというものである。まず1960年代に⁸⁵Krガスによる計測が行われた [9]。ポジトロン核種を用いた断層画像再構成技術 (PET) [10] を用いることにより、1980年代には局所脳血流を定量する方法が確立した

一方波長の長いラジオ波を利用して体内情報を画像化する磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging, MRI) は比較的最近の技術である。MRIは、水素原子の核磁気共鳴現象を利用した画像法である。核磁気共鳴現象は1946年Bloch, Purcell [11-12] により独立に発見され、主に化学領域で発展した。1970年代に入り、医学上のきわめて重要なテーマである腫瘍の悪性良性の鑑別に役立つという報告 [13] から、核磁気共鳴現象から医用画像を作成しようという機運が高まり、1973年にLauterburによってMRIが発明された [14]。

II 断層画像法の原理

A コンピュータ断層画像 (CT) の原理

X線診断技術 (X線投影技術) はフィルムに影として記録 (投影) して観察する方向で発達してきた。これはX線ビームの経路に沿った物質の吸収の差をコントラストとして、体内の情報を得るものであるが、全ての対象物が前後に重なるため、利用しうる情報の多くが失われ、内部構造の観察は困難であった。1972年にHounsfieldにより始められ発展してきたコンピュータ断層画像再

構成法 [8] は、歴史的にまずX線投影技術を基礎として発展したが、断層画像再構成 (あるいは立体再構成) の原理はフーリエ変換にあり、PET, MRIに応用されてきた。すなわち、実空間とフーリエ空間はフーリエ変換により等価であるので、実空間を再構成するためには、フーリエ空間のデータをサンプルすればよい。X線CTの場合は、実空間において得られた投影データから、フーリエ空間のデータを得ることになる。

$f(x, y)$ のフーリエ変換*は

$$F(u, v) = \iint f(x, y) e^{-i(ux+vy)} dx dy$$

で与えられる。v=0のとき

$$F(u, 0) = \iint f(x, y) e^{-iux} dx dy \\ = \int (\int f(x, y) dy) e^{-iux} dx$$

$\int f(x, y) dy$ は、 $f(x, y)$ を、y軸に平行に、x軸へ向かって投影したものである。このことから、x軸方向の投影データを1次元フーリエ変換すると、フーリエ空間で投影ラインと同一方向の原点をとる直線状のフーリエ空間データが得られる。これは一般にどの方向の投影データについても成立する [15]。異なる角度の投影データについて同じ処理をくりかえることにより得られたフーリエ空間でのデータを2次元フーリエ逆変換することにより実空間データを得ることができる (図2)。X線CTの場合には $f(x, y)$ は、(x, y)におけるX線吸収係数である。投影データはX線ビームの経路に沿った物質の吸収であり、

$$\text{吸収} = \log \frac{\text{線源での X 線強度}}{\text{検出器での X 線強度}}$$

で計算される。

実際のCTにおいては、上述の方法と数学的に等価なフィルタ変換逆変換法 (filtered back projection method) が用いられることが多い。

B PET

PET (positron emission tomography) とは、陽電子 (positron) が消滅するときに放射する消滅ガンマ線を同時計測することにより、生体内の陽電子放射トレーサーの局所濃度分布を算出し、

*ベクトル形式では $F(\vec{k}) = \int f(\vec{r}) e^{-i\vec{r} \cdot \vec{k}} d\vec{r}$ 、 \cdot は内積をあらわす。

