

磁気を用いた脳機能計測の基礎と応用

伊良皆啓治

九州大学大学院システム情報科学研究院
知能システム学部門

システム生命学府 生命情報科学講座

講演内容

- 脳機能計測・イメージング技術の概要
- 脳磁図(MEG)の基礎・応用
- fMRIの基礎・応用
- 経頭蓋磁気刺激(TMS)を用いた脳機能ダイナミックスの研究

非侵襲生体計測・イメージング法

EEG (electroencephalograph, 脳波)

★MEG (magnetoencephalograph, 脳磁図)

★fMRI (functional MRI, 機能的磁気共鳴画像)

NIRS (near infrared spectroscopy

近赤外光分光計測法, 光トポグラフィ)

PET (positron emission tomography

陽電子断層画像法)

★TMS(transcranial magntic simulation, 経頭蓋磁気刺激)

★MRI (Magnetic Resonance Imaging, 磁気共鳴画像)

X-ray CT(X-ray computed tomography, X線断層法)

青字:機能計測 赤字:形態計測 ★:磁気を用いた方法

脳機能を何の情報から読み取るのか

- 神経の電気活動
脳波(EEG), 脳磁図(MEG)
- 血液の情報
神経活動に伴うエネルギー消費の増加
fMRI, PET, NIRS

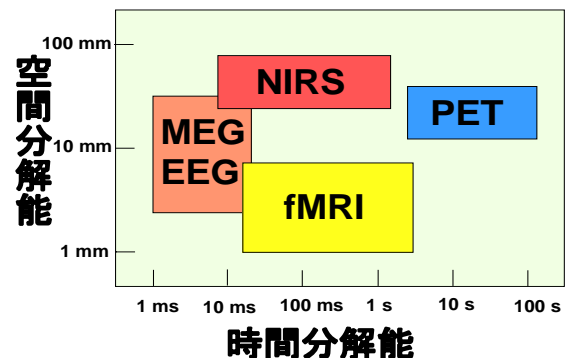
fMRI・脳磁図による脳機能計測

fMRI、MEGの空間分解能、時間分解能

fMRI	血液情報	{ 高空間分解能 低時間分解能
MEG	神経電気情報	
		{ 低空間分解能 高時間分解能

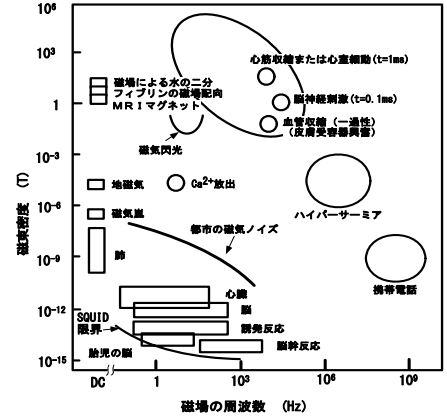
新しいタイプの神経活動イメージング
電流分布MRI

各種脳機能計測法 時間分解能 空間分解能比較

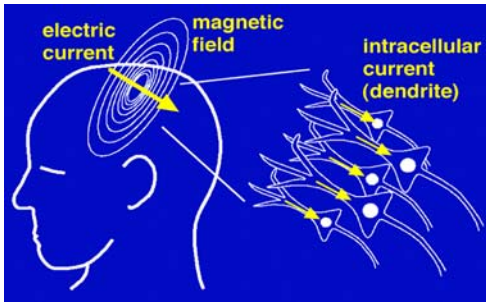


MEG (Magnetoencephalogram) 脳磁図

生体磁気関連磁場の大きさと周波数



神経の電気活動を計測する 脳波 (EEG)・脳磁図 (MEG)



