

MRI 技術の最前線

— 拡散 MRI とその脳機能イメージング・白質病変
解析への応用

小林 哲生*

1. はじめに

磁気共鳴画像 (Magnetic Resonance Imaging; MRI) システムは現在, 広く臨床における画像診断に用いられており, 2003 年にはノーベル医学生理学賞が, 実用化への道を拓く基本技術の開発者である米イリノイ大学のロウターバー (Lauterbur) 博士と英ノッチンガム大学のマンスフィールド (Mansfield) 博士とに与えられた. MRI は印加する磁場の制御, 磁気共鳴信号の計測, 信号処理, 画像化などの技術を統合し, 一つのハードウェアで様々な情報を画像化することが可能なシステムである.

近年, この MRI システムを用いて生体内の水分子の拡散情報を捉える MR 拡散強調画像 (MR Diffusion-Weighted Imaging; MR-DWI) が脳内白質構造の解明に広く用いられるようになり, 統合失調症といった精神疾患の病態研究においても, 患者脳の拡散強調画像解析を適用した様々な研究が急速に進められつつある. 白質は大脳半球の中で神経細胞体がなく, 神経線維ばかりの部位である. その名前は, 脳組織の断面を肉眼的に観察したとき, 白質は明るく光るような白色をしていることに由来している. 白質には, 左右の大脳半球間を連絡する交連線維, 同側の各皮質を結んでいる連合線維, 大脳皮質と間脳などの下位にある部位を結ぶ投射線維の三つの線維に大別される多くの線維がはり巡らされているが, 異方性など詳細な白質構造は従来の画像計測法では取得することができず, MR 拡散テンソル画像 (MR Diffusion Tensor Imaging; MR-DTI) 解析によりはじめて可能となった. ここで, 線維とは神経細胞の出力部である軸索のことであり, 他の神経細胞まで線状に長く延びている.

一方, 脳機能イメージング [1] の分野においても, 現在広く用いられている血行動態を捉える機能的 MRI [2] と異なり, 活動に伴う神経細胞 (ニューロン) の体積変化を拡散 MRI で捉える新たな計測法に注目が集まっている. 以上の背景を鑑み, 本稿では, 拡散 MRI とは何かについて, MRI の基礎からはじめ, MR-DWI ならびに MR-DTI の計測原理, 解析方法といった工学的側面を中心に, 今後ますますその重要性が増すものと考えら

れる脳機能イメージングや精神疾患の定量診断支援技術への展開を含めて解説する.

2. 磁気共鳴画像

2.1 磁気共鳴現象と緩和時間

MRI 拡散強調画像ならびに拡散テンソル画像を理解するためには, まず MRI の基本原理 [3,4] を知る必要がある. 原子核は陽子と中性子からなり, 質量数が奇数, または原子番号が奇数の核は固有の角運動量, すなわちスピンをもつ. 原子核は正の電荷をもつので, スピンすることにより磁場が誘起されると考えることができる. その磁場の方向はスピンの軸と一致し, 強度と方向を併せて磁気モーメント (μ) というベクトル量で表される. 原子を多数 (n 個) 含む領域 ΔV を考えると, その領域の巨視的磁気モーメントである磁化ベクトル (M) は

$$M = \sum_{i=1}^n \frac{\mu_i}{\Delta V} \quad (1)$$

と定義される. 磁化ベクトルを生ずることを磁化という.

外部に静磁場がない場合は, ある体積内では個々の原子核の磁気モーメントはランダムな方向を向いているので, 総和としての M はゼロとなる.

磁気モーメント μ に静磁場 B_0 を加えると静磁場の方向に対して $\mu \times B_0$ のトルクを受け, B_0 方向に対して個々の原子核はコマの回転のような歳差運動を始める. この歳差運動の回転周波数 ω はラーモア角周波数とよばれ, 原子核の物理的性質と加えられた静磁場強度 B_0 に依存し,

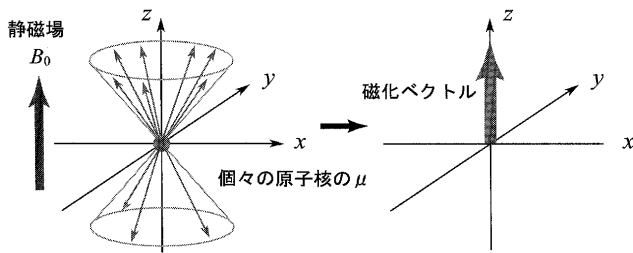
$$\omega = \gamma B_0. \quad (2)$$

という関係を満たす. すなわち回転周波数は, 静磁場強度に比例する. ここで, γ は磁気回転比とよばれ, 核固有の比例定数である.

ある体積内の異なる位置にある個々の原子核の磁気モーメントを同じ位置に示すと, 第 1 図左のように表せる. B_0 方向を z 軸として, 正負 2 種類の群に分けられるが, 正方向の群の数がわずかに多く, $x-y$ 平面内にはランダムな方向を向いているため磁化ベクトルは第 1 図右に示すように z 軸方向を向く.

* 京都大学 大学院工学研究科電気工学専攻

Key Words: magnetic resonance imaging, MR-DWI, MR-DTI, fMRI, fiber tracking, ultra-low field MRI.



