総説

デオキシヘモグロビンとfMRI信号の多様な関係

山本 徹

要 **旨**: fMRI(functional magnetic resonance imaging)において, BOLD(blood oxygenation level dependent)理論に基づきデオキシヘモグロビン量(deoxy-Hb)の減少が神経賦活の指標となると信じられている。賦活焦点の下流となる流出静脈ではBOLD理論に従うが, 賦活焦点となる毛細血管領域では, MR信号源である水の拡散運動による影響のため, fMRI信号とdeoxy-Hb変化がBOLD理論には従わない場合がある。近赤外分光法においても,毛細血管,流出静脈の影響を考慮した計測および議論が望まれる。(J Jpn Coll Angiol, 2007, 47: 5–10)

Key words: fMRI, NIRS, hemoglobin, BOLD, capillary

はじめに

fMRI(functional magnetic resonance imaging)は,知 覚,運動,思考,判断,情動などさまざまな脳機能に 応じ,脳内のどの部分の神経が活動しているかを非侵 襲的に画像化する技術である。fMRIは空間分解能に優 れ,また,1秒以下から数秒程度の時間分解能を持 ち,かつ,放射線同位元素を用いるPET(positron emission tomography)とは異なり繰り返し測定が可能であ る。そのような特徴を持つfMRIにより,光や音などの 刺激に対する一次領野のみならず,うそ偽りに関する 領野¹⁾などの高次脳機能領野までが描出されつつあ る。このように脳機能研究に広く用いられているfMRI は,神経細胞が賦活した部位の血流が増加する現象2) に基づいている。血流が増加し多数のオキシヘモグロ ビン(oxy-Hb)を含む動脈血が流入すると毛細血管床か ら静脈へかけてデオキシヘモグロビン(deoxy-Hb)量が 希釈される。すなわち,神経細胞が賦活するとその領 域内で磁場を乱す常磁性物質であるdeoxy-Hb量が減少し 静磁場が均一になりMR信号が増加する。これがいわゆ るBOLD(blood oxygenation level dependent)効果³⁾であ る。しかし,磁場を乱すdeoxy-Hb量が増加するにもか かわらず, MR信号が増加するなどパラドックス的現象 が報告されており4~9), deoxy-HbとfMRI信号の関係に

北海道大学医学部保健学科 医用理工学講座

疑問が持たれている。本総説では,deoxy-HbとfMRI信 号の関係が多様であることを説明し,fMRIを用いる脳 機能研究における注意事項を述べる。

BOLD**理論**

MRIでの画像信号はそれぞれのピクセル(正確にはボク セル 内のプロトンから発生する。脳内では水分子が持 つプロトン量が圧倒的に多いので,MRIでの磁気共鳴 信号は水分子由来である。また,ピクセル内の静磁場 は大なり小なり不均一であり、その静磁場不均一の影 響により磁気共鳴信号は減衰する。これがT2*緩和であ る。その結果,T2*強調撮像では静磁場が不均一なほど 画像信号は低下する。静磁場を乱す程度は,磁性体の 量およびその磁化(単位体積当たりの磁気モーメント 量)に依存する。通常,外部磁場当たりの物質の磁化の 程度を表す比磁化率により物質の磁性が表される。物 質分子中に不対電子が存在すると,電子が持つボーア 磁子により比磁化率が10程度の常磁性が発現する。生 体中の代表的な常磁性体としてdeoxy-Hbがあり,この deoxy-Hbにより静磁場は乱される。また,不対電子を 持たない Noxy-Hbは, 比磁化率の大きさは1未満で,かつ, 静磁場と逆方向に磁化される性質を持つ反磁性体であ る。反磁性は静磁場中に置かれた物質に電流が誘起さ れ、その電流により静磁場とは逆方向の磁場が発生する

2006年4月6日受理





A: fMRI slice positions and NIRS probe positions. Image 1 shows a slice containing Broca's area. Image 2 shows a slice containing the auditory area. The arrow indicates the viewpoint of B.

B: Activation map and NIRS probe positions. Dots and circles represent light source and detector positions, respectively.

C: Anatomical image of the auditory area. An arrow head indicates a large draining vein. Time course of oxy-Hb and deoxy-Hb by NIRS in D the capillary area (C in B) and E the large vein area (L in B).

A thick horizontal bar indicates the 10-s task period.

From Yamamoto T, Kato T: Paradoxical correlation between signal in functional magnetic resonance imaging and deoxygenated haemoglobin content in capillaries: a new theoretical explanation. Phys Med Biol, 2002, **47**: 1121–1141. Reprinted by permission of Institution of Physics Publishing Limited.

