

人の脳の分散機能とネットワークをイメージング

アダム T. エッグブレヒト、ヨゼフ P. カルバー

光学的方法による機能的神経イメージングには、従来の陽電子断層トモグラフィ (PET)、核磁気共鳴画像法 (MRI) ベースのアプローチに対して安全性、インプラント適合性、手ごろな価格、可搬性といった多くの優位点がある。今、高密度拡散光トモグラフィ (HD-DOT) システムは、以前の課題を乗り越え、比類のないパフォーマンスと使いやすさを提供し、前途有望と見なされている。

人の脳機能をマッピングすることは、脳についてのわれわれの理解に革命をもたらした。PET や機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) による脳のイメージングは、人の行動の生物学的基礎を明らかにした。人の行動の全て、視覚的世界の感知から言語の生成、白昼夢や睡眠まで、これら全てをサポートする脳システムが、この技術によって研究できるようになっている^{(1)~(3)}。とは言え、PET は電離放射線を使うので、その暴露リスクは、子供での実験手順としては許されていない。また、fMRI は強い磁界と誘導電流に暴露する必要があり、電子デバイス (例えば、深部脳刺激装置、心臓ペースメーカー、人工内耳) をインプラントした患者には禁じられている。加えて、これらの撮像手段は可搬ではなく、したがって集中治療ユニットあるいは手術室での手術中の脳の健康モニタリングのような、臨床的に興味深い場合での利用が著しく制限されている。

光学的神経イメージングにより、可搬で安価な、また非侵襲代替が可能になる。これは、放射線フリーであり、インプラントの金属や電子デバイスと共生できる。光学的方法は、安全な技術である (パルス酸素濃度計で用いられている)、近赤外分光法 (NIRS) を使

う。この方法では、多波長を使い光吸収を計測して血液量と酸素供給をレポートする⁽⁴⁾。生きた生物組織は、光の NIR 波長に対して相対的に透明であり、いささか意外ではあるが、NIR 光は、頭蓋を含め、人の頭を透過して数センチメートルは散乱可能である。NIR 光源・検出器を頭から1センチメートル程度離しておくことで、時間を記録することができる。つまり、下層の組織内の血行動態の変化を反映する変動シグナルを記録することができる。このシグナルの一部は頭皮と頭蓋における酸素供給の変化に起因するものであるが、大部分は、脳の血行動態の機能変化が原因となっている。

脳のニューロン活動は、局所的に脳の血流を増やし、酸素化ヘモグロビン (HbO) と脱酸素化ヘモグロビン (HbR) の相対濃度を変える連続プロセスとなる。このような HbO と HbR のバランスの変化が血中酸素濃度 (BOLD) シグナルとなり、fMRI で計測できる⁽⁵⁾。したがって、NIRS による血液の光学分光法は、fMRI と同様、脳の機能を見るウインドウを提供する。従来の機能的 NIRS (fNIRS) イメージングは、NIR フォトンソース・ディテクタ計測のまばらな配置を利用するものであり、空間分解能は fMRI と比べて著しく低い。最近

開発された高密度拡散光トモグラフィ (HD-DOT) は、多重 NIRS 配置を採用しており、分解能と脳の感度が飛躍的に改善されている⁽⁶⁾。

このような進歩にもかかわらず、また視野が限られているため、HD-DOT は多数の分散機能システムの同時撮像にはまだ成功していない (例えば、言語の生成あるいは注意の制御など、高次の認知的反応と同調する一次視覚野における反応)^{(7)・(8)}。さらに、HD-DOT は当初は解剖学的データの登録ができなかった。だが、その全てが変わりつつある。

臨床的優先事項のための設計

セントルイスのワシントン大医学部光放射線研究所 (ORL) の研究者たちが最近報告した HD-DOT イメージングシステムは、光学測定器、光ファイバキャップ設計、光データ登録、光モデリングにおける進歩を統合することで数々の技術課題を克服している⁽⁹⁾。HD-DOT システムの設計で、われわれが注力しているのは、脳機能のマップを回復するにあたって最も重要な課題を解決することだ。つまり、分解能、脳の特異性、拡大視野 (FOV)、光データの解剖学的特異性・共登録である。このシステムは、96 の光源と 92 の検出器を使つ

