

第6回日本光脳機能イメージング研究会

平成18年11月25日（土）

チサンホテル新大阪

日本光脳機能イメージング研究会

ープログラムー

- 10:00－10:10 会長挨拶（渡辺英寿）
- 教育講演（座長：宮井一郎、福田正人）
- 10:10－10:40 光脳機能イメージングの原理（岡田英史）
- 10:40－11:10 データの取り方と注意点（灰田宗孝）
- 11:10－11:40 認知科学への応用（星詳子）
- 11:40－12:10 臨床医学への応用（酒谷薫）
- 12:10－13:20 昼食
企業ハンズオンセミナー(30分)
- 特別講演（座長：星詳子、酒谷薫）
- 13:20－14:10 「ヒトの脳とサルの脳」
（京都大学霊長類研究所 三上章允）
- 14:10－15:00 「広汎性発達障害と認知機能」
（京都大学医学部保健学科 十一元三）
- 15:00－15:30 コーヒーブレイク
- パネルディスカッション（座長：渡辺英寿）
- 15:30－17:50 「光脳機能イメージングの可能性」
20分×6
脳神経外科の立場から（渡辺英寿）
リハビリテーションの立場から（宮井一郎）
精神医学の立場から（福田正人）
脳科学の立場から（加藤俊徳）
心理学の立場から（渥美義賢）
工学の立場から（上田之雄）浜松ホトニクス(株)中央研究所
総合討論(20分)
- 17:50－18:00 閉会挨拶（酒谷薫）

主催：日本光脳機能イメージング研究会 <http://jofbis.umin.jp>

世話人

会長：渡辺英寿（自治医科大学脳神経外科）

渥美義賢（国立特殊教育総合研究所）

加藤俊徳（(株)脳の学校）

福田正人（群馬大学医学部）

宮井一郎（森之宮病院）

（50音順）

事務局長：酒谷薫（日本大学脳神経外科）

岡田英史（慶應義塾大学理工学部）

灰田宗孝（東海大学医学部）

星詳子（東京都精神医学総合研究所）

山田幸生（電気通信大学）

後援：(株)島津製作所 ・ (株)日立メディコ

日時：平成18年11月25日（土）

場所：チサンホテル新大阪

光脳機能イメージングの原理

慶應義塾大学理工学部電子工学科 岡田 英史

1. はじめに

近赤外分光法（NIRS: Near-InfraRed Spectroscopy）による脳機能のモニタリングやイメージングは、被験者への拘束性が少なく簡便にベッドサイドで脳機能の測定が行えるという特長がある。しかし、データの解釈や測定の再現性などの問題点について多くの議論がなされていることも事実である。これらの問題点の多くは、生体組織が強い散乱物質であることに起因している。例えば、一般の NIRS 装置では、“ヘモグロビン濃度変化×平均光路長”という量がデータとして出力される。光は X 線などのように生体組織中を直進するのではなく、散乱を受けてランダムに方向を変えながら伝播する。そのため、平均光路長をプローブ間隔から直接求めることはできない。また、光は頭皮上に装着されたファイバ・プローブから頭部組織へ照射され、頭皮、頭蓋骨等の表層組織を介して脳組織を伝播し、その一部が再び表層組織を伝播して検出プローブに到達する。検出光が脳組織中を伝播してきた領域、すなわち照射・検出プローブのペアで捉えることができる脳機能賦活の範囲もプローブの装着位置からだけでは正しく求められない。

ここでは、光脳機能イメージングの測定原理と生体散乱が測定に及ぼす影響について概説する。

2. 近赤外分光法と脳機能イメージング

2.1 Modified Lambert-Beer 則

近赤外分光法による組織代謝測定に最も一般的に利用されているのは、連続光（CW 光）を用いる方法である。脳機能イメージング機器においては複数の照射プローブからの光を識別する必要があるため、光源を点滅させたり、数 kHz 程度の低い周波数で強度変調を行ったりしているが、これらも原理的には CW 光を用いる方法に分類される。照射プローブから 30mm 程度離れた位置に装着した検出プローブによって捉えた生体組織からの拡散反射光の強度 $I(d)$ を測定する。複数波長に対する検出光強度変化の対数 ΔOD から、式(1)で表される Modified Lambert 則を用いて酸素化・脱酸素化ヘモグロビン濃度の変化量を求めることができる。

$$\Delta OD(\lambda) = \ln (I_1(\lambda : t_0) / I_1(\lambda : t_1)) = (\epsilon_{oxy}(\lambda) \Delta C_{oxy} + \epsilon_{deoxy}(\lambda) \Delta C_{deoxy}) \langle L(\lambda) \rangle \quad (1)$$

ここで、 ϵ_{oxy} 、 ϵ_{deoxy} は酸素化・脱酸素化ヘモグロビンのモル吸光係数、 ΔC_{oxy} 、 ΔC_{deoxy} はヘモグロビン濃度の変化量、 $\langle L \rangle$ は検出光が脳機能賦活部位を伝播した平均実効光路長である。平均実効光路長は測定することができないため、近赤外分光法で測定することができるのはヘモグロビン濃度の変化量と平均実効光路長の積である。¹⁾

2.2 光脳機能イメージング

光脳機能イメージングは、図 1 に示すように頭表に照射プローブと検出プローブを交互に装着して、異なる部位の脳機能を反映した酸素化・脱酸素化ヘモグロビン濃度変化を測定する。この多点測定データから脳機能画像を作成する。一般に用いられているのは、照射ファイバと検出ファイバの midpoint を測定点と定義して測定値をマッピングし、空間的に補間することで画像化する方法である。成人頭部の場合、照射・検出プローブ間隔が 30mm 程度であると、測定されるのは脳表面に近い灰白質におけるヘモグロビ

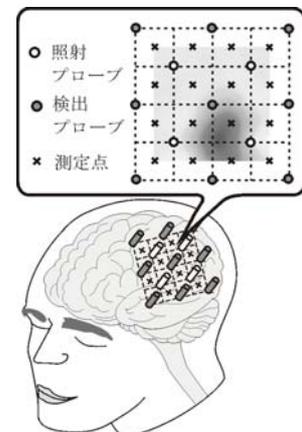


図 1 光脳機能イメージングのプローブ配置

ン濃度変化になる。したがって、得られる画像は脳表面におけるヘモグロビン濃度変化のトポグラフィとなる。²⁾ 一方、光が頭部組織を透過する新生児などを対象として、組織内のヘモグロビン濃度分布をトモグラフィとして画像化する試みも行われている。³⁾