第1図 (左) 静磁場中におかれた個々の磁気モーメント
(右) 総和としての磁化ベクトル

磁気共鳴画像においては、おもに水素の原子核であるプロトンの磁気共鳴現象に基づいて画像を得ている。

原子核が歳差運動しているとき、そのラーモア角周波数と同じ角周波数の回転磁場を静磁場と直交する方向に短時間加える(ラジオ周波数帯域にあるため、RFパルスを加えると表現される)と、原子核はRFパルスのエネルギーを吸収して励起状態となる。これが磁気共鳴とよばれる現象である。

その後、RFパルスを加えるのを止めると、今度は吸収していたエネルギーを同じ角周波数の回転磁場として放出しながら定常状態に戻る。これが緩和現象である。この励起状態から定常状態に回復するのに要する時間(緩和時間)が生体組織を構成する物質の性質によって異なるので、放出される回転磁場を計測することにより、緩和時間の差を利用して構造や機能情報を画像化することができる。

緩和現象には、磁化ベクトルの大きさの変化を静磁場の方向にみた場合と、静磁場に直交する方向にみた場合の二つがある。静磁場に直交する方向のRFパルスを原子核の回転軸が 90° 倒れるまで印加することを 90° パルスを加えるというが、その直後の磁化ベクトルの z 軸(縦)方向成分である縦磁化は0である。しかし、時間の経過に伴い回転軸は静磁場の方向に戻るため、縦磁化ももとの大きさに戻ることになる。この回復過程のことを縦緩和または T_1 緩和とよぶ。この緩和では、外部からの電磁エネルギーを吸収して励起状態にあったスピンの系が安定な状態に遷移していく。縦緩和において縦磁化が元の値の63%まで戻するのに必要な時間を縦緩和時間(T_1)と定義する。

もう一つの緩和現象は、スピン間の位相の揺らぎによるものであり、横緩和または T_2 緩和とよばれる。外部からのRFパルスが存在したために揃っていたスピンの位相は、 90° パルスの後、時間経過につれてばらけ、最終的には歳差運動の軌道上に均等に分布することになる。この緩和では、静磁場に直交する方向の横磁化は、 90° パルスの直後に最大値となり、時間経過に伴って減衰し0に漸近していく。

90° パルス照射後、外部に置かれたコイルには自由誘導減衰信号が観測される。この信号は、 $x-y$ 平面内を周期的に回転するスピンの放出するMR信号であり、時

間的に信号強度が減っていくのは、その位相がばらけていくのが原因であり、すなわち T_2 緩和に起因している。横緩和において横磁化の大きさが63%に減ずるのに要する時間を横緩和時間(T_2)と定義する。

現在用いられているMRIシステムでは水素の原子核であるプロトンのMR信号を計測しており、MR信号の大きさ S_0 は、 N をプロトン密度として、次式で表される。

$$S_0 = N \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{TR}{T_1}\right) \right] \cdot \exp\left(-\frac{TE}{T_2}\right) \quad (3)$$

ここで、 TR は励起パルスを与える繰り返し時間間隔を、 TE は励起パルスを与えてからエコー信号を得るまでの時間を表す。

2.2 画像化

MRIシステムにより画像を得るためには、プロトンの空間位置がわかるように信号をエンコードする必要がある。この画像化の最初の過程はスライス選択である。被験者の足から頭の方が z 軸の方向だとすると、この方向に向かって磁場が次第に強くなるように傾斜磁場 G_z をかける。これにより被験者の各横断スライスは異なるラーモア周波数により共鳴することになる。そのためRFパルスの周波数を調整することで、特定のスライスにのみエネルギーを吸収させることが可能となる。

スライス選択の後、空間エンコーディングと画像再構成を行う。ここで、傾斜磁場 G_z により選択されたスライスは2次元である。実際の断層画像を得るためには得られた信号成分をこの平面上の位置に対応させなければならない。そのため選択された2次元のスライスを $x-y$ 平面とすると、MRIでは x 方向に傾斜磁場 G_x をかける周波数エンコーディングと、 y 方向に G_y をかける位相エンコーディングを行う。

90° パルスを印加すると、すべてのスピンは等しい周波数で歳差運動をし、位相が一致した状態になる。そこで、 y 軸の傾斜磁場が時刻 $t=0$ で印加されると、核は異なる周波数で歳差運動をする。その周波数は傾斜磁場に沿った核の位置で決まる。傾斜磁場が切られると、すべての核は再び等しい周波数で歳差運動をするが、スピンは傾斜磁場が印加されていた間に生じた位相の違いを保っている。すなわち、わずかな時間に強い磁場を受けたところは速く、弱い磁場を受けたところは遅く回転するために、傾斜磁場 G_y の消失後、 y 軸方向に沿って異なる位相のスピンが生じる。つぎに、 x 軸方向に傾斜磁場をかけることにより、 x 軸に沿って異なる周波数のエコーが得られる。以上の操作によりスライス選択(z 軸)と空間エンコーディング($x-y$ 軸)が完了する。

つぎに、 y 軸方向の傾斜磁場の度合い G_y を変化させながら、この過程を N_y 回繰り返して N_y 個のエコー信号を得る。なお、データ読み取りの間、周波数エンコーディングの傾斜磁場 G_x が印加される。このとき得られ

