

9136 ポジトロンCTによる大脳味覚高次投射野の機能解明の研究

福田 寛(東北大学)

1. 研究目的

本研究では、ポジトロン断層装置(PET)による脳血流画像と核磁気共鳴断層装置(MRI)による脳形態画像を用いて、従来病態生理学的な手法でしか推定することができなかったヒトの大脳味覚高次投射野を解明する事を目的とした。

2. 研究方法

味覚刺激による大脳味覚高次投射野の解明のため、正常ボランティア5例を対象として、 $^{15}\text{O}-\text{CO}_2$ 持続吸入法で安静臥床閉眼、口腔内舌上にチューブを固定して、左手にスイッチボタンを持った状態で、吸入開始7分後よりPET画像を得た。

コントロール状態としては15秒に1回の頻度で室温の水0.2mlを口腔内に挿入固定したチューブより注入し、注入される毎に2回に1回の割合でボタンを押させ、10分間約40回の水注入の間に5分スキンを2回施行した。

次に味覚刺激状態としては、10%食塩水と水をランダムに与え食塩水の場合だけボタンを押させ、味覚弁別に注意を集中させ、5分スキンを1回行った。

さらに、低濃度の食塩水(0.18%)を用いて、同様の方法で画像データを測定し、食塩味覚弁別により一層注意を集中させた状態について検討をくわえた。

刺激状態とコントロール状態のスキンの差分画像を作製し、予め計算しておいたコントロール状態での2スキン間のピクセル値の差の標準偏差の1.96倍に相当するカウント以上のカウントを有するピクセルを、有意に変化した部位として抽出した。

3. 研究結果

5例の10%食塩水刺激による血流変化部位を検討した。左島皮質は5例とも、左視床、右頭頂皮質は5例中4例において血流増加が認められた。左右を考慮しなければ、島皮質、視床は5例とも、海馬傍回、頭頂皮質は5例中4例において変化していた。

味覚弁別に重点を置いた低濃度食塩水(0.18%)刺激による血流変化部位の検討では、右前帯状回は5例とも、左前帯状回、右視床、右左海馬傍回は5例中4例において血流増加が認められた。左右を考慮しなければ、前帯状回、視床は5例とも、海馬傍回、前頭頂弁蓋部は5例中4例において血流増加を認めた。

味覚刺激という観点から両者を一緒にして、左右を考慮しないと、比較的共通に変化している部位としては、視床、島皮質、海馬傍回、前帯状回が挙げられた。

4. 考察

本研究によりヒトの大脳味覚関連領野としての可能性を有する部位が抽出された。解剖学的に味覚の高次投射野と考えられる視床および視床後内側腹側核から三次ニューロンの投射部位である頭頂弁蓋、島皮質縁味覚野付近と考えられる皮質領域の血流増加とともに、特に味覚弁別に重点をおいたタスクで、大脳辺縁系、なかでも帯状回、海馬傍回の血流増加の可能性も示唆される研究結果が得られた。

本研究では、左右差を問題にしないで味覚関連領野として可能性のある部位を抽出した。しかし、タスクコントロールを十分に行っても、味覚弁別という連合野機能には左右差がある可能性は否定できない。

9136 ポジトロンCTによる大脳味覚高次投射野の機能解明の研究

福田 寛(東北大学)

1. 研究目的

味覚の研究は末端味覚受容器での味覚の刺激受容過程や、末梢味覚神経レベルでの味覚情報伝達機構の解明が中心であるが、ラット、ウサギ、ネコなどでは中継核についての研究もみられる。しかしヒトでは病態生理学的研究を別にすると研究手段がほとんどなく、わずかに味覚刺激と脳誘発電位についての研究が報告されている程度である。

ところで近年、医学の領域においてはX線コンピュータトモグラフィー（X-CT）の出現以来、生きたヒトの脳の形態学的観察が可能になり、最近では核磁気共鳴断層装置（MRI）によりもっと微細な脳の解剖学的構造が手にとるようにわかるようになってきている。しかし、脳の機能は形態の変化よりはるかに微妙である。

