

9252 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

助成研究者:福田 寛(東北大学 抗酸菌病研究所)

共同研究者:山田 健嗣, 木之村重男, 川島 隆太(東北大学)

:小野 修一, 吉岡 清郎, 山口 龍生(東北大学)

:松井 博滋, 宮沢 英充(東北大学)

1.研究目的

本研究では91年度に引き続き、ポジトロン断層装置(PET)と磁気共鳴断層装置(MRI)を用いたヒトの大脳味覚高次投射野の解明を目的とした。また併せて本研究に用いた、15O-CO₂持続吸入法が刺激応答部位の検出に有用であることを示すことも目的とした。

2.研究方法

まず、15O-CO₂持続吸入法が刺激応答部位の検出に有用であるか否かを、既に応答部位が既知である、視覚刺激について検討した。正常ボランティア5例を対象として15O-CO₂持続吸入開始7分後から2分間のスキャンを8回行なった。前半4スキャンは閉眼状態、後半4スキャンは開眼し光源の注視状態で行なった。得られた8スキャンの画像上の一次視覚領野に同一の形状の感心領域(ROI)をおき相対的脳血流の推移を計測した。

味覚刺激試験は8例の正常ボランティアを対象に91年度報告書で報告した手法、すなわち蒸留水のみを注入をコントロール状態とし、蒸留水0.18ないし10%食塩水の無作為注入による識別を刺激状態としたときの応答状態を15O-CO₂/PET法により撮像し検討をくわえた。

3.研究結果

5例の視覚刺激による一次視覚野の血流変化を検討した。全脳で標準化した閉眼時の一次視覚野の相対的脳血流は128.0±13.5%、視覚刺激時は157.5±19.6%と有意な増加がみられた。

8例の味覚刺激による血流変化部位を検討した。4例以上の対象に共通して血流変化がみられたのは、視床、島皮質、前頭頭頂弁蓋、前帯状回、海馬傍回であった。その内訳は0.18%食塩水の場合8例中、5例の島皮質と前頭頭頂弁蓋、6例の視床と海馬傍回、7例の前帯状回に血流の増加が見られた。10%食塩水の場合では4例の前頭頭頂弁蓋、6例の前帯状回、海馬傍回、7例の視床と島皮質に血流の増加が見られた。

4.考察

本研究において15O-CO₂持続吸入を用いたポジトロン断層法が既知の刺激応答部位の血流増加の検出に有用であることが、視覚刺激実験により確認された。その手法を用いて味覚刺激実験を対象を増やして行なったところ、視床、島皮質、前頭頭頂弁蓋、という味覚の二次、三次ニューロンが検出された他、さらに水-食塩水の弁別に関係すると考えられる前帯状回、海馬傍回の脳血流増加が検出された。

9252 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

助成研究者: 福田 寛(東北大学 抗酸菌病研究所)

共同研究者: 山田 健嗣, 木之村重男, 川島 隆太(東北大学)

: 小野 修一, 吉岡 清郎, 山口 龍生(東北大学)

: 松井 博滋, 宮沢 英充(東北大学)

1. 研究目的

味覚の神経生理学的研究は、ラット、ウサギ、ネコ、サルなどにおける電気生理学的手法による報告が主に報告されている(1,2,3)。具体的には脳の中継核に電極を挿入し、味覚刺激時のニューロンの電気的活動を記録するという手法であり、当然の事ながらヒトには適応しえない。一方ヒトにおける味覚の神経生理学的研究は剖検脳における組織病理学的手法による報告、脳誘発電位による報告がなされている程度である(4)。

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(X-CT)の出現以来、生きているヒトの脳の形態学的観察が可能になり、最近では磁気共鳴画像装置(MRI)によりさらに微細な脳の解剖学的構築が手に取るようにわかるようになってきた。一方、脳の機能を観察する方法としては、従来よりゼノン吸入法による脳血流量測定法やシングルフォトン断層法(SPECT)が行なわれてきた。最近、これらの通常の核医学的手法よりはるかに空間分解能の優れたポジトロン断層装置(PET)が開発された。これにより脳機能のわずかな変化も脳血流量の変化や脳ブドウ糖代謝量の変化として画像化することが可能になった。このポジトロン断層装置の特徴はサイクロトロンにより生産される超短寿命ポジトロン放出核種を直ちに薬剤に標識して投与しポジトロン断層装置により脳の定量的血流画像ないし代謝画像をえるという点にある。現在脳研究に用いられている標識薬剤としては¹⁵Oで標識した水、二酸化炭素、ブタノール、¹⁸Fで標識したフルオロデオキシグルコースなどがある。

