第39回日本小児放射線学会総会シンポジウムより 特集 Functional MRI – 基礎と臨床

1. fMRIの原理と臨床応用のための技術

中井敏晴, エピファニオ バガリナオ, 松尾香弥子 産業技術総合研究所 ライフエレクトロニクス研究センター

The Principle of Functional Magnetic Resonance Imaging and Technologies and Its Clinical Application

Toshiharu Nakai, Epifanio Bagarinao, Kayako Matsuo

National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Life-Electronics Research Center

Abstract

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is a technology to map brain activities noninvasively. The principle of the standard fMRI technique is the BOLD (blood oxygen level dependent) contrast, which is based on the change of deoxy-hemoglobin concentration. Using a pulse sequence sensitive to T2* relaxation such as gradient recalled echo EPI, signals induced by a susceptibility effect are detected. With a spin echo sequence, BOLD signals weighted on T2 relaxation are detected. The hemodynamic response curve detected is statistically evaluated to test the hypothesis, then a statistical parametric map to represent brain activities is generated. In order to expand the properties of the new findings in brain researches using fMRI into clinical applications, we developed a real-time analysis system using a parallel computing system. An incremental analysis algorithm for a general linear model was implemented with motion correction in real time. The real-time analysis system achieves not only on-site decision making during the study, but also monitoring the data quality and dynamic analysis of the time series. The dynamic fMRI with sliding window analysis provides temporal changes of the activation in each area. These features will be applied to pediatric fMRI.

Keywords : fMRI (functional magnetic resonance imaging), Real time analysis, BOLD contrast

はじめに

磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging, MRI) を応用した脳機能計測法である磁気共鳴機 能画像法 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) の基本原理がAT&T研究所の小川誠二によ りMagnetic Resonance in Medicine誌に発表され たのが1990年であり¹⁾, fMRIは1995年頃から研究 レベルで普及しはじめた.その後の研究人口の拡 大は著しかった.その理由は,特に認知心理学 (心理生理学)の分野での研究の蓄積による.認知 心理の分野では,脳波などの生体計測を行うこと もあるものの,ヒトの脳そのものへの直接的なア プローチよりも,ヒトの行動指標の評価に主眼が 置かれて来た.これは,脳機能を非侵襲的に評価 する実用的な測定技術が存在しなかったためであ る.しかし,認知心理学分野の蓄積により,fMRI が出現した時点ですでに多くの問題設定がなされ ており,対比すべき行動データも豊富に存在した. すでに,過去5年の間に数え切れない論文が発表

されており、fMRIが汎用的な脳機能測定法として、 いかに有用なものであるかを示している。しかし、 fMRIが研究の手法として急速に発展しているにも かかわらず,その臨床応用が進んでいる分野は限 られている²⁾,現段階で,fMRIが放射線科におけ る検査項目として十分普及しているとは言い難い。 その理由は2つある.まず,放射線科の業務で MRI装置を使っているとは言え、脳機能を抽出す るために必要な信号解析技術(情報抽出のための フィルタ処理や不確定変動の統計解析など)、被 験者が行う課題 (パラダイム)の作成技術、行動 データによる評価方法などや、ヒトの正常な認知 機能に関する体系的な知的基盤まで備えているわ けではない、もう一つの理由は、fMRIを臨床で実 用化するためにはデータ解析の即時性、データ品 質の検証方法、測定手法の標準化、脳機能マップ 作成精度の向上の4要素が不可欠であるが、いわ ゆる神経科学を中心とした従来の研究ではこのよ

うな実用化技術は重要視されなかった.これまで の一般的なfMRIの手法では、グループ解析により 個人間や個人内のデータ変動や測定誤差を吸収さ せ、ヒトの脳活動の平均値を求めている.しかし、 臨床では1回の検査で得られた個人の脳機能デー タから結論を出さなくてはならない.まだ、確固 たる個人データの評価法は確立していないが、ま ず臨床現場において実用的なデータ収集システム を構築し、その信頼性を評価する必要がある.本 稿ではfMRIの測定原理であるBOLD(blood oxygen level dependent) コントラストについて概説した上 で、fMRIの実用化開発の現状について紹介する.

