Ph.D. 小川誠二氏の「機能的磁気共鳴画像法
の基本原理の発見及び脳科学への展開」
に対する授賞審査要旨

小川誠二氏は、磁気共鳴画像 (MRI) において、人の生理現象によって生じる血中酸素濃度の微妙な変化を検出する「BOLD」コントラスト法の原理を発見し、それを基礎にした脳機能を測る機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) を創出した。

小川氏は東京大学で応用物理学を専攻し、一九六八年にスタンフォード大学で化学の博士号 (Ph.D.) を修得した。その後、ニュージャージー州マレーヒルの AT&T ベル研究所で生物物理学研究部の有力なスタッフメンバーとして三三年間研究に従事した。二〇〇一年に帰国、東京都にある小川脳機能研究所長に就任した。二〇〇八年には東北福祉大学の特任教授に就任し、同時に NRI (韓国・嘉泉医科大学神経科学研究所) にも特別教授として着任し、新しい七・〇テスラー MRI 装置を用いた fMRI 研究を主導した。二〇〇一年からは大阪大学の NICT システム (情報通信研究機構)・CINet (情報ニューラルネットワーク研究センター) 研究所のアドバイザー

ザーおよび客員スペシャリストを務めた。同氏は MRI の研究で多くの権威ある表彰——米国医学アカデミーの会員、日本国際賞、朝日賞、ガードナー国際賞、慶應医学賞、日本医療開発大賞——を受けている。

小川氏の業績は、ベル研究所に滞在中に行われたヘモグロビンの構造と機能に関する広範な研究体験と知識が基礎となっている。そこで培われた知見が、血中酸素の変化が磁気共鳴画像 (MRI) によってどのように影響するかを理解するための基礎知識になり、後年、MRI 画像が脳内の微細な血管を流れる血流の脳酸素化に依存することを発見した。さらに、一連の独創的な動物実験を行い「BOLD - MRI コントラスト」法の実証に成功した。一九九〇年には「BOLD」(Blood Oxygenation Level Dependent - 血中酸素濃度依存性) という用語を提唱した。その後、同氏はミネソタ大学のカミル・ウグルビル氏と共同研究に取り組み、BOLD コントラスト法の原理を磁気共鳴画像法に応用することにより、生きている人間の脳の局所的な神経の活性化を直接観察することに成功した。具体的には、感覚視覚の課題を実行することにより、活性化された人の脳灰白質領域をマッピングできることを実証した。

小川氏が BOLD コントラストを発見する出発点は、ベル研究所在職中のヘモグロビンの生物物理学的課題の研究にさかのぼる。同

氏は最初の BOLD 実験の二〇年前に、ヘモグロビンのアロステリック酸素結合と磁気共鳴信号 (NMR) に対する常磁性状態の影響を研究していた。一九七〇年代を通じてヘモグロビンの構造と機能の関係を結びつける重要な論文を発表した。同時に、一九八〇年代にかけて、fMRI 3.1-P 分光法を用いた生物の代謝エネルギーの研究に取り組み、細胞代謝に関する理解を深め、生化学的課題である *in vivo* での脳代謝の研究に fMRI を使用することに取り組んだ。

これらの一連の研究、すなわちヘモグロビンの生物物理学と脳エネルギー (代謝) 学の研究から、高磁場中で高空間分解能 MRI を用いた *in vivo* 実験で、げっ歯類の脳に関する先駆的な研究に成功した。その結果として、血中ヘモグロビンの磁化率の違いによる微妙な磁場変動効果により、ヘモグロビンの脱酸素の変化に起因する血管とその周辺組織の脳水の信号変化を発見した。これらの研究成果は、一九九〇年代に一連の論文として発表され、BOLD 効果と fMRI を併用する有用なアプローチが確立された。これ以前は、fMRI は脳の機能的活動を測定できないと一般に認められていた。

小川氏が一九九〇年代に行った「脳研究の二〇年」は、脳機能を非侵襲的に研究する方法の一つとして認知されるようになった。したがって、BOLD コントラスト法は、従来法のように MRI 画像にコントラストをつけるために外部から造影剤を注入せずに、内因性造

影剤として血液に固有な特性を使用するものである。その結果、BOLD コントラスト・メカニズムの有用性は、脳活動を研究する手段として、直ちに認識された。BOLD コントラスト法は過去三〇年間、人間の脳活動を非侵襲的に画像化する最も敏感な方法となり、人間の認知神経科学と機能的脳イメージングの臨床応用に関わる多くの研究の基礎となっている。

小川氏は、BOLD コントラストの最初の発見とその特性評価研究を発表した後も、機能的脳マッピングの分野で活発に活動し続けている。同氏の研究は、BOLD コントラスト現象を生物物理学に基づく基礎研究、脳の酸素代謝と脳の血行動態の複雑な相関、時には予期しない分野の研究、認知状態に関わる脳ネットワーク伝達や脳の可塑性の研究など、BOLD コントラスト MRI の広範な応用が含まれる。最近では、脳の機能活性とは関係のない一般的血液循環系生理現象の画像化にも貢献している。

主要論文目録

- 1) S. Ogawa and Y.-W. Sung, Selected topics relating to functional MRI study of the brain, *Keio J. Med.* **68**, 73-86 (2019).
- 2) U.-S. Choi, Y.-W. Sung and S. Ogawa, Steady-state and dynamic network modes for perceptual expectation, *Sci. Rep.* **7**, 140626 (2017).
- 3) Y.-W. Sung, M. Kamaba and S. Ogawa, An fMRI study of the functional dis-

