

1 . 研究課題名 :

ヒト一次視覚野における短時間及び連続刺激時の BOLD 信号応答

2 . 研究機関 :

秋田県立脳血管研究センター

3 . 研究者名と所属 :

柏倉健一 (科学技術振興事業団秋田研究室)

4 , 研究協力者名と所属 :

Xiaojing Zhang (科学技術振興事業団秋田研究室)

Jeff Kershaw (科学技術振興事業団秋田研究室)

柏倉明美 (科学技術振興事業団秋田研究室)

菅野巖 (秋田県立脳血管研究センター)

5 . 研究期間 : 1996 年 2000 年

6 . 要約

刺激時間を変化させた時のヒト一次視覚野における hemodynamic 応答を BOLD 信号を用いて測定、評価した。短時間刺激の結果、タイムコースのピーク値、面積、幅、ピーク時間は脳活動量の評価にあたり相対指標として用いることが可能と考えられた。また、刺激時間と応答量との間には線形性がないことがわかり、その原因としては刺激直後の神経活動量の一過性の上昇が示唆された。270 秒の連続刺激の結果、BOLD 信号のタイムコースには変化がないことがわかり、steady-state 状態では脳血流量、酸素代謝量、脳血液量の各パラメータは変化しないことが示唆された。ただし、長時間にわたり、嫌気性糖代謝が続くとは考えにくく、従って脳血流量と脳酸素代謝量との乖離現象の解釈に関して biomechanical モデルの妥当性が強まった。

7 . 研究目的

従来、fMRI はブロック・パラダイムと呼ばれる刺激提示手法を用いてきた。この手法は、15~30 秒程度の時間区切り (エポック) を設定し、刺激エポックとコントロール・エポックを交互に繰り返すことにより、一連のパラダイムを構成するという方法である。繰り返し回数は目的とするタスクによって異なるが、3~6 周期 (6~12 エポック) 程度行うことが多い。従って、ブロック・パラダイムで得られた賦活領域は、刺激開始より 15~30 秒後までの刺激及びコントロール画像間の平均信号強度の違いを表していることになる。ところが、きわめて短時間の刺激 (1~6 秒程度) による BOLD 信号応答、あるいは、刺激時間を延長した場合の BOLD 信号応答に関しては、未だ不明の点が多い。そこで、本章では 1~6 秒間の短時間刺激を行った場合、及び、270 秒間の連続刺激を行った場合の BOLD 信号の時間応答特性について検討を行い、さらに生理学的な解釈を加えることを目的とした。

短時間刺激に関連する刺激パラダイムを事象関連 fMRI (event-related fMRI、ER-fMRI) [1] と呼ぶことが多い。元来、単一事象に伴う一過性の信号変化をとらえ、その事象に特異的な脳活動を明らかにするという手法は、電気生理学的計測で用いられていた。1990 年代後半に入り、短時間刺激に対する brain hemodynamics は時間的に独立であり、かつ相互区別が可能であるという仮定にもとづき、fMRI に応用された。ER-fMRI に関してはこれまでにいくつかの報告が行われているが、応答特性の線形性に関する議論が多く、刺激時間を変化させた場合の BOLD 信号応答特性に関しての十分な報告はない。一方、その線形性に関しても、異なった報告が対立している状況である [2~6]。

また、連続刺激に関しては、BOLD 信号応答の時間的変化の有無が、脳血流量の変化、及び脳酸素代謝量 (cerebral metabolic rate for oxygen、CMRO₂) の変化と関連づけられ、議論されている。すなわち、連続刺激時に脳血流量が不変で、かつ BOLD 信号が低下したとする報告及び両信号とも不変であったとする報告があり、連続刺激時に脳酸素代謝量が増加したか否かに関し、議論が分かれている。これらの報告に関しても検討を行った。

本章では、短時間視覚刺激 (1~6 秒) を与えた場合のヒト一次視覚野における BOLD 信号応答特性を種々のパラメータ (ピーク値、カーブ面積、カーブ幅、ピーク時間、賦活ピクセル数) を用いて評価すること、信号応答特性が時間不変線形システムに一致するかどうかを明らかにすること、連続視覚刺激時 (270 秒) に BOLD 信号強度が変化するかどうかを検討すること、連続視覚刺激時に刺激色及び刺激順序の違いが時間応答特性に影響を与えるかを検討することを目的とした。

8 . 材料と方法

パラダイム I (短時間刺激)

1) 対象

21~39 歳までの健常成人男子 8 名を対象とした。各被験者には検査の目的及び内容を十分に説明した上で同意書を得た。本検査については秋田県立脳血管研究センター倫理委員会の承認を得た。

2) 刺激パラダイム

視覚刺激パターンの作成及び MRI 撮影タイミングのコントロールは Visual Basic 5.0 (Microsoft Corp., Redmond, USA) で作成した自家製プログラムを用いた。プログラムは PC コンピュータ (Gateway Inc., GP6-400C, San Diego, USA) 上で稼働させた。被験者足部に設置した半透明スクリーンにカラー液晶プロジェクターを用いて白黒反転チェッカーボード・パターン (視野角 = 13.7° × 18.9°、各マトリクス・サイズ = 2.5° × 2.5°)、及び、コントロール・パターンを投影した (第 1 章参照)。

パターン中心には固視点を設けた。PC コンピュータと MRI スキャナーは光ケーブルで接続し、刺激開始と fMRI データ収集を同期させた。4 名の被験者には 1、2、3、4、6 秒の順で刺激を与え、残りの被験者には 6、4、3、2、1 秒の順で刺激を行った。10 フレームのコントロール撮影の後、刺激とコントロールをそれぞれ 10 フレームごとに繰り返し、合計 110 フレームを撮影した。スピン飽和の影響を避けるため最初の 10 フレームは除外した。刺激間隔はすべて 20 秒とした。

3) 収集条件

頭部用標準コイルを装着した臨床用 1.5TMRI 装置で撮像を行った。撮影条件は次の通りである。シングル・ショット・EPI 撮影法、TR = 2 sec、TE = 60 msec、フリップ角 = 90°、マトリクス・サイズ = 64 × 64、FOV = 230 mm × 230 mm、5 mm 厚、スライス間隙 1 mm。AC-PC ラインに平行に 16 スライス撮影し、全脳をカバーした。また、撮影中の頭部の動きを押さえるために頭部固定パッドとテープを使用した。スキャン時の騒音を低減させるためにヘッドホーンを使用した。