従来、生きたヒトの脳機能の変化を空間的位置の同定をしながら知る手段としては、ゼノン吸入法による脳血流測定法やシングルフォトン断層法（SPECT）がある。

最近、これら通常の核医学的手法よりはるかに有効なポジトロン断層法が出現し、これを利用すれば、脳の機能のわずかな変化も脳血流の変化や脳グルコース代謝の変化として画像化することが可能である。

ポジトロン断層法の特徴はサイクロトロンにより生産されるポジトロン放出核種を直ちに薬剤に標識してヒトに投与し、ポジトロン断層装置（PET）により脳の定量的代謝画像を得るという点にある。代表的な標識薬剤としては ^{18}F -デオキシグルコース、 ^{11}C -メチオニン、 ^{15}O -二酸化炭素、 ^{15}O -水などの生理的物質に超短寿命ポジトロン核種を標識したものである。

本研究では、刺激による脳機能の変化はPETにより、そして解剖学的部位同定はMRIを用いて、従来病態生理学的な手法でしか推定することができなかったヒトの大脳味覚高次投射野の解明を目的とした。

2. 研究方法

2.1 被検者

男性健常人ボランティア全例右利きを対象とし、東北大学放射性同位元素を用いた臨床研究委員会の指針にのっとり、研究の目的、方法、検査の安全性、予想される危険性（被曝等）を十分に説明し、同意を得たうえでPETおよびMRIを行った。

2.2 使用装置

東北大学サイクロtronラジオアイソトープセンターに設置されているCTI社製931/04型PET装置を使用した。本装置は体軸方向に約6cmの視野を有し、同時に7断面の横断層像を得ることができ、空間分解能は6.5mmである。撮像はOrbito-Mental line(OM-line)48mmを中心として施行された。

MRIは西ドイツルカー社製0.14T常電導装置を用い、PETで得られたOMラインに平行な断面と同一の断面を撮像した。

2.3 脳血流測定方法

$^{15}\text{O}-\text{CO}_2$ （半減期123秒）をマスクを用いて持続的に吸入させ、平衡状態に達した約7分後よりコントロール状態、刺激状態の画像をPETにて測定した。得られた画像と血液放射能測定値より計算によって脳局所血流量絶対値が得られるが、本研究では血流の相対的変化部位の抽出のみで十分であり、計算前の脳内放射能分布で構成された画像でも大小関係は保存されているので、侵襲的な動脈採血は行わなかった。

2.4 視覚刺激による脳の応答

PETによる大脳味覚高次投射野の機能解明の研究では、まず最初に応答が既知の視覚刺激をつかって、脳の血流変化部位が $^{15}\text{O}-\text{CO}_2$ 持続吸入法によるPETで検出可能か否かを検討した。

正常ボランティアを対象として、 $^{15}\text{O}-\text{CO}_2$ 持続吸入法で7分後より、コントロール状態として安静閉眼時の画像を2分毎に4スキャン、そして刺激状態として開眼時の画像を2分毎に4スキャン施行し、画像処理により一次視覚野の変化が抽出できるか否かを検討した。

2.5 味覚刺激による大脳味覚高次投射野の解明のためのタスク

正常ボランティア5例を対象として、 $^{15}\text{O}-\text{CO}_2$ 持続吸入法で安静臥床閉眼、口腔内舌上にチューブを固定して、左手にスイッチボタンを持った状態で、吸入開始7分後よりPET画像を得た。

コントロール状態としては、15秒に1回の頻度で室温の水0.2mlを口腔内に挿入固定したチューブより注入し、注入される毎に2回に1回の割合でボタンを押させ、10分間約40回の水注入の間に5分スキャンを2回施行した。

