

ヒト脳機能イメージングの歴史と現状

History of Functional Brain Imaging in Humans

田邊 宏樹 TANABE, Hiroki

● 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

Division of Cerebral Integration, Department of Cerebral Research, National Institute for Physiological Sciences (NIPS)

Keywords 脳機能マッピング, 磁気共鳴画像(装置), ボールド効果, 機能局在, 機能統合
functional brain mapping, magnetic resonance imaging (system), blood oxygenation level dependent (BOLD) effect, functional segregation, functional integration

ABSTRACT

ヒトの脳イメージングの歴史は、医用画像装置の発展と密に関係している。X線による人体の撮影技術に始まり、X線CT、PET、MRIなどの装置開発により生きたヒトの脳の形態や機能をつぶさに観察できるようになった。なかでもMRIは脳の形態と機能の両面を可視化できる装置として、現在のヒト脳イメージング研究には不可欠なものとなっている。本論文では、まずヒトの脳イメージングの歴史を概観し、次にMRIによる脳機能イメージング研究の原理と方法論について概説する。最後に最近の脳機能イメージング研究の方向性（機能局在研究から機能統合研究へ）について論じる。

Progress of brain imaging in living humans is closely related to a development of medical imaging systems. Thanks to these systems such as X-ray computed tomography (X-ray CT), positron emission tomography (PET), magnetic resonance imaging (MRI), we are now able to observe an anatomy and a function of living human brains. In particular, MRI is an essential tool for functional brain imaging research in that it can visualize both structure and function of the brain. In the present article, I reviewed a brief history of the brain imaging in humans, and then introduced a principle and a methodology of functional MRI. Finally, I discussed recent trends of the functional brain imaging research (i.e. from functional segregation to functional integration).

1. ヒトイメージング研究の歴史

生きているヒトの脳の中身を見たいという欲求は今に始まったことではない。脳がどのようにして働いているのかは、常に人々の関心の的であった。歴史を紐解くと、脳の可視化は科学技術、とりわけ医用画像技術の進歩に依っていることがわかる。19世紀の終わりにレントゲンによって発見されたX線は、生きた人間の骨を写真に撮影する方法として大きな注目を集めたが、当時の人々はこの技法を使えば脳の中をもみられるのではないかと考えたようである。大富豪の依頼によりかのエジソンもレントゲンを使った脳の画像化を試みたが、成功はしなかった(美馬, 2005)。これはX線によって撮られた像が投影像(ある方向から光を当てたときにできる物体の影のようなもの)だったからで、投影像では頭蓋骨に覆われている脳の中身は可視化できない。X線を使って脳を可視化できたのはそれから3/4世紀経った後、コンピュータ断層撮影法(Computed Tomography; CT)の発明によってである(木村, 2007)。X線CTの原理は意外に単純なもので、ヒトの脳を対象とした場合、X線を用いて頭をぐるっと一周して撮ったデータを数値として保存し、後から数学的に再構成することで直接的には見ることでできない頭の中(脳)の断面を視覚化できる(木村, 2007; 美馬, 2005; 武田, 2003)。これで投影像から断層像となり、頭の中身を可視化することが出来るようになった。この原理そのものは医学以外の分野でも既に使われていた手法であったが、実際に装置として完成するにはコンピュータの進歩を待たなければならなかった。ちなみにCT装置の開発に中心的な役割を果たしたコーマックとハウズフィールドは1979年にノーベル医学生理学賞を受賞している。

X線CTにより生きたヒト脳を垣間見られるようになったが、これはあくまでも脳の構造(形態)であって機能ではない。ヒトの脳機能の可視化には、別の科学技術の発展が必要であった。それは、血液や脳に吸収されやすい物質に放射性物質の標識をつけることによって脳機能を視覚化するとい

う技術、ポジトロン断層撮影法(Positron Emission Tomography; PET)である。この方法は、簡単に言えば、半減期が短い放射性物質をごく少量だけ生体内に注射することで、標識が付いた血液や特定の物質の脳内での挙動を追跡し視覚化する技術である(木村, 2007)。ここでも基本的にはCTと同じ数学的手法を用い、脳の内部の放射性物質から発生したガンマ線を色々な角度から検出し、画像を再構成する(木村, 2007; 武田, 2003)。PET装置は1970年代半ばにワシントン大学のボゴシアンとフェルプスによって実用化され、80年代には水分子に含まれている酸素を放射性同位体(^{15}O)に置換した水を用いて脳血流の差異を測定し脳の機能を視覚化する技術が確立した。しかしながらPETを使った方法には欠点がある。第一点はトレーサーとして用いる放射性物質を作成するためにサイクロトロンという大型装置をPET装置の近くに設置する必要があること、第二点は放射性物質を用いるため被験者が少量ではあるが被爆する、ということである。そのため、装置を備えることの出来る施設も限られ、また同じ人を対象に何度も実験することが難しい(美馬, 2005)。

