

総 説

機能画像による脳研究

-PET, MEGを用いて-

伊藤健吾 永野敦子 新畑 豊
中村昭範 加藤隆司 旗野健太郎

国立長寿医療研究センター・生体機能研究部

Functional imaging of the brain with PET and MEG

Kengo Ito, Atsuko Nagano, Yutaka Arahata
Akinori Nakamura, Takashi Kato, Kentaro Hatano

Department of Biofunctional Research, National Institute for Longevity Sciences

The authors present our current activities on the application of neuroimaging with positron emission tomography (PET) and magnetoencephalography (MEG) to functional assessments of the normal brain and that in neurodegenerative diseases. The activities are summarized as follows: 1) PET activation studies with $O-15$ H_2O revealed higher brain functions such as face recognition through spatial normalization of images followed by voxel-by-voxel analysis with statistical parametric mapping (SPM). 2) MEG studies of cognition in auditory and visual systems were performed to investigate the age-related changes in higher cognitive process comparing with young normal volunteers. 3) Regarding brain activities during performance of the oddball paradigm, the results of the PET activation study provided initial values for a mathematical model to analyze the data of MEG more precisely. 4) The pathophysiology of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies (DLB) was examined through glucose metabolism using PET. 5) Spatial normalization for F-18-DOPA (FDOPA) influx images was developed to assess the extrastriatal uptake of FDOPA in normal, Parkinson's disease and DLB with SPM on a voxel basis.

1. はじめに

脳科学はここ数年わが国でもっとも力が注がれている研究分野の一つであるが、脳の機能画像による研究も大きな役割を果たしている。脳の機能画像と言えば核医学画像即ち、PET (positron emission tomography)、SPECT (single photon emission computed tomography) が代表的であるが、最近では機能的MRI (fMRI) の利用も一般的になりつつある。また、画像そのものとは言えないが脳磁図 (magnetoencephalography=MEG) も脳の機能研究に大きなインパクトを与えている。

本稿ではこれまで我々の施設で行われてきたPET、MEGを用いた脳研究を中心に機能画像を用いた脳研究の現状を紹介する。

2. PETを用いた脳の機能局在の同定

$O-15$ で標識された水 ($O-15$ H_2O)を用いたPETに

よる脳の賦活試験は $O-15$ の半減期が約2分と短いことから、被験者に繰り返し $O-15$ H_2O を投与することが可能で脳の機能局在の同定に広く用いられてきた。視覚や聴覚を対象とした比較的簡単なタスクによる研究から始まって複雑なタスクによる認知、記憶など高次機能の研究へと展開している。PETによる脳の機能局在の同定で重要な位置を占めるのはタスクのデザインと得られた画像のデータ処理であるが、ここでは画像のデータ処理に限って述べる。fMRIと違ってPETでは被験者一人当りで繰り返される検査の回数が限られているので統計学的精度を上げるためには異なる被験者間のデータを扱って標本数 n を増やす必要がある。ここで異なる被験者間のデータを扱うためのキーテクニックが画像の解剖学的標準化である。それぞれの被験者の脳の大きさ、形状は様々であるため、そのままでは同一座標系では扱えない。脳を線形、非線形の変換により同一座標空間の標準脳¹⁾に

変換してやればvoxel by voxelで統計処理が可能となる。即ち、関心領域の設定によらないt-map作成によるvoxelベースでの統計検定が全脳レベルで可能となる(図1)。SPM (statistical parametric mapping) は脳の賦活試験の解析に用いられるもっともポピュラーなソフトウェアのパッケージでロンドンのWellcome Department of Cognitive NeurologyのKarl Fristonらが開発したものである²⁻⁶⁾。SPMはPET、SPECT画像の整列(検査中の被験者の頭の動きの補正)、解剖学的標準化、統計解析など多機能のソフトウェアを含んでいてfMRIの解析機能も備えている。

我々も図2示すような聴覚刺激に対するボタン押し反応の様な簡単な刺激から始めて現在では人の顔の好き嫌いなど高次機能の評価をO-15 H₂OとPETを用いて行っている。

3. MEGを用いた脳の機能局在の同定

MEGは超高感度磁束計SQUID (superconducting quantum interference device)を用いて脳内の神経細胞の興奮に伴って生じる電流が作る微小な磁場を