次に味覚刺激状態としては、10%食塩水と水を矩形乱数表より、食塩水の確率を70%となる様に与えて、食塩水の場合だけボタンを押させ、味覚弁別に注意を集中させ、5分スキャンを1回施行した。

さらに、低濃度の食塩水（0.18%）を用いて、矩形乱数表より、食塩水の確率を50%に設定して同様の方法で画像データを測定し、食塩味覚弁別により一層注意を集中させた状態について検討をくわえた。

以上により得られたPET画像より、画像演算で共通の脳の血流変化部位を抽出した。

2.6 画像処理解析方法

刺激による脳血流変化部位を抽出するには、一般の核医学で用いられている関心領域を設定する手法では、はじめから特定部位の変化を予想しなければならず、ヒトの脳味覚投射野の解明という未知の研究には適当ではない。

そこで本研究では、基本的には以下の方法で解析した。

- 1) コントロール状態の2スキャンの差の画像を作製し、その差分画像のカウンターの平均と標準偏差（SD）を求めた。
- 2) 刺激状態とコントロール状態の差の画像を求め、コントロール状態の差分画像の標準偏差の1.96倍に相当するカウント以上のカウントを有する部位を刺激により変化した可能性のある部位とした。
- 3) その抽出された部位を含む5×5ピクセルの関心領域（約1cm²）を設定して、抽出された部位がコントロール状態と比較して刺激により変化したカウントの割合を求める。
- 4) 頭蓋内に格子状に5×5ピクセルの関心領域を設定して、2回測定したコントロール画像より、コントロール状態での脳血流の変化の割合の分布を調べる。
- 5) 3) で得られた値を4) で調べた分布と比較して有意なものについて、MRIの画像より部位の同定を行う。

具体的には、S/Nの悪いPETの画像を視覚的に変化部位がわかりやすくなるように、9ポイントスムージングを施した後、上述の処理を行った。

抽出された変化部位は同じ断面の個々人のMRIにPET上のXY座標を変換して解剖学的部位の同定を行った。

3. 研究結果

3.1 視覚刺激による脳血流変化部位の抽出

Fig. -1 に安静臥床閉眼時および開眼時のPET画像と差の画像さらにPET画像に変化部位を重ねたものを例示した。開眼により脳は様々な活動をすると考えられるが、少なくとも視覚刺激により変化すると予想される部位である Primary Visual Cortex の血流変化は本法により抽出されていることが確認された。

3.2 味覚刺激による脳血流変化部位の抽出

Fig. -2 にコントロール状態および味覚刺激状態のPET画像と差の画像、さらにPET画像に変化部位を重ねた画像を例示した。刺激前後の画像に大きな違いは認められないが、差の画像では変化部位が明瞭になり、変化部位を刺激後の画像に重ねると一層はっきりする。視床、島皮質、弁蓋部、帯状回付近や海馬傍回の血流変化が認められる。

Table-1 に食塩水刺激による血流変化部位の解剖学的位置の一覧表を示した。10%食塩水刺激では左島皮質は5例とも、左視床、右頭頂皮質は5例中4例において血流増加が認められた。左右を考慮しなければ、島皮質、視床は5例とも、海馬傍回、頭頂皮質は5例中4例において変化していた。また、弁別の正答率は98%であった。

味覚弁別に重点を置いた低濃度食塩水（0.18%）刺激では、右前帯状回は5例とも、左前帯状回、右視床、右左海馬傍回は5例中4例において血流増加が認められた。左右を考慮しなければ、前帯状回、視床は5例とも、海馬傍回、前頭頭頂弁蓋部は5例中4例において血流増加を認めた。また、味覚弁別の正答率は89%であった。

味覚刺激という観点から左右を考慮しないと、比較的共通に変化している部位としては、視床、島皮質、海馬傍回、前帯状回である。

Table-2 にコントロール状態での脳血流の変化の標準偏差（SD）と抽出された部位の変化を比較した。抽出された部位は、10%食塩水刺激および0.18%食塩水刺激ともに、平均2.7SD安静状態の標準偏差より離れた値を示し有意と考えられた。

