

# ヒトの脳皮質基底核連絡線維

林 拓也

**Clinical Neuroscience** 別冊

Vol. 25 No. 1 2007年1月1日発行

中外医学社

# ヒトの大脳皮質基底核連絡線維

林 拓也

## はじめに

局所脳機能は、外因的特性(線維連絡パターン)と内因的特性(細胞構築、局所神経回路等)に規定される<sup>1)</sup>。大脳深部灰白質のうち大脳皮質と同じく終脳から発生した大脳基底核は、運動、認知、感情、報酬、学習、言語など様々な脳機能に関連する重要な脳部位である。大脳基底核の中で入力中継地である線条体は被殻と尾状核に分かれるが、発生学的には同じ構造物で、細胞構築も比較的均一で組織化学染色でも明確な線条体内の境界は認められない。そのため、古くからサル脳において線維連絡性に基づいた線条体内の分節化が試みられてきた。ヒト脳の線維連絡性はこれらサル実験の結果から外挿されるのみで、両種間の違いは無視

されてきた。本稿では、大脳皮質・基底核(特に線条体)間の連絡性について近年技術的進歩のめざましい非侵襲的画像法による試みを紹介する。

## サル脳からの推定

サル脳での大脳皮質基底核間の線維連絡は、放射能標識アミノ酸や西洋ワサビ過酸化酵素など神経追跡トレーサーを用いた検討から、大脳皮質下行線維が線条体内の最も近い場所に投射する proximity rule<sup>2)</sup>や、長軸方向に延びるように投射する longitudinal pattern<sup>3)</sup>、大脳皮質-大脳基底核-視床-大脳皮質からなる parallel loop<sup>4)</sup>などが提唱された(図1)。また Parent<sup>5)</sup>らは線条体を大脳皮質との線維連絡性により limbic, associative, sensorimotor striatum の3領域に分けた<sup>6)</sup>。近年、サル脳で大脳皮質から視床への逆

はやし たくや 国立循環器病センター研究所 放射線医学部室長  
モントリオール神経研究所/脳画像研究部門客員研究員

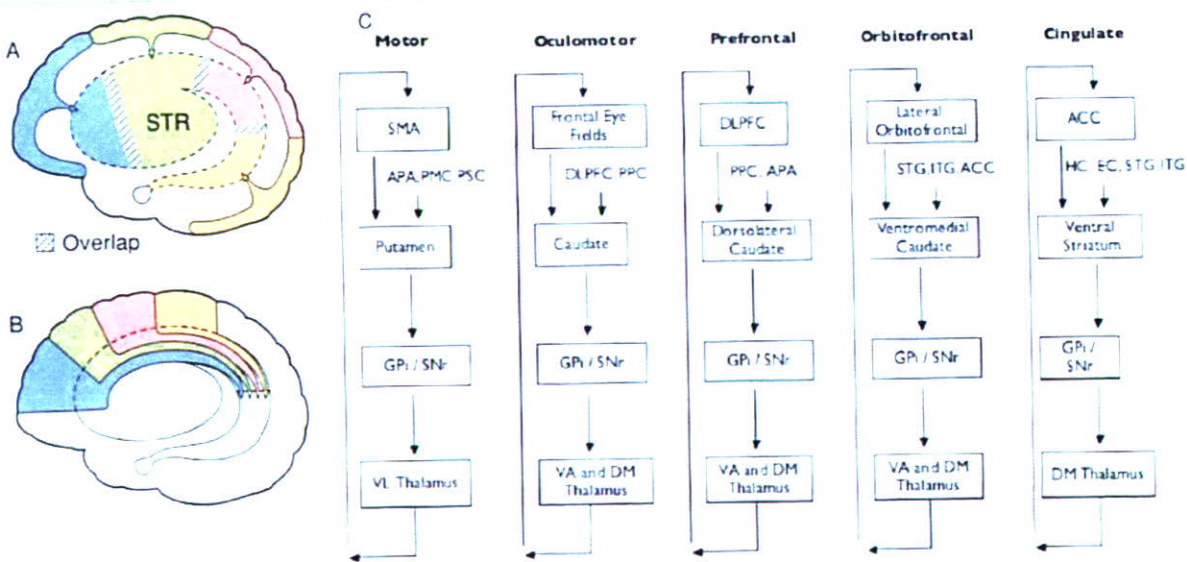


図1 サル脳から推定される大脳皮質・線条体間連絡の様々な投射パターン

A) 被殻の多くの部分は、大脳皮質から近い部位の線条体に投射する closest rule<sup>2)</sup>。B) 尾状核では皮質の投射が長軸方向に延びるように投射する longitudinal pattern<sup>3)</sup>。C) 皮質から線条体、線条体から淡蒼球、視床、大脳と並列に投射ループができていく parallel pattern<sup>4)</sup>。(A, Bの図は Parent<sup>5)</sup>より改変)

行性線維や、視床から線条体への逆行性線維が発見され<sup>9)</sup>、  
 大脳皮質・基底核回路は、従来考えられたよりも複雑な回  
 路網を形成していることもわかってきた。

### ヒト脳での解明

ヒト脳の大脳皮質と基底核の連絡性は、近年の非侵襲的  
 画像法の進歩により徐々に明らかにされようとしている。  
 直接解剖学的線維連絡の評価ができない中で、脳機能評価  
 法による「機能的連絡性」という概念が生まれた。これは  
 脳の神経活動を捉える手法〔脳波、脳磁図、ポジトロンエ

ミッショントモグラフィー(PET)や機能的磁気共鳴画像  
 法(fMRI法)の分野で生まれたもので、脳の離れた部位で  
 得られる脳波形のコヒーレンスや画像信号の相関関係  
 (functional connectivity)を含む。

特に PET や fMRI は大脳皮質だけでなく深部灰白質の  
 活動を評価できるので、皮質・線条体間の機能的連絡性を  
 調べられる。Postuma ら<sup>7)</sup>は機能画像研究のメタアナリシ  
 スにより、さまざまな課題遂行時の脳機能画像(PET また  
 は fMRI)の結果を横断的に検討し大脳皮質と線条体の各  
 部位の共活動を観察した(図2)。背側・吻側の線条体は前

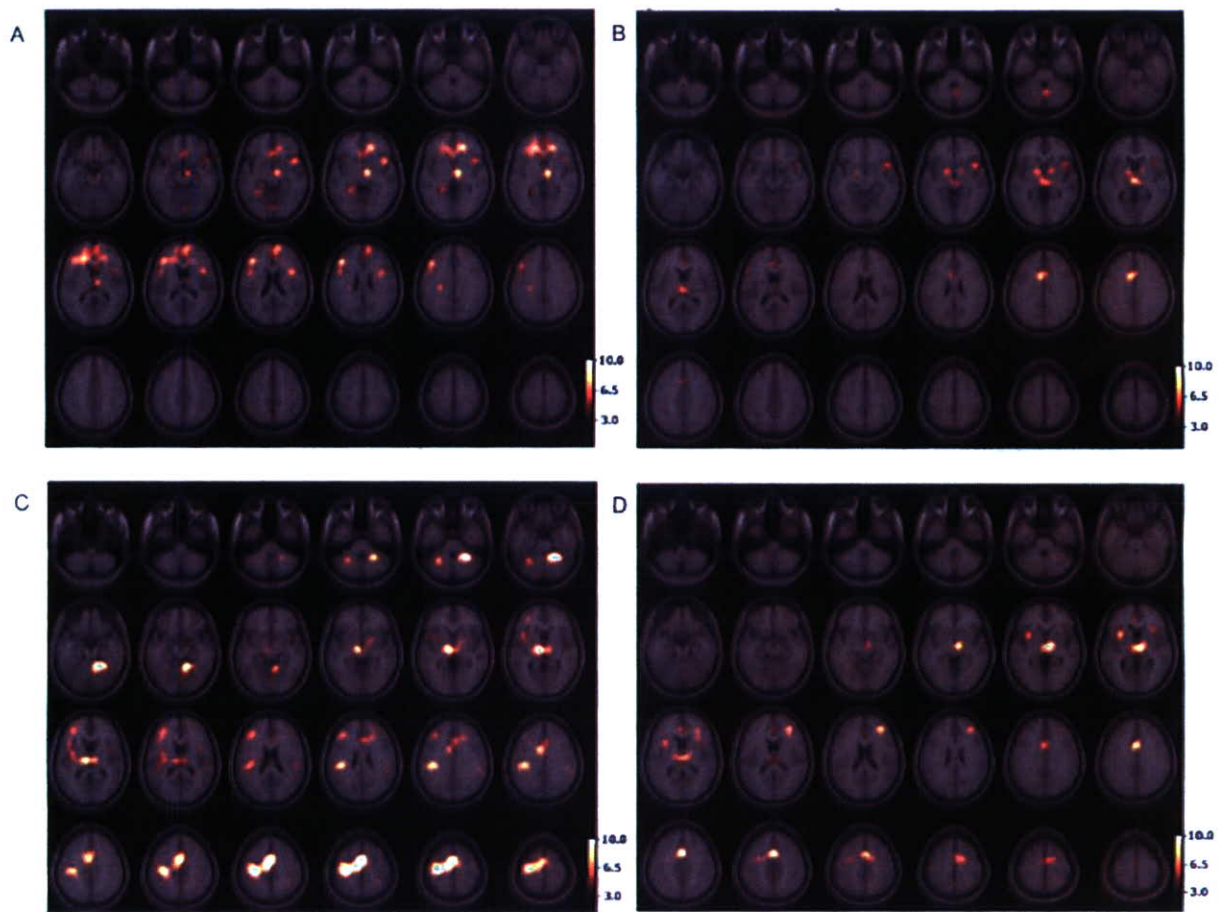


図2 ヒト脳の皮質・線条体間の機能的連絡性

A) 左尾状核, B) 右尾状核, C) 左被殻, D) 右被殻の活動と、統計学的に有意に相関した脳部位。1992～2001  
 年に出版された基底核の活動を認めた126のPET/fMRI研究結果をまとめたもの。カラーバーはICBM 152ヒ  
 ト標準脳上の統計値(t値)を示す。尾状核の活動は前頭前野背側・腹側と相関した(特に左側, A)。被殻の活動は  
 運動野、補足運動野、小脳皮質と相関した(特に左側, C)。(Postuma ら<sup>7)</sup>より改変)