2. 磁気共鳴画像装置の発展

では上記の欠点を補う手法はないのであろうか?ここで有力な手段の1つとして挙げられるのが、磁気共鳴画像法(Magnetic Resonance Imaging; MRI)である。一般に用いられている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(Hashemi, Bradley, & Lisanti, 2004; 荒木, 2008)。 ^1H (水素原子, プロトン)の原子核はある方向を軸として自転しているが、その内部空間は電氣的に必ずしも均一ではないため、回転に伴い原子核周囲に小さな磁気を生じる。これをスピンと呼び、スピンを量的に表わす場合にはその大きさと方向(ベクトル)を表わす磁気モーメント(磁化)を使う。スピンの大きさは全て等しいが、通常の状態ではそれぞれの原子核の軸がランダムな方向を向いているので、全体としては相殺されて磁氣的性質が認められない。しかし強い静磁場の

中に水素原子を置くと、スピンは静磁場に対して平行（低エネルギー状態）かまたは逆平行（高エネルギー状態）の2つの状態に収斂される。その際に100万個に数個の割合で平行状態となる水素原子の方が多く、巨視的には磁化を認める。また、静磁場の中に置かれた水素原子は自ら回転するだけでなく静磁場の方向を軸としてコマのように回転（歳差運動）しており、その周波数（Larmor frequency） f は静磁場強度 B_0 に正比例し、各原子に固有の比例係数（磁気回転比; gyromagnetic ratio） γ を用いて、 $f = \gamma * B_0 / 2\pi$ と表わされる。プロトンでは γ は42.6Mz/Tであり、これと同じ周波数の電磁波を歳差運動している原子に与えると、電磁波はエネルギーとして原子に吸収される。この周波数を共鳴周波数と呼ぶ。歳差運動を行う水素原子全体についてみると、静磁場に直交する面においてそれぞれの原子はランダムな方向を向いており、面内の磁化ベクトルの総和はゼロである。従って全体としては静磁場に平行な磁化（縦磁化）ベクトルを形成することになる。ここに共鳴周波数の電磁波を静磁場と直行する方向から短時間パルス状に加える（RFパルス）と、水素原子全体の磁化ベクトルは新たに加えられた電磁波すなわち磁場を中心に回転し、静磁場に直交する面内に存在する磁化（横磁化）ベクトルが発生する。この過程を励起とよぶ。RFパルスを切ると直ぐに水素原子はもとの状態へと戻っていく。この過程を緩和とよぶ。このような磁気共鳴周波数の電磁波を用いた励起とその後につづく緩和の過

程を核磁気共鳴現象という（Hashemi, Bradley, & Lisanti, 2004；荒木, 2008）。

MRIは上記のような現象を利用して脳を含む生体の可視化を行うことが出来る装置である。この装置は瞬く間に医療機関に普及し、2003年にはMRI開発に中心的役割を果たしたラウターバーとマンスフィールドがノーベル医学生理学賞を受賞している。開発された当初はX線CT画像と比べてその詳細な脳の構造の可視化に目を奪われ、MRIと言えば脳の詳細な形態を見るものという認識があった（図1）。

また、MRIは撮像方法とパラメータを変更することで様々なコントラストを持った画像（T1強調画像、T2強調画像、さらにT2強調画像の派生形であるT2*強調画像など）を得ることが出来る（Hashemi, Bradley, & Lisanti, 2004；荒木, 2008）。MRIにより画像化できる脳内組織には大きく分けて、(1)脳神経細胞を中心とした灰白質（Gray Matter; GM）、(2)主に神経線維からなる白質（White Matter; WM）、そして(3)脳脊髄液（Cerebrospinal Fluid; CSF）であり、T1強調画像では、WM、GM、CSFの順番で高い信号を示すが、T2強調画像ではこの順番が反転する。T2*強調画像の基本コントラストはT2強調画像と同じであるが、局所磁場の不均一を反映したコントラストが加わる（図2）。自分が見たいものを強調する画像を得ることが出来るという意味でも、MRIは他のイメージング技術と比べて格段に応用範囲が広い。