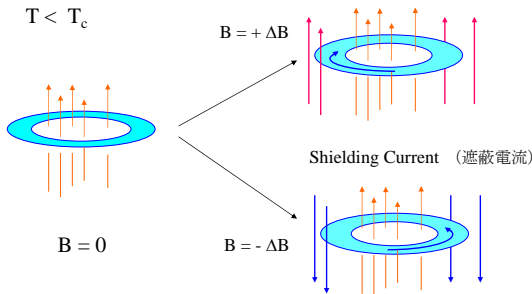
SQUIDシステム

MEGシステムの磁気センサ

SQUID
(Superconducting Quantum Interference Device)
超伝導量子干渉素子

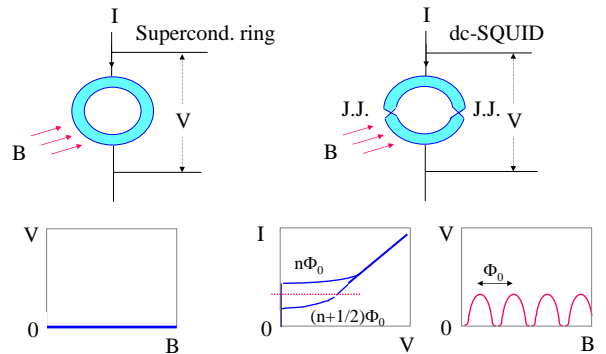
磁気センサのなかで最も高感度：
地球磁界の100億分の1まで検出

SQUIDシステム - SQUIDの動作原理-

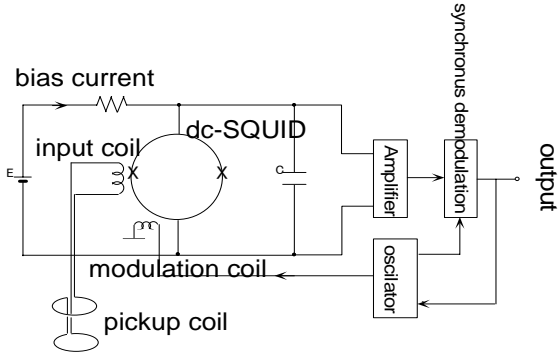


遮蔽電流の大きさと向きは磁界の大きさと向きに依存

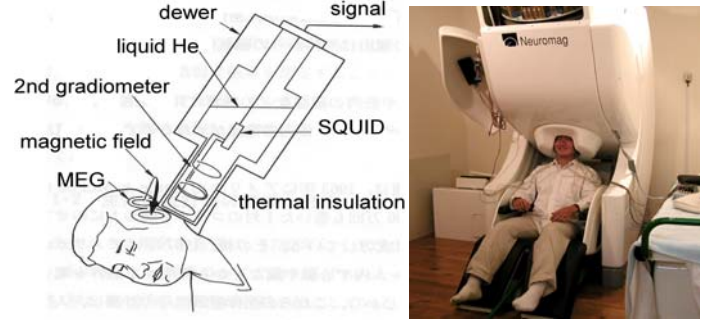
SQUIDシステム - dc SQUIDの動作原理-



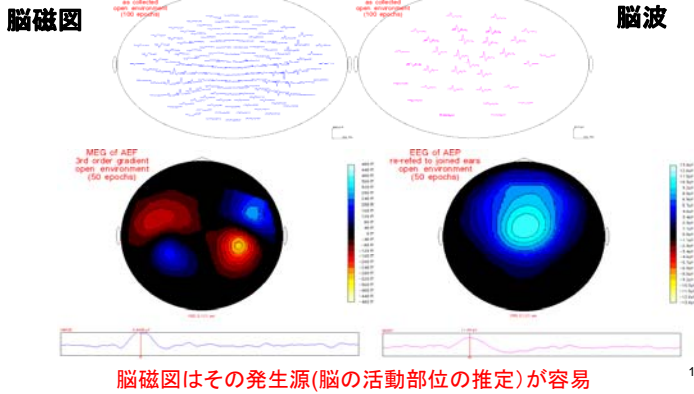
FLL (flux locked loop) circuit



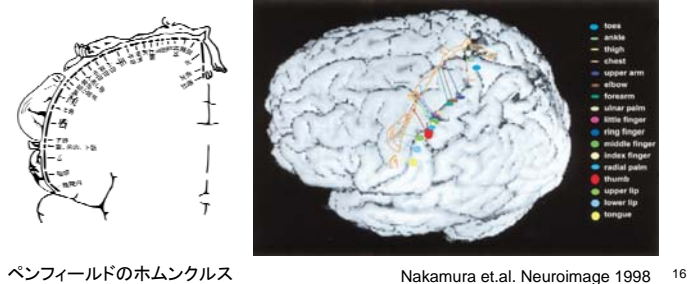
SQUID(Superconducting Quantum Interference Device) 磁束計



脳磁図と脳波の違い(音を聞いた時)



脳磁図により体性感覚野の機能分布図を求める



脳磁図計測の応用

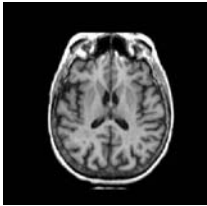
- **脳機能研究**
脳機能マッピング
体性感覚, 視覚, 聴覚, 味覚, 嗅覚
高次機能