た信号を2次元フーリエ変換すると、周波数の違いから x, y 方向に展開され画像化を行うことができる。

3. MR 拡散強調画像 (MR-DWI)

3.1 水分子の拡散現象

室温において液体である水分子は、熱エネルギーにより不規則運動し自己拡散（ブラウン粒子と、それを熱運動で動かす粒子が、ともに水分子である場合の拡散）する。自己拡散も含め拡散とは、ブラウン粒子が濃度の高い部分から低い部分へと動くことで、均一な定常状態へ向かう現象であり、巨視的に見ると物質の移動が濃度勾配に比例する。この比例係数は拡散係数 D とよばれ、絶対温度に比例し、液体の粘度および拡散粒子の半径に反比例する物質固有の値である。 D が大きければ拡散が速く、小さければ遅いことを示す。

MR 拡散強調画像とは、この水分子の自己拡散に伴う MR 信号の変化に基づき画像化する手法である [5]。次節で述べる MR 拡散テンソル画像で利用するのもまたこの水分子の自己拡散である。MRI システムでは水素の原子核であるプロトンの MR 信号を計測しており、水分子の拡散をプロトンの MR 信号から得るのである。

3.2 MR-DWI の原理

MR 拡散強調画像では、撮像時にある時間間隔において大きさが同じで逆向きの一对の傾斜磁場 (Motion Probing Gradient ; MPG) を印加する。これにより、傾斜磁場方向に移動したプロトンの位相変化が残るため信号の低下というかたちで拡散を捉えることが可能になる。この MPG の効果の大きさを定量化するのに (4) 式に示す b 値が用いられる。磁気回転比を γ 、MPG の大きさを G 、MPG の印加時間を δ 、二つの MPG の始まりから始まりの間隔を Δ とすると、 b 値は以下の式で表される。

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad (4)$$

これらの値を変化させることにより、必要な b 値の MPG を印加することができる。

拡散を考慮した場合、すなわち MPG を印加して計測される MR 信号強度 S は、(3) 式に拡散による減衰分を乗じ、

$$S = N \cdot \left[1 - \exp\left(-\frac{TR}{T_1}\right) \right] \cdot \exp\left(-\frac{TE}{T_2}\right) \cdot \exp(bD) \quad (5)$$

で表される。ここで、 D は拡散係数である。MRI システムで拡散係数 D を測定する場合、 bD の項を強調するために、MPG を利用した拡散強調画像と、MPG を使用しない画像の2枚が必要である。これらの画像を TR, TE を一定にして撮像すれば、両者の信号の比を取ることによって他の項が除去でき、

$$\frac{S}{S_0} = \exp(-bD) \quad (6)$$

と表現される。

3.3 MR-DWI による脳機能イメージング

MRI により脳機能を計測・イメージングする手法は機能的 MRI (functional MRI; fMRI) とよばれ、1990 年に当時アメリカのベル研究所に勤めていた小川誠二博士により、血液中の酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの磁氣的性質の違いを利用して脳神経活動を反映する画像を得る計測技術として初めて報告 [6] された。その違いとは、酸素化ヘモグロビンが反磁性であるのに対し、脱酸素化ヘモグロビンは常磁性であるということである。

常磁性である脱酸素化ヘモグロビンは、小さな磁石とみなせるので、その周囲にかけられている均一な磁場を局部的に乱し、これにより緩和時間に差が生じることになる。その差を利用し、脳の神経活動に伴う局所的な血行動態を画像化することができるのである。脳の神経活動に伴い、その活動部位の血管中の血液流量の増加によって血液中の脱酸素化ヘモグロビン濃度が減少することになり、水素の原子核であるプロトンの緩和時間が長くなり、信号強度が増すのである。この信号は、言い換えると血液がどれくらい酸素化しているかというレベル、英語で言うと Blood Oxygenation Level に依存 (Depend) して変化するので、その頭文字をとって BOLD 信号と名付けられている。しかし、BOLD 法では、脳神経細胞の活動に伴う血行動態を捉えるという原理的な制約により、時間分解能や空間的分解能が十分であるとはいえない。

近年、DWI に基づく新たな fMRI (DW-fMRI) に注目が集まっている [7-10]。DW-fMRI は脳神経の賦活に伴う神経細胞自身の体積変化 (膨張) を DWI で捉える。賦活時と安静時において神経細胞の体積が異なることで、複雑な脳組織構造のもとで拡散している神経細胞内外の水分子の見かけの拡散係数が変化する。それを DWI の信号変化として検出するものである。現時点ではこの DWI 信号変化のメカニズムには一致した見解が得られておらず議論が続いているが、現象としては、脳の賦活後 2 ないし 3 秒程度で神経細胞の体積変化が最大となることから、約 4 ないし 5 秒かかる BOLD 法による信号変化に比べ高い時間分解能を有し、かつ賦活する神経細胞自身を捉えることから空間分解能でも勝るとして、研究が行われている。

問題点としては、DWI 信号を大きくするために静磁場強度が 3[T] といった超高磁場 MRI が必要とされることである。DWI では撮像パラメータが信号強度に大きく影響するため、著者らのグループでは DW-fMRI に適した撮像パラメータについて制限拡散を行う水分子の運動を Monte-Carlo 法を用いてシミュレーションし、神経細胞の体積変化前後の DWI の信号強度を強調するパラ

メータが推定可能であることを示している [11].