4) データ解析

データ解析には SPM99b(Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を用いた。前処理として頭部の動き補正、空間的標準化、スムージングを行った。スムージングは 8 × 8 × 12mm の Gaussian 関数を用いた。賦活領域とタイムコースを得るため general linear model [7] 及びフーリエ級数(5 harmonics) を用いた。非常に遅い周期成分を除外するため、ハイパス・フィルター(カット・オフ周波数 = 0.025 Hz) を用いた。8 人分のデータはシリーズごとに解析を行うと同時にグループ解析も行った。検定は、ランダム・フィールド理論[8]を用いた多重比較検定を用いた。各シリーズのデータ解析に関しては $p < 0.05$ を有意水準と定めた。タイムコースは一次視覚野中で最大 Z 値を示したピクセルの時間信号応答曲線で代表させた。1 シリーズのタイムコースは 10 周期分の時間信号応答曲線より構成されるが、各周期の時間応答曲線を加算平均して 1 周期分のタイムコースとした後(タイム・ロック平均)、被験者間で加算平均した。この結果、1、2、3、4、6 秒の平均タイムコースを得た。賦活画像はグループ解析($p < 0.0001$) によって求め、領域中の賦活ピクセル数も記録した。解析には Sun Ultra1 ワークステーション(Sun Microsystems, Mountain View, USA) を使用した。

平均タイムコースは次のパラメータを用いて評価した。ピーク値(1 フレーム目の信号強度を 1 とし、ピーク点の信号強度を標準化した値)、カーブ面積(ベースラインより正の応答量の積分値)、カーブ幅(ベースライン上のカーブの幅)、ピーク時間(刺激開始よりピーク値に達するまでの時間)、賦活ピクセル数。

さらに、線形性の評価は予測信号応答曲線と実測信号応答曲線とを比較することにより行った。すなわち、より短い刺激を用いて測定された実測信号応答曲線を時間軸に沿って複写・加算することにより予測信号応答曲線の作成を行い、これに対応する

実測応答曲線と比較した。

パラダイム II (連続刺激)

1) 対象

21 歳から 38 歳までの健常成人 10 名を被験者として用いた。なお、パラダイム I と II の被験者は 1 人を除いて重複していない。秋田県立脳血管研究センター倫理委員会の規定に従い、検査内容に関して十分な説明を行った上で、同意書を得た。

2) 実験パラダイム

5 フレーム (15 秒) 刺激、5 フレーム・コントロール、90 フレーム (270 秒) 刺激、5 フレーム・コントロール、5 フレーム刺激、5 フレーム・コントロールで構成された刺激パラダイムを用いた。刺激はデータ収集開始 30 秒後に開始した。被験者にはヘッドコイル上に固定された鏡を通し、MRI の天板足方に設置したスクリーンに投影したチェッカーボード・パターン中心の固視点を注視するよう指示した。また、コントロール時も同位置に設定した固視点を注視するように求めた (第 1 章参照)。さらに、約 6 分間のシリーズ終了ごとに検査室に入り、被験者の状態及び事前の指示が守られているかどうかの確認を行った。被験者は騒音防止のためにヘッドホンを装着し、頭部の動きを防止するためヘッドコイル両側に装着されている固定具を用いてヘッドホン上から固定を行った。さらに、前額部及び上顎部をテープで固定した。賦活検査を終了後、T2 強調像の撮像を行い、画像上疾患のないことを確認した。

刺激として 8 Hz の矩形反転チェッカーボード (視野角 = $13.7^\circ \times 18.9^\circ$ 、各マトリクス・サイズ = $2.5^\circ \times 2.5^\circ$) を用いた。また、刺激色及び刺激順序の違いにより、時間応答特性が異なるかどうかを確認するため、同一被験者内で白黒と白赤の 2 種類の色刺激を交互に 3 回ずつ、合計 6 回繰り返した。すなわち、5 名に対しては、白黒、白赤、白黒、白赤、白黒、白赤の順に刺激を行い、他 5 名は、白赤、白黒、白赤、白黒、白赤、白黒の順に行った。ただし、各グループ中 1 名は 4 回目までの収集で終了し、また、後のグループ中の 1 名は、各色初回のみで終了した。

3) 収集条件

Magnetom Vision 1.5T を使用した。収集条件は TR = 3 s、TE = 66 ms、スライス厚 = 3 mm、スライスギャップ = 0.33 mm、FOV = 230 mm のシングル・ショット EPI である。視覚刺激は、MacStim 2.5.5 をパーソナル・コンピュータ上で動作させ、RGB 信号でカラー液晶プロジェクターに送り、被験者の足方、天板可動部足端に設置した透過型スクリーンに投影した (第 1 章参照)。撮像断面は、鳥距溝を含んだ断面を中心に上下 2 スライスずつ、計 5 スライスとした。

4) データ解析

収集した画像データはワークステーションに転送後、STIMULATE [9]で解析を行った。解析に先立ち、ムービー・モードで頭部の動きを確認し、0.15 ピクセル以上の動きのあるデータは除外した。全 125 フレーム中刺激開始前の 7 フレームを除外した残り 118 フレームを解析に用いた。hemodynamic 遅延を 6 秒に設定した t 検定 ($p < 0.001$) を行い、賦活領域を得た。さらに、一次視覚野に関心領域を設定し、この中に含まれる全賦活領域の平均タイムコースを得た。なお、動き及び生理学的変動に関する補正は行っていない。

得られたタイムコース・データは、以下の 3 要因に着目し、分類、検定した。色情報のみ (白黒刺激と白赤刺激)、色情報と順序情報 (1 回目の白黒と白赤、2 回目の白黒と白赤、3 回目の白黒と白赤)、順序情報のみ (1、2、3、4、5、6 回目)。118 フレーム中最初の 3 フレームの平均信号強度をコントロールとし、全データを信号変化率に変換した。刺激を加えた 90 フレーム中、刺激開始直後と刺激終了直前の各 2 フレームを除いた合計 86 フレームのデータを使用した。

色情報、色及び順序情報、順序情報の各々において、経時的変化に違いがあるかどうかを Two-way repeated-measures ANOVA を用いて検定した。さらに、色情報と順序情報について信号低下の有無を直線回帰を用いて検討した。

9 . 結果

パラダイム I (短時間刺激)

図 1 に各刺激時間に対応した BOLD 信号応答を示す。これらのタイムコースよりピーク値、カーブ面積、カーブ幅、ピーク時間は刺激時間が延長するに従い増加することがわかった。ただし、各タイムコースの立ち上がり部分はすべての刺激時間においてほぼ同一であった。

図 2-A に刺激時間とピーク値、カーブ面積との関係を示した。ピーク値とカーブ面積は刺激時間が延長するに従い直線的に増加していることがわかった。いずれも良好な回帰を示したが、原点上は通過しなかった ($y = 0.3x + 1.8$, $r^2 = 0.95$ (ピーク値)、 $y = 3.1x + 5.5$, $r^2 = 0.99$ (カーブ面積))。図 2-B に刺激時間とカーブ幅、ピーク時間との関係を示した。両者とも刺激時間が延長するに従い直線的に増加した。回帰直線は A と同様に原点を通らず、オフセットを有した ($y = 1.2x + 6.5$, $r^2 = 0.99$ (カーブ幅)、 $y = 0.6x + 3.8$, $r^2 = 0$ (ピーク時間))。図 2-C に刺激時間と賦活ピクセル数との関係を示す。賦活ピクセル数は刺激時間が延長するに従い増加しているが、その関係は直線的ではなかった。