BOLDコントラストの原理

現在fMRIの測定法として主に使われている信号 発生原理はBOLDコントラストに基づいている. 小川はラットに室内空気を吸わせた時と,100% 酸素を吸わせた時ではMRI画像に示される脳内血



Fig.1 The total amount of deoxyhemoglobin is reduced when rCBF increases in response to the neuronal activation. Then the signal intensity of the pixel increases, since T2* relaxation time increases.

管の信号強度が変化し,血管内にデオキシヘモグ ロビン (deoxy-Hb) が増加した時に血管の信号強 度が低下して暗い線として映ることを報告した¹⁾. これは、血液中のdeoxy-Hb量の変動がMRI画像 上の変化として計測可能であることを示すもので ある、その後、脳内の神経活動が、このBOLD現 象を介して間接的に計測できることが見いだされ た、被験者が課せられたパラダイム(課題)を実 行することにより発生する各ピクセルの信号強度 の変化を、脳の神経活動を反映するものとして探 し出すことがfMRIによる脳機能測定の基本的な 部分である、神経細胞が興奮すると、局所脳血流 量 (rCBF) と脳血管床容積 (rCBV) のいずれもが 増加する. rCBVの増加は, 一次的には局所血液 量の増加によるdeoxy-Hbの増加の効果をもたら すが, rCBFの増加による洗い出し効果の影響の 方が大きいために、バランスとしてはdeoxy-Hb 量は減少する.rCBF増加による酸素供給の増加 量は血液中から脳組織への酸素抽出の増加を大き く上回る.結果としては局所のdeoxy-Hbの総量 は減少する. deoxy-Hbは常磁性体としての性質 を持つため、その減少に伴いT2*は相対的に長く なり、神経興奮の生じた部位のピクセルの信号強 度は強くなる (Fig.1). 課題実行を繰り返すこと によりこのような信号強度の変化が繰り返され, 血液動態反応 (hemodynamic response function; HRF)と呼ばれる応答が生じる、実際のHRFは、 rCBF, rCBV, 血管の物理的性質などにより修飾 された波形となる³⁾.

BOLD信号発生の微視的構造

前節では,BOLD信号の発生過程をマクロなモ デルで説明したが,信号の発生源についてもう少 し詳細に述べる.その微視的構造は,特に高分解 能(ミリ単位,あるいはそれ以上の空間分解能) でBOLD信号を観測する場合に考慮すべきことが らとなる.組織学的に見ると,信号の発生源は活 動中の神経細胞の存在する領域に対応する微小循 環レベル (capillaries)と,その微小循環から血液 が導出される静脈レベルのそれぞれでの血管内成 分,および血管外成分の4つに区分することがで きる^{4,5)}.また,静脈成分は神経活動の位置の近 傍と見なせる細静脈 (venules)と,実際の神経活 動の位置から離れている小静脈(相対的な大きさ から「large vein」あるいは「macrovessels」とも 呼ばれる)に分けられる.微小循環レベルで発生 する信号が最も神経活動に相関すると考えられる が⁶⁾,実際には微小循環以外のレベルで発生した 成分も入り交じった信号を観測している.

測定する静磁場の強さ,酸素飽和度,血液容量, 血管の直径がBOLD信号に与える影響については, 小川が1993年にモデルによるシミュレーションを 報告している²⁾.BOLD信号は,主として血管内 及び血管周囲のプロトンに由来する信号であり, 細胞内のプロトンに由来する要素はそれほど大き くない⁷⁾.これは,拡散強調を行ったパルスシー ケンスを用いた実験でも裏付けられており^{5,8)}, 1.5Tの静磁場強度においては,T2*に基づいて緩 和する静脈レベルの血管内由来の信号がその大半 を占めていることが示された.