本研究では91年度の研究に引き続き、脳機能の変化はポジトロン断層装置、解剖学的位置の同定はMRIを用いてヒトの大脳高次投射野の解明を目的とした。

2. 研究方法

2.1 被験者

男性健常者を対象とし、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(被爆等)を十分に行ない文書上も含めて同意を得たうえで検査を行なった。年齢構成は視覚刺激試験が5例(19-21歳)で、味覚刺激試験が8例(18-23歳)でいずれも右利きであった。

2.2 使用装置

ポジトロン断層装置（PET）は東北大学サイクロトロンラジオアイソトープセンターに設置されているPT 931/04型ポジトロンカメラ（CTI Inc., Noxville USA）を用いた。本装置は体軸方向に約6cmの視野を有し、同時に7断面の横断画像得ることができ、同一平面上の分解能は約6.5mmである。

磁気共鳴断層装置（MRI）は加齢医学研究所に設置されている0.14テスラ常電動装置（西独ブルーカー社製）を用いPET画像と同一平面を撮像した。

2.3 脳血流測定

^{15}O にて標識した二酸化炭素：15O-CO₂（半減期123秒）をマスクを用いて持続的に吸入、平行状態に達する7分後に後のごとく述コントロール状態、刺激状態の画像をPETで撮像した。本研究では脳局所血流量の絶対値を得るための侵襲的な動脈採血は行なわなかった。

2.4 視覚刺激試験

本研究では脳局所血流量の絶対値を得るための侵襲的な動脈採血は行なわなかったが、相対値での議論の妥当性を検証するために視覚刺激試験を行なった。上述した対象に15O-CO₂を持続吸入させ平衡状態に達した7分間後に刺激試験を行なった。撮像は全部で2分スキャンを8回行なった。前半4スキャンは安静、閉眼状態で行ない、後半4スキャンは開眼、赤色のマーカーライトの注視状態で行なった。15O-CO₂の吸入は検査を通じて一定の条件で行なわれ、呼吸状態は変化させないように被験者に指示を与えた。

得られた合計8スキャンの画像上の一次視覚野（後頭葉 calcarine cortex）に同一の形状の感心領域（ROIs）を設定しその部位の血流変化の時間推移を計測した。実際には全脳カウントにより標準化した局所脳カウントを用いた。

2.5 味覚刺激試験

味覚刺激試験は91年度報告書で報告したプロトコルにのっとり施行した。すなわち、安静閉眼下で15O-CO₂持続吸入7分後より5分スキャンを4回行なった。一回目、二回目は口腔内舌上に留置したチューブより15秒に一回の割合で0.2mlの蒸留水を注入し、三回目、四回目はそれぞれ0.2mlの0.18%食塩水と蒸留水、10%食塩水と蒸留水を無作為に注入した。対象は一、二回目の刺激中は注入の二回に一回に右手のスイッチを押し、三、四回目は食塩水の時のみスイッチを押しするように指示されており、とくに食塩水と蒸留水の弁別に集中するように指示された。

得られた画像の血流変化部位の抽出は91年度報告書で報告した手法で行なった。即ち刺激状態からコントロール状態の減算画像を作り、すべての画像から平均値と標準偏差（SD）を求め、1.96SD以上の部位を血流変化の可能性のある部位としてピックアップし、そこを含むROI（5 x 5 pixel）の値に有意な変化がみられたものを血流変化部位とした。

3. 研究結果

3.1 視覚刺激による脳血流変化

Fig1-1に一次視覚野に設定したROIにおける血流変化の時間推移を示した。横軸はスキャン開始後の時間で、縦軸は全脳カウントで標準化した局所カウントである。閉眼時の局所カウント平均値は $128.0 \pm 13.5\%$ で閉眼時の平均値は $157.5 \pm 19.6\%$ であった。開眼により一次視覚野の血流の増加は明らかで、それは2分以内の潜時で検出可能なことが示された。Fig1-2に一次視覚野が検出された典型的な画像を例示した。

3-2 味覚刺激による血流変化

Fig2に典型的な味覚刺激下のコントロール画像、刺激時画像、減算画像および対応するMRI画像を例示した。減算画像は9ポイントスムージングが行なわれている。Fig2では左視床、右島皮質、左弁蓋の血流増加が観察される。