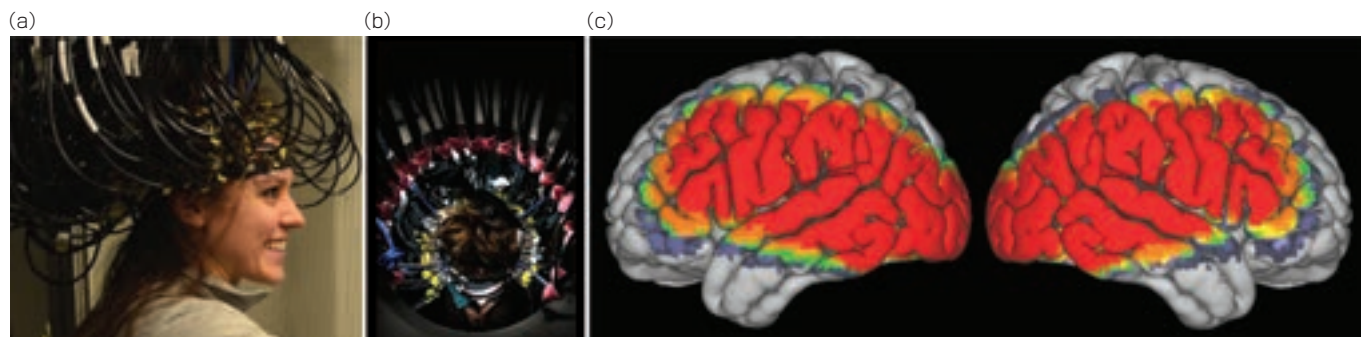


図1 高密度DOTシステムキャップを横(a)からと上(b)から見ている。脳の上のシステムFOVは、被検者の頭のサイズと形状により、変えることができる。(c)のパネルは、8被検者代表の脳の感度がある場所を示している⁽⁹⁾。



図2 データモデリングと登録では、DOT法(a, b)は、個別被検者のMRIベース分析か、頭部地図モデルのいずれかを使用できる。頭部地図モデルは、当人の頭部形状に対して数学的に登録されている。(c)光モデリングパネルは、光源(赤)とディテクタ(青)の感度をそれぞれカラーマップと等高線で示している。(d)右端の画像は、聞こえる言葉に反応する聴覚皮質のDOT検出脳活動を示している。

て1200を超える使用可能なNIRS計測点により、頭の2/3をカバーする(図1)。個々のAPDディテクタチャンネルデザインは、光レベル4けたのダイナミックレンジで十分な(100:1以上)信号対雑音比(SNR)を実現している。高密度実装により、個々の光源とディテクタはマルチ計測をサポートしているので、照射のエンコードとデコードが重要な課題となる。クロストーク 10^{-6} 以下で全視野フレームレート10Hzを達成するために、空間、周波数および時間的符号を光にタグ付けした。

頭との安定した光ファイバ接続を維持することは、キャップデザインにとって重要な課題となっている。目的は適切な光結合、効率的なキャップ取付(<15min.)、被検者に苦痛がないことで、

設計面での戦略はキャップ構造に集中している。キャップ構造は、ファイバの横方向のトルクを長手方向の柔軟性と分断して、キャップが頭表面に苦痛を与えず、良好な光・頭皮結合を維持することができるようにする。これを達成するために、188のファイババンドルを被検者の椅子の上に吊り下げてファイバ機構を管理し、頭の周辺のファイバ重量を分散的に支持するようにしている。光ファイバ端はキャップ内部に約3mm入って、髪をとかすようにして頭皮に直接接続する。

被検者を調べた光学データの登録は、個別被検者のMRIベース分析を利用して得られる。あるいは、被検者の頭部形状に対して数学的に登録された頭部地図モデルを介しても得られる(図2)。

地図モデルの利用は、多くの研究所によって正当性が証明されており、MRIベースの分析が利用できないような設定でDOTの利用が容易になる。例えば、新生児ICU内、あるいは被検者がMRIが使えないようなデバイスをインプラントしている場合である^{(10)~(12)}。次に、個々のNIRS計測ペアの感度が、頭部モデルで計算される⁽¹³⁾。最後に、光データを再構築して、言葉を聞いた反応のような、脳の活動の共登録像を生成できる。