3. 頭部組織の光伝播解析

近赤外分光法で酸素化・脱酸素化ヘモグロビンを定量化する場合には、脳機能が賦活した部位における検出光の平均実効光路長が必要となる。光脳機能イメージングにおいては、さらに各照射・検出プローブが脳機能を捉えることができる探測領域の空間的な分布が重要になる。しかし、これらのパラメータは、現在の技術では実測することができない。そこで、頭部組織をモデル化して数値的に光伝播解析を行うことで平均実効光路長や探測領域を推定する方法が用いられている。

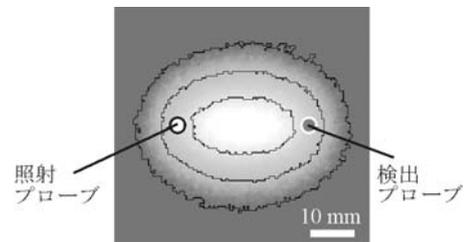


図2 脳表面の探測領域

頭部組織内の光伝播を解析するためには、頭部を構成している各組織の形状と光学特性（散乱係数、吸収係数）が必要になる。頭部組織モデルは、目的に応じて構造を単純化したものからMRI画像などに基づいてより忠実な構造を模擬したものまで、様々なものが用いられている。数値解析の手法としては、モンテカルロ法や光拡散方程式を用いるものなどがある。⁴⁾ 図2は、頭部の構造を平行平板で単純化したモデルを用いて間隔が30mmの照射・検出プローブが脳機能を捉えることができる探測領域をモンテカルロ法によって求めた結果である。照射・検出プローブの midpoint で生じたヘモグロビン濃度変化に対して最も感度が高くなっており、等感度線は最大感度の50%、10%、1%になる部位をそれぞれ示している。感度が10%になる部位を基準にすると、照射・検出プローブは約36mm×27mmの楕円形の領域におけるヘモグロビン濃度変化を検出しているといえる。このことから、図1の様に照射・検出プローブを交互に並べた配置で脳機能を測定した場合、プローブを配置した領域全体に探測領域が分布していることになる。ただし、感度が最も高い照射・検出プローブの midpoint と比較すると、最も感度が低くなる2組の照射・検出プローブの midpoint では、同じヘモグロビン濃度変化が生じても検出光量の変化は1/10程度になってしまうことが分かる。このことは、図1のプローブ配置の測定結果から得られる脳機能画像は、脳機能賦活部位とプローブ配置の位置関係にも依存する可能性があることを示唆している。

4. まとめ

近赤外分光法と光脳機能イメージングの原理について概説した。近赤外分光法を基礎とした測定法で得られるのは、ヘモグロビン濃度変化と平均実効光路長の積である。正しいデータの解釈を行うためには、この測定原理を踏まえた上で検討を行うことが重要であると考えられる。

[参考文献]

- 1) 岡田: 脳内光伝播のシミュレーション, レーザー研究, 30 巻 11 号, pp. 630-635 (2002).
- 2) A. Maki et al.: Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography, Med. Phys, 22-12, pp. 1997-2005 (1995).
- 3) H. Eda: Multichannel time-resolved optical tomographic imaging system, Rev. Sci. Instrum., 70-9, pp. 3595-3602 (1999).
- 4) 岡田: 高散乱媒質中の光伝播解析, 光学, 34 巻 11 号, pp. 562-567 (2005).

データの取り方と注意点

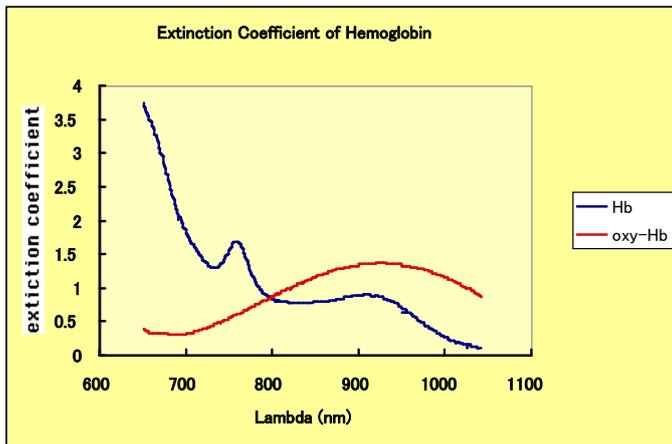
東海大学医学部基礎医学系 医学教育・情報学

灰田 宗孝

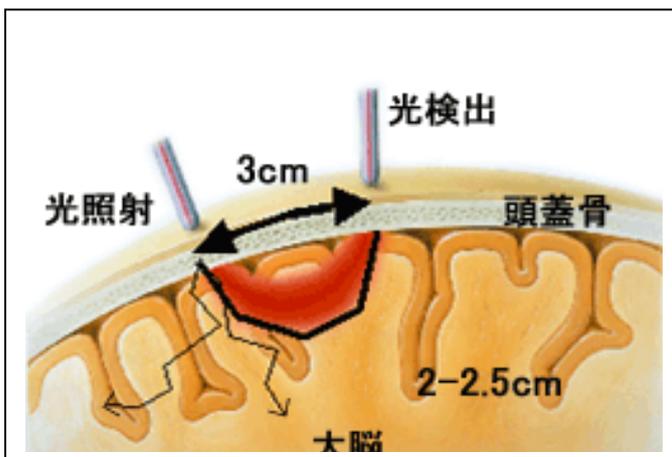
1.はじめに

脳機能測定法には PET,SPECT,f-MRI,MEG,EEG などがあるが、神経細胞の活動そのものを測定するものと、脳の神経細胞の活性化に伴う二次的な脳血流変化を測定するものがある。光トポグラフは後者のものに属する。従って、検出される変化は、実際の神経活動の開始より 6-7 秒遅れるのが普通である。脳内のヘモグロビンの検出には oxy-Hb、deoxy-Hb の吸収曲線の違いを利用して、2 波長以上の光で測定し、計算により、各ヘモグ

ロビンを算出している。



一方、光は生体組織により強く散乱され、実際に光が進んだ距離（光路長：L）が求まらない。このため、吸収係数 μa は $\mu a \cdot L$ の積のまま求まることとなる。さらに、頭皮から光を入れると頭皮（頭髪）→（筋肉）→頭蓋骨→脳→頭蓋骨→（筋肉）→頭皮（頭髪）ととおり、それらの経路に含まれる吸収がすべて加算されるため、純粹に脳による信号を分離できない。このため、脳内のヘモグロビンの絶対値を求めることは困難となる。解決策としてはタスクの他に対照となる部分を設け、両者の差をとることで、脳の活性化にともなう信号のみを抽出することができる。