言語, 記憶(ワーキングメモリ), 注意...
- **臨床応用**
てんかん
脳疾患手術の術前診断

fMRI 機能的MRI

MRI (magnetic resonance imaging)とは

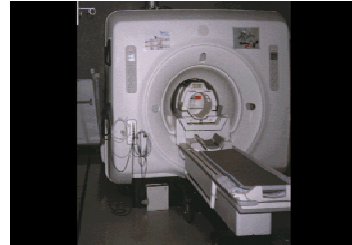
MRIとは? → 形態をみるもの

fMRIとは? → 機能を見るもの



MRI 装置には3種類の磁場が必要

- B_0 : 主磁場
- B_1 : スピンを励起するためのRF磁場
- G_x, G_y, G_z : 位置情報を与えるための勾配磁場



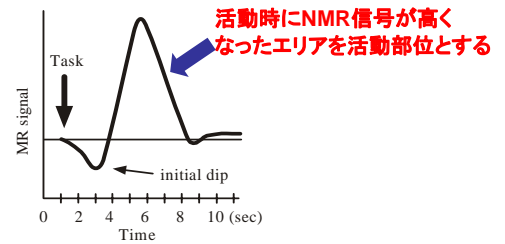
fMRIとは

脳神経が活動すると、**神経細胞に電気的な変動**が起こる。また、同時に**神経伝達物質の代謝**が起きる。このような電気的情報や生化学的情報を捉えることにより、**脳機能情報が得られる**。

fMRIではこのような情報を直接捉えていない。神経細胞の興奮に伴う**脳血流量の変化**を捉えている。

fMRIとは

現在主流のfMRIは、**血液中のヘモグロビンの磁性の差**を磁気共鳴信号に反映させることにより、**局所脳血流の情報から脳機能の断層画像**を得るBOLD (blood oxygenation level dependent) 効果である。



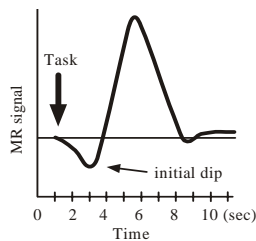
BOLD 効果 blood oxygenation level dependent