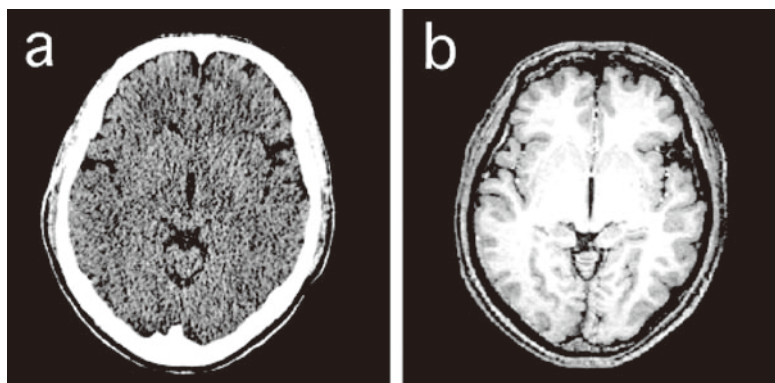


Figure 1. Comparison between X-ray CT and MRI images. (a) X-ray CT image. (b) MRI image (T1-weighted image).

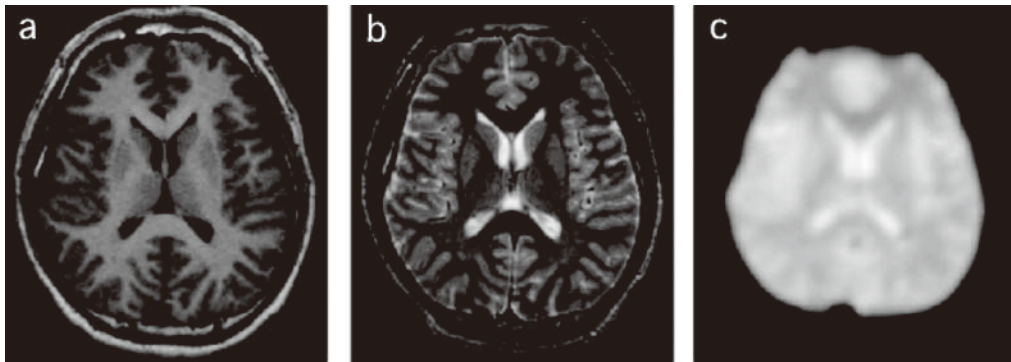


Figure 2. Images obtained with magnetic resonance imaging (MRI). (a) T1-weighted image. (b) T2-weighted image. (c) T2*-weighted image.

3. MRIにより脳活動を捉える

現在でも病院などで多く用いられているのは脳を含む生体の構造（形態）イメージングであるが、1990年代初頭に小川誠二らによって脳機能を測定する新たな手法が発表され注目を集めた（Ogawa, Lee, Nayak, & Glynn, 1990a; Ogawa, Lee, Kay, & Tank, 1990b）。PETでは脳血流を標識するために使われるのは外部から体内に注入された放射性物質であるが、小川らが考案した手法では、脳活動を視るためのトレーサーとして使われるのは血液中の赤血球に含まれる成分の1つであるヘモグロビンである（そのためヘモグロビンを内因性のトレーサーとよぶこともある）。鉄を含む蛋白質であるヘモグロビンは、周囲の状況によって酸素と結びついたり離れたりする性質を持っており、その性質から体内で酸素を運ぶ役割を担っている（真島, 1990）。そして、酸素と結びついた状態（酸素化ヘモグロビン）と酸素が結びついていない状態（脱酸素化ヘモグロビン）では磁性体としての振る舞いが大きく異なること（荒木, 2008）、すなわち酸素化ヘモグロビンが周囲の磁場に影響を与えないのに対し、脱酸素化ヘモグロビンは周囲の磁場に影響を与えること、が以前から知られていた（Pauling & Coryell, 1936）。当時米国のAT&Tベル研究所研究員であった小川誠二は、この現象をMRIによって定量的に計測する方法を発見し、BOLD効果（Blood Oxygenation Level