測定に用いるパルスシーケンスと静磁場強度6,9) が、どの区分で発生した信号成分が最も強調され て観測されるかを決める一番大きな要素である. fMRIには通常T2*に鋭敏なGradient Echo (GRE) 系のパルスシーケンスを用いるが、主にT2を反映 するHahnのSpin Echo (SE) 系のパルスシーケン スでも%変化は小さいもののBOLD信号は観測さ れる、GRE法とSE法を比較すると、SE法の方が 微細血管由来のBOLD信号に対して感度が高いこ とは当初より報告されていた^{5,10)}. それぞれの方 法で収集されたマップで最も賦活の強かったピク セル群を比較すると、両者で共通している部分は 30%程度であり、SE法とGRE法では異なった効果 を見ていることが分かる¹¹⁾.BOLD効果は、実際 にはT2*だけでなくT2値そのものにも影響を与え ており⁶⁾, GRE法で計測するとT2の変化とT2*の 変化の両方が加味されるが、SE法で計測すると T2の変化のみを検出することになる。血管内効果 と血管外効果に分けて考えると、SEを用いると deoxy-Hb分画の変化によるT2変化の効果が反映 される血管内効果と、微小循環レベルの血管外効 果の信号が主に検出され、静脈レベルの血管外効 果は抑制される.静磁場強度が高くなると,静脈 血のT2値は組織のT2値よりも大きく減衰するの で,血管内成分由来の信号は弱まり,静脈レベル の血管内効果も抑制される. さらにTEを長く取

ると血管内成分全体が抑制され、微小循環レベル での組織由来のT2成分が強調されたBOLD信号が 得られるようになる、このように、超高磁場(4T 以上)でSE法によるBOLD信号の検出を行えば神 経活動の領域をより正確に検出することが期待で きるが、1.5T程度の静磁場ではSE法によるBOLD 信号のSNは不充分であり、かつ微小循環レベル 由来の信号の割合が減少するのでメリットがな い、1.5Tでは、よりSNのよいGE法を用いて神経 活動領域を近似的に検出している。

一方,流入動脈側でのrCBFの調整機構につい ては,走査型電子顕微鏡を用いたヒトの脳脊髄組 織の研究により興味ある知見が報告されている¹²⁾. 細動脈 (arteriola) レベルでは「plastic strips」と 呼ばれる血管を局所的に取り巻く筒状の構造が認 められ,平滑筋との構造の類似性が認められる. 毛細血管(capillary)レベルではpericyte(収縮性 を有する網膜毛細血管に見られる細胞)に類似す る細胞が血管周囲に巻きついている様子が確認さ れている.これらの細胞は血管床を介した化学的 伝達により制御されている可能性があり,BOLD 信号の発生メカニズムとの関係について今後の解 明が待たれる.

fMRIを医療技術として実用化するための技術

検出されたBOLD信号から脳機能マップを作成 する過程については総説を参照いただきたい^{13,14)}. 医療応用を目指したfMRIの実用化に必要な4つの 要素技術のうち,特に,データ解析の即時性,デー タ品質の検証,測定手法の標準化は相互に関連が 深い.データ品質の検証を行うためには,データ 解析の即時性は不可欠であり,測定手法の標準化



Fig.2 Schema of real time analysis system for fMRI. The system consists of three main components, MRI to generate functional data, PC cluster as an analysis server and data server for storage. These components are connected by high speed network and can be expanded using the GRID technologies.