T2* 局所的空間の磁場の不均一によってスピンの歳差運動の位相がバラバラとなって起こる緩和

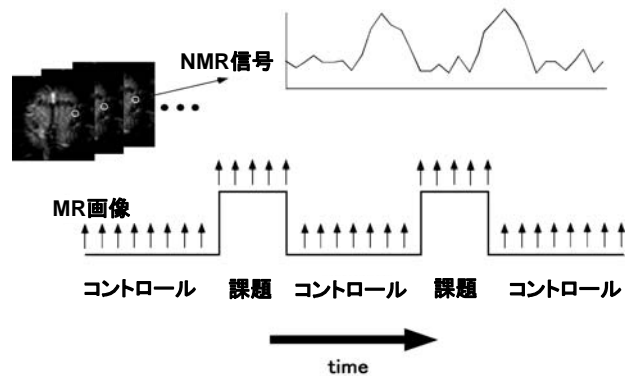
脳安静時 磁場の不均一 中
T2* 緩和 中
信号 中

脳賦活開始時 脱酸素化ヘモグロビンの増加 大
磁場の不均一 大
T2* 緩和 速
信号 小

脳賦活時 酸素化ヘモグロビンの流入 小
磁場の不均一 小
T2* 緩和 遅
信号 大

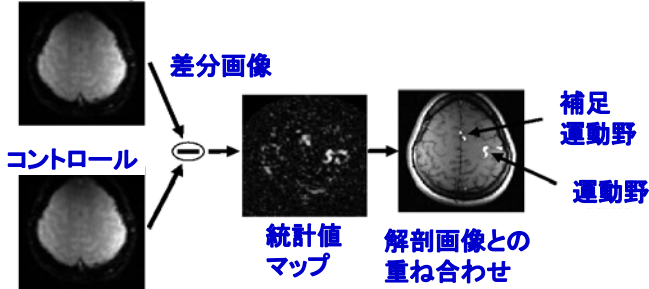


fMRI画像の撮影方法



MRI画像より活動部位の抽出

課題: ハンドグリップ



fMRIとMEG

・脳磁図は神経の電気活動を捉えており、高い時間分解能を持つ

・fMRIは、高い空間分解能を持つが、時間分解能は低い

fMRIはMEGと同じ情報を持っているとは限らないが、両者の結果を組み合わせれば、より脳内電源への理解が深まる。

fMRIとMEG

Functional MRI (fMRI)

間接的な血液の情報により機能情報を見ている
正確な解剖学的情報

Magnetoencephalography (MEG)

神経の活動電流
解剖学的情報が得られない
逆問題を解く必要がある

Current distribution MRI

神経活動電流
正確な解剖学的情報

MRIにおける信号変化をもたらす要因

脳活動部位の血液の状態変化 → 脳機能の計測

活動部位におけるプロトンの信号強度変化をもたらす要因

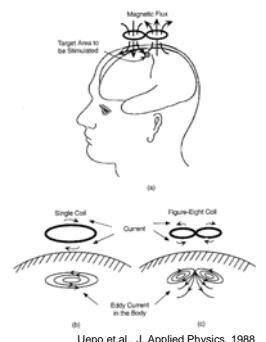
- ・活動部位での血液の流入量の変化
- ・活動部位での滞留量の変化
- ・ヘモグロビンの酸素化から脱酸素化に伴う磁化率の変化 (BOLD効果)
- ・ヘモグロビンの酸素化から脱酸素化に伴う磁化率の変化に伴う緩和時間の変化
- ・神経活動電流

経頭蓋磁気刺激 (Transcranial Magnetic Stimulation)

経頭蓋磁気刺激 (TMS, transcranial magnetic stimulation)

☆経頭蓋磁気刺激(TMS): 頭皮上にコイルを設置し、コイルにパルス電流を流して頭蓋骨を貫く変動磁場を発生させ、脳内に誘導された渦電流で神経を刺激する。

☆生体を傷つけず非侵襲的に、脳の働きの一時的抑制や促進が可能であり、脳機能ダイナミクスの研究に有用。



Ueno et al., J. Applied Physics, 1988

磁気刺激に用いられるコイル

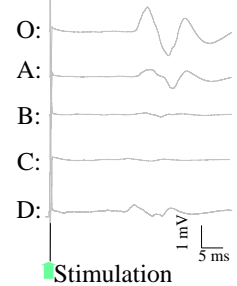
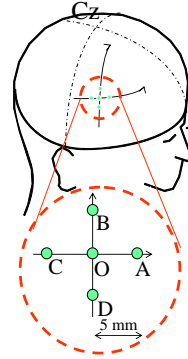