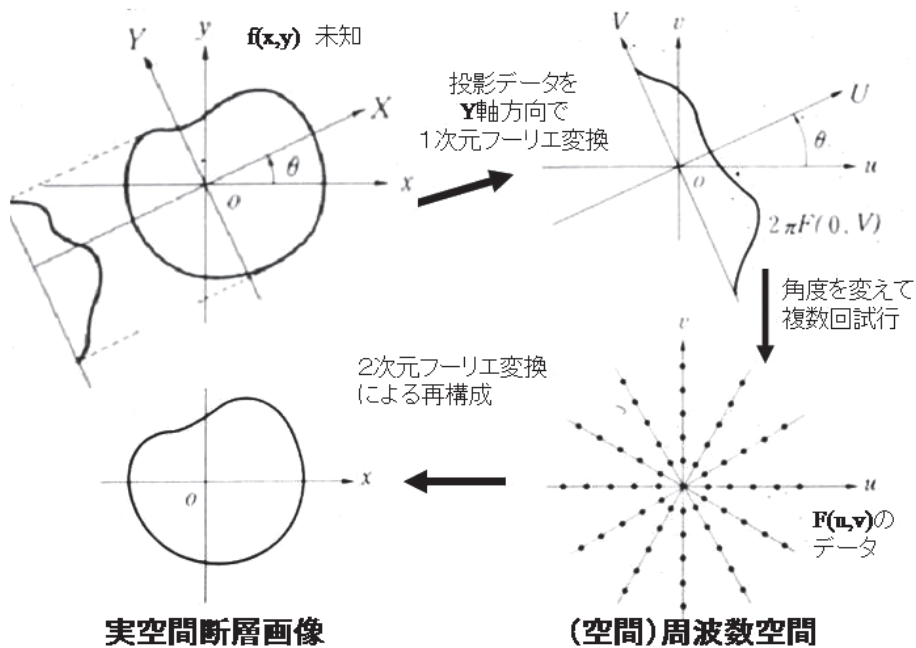


図2. X線CT画像再構成の原理

断層画像にする技術である。適切なトレーサーを用いることにより様々な生理的・生化学的な計測（たとえばブドウ糖代謝、脳血流、血流量、酸素代謝や神経受容体など）が可能である。断層画像再構成にはCTと同じくフィルタ変換逆変換法が使われることが一般的であるが、PETにおいては、 $f(x, y)$ はポジトロンの存在密度であり、投影データは、消滅ガンマ線の同時計数により得られる放射データに (1) 消滅ガンマ線の吸収補正 (2) 偶発同時計数および散乱同時計数の補正 (3) 計数率特性補正などの前処置をなすことにより得られる。これらの補正をうけた投影データを用いて断層画像再構成が行われ、(4) 絶対値測定のための感度相互補正を経て標識物質の局所濃度が定量化される（詳細は [16, 17] を参照のこと）。

C MRI

生体内に豊富にある水の水素原子は均一静磁場下に置くと、特定の周波数のラジオ波を吸収（共鳴）、放出（緩和）する（核磁気共鳴現象）。この現象は静磁場と平行にコイルをおくことにより徐々に減衰する交流電流として検出でき、この交

流電流は磁気共鳴（MR）信号と呼ばれる。このMR信号に埋め込まれた位置情報をCTの原理により取り出す。得られた画像は、主に生体内組織間の組成の違いに起因する水素原子の分布密度と緩和速度の違いを反映する。このため撮影パラメータを変更することによりさまざまな組織間のコントラストを強調した画像を得ることができる。X線と比べるとMRIにはいくつかの利点がある。第一に用いられるラジオ波はX線に比べてはるかにエネルギーが小さい（約1兆分の1）から、それに対応して組織に損傷を与える確率も小さくなる。またX線は生体に少ない重原子（たとえば骨に含まれるカルシウム）を検出するのに最も適しているのに対し、MRIは生体に豊富にある水素を検出するのに適している。このことは、頭蓋骨や脊椎により厳重に保護されている神経組織を画像化することにおいて特に有利である。

水素原子は固有の回転運動（スピン）による磁場を持つ。磁場の無い状態ではスピンはばらばらの方向を向いているが、静磁場下では2つのエネルギーレベル（準位）に分かれる。個々のスピン

の方向は熱的に揺らいでいるが、集団としてみると上向きスピンの常により状態がもたらされる。この結果、計測サンプルの小部分に対応する磁化ベクトル (spin isochromat) が形成される。スピンは静磁場方向を中心軸とする歳差運動 (Larmor 歳差運動) をする。その角速度 (ω , Larmor frequency) はその場 (3次元座標系におけるベクトル表示で \vec{r} と表記する。) の静磁場 $B(\vec{r})$ に正比例し、比例係数 (磁気回転比 gyromagnetic ratio, γ) は水素原子に固有であり、42.6 MHz/T である。

$$\omega(\vec{r}) = \gamma B(\vec{r})$$

これに歳差運動の角速度に等しい励起磁場 (電磁波) を与えると磁化ベクトルはエネルギーを吸収して歳差運動の角度を増し、横磁化が発生する (励起)。励起磁場をとめると磁化ベクトルは元の静磁場方向にもどる (緩和)。これらを核磁気共鳴現象とよぶ。緩和過程は静磁場と平行にコイルをおくことにより、横磁化成分の回転を、徐々に減衰する交流電流として検出でき、MR 信号の自由誘導減衰 (FID, free induction decay) と呼ばれる。 \vec{r} における FIDs (t) は、プロトン密度を $\rho(\vec{r})$ とすると

$$s(t) = e^{-\frac{t}{T_2}} \rho(\vec{r}) e^{i\omega(\vec{r})t} \\ = e^{-\frac{t}{T_2}} \rho(\vec{r}) e^{i\gamma B(\vec{r})t}$$