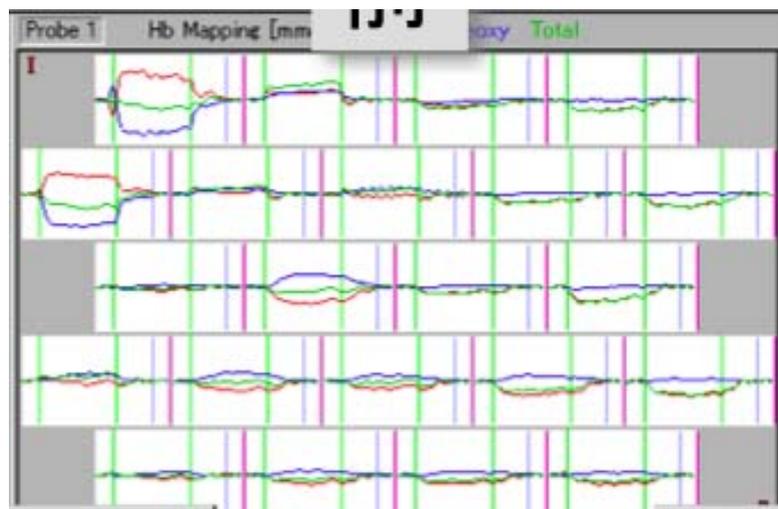


2. 光トポグラフによる脳機能測定の特徴

長所:①無侵襲である、②簡便である、③身体の姿勢によらない、④安価

短所:①定量性が無い、②プローブと頭皮との関係が信号に関係する、③頭部の血液状態が信号に関連する(頭部の位置の変化、呼吸状態、etc)、④空間分解能が低い、⑤生理的変動を除去する必要がある、などがあげられる。

下記に一例として首を傾けたときの信号を示す。



これらを当面解決する方策としては

I. ①ブロックデザイン、②Event related デザインなどを用い、タスク時のデータから対照時のデータを差し引く。それにより、タスク時に変化しない部分は差し引かれる。通常は、脳以外の成分は変化しないので、脳における変化のみを抽出できる

この方法により上記の定量性の問題、プローブと頭皮との関係によるドリフトの問題、生理的変動などの影響を軽減できる。

II. 積算をする

これによりドリフトや生理的変動の影響を軽減できる。

3. 以上をまとめると

① 定量性がないので、必ず対照を設け、差をとること、②測定中の動作、発声等はアーチファクトの原因となるので極力少なくする、③生理的変動などの影響を少なくするために最低2回の積算をすることが望ましい

Near-infrared spectroscopy (NIRS) の脳科学への応用

星詳子 東京都精神医学総合研究所 脳機能解析研究チーム

1. はじめに

1977年に Duke 大学の Jöbsis が、近赤外線を用いて動物の心臓や脳の酸素化状態を非侵襲的に計測することができることを発表して以来¹, near-infrared spectroscopy (NIRS) は生体組織における血流・酸素代謝モニター法として研究・開発が進められてきた。その後、1990年代になって NIRS は新しい脳機能イメージング法 (functional NIRS, fNIRS) としても注目されるようになり²⁻⁴, 近年脳科学への応用が広まっている。ここでは、(1) fNIRS の基本原理, (2) fNIRS による脳機能研究の実際, (3) fNIRS の留意点, (4) fNIRS の将来について概説する。

2. fNIRS の基本原理

NIRS は PET や fMRI と同様に、脳局所が活動するとその領域の血流が増加する現象 (神経-血管カップリング機構) を利用して、脳血流の変化に伴う脳内ヘモグロビン (Hb) 濃度変化を計測することによって脳の活動状態を捉える。

NIRS は酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) と脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb), そして両者の和である総ヘモグロビン (t-Hb) の濃度変化を計測するが, oxy-Hb が脳血流変化の最も良い指標である⁷。照射-受光間距離を 3cm として反射光を計測した場合, 検出することができるのは凡そ大脳皮質のレベルまで到達した光であるが, 脳活動の増加によって拡張する脳軟膜細動脈 (pial artery) の変化を捉えることは可能である。

細胞外電極によって観察される神経活動は, 時間的に早い成分の spiking activity (single unit activity, multiunit activity) と遅い成分の local field potential (LFP) に大別される。前者は記録電極に近い細胞群の発火による平均的な電位変化で, 後者はシナプス活動と活動電位によって生じる細胞外電流によって生じると考えられている⁵。ラット後肢を電気刺激した場合は, 刺激から約 0.5 秒後に体性知覚野で血流増加が始まることが報告されているが⁶, spiking activity と LFP のどちらが血流反応と相関があるのかという点については異論が多く結論は出ていない。

3. fNIRS による脳機能研究の実際

PET, fMRI など優れた神経機能イメージング法が存在する中で, 脳の表層レベルの情報しか得ることができない NIRS が有用である理由は, PET, fMRI に比べて安価で取り扱いが簡便であるばかりでなく, (1) 優れた時間分解能 (1 秒以下) で連続長時間計測が可能, (2) 短期間内に繰り返し計測が可能, (3) 計測体位に制約が殆どない, (4) 特殊な計測室以外の場所 (ベッドサイドや通常の部屋など) で計測が可能であることなどが挙げら

れる。これら NIRS の利点により、生理的ならびに物理的に PET, fMRI 計測が難しい対象（乳幼児や運動中の対象者など）に脳機能計測の道が開かれる。ここでは、このような利点を活用した脳研究をいくつか紹介する。

4. fNIRS の留意点

一般に市販されている装置で得られる Hb 変化量は、Hb 濃度変化に光路長（頭皮上に照射された光が皮膚、頭蓋骨、脳脊髄液、脳を透過して頭皮上の別の部位で検出されるまでの平均的な距離）が掛け合わさった値である。脳賦活時のように血流変化が脳内に局限している場合には、脳組織中を光が透過した距離（部分光路長）との積になる（図1）。光路長、特に部分光路長は計測部位によって大きく異なるため（図2, 3）⁸、NIRS 信号の振幅の部位間ならびに個体間比較は、血流反応の大小の比較にはならない。また、皮膚血流が変化する場合にデータ解釈にあたって注意が必要である。