Fig.-3 に抽出された変化部位を1人のMRI画像に重ねて表示した。視床をはじめとして解剖学的味覚関連領域野に血流変化部位が集中していることがわかる。

4. 考察

本研究によりヒトの脳味覚関連領域野の可能性を有する部位が抽出された。解剖学的に味覚の高次投射野と考えられる視床および視床後内側腹側核から三次ニューロンの投射部位である頭頂弁蓋、島皮質縁味覚野付近と考えられる皮質領域の血流増加とともに、特に味覚弁別に重点をおいたタスクで、大脳辺縁系、なかでも帯状回、海馬傍回の血流増加の可能性も示唆される研究結果が得られた。

方法論的な問題点としては、タスクが洗練されていなかった可能性が考えられる。たとえば、食塩水を注入する舌上においたチューブの位置が一定していなかったことなどは、得られた結果に影響している可能性が考えられる。本研究では左右差を問題にしないで味覚関連領域野として可能性のある部位を抽出した。しかし、タスクコントロールを十分に行っても、味覚弁別という高次の連合野機能には左右差がある可能性は否定できない。

5. 今後の課題

本研究により初歩的にはあるが、はじめてヒトの脳味覚関連領域野の候補がしぼられた。次には例数を増やし、より正確に脳味覚関連領域野を特定することが必要である。そして、タスクをより洗練することにより検出された領域野の機能分類を目指すことが今後の課題と考えられる。

またPETによる研究では、時間分解能が悪いという欠点があるが、 $^{15}\text{O}-\text{CO}_2$ 持続吸入法の特徴をいかして、2分程度の単位で動的にとらえ、味覚の閾値変化と大脳高次投射野応答との関連を捉える試みも必要である。

上記研究により味覚関連領域野が同定された後、初めて正常な状態での局所脳糖代謝率や局所脳血流量、局所脳酸素消費率などの絶対値による各領域野の評価が可能となる。そして脳機能が低下した病的状態、たとえば血清電解質バランスの変化などと脳機能の関連へと研究を伸展させていきたい。