を行うためには、共通の解析サーバーを利用した 解析と即時解析によるデータ品質の評価技術が有 用である、MRI装置のシステムに用いられる計算 機は、通常スキャンを行いながら、リアルタイム にデータ解析を行うだけの計算資源を持ち合わせ ておらず、MRI装置のシステムソフトウェアと進 歩の早いfMRIの解析システムをひとつのシステ ムの中に共存させることは、システムの安定性の 面でも、開発戦略としても得策ではない、従って、 MRI装置をひとつのデータ発生装置と位置づけ、 オンラインで結ばれた解析システムの中にMRI装 置を組み込むという発想で全体の設計を行う必要 がある、Fig.2は、我々が構築した解析システムの 概念図である。このシステムの主要素はMRスキャ ナ,計算サーバーであるPCクラスタ,データ保 存装置であり、パラダイム発生装置やデータの二 次的解析・可視化装置, 医療現場用の端末などが 加わってもよい、全ての装置はグリッド (Global Resources of Information Database : GRID)¹⁵⁾ によ り、その計算プロセスとセキュリティが一元的に 管理され、リアルタイム解析の実行や解析結果の 表示、データの保管などはあらかじめ決められた 手順で自動的に実施される (メディカル・グリッ ド). MRスキャナで収集されたデータは即時に計 算用サーバーに送られ解析されるが、グリッドの 高速ネットワークにより, 遠隔地にある解析サー バーであっても、機能データの収集間隔(通常3) 秒程度)の間に新たな機能マップを生成し、グリッ ド上の任意の計算機にその結果を表示することが できる. さらには、遠隔地にある複数のMRI装置 をデータ発生源としてグリッドに接続すれば、そ れらのMRI装置を用いて実施するfMRIの解析シ ステムのハードウェアとソフトウェアを共有化さ せ、一元的に管理することができる。

このシステムのコアになる部分は、並列計算機 によるリアルタイム解析システムである. 我々の 開発したリアルタイム解析システム¹⁶⁾の特徴は、 オフライン解析(検査修了後に専用の計算機で処 理を行う従来の方法)と同様の厳密さを持つ一般 線型モデル(GLM)推定法をリアルタイムで実現 したことである.GLM推定により、さまざまな デザインに基づいた柔軟性のある課題設計が可能 となる.さらには、逐次型統計推定アルゴリズム により、計算過程における使用メモリが最小化さ れ、評定値の更新に必要な計算量も一定化される ため、測定時間の長さに制限されず一定の速度で 機能マップの再描画が可能となり、真のリアルタ イム性が実現される¹⁷⁾. このリアルタイム解析シ ステムを用いると、得られた画像から計算された 被験者の体動と、活動領域の総ピクセル数の2つ のパラメータを監視することにより、被験者の体 動による影響をもリアルタイムで評価できる¹⁸⁾. 測定データの妥当性をその場で検証することは、 画像診断の実務において重要であり、今後は脳機 能データの品質を定量的に評価する指標の確立が 必要となろう.

fMRIにおける脳活動の時間情報

現在用いられているfMRIの解析手法は、通常5~ 6分の測定時間中に得られた全ての測定点を使っ て、測定時間全体の脳活動を反映する機能マップ を得ているが、その脳機能マップには測定時間内 の脳賦活に関する時間的な情報は含まれていな い. 逐次処理型の統計処理アルゴリズム17)を応 用することにより効率的に脳活動マップの時間的 変化を評価することができる. すなわち, 解析す る測定点の数 (window) を一定にし、1つの測定 点が得られるごとに解析の開始点と終了点を移動 させることにより (sliding window), window巾に 相当する時間の脳活動を反映する機能マップが、 ボリュームデータ生成間隔 (=TR) ごとに得られ る、Fig.3は、右指の繰り返し系列運動を行った 時の脳機能動態マップの例である。このような fMRIによる動態機能マップは、脳波や脳磁計の ように個々の測定点と脳活動が直接対応したもの ではないが、脳内各領域の活動の時間的な遷移の 相互関係の分析には有用と考えられる、長時間計 測のデータの動態解析により、課題施行の繰り返 しによる学習や方略の変化などをより明確に検出 することが期待できる.

展 望

MRIという装置とfMRIという測定解析技術(ノ ウハウ)は全く別物である。ちょうど、X線透視 装置と血管造影という技術の関係と似ていて、決 してfMRIの実施に必要な技術要素がMRI装置のオ



Dynamic Observation at Basal Ganglia Level during Sequential Finger Movement

Fig.3 Time series of dynamic fMRI. The slice is at the basal ganglia level, and the interval between each image is 6 seconds. The volunteer performed sequential finger tapping of the 2nd to the 5th fingers against the thumb at 1Hz. Activation of the bilateral ventral premotor area is observed constantly throughout the observation period. Activation of the basal ganglia and cerebellum gradually appears in the first row of the time series. Imaging parameters : GRE-EPI sequence, TR 3 sec, TE 30 ms, 64 x 64, FOV 220 mm and the observation window is 180 sec.