図 3 は図 2-C に対応した賦活画像を示している。

図 4 は実測信号応答曲線と予測信号応答曲線とを比較したものである。左のコラムは 1 秒刺激で得られた BOLD 信号応答から 2、3、4、6 秒の応答曲線を予測し、これ

を2、3、4、6秒の実測応答曲線と比較した結果を示す。真ん中のコラムは実測された2秒の応答曲線から4、6秒の予測応答曲線を作成し、これを実測応答曲線と比較した結果である。右のコラムは3秒の実測応答曲線から6秒の予測応答曲線を作成し、実測応答曲線と比較したものである。すべての場合でカーブ幅はほぼ一致したが、ピーク値、カーブ面積は予測応答曲線が実測応答曲線を過大評価していた。

図5-Aは図4の結果をもとに、ピーク値に関し予測応答値と実測応答値の比を求めたものである。実測応答値が1に近くなるほど線形性が保たれていることになる。同様に、図5-Bはカーブ面積に関して、予測、実測応答値の比を求めたものである。この結果、刺激時間が延長するに従い両者の違いは拡大したが、より長い時間の実測曲線を予測応答曲線の作成に用いるほど、両者の乖離は小さくなった。また、図5-Cはカーブ幅に関して両曲線を比較した結果である。カーブ幅に関しては両者の乖離はきわめて小さかった。

パラダイム II (連続刺激)

図6は色情報に関して、白黒及び白赤刺激の118フレームの信号強度と標準偏差を比較した。また、図7は順序情報に関して、118フレームの信号強度と標準偏差を示す。

色情報に関し、連続刺激中の平均信号強度と標準偏差は、 1.1 ± 0.04 (白黒刺激) 1.1 ± 0.03 (白赤刺激)であった。また、信号強度の経時変化に関してANOVA解析を行った結果、白黒及び白赤刺激における信号応答に有意差はなかった ($p=0.17$)。さらに、白黒刺激ではフレーム番号(x)と信号強度(y)の間には、 $y = 1.1 + 4.1E-4 * x$ ($r^2=0.44$)の関係が、また、白赤刺激では $y = 1.1 + 1.9E-4 * x$ ($r^2=0.39$)の関係があり、刺激中の信号強度の低下傾向は観察されなかった。

色及び順序情報に関して、1回目の白黒と白赤 ($p=0.42$)、2回目の白黒と白赤 ($p=0.58$)、3回目の白黒と白赤 ($p=0.29$)といずれにおいても、信号強度の経時変化に関して有意差は認められなかった。従って、順序情報のみの比較が可能と考えられた。

順序情報に関しても、1~6回目間での信号強度の経時変化に違いはなかった ($p=0.77$)。一方、平均信号強度と標準偏差、及び直線回帰の結果は、1回目 1.1 ± 0.03 、 $y = 1.1 + 1.9E-4 * x$ ($r^2=0.26$)、2回目 1.1 ± 0.08 、 $y = 1.1 + 3.4E-4 * x$ ($r^2=0.23$)、3回目 1.1 ± 0.09 、 $y = 1.1 + 6.49E-5 * x$ ($r^2=0.17$)、4回目 1.1 ± 0.07 、 $y = 1.1 + 2.9E-4 * x$ ($r^2=0.24$)、5回目 1.1 ± 0.07 、 $y = 1.1 + 3.3E-4 * x$ ($r^2=0.18$)、6回目 1.1 ± 0.06 、 $y = 1.1 + 0.001 * x$ ($r^2=0.59$) (すべて $p < 0.0001$) となり、いずれの場合も信号低下は観察されなかった。

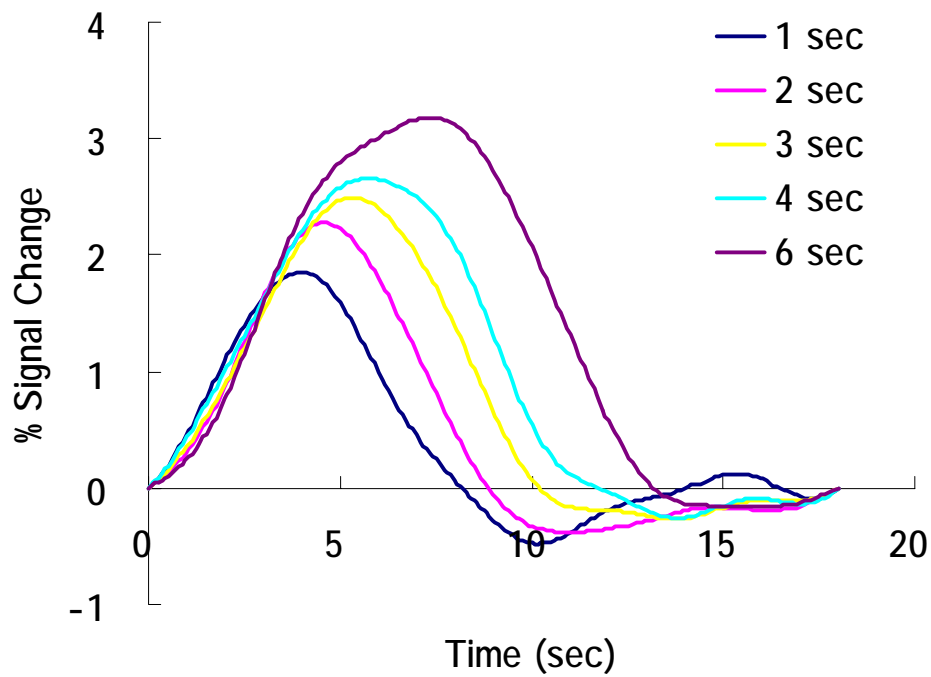


図 1 : 短時間刺激時のタイムコース (n=8)