Fig.1-1

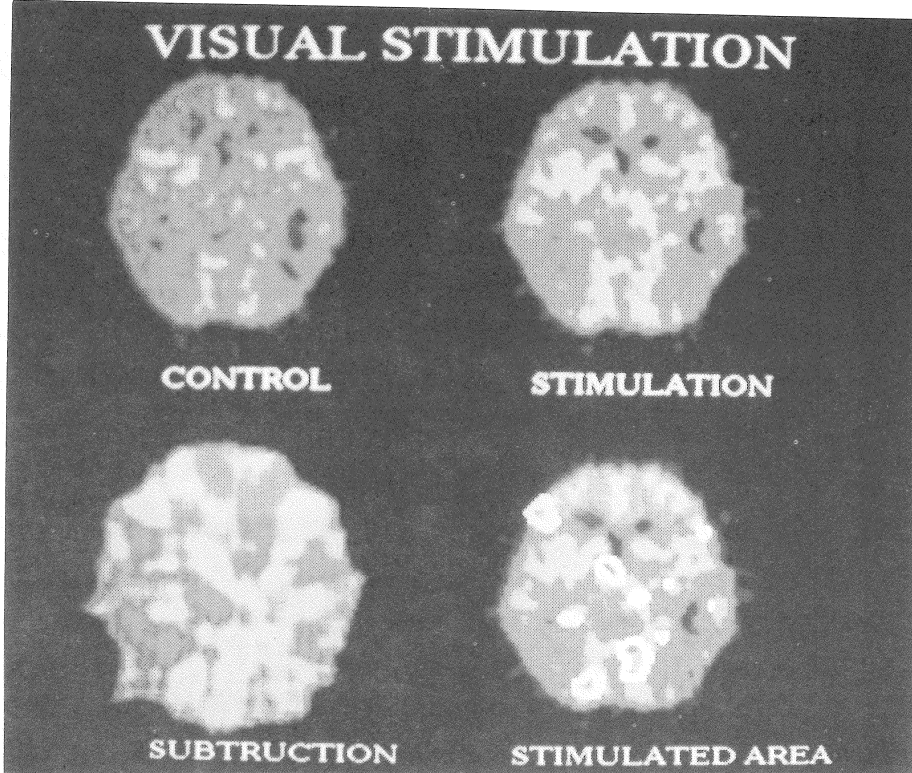


Fig.1-2

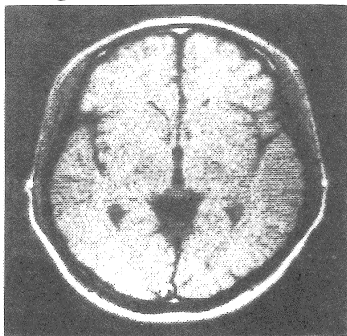


Fig.1-1

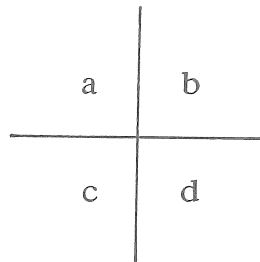


Fig. 1. The regions of CBF changes by the visual stimulation.

Fig.1-1 a. shows the PET image of a subject with the eyes closed. Fig.1-1 b. is that with the eyes open. Fig.1-1 c. is the subtraction of these two images. Fig.1-1 d. reveals the areas which were extracted by this subtraction and supermposed on Fig. 1-1 b.

Fig.1-2 shows the MRI of the corresponding slice.

There were several activated areas with eye opening. Note that we extracted the activation of the primary visual cortex.