4. MR 拡散テンソル画像 (MR-DTI)

水分子の自己拡散に伴う MR 信号の変化に基づき画像化する新しい撮像法として, MR 拡散テンソルイメージング (MR-DTI) [5,12] がある. MR-DTI とは, 6 方向以上の異なる方向の MPG に対する MR-DWI を用いて, 水分子の拡散異方性を計測する手法である.

前節で述べた水分子のランダムな運動は, 温度や周囲の環境によってその大きさや方向を大きく変化させる. 水分子の拡散を扱うことによって, 毛細血管や神経線維の方向などの微視的な情報が MRI で評価可能となる. とくに, 脳あるいは脊髄の白質神経線維においては, ミリエン鞘の細胞膜が水分子の透過を制限するなど, 白質線維の走行に垂直な方向の水分子の拡散は, 平行な方向の拡散に比べて低下する. 大脳中の白質においては, 神経線維の方向がよくそろっているために, 神経線維に沿った方向の拡散は速く, 神経線維と直交する方向の拡散は遅い. 方向による拡散の速さの差が非常に大きいことを “異方性が強い” と表現する.

異方性を考慮した場合, その解析にはベクトルだけでは不十分で, 以下の行列で表される拡散テンソルの導入が必要である.

$$\mathbf{D} = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad (7)$$

ここで \mathbf{D} は, $D_{xy} = D_{yx}$, $D_{xz} = D_{zx}$, $D_{zy} = D_{yz}$ の対称テンソルである.

(4), (6), (7) 式より, 測定される画像の信号強度 S は,

$$S = S_0 \exp \left[-\gamma^2 \delta^2 \left(D - \frac{\delta}{3} \right) G^2 D \right] \quad (8)$$

となる. 拡散の方向性を考慮した場合, MPG の強度 G は方向性をもった量ベクトル $\mathbf{G}^T = (G_x, G_y, G_z)$ となり, D は拡散テンソル \mathbf{D} となるので, (8) 式は

$$S = S_0 \exp \left[-\gamma^2 \delta^2 \left(D - \frac{\delta}{3} \right) \mathbf{G}^T \mathbf{D} \mathbf{G} \right] \quad (9)$$

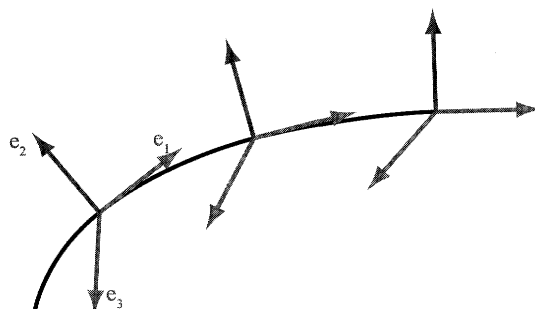
と置き換えることができる. ここで, S_0 は MPG の大きさが 0 である T_2 強調画像 (各組織の横緩和時間の違いに基づく画像) の信号を表す. また, \mathbf{G}^T は \mathbf{G} の転置を表す. \mathbf{D} は 3×3 の対称行列であり未知数は 6 となるため, 6 種類以上の MPG を用いた拡散強調画像と MPG を印加しない T_2 強調画像より, 任意のボクセルにおける拡散テンソル \mathbf{D} の成分が定まることになる.

4.1 DTI の解析

拡散異方性に基づき脳白質の神経線維束を描出する手法として線維追跡法が提案されており [13-15], 特定の神経線維の可視化などに用いることが検討されている.

また, fMRI より得られる脳活動領域の情報と線維追跡法による脳活動領域間の物理的な連絡情報を統合することにより, 脳活動領域間の機能的結合の解明に寄与することが期待されている.

拡散強調画像から任意のボクセルに対する拡散テンソル \mathbf{D} が得られ, これを対角化した行列の固有値 $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$, およびそれに対応する固有ベクトル $\mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2, \mathbf{e}_3$ が求められる. $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$ とすると, 最大の固有値 λ_1 に対応する固有ベクトル \mathbf{e}_1 は, そのボクセルにおける拡散最大の方向を, $\mathbf{e}_2, \mathbf{e}_3$ はそれに直交する方向を示す (第 2 図). 脳内白質において拡散最大の方向は, その点での神経線維束の方向であり, 白質線維の方向が脳を解剖せずに得られたことになる.



第 2 図 神経線維追跡路における固有ベクトル

ただし MRI で計測可能な解像度のボクセルにおいては, その中に基本軸方向の異なる神経線維が混在している場合も多く, 必ずしも最大固有値に対応する固有ベクトル方向が, 当該ボクセルの線維方向を正確に表すとは限らない.

拡散テンソルの特徴を簡潔に表すために, 平均拡散能 $\langle D \rangle$ および FA (Fractional Anisotropy) とよばれるパラメータが導入される. FA は異方性の強さの指標として代表的なものであり, $\langle D \rangle$ は拡散の方向とは無関係に拡散の大きさそのものを表す指標である. $\langle D \rangle$ と FA は次の式で定義される.

$$\langle D \rangle = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (10)$$

FA =

$$\sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \langle D \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle D \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle D \rangle)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}} \quad (11)$$

4.2 DTI の表示法

拡散テンソルによりその固有値 $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ およびそれに対応する固有ベクトル $\mathbf{e}_1, \mathbf{e}_2, \mathbf{e}_3$ が求められるが, 可視化の際にこれらすべてを表示するのは煩雑であり, 解釈も容易ではない. このため, $\langle D \rangle$ や FA をマップ表示したものが平面表示において多用される. 本節では代表的なマップ表示法であるカラーマップについて説明する.