計測してその発生源を同定する装置である。SQUIDが対象とするのは地磁気の100万分の1 (~10⁻¹³T)程度の磁場である。近年、多数の磁束計により脳の広範囲をカバーできる装置が開発され、脳の機能局在の研究に用いられている。MEGでは刺激を受けてからの反応をmsec単位で経時的に観測することが可能で時間分解能に優れているため、脳内での興奮部位の時間的推移を解析することが可能である。我々はこれまで一次体性感覚野の詳細な同定から始めて⁷⁾(図3)、音の弁別過程における加齢変化、顔の識別など高次脳機能の評価を検討してきた^{8,9)}。

4. PETとMEGによる総合的脳機能解析

MEGとPETの相補性 -

前述したように、MEGは時間分解能にすぐれ、刺激に対する脳内での興奮部位の変化に関するダイナミックな解析が可能であるが、同時に複数の部位が興奮する場合、あるいは脳の深部に興奮部位が位置する場合には解析の信頼性が低下するという欠点がある。その点、PETは空間分解能では劣るものの基本的に

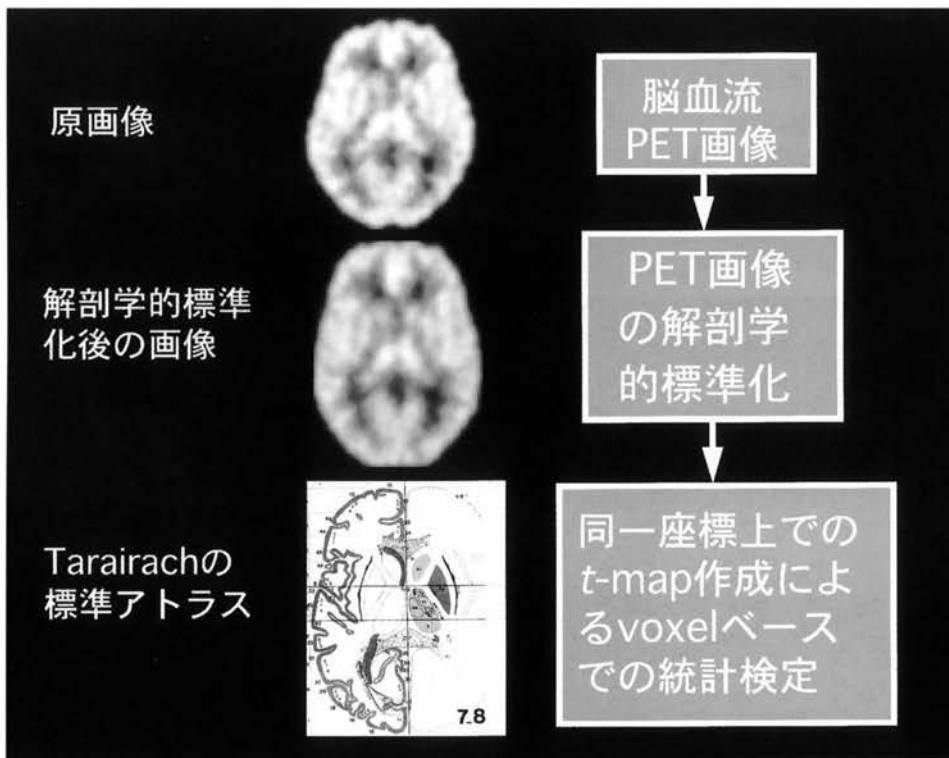
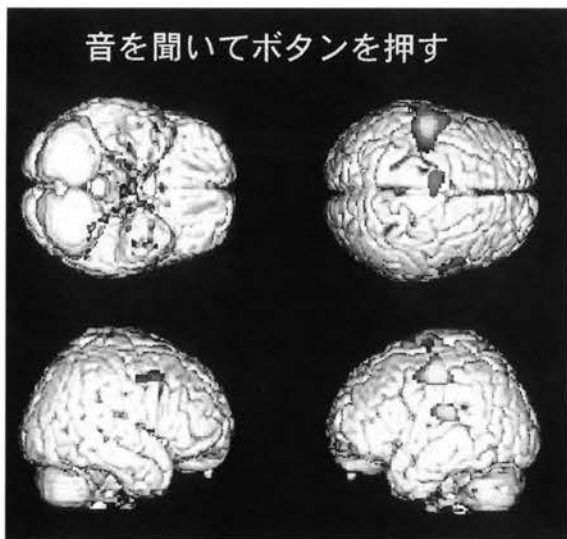