ここで T_2 は、横緩和時間である (後述)。

観測時間が T_2 に比べて十分に短ければ、信号の減衰項 $e^{-\frac{t}{T_2}}$ は定数項に繰り入れることができるので、以下の議論では

$$s(t) = \rho(\vec{r}) e^{i\gamma B(\vec{r})t}$$

として扱う。観測される信号 $S(t)$ は異なる生体組織 (体積 V) から出る MR 信号の総和であるから、

$$S(t) = \int_V s(t) d\vec{r}$$

ここで均一静磁場におかれた人体からの MR 信号には、位置情報はない。断層画像を作成するためには、生体局所における MR 信号を分別するための位置情報を付加しなければならない。このために、線形傾斜磁場を用いる。

$$B(\vec{r}) = B_0 + \vec{g} \cdot \vec{r} \\ \vec{g} = (g_x, g_y, g_z)$$

式から明らかのように、線形傾斜磁場を静磁場に付加することにより、位置の違いが、それぞれの場所における磁場の違いとなる。歳差運動の角速度はその場の磁場に正比例することから、位置の違いは歳差運動の角速度の違いに反映される。

$$\omega(\vec{r}) = \gamma (B_0 + \vec{g} \cdot \vec{r})$$

このため、位置情報が、自由誘導減衰に含まれる、異なる角速度の交流成分として表現される。

$$s(t) = \rho(\vec{r}) e^{i\gamma (B_0 + \vec{g} \cdot \vec{r})t} \\ = e^{i\gamma B_0 t} \rho(\vec{r}) e^{i\gamma \vec{g} \cdot \vec{r} t}$$

ここで $\vec{k} = \gamma \vec{g} t$ とおく。これは観測中にその場で経験された磁場勾配と励起からの時間と磁気回転比の積で、単位は距離の逆数となる。

$$s(t) = e^{i\gamma B_0 t} \rho(\vec{r}) e^{i\vec{k} \cdot \vec{r}} \\ S(t) = e^{i\gamma B_0 t} \int_V \rho(\vec{r}) e^{i\vec{k} \cdot \vec{r}} d\vec{r}$$

検波によりキャリアーであるラジオ波 $e^{i\gamma B_0 t}$ は除去されるので、最終的に観測される MR 信号は

$$S(t) = C \int_V \rho(\vec{r}) e^{i\vec{k} \cdot \vec{r}} d\vec{r}$$

この式は、FID がプロトン密度分布 $\rho(\vec{r})$ のフーリエ変換であることをしめす。右辺は \vec{k} の関数なので、プロトン密度のフーリエ空間を k-space と呼ぶことがある。すなわち適切な線形傾斜磁場を与えながら FID を観測することにより k-space を埋めてゆき、データ収集後 k-space にフーリエ逆変換をほどこすことによりプロトン密度をパラメータとする断層画像を作成することが出来る。k-space の埋め方によりさまざまなデータ収集法が存在する。このようにして得られた画像は、生体内組織間の組成の違いに起因する水素原子の分布密度と緩和時間の違いを反映する。

緩和時間

前述のとおり、緩和は励起磁場により励起された磁化ベクトル (spin isochromat) が元の静磁場方向に戻る過程であり、これには縦緩和と横緩和がある。静磁場下で、スピンは静磁場方向を中心軸とする歳差運動 (Larmor 歳差運動) をする。磁化ベクトルは、静磁場の下で、個々の spin を取り巻く熱的環境 (熱浴あるいは格子) とスピン