カラーマップとは、ある特定のスライスに対して、その平面上の各ピクセル（ボクセル）における拡散テンソルの固有ベクトルおよび固有値をもとにカラー画像のピクセル値の赤、緑、青（R, G, B）の3成分を決定、表示するものである。以下にその生成手法を示す。

- ① あるピクセル（ボクセル）について最大固有値 λ_1 、およびその固有ベクトル e_1 を得る。また他の固有値 λ_2, λ_3 を得る。
- ② 大きさが1となるよう固有ベクトル e_1 を正規化する ($|e_1|=1$)。
- ③ $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ よりFA値を計算する。
- ④ e_1 の x, y, z 各成分の絶対値にFA値を乗じたものをR, G, B各成分の値とする。
- ⑤ ①～④を平面内のすべてのピクセルにおいて繰り返す。

以上の画像処理により、頭部の左右方向を x 、前後方向を y 、上下方向を z とすると、 x 方向に線維が伸びている部分では赤く、 y 方向に線維が伸びている部分では緑に、 z 方向に伸びている部分では青く表示される。

4.3 白質神経線維追跡法

白質神経線維追跡においては、設定された始点からその位置における拡散係数最大の方向を、追跡打ち切り条件を満たすまで追跡することで、白質線維の立体構造を抽出する。拡散テンソルのデータから白質線維追跡を行う場合、一般的には初期位置を与え、その位置における追跡方向を決定し、追跡方向へ移動するという手順を繰り返す。そして、異方性指標がある閾値以下になったら追跡を終了する。

線維追跡の際には、ボクセル内の拡散テンソルを一樣と考えて、常にボクセル境界上で方向を変化させる方法と、一定のステップ幅で逐次拡散テンソルの補間を行いながら方向を変化させる方法がある。通常、追跡打ち切り条件としては、FAが一定値を下回った場合、およびflip angleとよばれる隣接する線分間の変化角度が一定値を上回った場合の二つが課せられる。

現在、追跡方向の決定方法として、Streamline Tracking Technique(STT)法[13]やTENSOR Deflection(TEND)法[16]などが提案されている。また、追跡方向への移動方法として、ボクセル境界上で変化追跡方向を変化させるFiber Assignment of Continuous Tracking(FACT)法[13]や追跡を微分方程式の問題として定式化し、ルンゲクッタ法[17]により一定のステップ幅で追跡を行う手法[15]などが提案されている。

以上述べた白質線維追跡の結果は、巨視的に見れば解剖学的標本と白質構造がよく一致することが知られている。しかし、その使用にあたっては限界に十分留意して結果を解釈することが必要である。すなわち、拡散テンソル画像はあくまで2-3mm程度の空間分解能しか有しておらず、この解像度におけるボクセル内の線維構造を

ただ一つのベクトルで表現しているという点に注意を要する。約1-10 μm の直径をもつ白質線維の軸索の一本一本を描出することは不可能である。また、一つのニューロンは樹状突起によって多数のニューロンと結合しており、軸索はいくつもの枝に分岐することがある。これらを踏まえて、MR-DTIでは細胞-細胞間の接続関係を直接可視化することは不可能であることを認識する必要がある。

5. 線維追跡法による白質病変解析

近年、統合失調症をはじめとする精神疾患の病態研究において、MR-DWIあるいはMR-DTIの解析により様々な脳内白質構造の研究が急速に進められつつある。たとえば、統合失調症にみられる認知不全や前頭葉機能の低下は、その原因が前頭前皮質と視床、線条体（大脳基底核の主要な構成要素のひとつ）を接続する神経回路のなんらかの障害・損傷に由来するとの仮説が認められつつあり、この接続に直接かかわる白質神経線維の異常が、統合失調症に見られる症状と関連する可能性が示唆されている。

本節では、MR-DTIに基づく精神疾患の定量診断の試みとして、著者らのグループが杏林大学医学部精神神経科学教室と共同で行っている、白質神経線維追跡法を用いた統合失調症患者の白質病変解析結果を紹介する。

われわれは、統合失調症患者の視床の背内側核と背外側前頭前野における構造異常や体積減少が報告されていることから、視床と前頭前野をつなぐ神経線維束に注目してMR-DTIの撮像と解析を行った。統合失調症患者群20名と健常者群20名を対象に、視床から前頭葉へ伸びる左右半球の神経線維束をSTT法により追跡し、追跡開始領域における線維束断面積を比較したところ、統合失調症患者においてこの部位の白質線維接続が、線維の絶対量は変化していないものの、その走行方向に異常をきたしている可能性を強く示唆する結果が得られることを報告している[18]。