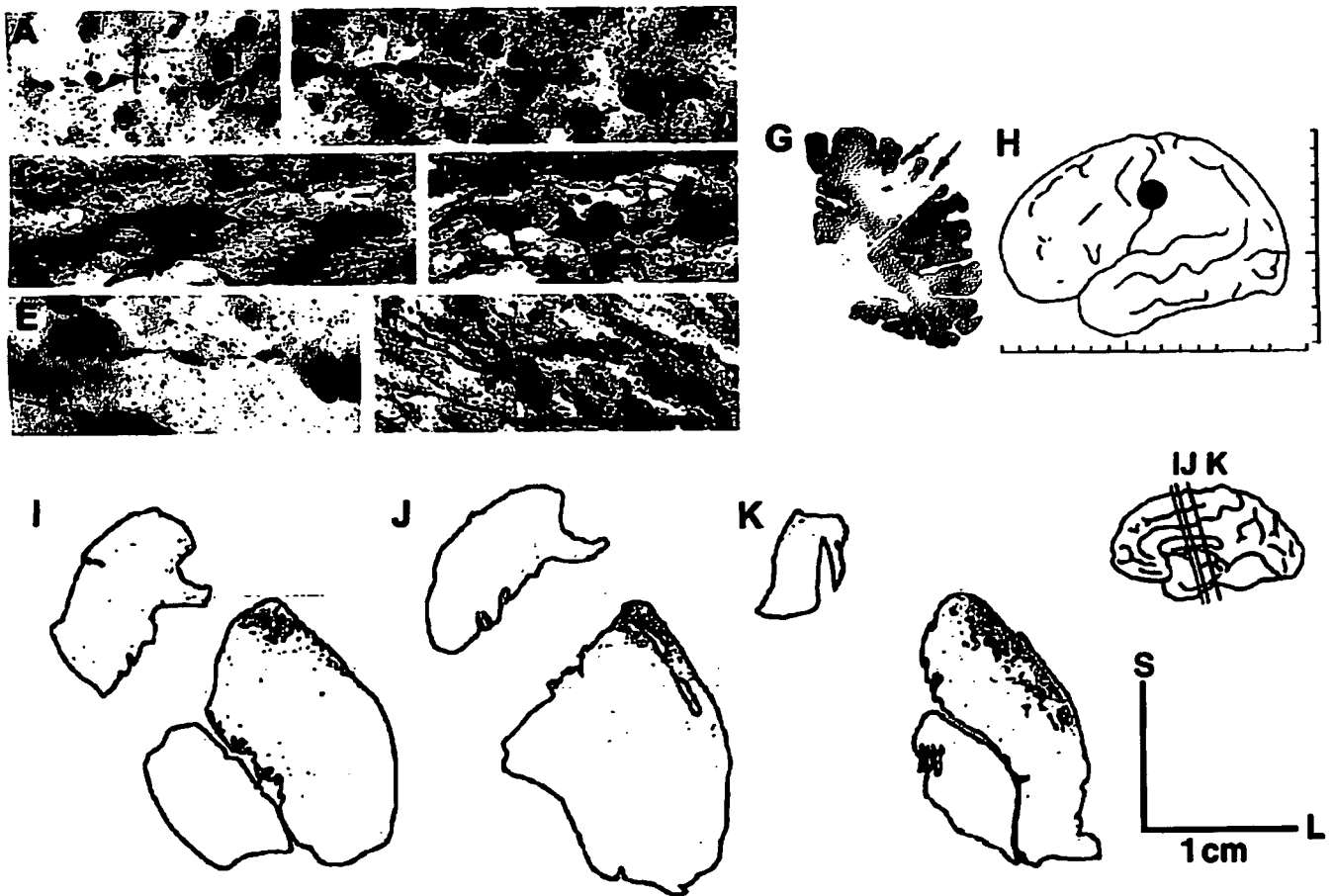


図3 ヒト剖検脳における皮質・線条体線維

A~F) 大脳皮質～線条体に分布する変性神経線維. G) 剖検脳における皮質・皮質直下の陳旧性病変(左大脳半球冠状断). H) Talairach 空間上における本剖検脳の病変部位. 機能的には一次運動感覚野の顔の領域に一致した. I~K) 線条体内で変性神経線維が分布した場所. (Wiesendanger ら<sup>10)</sup>より改変)

頭前野と、被殻後部は運動野や前運動野と、腹側線条体は中脳腹側との共活動が多くみられた。

しかし機能的連絡性は、“既知の”解剖学的連絡性の上に成り立つ概念である。また相関関係の強度は別の脳内システムの作用により変化すると考えられる(例えばシナプスの可塑的变化を介して)。そこで(サル脳で得た)解剖学的連絡性を制約モデルとして機能画像で得た機能的連絡性をパス解析することで被験者の状態等による違いをみる方法も提唱された<sup>9)</sup>。実際 Toni ら<sup>9)</sup>は fMRI を用い、視運動課題を学習する際に前頭葉皮質・線条体間の神経活動の共活動に変化が生じることを観察し、特定の皮質・線条体回路の強化により学習が構築されることを示した。

ヒトの解剖学的大脳皮質・線条体の線維連絡については唯一剖検脳での研究がある。Wiesendanger ら<sup>10)</sup>は生前に大脳皮質に病変を来した脳の切片において、変性神経線維を染色する方法(Nauta 法)により大脳皮質・線条体の線維連絡を調べた(図3)。一次運動感覚野の顔の領域に一致すると考えられる部分に陳旧性病変を持つ剖検脳で、変性神経線維が被殻後背側部に集中して位置していることを確認した。これはサルで調べられた結果ともよく一致している。しかしこの観察法の検出感度は不明で多数の脳や部位で検討できない。

## Diffusion-based tractography

近年、拡散テンソル MRI (DTI) 法の撮像・解析技術の進歩により、ヒトの脳でも脳内の巨視的線維連絡性の評価 (diffusion-based tractography) が可能になりつつある。この方法はそもそも脳内の水分子の拡散運動 (diffusion) の特異性に基づいている。すでに 1980 年代から脳内の水分子の拡散運動が空間的に均等 (等方性 isotropic) ではないという特殊な物理的性質をもっていることが知られていた<sup>1)</sup>。この水分子の拡散移動の空間的特徴を、motion probing gradient (MPG)<sup>2)</sup> という傾斜磁場を均等に多方向 (最低 6 方向) で用いることで、拡散運動による移動度を数学的概念である tensor として表現するのが DTI 法である<sup>12)</sup>。すなわち脳内のある一点に注目すると、その部分の水分子が全く自由に拡散する (等方性) のであれば、原点からの水分子の相対的移動度は球になり、方向依存性に拡散が制限される場合 (異方性 anisotropic) には楕円体になる<sup>3)</sup>。この楕円体を tensor で表現すると、その最も長い軸方向 (第一固有ベクトル principal eigenvector) は同画素内で支配的に存在する神経線維方向に一致すると考えられる (図 4 A)。これを隣りの画素同士たどっていくのが神経線維追跡法 (diffusion-based tractography, 図 4 B) で、この開発に日本人研究者の Johns Hopkins 大学の森 進教授が大きく貢献した<sup>13)</sup>。実際にこの方法により大脳皮質・線条体の線維連絡の追跡も行われた<sup>14)</sup> (図 4 C)。

しかし、diffusion-based tractography のデータ収集・解析法は現在も発展段階で精度も十分に検討されていない。精度の高い拡散移動度の推定のために、MPG の角度解像度の高い画像や空間解像度の高い画像撮像法の開発が進ん

<sup>1)</sup>なぜ神経系で拡散が等方性でない (= 異方性 anisotropic と呼ぶ) のか、未だ完全にはわかってないが、動物実験から、① 神経軸索内の長軸方向の巨大タンパク構造物や軸索流によるものでないこと、② 無髄神経・有髄神経ともに異方性が高いことが示され、主に軸索膜、次に髄鞘膜が水分子の拡散運動を制限し異方性の原因となっていると考えられる (総説<sup>11)</sup> 参照)。

<sup>2)</sup>1965 年に Stejskal & Tanner が開発した拡散を強調するための傾斜磁場。その後 1986 年に LeBihan らが医学領域への応用性を紹介し医学研究が進んだ。特に急性期脳硬塞で強い拡散の変化が生じることが発見され EPI 法と組み合わせて高速撮像が可能となったことで臨床用 MRI 装置に導入が進んだ。

<sup>3)</sup>この tensor model は非常に単純なモデルで、拡散の均一性と線形性を仮定しているために単純な形状 (楕円体) になる。

でいる。解析に、非線形性を想定した一般 tensor モデルや、確率的手法の導入によって追跡能を向上させ定量的に評価する手法等が開発されている。Behrens らは、各画素における各方向への拡散移動の確率分布 (pdf) を、ベイズの定理およびブートストラップ法というサンプリング法によって評価しそれに基づいて確率的に線維連絡を評価することで定量的で感度の高い方法 (diffusion-based probabilistic tractography, DBPT) を提唱した<sup>15)</sup>。実際にこの方法によると大脳皮質との連絡性に基づいたヒト視床の分節化が可能で、剖検脳から推定された視床内亜核にほぼ一致した<sup>16)</sup>。

著者らは DBPT を用いて正常人の皮質・線条体線維を解析した。顔領域に一致する運動感覚野からの線維連絡性は被殻背外側部に分布した (図 5)。この結果は剖検脳で示された結果 (図 3) とよく一致しており、Parent ら<sup>5)</sup> が皮質線維連絡性に基づいて線条体を分類した 3 分画のうちの一つ sensorimotor striatum の一部にも相当する。

さらに DBPT 法がどれほどの特異性・感度かみるため、サルの大脳皮質前頭葉の Brodmann 9 野 (BA 9) からの DBPT による線維連絡性を、マンガン (Mn) を用いた神経線維追跡法と比較した<sup>17)</sup>。BA 9 からの probabilistic tractography を行い、同部位に Mn 溶液を注入することで、両 tractography で尾状核、被殻、視床内側部、中脳腹側、脳梁など線維連絡性がほぼ同じ部位に分布した (図 6 A)。マンガンは神経細胞に取り込まれて軸索流により遠位に運ばれる前向きトレーサーなので<sup>18)</sup>、DBPT 法が比較的高い感度と特異性をもって神経線維を追跡できることを示唆する。

また線条体の中でも、ほぼ前交連より前、腹側に位置する腹側線条体は線条体の中でも辺縁系との線維連絡性を強くもっていることがサル脳での研究から知られている<sup>19)</sup>。ヒト脳とサル脳でこの部位から神経線維追跡を調べたところ、両種とも前頭極、前頭葉内側、前頭葉腹側、側頭葉に投射しているのが観察され (図 6 B)、サルのトレーサーでの実験結果にも一致した<sup>17)</sup>。また前頭葉皮質を大きく 5 領域に分けてそれら各皮質領域のいずれかの最大線維連絡性を調べると、ヒト・サル脳ともに被殻において各皮質領域の線維が topographical に分布し closest rule に近いパターンを示すことが分かった (図 6 C)<sup>17)</sup>。今後、サルにおけるトレーサーによる神経線維連絡の解明と同時にサル・ヒ