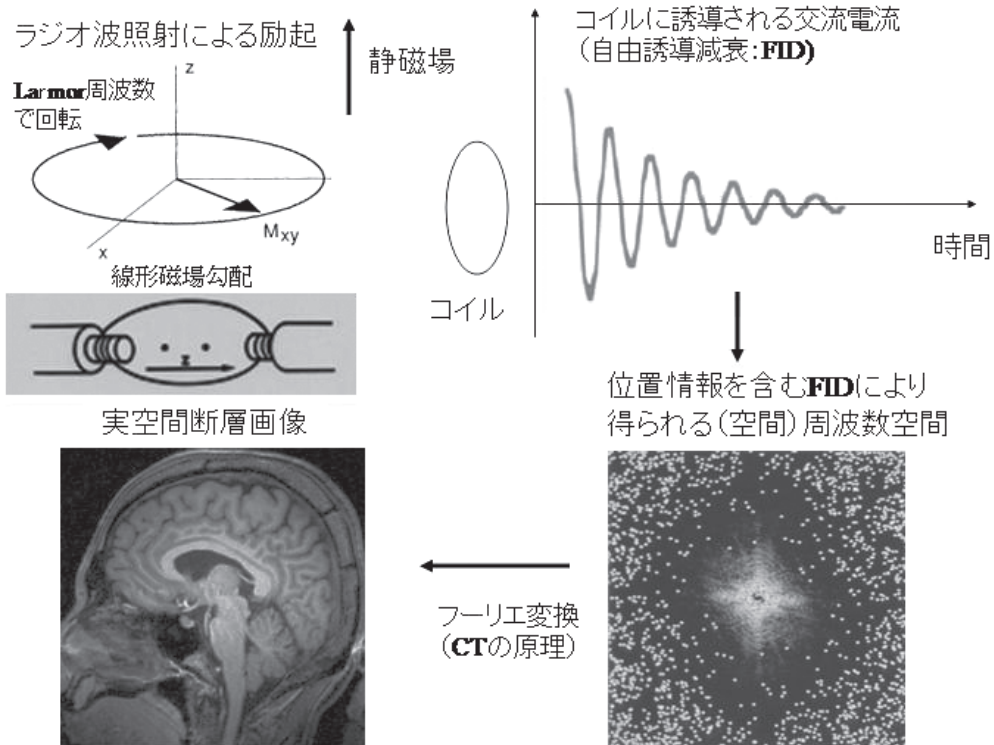


図3. MRIの原理 核磁気共鳴現象は静磁場と平行にコイルをおくことにより検出できる (MR 信号)。均一静磁場中において、生体を構成する水素原子により形成される磁気モーメントは、静磁場方向を中心軸とする歳差運動をし、その周波数 (Larmor 周波数) は、その場の静磁場に正比例する。その比例係数は水素原子に固有である。この周波数に等しいラジオ波を照射すると、エネルギーを吸収して横磁化 (M_{xy}) が発生し、これが交流電流として検出される。徐々に減衰するため自由誘導減衰 (FID) と呼ばれる。均一静磁場におかれた人体からの MR 信号には、位置情報はない。断層画像を作成するためには、生体局所における MR 信号を分別するための位置情報を付加しなければならない。このために、線形傾斜磁場を用いる。線形傾斜磁場を静磁場に付加することにより、位置の違いが、それぞれの場所における磁場の違いとなる。歳差運動の角速度はその場の磁場に正比例することから、位置の違いは歳差運動の角速度の違いに反映される。このため、位置情報が、自由誘導減衰に含まれる、異なる角速度の交流成分として表現される。このようにして MR 信号に埋め込まれた位置情報を CT の原理 (フーリエ変換) により取り出す。得られた画像 (左下) は生体に豊富にある水素の分布密度と水素の置かれた '環境' を反映する。X 線 CT に比べ、脳組織間のコントラストが高いこと、どの方向の断面も撮影可能であるなどの特徴がある。

との間の熱平衡状態によりもたらされる。励起以前には、スピンの位相の相関 (コヒーレンス) が無いために横磁化はなく、縦磁化のみである。励起磁場 (電磁波) により、(1) エネルギーが吸収され、エネルギー準位 (Zeeman 準位) の高い、静磁場と反対方向のスピンの数が増える。すなわち縦磁化ベクトルが静磁場と反対方向へ変化する。(2) 励起に用いるラジオ波は一定の位相を持