円形コイル

8字コイル

ダブルコーンコイル

運動野刺激によって誘発される MEP (motor evoked potential)



Motor Evoked Potentials (MEPs)
: Abductor Pollicis Brevis muscle

Ueno et al., IEEE Trans Magn., 1990

単発磁気刺激と反復磁気刺激

☆単発経頭蓋磁気刺激

(single shot transcranial magnetic stimulation)

- 約300 μ s のパルス磁場により, 1回, もしくは2回刺激する
- 神経活動の**一時的な妨害, 促進**が生じる

☆反復経頭蓋磁気刺激 rTMS

(repetitive transcranial magnetic stimulation)

TMSを**連続**して刺激すること. 単発TMSに比べて脳の働きを**より長く抑制あるいは促進**が可能である.
神経の**一時的な可塑性**

刺激パラメータ

- single-pulse TMS (単発刺激)

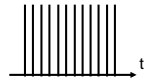


- paired-pulse TMS (ペア刺激)
two pulses delivered to the same coil;
two pulses delivered to two different brain regions using two different coils;
combination of peripheral stimulation and single-pulse TMS (PAS – paired associative stimulation)

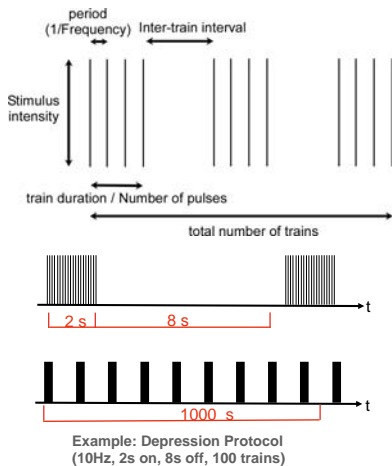


- repetitive TMS (反復刺激)

slow or low-frequency
rTMS \leq 1Hz
fast or high-frequency
rTMS $>$ 1Hz



刺激パラメータ

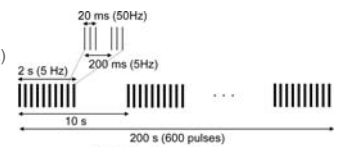


Example: Depression Protocol
(10Hz, 2s on, 8s off, 100 trains)

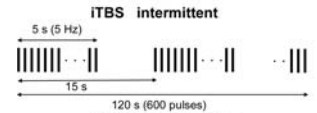
Theta-Burst-Stimulation

- Bursts with 50Hz (3 pulses)
- repeated at a rate in the theta range (5Hz)

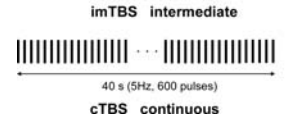
intermittent TBS (iTBS)
: 2s on, 8s off, 20 trains (600 pulses)



intermediate TBS (iTBS)
: 5s on, 10s off, 110s (600 pulses)



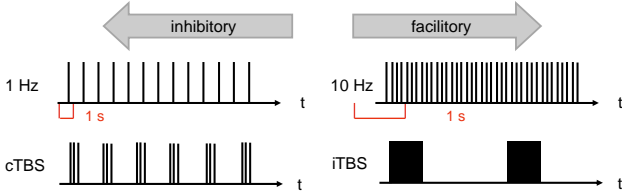
- continuous TBS (cTBS)
: 40s duration (600 pulses)



Stimulation Parameters

Effects of rTMS

- 1Hz rTMS and cTBS: inhibitory effects
- high-frequency rTMS and iTBS: facilitatory effects
- various mechanisms: long term depression (LTD), long term potentiation (LTP), shifts in network excitability, activation of feedback loops, activity-dependant metaplasticity



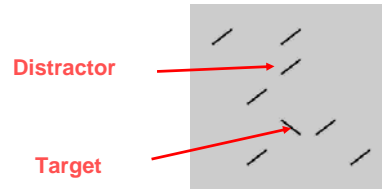
経頭蓋磁気刺激を用いた認知心理学研究

- 視覚探索課題の時間特性
- 多義図形の知覚交替についての研究 (反復経頭蓋磁気刺激)

