原著

論文受付
2021年1月22日

論文受理
2021年6月7日

Code No. 261

高時間分解能 fMRI を用いた 言語関連領域の賦活ダイナミクス解析

丸山純人

国際医療福祉大学保健医療学部放射線・情報科学科

緒言

機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) は被検者の神経活動に伴う局所の血流変化 (neurovascular coupling)¹⁾ に起因する blood-oxygenation-level-dependent (BOLD) 信号変化²⁾ を捉えることで、被検者の脳機能を測定する手法として発展してきた。一般的な fMRI の解析では、何らかの運動や認知課題中に脳を連続的に撮像して得られた MRI 信号変化と、タスクパラダイムから定義される MR 信号変化のモデルを統計的に比較し、相関が高い領域を賦活領域として描出する手法が用いられている³⁾。臨床的には脳腫瘍の術前評価として感覚運動野と病巣の位置関係の把握⁴⁾ や言語優位半球の同定⁵⁾ な

どが行われているが、これまでの fMRI では被検者の運動や認知的な活動時の局所脳賦活領域を同定することに主眼が置かれており、例えば複数の賦活部位が存在した場合に、各領域が賦活するタイミングの違い (ダイナミクス) については注目されていなかった。この理由の一つとして MRI の時間分解能の悪さが挙げられる。一般的な fMRI 撮像では gradient echo (GRE)-echo planar imaging (EPI) 法を用いて全脳 (1 volume) を 2~3 秒間隔で撮像する⁶⁾ ため、解析可能な脳賦活ダイナミクスの時間分解能も 2~3 秒となり、脳賦活領域のわずかな時間変化を捉えることは難しかった。また、もう一つの理由として賦活ダイナミクスを解析する方法が提案されていないことが挙げられる。

Activation Dynamics Analysis of Language-related Areas with High Temporal Resolution fMRI

Sumito Maruyama

Department of Radiological Sciences, School of Health Sciences, International University of Health and Welfare

Received January 22, 2021; Revision accepted June 7, 2021

Code No. 261

Summary

Purpose: To investigate the activation dynamics of language-related areas from multiple activation maps by performing analysis while shifting the signal change model from the actual stimulation timing along the temporal axis using high temporal resolution fMRI data. **Methods:** High temporal resolution fMRI data were obtained using 3T MRI. Ten healthy right-handed volunteers participated in the study. Task paradigm was block design to carry out two sets of the rest periods and word-generation tasks. Data analysis was performed using SPM 12 software. We created several different activation maps of different phases by shifting the signal change model along the temporal axis, and the activation dynamics of activation areas were analyzed. **Results:** In the activation dynamics analysis, there was a tendency for activation to become stronger in the order of bilateral superior temporal gyrus and supplementary motor area, left angular gyrus with slight delay, and then left middle and inferior frontal gyrus. This result was considered to reflect the processing process in the brain during the word-generation task. **Conclusions:** It was suggested that this analysis method is useful for activation dynamics analysis.

Key words: functional magnetic resonance imaging (fMRI), high temporal resolution, activation dynamics, word generation

Fig. 1 Functional magnetic resonance imaging task paradigm.

After a dummy scan of 22.4 seconds (40 volumes), two sets of rest periods (22.4 seconds) and word-generation tasks (22.4 seconds) were performed.

近年、MR装置の発展に伴い、全脳を1秒以下でスキャンすることが可能になり⁷⁾、fMRIの時間分解能は著しく向上している。また、著者はfMRIの解析時に、タスクパラダイムから定義するMR信号変化のモデルを、実際に刺激を加えたタイミングから時間軸方向にずらして解析することで複数の賦活マップを得て、それを時間軸方向に並べることで賦活ダイナミクスを解析する手法を考案し、利き手の掌握運動課題時の賦活ダイナミクス解析を行い報告した⁸⁾。