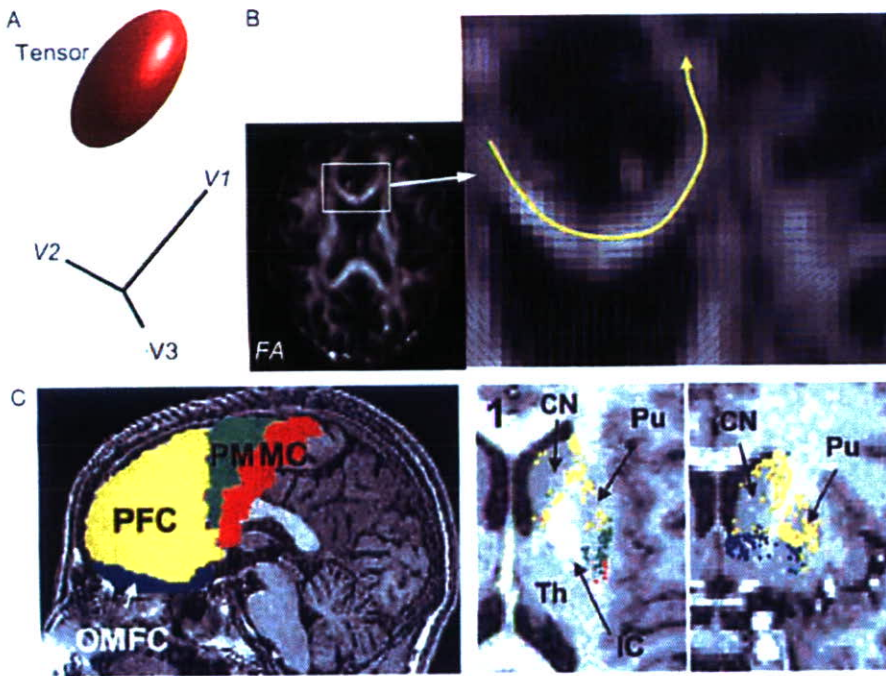


図 4 DTI 法と diffusion-based tractography

A) 空間内のある一点における楕円体 (tensor) と軸名 (最も長い軸を主軸 principal eigenvector, V1 と呼ぶ)。

B) 各画素の主軸を隣りの画素毎につないでいく操作により神経線維の走行を推定する。図は脳梁部分を示す。FA: 相対異方性値、楕円体の形状の扁平度を示す指標で 1 のときは無限長の楕円体、0 のときに球になる。

C) Diffusion-based tractography による皮質・線条体連絡、運動野 (MC)、前運動野 (PM)、前頭前野 (PFC)、眼窩前頭皮質 (OMFC) の皮質から線維連絡をたどることで線条体に分離して投射していた。それぞれ赤、緑、黄色、青の点で線維連絡の到達部位を線条体内に示す。この方法では、線条体内に線維連絡性の到達しない部分が多くみられる。

(Lehericy ら<sup>17)</sup>より改変)

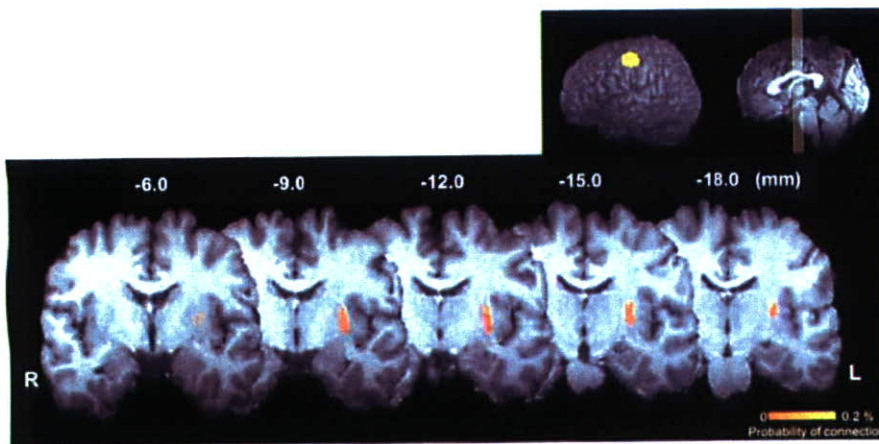


図 5 ヒト脳における diffusion-based probabilistic tractography (DBPT)

ヒトの一次運動感覚野顔領域に相当する部分 (右上・黄色部分、図 3 H に相当) の線維連絡性の線条体内における分布を Talairach 空間内の T1 画像冠状断 (数字は Y 値) 上にカラーで示す。図 3 I~K と比較されたい。カラーバーは全灰白質との線維連絡性に対する probability を示す。(Hayashi ら<sup>17)</sup>より)

トの両種での DBPT による詳細な解析が期待される。

### 今後の展開

ヒト脳の線維連絡性の評価は長らくサル脳からの推定か剖検脳による評価しかできない時代が続いた。DTI 法や神経追跡法の更なる撮像・解析技術進歩によりヒトの解剖学的線維連絡性が明らかにされると期待されるが、今後、撮像技術の更なる改良に加え本法の精度評価も必要である。特に「線維の連続性」や「線維の方向性 (神経細胞・軸索末

端または軸索末端→神経細胞)」の情報は本法では捉えられずトレーサー法で補う必要もある。画像の高分解能化・高 SN 比、MPG の高角度分解能だけでなく、静磁場不均一性や MPG のうず電流による画像歪みの対策等、細かい技術の集積も重要である。今後、ヒトの大脳皮質・大脳基底核の線維連絡性が明らかにされ基底核疾患の病態が解明されることを期待したい。

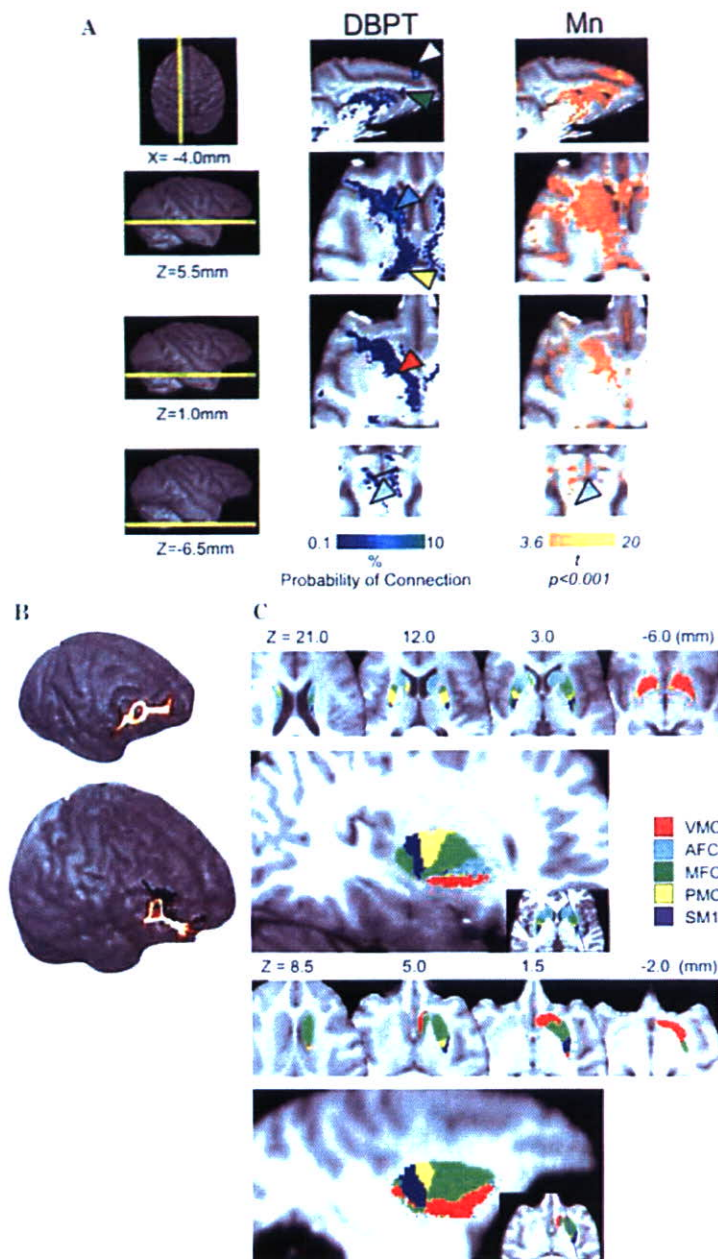


図 6 サル・ヒト脳における diffusion-based probabilistic tractography (DBPT)

A) サル脳における DBPT と、マンガン (Mn) による神経線維追跡法との比較。BA 9 からの線維連絡は両測定法で一致しており、尾状核頭部背側、視床内側、淡蒼球、中脳に分布した。

B) 腹側線条体 (前交連より吻側、腹側の部位) から前頭前野への投射路。サル・ヒトともに相同的な投射線維が観察される。

C) サル (下)・ヒト (上) において前頭葉を中心とした皮質を 5 区分に分け、それら皮質と線条体内の各画素間の線維連絡性のうち線維連絡性が最大の皮質領域で色分けして表示した結果。両種とも、被殻では皮質からの線維が最も近い被殻内部に topographical に分布していた。VMC: 帯状回・眼窩前頭皮質, AFC: 前頭極, MFC: 前頭前野, PMC: 前運動野, SM1: 傍中心溝皮質 (一次運動感覚野)。(Hayashi ら<sup>17)</sup>より)

## 謝 辞

本稿の一部は厚生労働省科学研究費・こころの健康科学 (こころ H 17-025) の支援を受けた。MRI シーケンス開発に佐藤博司 (国立循環器病センター研究所・先進診断機器開発室)、浦山慎一 (京都大学・高次脳機能研究センター)、MRI 撮像・解析に花川 隆 (国立精神・神経センター研究所)、福山秀直 (京都大学・高次脳機能研究センター)、山本明秀、合瀬恭幸、朴 日淑、渡部浩司、寺本 昇、飯田秀博 (国立循環器病センター研究所・放射線医学) 各氏に御協力頂きここに深謝する。また解析ソフトウェア (FSL: <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) の精力的な開発者 Stephen M. Steve, Tim Behrens 各氏 (オックスフォード大学脳機能センター) に深謝する。

## 文 献

- 1) Passingham RE, Stephan KE, Kötter R. The anatomical basis of functional localization in the cortex. *Nat Rev Neurosci.* 2002; 3: 606-16.
- 2) Kemp JM, Powell TP. The cortico-striate projection in the monkey. *Brain.* 1970; 93: 525-46.
- 3) Selemon LD, Goldman-Rakic PS. Longitudinal topography and interdigitation of corticostriate projections in the rhesus monkey. *J Neurosci.* 1985; 5: 776-94.
- 4) Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci.* 1986; 9: 357-81.
- 5) Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico basal ganglia thalamo cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev.* 1995; 20: 91-127.
- 6) Haber S, McFarland NR. The place of the thalamus in frontal cortical basal ganglia circuits. *Neuroscientist.* 2001; 7: 315-24.
- 7) Postuma RB, Dagher A. Basal ganglia functional connectivity based on a meta-analysis of 126 positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging publications. *Cereb Cortex.* 2005; Published online on Dec 22, 2005.
- 8) Büchel C, Friston KJ. Modulation of connectivity in visual pathways by attention: cortical interactions evaluated with structural equation modelling and fMRI. *Cereb Cortex.* 1997; 7: 768-78.
- 9) Toni I, Rowe J, Stephan KE, et al. Changes of cortico-striatal effective connectivity during visuomotor learning. *Cereb Cortex.* 2002; 12: 1040-7.
- 10) Wiesendanger E, Clarke S, Kraftsik R, et al. Topography of cortico-striatal connections in man: anatomical evidence for parallel organization. *Eur J Neurosci.* 2004; 20: 1915-22.
- 11) Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed.* 2002; 15: 435-55.
- 12) Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J.* 1994; 66: 259-67.
- 13) Mori S, Crain BJ, Chacko VP, et al. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol.* 1999; 45: 265-9.
- 14) Lehericy S, Ducros M, Van de Moortele PF, et al. Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans. *Ann Neurol.* 2004; 55: 522-9.
- 15) Behrens TE, Woolrich MW, Jenkinson M, et al. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med.* 2003; 50: 1077-88.
- 16) Behrens TE, Johansen-Berg H, Woolrich MW, et al. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci.* 2003; 6: 750-7.
- 17) Hayashi T, Sato H, Urayama S, et al. Humans have more intensive fronto-striatal connectivity than macaques. *Annual Meetings of Society of Neuroscience.* Atlanta, 2006.
- 18) Sliot WN, Gramsbergen JB. Axonal transport of manganese and its relevance to selective neurotoxicity in the rat basal ganglia. *Brain Res.* 1994; 657: 124-32.
- 19) Haber SN, McFarland NR. The concept of the ventral striatum in nonhuman primates. *Ann NY Acad Sci.* 1999; 877: 33-48.