これらの技術的進歩によりHD-DOTシステムが、脳組織の外側数cm以内で、PETやfMRIと同種の機能的脳マッピングができるようになった。例えば、被検者が言葉を読むように、話す言葉を想像するように、あるいは新しい言

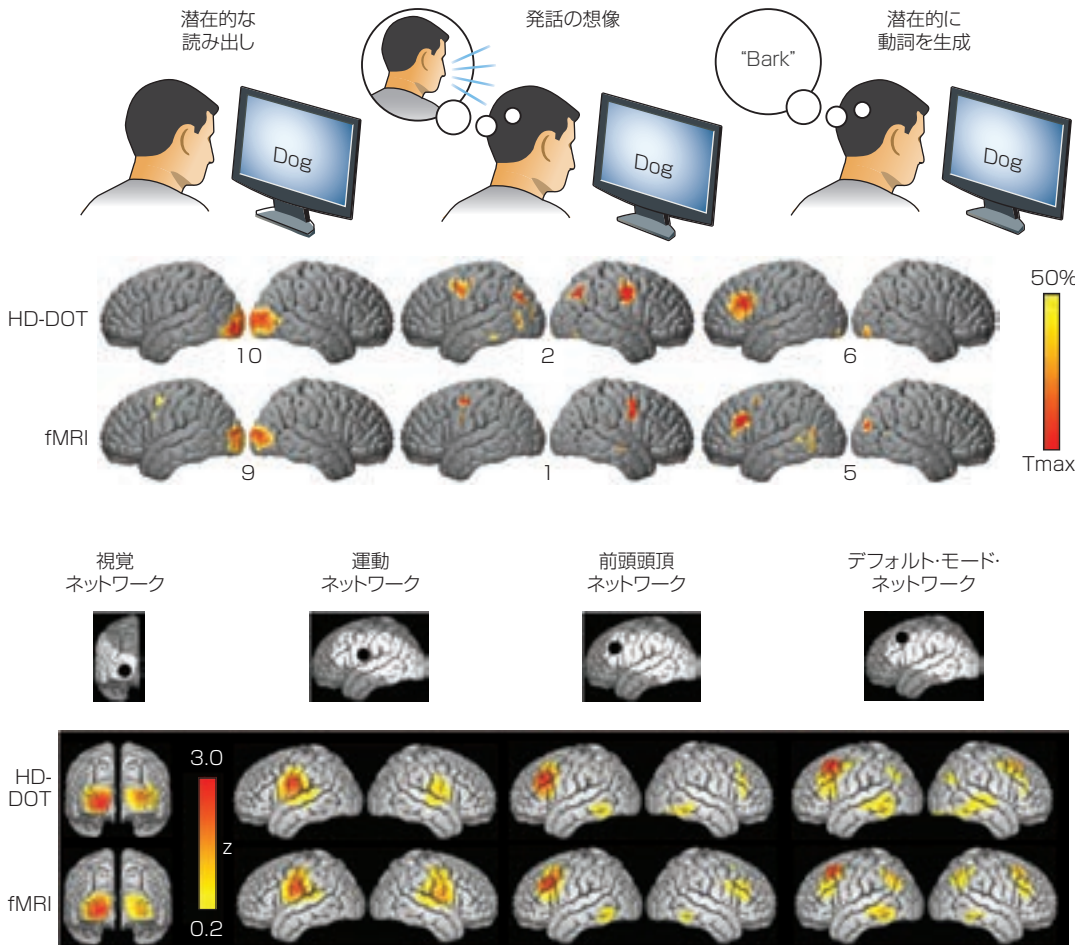


図3 言語処理のDOTマップをfMRIに対して検証⁽⁹⁾。

図4 fMRIに対するHD-DOTのデータ品質確認作業の一環として、比較的単純な視覚および運動処理ネットワークと、より複雑なネットワークにおける「静止状態」活動のマップを作成した。複雑なネットワークとは、処理や自省(右)の制御など認知的機能を指している。

葉を発するように言われると、HD-DOTシステムで脳が光を発する、これは同じ被検者がfMRIスキャナに横たっている時に起こるのと同じ場所である(図3)。脳活動のこれらの赤い輝きは、それぞれ視覚皮質、運動皮質、左側面のブローカ野を目立たせている。