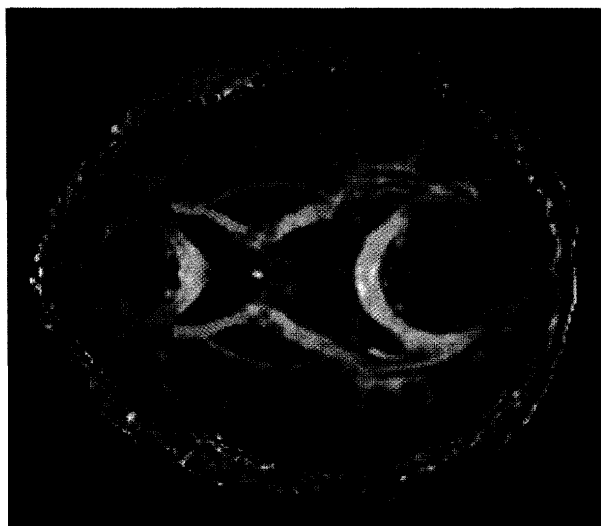
第3図は、健常者における白質線維追跡結果の例を示している。追跡に当たってはステップ幅を一定に固定、追跡点での拡散ベクトルを求める際には、その座標における周囲8頂点での値を体積補間したものである。解の算出には、4次のルンゲクッタ法を使用し、追跡ステップ幅は0.5mmとした。現在、さらに他の神経線維束の解析による精神疾患の定量評価に関する研究を進めている。

6. 神経束交叉部における新たな線維追跡法

拡散異方性に基づいた線維追跡法の問題点の一つとして、線維交叉部における異方性の低下による線維追跡エラーがあげられる。線維交叉部では、二つ以上の方向を向いた線維から出力された信号が、部分体積効果(Partial Volume Effect: PVE)によって混合し、見かけ上テンソルの異方性が低下する[19,20]。一般的に、

線維追跡法における追跡の打ち切りは、おもに異方性の評価により行われるため、上記の異方性低下は追跡方向のエラーのみならず追跡不足の問題をも惹起する。また、PVEは撮影時のボクセルの大きさや形状にも依存する[21]ため、撮影時の設定に注意が必要であるが、ボクセルを線維束に対して十分小さく設定しない限り、異方性の低下を避けることは不可能である。このような異方性低下の問題に対応する方法として、ChengらによるGuided Tensor Restore Anatomical Connectivity Tractography(GTRACT)法[22]や増谷らによる線維方向ベクトル場の再構成法[23]などが提案されているが、対話的操作が多いなどの問題もある。

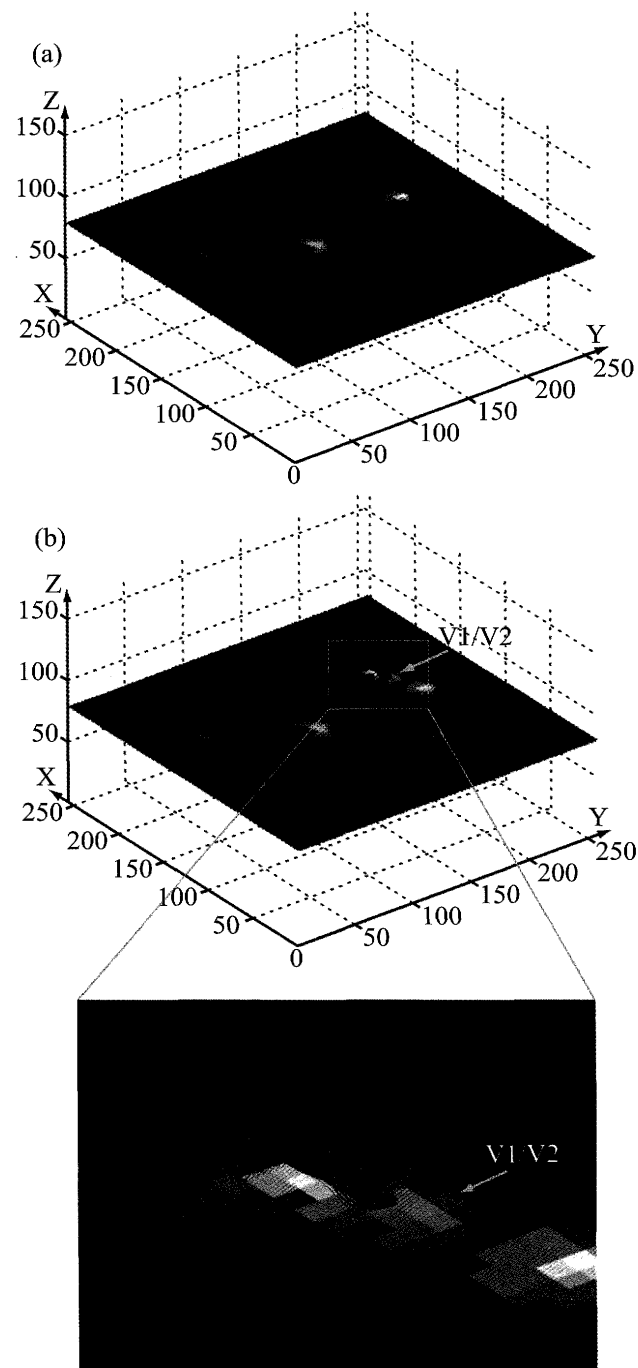
著者らは線維交叉部における客観性の高い追跡改善法を目指し、異方性低下の問題に対応する新たな線維追跡法を提案した[24,25]。本手法では、線維は交叉部においても滑らかな軌跡を描いていることを前提として、通常の線維追跡には方向決定にTEND法を用い、2次のルンゲクッタ法により追跡を進める手法を採用した。アルゴ