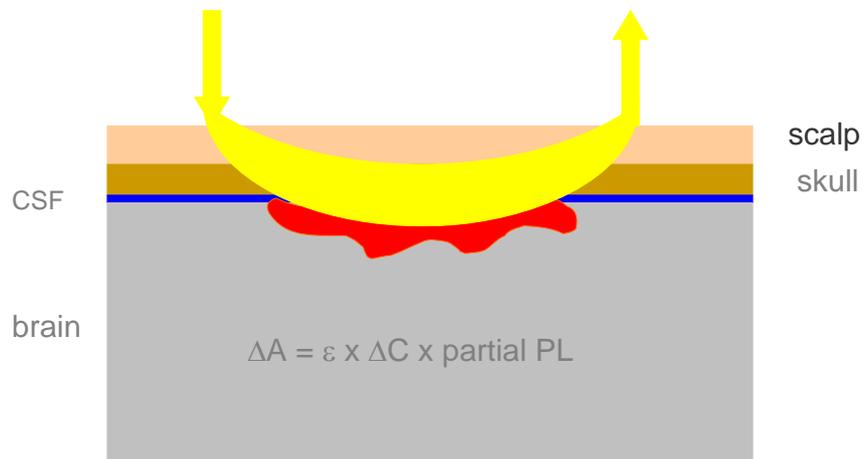


図1 修正ランバート・ベアー則。ΔA, 吸光度変化；ΔC, 濃度変化；ε, モル吸光係数；partial PL, 部分光路長

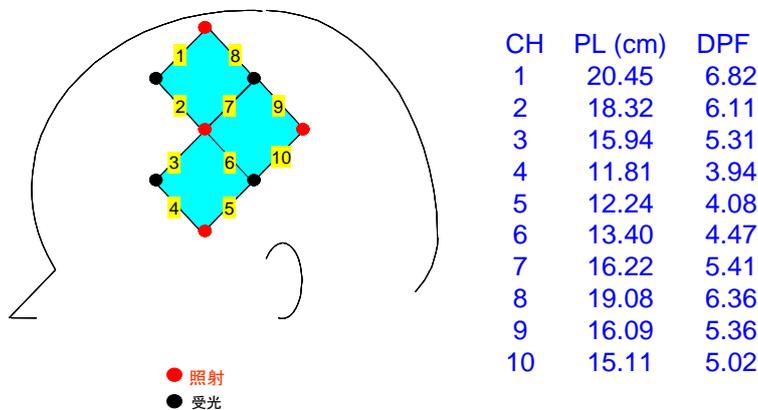


図2 各計測部位（チャンネル CH）における光路長(PL)と Differential Pathlength Factor (DPF, PL と照射-受光間距離 3cm の比)

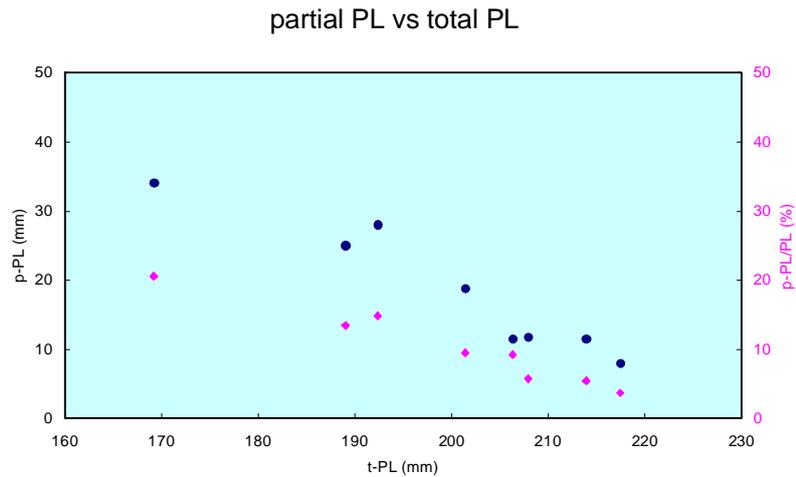


図3 部分光路長 (p-PL) と光路長 (PL) の関係の一例. 照射-受光間隔は 3cm で一定であるが計測部位により PL は異なる. p-PL と PL との関係に個体差が見られるが両者は負の関係にある. ●, p-PL ; ◆, p-PL/PL

5. fNIRS の将来

NIRS を脳機能イメージング研究に用いる場合、脳組織 Hb に由来する信号を選択的かつ定量的に検出することが望まれる。超短パルス光を用いる時間分解計測法 (time-resolved spectroscopy, TRS) は、修正ランバート・ベアー則を用いないで拡散理論に基づいて Hb 濃度を算出することができる。さらに、現在開発中の拡散光トモグラフィは、マルチチャンネル TRS システムを用いて脳組織における Hb 変化を選択的に検出し定量できると期待されている⁹。

一方、通常用いられている連続光を光源として修正ランバート・ベアー則に基づく連続光型計測システム (CW システム) にも、3 で述べた様々な利点の他に、小型化が可能であるという利点がある。小型 CW システムに無線を組み合わせたウェアラブルシステムを用いることにより、動きまわっている被験者の計測ができるようになり (図4)、脳機能研究に新たな道を切り拓くと考える。



図4 NIRS 脳機能計測ウェアラブルシステムによる計測風景

6. おわりに

NIRS の限界を十分踏まえた上で、本法の利点を最大限に生かした応用は、脳科学の発展に大きく貢献すると考える。

[文献]

1. Jobsis FF. Science, 1977;198: 126 -1267.
2. Hoshi Y, Tamura M. Neurosci Lett, 1993,150: 5-8.
3. Kato T, Kamei A, Takashima S, et al. J Cereb Blood Flow Metab, 1993, 13: 516-520.
4. Villringer A, Plank J, Hock C, et al. Neurosci Lett, 1993, 154: 101-104.
5. Nicholson C. IEEE Trans Biomed Eng, 1973, 20:278-288.
6. Matsuura T, Kanno I. Comp Biochem Physiol A, 1999,124:47-52.
7. Hoshi Y, Kobayashi N, Tamura M. J Appl Physiol, 2001, 90:1657-1662.
8. Hoshi Y, Shimada M, Sato C, et al. J Biomed Opt, 2005, 10: 060432-1-10
9. Gao F, Zhao H, Tanikawa Y, Yamada Y. Phys Med Biol 2004, 49: 1055-1078.