ことに由来している。誘起される磁場は不対電子の ボーア磁子による磁場よりもはるかに小さいので, oxy-Hbの反磁性によるMR信号強度の低下は無視でき る。したがって,T²*強調撮像ではdeoxy-Hb量が多いと MR信号強度が低下し,少ないとMRI信号強度が増加す る。

静磁場の不均一性の指標として次に示すapparent transverse relaxation rate(R_2^*)がある¹⁰)。

$$R_2^* \propto (1-Y) \cdot b \tag{1}$$

ここで, Yは血液酸素飽和度, bは血液体積比である。血液中のoxy-Hb量をO, deoxy-Hb量をDとすると, Y = O(O + D)で $b \propto O + D$ と表せるので, 結局 $R_2^* \propto D$ と なる。 T_2 *強調撮像における画像信号変化は ΔR_2 *すなわち ΔD (deoxy-Hb量変化)に比例する。BOLD効果はその名称中に血液酸素化度(blood oxygenation level)の言葉を含んでいるのでfMRI信号変化がYに依存すると誤解されているが,実はoxy-Hbには無関係でdeoxy-Hb量変化のみで決まる効果である。

fMRIの問題点

BOLD理論に反し,fMRI信号が増加するにもかかわ らずdeoxy-Hb量が増加する例が,近赤外分光測定など の光学的測定により多数報告されている⁴⁻⁹(Fig.1)。 賦活に伴う信号変化が血中の酸素化の程度を反映す るものであるとの考え方は否定的であるとの指摘も あり¹¹⁾,神経活動とBOLD信号の関係に注意が促され в





Figure 2 Influence of water diffusion on R_2^* .

A: R_2^* versus blood deoxygenation (1-Y) for the large vein area (solid line) and capillary area (dotted line).¹⁰ Water diffusion (red) in the large vein area (B) and the capillary area (C) during the imaging echo time.



Figure 3

A B

Red blood cell flow in a capillary for A slow and B fast flow cases. Courtesy of Prof. Motomu Minamiyama, Hiroshima International University.

ているが¹²⁾, fMRIによる多数の脳機能研究が行われ神 経活動が議論され続けている。

fMRI信号において,毛細血管での特異的な脳血行動 態の影響を取り込むことで,fMRIと光学的測定との矛 盾を解決する理論が構築された⁹⁾。血管系に依存する 係数をpとすると,(1)式を拡張しMRI信号を決めるR₂* は次の式で与えられる。

 $R_{2}^{*} \propto (1 - Y)^{p} b = D^{p} b^{1-p}$ (2)

直径が細静脈より大きな血管のときは $p = 1 \ensuremath{\overline{c}} relation (1) 式となり, deoxy-Hb量のみに依存するという従来の$ BOLD理論の解釈が成り立つ。一方,毛細血管では撮像データ取得中(正確にはエコータイム間)の水分子の拡散の影響が大きく,毛細血管周囲の磁場不均一性が $平坦化され<math>R_2$ *が低減する(Fig. 2)。シミュレーション 結果であるFig. 2Aの曲線は(1-Y)の2乗で近似される の $c_p = 2$ となり¹⁰⁾,そのとき $R_2^* \propto D^2$ (0+D)となり, deoxy-Hbのみならず0+D(total-Hb量)にも依存する多

脈管学 Vol. 47, 2007

様な関係となる。したがって、毛細血管においてdeoxy-Hb量が増加してもtotal-Hb量の増加が顕著な場合、R2* は低下するので毛細血管領域のfMRI信号は増加し賦活 領域として描出される。実際、毛細血管ではtotal-Hb量 すなわち赤血球量が著しく増加し得る(Fig. 3)。Fig. 1 で示した発語タスクの場合も、fMRI信号の増加にもか かわらずdeoxy-Hb量の増加を示したブローカ野でのtotal-Hb量の増加は顕著であった(Fig. 4)。

また,脳表の流出静脈(draining vein)によるBOLD効 果は,MRスキャナーの静磁場方向に対しdraining vein がどの向きに向いているかに依存する。draining veinが 静磁場と垂直に向いている場合,BOLD効果が顕著とな るが,平行になるにしたがいBOLD効果は低減する¹³⁾。 Fig.1で典型的なBOLD効果が顕著であった聴覚野には 静磁場に垂直な向きのdraining veinが認められた(Fig. 1C)。したがって,draining veinの走行方向により BOLD効果の現れ方が異なり,静磁場に平行に走行し ているdraining veinに支配される皮質の脳活動はfMRIで は描出され難くなる。



Time points

Figure 4 Time course of total haemoglobin (oxy-Hb + deoxy-Hb) in the capillary area (C in Figure 1B) and the large vein area (L in Figure 1B). A thick horizontal bar indicates the 10-s task period.

From Yamamoto T, Kato T: Paradoxical correlation between signal in functional magnetic resonance imaging and deoxygenated haemoglobin content in capillaries: a new theoretical explanation. Phys Med Biol, 2002, **47**: 1121–1141. Reprinted by permission of Institution of Physics Publishing Limited.