第3図 抽出された視床から前頭葉へ伸びる左右半球の神経線維束(緑で示す)。図の頭部断面図において、FAの大きい部分が明るい白で表示されている。(上)線維束(緑)を含む水平断面、(下)3D表示

リズムの詳細は紙数の関係で省略するが、本手法では、交叉部の混合した信号から計算された拡散テンソルを使用せず、交叉部前後の追跡軌跡の方向ベクトルの類似度から線維の接続性推定を行う。

提案手法の実用性を確認するため、第一次/二次視覚野(V1/V2)と第五次視覚野(V5)の間には直接的な神経連絡があるという過去の知見より、V1/V2とV5間の提



第4図 V5を開始領域として線維追跡を行った結果(a)とV1/V2とV5間を接続するものを抽出した追跡結果(b上)、およびその拡大図(b下)。図中の青色が神経線維を、黄色から赤色がfMRIにより捉えた賦活領域

案手法による接続性評価を行った。

大脳皮質の第一次/二次視覚野(V1/V2)に加え、視覚的な動きの処理に関わる第五次視覚野(V5)が賦活することが知られている仮現運動視知覚刺激(実際には運動していないのに運動しているように知覚されるような、連続して呈示される視覚刺激)を用いたfMRI計測[20]を行い、V1/V2およびV5の賦活領域の抽出を行った。そして、抽出されたV5近傍の白質より線維追跡を行った。その結果、V1/V2領域に到達する追跡結果が存在した。結果を第4図(a)に示す。第4図(a)のMRI画像はV1/V2の賦活領域が存在する水平面であり、描出されている線維は、四角形で囲んだV5の賦活領域を追跡開始領域として追跡した結果である。この結果よりV5からは様々な部位へと神経連絡があることが確認できる。また、上記の追跡結果中からV1/V2近傍に投射している線維のみを描出した結果が第4図(b上)である。また、第4図(b上)の線維追跡結果を拡大したものを第4図(b下)に示す。第4図(b)のMRI画像も第4図(a)同様、V1/V2の賦活領域が存在する水平面であり、描出されている線維は、第4図(a)の結果から図中の矢印で示されたV1/V2の賦活領域に投射している線維を抽出した結果である。これより、V1/V2とV5間には神経連絡があることが確認できる。

7. おわりに

MRIの原理が最初にLauterbur博士によりNatureに発表[26]されたのが1973年であるから、すでに40年近く経過していることになるが、MRIは現在でもなお日々進化を続けている数少ない技術である。本稿では、このMRIの最先端技術の一つである拡散MRIに関して、その基礎と応用を述べた。MRIの最前線では、ハードウェア面でも高磁場化やパラレルイメージングによる高分解能化などが図られている。さらに新たな展開として、超低磁場MRIにも関心が高まってきた[27]。超伝導量子干渉素子(Superconducting Quantum Interference Device; SQUID)や光ポンピング原子磁気センサ(Atomic magnetometer)といった超高感度の磁気センサを、従来のMRIシステムで用いられてきたRFコイルに代えることにより超低磁場MRIが実現可能であり、装置の小型・低価格化が期待されている。

MRI技術は医療・福祉に貢献する、高齢化社会において必須の技術である。科学という側面から見ても、多くの謎に包まれている人間の脳機能のメカニズム解明につながるものである。本稿により、拡散MRIを含めMRIの最先端技術、ならびにそれを用いた脳の謎への挑戦に興味をもっていただければ幸いである。

(2009年10月28日受付)

参考文献

- [1] T. Kobayashi, I. Ozaki and K. Nagata (eds.): *Brain Topography and Multimodal Imaging*, Kyoto Univ. Press (2009)
- [2] 小林: 機能的MRIの基礎とその応用; ヒューマンインタフェース学会誌, Vol.11, No.1, pp. 39-44 (2009)
- [3] ビーター・ルイテン, カレン・ヤンセン(編著), 石川(監訳): *MRIの原理と応用-基礎からEPIまで-*, 通商産業研究社(1996)
- [4] 日本磁気共鳴医学会教育委員会編: *MRIレクチャー 基礎から学ぶMRI; インナービジョン* (2001)
- [5] 青木, 阿部, 増谷: *新版これでわかる拡散MRI*, 秀潤社(2005)
- [6] S. Ogawa, et al.: Brain magnetic resonance imaging with contrast depend on blood oxygenation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 87, pp. 9868-9872 (1990)
- [7] A. Darqui, J. Poline, C. Pouon, H. Saint-Jalmes and D. Le Bihan: Transient decrease in water diffusion observed in human occipital cortex during visual stimulation; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol.98, No.16, pp. 9391-9397 (2001)
- [8] D. Le Bihan, S. Urayama, T. Aso, T. Hanakawa and H. Fukuyama: Direct and fast detection of neuronal activation in the human brain with diffusion MRI; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol.103, No.21, pp. 8263-8268 (2006)
- [9] T. Li and A.W. Song: Fast functional brain signal changes detected by diffusion weighted fMRI; *Magnetic Resonance Imaging*, Vol.21, No.8, pp. 829-833 (2003)
- [10] T. Jin and S. Kim: Functional changes of apparent diffusion coefficient during visual stimulation investigated by diffusion-weighted gradient-echo fMRI; *NeuroImage*, Vol. 41, No.3, pp. 801-812 (2008)
- [11] S. Nagahara, T. Oida and T. Kobayashi: Appropriate MPG parameters for diffusion weighted functional MRI; *Brain Topography and Multimodal Imaging* (T. Kobayashi et al., eds.), Kyoto University Press, pp. 213-216 (2009)
- [12] 森: *拡散テンソル法によるヒト脳白質のMRIアトラス*, 講談社サイエンティフィック (2007)
- [13] S. Mori, B. J. Crain, V. P. Chacko and P. C. M. van Zijl: Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging; *Annals of Neurology*, Vol.45, No.2, pp. 265-269 (1999)
- [14] T. E. Conturo, N. F. Lori, T. S. Cull, E. Akbudak, A. Z. Snyder, J. S. Shimony, R. C. McKinstry, H. Burton and M. E. Raichle: Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol.96, No.18, pp. 10422-10427 (1999)
- [15] P. J. Basser, S. Pajevic, C. Pierpaoli, J. Duada and A. Aldroubi: In vivo fiber tractography using DTMRI