Dependent Effect）と名付けた。BOLD効果の定義は「静脈血の脱酸素化ヘモグロビンの常磁性体効果によって生ずる脳組織中のプロトンの信号強度の変化」である（小川, 1994）が、実際には物理現象として測定されるBOLD効果が脳の生理学的反応のどのような状態の現れなのかについてはまだ完全に分かっているわけではない。

現段階でのBOLD効果に関する理解は次のようなものである。一般に脳血流は脳全体として一定になるように調節されているが、神経活動に伴い、その活動した神経細胞群の近傍でのみ局所的に脳代謝の亢進が起こる。それが引き金となり局所血流の大幅な増加、脱酸素化ヘモグロビンの減少、という一連のステップが次々と起こり、最終的に活動部位の磁性変化（均一化）、神経活動があった領域のMR信号の増加、が認められる。BOLD効果は、このようないくつにも渡る生理的・物理的ステップの最終段階として計測されるものなのである。BOLD効果のパラドキシカルな点は、神経活動により酸素消費が一時的に増加するが、その消費量を大きく上回る血液（この血液は主に酸素化ヘモグロビンを含む）の流入があるため、結果的に通常の状態よりも脱酸素化ヘモグロビンの割合が減少し、近辺の磁場の均一性が上昇する（=MR信号が増加する）ということにある。生理学的反応としての脳活動をMRIでどのように捉えているかは、この点をよく理解しておかないと分からなくなってしまう。今ではMRIによる脳機能

マッピングと言えばBOLD効果を用いた脳機能計測のことを指す程この方法は普及し、心理学分野へも急速に広まっている。

4. 医用画像技術と心理学の融合 — 課題遂行中の脳活動計測 —

BOLD効果の発見により、MRIを用いて脳活動が計測できるようになったが、ではどうやってヒトの脳活動を見ることが出来るのであろうか？ここに実験心理学の出番がある。具体的には、実験課題を設定することにより、何らかの課題遂行中の脳活動をBOLD効果によるMRIで計測し、ある特定の心的過程に関連した脳活動（とその領域）を同定するのである。ここでいう課題は、いわゆる実験心理学や認知心理学で多く用いられるようなものであるが、最近では社会心理学・発達心理学や経済学・教育学など幅広いテーマに研究領域が広がっている。それに伴って、複雑な実験パラダイムが組まれることもあるが、基本は明らかにしたい心的過程（機能単位）が2つの課題の差となるように実験を設計し、差分法により脳機能単位（領域）を同定するというものである（図3）。一般的に機能的MRI（fMRI）と呼ばれるこのような課題遂行中の脳活動計測法は、心理学的な実験手法と相性が良く、有名な実験心理学の実験はほとんど脳機能イメージング研究の枠組みでも既に行われている。

fMRI実験のデータは、時系列画像データである。一般に脳の機能を調べる目的で撮像された画像を機能画像とよぶ。「磁気共鳴画像装置の発展」の項でも書いたように、MRIには撮像方法とパ

ラメータを変更することで様々なコントラストを持った画像（T1強調画像、T2強調画像、T2*強調画像など）を得ることが出来るが、BOLD効果をよく反映するのはT2*強調画像である。またT2*強調画像では数秒で1ボリュームの撮像が可能であり（各断面は数十ミリ秒で撮像される）、時間分解能も高いことから、幾つかの課題（条件）を繰り返すfMRI実験に適している。ただし高い空間解像度が得られないという欠点があり、一般的な断面内の空間分解能は3～4mm程度、断面の厚さは2～6mm程度である。解像度は高いほうが良いが、上げすぎると得られる信号が低下して相対的にノイズが多くなり、目的とする信号変化がみえにくくなる。実験の目的にもよるが、全脳を対象とした実験では通常約3～4mm立方程度の空間解像度を設定する（Huettel, Song, & McCarthy, 2009）。これに対して、T1・T2強調画像では1ボリュームの撮像に時間をかけることによって断面内で～1mm、断面厚で1～2mm以下の空間解像度を得ることができる。そのため脳の構造を同定しやすく、解剖学的画像（脳の構造をみるための画像）として用いることが多い。図2を良く見るとT2*強調画像とT1、T2強調画像の位置が微妙にズレていることがわかる。このズレは、T2*強調画像が局所磁場の不均一さを反映することに伴う「歪み」によるので、脳活動部位の同定の際には注意が必要である。

5. 統計解析による脳活動の描出

ある特定の心的過程に対応した脳活動を描出するためには統計解析を行う必要がある。その過程

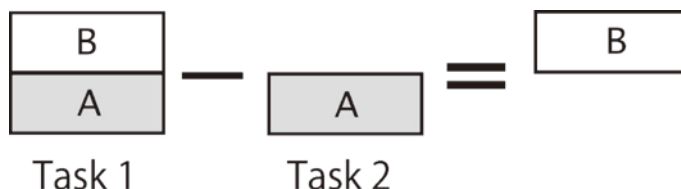


Figure 3. Subtraction method. In this simple example, to obtain neuronal structures underlying process B, you could subtract task1(experimental condition) -related activity from task2(control condition) -related activity. Namely, Task1[task with B] – Task2 [control task without B] = B.