- function of neuronal circuits at the sites on ventral visual stream co-activated by visual stimuli of different objects. *Exp. Brain Res.* **181**, 657–663 (2007).
- 4) S. Ogawa, T.-M. Lee, R. Stepnoski, W. Chen, X.-H. Zhu and K. Ugurbil. An approach to probe some neural systems interaction by functional MRI at neural time scale down to milliseconds. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **97**, 11026–11031 (2000).
 - 5) S. Ogawa, R. S. Menon, S.-G. Kim and K. Ugurbil. On the characteristics of functional magnetic resonance imaging of the brain. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **27**, 447–474 (1998).
 - 6) P. P. Mitra, S. Ogawa, X. Hu and K. Ugurbil. The nature of spatiotemporal changes in cerebral hemodynamics as manifested in functional magnetic resonance imaging. *Magn. Reson. Med.* **37**, 511–518 (1997).
 - 7) R. S. Menon, S. Ogawa, X. Hu, J. P. Strupp, P. Anderson and K. Ugurbil. BOLD based functional MRI at 4 Tesla includes a capillary bed contribution: echo-planar imaging correlates with previous optical imaging using intrinsic signals. *Magn. Reson. Med.* **33**, 453–459 (1995).
 - 8) S. Ogawa, T.-M. Lee and B. Barre. The sensitivity of magnetic resonance image signals of a rat brain to changes in the cerebral venous blood oxygenation. *Magn. Reson. Med.* **29**, 205–210 (1993).
 - 9) S. Ogawa, R. S. Menon, D. W. Tank, S.-G. Kim, H. Merkle, L. M. Ellermann and K. Ugurbil. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys. J.* **64**, 803–812 (1993).
 - 10) S. Ogawa, D. W. Tank, R. Menon, J. M. Ellermann, S.-G. Kim, H. Merkle and K. Ugurbil. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **89**, 5951–5955 (1992).
 - 11) S. Ogawa and T.-M. Lee. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high

- fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn. Reson. Med.* **16**, 9–18 (1990).
- 12) S. Ogawa, T.-M. Lee, A. R. Kay and D. W. Tank. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **87**, 9868–9872 (1990).
 - 13) S. Ogawa, T.-M. Lee, A. S. Nayak and P. Glynn. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Reson. Med.* **14**, 68–78 (1990).
 - 14) J. M. Salhani, T. Yamane, R. G. Shulman and S. Ogawa. High resolution 31P nuclear magnetic resonance studies of intact yeast cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **72**, 4966–4970 (1975).

査読付の論文： 一〇題

総論報告

- 1) Z. H. Cho, Y. D. Son, E. J. Choi, H. K. Kim, J. H. Kim, S. Y. Lee, S. Ogawa and Y. B. Kim. In vivo human brain molecular imaging with a brain-dedicated PET/MRI system. *Magn. Reson. Mater. Phys.* **26**, 71–79 (2013).
- 2) S.-G. Kim and S. Ogawa. Biophysical and physiological origins of blood oxygenation level-dependent fMRI signals. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **32**, 1188–1206 (2012).
- 3) 小川誠二「サイエンス・インタビュー 科学の「まき」そして未来 脳機能の解明に大きな道を拓いたfMRI」『ミルシル』**3**(4), 3–5 (2010).
- 4) 小川誠二・上野照剛(監修)『非侵襲・可視化技術ハンドブッカーナノ・バイオ・医療から情報システムまで』エヌ・ティー・エス・東京(2007).
- 5) 小川誠二・成烈完・神波雅之・長岡司「fMRIによって脳機能組織の相互作用のダイナミクスを追う」(特集 第三八回脳のシンポジウム 高次

- 脳機能解析法と機能局在)』『神経研究の進歩』**47**, 902-908 (2003).
- 6) S.-G. Kim and S. Ogawa. Insights into new techniques for high resolution functional MRI. *Curr. Opin. Neurobiol.* **5**, 607-615 (2002).
- 7) 小川誠二「OSK3 機能的MRIと神経系活動現象との関係」『生物物理』**40** (2000).
- 8) 小川誠二「機能的MRIと脳機能研究 特別講演」『医用電子と生体工学』**38**(Supplement), 3 (2000).
- 9) K. Ugurbil, S. Ogawa, S. G. Kim, X. Hu, W. Chen and X.-H. Zhu. Imaging brain activity using nuclear spins. (B. Maraviglia ed.). *Magnetic Resonance and Brain Function: Approaches from Physics*. Amsterdam, Oxford, Tokyo, Washington DC. IOS Press, pp. 261-310 (1999).
- 10) S. Ogawa, R. S. Menon, S.-G. Kim and K. Ugurbil. On the characteristics of functional magnetic resonance imaging of the brain. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **27**, 447-474 (1998).
- 11) Y. Hashimoto, C. Okada and S. Ogawa (eds.). *Visualization of Information Processing in the Human Brain: Recent Advances in MEG and Functional MRI (EEG and Clinical Neurophysiology Supplement 47)*. Elsevier, Amsterdam (1996).
- 12) 小川誠二「Functional MRIの方法とその応用」『脳卒中』**17**, 489-496 (1995).
- 13) 小川誠二「磁気共鳴法による脳機能のマッピング」『科学』**63**, 691-692 (1993).
- 14) R. G. Shulman, T. R. Brown, K. Ugurbil, S. Ogawa, S. M. Cohen and J. A. den Hollander. Cellular applications of ^{31}P and ^{13}C nuclear magnetic resonance. *Science* **205**, 160-166 (1979).
- 15) R. G. Shulman, J. J. Hopfield and S. Ogawa. Allosteric interpretation of hemoglobin properties. *Q. Rev. Biophys.* **8**, 325-420 (1975).
- 16) 小川誠二「核磁気共鳴によるヘモグロビンの研究」『生物物理』**14**, 183-199 (1974).
- 17) 小川誠二「生体機能の研究への磁気共鳴法の応用」『応用物理』**42**, 214-225 (1973).