Table 1.及びTable 2.に8例中4例以上において血流増加が認められた解剖学的部位を示した。Table 1.は0.18%生理食塩水による刺激時であり、Table 2.が10%生理食塩水による刺激時である。刺激が0.18%食塩水の場合8例中、5例の島皮質と前頭頭頂弁蓋、6例の視床と海馬傍回、7例の前帯状回に血流の増加が見られた。10%食塩水の場合では4例の前頭頭頂弁蓋、6例の前帯状回、海馬傍回、7例の視床と島皮質に血流の増加が見られた。

4. 考察

本研究により先ず ^{15}O - CO_2 持続吸入によるポジトロン断層法が刺激に対する血流変化部位の検出に有効であることが反応部位が明らかな視覚刺激により示された。さらに本研究ではその血流変化の時間分解能が2分以下であることが示された。今回は8スキャンの各々が比較的十分なSN比を持つように2分スキャンを行なったが、ポジトロンカメラの検出感度の向上によりさらに高い時間分解能が得られることが示唆された。

本研究で行なった味覚刺激試験では視床、島皮質、前頭頭頂弁蓋、前帯状回、海馬傍回の血流増加がみられた。サル、ヒトなどの味覚投射野の概念図はFig3で示したとおりである。舌、口蓋などから入った味覚刺激は顔面神経（第7脳神経）舌咽神経（第9脳神経）迷走神経（第10脳神経）を介し延髄孤束核、視床後内側腹側核を通り一次味覚野といわれる島皮質、頭頂弁蓋へ至り、さらに高次の味覚関連領域に投射されていると考えられている。本研究では上記のうち、視床、島皮質、前頭頭頂弁蓋の血流変化が検出された。さらに前帯状回、海馬傍回の血流増加がみられた。本研究で行なった味覚刺激試験は弁別課題と考えることができ前帯状回、海馬傍回の血流増加は弁別に関連していることが示唆された。

5. 今後の課題

9.1年度報告書では味覚刺激弁時の脳血流変化に左右差がある可能性が示唆さ

れていた。92年度の本研究では刺激試験の内容を変更しなかったためにこの点については議論できないが、特定の刺激時の脳血流変化の左右差については検討の必要な興味ある課題で、今後この点などについて研究を発展させていきたい。また本研究に用いた味覚刺激試験は課題への注意集中、味覚弁別などよりなる課題と捉えることもできる。老年期痴呆患者においては注意集中、弁別などの機能は比較的早期より障害されるといわれており、本刺激試験を用いて老年期痴呆の早期診断ができる可能性が示唆される。今後はこの方向に本研究を発展させていきたい。

Table 1.*The regions of increased CBF by the stimulation of 0.18% saline*

Anatomical Region	Subject No.	1	2	3	4	5	6	7	8
Superior Frontal Gyrus								o	
Middle Frontal Gyrus		o			o				
Inferior Frontal Gyrus					o	o			
Anterior Cingulate Gyrus		o	o	o	o	o	o		o
Postcentral Gyrus			o					o	
Superior Temporal Gyrus			o						
Temporal Operculum			o	o	o				
Frontal Operculum		o	o	o	o		o		
Insular Cortex		o	o			o		o	o
Thalamus		o	o	o	o	o	o		
Parahippocampal Gyrus		o	o	o		o		o	o
Posterior Cingulate Gyrus		o		o	o				
Parietal Cortex		o		o					

Table 2.

The regions of increased CBF by the stimulation of 10% saline

Anatomical Region	Subject No.	1	2	3	4	5	6	7	8
Superior Frontal Gyrus			o		o		o		
Middle Frontal Gyrus		o	o	o					
Inferior Frontal Gyrus			o		o	o			
Anterior Cingulate Gyrus		o	o			o	o	o	o
Postcentral Gyrus		o			o				o
Superior Temporal Gyrus			o	o					
Temporal Operculum		o		o				o	
Frontal Operculum					o		o	o	o
Insular Cortex		o	o	o	o	o	o	o	
Thalamus		o	o	o	o	o		o	o
Parahippocampal Gyrus		o		o	o	o		o	o
Posterior Cingulate Gyrus									
Parietal Cortex		o	o			o			