Fig.2-1

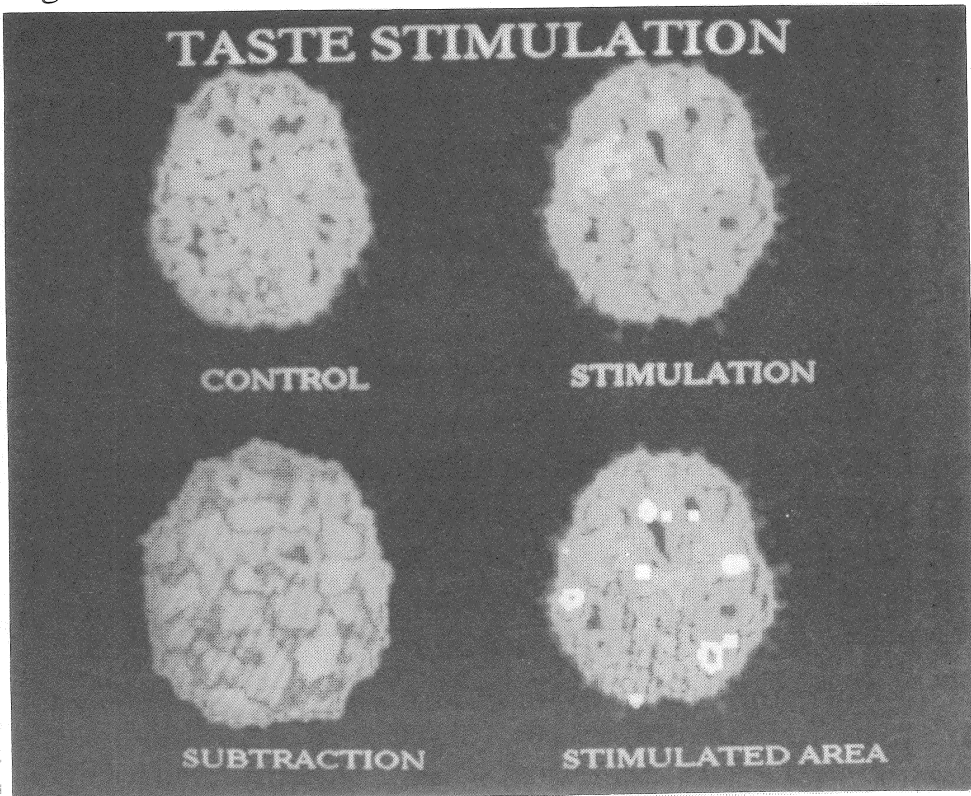


Fig.2-2

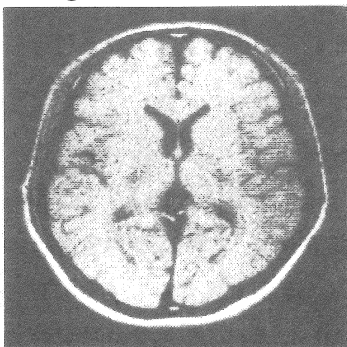


Fig.2-1

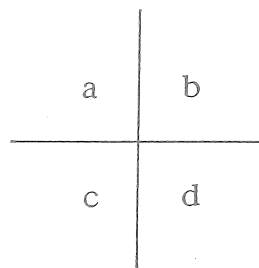


Fig. 2. The regions of CBF changes by the taste stimulation.

See the legend of Fig.1-1 and 1-2.

We found increased CBF in the right thalamus, the anterior cingulate gyrus, and the operculum during the stimulation with saline of lower concentration.

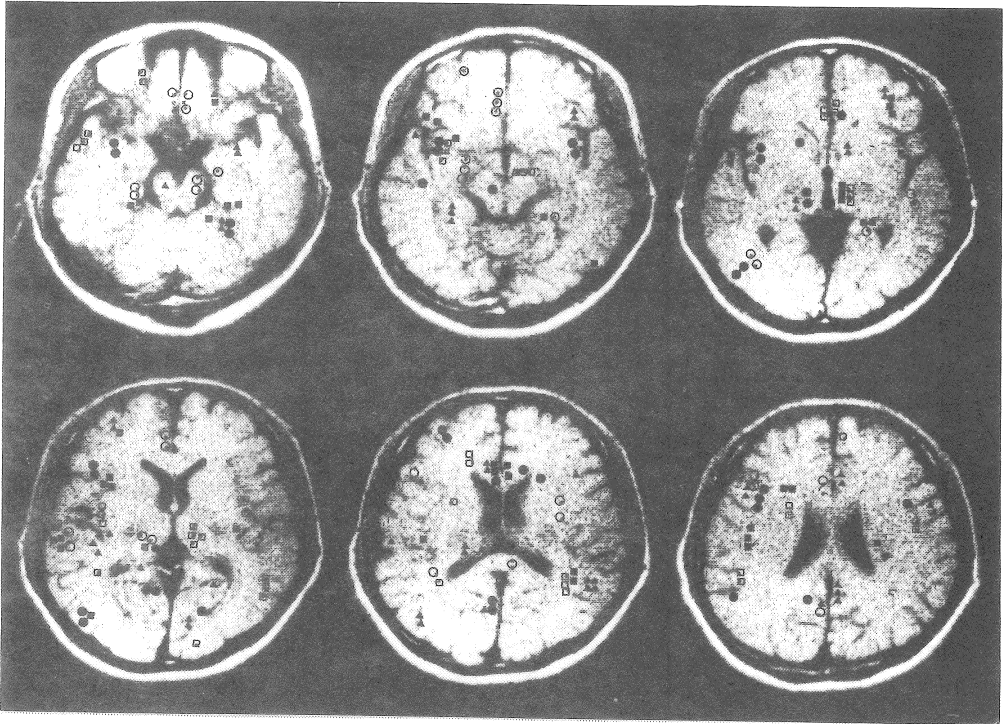


Fig. 3. The regions of CBF changes by the gustatory discrimination task.