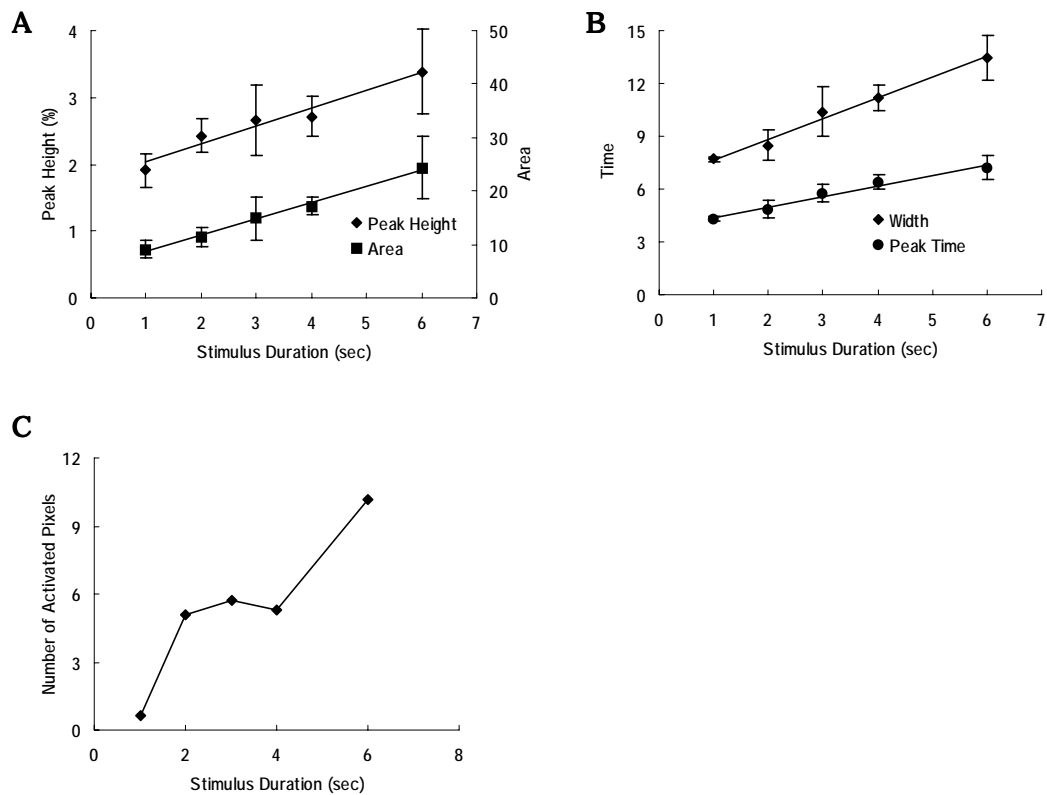


図 2 : 刺激時間 vs.ピーク値及びカーブ面積 (A) 刺激時間 vs.カーブ幅及びピーク時間 (B) 刺激時間 vs.賦活ピクセル数 (C) (n=8)

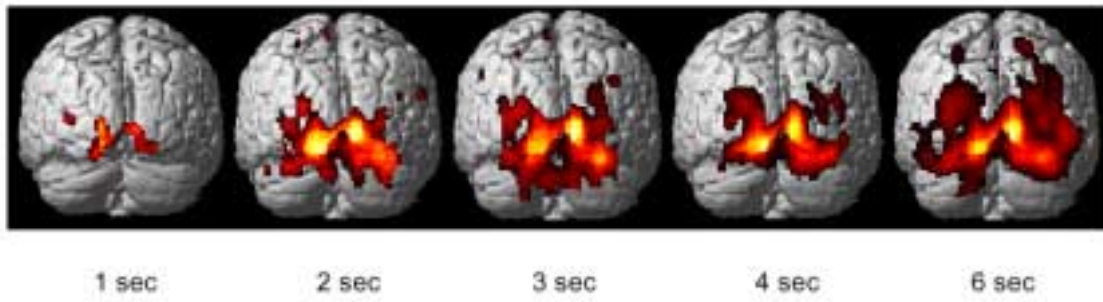


図 3 : グループ解析による賦活画像 (n=8)

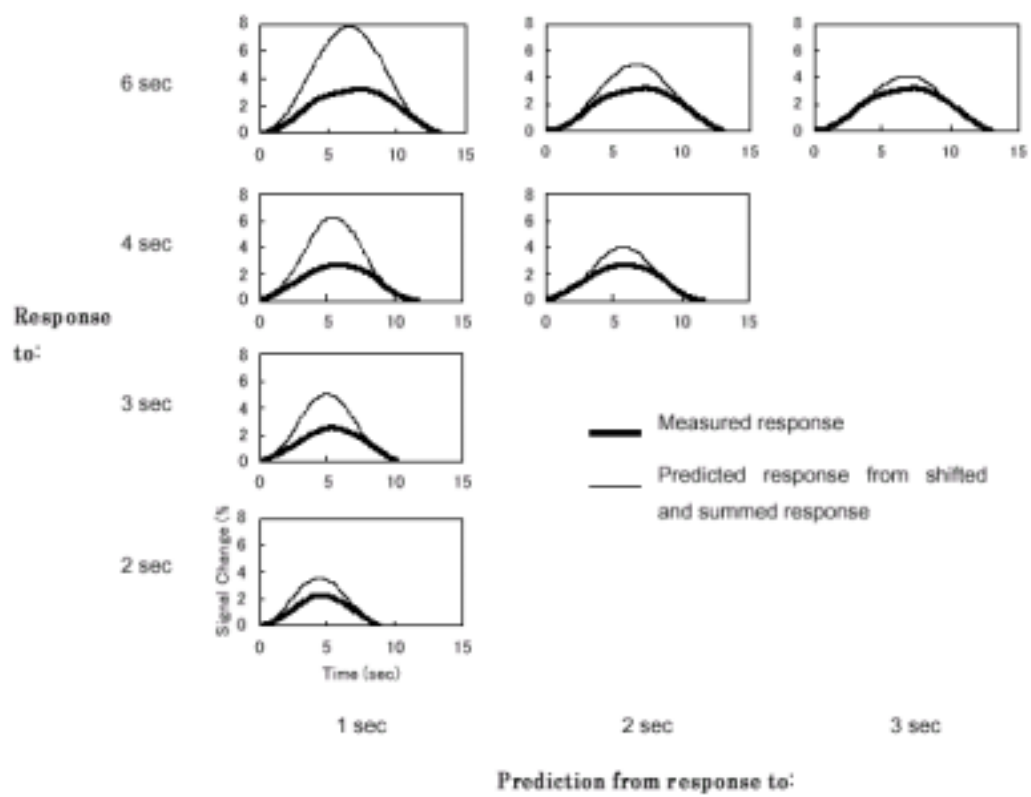


図 4 : 予測応答曲線 vs.実測応答曲線 (n=8)

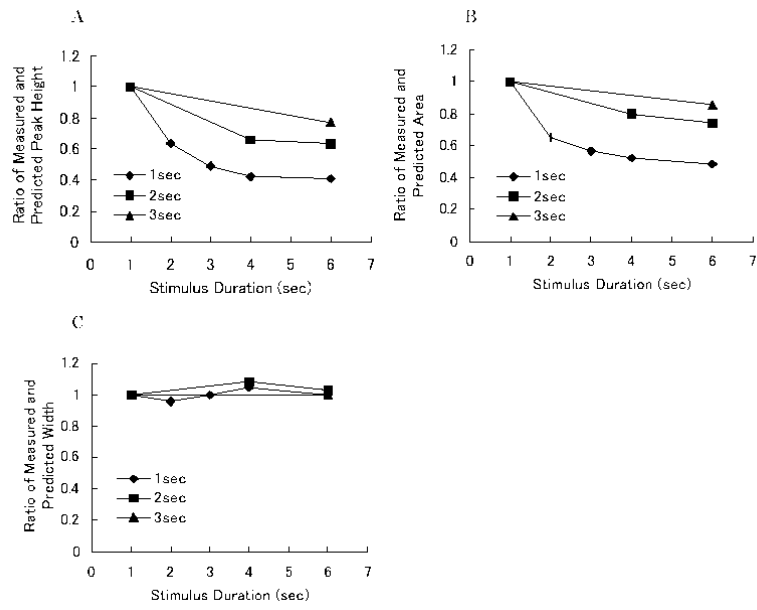


图 5：予測応答曲線 vs. 実測応答曲線 (n=8)