本研究では、語想起課題のfMRIデータを用いて、考案した解析法が言語関連領域の賦活ダイナミクス解析に有用であるか検討することを目的とした。

1. 方法

1-1 対象者

対象者は右手利き健常者10名(男性5名、女性5名、平均年齢 21.7 ± 1.6 歳)とした。利き手の調査としてエジンバラ利き手検査⁹⁾を行い、laterality quotient (LQ)を測定した。被検者には本研究の主旨を十分に説明し、書面にて同意を得た後で撮像を実施した。また、本研究は当施設の倫理審査委員会の承認を得て実施した(承認番号15-Io-81)。

1-2 fMRI撮像

fMRIの撮像は3T MR装置(Achieva; Philips Healthcare, Best, the Netherlands)を使用した。撮像コイルは32chヘッドコイルを使用し、頭部の動きを抑制するため、額部をマジックテープで固定した。fMRIの撮像シーケンスにはthree-dimensional(3D)-principle of echo shifting with a train of observations (PRESTO)-sensitivity encoding (SENSE)法¹⁰⁾を用い、 T_2^* 強調画像を撮像した。撮像条件はrepetition time (TR): 28 ms, echo time (TE): 40 ms, フリップ角: 7° , field of view (FOV): 230 mm, マトリクスサイズ: 64×60 , スライス厚: 8 mm, SENSE phase direction reduction factor: 2(right-left), SENSE slice direc-

tion reduction factor: 1(feet-head), スライス枚数: 16, volume数: 240に設定した。従来のfMRIの撮像では、TR: 2000–3000 msが使用されており、全脳(1 volume)の撮像にかかる時間は2–3秒となるが、本研究で使用した3D-PRESTO-SENSE法ではTRを短縮することが可能なため、1 volume(今回は16スライス)を0.56秒で撮像可能である。

fMRI撮像時のタスクパラダイムは、22.4秒間(40 volumes)のダミースキャンのあと、rest: 22.4秒(40 volumes), task: 22.4秒(40 volumes)を1セットとし、それを2セット繰り返し、task終了後の血流の変化(減少)を捉えるため、最後に22.4秒間(40 volumes)のrestを加えたブロックデザインとした(Fig. 1)。

言語野を描出するための課題として本研究では音韻の聴覚的提示による語想起課題を用いた。タスク時に1音韻(例えば「さ」)をマイクを通して伝え、被検者にはその音韻から始まる名詞を可能な限り想起してもらった。なお、課題遂行状況の確認のため、撮像終了後に想起した名詞の聞き取りを行った。

解析時に個人の脳を標準脳に変換するために必要な解剖構造画像として3D- T_1 強調画像を撮像した。撮像条件はTR: 10.3 ms, TE: 6.2 ms, フリップ角: 30° , マトリクスサイズ: 512×512 , FOV: 230 mm, スライス厚: 1.5 mm, スライス枚数: 90とした。

1-3 データ解析

fMRIのデータ解析にはMATLAB(R2018b, MathWorks, Natick, MA, USA)上で動作する解析ソフトウェアであるStatistical Parametric Mapping 12(SPM 12)(Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK)を使用した。撮像した240 volumesのうち、ダミースキャンで得た最初の40 volumesは解析から除外した。前処理としてEPI画像の位置合わせを行い、頭部の動きを補正したあと、Montreal Neurological Institute(MNI)標準脳座標に変換して標準化を行い、半値幅8 mmのガウス関数で平滑化を

Table Characteristics of subjects and task performance status

Subject	Sex	Age	LQ	Number of word generated		
				1st phase	2nd phase	Total
1	F	21	0.91	3	4	7
2	F	21	1	3	4	7
3	M	23	0.82	5	3	8
4	M	21	1	4	4	8
5	M	26	1	5	3	8
6	F	21	0.91	4	4	8
7	F	21	1	7	4	11
8	F	21	0.91	3	5	8
9	M	21	1	4	7	11
10	M	21	1	4	2	6