## 大脳基底核と皮質の神経線維結合—拡散強調画像による検討

林 拓也

(臨床神経, 47 : 838—840, 2007)

Key words : 拡散強調画像, MRI, 神経線維追跡

## はじめに

局所脳機能は、外因的特性(線維連絡パターン)と内因的特性(細胞構築, 局所神経回路など)により規定される (Passingham et al, 2002)。大脳皮質と同じ終脳から発生した大脳基底核は従来、運動機能とのかかわりのみ注目されてきたが、近年、言語、認知、感情、報酬、学習など様々な脳機能に関連する重要な部位であることが知られるようになった。とくに大脳基底核の中の入力中継地、線条体は被殻と尾状核に分けられるが発生学的には同じ由来で、細胞構築や組織化学特徴も均一で両者の差異はない。そのため古くからサル脳において線維連絡性に基づいて線条体が区分けされてきた。Parent は線条体を線維連絡性により limbic, associative, sensorimotor striatum の3領域に分け機能との関連性を提唱した (Parent and Hazrati, 1995)。

サル脳での大脳皮質基底核間の線維連絡は、放射能標識アミノ酸や西洋ワサビ過酸化酵素などの神経追跡トレーサーにより検討された。その連絡様式として大脳皮質下行線維が線条体内のもっとも近い場所に投射する proximity rule (Kemp and Powell, 1970) や尾状核の前後方向の投射様式に注目した longitudinal pattern (Selemon and Goldman-Rakic, 1985) が知られる。

ヒト脳の線維連絡性はサル実験の結果から外挿されるのみで、両種間の違いは無視されてきた。ヒト剖検脳のマクロレベルの線維連絡性評価には Klingler 法と呼ばれる古典的方法が知られ剖検脳の凍結をくりかえすことで長線維の分離・同定をする方法が知られるが、定量的、多数例の検討は困難である。

## 拡散強調画像による神経線維追跡

近年、拡散強調 MRI 画像法により非侵襲的にヒト脳内の巨視的線維連絡性の評価 (diffusion-based tractography) が可能になりつつある。この原理は脳内局所の水分子の拡散 (diffusion) 運動の特性が神経線維方向に依存しているという現象に基づく。

1980年代に LeBihan らが拡散強調傾斜磁場を医療用 MRI

に適用することで脳白質が、水分子の拡散運動移動度が方向により均等でないという特殊な物理特性を持つことを紹介した。その後の研究によりこの特性(異方性という)は主に白質に豊富な軸索膜や髄鞘膜によって強く水分子の拡散運動が制限されるため(総説 (Beaulieu, 2002) 参照)とわかり、水分子の拡散運動移動度を色々な空間的方向で測定することで神経線維方向が推定できると考えられた。

拡散強調傾斜磁場には空間的な方向性があり、その方向に対し平行した拡散運動が大きいときに信号低下が大きい。様々な方向の傾斜磁場をもちいて相対信号変化をみることで各方向における相対的拡散運動移動度が推定できる。画像内のある一画素に注目し線形性・均一性を仮定すると、画素中心から一定時間の間に拡散運動により動く水分子移動度は楕円体として表現でき、物理・数学上テンソル tensor として  $4 \times 4$  の行列で記述できる。これが拡散テンソル画像法 diffusion tensor imaging (DTI) 法 (Basser et al, 1994) と呼ばれているものである。画素毎のテンソルのもっとも長い軸方向は同画素内で支配的に存在する神経線維の方向に一致すると考えられ、これを隣の画素同志たどっていくのが神経線維追跡法 diffusion-based tractography である。

しかし diffusion-based tractography のデータ収集・解析法は現在も発展途上で精度も十分に検討されていない。とくに神経線維が交差するような場所の方向推定が困難である。このため MPG の角度解像度の高い画像や空間解像度の高い画像撮像法の開発、非線形性を想定した一般化 tensor モデルや、交差性線維方向モデル、確率的解法など解析法の改善がおこなわれている。Behrens らは、各画素における交差性の線維も推定し各方向への拡散移動の確率分布 (pdf) を、ベイズの定理およびブートストラップ法というサンプリング法によって評価、確率的に線維連絡を評価する方法 (diffusion-based probabilistic tractography, DBPT) を開発した (Behrens et al, 2003a)。この方法によると大脳皮質との連絡性に基づいたヒト視床の分節化が可能で剖検脳から推定された視床内亜核にはほぼ一致し精度の高さが示唆された (Behrens et al, 2003 b)。

また著者らは diffusion-based probabilistic tractography がどれほどの特異性・感度をもつかみするため、サル脳において神経線維追跡トレーサーであるマンガン (Mn) をもちいた結



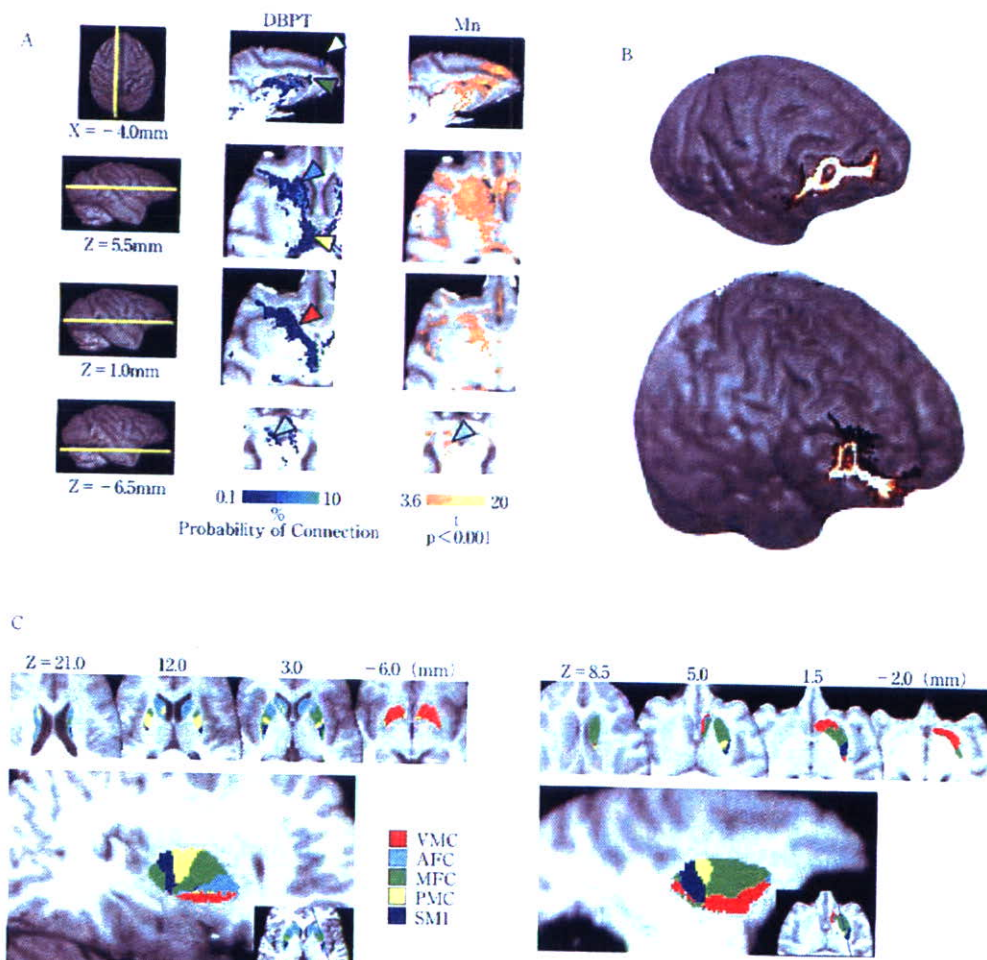


Fig. 1 サル・ヒト脳における diffusion-based probabilistic tractography (DBPT) (Hayashi et al., 2006)

- A. サル脳における DBPT と、マンガン (Mn) による神経線維追跡法との比較。BA9 からの線維連絡は両測定法で一致しており、尾状核頭部背側、視床内側、淡蒼球、中脳に分布した。
- B. 腹側線条体 (前交連より吻側、腹側の部位) から前頭前野への投射路。サル・ヒトともに相同的な投射線維が観察される。
- C. サル (右)・ヒト (左) において前頭葉を中心とした皮質を 5 区分に分け、それら皮質と線条体内の各画素間の線維連絡性のうち線維連絡性が最大の皮質領域で色分けして表示した結果。両種とも、被殻では皮質からの線維が最も近い被殻内部に topographical に分布していた。VMC: 帯状回・眼窩前頭皮質, AFC: 前頭極, MFC: 前頭前野, PMC: 前運動野, SMI: 傍中心構皮質 (一次運動感覚野)。

果と比較した Fig. 1A (Hayashi et al., 2006)。BA9 からの probabilistic tractography をおこない同部位に Mn 溶液を注入することで、両 tractography で尾状核、被殻、視床内側部、中脳腹側、脳梁など線維連絡性がほぼ同じ部位に分布した。マンガンは神経細胞に取り込まれて軸索流により遠位に移動する前向きトレーサー (Sloot and Gramsbergen, 1994) であり、それに匹敵する感度と特異性をもって線維追跡ができることを示唆する。

さらに、ヒト脳の腹側線条体から神経線維追跡をしらべた

ところ、前頭極、前頭葉内側、前頭葉腹側、側頭葉に投射しているのが観察され Fig. 1B。サル脳の結果や既知のトレーサーでの実験結果に一致した (Hayashi et al., 2006)。サル脳では線条体の中でも腹側線条体は辺縁系との線維連絡性が強く Calbindin 免疫組織化学的特性がことなっていることが知られる。また前頭葉皮質を大きく 5 領域に分けてそれら各皮質領域の線維連絡性をしらべると、ヒト・サル脳ともに線条体内の各皮質領域の線維投射が closest rule を示したがヒトでは腹側線条体の皮質連絡が相対的に少ないことがわかった

(Fig 1C).