プションとしてついて来るものではない.fMRI を用いて脳機能を評価するために必要な技術分野 や知識は多岐に渡るが,放射線科医に求められる 役割は,個別の脳機能に関する診断知識だけでな く,fMRIによる脳機能解析の品質を向上させる ための総合的な技術力であろう.

●文献

- Ogawa S, Lee T, Nayak AS, et al : Oxygenationsensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. Magn Reson Med 1990; 14:68-78.
- 中井敏晴, 松尾香弥子, Epifanio Bagarinao: fMRI による臨床脳機能計測の実用化に向けて. 計測と 制御 2003;42:368-373.
- 3) 中井敏晴, 松尾香弥子: BOLD信号の形成過程. 映 像情報 Medical 2001; 33: 606-611.

- Ogawa S, Menon RS, Tank DW, et al : Functional brain mapping by blood oxygenation leveldependent contrast magnetic resonance imaging. Biophys J 1993 ; 64 : 803-812.
- Boxerman JL, Hamberg LM, Rosen BR, et al : MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations. Magn Reson Med 1995; 34: 555-566.
- 6) Duong TQ, Yacoub E, Adriany G, et al : Microvascular BOLD contribution at 4 and 7T in the human brain : Gradient-echo and spin-echo fMRI with suppression of blood effects. Magn Reson Med 2003; 49: 1019-1027.
- Hoppel BE, Weisskoff RM, Thulborn KR, et al: Measurement of regional blood oxygenation and cerebral hemodynamics. Magn Reson Med 1993; 30:715-723.
- 8) Song AW, Wong EC, Tan SG, et al : Diffusion weighted fMRI at 1.5T. Magn Reson Med 1996;

35:155-158.

- 中井敏晴: 超高磁場装置によるfMRI. 日本磁気共 鳴医学会雑誌 2002;22:47-55.
- 10) Bandettini PA, Wong EC, Jesmanowicz A, et al: Spin-echo and gradient-echo EPI of human brain activation using BOLD contrast : a comparative study at 1.5T. NMR Biomed 1994; 7 : 12-20.
- Thulborn KR, Chang SY, Shen GX, et al : Highresolution echo-planar fMRI of human visual cortex at 3.0 tesla. NMR Biomed 1997; 10: 183-190.
- 12) Rodriguez-Baeza A, La Torre FR, Ortega-Sanchez M, et al : Perivascular structures in corrosion casts of the human central nervous system : a confocal laser and scanning electron microscope study. Anat Rec 1998 ; 252 : 176-184.
- 13) Cohen MS: Rapid MRI and Functional applications. Brain Mapping - The methods, Ed by Toga AW and Mazziotta JC. New York, Academic Press,

1996, p223-258.

- 14) 中井敏晴, 松尾香弥子, 加藤知佳子, 他: 核磁気共 鳴法を用いた脳機能計測法(fMRI)の方法論入 門. 認知科学 1998;5:100-118.
- The GRID-Blueprint for a new computing infrastructure, Ed by Foster I and Kesselman C. San Francisco, Morgan Kaufmann Publishers, 1999.
- 16) Bagarinao E, Matsuo K, Nakai T : PC-Clusterbased system for the analysis of functional magnetic resonance imaging data in real time. Concepts in Magnetic Resonance Imaging Part B -Magnetic Resonance Engineering 2003; 19: 14-25.
- 17) Bagarinao E, Matsuo K, Nakai T, et al : Estimation of general linear model coefficients for real-time application. Neuroimage 2003; 19: 422-429.
- Bagarinao E: Monitoring the reliability of brain function data using real-time fMRI analysis. 生体 医工学 2003;42 Sup:67.