行った。

fMRI ではタスクパラダイムから推定される MR 信号変化モデルを定義し、前処理後の画像のピクセルごとの時系列データを用いて一般線形モデルによる回帰分析を行うことで、刺激に応答したボクセルを同定する。MR 信号変化モデルはタスクパラダイムに hemodynamic response function (BOLD 効果による MR 信号の応答特性をシミュレートしたもの) を畳み込み積分して求めるもので、SPM 12 においては onsets と durations に刺激を加えた時間および刺激の持続時間を入力することで作成される¹¹⁾。通常の解析では、onsets と durations に撮像時のタスクパラダイムに基づいた値(今回であれば onsets : 40 120, Durations : 40)を入力し解析することで、1 時相の賦活マップを得るが、本研究では onsets に刺激を加えた時間と異なる値を入力し、時間軸方向にシフトした MR 信号変化モデルを複数定義し、それぞれで解析を行って複数時相の賦活マップを得ることで賦活ダイナミクスの描出を試みた。

語想起課題による賦活部位を同定するために、10 名のデータに対して通常の解析と同様に onsets を撮像時のタスクパラダイムに合わせた MR 信号変化モデルによる集団解析を実施した。その後、個人の賦活ダイナミクス解析を実施した。賦活ダイナミクス解析で設定した onsets のシフト量は、実際に刺激を加えたタイミングから前後に 1.12 秒 (2 volumes) ごととし、計 16 時相 (-8.96, -7.84, -6.72, -5.60, -4.48, -3.36, -2.24, -1.12, 0, 1.12, 2.24, 3.36, 4.48, 5.60, 6.72, 7.84 s) の賦活マップを得た。賦活マップの閾値は多重比較補正を入れた familywise error (FWE) < 0.05 (t 値 ≥ 4.65) とした。

2. 結果

2-1 被検者データ

Table に今回の研究に参加した被検者の特徴を示す。

エジンバラ利き手検査スコア (LQ) の平均は 0.96 ± 0.06 であった。また、fMRI 撮像中の語想起課題の遂行状況は、1 回の task 中 (22.4 秒) に想起した名詞の数は平均で 4 語であり、2 回の task の合計では平均で 8 語であった。

2-2 集団解析

Figure 2 に 10 例の集団解析によって得られた賦活マップ (Uncorrected $P < 0.001$) を示す。

左半球の中・下前頭回、角回、上前頭回内側部 (補足運動野) に賦活が認められた。個人解析では、10 例中 4 例において右半球の下・中前頭回にも賦活が認められた。

2-3 賦活ダイナミクス解析

Figure 3 に典型的な 1 例 (Subject No. 7) の賦活ダイナミクスの解析結果を示す。

MNI 座標系の T_1 強調画像上に、解析によって算出された t 値のマップを重ねて表示したものを、onsets をシフトさせた時間軸に沿って並べて表示している。また、賦活が認められた左半球の各領域に region of interest (ROI) を設定し、ROI 内の平均 t 値を時間軸方向にプロットした結果を示す (Fig. 4)。

上側頭回 (superior temporal gyrus: STG)、補足運動野 (supplementary motor area: SMA) では、実際に刺激を加えた時間の約 3 秒前に t 値のピークが認められ、わずかに遅れて角回 (angular gyrus: AG) の t 値が最大となり、その後に中側頭回後部 (posterior part of middle temporal gyrus: PostMTG) の t 値が最大となった。下前頭回 (inferior frontal gyrus: IFG) では時間経過による t 値の変化が大きく、実際に刺激を加え

Fig. 2 Group-level activation maps (uncorrected, $P < 0.001$).
Activation occurred in the medial and inferior parts of the frontal gyrus, angular gyrus, and superior frontal gyrus (supplementary motor area) in the left hemisphere

Fig. 3 Activation maps of multiple time phases (FWE, $P < 0.05$).
Upper row: The activation maps obtained by performing analysis while shifting the signal change model before the actual stimulation input timing.
Bottom row: The activation maps obtained by performing analysis while shifting the signal change model after the actual stimulation input timing.