刺激に基づいた脳の研究によって、言語作業と同様に、脳機能の多くの側面を効果的に洞察してきた。しかし、脳機能の補完的な見方は、ほとんどの脳活動は連続的に進行しており、われわれの周囲の世界を解釈し、それに反応し、予測するための情報処理を必要としている、という考えである。この内的な活動を計測し分析することは、脳の機能構造と組織を理解する上で、新たな革命に導いた⁽²⁾。重要なことは、

この内的活動の分析法、つまり機能的結合は、新生児や意識のない被検者など、課題に対して反応できない被検者にも適用可能であるということだ。

fMRI画像品質に対するHD-DOTシステムのデータ品質をさらに確認するために、われわれは機能的接続分析を利用して、主要な静止状態のマップを作成した(図4)。マップは、視覚的処理と運動処理に関連する領域が明確に分離できることを明示しており、これはHD-DOTとfMRIで一致している。これらの感覚および運動ネットワークは一般的に、半球に渡り重複した領域で構成されているが、半球内では比較的単純になっている。これは、処理や注意(前頭頭頂ネットワーク)の制御あるいは自省や白昼夢(デフォルトモード

ネットワーク)を見るなどの認知機能を行う静止状態ネットワークとは対照的である。これらのネットワークは、脳の半球内および半球に渡る空間的分布領域で構成されている(図4の多数の黄色領域)。

適切なアプリケーション

HD-DOTは、fMRIと異なり、表面的皮質のイメージングに限定されているので、皮質下の脳構造(例えば、線条体と視床)あるいは深い皮質構造(例えば、島皮質と弁蓋)における脳機能への直接アクセスが制限される。この制限は、脳全体で機能的接続のマッピングで問題となる可能性がある、と言うのはHD-DOTはあるネットワークでは全領域にアクセスできないからである。とは言

え、知られている静止状態ネットワークのすべてが表面皮質に領域を持っている。したがって、深部構造にはとどかなくても、脳のある領域内の病変はネットワーク全体に広がる影響を持つことがあり、これはHD-DOTが利用できるFOVの範囲内で計測された機能的接続の崩壊によって検出できる。こうして、表面皮質に限定されるとは言え、HD-DOTは潜在的に脳の機能的ネットワーク、すでに説明した主要なネットワーク全体の少なくとも一部において、その力学をモニタできる。

NeuroImage誌で、fNIRSについての最近の特別号には、1993年のfNIRSに関する最初の重要論文以来、年月をかけて達成された大きな前進の寸評が掲載されていた。同誌に要約された研究の幅と多様性は、1993年論文の成果の進展が多数あったことを示している⁽⁵⁾。現在のキャップは、バランスのとれた重量管理により、以前の小型キャップよりも快適であるが、軽量キャップ、小型化された光部品の開発、電気光学素子をキャップに搭載することで、現在のシステムよりも装着性は著しく改善される⁽¹⁴⁾。さらに、ヘモグロビンコントラストで今回実証した画像品質は、潜在的に他の光学コントラストにも拡張できる⁽¹⁵⁾。例えば、人体における最近の蛍光計測は、分子イメージングコントラストを用いたHD-DOTの可能性を示唆している⁽¹⁷⁾。同様にして最近の、機能的活性化中の光コヒーレンスの経頭蓋計測は、人の脳血流のトモグラフィに向いている⁽¹⁸⁾、⁽¹⁹⁾。

HD-DOTの画像品質が改善されるにつれて、光学技術の魅力的な特徴をさらに利用できるようになる。安全性と柔軟性の向上に加えて、HD-DOTは生態学的により自然なスキャニング環境も提供している。MRIスキャナの