今後、サルにおけるトレーサーによる神経線維連絡の解明、サル・ヒトの両種でのDBPTによる詳細な解析により大脳皮質—大脳基底核の線維連絡性が明らかにされ基底核疾患の病態解明に貢献することを期待したい。

謝辞：本講演は厚生労働省科学研究費・こころの健康科学（こころ-H17-025）の支援を受けた。画像収集・解析に、佐藤博司、浦山慎一、花川隆、福山秀直、山本明秀、合瀬恭幸、村日淑、渡部浩司、寺本昇、飯田秀博諸氏、また probabilistic tractography 解析に Tim Behrens 氏の協力を深謝する。

#### 文 献

- 1) Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D: MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994; 66: 259—267
- 2) Beaulieu C: The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system—a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15: 435—455
- 3) Behrens TE, Woolrich MW, Jenkinson M, et al: Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted MR imaging. *Magn Reson Med* 2003a; 50: 1077—1088
- 4) Behrens TE, Johansen-Berg H, Woolrich MW, et al: Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci* 2003b; 6: 750—757
- 5) Hayashi T, Sato H, Urayama S, et al: Humans have more intensive fronto-striatal connectivity than macaques. In: *Annual Meetings of Society of Neuroscience*. Atlanta, 2006
- 6) Kemp JM, Powell TP: The cortico-striate projection in the monkey. *Brain* 1970; 93: 525—546
- 7) Parent A, Hazrati LN: Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev* 1995; 20: 91—127
- 8) Passingham RE, Stephan KE, Kotter R: The anatomical basis of functional localization in the cortex. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 606—616
- 9) Selemon LD, Goldman-Rakic PS: Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *J Neurosci* 1985; 5: 776—794
- 10) Sliot WN, Gramsbergen JB: Axonal transport of manganese and its relevance to selective neurotoxicity in the rat basal ganglia. *Brain Res* 1994; 657: 124—132

#### Abstract

#### Connectivity between cortex and basal ganglia revealed by the diffusion-weighted imaging

Takuya Hayashi, M.D.

Department of Investigative Radiology, Advanced Medical Engineering Center,  
National Cardiovascular Center, Research Institute

Regional brain function is determined by extrinsic connectivity and intrinsic property (Paasingham et al. 2002). The function of basal ganglia has long been associated with motor movements in human, while its connectivity pattern, studied in macaque monkeys has shown widespread connections with cerebral cortex. Recent technical advances in diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) allowed us to look at global neuronal fiber connections in human brain. This technique is based on restricted diffusion motion of water molecule in brain tissue, particularly in white matter, and recent progresses in high resolution acquisition and modeling for local diffusion property are expected to locate connections in more accurate, sensitive and quantitative manner. Validation of this technique is now also evaluated by experiments comparing with the results of neuronal tracers in macaque brain, and some of them show consistent findings in terms of location of connections. The human connectivity between cortex and striatum showed closest pattern as found in macaque monkey, however a large quantity of connection of striatum was originated from dorsal frontal cortex, known as a unique location that executes goal-directed behavior. Future studies using high-resolution DWI may allow us to clarify detailed patterns of connectivity between cortex and basal ganglia, and their pathological changes in diseased brain.

(*Clin Neurol*, 47: 838—840, 2007)

**Key words:** diffusion, tractography, basal ganglia, striatum, connectivity

## PET を用いた脳内神経受容体の定量評価 Quantitative Analysis for Neuroreceptor Imaging with PET

生駒 洋子<sup>\*1,2</sup>  
Yoko IKOMA

### 要 旨

PET では、目的に応じた放射性薬剤を投与してその脳内分布を経時的に測定することで、さまざまな脳内の神経受容体を定量的に評価することが可能であり、精神・神経疾患の病態解明に役立つものと期待されている。これまでに、ドーパミン作動性神経系、セロトニン作動性神経系を中心に、病態時における神経伝達機能の変化について調べられてきた。さらに近年では、薬理的な負荷や神経心理的刺激による脳内状態の変化を PET を用いて定量的に捉える試みも行われている。一方で、検査の簡略化や定量精度の向上を目指し、新しい測定・解析法の開発も進められてきた。本稿では、PET を用いた神経受容体の定量評価法について述べるとともに、臨床応用研究に向けた最近の動向についても言及したい。

キーワード：PET, 受容体, リガンド, 結合能, コンパートメントモデル

PET makes it possible to quantitative evaluation for the function of various receptors in brain by imaging a dynamic distribution of administered radiopharmaceutical, and is expected to be useful for the investigation of psychiatric and neurological disorders. Up to this day, PET has been used to investigate the degeneration of neurotransmission function in disease, especially for dopamine and serotonin related transmission system. Moreover, in recently, the change of neurotransmission function caused by pharmacological or neuropsychological stimuli has been investigated with PET. Meanwhile, several methods for these quantifications have been developed to simplify the measurements and improve the reliability of quantitative analysis. In this paper, we make a summary of quantitative analysis in neuroreceptor imaging with PET, and introduce a recent topic for applied clinical research.

**Key words:** PET, Receptor, Ligand, Binding potential, Compartment model  
Med Imag Tech 26(1): 26-31, 2008

### 1. はじめに

PET は感度と定量性に優れているため、脳神経領域では血流や糖代謝に加え、さまざまな神経受容体やトランスポーターの定量評価に用いられている。シナプス前部からシナプス間隙へ放出された神経伝達物質は、シナプス後部の受容体に結合し情報を伝達する。パーキンソン病などの神経疾患、統合失調症、うつ病をはじめと

する精神疾患、薬物依存症などにはこの神経伝達機能の変化が深く関係すると考えられ、その変化を生体で定量的に捉えることは重要である。PET 受容体計測では、受容体に親和性をもつ物質（リガンド）を標識して投与し、脳内に移行した放射性リガンドの分布を経時的に測定し、断層像として画像化する（Fig. 1）。そして、部位あるいは画素ごとに放射能濃度の時系列データを数学モデルに当てはめ、時間変化を表すパラメータを抽出することにより、もとの放射能濃度画像から直接評価することが困難であった受容体結合能を定量的に評価することが可能となる。これまでにドーパミン作動性神経系、セロトニン作動性神経系を中心にさまざまなリガンドが開発され、神経伝達機能の評価に用いられてきた（Table 1）。

\*1 奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科〔〒630-0192 奈良県生駒市高山町 8916 番地の 5〕: Graduate School of Information Science, Nara Institute of Science and Technology  
e-mail: ikoma@ri.nivc.go.jp

\*2 国立循環器病センター研究所先進医工学センター放射線医学部  
論文受付：2007年11月2日  
最終稿受付：2007年12月27日

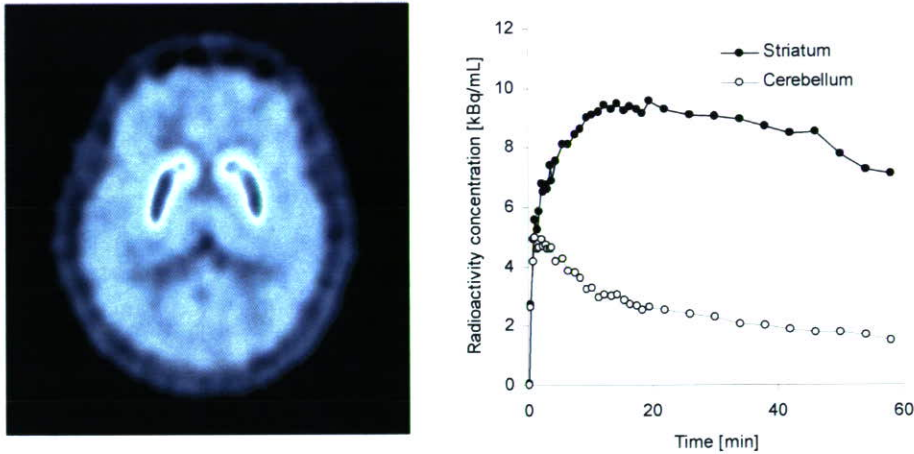


Fig. 1 PET summation image with [<sup>11</sup>C]raclopride (left) and time-activity curves for the receptor-rich region (striatum) and receptor-poor region (cerebellum) (right).  
(資料提供:放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター)

Table 1 Example of radioligand used in PET neuroreceptor imaging.

Radioligand	Target receptor
[ <sup>11</sup> C]SCH23390	ドーパミン D <sub>1</sub> 受容体
[ <sup>11</sup> C]NNC112	ドーパミン D <sub>1</sub> 受容体
[ <sup>11</sup> C]NMSP	ドーパミン D <sub>2</sub> 受容体, セロトニン 2A 受容体
[ <sup>11</sup> C]raclopride	ドーパミン D <sub>2</sub> 受容体
[ <sup>11</sup> C]FLB457	ドーパミン D <sub>2</sub> 受容体
[ <sup>11</sup> C]WAY100635	セロトニン 1A 受容体
[ <sup>11</sup> C]flumazenil	ベンゾジアゼピン受容体

本稿では、PET を用いた受容体結合能の定量評価法について概説するとともに、撮像中に脳内の状態が変化しないと仮定して受容体結合能を定量する従来法と異なり、脳内の状態を変化させて複数回 PET 検査を行うことで、脳内ドーパミン放出量の変化、受容体密度といったより詳細な神経伝達機能を測定する試みについて言及する。さらに、1 回の検査でこのような脳内状態の変化を捉える新しい迅速測定法についても紹介する。

## 2. 受容体結合能の定量評価

### 1) コンパートメントモデルによる定量解析

PET 受容体計測における定量評価には、一般に Fig. 2(a) に示すようなコンパートメントモデルが用いられる [1, 2]. 血漿 (C<sub>p</sub>) から血液・脳関門 (Blood-brain barrier; BBB) を透過し脳内へ

移行した放射性リガンドを、受容体と結合していない遊離リガンド (C<sub>f</sub>)、目的とする受容体と結合した特異結合リガンド (C<sub>b</sub>) の 2 つのコンパートメントに区分し、コンパートメント間の移行速度定数を K<sub>1</sub>・k<sub>4</sub> で表す。この k<sub>3</sub>, k<sub>4</sub> は受容体との結合および解離を表すパラメータであり、受容体の結合速度定数 k<sub>on</sub>, 受容体密度 B<sub>max</sub>, 解離速度定数 k<sub>off</sub> によって決まる。

$$\begin{cases} k_3 = k_{on} \cdot (B_{max} - B_{bound}) \\ k_4 = k_{off} \end{cases} \quad (1)$$

ここで、B<sub>bound</sub> は受容体と結合しているリガンドの濃度である。B<sub>max</sub> が B<sub>bound</sub> に対して十分大きければ k<sub>3</sub> = k<sub>on</sub> · B<sub>max</sub> とみなすことができ、

$$\begin{aligned} k_3/k_4 = k_{on} \cdot B_{max}/k_{off} = B_{max}/K_D \\ (K_D = k_{off}/k_{on}; \text{結合親和性}) \end{aligned} \quad (2)$$

となる。これを受容体結合能 (Binding Potential; BP) と呼ぶ。

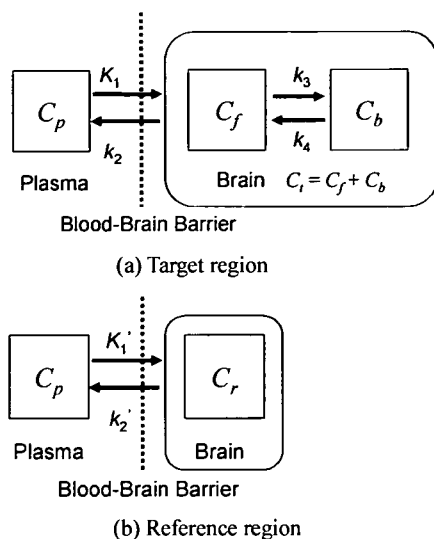


Fig. 2 Compartment model for quantitative analysis of neuroreceptor binding with PET. Two-tissue compartment model is assumed for receptor-rich region (a), and one-tissue compartment model is assumed for receptor-poor region (b).