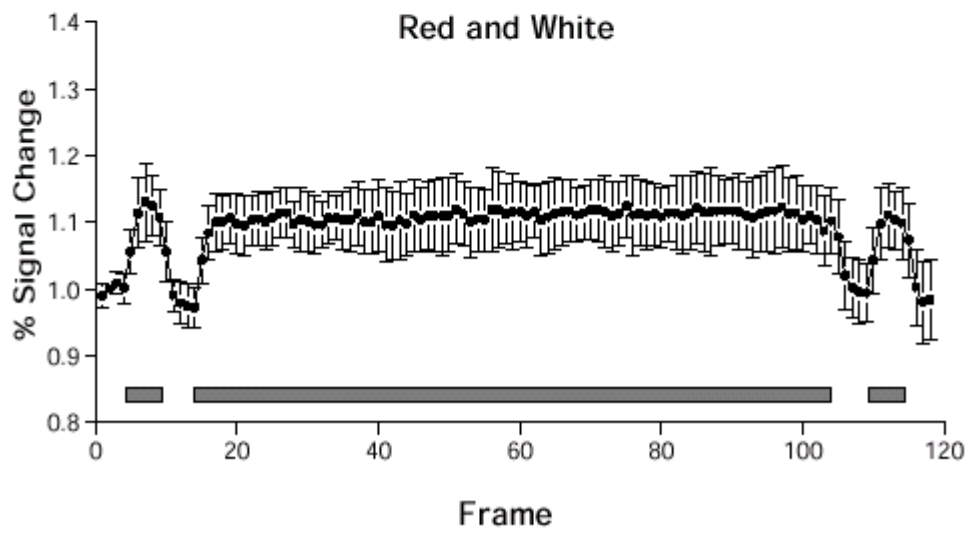
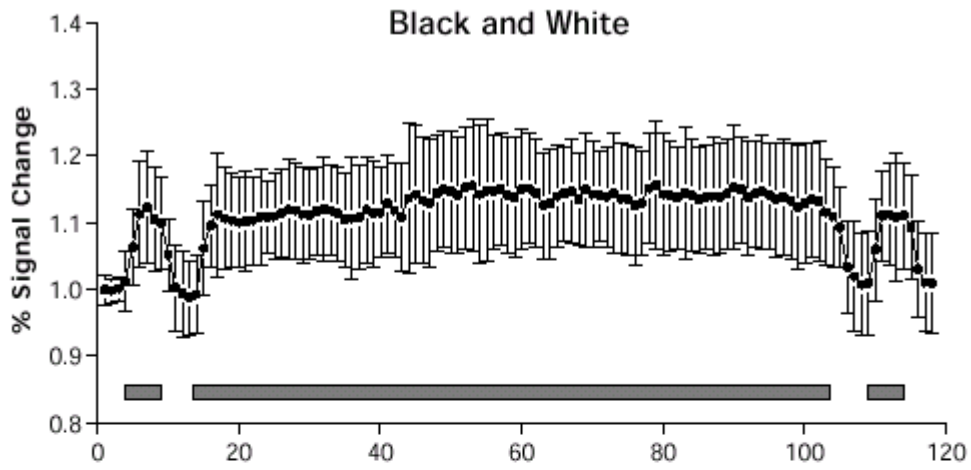
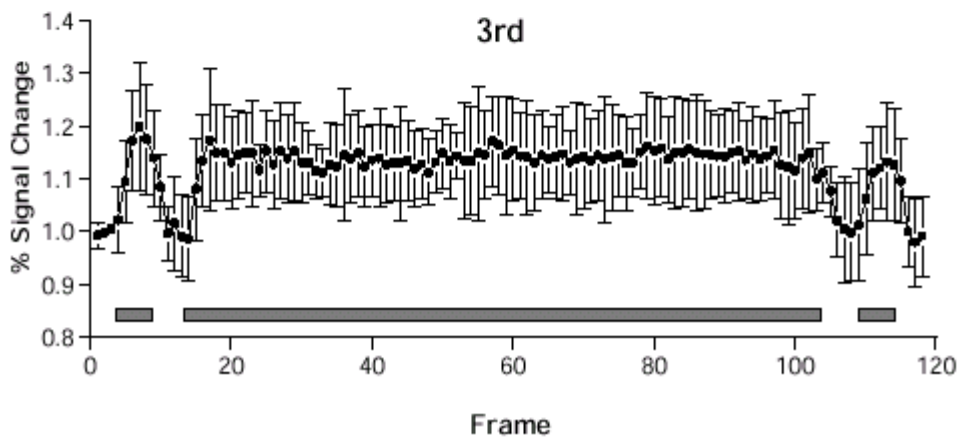
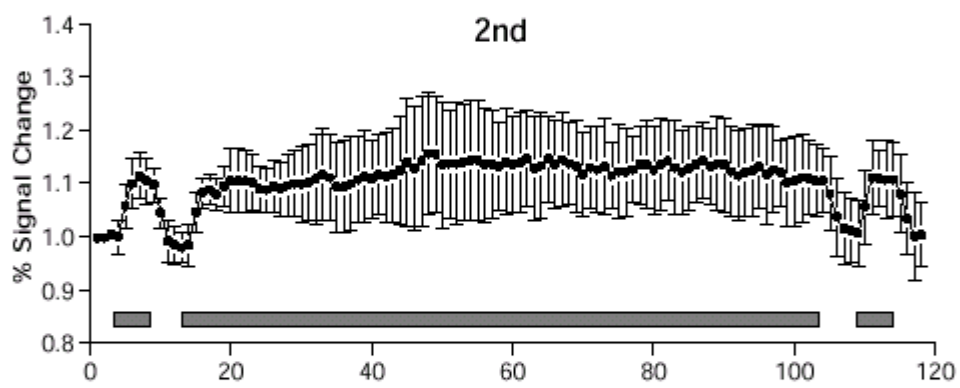
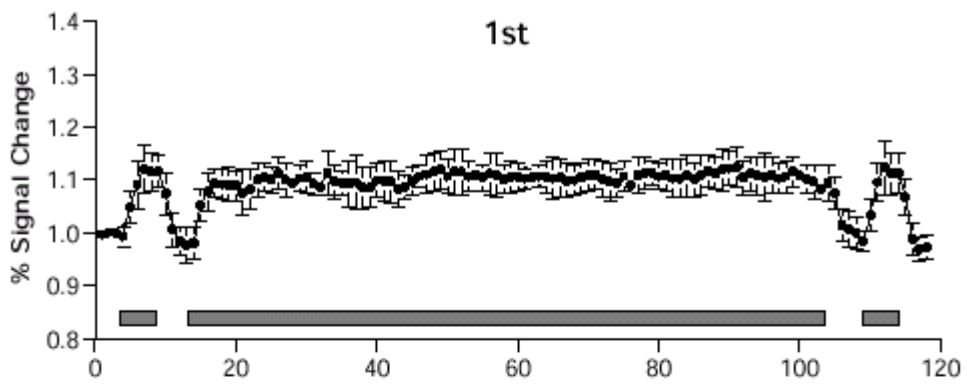