光脳機能イメージングの臨床医学への応用

日本大学医学部 脳神経外科
酒谷 薫

NIRS による光脳機能イメージングは、精神科、神経内科、神経外科、リハビリテーション科あるいは小児科などで幅広く活用されているが、本講演では臨床科目に分類せず、臨床応用における利点と問題点について述べる。

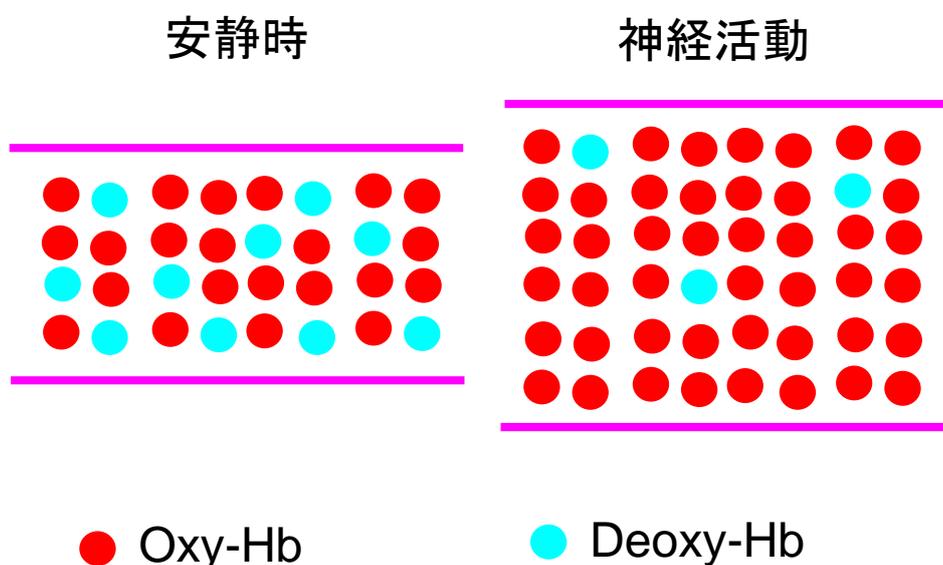
脳機能をモニタリングするには、大きく分けて二つの方法がある。一つは神経活動の一次信号 primary signal である電氣的信号を測定する方法である。例えば脳波や誘発脳電位、あるいは脳磁図 MEG は神経の電氣的信号を測定している。もう一つの方法は神経活動の二次信号 secondary signal、すなわち神経活動に附随した脳循環代謝変化を測定する方法である。PET、functional MRI そして NIRS による光脳機能イメージングがこれにあたる。

1. 活動時の脳酸素代謝変化

神経活動により局所脳血流が上昇することはかなり前より知られていたが、これは神経活動により脳酸素代謝が上昇するためと信じられていた。しかしながら 1986年 Fox & Raichle による PET を用いた研究によりこの常識は覆された。すなわち神経活動時には局所脳血流は50%程度上昇するものの、酸素消費率は5%程度の上昇に留まることが明らかになったのである。これは脳が必要とする以上の酸素が神経活動部位に送り込まれる、言わば Luxury perfusion (贅沢環流) の状態にあることを意味している。このため静脈側の血管内では酸素化ヘモグロビン (Hb) の量が増加し、逆に脱酸素化 Hb は低下する (図1)。

このような神経活動部位の酸素代謝変化は、BOLD (blood oxygenation level dependent) functional MRI による機能イメージングの生理学的基礎になっている。脱酸素化 Hb は常磁性体であり、神経活動時に低下すると functional MRI 信号が上昇することを応用して神経活動部位をイメージングするのである。

図1 神経活動時の静脈内の酸素化および脱酸素化 Hb 量の変化



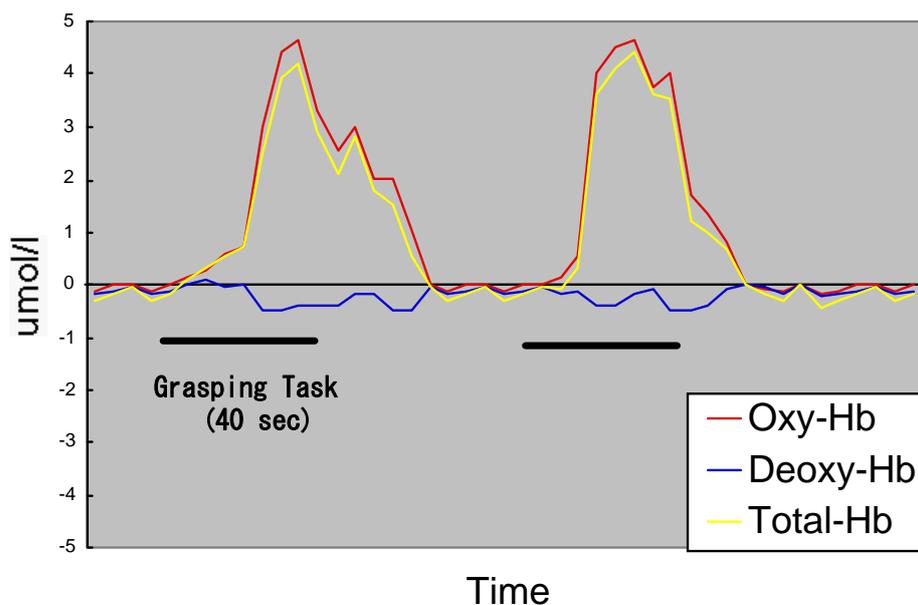
図説明 神経活動時には酸素化 Hb が増加し脱酸素化 Hb は低下する。両者の和 (=血液量) も増加し、血管径が太くなっていることに注意。

2. 神経活動時の NIRS パラメータの変化

これまで正常成人例では主に視覚刺激による視覚野、運動タスクによる運動野、音刺激による聴覚野、言語などの高次機能負荷による前頭葉における脳酸素代謝変化が NIRS により測定されてきた。最も多く認められる NIRS パラメータの変化は、酸素化 Hb と総 Hb が上昇し、脱酸素化 Hb が低下するパターンである。これらのパラメータ変化は図 1 に示した神経活動時の血管内の酸素化および脱酸素化 Hb 量の変化と一致している。

図 2 は運動タスク時の運動野における脳酸素代謝変化の典型例である。NIRS (浜松ホトニクス社製 NIRO-300) の測定プローブを運動野に相当する頭皮上に設置し、運動タスク (grasping) を加えている。運動タスクを加えると数秒後より酸素化 Hb と総 Hb が上昇し始め、それに伴い脱酸素化 Hb が低下するのが分る。タスクを中止すると徐々にベースラインに戻っている。