PET で測定されるのは、トータル放射能濃度  $C_i$ 、すなわち  $C_f$  と  $C_b$  の放射能濃度の和である。Fig. 2 のコンパートメントモデルにおいて濃度変化を表す微分方程式を解くと、 $C_i$  は (3) 式のように表される。

$$C_i(t) = \frac{K_1}{\alpha_2 - \alpha_1} \left\{ (k_3 + k_4 - \alpha_1) e^{-\alpha_1 t} + (\alpha_2 - k_3 - k_4) e^{-\alpha_2 t} \right\} \otimes C_p(t) \quad (3)$$

$$\alpha_{1,2} = \frac{k_2 + k_3 + k_4 \pm \sqrt{(k_2 + k_3 + k_4)^2 - 4k_2k_4}}{2}$$

また、血漿中の放射能濃度  $C_p$  は、動脈採血された血液データを血漿分離、代謝分析して得られる。動脈採血により得られた  $C_p$  を入力、PET 計測から得られた  $C_i$  を出力とし、(3) 式からパラメータ  $K_1 - k_4$  を非線形最小二乗法により推定する。ここで、(2) 式の  $B_{max}$ 、 $K_D$  を個別に得ることはできないため、通常 BP が受容体結合を表すパラメータとして用いられる [1]。

## 2) 定量解析法の簡略化

2. 1) で述べた定量解析法は、PET を用いた受容体計測において基礎となる方法であるが、入力関数となる血漿中放射能濃度の時間曲線を得るには動脈採血、代謝分析を必要とするため、測定が煩雑で被検者の負担も大きい。また、非線形最小二乗法でモデルパラメータを推定するため、画素単位のパラメータ推定には時間がか

かり、また PET 画像中に含まれるノイズの影響を受けやすく推定精度が悪い。

そこで、血漿中放射能濃度を用いない定量法として開発されたのが、リガンドが特異結合する受容体が存在しない参照領域 (Fig. 2(b)) を用いる方法である。Fig. 2 において、対象部位と参照部位の  $C_p$  は共通と考えると、いくつかの仮定の下、(4) 式のように対象部位の放射能濃度を参照部位の放射能濃度  $C_r$  を用いて表すことができる [3]。

$$C_i(t) = R_1 C_r(t) + \{k_2 - R_1 k_2 / (1 + BP)\} C_r(t) \otimes \exp\{-k_2 t / (1 + BP)\} \quad (4)$$

$$R_1 = K_1 / K_1'$$

この方法は Simplified reference tissue model と呼ばれ、動脈採血を必要とせず、また (3) 式に比べパラメータ数が少なくノイズに強いいため、受容体の定量評価に広く用いられている。

また、グラフプロットの直線回帰により簡単な計算で分布容積  $DV = K_1 / k_2 (1 + k_3 / k_4)$  を求めるグラフ法 [4, 5] をはじめ、さまざまな解析法が提案されている。

## 3) 病態における受容体結合能の評価例

統合失調症におけるドーパミン伝達機能の研究では、統合失調症患者群では健康群に比して前部帯状回、視床の中央内側部と後部領域で [<sup>11</sup>C]FLB457 によるドーパミン  $D_2$  受容体の BP が有意に低く、幻覚妄想などの陽性症状と負に相関することが示され [6, 7]、これらの経路におけるドーパミン神経伝達機能の異常が統合失調症の陽性症状発現に関与することが想定された。また、大脳皮質の BP を [<sup>11</sup>C]SCH23390 を用いて測定したところ、統合失調症患者群で、大脳皮質前頭前野のドーパミン  $D_1$  受容体 BP の低下と意欲低下などの陰性症状との間に負の相関が認められることが報告された [8]。

## 3. 複数回検査による PET 受容体計測の新しい展開

通常の PET 検査では、撮像中に神経受容体の数、内因性ドーパミン量といった脳内の状態は変化しないと仮定し、前章で述べたように、対象領域の放射能濃度の時間変化をコンパートメントモデルなどを用いて解析することで、受容体結合能を推定する。一方で、脳内の状態を変化させて PET 検査を複数回行うことで、より詳細な受容体機能の解明を目指す試みがある。

1) 内因性ドーパミン放出量変化の測定

ドーパミン受容体には、投与された放射性リガンド以外に、本来脳内に存在する内因性ドーパミンも結合する。通常の PET 検査では、内因性ドーパミンの量は変化しないものと仮定している。ところが、薬理的な負荷や神経心理的刺激によって脳内のドーパミン量を変化させ、内因性ドーパミンと放射性リガンドの間の受容体結合の競合を利用することで、内因性ドーパミンの増減を放射性リガンドの受容体結合量の変化として PET で体外計測するといった考えが提案された (Fig. 3)。この場合、安静時と賦活時それぞれにおいて PET 撮像を行い、得られた BP の変化を調べる。内因性ドーパミン放出の促進は BP の低下を、ドーパミン放出の低下は BP の上昇をもたらすと考えられる。

これまでに <sup>11</sup>C-raclopride を用いた脳内ドーパミンの動的変化の測定が試みられ、ビデオゲーム中は BP が低下することが報告されている [9]。また、ドーパミン放出促進作用のあるアンフェタミンを投与して BP の変化を測定した結果、健常群に比べて統合失調症患者群ではアンフェタミン投与後のドーパミン放出が高いことも示された [10]。

2) 受容体密度  $B_{max}$  の測定

通常の 1 回の PET 検査では、受容体の BP を求めることはできても、(1) 式から受容体密度  $B_{max}$  そのものを定量することはできない。ところが、モル濃度を変えてリガンドを複数回投与し、受容体へのリガンド結合量の変化を PET で測定することにより、受容体密度そのものを体外計測することができる [11]。このような受容体密度の測定法として、これまで PET 検査を比較放射能を変えて、すなわち (1) 式の  $B_{bound}$  を変えて複数回行い、平衡時における  $C_p$ ,  $C_b$  と  $B_{bound}$  の関係式のグラフプロットから  $K_D$ ,  $B_{max}$  を算出する方法 [12]、(1) 式を含むコンパートメント

モデル式から非線形最小二乗法によりパラメータ  $B_{max}$  を推定する方法 [13] などが試みられている。これにより精神・神経疾患における神経伝達調節メカニズムについて新たな知見が得られるのではないかと期待されている。

3) 薬物の受容体占有率測定

生体内で受容体に結合する薬物に対し、PET を用いて服薬前後の BP の変化を測定することで、薬物が実際にどの程度受容体に結合しているかを占有率という指標で定量的に評価することが可能となる。

$$\text{占有率 (\%)} = 100 \cdot (\text{無服薬時 BP} - \text{服薬時 BP}) / \text{無服薬時 BP} \quad (5)$$

占有率の測定には、測定対象となる部位や受容体に応じた放射性リガンドが用いられる。とくにドーパミン  $D_2$  受容体は抗精神病薬の作用点であることから注目され、ハロペリドールなど抗精神病薬治療中の統合失調症患者における線条体ドーパミン  $D_2$  受容体占有率を [<sup>11</sup>C]raclopride を用いて測定したところ、副作用である錐体外路症状を出現させずに臨床効果を発揮できる適切な受容体占有率はおおむね 65~80% であることが報告された [14, 15]。また、1990 年代より世界で広く使われている抗精神病薬リスペリドンを服用中の統合失調症患者に対し、 [<sup>11</sup>C]FLB457 を用いて皮質、辺縁系領域のドーパミン  $D_2$  受容体占有率を測定したところ、約 70% の受容体占有率が得られるリスペリドン投与量は 3~4mg/day であり、臨床での用量と一致することが示された [16]。このように、受容体占有率と治療薬の作用、副作用の関連、さらには受容体占有率を指標とした治療薬の用量設定にも PET が用いられている。

4. 迅速測定法開発の試み

第 3 章で述べたように、複数回の PET 検査によって脳内状態の変化を調べることは、臨床疾

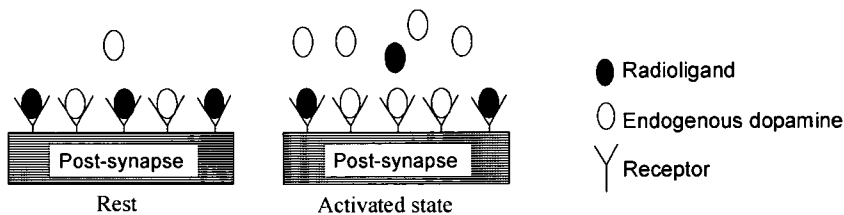


Fig. 3 Relations between radioligand and endogenous dopamine on receptors.

患研究への応用範囲が広く有用である。しかしこの場合、1回のPET撮像に通常1時間以上かかる上、条件を変えた2回目のPET撮像は1回目の投与リガンドの放射能の十分な減衰を待たなければならないため、検査時間が長く、別日に行われることも多い。そのため、被検者の負担が大きい。また、2回の撮像間で被検者の生理条件が異なる可能性もある。そのため、複数回PET受容体計測を臨床研究に応用するには、簡便で精度の高いBP測定法の開発が望まれる。

これまでに検査時間の短縮を目的に、検査開始時に投与されたリガンドの放射能の減衰を待たずに脳内状態を変化させ、BPの変化を1回のPET検査で検出する手法が試みられている。内因性ドーパミン放出量変化の測定では、放射性リガンドを定常的に投与することで $^{11}\text{C}$ racloprideの脳内濃度を平衡状態にした後に賦活を与え、賦活前後の平衡状態の変化を検出する方法が提案されている[17]。この方法は、1回の撮像で検査が終了する、数学的にシンプルな方法でBPの変化を算出できるという利点がある反面、平衡状態を保つための投与量コントロールが難しい[18]、 $^{11}\text{C}$ racloprideを定常的に供給する機構が必要で手技的に難しい、といった欠点がある。

また $B_{\max}$ の測定でも、1回の検査で比放射能を変えて放射性リガンドを複数回ボース投与し、コンパートメントモデル式を解くことで $B_{\max}$ を含む各モデルパラメータを推定する試みがある[13]。しかし、この方法は動脈採血、代謝分析を必要とするため測定が煩雑で被検者の負担も大きく、また非線形最小二乗法でモデルパラメータを推定するため、計算が複雑で推定精度も悪い。このような問題点を解決する新しい方法として、1回のPET検査で複数回のボース投与を行い(Fig. 4)、これに応じた新しい解析法を用いて、短時間で簡便にBPの変化を定量する方法も検討されている[19]。このような1回の検査で脳内状態を変えてBPの変化を測定する方法は、脳内の状態がPETの測定時間に比して十分速く変化することが前提であるが、臨床応用研究の可能性を広げるものと期待されている。

## 5. おわりに

PETは、目的に応じた放射性リガンドを選択し

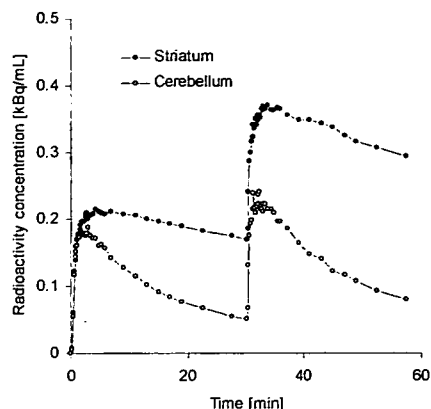


Fig. 4 Time-activity curves for a scan with dual injection of  $^{11}\text{C}$ raclopride.