図1 脳血流PET画像の解剖学的標準化

個人の脳血流PET画像(左上段)を解剖学的に標準化すると左下段の標準アトラスと同一の座標空間上に変形される。解剖学的に標準化された画像を用いればvoxel-by-voxelでの統計解析が可能となる。



音を聞いてボタンを押す

図2 右耳で音を聴取し、聞こえた音に対して右手でボタン押し反応をしたときの脳の活動部位

主に左側の一次聴覚野と、一次運動感覚野で血流の増加が観測されているが、補足運動野にも血流の増加が見られる。

は脳内の興奮部位の数、位置によらず検出可能である。以上の理由でMEGとPETは脳機能解析において相補的な役割が期待されるため、我々はMEGとPETを用いた総合的脳機能解析を試みている。

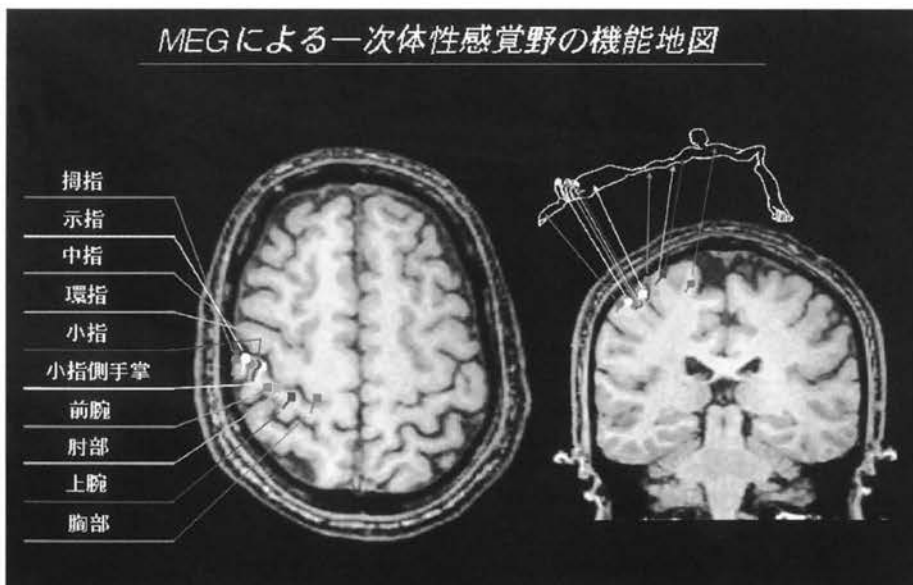
聴覚オドボール課題(周波数の異なる2種類の音を呈示し、頻度の少ないほうの周波数に対してボタン押しをさせる)をMEGとPETで健常者を対象に施行した。

MEGの解析において多電源モデルの計算のためにPETのデータから初期値を与えて解析を試みた。解析の結果、両側一次聴覚野、両側下頭頂葉、両側海馬近傍を電源の発生源とする6電源モデルで、刺激後485msecまでの波形成分の約93%が説明可能なモデルが得られた。これらの結果により、PETのデータがMEGのデータ分析に有用であることが確認された。

5. 解剖学的標準化法の疾患脳への応用

これまで述べたように画像の解剖学的標準化法は元々正常者を対象とした脳の賦活試験のために開発されたものであり、当然、器質性脳病変や強い脳萎縮を伴った脳は対象とはならない。しかし、神経変性疾患で脳の形態的異常のないものや、軽度の脳萎縮のみの痴呆性疾患を対象に解剖学的標準化法と画像ベースの統計解析による病態解析が行われるようになってきている。我々もF-18-FDGによるPETの脳グルコース代謝画像を対象として健常人と比べたアルツハイマー型痴呆およびレビー小体型痴呆における脳グルコース代謝の低下部位を検討した。すでに他施設からも報告されている所見であるが¹⁰⁾、アルツハイマー型痴呆とレビー小体型痴呆ではともに側頭・頭頂葉の連合野でのグルコース代謝の低下が目立つが、視覚野でのグルコース代謝の低下はレビー小体型痴呆に特徴的であった(図4)。

疾患脳を対象とした解剖学的標準化法と画像ベースの統計解析による病態解析はSPECTの脳血流画像に



MEGによる一次体性感覚野の機能地図

図3 脳磁図から推定されたヒトの一次体性感覚野
 正常人の手指から胸部にかけての皮膚に触覚刺激を与えて誘発された脳磁図から各刺激部位に対応した受容野の位置を推定した。ヒトの一次体性感覚野における体部位投射(Penfieldの小人)が非優襲的に再現されている。