図6：白黒及び白赤チェッカーボード刺激時のタイムコース (n=10)



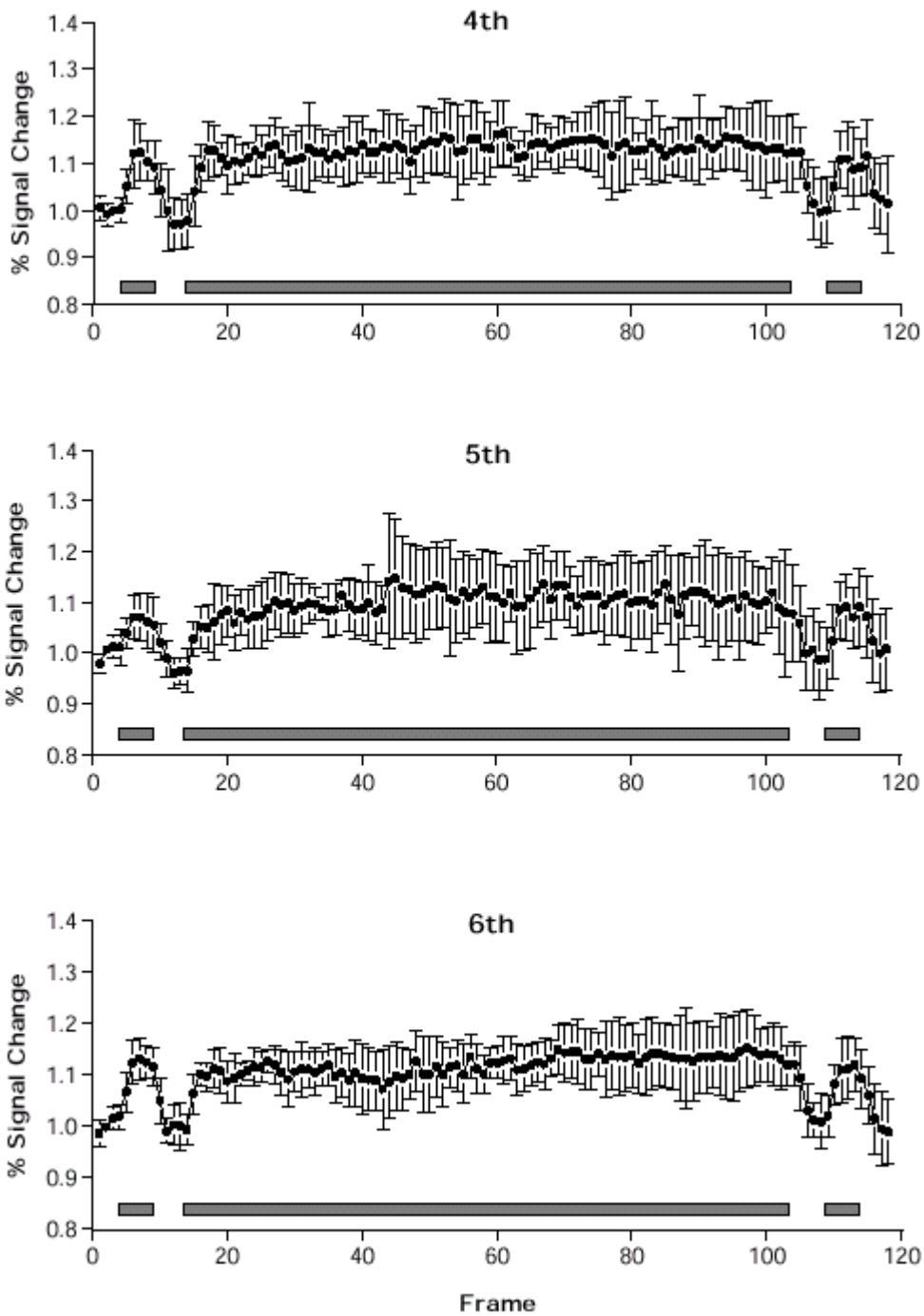


図 7 : データ収集順序 vs. タームコース (n=10)

10 . 考察

本章では 1~6 秒の短時間刺激、及び 270 秒の連続刺激を提示したときの BOLD 信号応答を検討した。短時間刺激に関しては、ピーク値、カーブ面積、カーブ幅、ピー

ク時間は y 軸を通る直線で良好に回帰されたが、賦活ピクセル数は非直線的関係を示した。一方、信号応答特性は明らかに非線形であった。ただし、この非線形性は、刺激時間が延長するにつれ減少し、かつ、長い刺激に対する応答曲線をもとに予測曲線を作成するほど減少した。一方、連続刺激の場合、色の違いによる信号応答に有意差はなく、かつ、刺激中の信号強度の低下傾向も観察されなかった。

短時間刺激における時間応答特性

短時間刺激におけるタイムコースを比較した結果、ピーク値、カーブ面積、カーブ幅、ピーク時間は刺激時間が延長するに従い増加した(図 1)。この結果はこれらの値が刺激時間が延長するにつれ“加算”されたことを示唆している。とりわけ、この効果はカーブの後半部分に顕著にみられた。図 2 で刺激時間と各パラメータ値とを比較した。この結果、賦活ピクセル数を除く 4 つのパラメータは直線によって良好に回帰されたが、この回帰直線は原点を通らず、いずれも y 軸上を通過した。一方、賦活ピクセル数は非直線的に増加した。以上の結果により、ピーク値、面積、カーブ幅、ピーク時間を用いることにより脳賦活の程度を相対的に評価することが可能であるが、賦活ピクセル数に関しては刺激時間とは独立したパラメータであることが示された。

短時間刺激に対する信号応答の検出

事象関連 fMRI は単一事象及び短時間刺激に対する MRI の信号変化をとらえられる画期的な収集方法と考えられている[1]。しかしデータ解析手法に関しては未だ完成されたとはいえない。この収集方法の提唱者である Dale と Buckner は“selective averaging 法” [2] を用いて解析を行い、Boynton [3] や Vazquez [4]によって応用された。他に相互相関係数法を用いる方法[6、10]、参照関数として hemodynamic 応答 (HRF) を仮定する方法などが用いられている[11~13]。しかし我々は未知の応答を測定するに当たり、特定の関数を事前に想定することは好ましくないと考え、フーリエ級数法[11]を用いた。この方法は、得られたデータが周期的なものである限り、参照関数を用いずに統計解析が可能という特徴を持つ。