図 2 運動タスク時の運動野における脳酸素代謝変化



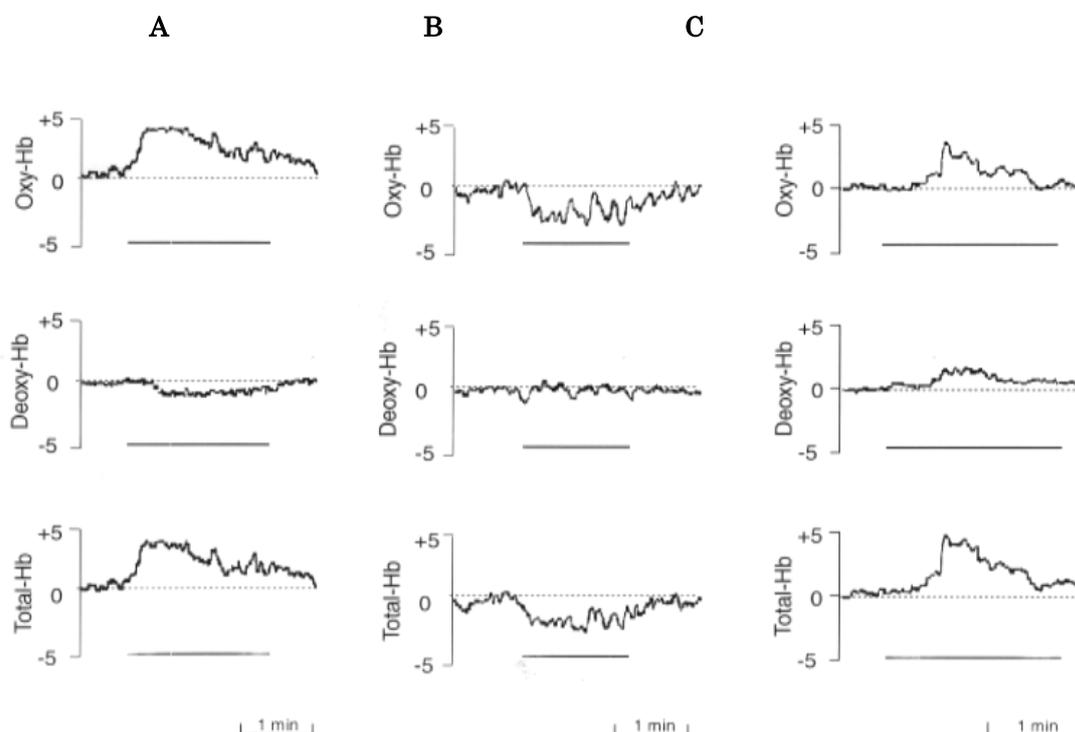
3. 神経活動時の脳酸素代謝変化の多様性

NIRS で神経活動時の脳酸素代謝変化を測定していると、必ずしも図 2 に示すようなパラメータ変化を示さないことがある。例えば前頭葉では言語活動などの高次機能の活動に伴った脳酸素代謝変化に幾つかのパターンがあることが知られている。

図 3 は言語活動時の左前頭葉 (prefrontal cortex) における NIRS のパラメータ変化を示したものである。NIRS には浜松ホトニクス社製 NIRO-500 を使用している。パターン A は図 2 と同様に神経活動時に酸素化 Hb と総 Hb が上昇し、脱酸素化 Hb が低下するパターンである。パターン B は酸素化 Hb と総 Hb が逆に減少するパターンである。これは NIRS と PET の同時測定により局所脳血流の低下であることが明らかとなった。パターン C はパターン A と同様に酸素化 Hb と総 Hb が上昇するが、脱酸素化 Hb も上昇する変化である。

このような神経活動時の脳酸素代謝変化パターンの出現率は、年齢の影響を大きく受けることが知られている。高齢者と若年者を比較すると、高齢者ではパターン A の出現率が減少し、その代わりにパターン C の出現率が増加する。

図 3 言語活動時の左前頭葉における脳酸素代謝変化パターン



4. 新生児における神経活動時の脳酸素代謝変化

NIRS を用いることにより、覚醒下に新生児の神経活動時の脳酸素代謝変化を測定できる。これまでに視覚刺激による後頭葉、聴覚刺激による前頭側頭葉、そして嗅覚刺激による前頭葉 (anterior orbitofrontal gyri) の脳酸素代謝変化の報告がある。

視覚刺激と聴覚刺激の報告によると、神経活動時の酸素化 Hb と総 Hb の上昇は新生児にも認められる。つまり新生児期でも神経活動と局所脳血流のカップリングは既に存在するのである。しかしながら局所脳血流の上昇に伴い、脱酸素化 Hb は上昇し、前述のパターン C に相当する脳酸素代謝変化を示す例が圧倒的に多い。一方、嗅覚刺激では“良い臭い”と刺激臭によって反応が異なり、前者では酸素化 Hb と総 Hb が上昇するのに対して、後者では酸素化 Hb と総 Hb が減少する前述のパターン B を示すものが多いと報告されている。

5. 脳疾患における神経活動時の脳酸素代謝変化

脳疾患患者は正常成人例とは異なった神経活動時の脳酸素代謝変化を示すことが指摘されている。アルツハイマー病では言語活動時に頭頂葉の酸素化 Hb と総 Hb が減少するパターン B を示すものが多いと報告されている。また脳卒中後の運動性失語症例の左前頭葉では、言語活動時に酸素化 Hb と総 Hb とともに脱酸素化 Hb が上昇する、パターン C がコントロール群よりも多く認められる。また老人性鬱病では言語活動時の左前頭葉における酸素化 Hb と総 Hb の上昇 (=局所脳血流の上昇) が認められないと報告されている。

6. 電気/磁気刺激時の脳酸素代謝変化

脳の電気刺激療法において刺激部位の脳酸素代謝を測定した報告によると、刺激により酸素化 Hb と総 Hb は上昇する。しかしながら脳の酸素飽和度は低下し、また細胞内の cytochrome oxidase も低

下することより酸素代謝の亢進が示唆されている。

パーキンソン氏病に対する脳深部刺激療法で、電気刺激時の前頭葉の脳酸素代謝を測定した研究では、パターン A のみならずパターン B や C も測定されることが報告されており、前頭葉における神経活動時の多様な脳酸素代謝変化が高次機能活動に限定されないことが明らかとなった。

7. ”deactivation”

神経活動時の酸素化 Hb と総 Hb の減少は NIRS 測定部位での局所脳血流の低下を示しているが、この現象は“deactivation”と称されることがある。

眼球運動 (saccade) に伴う後頭葉の視覚野における神経活動の抑制 (saccadic suppression) を NIRS で測定すると、酸素化 Hb が減少し脱酸素化 Hb が上昇し、また BOLD-functional MRI で測定すると後頭葉 (occipital pole) の信号が低下 (= マイナス変化) することが報告されている。このような脳酸素代謝変化は一般的な神経活動時の変化 (酸素化 Hb 上昇、脱酸素化 Hb 減少) と逆の変化であり、低酸素状態と考えられている。

“deactivation”現象が抑制性の神経活動によるものかどうか、そのメカニズムについては議論のあるところである。PET 研究によると、抑制性の神経活動部位では局所脳血流の低下とともに酸素消費率 (CMRO₂) も低下すると報告されており、もしこのような脳酸素代謝変化であるならば、必ずしも脱酸素化 Hb が増加するとは限らない。