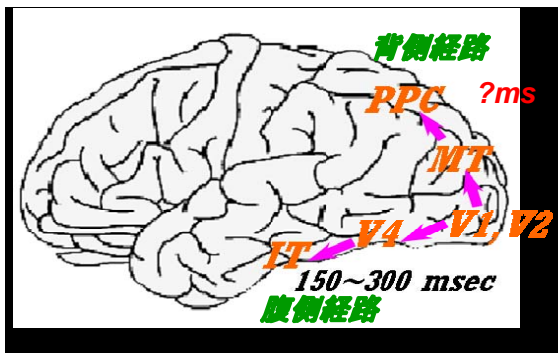
経頭蓋磁気刺激を用いた視覚探索課題の時間特性

視覚探索とは

視覚探索とは、いくつかの妨害要素の中から目標要素を捜し出す課題で、ヒトの高次視覚、特に視覚的注意のメカニズムを解明する上で有用。

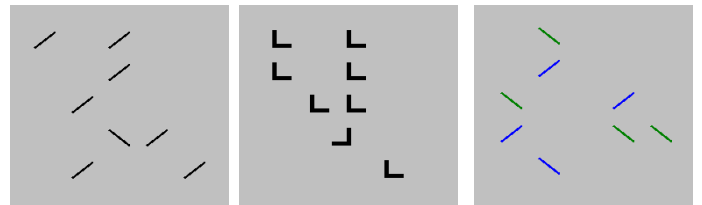


視覚探索における処理の流れ



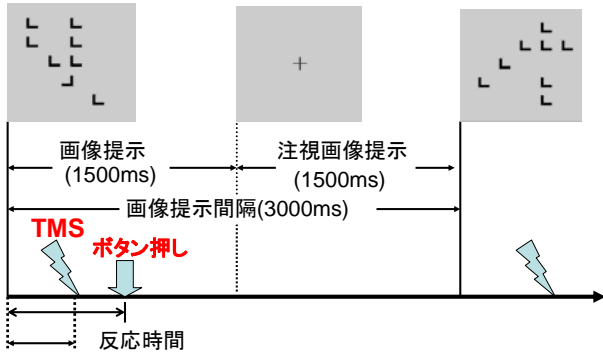
3種の視覚探索課題

視覚探索課題: 視覚的注意の一種



- (A) easy feature task: 目標要素: backslash (\), 妨害要素: slash (/)
- (B) hard feature task: 目標要素: 鏡文字の L (⌋), 害要素: L (⌌)
- (C) conjunction task: 目標要素: 青のbackslash (\), 妨害要素: 青のslash (/)と緑のbackslash (\).

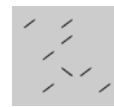
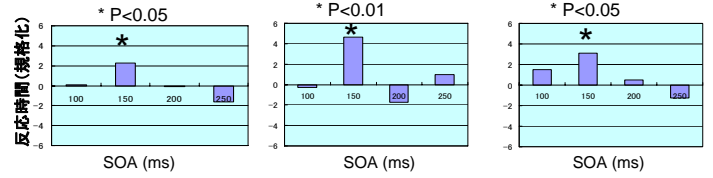
視覚探索課題タイムシーケンス



SOA (stimulus onset asynchronies)

(画像提示から磁気刺激までの時間)

各視覚探索課題に対する反応時間



(A) Easy feature task

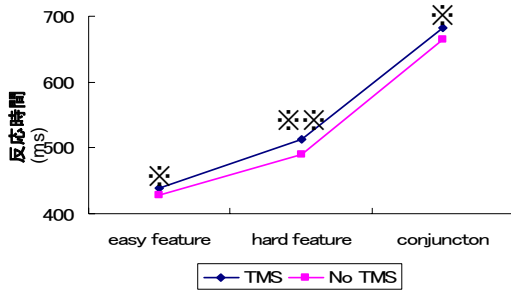


(B) Hard feature task



(C) Conjunction task

磁気刺激時、非磁気刺激時の反応時間の差



右後頭頂葉刺激時のSOA = 150 msのときの反応時間のグラフ

(※ P < 0.05, ※※ P < 0.01)