解析を行うことで、生体における脳内神経伝達機能を定量的に評価することが可能であり、精神・神経疾患における神経伝達機能の変化や薬物治療の効果を評価する上で有用な手法である。また近年では、単に安静状態だけではなく、何らかの薬理学的負荷や神経心理的刺激に対する反応性を調べることも行われており、神経伝達メカニズムに関して新たな知見が得られるものと期待されている。このような臨床研究例のニーズに応じた新しい測定法・解析法の開発により、PET受容体計測の可能性がますます広がるものと思われる。

## 文 献

- [1] Mintun MA, Raichle ME, Kilbourn MR et al: A Quantitative Model for the In Vivo Assessment of Drug Binding Sites with Positron Emission Tomography. *Ann Neurol* 15: 217-227, 1984
- [2] Koeppe RA, Holthoff VA, Frey KA et al: Compartmental analysis of  $^{11}\text{C}$ flumazenil kinetics for the estimation of ligand transport rate and receptor distribution using positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 11: 735-744, 1991
- [3] Lammertsma AA, Hume SP: Simplified reference tissue model for PET receptor studies. *Neuroimage* 4: 153-158, 1996
- [4] Logan J, Fowler JS, Volkow ND et al: Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to  $^{11}\text{C}$ -methyl-(-)-cocaine PET studies in human subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 10: 740-747, 1990
- [5] Logan J, Fowler JS, Volkow ND et al: Distribution volume ratios without blood sampling from graphical analysis of PET data. *J Cereb Blood Flow Metab* 16: 834-840, 1996

- [6] Suhara T, Okubo Y, Yasuno F et al: Decreased dopamine D<sub>2</sub> receptor binding in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **59**: 25-30, 2002
- [7] Yasuno F, Suhara T, Okubo Y et al: Low dopamine D<sub>2</sub> receptor binding in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry* **161**: 1016-1022, 2004
- [8] Okubo Y, Suhara T, Suzuki K et al: Decreased prefrontal dopamine D<sub>1</sub> receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature* **385**: 634-636, 1997
- [9] Koeppe MJ, Gunn RN, Lawrence AD et al: Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature* **393**: 266-268, 1998
- [10] Breier A, Su TP, Saunders R et al: Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci USA* **94**: 2569-2574, 1997
- [11] Farde L, Hall H, Ehrin E et al: Quantitative analysis of D<sub>2</sub> dopamine receptor binding in the living human brain by PET. *Science* **231**: 258-261, 1989
- [12] Farde L, Eriksson L, Blomquist G et al: Kinetic analysis of central [<sup>11</sup>C]raclopride binding to D<sub>2</sub>-dopamine receptors studies by PET – a comparison to the equilibrium analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* **9**: 696-708, 1989
- [13] Millet P, Delforge J, Mauguier F et al: Parameter and index images of benzodiazepine receptor concentration in the brain. *J Nucl Med* **36**: 1462-1471, 1995
- [14] Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA et al: Positron emission tomographic analysis of central D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* **49**: 538-544, 1992
- [15] Kapur S, Zipursky R, Jones C et al: Relationship between dopamine D<sub>2</sub> occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* **157**: 514-520, 2000
- [16] Yasuno F, Suhara T, Okubo Y et al: Dose relation of limbic-cortical D<sub>2</sub>-dopamine receptor occupancy with risperidone. *Psychopharmacology* **154**: 112-114, 2001
- [17] Carson R, Channing M, Blasberg R et al: Comparison of bolus and infusion methods for receptor quantitation: application to [<sup>18</sup>F]cyclofoxy and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* **13**: 24-42, 1993
- [18] Watabe H, Endres C, Breier A et al: Measurement of dopamine release with continuous infusion of [<sup>11</sup>C]raclopride: optimization and signal-to-noise considerations. *J Nucl Med* **41**: 522-530, 2000
- [19] Watabe H, Ohta Y, Teramoto N et al: A novel reference tissue approach for multiple injections of [<sup>11</sup>C]Raclopride. *Neuroimage* **31** (Suppl2): T73, 2006



生駒洋子 (いこま ようこ)

1998年早稲田大学理工学部電子・情報通信学科卒。2003年同大学院博士課程修了。2003年放射線医学総合研究所研究員。2007年奈良先端科学技術大学院大学特任助教。工学博士。核医学画像解析に関する研究に従事。日本医用画像工学会、日本核医学会、電子情報通信学会各会員。

\* \* \*



## MR Perfusion 解析の進歩 The Progress of Data Analysis in MR Perfusion

圓見 純一郎\*

Jun-ichiro ENMI

### 要 旨

常磁性造影剤を使って MRI により脳血流量を計測する方法 (DSC-MRI) は脳梗塞診断の有効な手段となることが期待されている。たとえば、急性期脳梗塞において、拡散強調画像との組み合わせによって penumbra の診断に利用しようとする試みがある。しかし、DSC-MRI には種々の誤差要因があり、現時点では解決されていない問題が多く定量性は低い。本稿では、DSC-MRI における脳血流量定量方法について説明し、誤差要因および現在提案されている対処法を紹介する。

キーワード：MRI, 脳血流量, ガドリニウム, 造影剤, 脳梗塞

The method to estimate a cerebral blood flow (CBF) with MRI using a paramagnetic contrast agent (DSC-MRI) is expected to become a useful tool for the diagnosis of stroke. For example, it is studied to use DSC-MRI to determine the penumbra in an acute stroke with the diffusion-weighted imaging. However, there are various error sources in the quantitation of CBF by using DSC-MRI. In this paper, we introduced the analysis procedure of this method, error sources, and the currently-proposed way of approaching those problems.

**Key words:** MRI, Cerebral blood flow, Gd, Contrast agent, Stroke  
Med Imag Tech 26 (1): 32-38, 2008

### 1. はじめに

MRI により脳血流量 (CBF) を得る方法には、造影剤を用いない方法と用いる方法の 2 種類がある [1]。前者は arterial spin labeling (ASL) 法と呼ばれ、造影剤を投与する必要がなく、血管確保も必要ないという点で完全に非侵襲的である。ただし、ASL 法は signal to noise ratio (SNR) が低く、そのために撮像時間も長くなる傾向がある。後者の方法は dynamic susceptibility contrast (DSC) 法と呼ばれ、ASL 法に比べれば造影剤を使うという意味で侵襲的であるが SNR が高く、1分から2分程度の短い時間で撮像を終えることができる。臨床 MRI 装置の 3T への高磁場化によって ASL 法の SNR が改善し検査時間が短くな

る傾向があるので、今後 ASL 法が臨床応用される可能性が高まってきているが、現時点では臨床においてはまだ DSC 法の方がよく使用されている。本稿では DSC 法による MR perfusion (DSC-MRI) について紹介する。

### 2. MRI を使って脳血流量を測定することの意義

CBF を得ることができる代表的な検査法は核医学検査であり、もっとも定量性に優れた検査法である。また、X 線 CT perfusion (CTP) でも DSC-MRI とほぼ同様の手法によって CBF を得ることができる。DSC-MRI と CTP は定量性に関しては核医学検査より劣るが、検査の準備から終了までにかかる時間は現状では核医学検査より短い。CTP に比べると、DSC-MRI では X 線被爆がなく、さらに、 $T_2$  強調画像、FLAIR、拡散強調画像 (DWI) などのさまざまなコントラストを持った画像を同一検査内で撮影することができるという利点がある。

\* 国立循環器病センター研究所放射線医学部 [〒 565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1]: Department of Investigative Radiology, National Cardiovascular Center Research Institute  
e-mail: enmi@ri.ncvc.go.jp  
論文受付: 2007 年 10 月 22 日  
最終稿受付: 2007 年 12 月 29 日

DWI は急性期脳梗塞の診断に不可欠なものとなっており、DWI における高信号域は非可逆的な変化に陥った領域 (ischemic core) と考えられている。ischemic core の周辺には軽度の虚血状態にある回復可能な組織 (penumbra) が存在すると考えられ、penumbra を診断することは急性期脳梗塞の治療にとって重要と考えられている。DWI では高信号を呈していないが灌流異常が認められる領域は diffusion-perfusion mismatch と呼ばれ、この領域と penumbra の関連性が研究されている。DSC-MRI と DWI の組み合わせによって急性期脳梗塞の penumbra の診断を行おうとする試みがある [2-4]。

ただし、定量性に関しては、核医学検査や CTP に比べると DSC-MRI にはより多くの問題があることが知られている [5]。さらに、核医学検査に比べて定量値の再現性が悪く [6]、スライス枚数に制限があるために全脳をカバーすることが難しいという欠点もある。このような DSC-MRI の問題点をより詳細に示すために、次に、DSC-MRI の定量方法およびその誤差要因を紹介する。また、現在提案されている対処法についても紹介する。

### 3. 定量方法と誤差要因

#### 1) 解析の流れ

DSC-MRI では、急速静注した造影剤により引き起こされた脳組織と動脈血の MR 信号の経時変化を解析することによって CBF、脳血液量 (CBV)、血液の平均通過時間 (MTT) を得る [1, 7]。解析の流れを Fig. 1 に示す。以下の説明は、この流れに沿って進めている。

#### 2) データ収集

臨床の DSC-MRI で使用されるガドリニウム (Gd) 造影剤は、組織の緩和時間 ( $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_2^*$ ) を短縮することによって組織の MR 信号を変化させる。脳においては血液脳関門 (BBB) があるために、Gd 造影剤は脳組織に浸透できず血管内だけに存在する (Fig. 2 (a))。脳組織の  $T_1$  が変化するためには脳組織中の  $^1\text{H}$  と造影剤分子が数 Å 以内の距離に近接する必要がある [8]、脳組織の  $T_1$  は変化しないと考えられる。血液と組織の水の交換によって組織の  $T_1$  が短縮している可能性もあるが、変化量は小さいと考えて、通常は  $T_1$  の短縮は解析では考慮されない。そのた

め、DSC-MRI では、毛細血管内の造影剤が作る空間的な静磁場不均一によって生じる脳組織の  $T_2$  または  $T_2^*$  の変化を、 $T_2$  強調 spin-echo (SE) 法または  $T_2^*$  強調 gradient-echo (GRE) 法を使って観測する。SE 法による MR 信号は、主に毛細血管レベルの細い血管内に存在する造影剤が引き起こす静磁場不均一に影響を受けるが、毛細血管以外の太い血管内に存在する造影剤の影響は受け難い [9, 10]。GRE 法は SE 法に比べて毛細血管レベルの血管の影響をより強く受けるが、太い血管の影響も強く受ける [9, 10]。したがって、毛細血管レベルでの造影剤の動態を観測するには SE 法の方が適している。ただし、SE 法は GRE 法に比べて造影剤による MR 信号変化が小さく、脳灌流画像の画質に関しては SE 法の方が GRE 法より劣る傾向があるので、GRE 法が使われることが多い。GRE 法を用いる場合には、大きい血管の影響が定量の誤差要因になる可能性がある。たとえば、GRE 法による CBF の定量値は SE 法による定量値の 2.53 倍になったという動物実験結果が報告されている [11]。

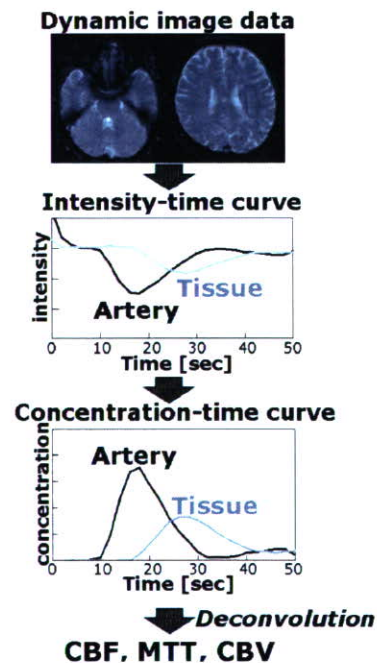


Fig. 1 Flow of data analysis to obtain the quantitative values of cerebral blood flow (CBF), mean transit time (MTT), and cerebral blood volume (CBV).