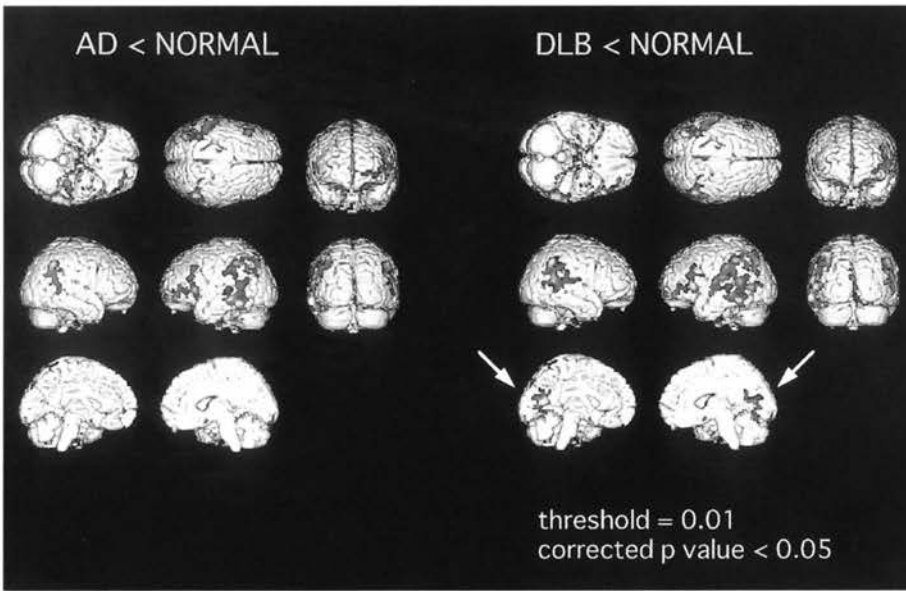


図4

アルツハイマー型痴呆(AD)およびレビー小体型痴呆(DLB)における脳グルコース代謝の低下部位
両疾患とも側頭葉から頭頂葉にかけての連合野におけるグルコース代謝の低下が明らかである。一方、視覚野でのグルコース代謝の低下はレビー小体型痴呆に特徴的である。

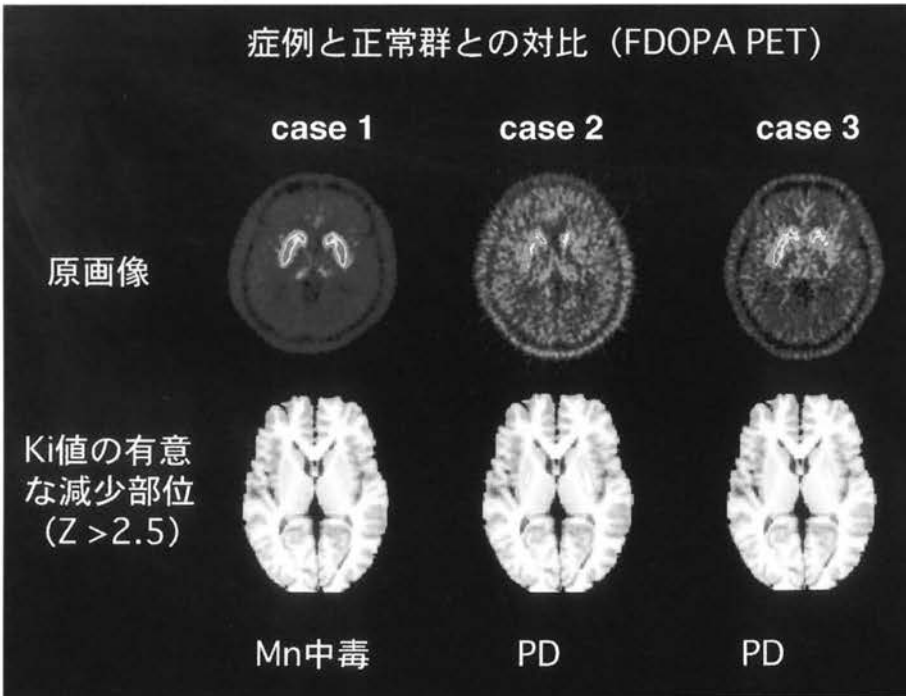


図5

個々の症例の診断(FDOPA PET)における解剖学的標準化の利用
Mn中毒およびパーキンソン病の症例におけるFDOPA取り込みの有意な低下部位が標準MRIの上に表示されている(下段)。正常群と個々の症例を比較することにより、異常部位を客観的に抽出することが可能である。(Mn中毒ではパーキンソン症候群を呈するにもかかわらず、FDOPAの取り込みは低下しない。)