つ電磁波であり、位相のそろった電磁波はコヒーレンスを持つ波である。RF 磁場によって Zeeman 準位の間に遷移が起こる際に、RF 磁場が内蔵するコヒーレンスがスピンの間に移り、その結果、スピンの間にコヒーレンスがもたらされる。このために横磁化が発生する。緩和はこの逆の過程である。すなわち縦緩和とは励起により得られたエネルギーを格子に放出する過程であり、縦磁化の

回復過程（時定数T1）として観察される。横緩和とはコヒーレンスが消失する過程であり横磁化の消失過程（時定数T2）として観察される（共鳴と緩和に関する量子力学的考察は専門書 [6] を参照されたい）。T1, T2は組織の組成によってさまざまな値をとるため、適当な撮像方法を選択することにより、T1あるいはT2の違いを強調した画像を撮影することにより、生体内の組織を、コントラストをつけて描出することが可能となる。この点が、PETの定量性、放射性薬剤動態に基づく特異性と対照的である。

III. 脳血流を用いた脳賦活検査

脳血流を用いた脳賦活検査では、局所脳血流の増加と神経活動によるエネルギー消費の増大が連関している、という事実 [1] に基づき、課題遂行中の脳血流と対照となる状態（多くは課題を遂行していない安静状態）における脳血流と比較して、脳血流の増大している領域の分布を全脳にわたり描出する。血流の有意な増加が認められた領域が、その課題の遂行に、何らかの役割を負っていると推論することにより、ある課題に関連した神経活動の変化の起こった場所を同定することができる。

A PETによる脳血流計測

脳血流に比例して脳局所に貯留する物質としてO-15標識水を用い、その脳局所濃度を体外から計測するという定量法が1980年代に確立した [18]。O-15標識水（半減期2分）をワンショット静注して直後より90-120秒PETカメラで撮影する。同時に動脈血を採血し、動脈血放射能の時間経過を測定する。1コンパートメントモデルに基づいて微分方程式を作成し、放射能と血流の換算表を作成して脳血流を計算し、局所脳血流の絶対値を画像として表示する。O-15標識水は短時間で繰り返し脳血流を計測できるため、高次脳機能研究に頻用されてきた。

B 機能的MRI

1990年代に入ってMRIの高速化に伴い、血中の酸素を内因性の造影剤とする機能的MRIが開発された。機能的MRIは主に、神経活動亢進時

に起こる、血管内の血液酸素化の局所的変化による、わずかな信号増強をとらえているので、blood oxygen level dependent (BOLD) methodと呼ばれている。酸化ヘモグロビンと還元型ヘモグロビンは、磁性的性質が異なることが古くから知られており [19]、還元型ヘモグロビンが血管内に存在することにより、血管周囲の磁場の局所的不均一が惹起される。局所磁場不均一の存在により、磁化ベクトルの位相がずれ、横磁化のコヒーレンス消失が促進される。そのためNMR信号は、それが存在しない場合より小さくなる。神経活動亢進時には、脳血流の増大により、脳組織の酸素摂取を上回る酸素が供給されることにより、局所還元型ヘモグロビンが減少する。したがって、NMR信号が増加する [20]。この方法の利点は、放射線被爆なく数秒間隔で全脳の脳血流変化を記録でき、データ収集量もPETに比べてはるかに大きく出来る点である（図4）。ただし、脳血流の変動のみを評価出来、絶対値の計測は不可能である。

IV. 脳機能研究におけるPETと機能的MRIの役割分担

脳機能研究においては、その画像の成り立ちを十分に踏まえて、PETと機能的MRIの得失と役割分担を明瞭にすることが今後の研究の方向づけに重要である。機能的MRは、簡便に繰り返し脳血流変化を計測できる利点がある。統計的に自由度の大きな機能的MRIは個人データの解析に威力を発揮する。正常成人、正常大脳皮質のマッピング（たとえば脳外科手術前の機能的マッピング）のうち、かなりの部分は機能的MRIにより達成されるであろう。しかし、撮影原理上、脳底部付近の撮像に弱点があり、高磁場ではより大きな制限因子となる。また機能的MRIの信号増強と脳血流増加の間には、局所酸素濃度の増大という因子が関与しており、信号変化と脳血流変化の一意的対応が成立しない場合が存在する。特に、脳虚血などの病的状態やあるいは発育初期など、成人正常脳と異なる状況における脳賦活検査においてはデータ解釈に慎重さが必要である。神経活動と、