The regions which had changed CBF in all subjects were superimposed to the MRI of one subject. The changes were found relatively commonly in the gustatory related areas such as the insula and the thalamus.

Tab.1. The regions of increased CBF by the stimulation of 0.18% saline(left) and 10% saline(right).

P : Pons Am : Amygdala CH : Caudate Head CC : Calcarine cortex

Subject	Task 1 (0.18% Saline)					Task 2 (10% Saline)				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Anatomical Area										
Superior Frontal Gyrus										
Left										○
Right						○	○			○
Middle Frontal Gyrus										
Left	○					○				
Right	○			○		○	○	○		
Inferior Frontal Gyrus										
Left			○			○			○	
Right			○	○		○		○	○	
Anterior Cingulate Gyrus										
Left	○	○	○		○	○				
Right	○	○	○	○	○	○	○			○
Postcentral Gyrus										
Left										
Right		○				○			○	
Superior Temporal Gyrus										
Left										
Right		○			○		○	○		
Temporal Operculum										
Left				○				○		
Right		○	○	○		○		○		
Frontoparietal Operculum										
Left			○	○						
Right	○	○								
Insula										
Left	○	○			○	○	○	○	○	○
Right	○	○			○	○			○	○
Thalamus										
Left		○		○	○	○	○	○		○
Right	○	○	○	○		○		○	○	
Parahippocampal Gyrys										
Left	○	○	○		○			○		○
Right	○	○	○		○	○		○	○	
Posterior Cingulate Gyrus										
Left			○	○						
Right	○		○	○						
Parietal Cortex										
Left			○			○	○		○	
Right	○		○			○	○		○	○
Miscellaneous										
Left	P		P	P		CH				
Right	Am					CC	CC			

Tab. 2. The regional increase of CBF by the gustatory stimulation shown as the multiples of the standard deviation in the control state.

The increase of CBF by the gustatory stimulation was compared with the standard deviation in the control state which was obtained from the lattice regions of interest on the brain PET images of two control scans. We found significant increase of CBF in the extracted areas.

Subject Anatomical Area	Task 1 (0.18% Saline)					Task 2 (10% Saline)				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Superior Frontal Gyrus										
Left										3.0
Right						1.9	2.4			3.3
Middle Frontal Gyrus										
Left	2.9					2.4				
Right	3.2		2.9			2.4	3.2	3.0		
Inferior Frontal Gyrus										
Left			2.6			1.9		2.0		
Right			3.0	2.0		2.2	1.6	2.4		
Anterior Cingulate Gyrus										
Left	2.4	2.5	2.6		1.9	2.4				
Right	2.7	3.2	2.5	2.6	2.3	3.0	3.6			3.6
Postcentral Gyrus										
Left										
Right		2.9				2.4			3.0	
Superior Temporal Gyrus										
Left										
Right		2.6		3.7		4.5	2.9			
Temporal Operculum										
Left				3.0				2.4		
Right		2.6	2.9	3.1		1.9	3.6			
Frontoparietal Operculum										
Left			2.6	2.4						
Right	3.4	2.3								
Insula										
Left	2.3	2.3			2.9	3.6	2.9	2.9	2.1	3.7
Right	2.8	3.4			2.9	2.7			2.7	3.7
Thalamus										
Left		3.1		2.5	3.4	3.3	2.9	2.9		2.9
Right	2.5	2.6	3.2	2.6		2.7			2.7	3.7
Parahippocampal Gyrys										
Left	2.4	3.6	2.2		3.7			3.2		1.9
Right	2.4	3.4	2.2		2.9	2.0		3.3	2.4	
Posterior Cingulate Gyrus										
Left			2.2	3.1						
Right	2.4		2.6	2.2						
Parietal Cortex										
Left			2.4			2.1	2.0		2.2	
Right	2.6		2.1			2.1	2.1		3.0	2.1