も応用可能である。さらに我々は同じ手法を神経伝達機能イメージングにも応用しており、F-18-FDOPAを用いたドーパミン神経のシナプス前機能の機能画像を解剖学的に標準化してパーキンソン病および関連疾患における線条体および線条体以外のドーパミン神経の投射部位の機能評価を画像ベースで行なっている¹¹⁾。

疾患脳での解析は正常群と疾患群との群間比較による病態解析のみでなく、個々の症例と正常群あるいは

疾患群とを比較することにより臨床診断への応用も可能である(図5)。

6. まとめ

PET、MEGを用いた機能画像による脳研究について我々の経験を中心に紹介した。正常者の脳機能解析のために用いられる画像の解剖学的標準化法と画像ベースの統計解析は疾患脳の解析にも応用が広がっている。

参考文献

1. Talairach J, Tournoux P: Coplanar stereotaxic atlas of the human brain. New York: Georg Thieme Verlag, 1988
2. Friston KJ, Ashburner J, Poline JB, Frith CD, Heather JD, Frackowiak RSJ. Spatial registration and normalisation of images. *Human Brain Mapping* 2:165-189, 1995
3. Friston KJ, Worsley KJ, Frackowiak RSJ, Mazziotta JC, Evans AC. Assessing the Significance of Focal Activations Using their Spatial Extent. *Human Brain Mapping* 1:214-220, 1994
4. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ. Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. *Human Brain Mapping* 2:189-210, 1995
5. Poline J-B, Friston KJ, Worsley KJ, Frackowiak RSJ. Estimating Smoothness in Statistical Parametric Maps: Confidence Intervals on p-Values. *Journal of Computer Assisted Tomography* 19:788-796, 1995
6. Friston KJ, Holmes A, Poline J-B, Price CJ & Frith CD. Detecting Activations in PET and fMRI: Levels of Inference and Power. *Neuroimage* 40:223-235, 1995
7. Nakamura A, Yamada T, Goto A, Kato T, Ito K, Abe Y, Kachi T, Kakigi R. Somatosensory homunculus as drawn by MEG. *Neuroimage*. 7:377-86, 1998
8. Nakamura K, Kawashima R, Nagumo S, Ito K, Sugiura M, Kato T, Nakamura A, Hatano K, Kubota K, Fukuda H, Kojima S. Neuroanatomical correlates of the assessment of facial attractiveness. *Neuroreport*. 9:753-7, 1998
9. Imaizumi S, Mori K, Kiritani S, Kawashima R, Sugiura M, Fukuda H, Itoh K, Kato T, Nakamura A, Hatano K, Kojima S, Nakamura K. Vocal identification of speaker and emotion activates different brain regions. *Neuroreport*. 8:2809-12, 1997
10. Albin RL, Minoshima S, D'Amato CJ, Frey KA, Kuhl DA, Sima AA. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease. *Neurology*. 47:462-6, 1996
11. Ito K, Morrish PK, Rakshi J, Uema T, Ashburner J, Bailey DL, Friston KJ, Brooks DJ. Statistical Parametric Mapping with F-18-dopa PET demonstrates bilaterally reduced striatal and nigral dopaminergic function in early Parkinson's disease. *JNNP* 66:754-758, 1999

ダウンロードされた論文は私的利用のみが許諾されています。公衆への再配布については下記をご覧ください。

複写をご希望の方へ

断層映像研究会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（(社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂9-6-41 乃木坂ビル 3F FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

複写以外の許諾（著作物の引用、転載、翻訳等）に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接、断層映像研究会へお問い合わせください

Reprographic Reproduction outside Japan

One of the following procedures is required to copy this work.

1. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has concluded a bilateral agreement with an RRO (Reproduction Rights Organisation), please apply for the license to the RRO.

Please visit the following URL for the countries and regions in which JAACC has concluded bilateral agreements.

<http://www.jaacc.org/>

2. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has no bilateral agreement, please apply for the license to JAACC.

For the license for citation, reprint, and/or translation, etc., please contact the right holder directly.

JAACC (Japan Academic Association for Copyright Clearance) is an official member RRO of the IFRRO (International Federation of Reproduction Rights Organisations).

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

E-mail info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619