Figure 5 Cortex vascular model. Draining vein area (circle) and activation focus in capillary area (gray area).

神経賦活に伴う脳血行動態

大脳皮質の第4層では神経細胞密度が高く,また, 毛細血管密度も高い^{14,15})。さらに,毛細血管は硬い チューブではなく35%程度収縮拡張し得る柔らかい管 である¹⁶)。神経賦活に伴う脳血行動態は,拡張性に乏 しいdraining veinと毛細血管とでは異なる。神経が賦活 すると局所脳血流は疑いなく増加するが,神経の賦活 から血流を支配している動脈の拡張のメカニズムにつ いては不明な点がまだ多い。賦活に応じた脳血流の変 化は皮質の第4層での求心性入力システムに応じて発生し¹⁷⁾, BOLD信号も求心性入力システムの活動を反映するlocal field potentialに相関することが示された¹⁸)。 しかし, BOLD信号は遠心性システムの活動を表す発 火頻度に相関するとの報告もあり¹⁹⁾,刺激強度と局所 脳血流やBOLD信号とが線形的関係にあるとは限らな いとの現象²⁰⁾をはじめ, fMRI信号と神経活動の関係が 明らかになっているわけではない。

Fig.5は大脳皮質における動脈から静脈にいたる血管 構造を模式的に示した図である。賦活に対応する血流

徹

量の増加は賦活する神経細胞群(賦活焦点)の毛細血管 床よりも上流の細動脈を拡張させることで発生する。 したがって, 賦活焦点よりも広い領域で賦活に呼応し 血流の増加が起こる。これがいわゆるwatering-thegarden効果である¹²⁾。このために,賦活焦点よりも広い 領域のdeoxy-Hb量が希釈される。脳の賦活を近赤外分 光法(NIRS)で観測するとNIRSプローブの感度領域が 5mm異なるだけで,得られるNIRSデータが大きく異 なる例が認められている21)。その場合,賦活焦点では まずdeoxy-Hb量の増加とそれに相補的なoxy-Hb量の顕 著な低下がタスク直後に現れる(FORCE: fast-oxygen response in capillary event)。それに引き続きtotal-Hb量 の増加が発生し,毛細血管における赤血球量の顕著な 増加を示唆している。一方, deoxy-Hb量の低下とoxy-Hb量の増加という典型的なBOLD的変化を示す部位は 賦活焦点から1cm程度離れ, total-Hb量変化は少なく draining veinでの血行動態を示した。

賦活焦点を強調するfMRI撮像法

fMRIで通常用いられるT₂*強調撮像法では,BOLD効 果が顕著に現れるdraining veinの部位が描出されるが, その部位は賦活焦点から離れている²²。そのうえ, watering-the-garden効果やdraining veinの走行性の影響の ためにfMRI信号が神経賦活を反映しないといった欠点 がある。そこで,賦活焦点の血行動態を反映する撮像 法が開発されつつある。VASO(vascular space occupancy)fMRI²³は賦活に伴う血管拡張を反映する fMRI撮像法であり,T₂*強調撮像法に比べ賦活焦点が 局在化されている。また,賦活に伴い毛細血管の血流 速が増すのでこのことはボクセル内でのランダムな動 きの増加となり,apparent diffusion coefficient(ADC)の 増加として現れる。賦活に伴うADCの増加を検出する ことでも賦活焦点が描出される²⁴。

おわりに

賦活に伴い必ずしもdeoxy-Hb量が減少しているわけ ではないことや,BOLD効果を強調するfMRIでは神経 が賦活しているにもかかわらず描出されない場合があ る。脳機能マッピング研究を行ううえで,このような fMRIの現状を理解することが必要である。NIRSにおい ても,毛細血管,draining veinの影響を考慮した計測お よび議論が望まれる。