もう一つの可能性は、NIRS 測定部位の周辺で神経活動が起きた場合、測定部位の血流が活動部位に「盗血」されることである。つまり神経活動とは直接関係なく、言わば受動的な変化であるという考え方である。これは NIRS による脳腫瘍血流の測定により可能性が示されている。左前頭葉に発生した脳腫瘍 (髄膜腫) 上で腫瘍血流を NIRS で測定すると、言語活動に伴い腫瘍血流が減少するのである。つまり神経活動により左前頭葉の局所脳血流が上昇する時に、腫瘍の栄養血管を介して腫瘍内の血流が「盗血」されたと考えられる。

最近、新生児の虚血性脳症における NIRS 脳機能研究では、虚血性脳症の患児では音刺激時に前頭葉の酸素化 Hb が減少することが示された。これは側頭葉の聴覚野の神経活動により、虚血性脳障害を受けた前頭葉の血流が「盗血」されたためと推察されている。

正常成人の言語活動時にも前頭葉の酸素化 Hb が減少する例が存在するが、最も出現頻度の高い言語タスクは音読である。音読による賦活部位は前頭野外側に位置するブローカ野であるが、NIRS 測定部位を外れており、ブローカ野の活動により測定部位の血流が「盗血」されるためと考えられている。

8. なぜ神経活動時に脱酸素化 Hb が上昇するのか？

一般に神経活動時に局所脳血流の上昇に伴って脱酸素化 Hb は低下するが、逆に上昇することがある。前述のように、このような NIRS 反応パターンは新生児、あるいは慢性期の脳卒中患者に多く認められる。

現在その生理的メカニズムについては不明であるが、幾つかの可能性が考えられている。第一は活動前の基礎血流が低下している場合である。この時、神経活動により酸素消費が増加すれば-軽度であっても-相対的に低酸素になる可能性がある。第二は神経活動時の酸素消費率 (CMRO₂) が正常成人例 (5%程度) よりも高い可能性である。この酸素消費率の増大は、乳酸の酸化によるものかもしれない。すなわち基礎脳血流が低下している場合、解糖により基礎エネルギーを供給するが、その時乳酸が生成される。この乳酸は酸素の存在下では酸化され ATP の供給源になることが知られている。虚血脳でも神経活動時の局所脳血流の上昇反応は保存されているので、乳酸の存在する活動部位にも酸素は供給されるのである。

一方、単なる静脈の拡張で説明できるという報告もある。静脈内には酸素化 Hb と脱酸素化 Hb が存在するため、もし神経活動時に静脈が拡張すれば酸素化 Hb と脱酸素化 Hb の両者が上昇するので、上述の酸素代謝変化が発生しなくても同様の NIRS 反応パターンが起きるという考え方である。

9. BOLD-functional MRI は神経活動を正確にイメージングしているか？

NIRS を用いた脳賦活研究のデータは、神経活動時の脳酸素代謝変化の多様性を示唆している。さらに年齢や病態により NIRS 反応パターンに出現頻度の差異があることも示唆している。表 1 にこれまで報告された NIRS 反応パターンと症例との関係をまとめたものである。

表1 高率に認められる NIRS 反応パターン

NIRS 反応パターン	症例
パターンA 酸素化Hb \uparrow 総Hb \uparrow 脱酸素化Hb \downarrow	<ul style="list-style-type: none"> 正常成人(前頭葉^{1, 21-31}、後頭葉^{3, 6-13}、運動野¹⁴⁻¹⁹、聴覚野²⁰)
パターンB 酸素化Hb \downarrow 総Hb \downarrow (脱酸素化Hb \uparrow)	<ul style="list-style-type: none"> 正常高齢者(前頭葉) アルツハイマー病(頭頂葉³) 新生児虚血性脳症(前頭葉) 正常成人(後頭葉: saccadic suppression) 新生児(前頭葉: 嗅覚刺激)
パターンC 酸素化Hb \uparrow 総Hb \uparrow 脱酸素化Hb \downarrow	<ul style="list-style-type: none"> 新生児(前頭葉: 音刺激、後頭葉) 慢性期脳卒中 (前頭葉) 電気/磁気刺激

注: パターン B の症例は脱酸素化 Hb が上昇しないものも含む

このような神経活動時の脳酸素代謝変化の多様性は BOLD-functional MRI による機能イメージングに疑問を投じることになる。BOLD-functional MRI は神経活動時の脱酸素化 Hb が低下 (=fMRI 信号の増大) することを前提にして活動部位をイメージングしているが、神経活動時に脱酸素化 Hb が増大した場合は活動部位を見逃す可能性があるからである。

脳卒中に対する NIRS 脳賦活研究データから、BOLD-functional MRI は病的脳の神経活動部位を正確にイメージングできない可能性が指摘されていた。実際、脳腫瘍例に対する BOLD-functional MRI の機能イメージング(運動野)は必ずしも正確ではないという研究結果が発表されるようになった。これらの研究結果は、病的脳の脳賦活酸素代謝変化が正常成人例と異なることを示している。

それでは正常成人例に対する BOLD-functional MRI の機能イメージングは正確か? という問題が生じる。なぜならば正常成人に対する NIRS 脳賦活研究は、早くから脳酸素代謝変化の多様性を指摘していたからである。興味深いことに、このような神経活動時の多様性は主に高次機能活動における前頭葉で認められている。前頭葉は運動野よりも複雑な神経機能を有するためなのか、あるいは単に NIRS 測定が行い易く研究例数が多いためなのか、現時点では明らかではない。

NIRS と BOLD-functional MRI の同時測定の研究が幾つかある。いずれも両者の測定する酸素代謝変化は神経活動時の一致し、脳酸素代謝変化は一定-脱酸素化 Hb が低下-を示すと結論している。今後、このような NIRS と他の検査法との同時測定研究はより重要性を増すと考えられる。

10. まとめ

NIRS の登場により神経活動時の脳酸素代謝変化に関する研究は急速に増えているが未だに不明な点が多い。特に BOLD-fMRI のイメージングの基礎となっている脳酸素代謝変化-局所脳血流の上昇に伴う脱酸素化 Hb 低下-が全ての神経活動に認められるのか、それとも様々な代謝変化が存在するのか、未だに明らかではない。現在、これらの点を明らかにせずに BOLD-fMRI は急速に臨床の場に普及しつつある。NIRS は BOLD-fMRI と比較して、空間分解能は低いものの脳酸素代謝に対する情報量が多く、NIRS を用いた脳賦活研究は今後とも更に発展することが望まれる。