[研究の発表]

学会等名：第20回日本アイソトープ・放射線総合会議（日本原子力産業会議、主催）

時 期：平成3年11月14日（東京、京王プラザホテル）

題 目：PETによる脳内グルコース代謝の測定

福田 寛（東北大・抗研・放）

学会等名：第32回日本核医学会総会

時 期：平成4年9月24～26日 開催予定（パシフィコ横浜）

題 目： ^{15}O - CO_2 持続吸入法による味覚中枢検出の試み

木之村重男、福田 寛、山田健嗣、吉岡清郎、山口龍生、小野修一、
松井博滋、川島隆太（東北大・抗研・放）

High Order Gustatory Projections in the Human Brain Studied with Positron Emission Tomography

Fukuda H., Yamada K., Kinomura S., Kawashima R., Ono S.,
Yoshioka S., Yamaguchi T., Matui H., Itoh M., Seo S.

Department of Radiology and Nuclear Medicine, The Research Institute for TB and Cancer,
and Division of Nuclear Medicine, Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University

SUMMARY

The high order gustatory projection of the cerebral hemisphere has been studied only with the pathophysiological technique. Therefore, we tried to investigate the cerebral function using a unique technique, positron emission tomography (PET), and the magnetic resonance imaging (MRI) for anatomical reference of the brain.

METHODS

We performed the PET studies using the ^{15}O -CO₂ continuous inhalation method on 5 normal volunteers to investigate the changes of cerebral blood flow (CBF) by the gustatory stimuli. During the studies, the subjects were laid in supine position with their eyes closed under quiet condition. They have a small tube fixed in their mouth and a switch button in their left hand. The studies were started from 7 minutes after the beginning of the inhalation of ^{15}O -CO₂. As a control state, we injected 0.2 ml of pure water into the mouth of the subjects through the small tube every 15 seconds 40 times for 10 minutes. They were instructed to press the button after every 2 injections. We obtained 2 control scans of 5 minutes during these stimuli.

Then, as a stimulation state, we injected 10 % saline and pure water randomly. They were instructed to press the button only after stimulation of saline, which was to make concentration in the discrimination of the gustatory stimulation. We obtained one stimulation scan of 5 minutes. Thereafter we repeated the stimulation scan using saline of lower concentration (0.18 %) to produce more psychic concentration.

Then we evaluated the mean value and standard deviation of difference of pixel values between two control scans. And we extracted those areas as significant which had more pixel values of this subtraction image than that corresponding to 1.96SD of difference between two control scans.

RESULTS

By the stimulation of 10% saline, we found the increase of CBF in the left insular cortex of all 5 cases and in the left thalamus and the right parietal cortex of 4 cases. When treating the right and left hemispheres as one entity, we found the increase in the insular cortex and the thalamus of all 5 cases and in the parahippocampal gyrus and the parietal cortex of 4 cases.

By the stimulation of lighter saline we observed increase of CBF in the right anterior cingulate gyrus of all 5 cases and in the left anterior cingulate gyrus, the right thalamus, and the bilateral parahippocampal gyrus of 4 cases. When neglecting the laterality, the increase of CBF was found in the anterior cingulate gyrus and the thalamus of all 5 cases and in the parahippocampal gyrus and the frontoparietal operculum of 4 cases.

DISCUSSION

In this study, we could extract the regions of the cerebral hemisphere possible for the gustatory related area. The increase of CBF was observed in the areas which were anatomically believed to be high order gustatory projections. These were the thalamus, the ventral posteromedial thalamic nucleus and the cortices around the parietal operculum and the insular gustatory area which are the projections of the third neurons. Also we found the cingulate gyrus and the parahippocampal gyrus during gustatory discrimination task. In this study, we extracted those areas neglecting laterality, because the gustatory stimulation was given on both right and left side. However, there remains possibility of the right left differences in the gustatory discrimination as the high order association function.