文 献

- Kozel FA, Johnson KA, Mu Q et al: Detecting deception using functional magnetic resonance imaging. Biol Psychiatry, 2005, 58: 605–613.
- 2)Roy CS, Sherrington CS: On the reguration of the bloodsupply of the brain. J Physiol, 1890, 11: 85–108.
- 3)Ogawa S, Lee TM, Kay AR et al: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990, 87: 9868–9872.
- 4)Kato T, Kamei A, Takashima S et al: Human visual cortical function during photic stimulation monitoring by means of near-infrared spectroscopy. J Cereb Blood Flow Metab, 1993, 13: 516–520.
- 5)Hess A, Stiller D, Kaulisch T et al: New insights into the hemodynamic blood oxygenation level-dependent response through combination of functional magnetic resonance imaging and optical recording in gerbil barrel cortex. J Neurosci, 2000, 20: 3328–3338.
- 6)Kato T, Takashima S: Integration of signal sources between fNIR and fMRI: Double-contrast effect of diamagnetic oxy-Hb & paramagnetic deoxy-Hb contributes to T₂* change. Abstract of the Society of Neuroscience, 30th Annual Meeting, New Orleans, USA, 2000, 64515.
- 7)Kato T, Kamba M, Liu H: Observation of NONE-BOLD contrast using fNIR and fMRI: Oxyhaemoglobin level dependent effect. Neuroimage, 2001, **13**: S988.
- 8)Strangman G, Culver JP, Thompson JH et al: A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation. Neuroimage, 2002, 17: 719–731.
- 9)Yamamoto T, Kato T: Paradoxical correlation between signal in functional magnetic resonance imaging and deoxygenated haemoglobin content in capillaries: a new theoretical explanation. Phys Med Biol, 2002, 47: 1121–1141.
- 10 Ogawa S, Menon RS, Tank DW et al: Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. Biophys J, 1993, 64: 803–812.
- 11)中田 力:超高磁場磁気共鳴装置による脳機能の展開.脳の科学,1998,98年増刊号:278-282.
- 12)Turner R, Ordidge RJ: Technical challenges of functional magnetic resonance imaging. IEEE Eng Med Biol Mag, 2000, 19: 42–54.
- 13)Anderson DJ, Dendy JM, Paschal CB: Effect of capillary orientation and oxygenation on myocardial signal. Proceed-

脈管学 Vol. 47, 2007

ing of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Thirteenth Scientific Meeting and Exhibition, 2005, 782.

- 14 Dunning H, Wolff H: The relative vascularity of various parts of the central and peripheral nervous system of the cat and its relation to function. J Comp Neurol, 1937, 67: 433–450.
- 15 Borowsky IW, Collins RC: Metabolic anatomy of brain: a comparison of regional capillary density, glucose metabolism, and enzyme activities. J Comp Neurol, 1989, 288: 401–413.
- 16)Atkinson JL, Anderson RE, Sundt TM Jr: The effect of carbon dioxide on the diameter of brain capillaries. Brain Res, 1990, 517: 333–340.
- 17)Lauritzen M: Relationship of spikes, synaptic activity, and local changes of cerebral blood flow. J Cereb Blood Flow Metab, 2001, 21: 1367–1383.
- 18)Logothetis NK, Pauls J, Augath M et al: Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. Nature, 2001, 412: 150–157.
- 19)Mukamel R, Gelbard H, Arieli A et al: Coupling between

neuronal firing, field potentials, and FMRI in human auditory cortex. Science, 2005, **309**: 951–954.

- 20)Zhu XH, Kim SG, Andersen P et al: Simultaneous oxygenation and perfusion imaging study of functional activity in primary visual cortex at different visual stimulation frequency: quantitative correlation between BOLD and CBF changes. Magn Reson Med, 1998, **40**: 703–711.
- 21)Kato T: Principle and technique of NIRS-imaging for human brain FORCE: fast-oxygen response in capillary event. Int Congr Ser, 2004, 1270: 85–90.
- 22)Turner R: How much cortex can a vein drain? Downstream dilution of activation-related cerebral blood oxygenation changes. Neuroimage, 2002, 16: 1062–1067.
- 23)Lu H, Golay X, Pekar JJ et al: Functional magnetic resonance imaging based on changes in vascular space occupancy. Magn Reson Med, 2003, 50: 263–274.
- 24 Song AW, Harshbarger T, Li T et al: Functional activation using apparent diffusion coefficient-dependent contrast allows better spatial localization to the neuronal activity: evidence using diffusion tensor imaging and fiber tracking. Neuroimage, 2003, 20: 955–961.

Various Relationships between Deoxygenated Hemoglobin Content and Functional Magnetic Resonance Imaging Signal

Toru Yamamoto

Department of Health Sciences, Hokkaido University School of Medicine, Hokkaido, Japan

Key words: fMRI, NIRS, hemoglobin, BOLD, capillary

Based on the blood oxygenation level dependent (BOLD) theory in functional magnetic resonance imaging (fMRI), a decrease in deoxygenated hemoglobin (deoxy-Hb) indicates neuronal activation. This hypothesis applies to the case of the draining vein area, which is downstream of the activation focus. However, in the capillary area of the activation focus, the relationship between deoxy-Hb and the fMRI signal may contradict the BOLD theory because the water diffusion greatly influences small vessels. Therefore, caution should be exercised when interpreting the fMRI signal and deoxy-Hb changes in the studying brain functions. Additionally, near-infrared spectroscopy requires well-defined measurements, thus prompting discussion about the need for different areas in the draining veins and capillaries. (J Jpn Coll Angiol, 2007, **47:** 5–10)