- data; *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol.44, No.4, pp. 625–632 (2000)
- [16] M. Lazar, D. M. Weinstein, J. S. Tsuruda, K. M. Hasan, K. Arfanakis, M. E. Meyerand, B. Badie, H. A. Rowley, V. Haughton, A. Field and A. L. Alexander: White matter tractography using diffusion tensor deflection; *Human Brain Mapping*, Vol.18, No.4, pp. 306–321 (2003)
- [17] W. H. Press, B. P. Flannery, S. A. Teukolsky and W. T. Vetterling: *Numerical Recipes in C: the art of scientific computing*, 2nd edition (W. H. Press, ed.), Cambridge Univ. Press (1992)
- [18] S. Kito, J. Jung, T. Kobayashi and Y. Koga: Fiber tracking of white matter integrity connecting the mediodorsal nucleus of the thalamus and the prefrontal cortex in schizophrenia: A diffusion tensor imaging study; *European Psychiatry*, Vol.24, pp. 269–274 (2009)
- [19] M. R. Wiegell, H. B. W. Larson and V. J. Wedeen: Fiber crossing in human brain depicted with diffusion-tensor MRI; *Radiology*, Vol.217, No.3, pp. 897–903 (2000)
- [20] A. L. Alexander, K. M. Hasan, M. Lazar, J. S. Tsuruda and D. L. Parker: Analysis of partial volume effects in diffusion-tensor MRI; *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol.45, No.5, pp. 770–780 (2001)
- [21] H. Oouchi, K. Yamada, K. Sakai, O. Kizu, T. Kubota, H. Ito and T. Nishimura: Diffusion anisotropy measurement of brain white matter is affected by voxel size: underestimation occurs in areas with crossing fibers; *American Journal of Neuroradiology*, Vol.28, No.6, pp. 1102–1106 (2007)
- [22] P. Cheng, V. A. Magnotta, D. Wu, P. Nopoulos, D. J. Moser, J. Paulsen, R. Jorge and N. C. Andreasen: Evaluation of the GTRACT diffusion tensor tractography algorithm: a validation and reliability study; *NeuroImage*, Vol.31, No.3, pp. 1075–1085 (2006)
- [23] 増谷, 青木, 安部, 大友: MR 拡散テンソル画像における交叉部を除外した線維方向ベクトル場の再構成による新しい線維追跡法; *Medical Imaging Technology*, Vol.22, No.5, pp. 243–249 (2004)
- [24] 笈田, 井前, 鄭, 小林: MR 拡散テンソル画像における神経線維交叉部前後の方向ベクトル類似度探索による線維追跡法; 電子情報通信学会論文誌 D-II, Vol.J91-D, No.7, pp. 1886–1894 (2008)
- [25] T. Kobayashi and T. Oida: An MR-DTI based fiber tracking method toward the multimodal study on cognitive brain functions; *Proc. of the 30th Ann. Inter.Conf. of the IEEE EMBS*, pp. 5498–5501 (2008)
- [26] P. C. Lauterbur: Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance; *Nature*, Vol. 242, No.4, pp. 190–191 (1973)
- [27] K. P. Pruessmann: Medical imaging: less is more; *Nature*, Vol. 455, No.4, pp. 43–45 (2008)

著者略歴

こばやし てつお
小林 哲生



1956年5月生。1979年北海道大学工学部電子工学科卒業，1984年同大学院博士課程修了。1984年北海道工業大学講師，1986年同大学助教授，1994年北海道大学電子科学研究所助教授，2004年より京都大学大学院工学研究科電気工学専攻教授。生体医工学・脳機能イメージング・視覚認知神経科学などの研究に従事。工学博士。国際複合医工学会 (ICME) 理事，日本ヒト脳機能マッピング学会運営委員，日本脳電磁図トポグラフィ研究会 (JSBET) 理事，生体医工学会代議員，日本磁気共鳴医学会代議員。IEEE，電子情報通信学会などの会員。