には、(1)統計分散を減少させるための前準備、(2)統計計算（パラメータ推定）、(3)統計値の検定、がある。注意しなければならない点は、fMRI実験で得られた機能画像は時系列構造をもった膨大な量のデータであるということである。このようなデータの解析には脳機能イメージング研究に特化した統計的解析手法が不可欠で、現在ではその整備もかなり進んでいる。(1)の前準備に関してはfMRIデータ特有のものであるが、この処理の成否は最終的に統計値の画像として得られる活動マップ（activation map）にかなりの影響を与える。(2)(3)に関しては、現在最も一般的な解析法は、実験的に計画された入力に対して脳の全ての部位がどのように反応するかを画素（ボクセル）毎の時系列データに対し一律に統計的評価をおこなう、いわゆる一般線形モデルを用いた大規模単変量解析である（Friston, Holmes, Worsley, Poline, Frith, & Frackowiak, 1995; Huettel, Song, & McCarthy, 2009）。

脳活動マップは、実験者が予測した活動パターン（＝実験者の仮説）によく似た反応を示す脳領域を統計的解析手法により評価したものである。この脳活動マップは脳活動の一端を示してはいるが、直感的な理解と異なる部分があるので注意が必要である。前述したとおり、異なった心的現象が起きているときのBOLD効果の差異は、脳血液動態の差異を反映し、それは脳のエネルギー消費（代謝）の差異を反映であって、その起源は脳の神経細胞の活動の差異を反映していると仮定している。そしてこの神経細胞の活動は実験者が操作した（と仮定した）心的現象を反映していると仮定しているのである。例えば図4のような脳活動マップを見ると、我々は赤く色づいている領域だけが心的要因とともに活動する脳の場所であると考えてしまいがちになる。しかしここで示されているのは、ある心的過程が惹起している（と想定している）課題としていない課題を比較して、より強く脳活動が認められた場所（課題間に差異のあった場所）であるということだけである。色が付いていない場所は脳活動がある心的要因の違いによって差異を示さなかった場所であって活動をしていなかった場所ではない（美馬, 2005）。通

常論文等で示される脳活動マップは、あくまで実験者の立てた仮説を反映している領域に過ぎない。

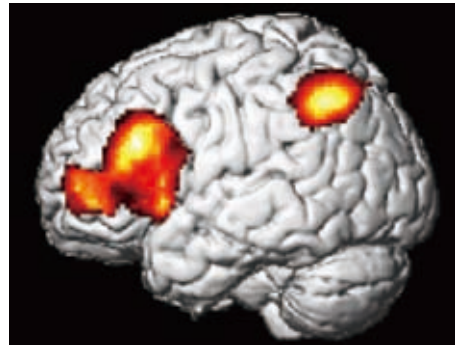


Figure 4. An example of activation map.

この解析の枠組みは、特定の心的過程を特定の脳領域にマッピングすること、すなわち脳のどの領域がどのような働きをしているのかを調べることに主眼が置かれている。これまでのfMRI研究の多くがこのアプローチを採用し、多大な成功を収めてきた。なにしろ生きたヒトを被験者として、そのヒトの脳の活動を調べることができるようになったのである。これは長年人間が求めてきた脳の可視化の最たるものであり、今まで分からなかった脳の機能局在についての知見はここ数十年の間に幾何級数的に増えた。

6. 脳機能局在研究から脳機能統合研究へ

一方で、脳機能局在研究（脳機能マッピング）は現代版骨相学であると揶揄される状況にもある（Friston, 2002）。確かに脳機能局在研究では、特定の心的機能を特定の脳部位にマッピングすることに主眼が置かれ、部位間の相互作用は軽視されてしまうか全く考慮されない。しかしながら、実際の脳は部位ごとに単独で働いているわけではなく、解剖学的にも機能的にも連結し、それぞれの部位で情報をやり取りしながら協同的に働いているシステムとして機能している（Friston, 2007）。この考え方に沿うように、近年システムとして脳をとらえようとする研究が進展してきている。