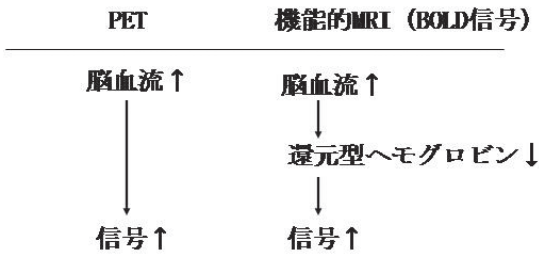


図4. PETと機能的MRIにおける脳血流と信号の関係

血流調節および酸素代謝の関係に関する基礎的な検討が望まれる。一方PETは脳から頸部脊髄まで撮影可能で、脳血流定量のgold standardであり、実験に付随する生理学的パラメータの計測が容易で、課題に載せにくい状態（睡眠、快不快など）に伴う神経活動の描出に適している。さらに、神経伝達物質の変動を画像として捉える可能性のある唯一の手法である。実際に課題による内因性のdopamineの増加がすでに画像化されており、chemical machineとしての脳理解への重要な第一歩が踏み出された [21]。今後機能的MRIとPETは、機能的MRIを主な手段とする脳血流変化による機能地図に加えて、PETによる神経伝達物質の変動を観測することにより、知情意を総合的に理解するためのkey modalityとして相補的に使われるであろう。

文献

1. Raichle ME : Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans. In : Handbook of Physiology, Ed. Mountcastle VB, Plum F & Geiger SR, Am Physiol Soc, Bethesda pp 643-674, 1987.
2. Mosso A : Ueber den Kreislauf des Blutes in Menschlichen Gehirn. Verlag von Veit & Company, Leipzig, 1881.
3. Roy CS & Sherrington CS : On the regulation of the blood supply of the brain. J Physiol (London) **11** : 85-108, 1890.
4. Fulton JF : Observations upon the vascularity of the human occipital lobe during visual activity. Brain **51** : 310-320, 1928.
5. Kety S : The theory and application of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. Pharmacol Rev

- 3 : 1-41, 1951.
6. Roentgen WC : Uber eine neue Art von Strahlen. Sitzungsber Phys Med Ges Wurtzburg 132-141, 1895.
7. Becquerel H : Emission de Radiations Nouvelles par l'Uranium Metallique. Compt Ren **122** : 1086, 1896.
8. Hounsfield GN : Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system. Br J Radiol **46** : 1016-1022, 1973.
9. Lassen NA, Hoedt-Rasmussen K, Sorensen SC, Skinhoj E, Cronquist S, Bodforss B, et al. : Regional cerebral blood flow in man determined by Krypton-85. Neurology **13** : 719-727, 1963.
10. Ter-Pogossian MM, Phelps ME, Hoffman EJ & Mullan NA : A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). Radiology **114** : 89-98, 1975.
11. Bloch F : Nuclear introduction. Physiol Rev **70** : 460-474, 1946.
12. Purcell EM, Torry HC & Pound RV : Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. Physiol Rev **69** : 37, 1946.
13. Damadian R : Tumor detection by nuclear magnetic resonance. Science **171** : 1151-3, 1971.
14. Lauterbur PC : Image formation by induced local interaction : examples employing nuclear magnetic resonance. Nature **243** : 190-191, 1973.
15. 英保 茂 : システム制御情報ライブラリー5 医用画像処理. 朝倉書店, 1997.
16. 田中栄一 : 三次元アイソトープ像の計測と画像再構成. Radioisotopes **39** : 510-520, 1990.
17. 村山秀雄 : 陽電子の科学と計測シリーズ VIII, ポジトロン・エミッション・トモグラフィ 3. 画像の再構成とデータ補正. Radioisotopes **42** : 244-254, 1993.
18. Herscovitch P, Markham J & Raichle M : Brain blood flow measured with intravenous $H_2^{15}O$ I. Theory and error analysis. J Nucl Med **24** : 782-789, 1983.
19. Pauling L & Coryell C : The magnetic properties of and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. Proc Natl Acad Sci USA **22** : 210-216, 1936.
20. Ogawa S, Lee TM, Kay AR & Tank DW : Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci USA **87** : 9868-72, 1990.
21. Koeppe MJ, Gunn RN, Lawrence AD, Cunningham VJ, Dagher A, Jones T, et al. : Evidence for striatal dopamine release during a video game. Nature **393** : 266-8, 1998.