### 3) 脳組織の濃度 - 時間曲線の推定

MR 信号強度 ( $S$ ) と  $1/T_2$  または  $1/T_2^*$  の変化量 ( $\Delta R_2$  または  $\Delta R_2^*$ ) の関係は (1) 式で表される.

$$\Delta R_2^* \text{ or } \Delta R_2 = -\frac{1}{TE} \ln \frac{S}{S_0} \quad (1)$$

ここで,  $TE$  はエコー時間,  $S_0$  は造影剤到着前の脳組織の MR 信号強度を表す.  $\Delta R_2$  または  $\Delta R_2^*$  はトレーサ濃度に比例すると仮定する.

$$\Delta R_2^* \text{ or } \Delta R_2 = kC \quad (2)$$

$k$  は緩和度である. DSC-MRI では, (1) 式と (2) 式を使って造影剤濃度を算出する.  $k$  の値は未知なので, 脳組織の状態によらずすべての脳組織で 1 と仮定されることが多い. しかし, 組織の状態によっては  $k$  の値が変化する可能性が示唆されている [12, 13]. (2) 式の線形関係は, 最初に正常ラットを用いた実験によって示唆され [14, 15], その後, いくつかのシミュレーションによって支持された [9, 10, 16]. 一方, 比較的最近のシミュレーションでは, すべての濃度範囲, すべての組織で線形性が成り立つとは限らないことが示唆されている [7, 13]. また, GRE 法では線形性が成立するが, SE 法では成立しないというシミュレーション結果も報告されている [17]. (2) 式の線形関係を仮定した場合と非線形関係を仮定した場合は, CBF 画像における健側と患側のコントラストが変化することを, 著者らは慢性期脳主幹動脈疾患の症例にて示した [18]. このように, DSC-MRI では造影剤濃度と観測される信号強度の間に線形関係がなく, 造影剤濃度の推定にさまざまな仮定が入っている点が核医学検査や CTP とは異なり, このことが DSC-MRI の定量性の低さに繋がっていると考えられる.

前述のように, DSC-MRI では通常は造影剤は血管外には浸透しないと仮定しているが, この仮定は虚血などで BBB が破綻した部分では成立しない (Fig. 2 (b)). とくに, BBB が破綻または介在していない脳腫瘍においてはこの仮定は成立しない. そのため, 主に脳腫瘍の診断に応用する目的で, 血管外への造影剤の浸透を考慮した撮像法や解析法が提案され, 血管から脳組織への造影剤の permeability や CBV を推定しようとする試みがある [19-23].  $T_1$  短縮の影響を除去するためには, dual echo のパルスシーケン

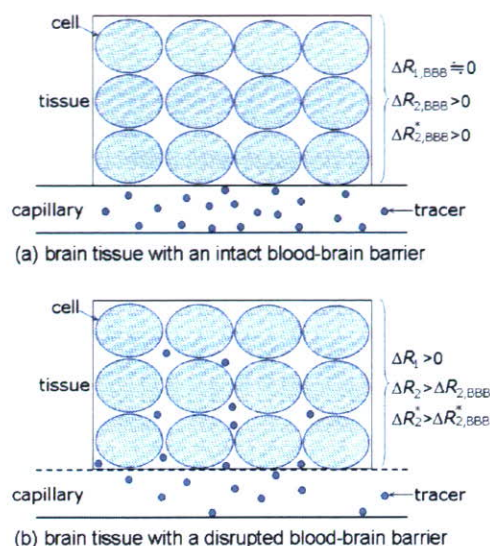


Fig. 2 Distribution of tracer in a brain tissue and the change in the relaxation rate of the tissue ( $\Delta R_1 \equiv 1/T_1$  change;  $\Delta R_2 \equiv 1/T_2$  change;  $\Delta R_2^* \equiv 1/T_2^*$  change).

スを用いた方法が提案されている [19, 20, 23]. また, 撮影前に少量の造影剤を投与してあらかじめ  $T_1$  を短縮させた後に DSC-MRI の撮影を行うことによって,  $T_1$  短縮の影響を小さくしようという試みもある [21]. 血管外に浸透した造影剤による組織の  $T_2$  または  $T_2^*$  短縮を考慮するためには, single tissue compartmental model を使った解析法が提案されている [20, 22].

### 4) 動脈入力関数の推定

動脈の濃度 - 時間曲線 (動脈入力関数; AIF) は, ダイナミック画像上の動脈 (内頸動脈 (ICA) や中大脳動脈 (MCA) など) を含むボクセルの信号強度 - 時間曲線から決められる. その際, 各ボクセルの信号強度 - 時間曲線, または (1) 式と (2) 式を使って得られる濃度 - 時間曲線を目視しながら, 造影剤の到着が早く, 初回循環のピークが急峻なボクセルを選択するのが一般的であった. しかし, この方法によって得られた AIF の形状はオペレータに依存する可能性が大きく, ボクセルの選択にも時間がかかる. そこで, bolus arrival time (BAT), time to peak (TTP), full width at half maximum (FWHM), maximum concentration (Cmax), Cmax/TTP などの客観的な指標を計算して, 動脈を含むボクセルを自動的に選択する方法 [24-29] や, クラスタ解析を用

いた方法 [30, 31] が提案されている。

選択されたボクセルの信号強度 - 時間曲線を濃度 - 時間曲線へ変換する際には、脳組織の場合と同じ (1) 式と (2) 式が一般的に使われている。しかし、主に毛細血管中に造影剤が局在している脳組織とは異なり、動脈血には造影剤が溶解している。したがって、MR 信号と造影剤濃度の関係は動脈血と組織で異なる可能性がある。実際、血液の  $\Delta R_2^*$  は造影剤濃度に関する二次式で表されるという実験結果が報告されている [32]。一方、血液の MR 信号の位相シフト ( $\Delta\phi$ , Fig. 3 (a)) と造影剤濃度の間に比例関係 ( $\Delta\phi \propto C$ ) が成り立つという実験結果を基に、 $\Delta R_2^*$  の代わりに  $\Delta\phi$  を使って AIF を計算する方法が提案されている [33~35]。

造影剤による血液の  $T_1$  短縮は考慮されないことが多いが、血液中の  $^1\text{H}$  は造影剤分子と十分に近い距離まで接近するので、血液の  $T_1$  は短縮し

ていると考えられる。組織の  $T_1$  短縮の場合と同様に、dual echo のパルスシーケンスを用いる方法 [36] や、撮影前に少量の造影剤を投与する方法 [37] が試みられている。

DSC-MRI においては Gd 造影剤は陰性造影剤として作用し、MR 信号を減少させる (Fig. 1)。造影剤濃度が高いほど信号は大きく減少し、bolus のピーク付近では信号がノイズ以下になる (以下では saturation と呼ぶ) 可能性がある [38]。saturation による AIF の形状の歪みは、 $\Delta R_2^*$  と  $\Delta\phi$  のどちらを使った場合でも起こり得る [35]。TE を短く設定することによって saturation を避けることが可能であるが、その場合には組織の信号変化が小さくなる。そこで、dual echo のパルスシーケンスを用いて、first echo を使って AIF を推定し、first echo と second echo の両方を使って  $T_1$  短縮の影響を除去した組織の濃度 - 時間曲線を推定する方法が提案されている [32, 36]。また、AIF の関数形を仮定して、低濃度領域の AIF の形状から高濃度領域の形状を最小自乗法により推定する方法も試みられている [38]。

選択したボクセル内に血管の周囲の組織が含まれることにより、推定した AIF に誤差が生じる (以下では PVE と呼ぶ) 可能性がある。静脈は動脈に比べると径が太く PVE が少ないと考えられるので、静脈の濃度 - 時間曲線の面積を使って AIF の高さを補正する方法が提案されている [39]。しかし、PVE は AIF の高さだけでなく形状も変化させる [40]。PVE による AIF の形状の変化は、MR 信号を複素信号として表すことによって (Fig. 3) 十分に理解できることが van Oosh らによって示され、AIF の高さだけでなく形状も補正することができる方法が提案されている [32, 40, 41]。ただし、血管内の造影剤が血管外に作る磁場がゼロ (血管が MR 装置の主磁場と平行に走行している場合) で、かつ、造影剤を含んだ血液の周囲組織への灌流が無視できるような場合にのみ、この方法は適用することができる。人の ICA において、この補正方法が有効である可能性が示されている [32, 40, 41]。

PET 検査に比べて DSC-MRI では CBF 定量値の再現性が悪いことが報告されており、DSC-MRI にて推定した AIF の再現性の悪さがその原因として示唆されている [6]。前述の複数の誤差要因が AIF の再現性の悪さを引き起こしている

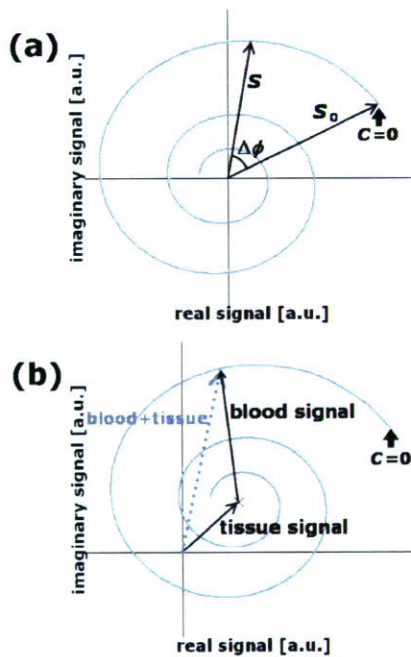


Fig. 3 Example of the complex MR signal in the voxel containing an artery without (a) or with (b) the partial volume effect.  $C$  denotes the concentration of tracer in artery,  $S_0$  the signal intensity at  $C = 0$ ,  $S$  the signal intensity at the increased  $C$ , and  $\Delta\phi$  the difference between the phases at  $C = 0$  and at the increased  $C$ . As  $C$  increases, MR signals rotate around the origin or the tissue signal, and the values of  $S$  approach zero or the signal intensity in tissue. In (b), it is assumed that the signal in tissue does not change due to the tracer. Those figures were based on Figure 2 in reference (40).