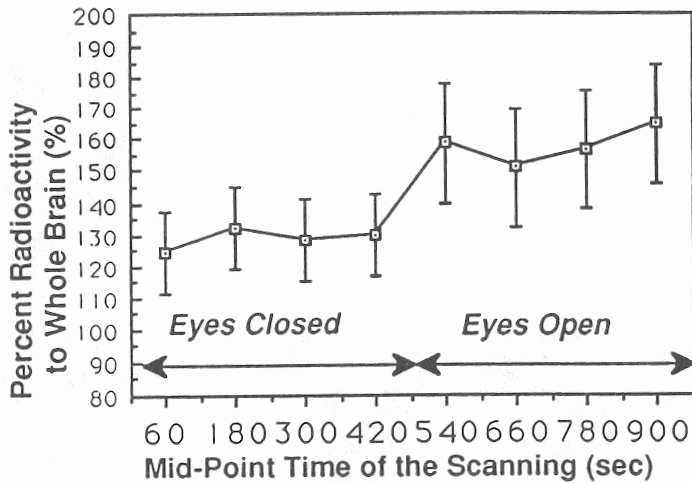
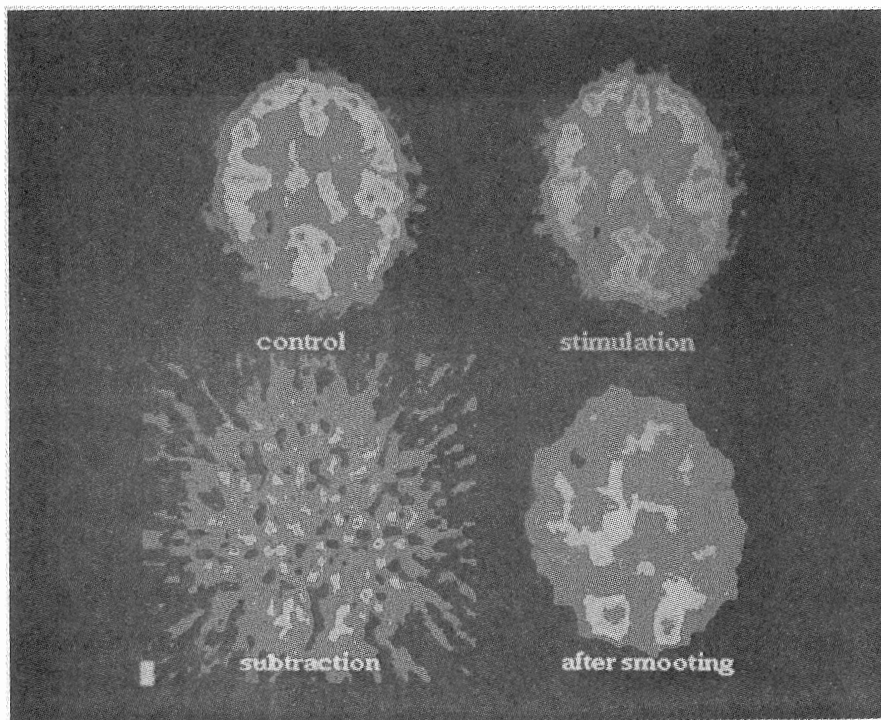


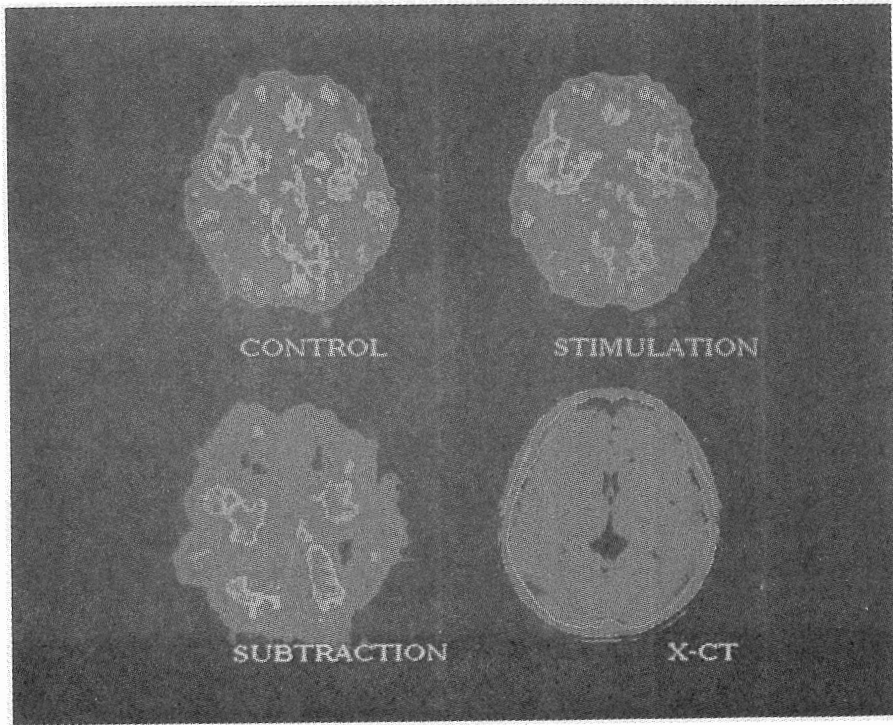
Fig. 1. The sequential changes in the radioactivity in the visual cortex. The horizontal axis and the vertical axis show mid-point times of scan and percent radioactivities, respectively. Squares and vertical lines represent the average and standard deviation, respectively, of the subjects.

