

## II 分子イメージングの最新動向

## 2. MRIにおける分子イメージングの最新動向

## 1) 機能イメージングの現状と展望

## — non-BOLDイメージングとスペクトロスコピー

黄田 育宏 独立行政法人 情報通信研究機構脳情報通信融合研究センター

機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging : fMRI) の代名詞である BOLD (blood oxygenation level-dependent) fMRI は、細胞 (主に神経細胞) の活動に伴う血行動態および代謝の変化からとらえる間接的な機能測定法である。より直接的に、分子や細胞レベルから生命機能を画像化するためには、BOLD 効果に依存しない (non-BOLD) 計測原理が必要で、さまざまな方法が提案されている。これらには、脳機能に限らずほかの臓器にも応用可能な測定方法も多い。本稿では、non-BOLD 機能測定法について概説する。

## MRI 機能測定法

MRI は、生体内の水分子、タンパク質、脂質に含まれるプロトン由来の信号を検出している。生体内の水分子を反映した MR 画像は、形態的情報が主体であり、分子イメージングのツールとして MRI を利用するためには、目的となる組織や細胞の働きに特異的な信号と、それ以外のいわば背景信号とを区別する必要がある。これには、内因性の物質や生理的メカニズムを利用して必要なコントラストを作り出す方法 (内因性造影) と、造影剤を用いてコントラストを強調させる方法 (外因性造影) があり、いずれも MRI 信号を特徴づける緩和時間 (T1, T2, T2\*) や拡散、流れなどの諸効果を明瞭に画像化できるような撮像法が必要である。水分子のプロトンを対象としない MR spectroscopy (MRS) や、プロトンそのものを対象としない多核種

MRI や MRS の利用も可能である。

機能イメージングで最も広く利用されている BOLD 効果に基づいた fMRI は、血液中の脱酸素化ヘモグロビンによる緩和時間の変化 (内因性造影) を測定している<sup>1)</sup>。すなわち、細胞 (主に神経細胞) の賦活に伴って変化する血行動態および代謝のバランスにより決定される脱酸素化ヘモグロビン量の変動が、MR 信号を修飾する<sup>2)</sup>。したがって、fMRI で観測される信号変化の背景にはいくつもの生理学的機序のステップが介在し、得られる信号だけでは内在的な意味が不確かな間接的測定法と言える。このため、近年では細胞の電気的な活動、代謝 (代謝化合物, pH, 温度など)、血行動態 (血流量, 血液量)、拡散などの情報に基づいた BOLD 効果に依存しない (non-BOLD) 機能イメージングが提案されている。これらには脳機能計測だけでなく、ほかの臓器にも応用可能な測定方法も多い。

そこで、以下に細胞の電気活動と代謝に関する測定方法を紹介する。なお、誌幅の関係上紹介できない血行動態の測定法には、BOLD コントラストのほか ASL (arterial spin labeling)<sup>3)</sup> や、VASO (vascular-space-occupancy)<sup>4)</sup>、また、それらを組み合わせた calibrated BOLD<sup>2), 5)</sup> などがある。

## 神経活動測定法

ここでは、神経活動の直接的な測定をめざした研究の現状について述べる。このような方法が実現されると、BOLD

fMRI と比較して高い空間分解能で局所的に、かつ時間的にも速い応答を測定できる画期的な計測技術となる可能性がある。その測定原理として、内因性造影では、神経線維に流れる電流によって生じる磁場変動やローレンツ力、細胞の形態変化による拡散が検討されている。外因性造影では、マンガンイオンが細胞の電位依存性カルシウムチャネルを通過する性質を利用して神経活動をとらえる方法がある。

## 1. 磁場変動

神経細胞間の情報伝達には活動電位の伝播が必要で、その際に生じるイオンの濃度差により電流が発生する。この電流はアンペールの法則により一過的に局所磁場の変動を引き起こす (図 1 a)。そこで、MRI を用いて、信号強度やその位相変化から局所磁場変動の測定が試みられている。ファントム実験やシミュレーションでは局所磁場変動の検出が確認されており<sup>6)~8)</sup>、単離した神経節や脳スライスを用いた動物実験では、信号強度や位相の変化と細胞外電位記録との相関があると報告されている<sup>9)~11)</sup>。これらの結果は、ヒト脳機能イメージングにおいても神経活動を直接測定できる可能性を示唆している<sup>12)~14)</sup>。一方で、intact な脳を対象とした動物実験では、神経活動に伴う局所磁場変動は MRI では検出できないとする報告もある<sup>15), 16)</sup>。また、ヒトを対象とした研究においても、BOLD 効果を含まないように刺激と信号取得のタイミングを調整して測定すると、神経活動の電流に由来する磁場変動は