システムとして脳を考えた場合、fMRIでの研究

アプローチは二段階となる (Friston, 2002)。第一段階で「ある機能を実現するシステムにおいてそれを構成する脳領域 (システムの構成要素) はどこか」を調べ、第二段階では「それらの領域間の関係性を調べる」という手順である。一段階目に行われる作業は従来の一般線形モデルによる脳機能マッピングに対応するが、システム論の立場に立つと、システムにかかわる要素領域の同定—すなわち機能特化 (functional specialization) の研究—という位置づけになる。これに対し、二段階目は要素間の方向性を含んだ機能的結合様式 (effective connectivity) を調べるため、いわゆるシステム数理工学や時系列解析の手法を導入してシステムとしての脳の振る舞いを検討することになる。これを機能統合 (functional integration) の研究と位置づける。脳をシステムとしてとらえた時、機能分化と機能統合は排他的なものではなく、むしろそれぞれを補完する役割を持つと考える。

2009年現在、脳機能イメージング研究は機能局在研究から機能分化・機能統合研究へと少しずつその軸足を移しつつある。脳はとても複雑なシステムであり、システム論的アプローチへの移行は当然の流れとも言える。機能統合の研究はまだ始まったばかりで、機能局在研究で確立されたような標準的手法も定まっていないが、fMRIを用いた脳機能マッピングがここ数十年の間に爆発的な発展を遂げたことを鑑みれば、ここ数年のうちにシステム論的研究のプロトコルや研究方略も定まり、生きたヒトを対象にした脳機能イメージング研究は新たなステージを本格的に迎えるものと思われる。

7. おわりに

本論文では、ヒトの脳イメージング研究の歴史を振り返りながら、主にMRIを用いた研究の方略と近い将来の方向性について論じてきた。脳機能イメージングは生きているヒトの脳を非侵襲的に可視化できる魔法のようなツールであるが、まだまだ発展する余地はある。科学・技術が進み、全く新しい医用画像装置が開発されたり斬新な解析

法が開発されれば、新しい形での脳の可視化が可能になるかもしれない。「ヒトがヒトの脳を理解できるのか」という難問に対して、日々努力が続いている。

引用文献

- 荒木力 (2008). 決定版 MRI完全解説 秀潤社
- Friston, K.J. (2002). Beyond phrenology: What can neuroimaging tell us about distributed circuitry? *Annual Review of Neuroscience*, 25, 221-250.
- Friston, K.J. (2007). Functional Connectivity. In Friston, K.J., Ashburner, J.T., Kiebel, S.J., Nichols, T.E., & Penny, W.D. (Eds), *Statistical Parametric Mapping* (pp471-491). London, UK: Academic Press.
- Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.J., Poline, J.B., Frith, C.D., & Frackowiak, R.S.J. (1995). Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, 2, 189-210.
- Hashemi, R.H., Bradley, Jr., W.G., & Lisanti, C.J. (2004). *MRI: The Basics*. 荒木力 (監訳) MRIの基本 パワーテキスト 第2版 メディカル・サイエンス・インターナショナル
- Huettel, S.A., Song, A.W., & McCarthy, G. (2009). *Functional Magnetic Resonance Imaging Second Edition*. Sinauer Associates, MA: Sunderland.
- 木村雄治 (2007). 画像診断装置学入門 コロナ社
- 真島英信 (1986). 生理学 第18版 文光堂
- 美馬達哉 (2005). 病者の光学 現代思想 特集 脳科学の最前線, 33-2, 98-114.
- 小川誠二 (1994). Functional Magnetic Resonance Imaging 神経進歩, 39, 309-318.
- Ogawa, S., Lee, T.M., Nayak, A.S., & Glynn, P. (1990a). Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magnetic Resonance Medicine*, 14, 68-78.
- Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., & Tank, D.W. (1990b). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceeding National Academy of Science U.S.A.*, 87, 9868-9872.
- Pauling, L. & Coryell, C.D. (1936). The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proceeding National Academy of Science U.S.A.*, 22, 210-216.
- 武田常広 (2003). 電子情報通信レクチャーシリーズ D-24 脳工学 コロナ社