Fig. 4 Changes in the t-value of each region.
Peaks of t-value were observed in the order of superior temporal gyrus (STC), supplementary motor area (SMA), angular gyrus (AG), and inferior frontal gyrus (IFG)

た時間の約1秒前にt値が最大を示し、その後t値が低下していく様子が描出された。他の9例についても同様の解析を行った結果、描出される賦活領域や賦活タイミングには個人差がみられたが、Subject No. 7と同様の賦活ダイナミクスを示したのは(6例/9例)であった。一方で、両側の上側頭回や中側頭回後部が賦活領域として描出されないケース(2例/9例)や、描出された領域のt値の時間変化を検出できないケース(3例/9例)もみられた。

3. 考 察

本研究ではPRESTO-SENSE法を用いて高時間分解能のfMRIデータを取得し、解析時の信号変化モデルを時間軸方向にシフトさせる解析法を用いて語想起課題時の賦活ダイナミクスの描出を試みた。今回はfMRIの課題として語想起課題を採用したため、集団解析において、左半球の中・下前頭回、角回、補足運動野が賦活領域として描出された。この結果は一般的なGRE-EPI法による語想起課題を用いたfMRIの賦活領域の報告^{12,13)}とほぼ一致している。このことは、本研究で使用したPRESTO-SENSE法による高時間分解能fMRI撮像の妥当性を証明していると考えられる。

語想起課題時の賦活ダイナミクスの解析の結果から、最初に両側の上側頭回と左補足運動野が賦活し、わずかに遅れて左角回、次いで左側頭回後部と左中・

下前頭回の賦活が強くなっていく傾向が認められた。両側の上側頭回は音韻の認知¹⁴⁾、左角回は語彙や意味処理、左中・下前頭回は発話や文法に関わる領域と推定されており^{15,16)}、今回得られた結果は、被検者のマイクから提示された音韻を聞き取り、意味を理解し、名詞を想起するという脳内の処理過程と一致するものと考えられる。

一方、描出される賦活領域や賦活タイミングには個人差がみられた。fMRIによる脳機能計測では課題遂行状況が被検者ごとに異なるなどの理由により、個人間でのばらつきがあることが報告されているが¹⁷⁾、本研究における個人差の原因としては、マイクから音韻が提示される際の注意の向け方や、名詞を考え始めるまでの時間および想起した名詞数が個人で異なっていたことが考えられる。また、今回は2セットのブロックデザインを用いているため、1回目と2回目の課題遂行状況が平均されてしまうことも原因の一つと考えられる。

本研究で用いた解析手法を用いることで、信号変化モデルを実際に刺激を加えたタイミングに合わせた時相のみで解析する従来の方法では調べることができなかった賦活領域の賦活タイミングの違いを評価することができた。fMRIの解析では、実際のMR信号変化と信号変化モデルの相関を見ているので、脳内の血行動態が想定しているモデルと異なるような場合では賦活領域として検出できない可能性がある。Amemiyaら¹⁸⁾

はもはやも病患者に両手の掌握運動課題の fMRI を実施した結果、運動野の血行動態に遅れが生じ、通常の解析では賦活が検出されなかった例を報告している。このような場合には複数時相の解析を行う本手法を用いることで、BOLD 信号変化の遅れなどを検出でき、1 時相のみの解析では捉えられなかった賦活領域を描出できる可能性があると考えられる。更に、同一患者に対して経時的に fMRI を撮像し、賦活ダイナミクスの経時的な変化を調べることで脳機能障害後の回復程度の予後予測¹⁹⁾ や、何らかの介入前後の賦活ダイナミクスの変化を調べることで、介入の効果判定を行う²⁰⁾ などの応用が期待できると考えられる。

信号変化モデルをシフトさせる間隔は撮像条件の一つである TR に依存するため、細かい時間変化を調べるためには TR をできるだけ短くする必要がある。今回は高時間分解能のスキャンを行うため 3D-PRESTO-SENSE 法を用いたが、撮像の原理上、撮像できる最大スライス枚数が限られたため、一般的な fMRI よりもスライス厚が厚いデータを用いている。スライス厚が厚い場合、スライス方向のパーシャルボリューム効果

が大きくなり、空間分解能が低下するため、賦活領域の描出にも影響が現れていることを考慮する必要がある。今回の検討により、およそ 1 秒間隔ごとの賦活マップを作成すれば賦活領域のダイナミクスを描出できると考えられたため、従来の撮像法を使用する場合でも、TR を 1 秒程度に設定し、撮像可能な最大のスライス枚数で撮像を行うことで、同様の解析を行うことができると考えられる。