短時間刺激における信号応答の非線形性

前述のように、短時間刺激に対する BOLD 信号応答の線形性に関して議論が行われている。fMRI 分野では線形性の概念は Boynton ら [3]によって最初に検討された。彼らは BOLD 信号応答が特定時間における局所神経活動の平均値を示すと仮定し、ヒト一次視覚野において線形性の検討を行った。この結果、BOLD 信号応答は線形モデルに合致すると結論した。Dale と Buckner [2]も一次視覚野及び一次運動野で同様な結果を報告した。しかし、その後は非線形であるとの報告が相次ぎ、現在まで議論が続いている。非線形性に関しては、一次視覚野[4]、一次聴覚野[5]、一次感覚運動野[6]で報告されている。

我々の結果は非線形性を支持する。図 4 において、応答特性の線形性を前提として

実測及び予測応答を比較したが、ピーク値とカーブ面積の両方ともに予測応答が実測応答を過大評価した。またこの乖離は、より長い実測応答を用いて予測を行うことにより、より小さなものとなった。この結果は、一定時間刺激を加えたとき、時間の推移とともにその応答特性は変化すること、かつ、刺激開始直後の応答が非線形性に強く関係することを示唆している。

後述する第4章の結果及び一次視覚野と一次運動野の血流及び BOLD 信号応答の結果をもとにモデル考察を行った報告[14]を考えあわせると、刺激開始直後の神経活動量の一時的な増加が非線形性の原因になっている可能性が推測される。また、この神経活動量の違いの原因は、視覚生理学的にも説明可能と考える。すなわち、M 及び P 細胞は特定の刺激に対して異なる感受性を有し(特定の刺激はいずれかの細胞をより選択的に刺激する) かつ、両細胞の時間応答特性は異なることがわかっている(第1章参照)。具体的には、白黒反転チェッカーボード・パターン刺激は M 細胞系をより選択的に刺激していると考えられ、この M 細胞系は刺激開始直後に一過性の高い応答を示すという時間的特性を持つ[15]。従って、主としてこの M 細胞系の時間応答特性がヒト一次視覚野における BOLD 信号の非線形性を生じる原因になったものと推測される。

連続刺激応答とエネルギー代謝との関係

安静時に、局所の脳血流量、脳血液量、酸素摂取率、酸素代謝量、糖代謝量がカップリング関係にあり、かつ、好気性糖代謝を行っていることについては、ほぼ異論はないと思われる。ところが、神経興奮が生じたときに、これらの関係がどう変化するかについては、未だに議論の一致をみていない。

Fox らは PET を用いた体性感覚野及び一次視覚野における賦活検査において、脳血流量とブドウ糖代謝量は平均 30~50 %程度増加したにもかかわらず、酸素代謝量は 5 %程度の増加にとどまったとの報告を行った[16、17]。彼らは、この脳賦活時のブドウ糖代謝量と酸素代謝量との乖離現象に関して、好気性糖代謝が嫌気性糖代謝に変化したためと解釈した。MRS 測定の結果、刺激直後に乳酸濃度が上昇したという Prichard らの報告[18]も彼らの解釈を支持している。さらに、後述する Frahm らの説ように時間的要因を考慮し、酸素代謝メカニズムの再カップリングを主張するものや、Pellerin らのように神経細胞と星状細胞が酸素代謝にはたす役割の違いを強調し、賦活時には星状細胞を中心として解糖系が活発になるという説[19]なども含まれる。

この現象に対し、近年 Buxton らが有力に主張している仮説として、酸素代謝量の比較的小さな増加を担保するため必然的に過大な血流量変化が生じるとする解釈[20]がある。この説は、脳血流量の増加は酸素摂取率の低下を招くというモデル解析結果をその根拠にしている。すなわち、脳血流量と脳酸素代謝量の乖離は見かけ上のものであり、実は、両者はカップリングしているとする。この議論は現在も続いており未だ結論がでていない状況である。

連続刺激応答における信号低下の有無に関する生理学的解釈

一方、刺激時間を延長した場合に、この乖離状態がそのまま継続するのか、あるいは、安静時と同様のカップリング状態に復帰するかに関しては、異なる報告がされている。Frahm らは BOLD 信号とプロトン MRS を用いた一次視覚野における 4~6 分間の連続フリッカー刺激実験で、刺激開始直後に BOLD 信号が一時的に上昇したものの、その後急速に低下し、3 分程度でベースラインへ戻ったと報告した。他方、乳酸濃度は刺激開始 2 分半でピークとなり、その後減少したとする[21]。彼らは、この結果を長時間続いた乖離状態による“酸素負債”を代償するため酸素代謝量が漸増し、結果的に BOLD 信号の減少につながったと解釈した。一方、Bandettini らによれば、明らかな“慣れ”(habituation)による影響を除けば、白黒チェッカーボードを用いた 20 分間の刺激中 flow-weighted (T1-weighted) 信号と BOLD 信号の両方とも上昇したままであったとする[22、23]。

もし、信号低下が刺激の種類に依存した habituation もしくは“疲労”(fatigue)に起因するものであれば、同時に神経活動自体の低下を引き起こし、従って、脳血流の低下を招くはずである。他方、脳血流は低下せず、BOLD 信号のみが低下するのであれば、酸素代謝量の増加が原因と解釈される。Frahm、Bandettini らのグループとも刺激中の局所脳血流に関して低下はなかった[23、24]としている。従って、少なくとも両データからは habituation 及び fatigue の影響は否定されることになる。

今回、我々は白黒及び白赤のチェッカーボードを用いて、270 秒連続刺激中の BOLD 信号の時間変化を観察したが、その結果は、Bandettini らの報告を支持する。すなわち、信号強度は刺激中ほぼプラトーであり、低下傾向は観察されなかった。また、この結果は、色及び順序の違いに依存しなかった。これらの結果は、賦活された領域の酸素摂取率及び酸素代謝量は刺激中変化しなかったことを示唆する。

連続刺激応答における色・順序による違い

白黒刺激とともに白赤刺激を用いた理由は、異なる波長に対する時間応答特性を比較するためである。言い換えれば、一次視覚野内で色感受性の異なる細胞群を選択的に賦活することにより、信号強度の経時変化に違いがあるかを比較することが目的であった。結果として、信号強度の経時変化に関しては、両者に有意差はなかった。すなわち、少なくとも 4 分程度の連続した刺激下では、一次視覚野における赤色及び黒色選択性細胞群に関して時間応答特性に違いがないことが示唆された。

同時に、一次視覚野に至る伝導系を構成する網膜、外側膝状体等の器官、組織を含めても、信号低下という現象で観察される限りにおいての habituation 及び fatigue はないことも示唆された。ただし、2~6 回目のタイムコースにおける信号強度のばらつきは 1 回目と比較し、きわめて顕著であった。すなわち、順序要因による信号強度の有意な変動は認められないが、S.D.が増大する結果となった。推測される生理学的要因は、attention の低下、あるいは fatigue 等があるが、これを特定することはできなかった。ただし、S.D.の増大という現象は、刺激実験におけるデータ精度評価の指