TMSの視覚探索課題への影響まとめ

- 単純特徴課題及び複雑特徴課題では、SOA=150msでのTMSによる反応時間の有意な遅れが観測された。
- 空間的処理に関する視覚探索は画像提示後150ms前後で、右後頭頂葉で処理されると考えられる。

反復磁気刺激を用いた多義図形の知覚交替への影響

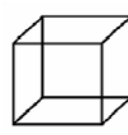
rTMSを用いた多義図形の知覚交替についての研究

多義図形

物理的に同一の画像であるにもかかわらず、2種類以上の知覚内容を生じさせる図形である。



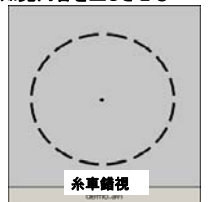
ルビンの壺



ネッカーの立方体



妻と義母



糸車錯視

●知覚される図形は解釈が可能な複数の図形の間で自発的に交替する。

●複数の図形を同時に認識することができない。

➡ 知覚交替

反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)

TMSを連続して刺激すること。脳の働きの一時的抑制や促進が可能である。

知覚交替に関わる神経機構

上頭頂小葉の機能:

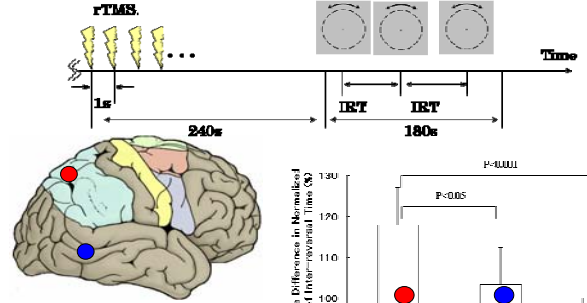
空間的注意 (spatial attention), 特に空間的注意の移動 (shift of spatial attention) に関与する.



From Wikipedia

上頭頂小葉が興奮(あるいは抑制)される場合, 多義図形の知覚交替にどのような影響を及ぼすのかを調べる必要がある.

rTMSの知覚交替へ与える影響 実験シーケンス・結果



● SPL trial: 右上頭頂小葉 (SPL)

● PTL trial: 右後側頭葉 (PTL)

● No-TMS trial: TMS刺激なし, 通常の状態

知覚交替へのTMSの影響結果

○ 1Hz 240 Pulses rTMS の右上頭頂小葉刺激では刺激後における知覚交替の時間は有意に長くなった.

rTMSは脳機能に一時的な抑制効果

経頭蓋磁気刺激の応用

脳機能研究への応用

脳機能マッピング
神経ネットワークの構造の解明

臨床医学 診断への応用

中枢性運動麻痺
運動野・感覚野の同定
言語機能

臨床医学 治療への発展

神経伝達物質 (ドーパミン) の増加作用
うつ病, パーキンソン病

脳の可塑性・脳機能補償の促進
運動麻痺, リハビリテーション

脳疾患による細胞死の抑制

中枢性疼痛の抑制

経頭蓋磁気刺激の問題点

- 刺激部位の特定が難しい
- 効果の定量的評価が必要
- 反復経頭蓋磁気刺激の効果のメカニズムが不明

(社)日本磁気学会主催
第34回MSJサマースクール
「磁気を用いた脳機能計測の基礎と応用」
(2010年7月23日)

伊良皆啓治

九州大学 大学院システム情報科学研究院 情報学部門
大学院システム生命科学府 生命情報科学講座

〒819-0395 福岡市西区元岡744番地

(ウエスト2号館8階847室)

TEL & FAX 092-802-3581

E-mail: iramina@inf.kyushu-u.ac.jp