4. 結 語

本研究では高時間分解能の fMRI データを用いて解析時に定義する信号変化モデルを時間方向にシフトさせ、複数時相の賦活マップを得ることで、語想起課題における賦活領域の賦活タイミングの違いを描出した。本手法は賦活領域のダイナミクス解析や、疾患に起因する血流変化の遅れが考えられる場合の fMRI 解析手法の一つとして有用であることが示唆された。

利益相反

著者に開示すべき利益相反はない。

参考文献

- 1) Arthurs OJ, Boniface S. How well do we understand the neural origins of the fMRI BOLD signal? Trends Neurosci 2002; 25 (1): 27-31.
- 2) 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(24): 9868-9872.
- 3) Smith SM. Overview of fMRI analysis. Br J Radiol 2004; 77 (Spec No 2): S167-S175.
- 4) Stathopoulos C, Brennan N, Peck KK, et al. Preoperative functional MRI of motor and sensory cortices: how imaging can save vital functions. Imaging Med 2012; 4(1): 77-87.
- 5) Lehericy S, Cohen L, Bazin B, et al. Functional MR evaluation of temporal and frontal language dominance compared with the Wada test. Neurology 2000; 54(8): 1625-1633.
- 6) Amaro E, Barker GJ. Study design in fMRI: basic principles. Brain Cogn 2006; 60(3): 220-232.
- 7) Golay X, Pruessmann KP, Weiger M, et al. PRESTO-SENSE: an ultrafast whole-brain fMRI technique. Magn Reson Med 2000; 43(6): 779-786.
- 8) Maruyama S, Muroi K, Hosokai Y. Investigation of fMRI analysis method to visualize the difference in the brain activation timing. Acad Radiol 2018; 25(10): 1314-1317.
- 9) Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. Neuropsychologia 1971; 9(1): 97-113.
- 10) Neggers SF, Hermans EJ, Ramsey NF. Enhanced sensitivity with fast three-dimensional blood-oxygen-level-dependent functional MRI: comparison of SENSE-PRESTO and 2D-EPI at 3 T. NMR Biomed 2008; 21(7): 663-676.
- 11) Ashburner J, Barnes G, Chen CC, et al. SPM 12 Manual. Functional Imaging Laboratory, Wellcome Centre for Human Neuroimaging. UCL Queen Square Institute of Neurology, 2020.
- 12) 鎌田恭輔, 太田貴裕, 川合謙介, 他. 脳磁図と機能 MRI による優位半球同定と言語機能野の局在. 臨検 2009; 53 (9): 1027-1033.
- 13) 田中忠蔵, 樋口敏宏, 村瀬智一, 他. 脳機能画像(fMRI)の賦活領域の意味するもの: 安静時脳機能画像と測定・処理系の話題. 洛和会病医誌 2016; 27: 1-6.
- 14) 内藤泰. 科学技術の進歩と聴覚医学「聴覚と脳機能画像」. Audiol Jpn 2014; 57: 659-669.
- 15) Sakai KL. Language acquisition and brain development. Science 2005; 310(5749): 815-819.
- 16) Hickok G, Poeppel D. The cortical organization of speech processing. Nat Rev Neurosci 2007; 8(5): 393-402.
- 17) 中井敏晴, 松尾香弥子, Bagarinao E. fMRI による臨床脳機能計測の実用化に向けて. 計測と制御 2003; 42(5): 368-373.
- 18) Amemiya S, Kunimatsu A, Saito N, et al. Impaired hemodynamic response in the ischemic brain assessed with BOLD fMRI. Neuroimage 2012; 61(3): 579-590.
- 19) Tombari D, Loubinoux I, Pariente J, et al. A longitudinal fMRI study: in recovering and then in clinically stable sub-cortical stroke patients. Neuroimage 2004; 23(3): 827-839.
- 20) González-García N, Armony JL, Soto J, et al. Effects of rTMS on Parkinson's disease: a longitudinal fMRI study. J Neurol 2011; 258(7): 1268-1280.

問合せ先

〒329-2731 大田原市北金丸 2600-1
国際医療福祉大学保健医療学部放射線・情報科学科 丸山純人