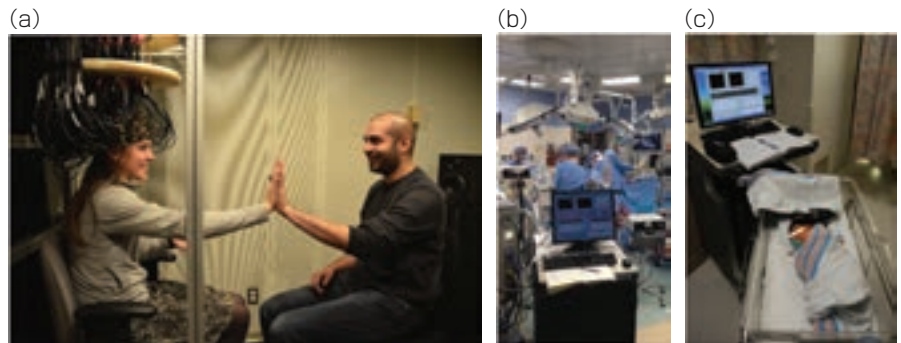


図5 DOTにより、(a)部屋の中での人との交流、(b)手術室での神経イメージング、(c)ベッドサイドでの新生児の神経イメージングが可能になる。

ノイズは120dBを超えるが、HD-DOTは實際上、静謐(約10dB)であり、大量の通常の会話による刺激を利用する一層微妙な違いのある言語の研究ができるほどである。例えば、HD-DOTはゆったりと椅子にすわった被験者を撮像できるので、室内の自然な交流の直接研究が可能になる。潜在的には、自閉症のような障害の研究に役立つ(図

5)⁽²⁰⁾。さらに、HD-DOTは持ち運び可能であるので、救命医療環境でベッドサイドモニタリングに使われる機会がある(例えば、手術室、新生児の集中治療)。

これらの点の全てが、耐久性が高く、強力で実用的なツールとして、非侵襲的光学神経イメージングの方向に指し示している。

参考文献

- (1) S. E. Petersen, P. T. Fox, M. I. Posner, M. Mintun, and M. E. Raichle, *Nature*, 331, 6157, 585-589(1988).
- (2) M. E. Raichle, *Trends Cognitive Sci.*, 14, 4, 180-190(2010).
- (3) M. Corbetta and G. L. Shulman, *Nat. Rev. Neurosci.*, 3, 3, 20-215(2002).
- (4) F. F. Jobson, *Science*, 198, 4323, 1264-1267(1977).
- (5) D. A. Boas, C. E. Elwell, M. Ferrari, and G. Taga, *NeuroImage*, 85, 1, 1-5(2014).
- (6) B. W. Zeff, B. R. White, H. Dehghani, B. L. Schlaggar, and J. P. Culver, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 104, 29, 12169-12174(2007).
- (7) S. P. Koch et al., *Frontiers Neuroenerg.*, 2, 1-12(2010).
- (8) A. T. Eggebrecht et al., *NeuroImage*, 61, 4, 1120-1128(2012).
- (9) A. T. Eggebrecht et al., *Nat. Photon.*, 8, 448-454(2014).(PMCID in progress).
- (10) A. Custo et al., *NeuroImage*, 49, 1, 561-567(2010).
- (11) R. J. Cooper et al., *NeuroImage*, 62, 1999-2006(2012).
- (12) S. L. Ferradal, A. T. Eggebrecht, M. Hassanpour, A. Z. Snyder, and J. P. Culver, *NeuroImage*, 85, 117-126(2014).
- (13) H. Dehghani et al., *Comm. Numer. Meth. Eng.*, 25, 6, 711-732(2008).
- (14) S. K. Piper et al., *NeuroImage*, 85, 1, 64-71(2014).
- (15) B. Hallacoglu et al., *J. Biomed. Opt.*, 17, 8, 081406-081401(2012).
- (16) C. Habermehl, C. H. Schmitz, and J. Steinbrink, *Opt. Exp.*, 19, 19, 18636-18644(2011).
- (17) V. Ntziachristos, A. H. Hielscher, A. G. Yodh, and B. Chance, *IEEE Transact. Med. Imaging*, 20, 6, 470-478(2001).
- (18) A. Liebert et al., *NeuroImage*, 24, 2, 426-435(2005).
- (19) L. Meng et al., *Can. J. Anaesth.*, 59, 4, 357-365(2012).
- (20) S. Lloyd-Fox et al., *Proc. R. Soc. B*, 280, 1758(2013).

著者紹介

アダム T. エグゲブレイト, Ph.D., はポスドク研究者。ヨゼフ P. カルバーはワシントン大医学部光放射線研究所(ORL)の准教授(St. Louis, MO)。
e-mail: eggebrechta@mir.wustl.edu URL: <http://orl.wustl.edu/>.