標になる可能性があると思われた。

12 . 参考文献

- [1] Rosen BR, Buckner RL and Dale AM (1998) Event-related functional MRI: past, present, and future. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 773-780
- [2] Dale AM and Buckner RL (1997) Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI. *Hum. Brain. Mapp.* **5**, 329-340
- [3] Boynton GM, Engel SA, Glover GH and Heeger DJ (1996) Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *J. Neurosci.* **16**, 4207-4221
- [4] Vazquez AL and Noll DC (1998) Nonlinear aspects of the BOLD response in functional MRI. *Neuroimage* **7**, 108-118
- [5] Robson MD, Dorosz JL and Gore JC (1998) Measurements of the temporal fMRI response of the human auditory cortex to trains of tones. *Neuroimage* **7**, 185-198
- [6] Glover GH (1999) Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI. *Neuroimage* **9**, 416-429
- [7] Holmes A, Poline JB and Friston KJ. (1997) Characterising brain images with the general linear model. *Human Brain Function*, pp 59-84, edited by Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC, Academic Press.
- [8] Poline JB, Holmes A, Worsley K and Friston KJ. (1997) Making statistical inferences. *Human Brain Function*, pp 85-106, edited by Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC, Academic Press.
- [9] Strupp JP (1996) Stimulate: A GUI based fMRI analysis software package. *Neuroimage* **3**, abstract p607
- [10] Krüger G, Fransson P, Merboldt K-D and Frahm J (1999) Does stimulus quality affect the physiologic MRI responses to brief visual activation? *Neuroreport* **10**, 1277-1281
- [11] Josephs O, Turner R and Friston KJ (1997) Event-related fMRI. *Hum. Brain Mapp.* **5**, 243-248
- [12] Menon V, Ford JM, Lim KO, Glover GH and Pfefferbaum A (1997) Combined event-related fMRI and EEG evidence for temporal-parietal cortex activation during target detection. *Neuroreport* **8**, 3029-3037.
- [13] Büchel C, Morris J, Dolan RJ and Friston KJ (1998) Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Neuron* **20**, 947-957
- [14] Miller KL, Luh WM, Liu TT, Martinez A, Obata T, Wong EC, Frank LR and

- Buxton RB (2000) Characterizing the dynamic perfusion response to stimuli of short duration. Proc of the 8th Annual Meeting of ISMRM, abstract p500
- [15] Schiller PH and Logothetis NK (1990) The color-opponent and broad-band channels of the primate visual system. Trends Neurosci. **13**, 392-398
- [16] Fox PT and Raichle ME (1986) Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **83**, 1140-1144
- [17] Fox PT, Raichle ME, Mintun MA and Dence C (1988) Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. Science **241**, 462-464
- [18] Prichard J, Rothman D, Novotny E, Petroff O, Kuwabara T, Avison M, Howseman A, Hanstock C and Shulman R (1991) Lactate rise detected by ¹H NMR in human visual cortex during physiologic stimulation. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A **88**, 5829-31
- [19] Pellerin L and Magistretti PJ (1994) Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A **91**, 10625-10629
- [20] Buxton RB and Frank LR (1997) A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neuronal stimulation. J. Cereb. Blood Flow Metab. **17**, 64-72
- [21] Frahm J, Krüger G, Merboldt K-D and Kleinschmidt A (1996) Dynamic uncoupling and recoupling of perfusion and oxidative metabolism during focal brain activation in man. Magn. Reson. Med. **35**, 143-148
- [22] Bandettini PA, Davis TL, Kwong KK, Fox PT, Jiang A, Baker JR, Belliveau JW, Weisskoff RM and Rosen BR (1995) FMRI and PET demonstrate sustained blood oxygenation and flow enhancement during extended visual stimulation durations. Proceedings of the Society of Magnetic Resonance in Medicine 3rd meeting, abstract p453
- [23] Bandettini PA, Kwong KK, Wong EC, Tootell RB and Rosen BR (1996) Direct R2* measurements and flow insensitive T2*-weighted studies indicate a sustained elevation of blood oxygenation during long term activation. Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine 4th meeting, abstract p1883
- [24] Krüger G, Kleinschmidt A and Frahm J (1996) Dynamic MRI sensitized to cerebral blood oxygenation and flow during sustained activation of human visual cortex. Magn. Reson. Med. **35**, 797-800

13-1 . 原著論文 :

[1] 柏倉健一、柏倉明美、藤田英明、B.A.Ardekani、J.B.Kershaw、松浦哲也、関千江、菅野巖 : 「連続した視覚刺激下での BOLD 信号の時間応答 - 刺激色及び刺激順序による比較」、日本磁気共鳴医学会雑誌 Vol.18, No4, 227-234, 1998

13-2 . 総説など : なし

13-3 . 国際学会発表 :

[1] K. Kashikura, A. Kashikura, H. Fujita, B.A. Ardekani, J.B. Kershaw, T. Matsuura, C. Seki, I. Kanno: TIME RESPONSE OF FMRI BOLD SIGNAL DURING SUSTAINED VISUAL STIMULATION : COMPARISON BETWEEN COLORS AND ORDERS. 28th Annual Meeting Society for Neuroscience, Los Angeles, USA, Nov 7-12, 1998

[2] K. Kashikura, A. Kashikura, H. Fujita, B.A. Ardekani, J.B. Kershaw, T. Matsuura, C. Seki, I. Kanno: Neuronal Response in Prolonged Visual Stimulation - Comparison between Black and Red Checkerboards. HBM98, Fourth International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Montreal, Canada. Jun 7-12, 1998

13-4 . 国内学会発表 :

[1] 柏倉健一、柏倉明美、豊嶋英仁 : 「連続した視覚刺激下での BOLD 信号の変化」、日本放射線技術学会総会、1998 年 4 月 8-11 日、神戸

14 . The BOLD signal response to short and sustained visual stimulation in human V1

15 . Akita Research Institute of Brain and Blood Vessels

16 . Kenichi Kashikura (JST Akita)

17 . Xiaojing Zhang (JST Akita)

Jeff Kershaw (JST Akita)

Akemi Kashikura (JST Akita)

Iwao Kanno (Akita Research Institute of Brain and Blood Vessels)

18 . 1996-2000

19 . Abstract

The temporal characteristics of blood oxygenation level-dependent (BOLD) responses to brief visual stimulation of the human primary visual cortex (V1) were investigated using an event-related functional magnetic resonance

imaging (ER-fMRI) technique. The magnitude and extent of the BOLD response were examined by changing the stimulus duration of a reversing checkerboard between 1 to 6 secs. In addition, the relationship between measured and predicted BOLD responses was evaluated. Results show that the peak height and the area above the baseline increased linearly as a function of stimulus duration. However, this relationship was not consistent with a linear system. It was also shown that the nonlinearity diminished as stimulus duration increased, indicating that the cause appears in the early part of the response. It is therefore possible that the nonlinearity is directly linked to the neural activity itself.