We found $29.2 \pm 12.0\%$ increase in percent radioactivity in the visual cortex.



A | B
C | D

Fig. 2. The regions of the rCBF changes during the visual stimulation.



A | B
C | D

Fig. 3. The regions of the rCBF changes during the taste stimulation.

Cortical Representations of Taste -Positron Emission Tomography Studies-

H. Fukuda, K. Yamada, S. Kinomura, R. Kawashima, S. Ono, S. Yoshioka, T. Yamaguchi, H. Matsui, H. Miyazawa, M. Itoh*, T. Fujiwara*, S. Watanuki*, S. Seo*

Department of Nuclear Medicine and Radiology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, *Division of Nuclear Medicine, Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University

There have been several neurophysiological studies in monkeys which investigate the cortical representations of taste stimuli. However, the functional anatomy of the human brain in relation to gustatory stimulation has not well known. The present study is the first human PET study which shows the changes in regional cerebral flow related to taste stimulation.

Material and Methods

The present study consisted of two different PET studies. One was a visual stimulation study, and the other was a taste stimulation study. In both studies, the same PET system (PT931/04, CTI Inc. USA) and the ^{15}O labelled CO_2 (C^{15}O_2) continuous inhalation method were used.

Visual Stimulation Study.

The purpose of this study was to validate the reliability of our PET technique. Five male normal volunteers (age 19 to 21) were participated. Subjects inhaled C^{15}O_2 continuously for 7 min to produce an equilibrium state. Then eight PET scans each of 2 min were obtained. During 1st to 4th scans, subjects were asked to close their eyes. During 5th to 8th scans, subjects were asked to open their eyes and to look at a small light. Relative changes in radioactivity during the course of PET scans were measured within regions of interest on the visual cortex.

Taste Stimulation Study.

Another eight male normal volunteers (age 18 to 23) were participated. Each subject had three different runs; a control state and two taste discrimination states. During the control state, 0.2 ml of pure water was injected into the subject's mouth through small tubes every 15 seconds. Subjects were asked to press a key after every 2 injections. During one of a discrimination state, either 0.2 ml of pure water or 0.2 ml of 0.18% saline was injected at the random order. Subjects were asked to press the key when saline injected. During the other discrimination state, 10% saline were used instead of 0.18% saline. The task was the same. The PET scan of 5 min was obtained during each state, after the equilibrium state. Subtraction image of each task minus control was calculated voxel-by-voxel for each subject. Then the voxels which had the relative changes in radioactivity more than 1.96 SD of mean were regarded as significant in each individual subtraction image. Thereafter, the spatial positions of these voxels were superimposed onto the MRI of the each subject.

Result

Visual Stimulation Study.

Increases in the relative radioactivity in the visual ROIs were measured after the 5th emission runs. The mean (SD) magnitude was 29.2 (12.0)%.

Taste Stimulation Study.

All subjects successfully performed two taste discrimination tasks. Fields in the thalamus, the insular cortex, the frontal cortex, the anterior cingulate cortex and the parahippocampal gyrus showed significant activations.

Conclusion

The result of the visual stimulation study indicates that our PET technique can validate the activity changes in individual PET image. The results of the taste stimulation study combined with above conclusion indicate that cortical and the subcortical fields listed in the result may be active in relation to the taste stimuli.