「サルの脳とヒトの脳」

京都大学霊長類研究所 三上章允

第1部 サルの脳とヒトの脳

1. 化石人類の脳

約 6500 万年前、恐竜の絶滅とともに哺乳類の時代がやってきた。そのとき、サルの祖先達はまだネズミのような形をした小型の夜行性の動物で樹上生活をしていた。その後、地球の温暖化に伴い広葉樹林の森が広がると樹上生活の場が広がり、霊長類の進化が始まった。ヒトと類人猿の共通の祖先であるプロコンスルも樹上生活の中で生まれた。約 1800 万年前である。一方、1000 万年前から 700 万年前の激しい地殻変動が起こり、アフリカ大陸の東側に 1000-4000 メートルの山脈が誕生し、さらにその中央が陥没することによってアフリカ大地溝帯ができた。その後、地球全体に起こった寒冷化と乾燥化の影響もあって、アフリカ東部の森林は消失し、草原となった。森林の残ったアフリカ西部に残ったグループは現在の類人猿に、森林から草原に降り立ったグループが現在の人類の祖先となった。その時期は約 700 万年前と推定されている。

人類の祖先は化石でしか見ることができないので、化石人類と呼ばれている。初期の人類の化石は、南アフリカや東アフリカで見ついている。400-300 万年前の人類アウストラロピテクス・アフリカヌスの脳容量の平均値は、441ml であった。これは、チンパンジー (394ml) やオランウータン (411ml) とほぼ同じ容量である。アウストラロピテクスは、直立 2 足歩行をし、犬歯が小さく、彼らの先祖とは異なっていた。発掘した頭骸の骨のなかに、プラスチック材料を流し込んで満たすと、脳の模型を作ることができる。チンパンジーに比べて、脳の高さが高くなっており、また、前の方が出っ張っている。この結果、ブローカの運動性言語野に相当する前頭葉下部の領域も拡大したと考えられる。さらに、月状溝が後方へ移動している。月状溝は、第一次視覚野と第二次視覚野以降の境界にほぼ対応している。月状溝の後方への移動は、視覚関連の連合野である頭頂連合野と側頭連合野の拡大を示す。この結果、第一次視覚野は、脳の内側への追いやられ、現代人に一歩近づいている。

その後、ホモ・バビリスは、約 250 万年前にアウストラロピテクスから分岐し、160 万年前まで大きな変化もなく南アフリカと東アフリカで生き続けた。ホモ・バビリスの頭蓋容量は 640ml あり、彼らの脳が彼らの祖先に比べてほぼ一様に拡大したことを示していた。次の世代の化石は、1890 年代にジャワで見つかった。頭蓋容量が約 850ml のヒト科の化石で、約 70 万年前のものと推定された。一方、1920 年代に、北京で頭蓋容量、約 1040ml のヒト科の化石が見つかり、こちらも 80 万年前から 50 万年前のものと推定された。しかし、その後、これとほぼ同じものがアフリカのオールドバイでも見つかった。推定年代は、150 万年前と、ジャワや北京よりずっと古いものであった。これらの化石には、ホモ・エレクトスの名前が与えられ、同様の化石は、ヨーロッパでも見つかった。結局、ホモ・エレクトスは、約 150 万年前、東アフリカに誕生し、アフリカ、ヨーロッパ、アジアへと移動したと推定された。ホモ・エレクトスは、アシュレアンと呼ばれるユニークな石器文化を生み出した。

1856 年、ドイツのネアンデルタールで人骨の化石が発見された。この化石人類にホモ・サピエンス・ネアンデルターレンシスの名前が与えられた。彼らの脳容量の平均値は、1450ml もあり、現代人であるホモ・サピエンス・サピエンスの平均値 1350ml よりも大きかった。ホモ・エレクトスからネアンデルターレンシスへの移行は、50 万年前から 12 万年前にかけて起こったと推定されている。

現代の人類であるホモ・サピエンス・サピエンスの最も古い化石は、パレスチナのクアフゼ洞窟で発見されている。年代は、6万8000年前から7万8000年前と推定されている。ヨーロッパで発見されているサピエンスは、3万4000年前から3万2000年前と新しく、ヨーロッパでは、4万年前から3万5000年前の年代のネアンデルターレンシスが見つかったので、サピエンスのヨーロッパへの拡大にはゆっくりと進行したと推定されている。

2. 現生霊長類の脳

現在生きているサルがヒトになったわけではないので、進化そのものを研究するには化石材料に頼らざるをえない。しかし、化石による研究には資料に限界があるので、現生生物の系統比較は進化を考える上での有力な手段である。

動物で脳の系統比較しようとするとき、最も単純な方法はその大きさを比較することである。脳の大きさを比較しようとするとき、問題となるのは体の大きさの違いで、脊椎動物の場合、体重は10グラム程度から100トン近いものまでである。脳の重さも1グラム程度から5キログラム近くのものまでである。一般には体重が重くなると、脳も大きくなる。これは、大きな体のコントロールや、体表面の知覚のために必要な神経組織が増えるためと考えられている。そのため、脳の重さの絶対値だけを比較するのは不公平となる。そこで、脳の大きさを比較する場合、体重との相対値を用いることで、体重に比較して脳が大きいかどうかを見る方法が使われてきた。198種の脊椎動物を調べた Jerison のデータによれば、魚類、両生類、爬虫類の脳重量は体重比で相対的に低く、鳥類と哺乳類は相対的に高い値を示している。恐竜の推定体重と脳重量を同じ図にプロットすると爬虫類とほぼ一致する。Hopson が行った肉食恐竜と草食恐竜の比較では肉食恐竜の方が大きな脳を持ち、捕食のための運動能力の獲得の基礎に脳の発達があったのではないかと推定される。

鳥類と哺乳類が体重に比較して大きな脳を持っていることが分かったわけであるが、鳥類と哺乳類では脳の進化の仕方が違う。鳥類の脳容量の増加は、爬虫類の脳の構造を基本的に維持しながら進行した。そのため、鳥類は大脳皮質を作らずに大脳半球が拡大した。一方、哺乳類の脳容量の増加は、大脳新皮質の発達によって脳が大きくなった。哺乳類で大脳新皮質の容量と体重を比較すると、食虫類に比べて霊長類の大脳新皮質がよく発達していることが分かる。一方、系統発生的に古い皮質である海馬の容量はすべての脊椎動物で似かよった分布を示す。さらに、嗅覚システムに属する嗅球の体重比率を見ると、食虫類で体重の増加とともに増加するのに対して、下等な霊長類である原猿亜目のサルは食虫類の平均より低く、高等な霊長類である真猿亜目のサルは食虫類よりも著しく小さいだけでなく、体重が増加してもあまり容量が増えていない。大脳新皮質の発達はこのように、霊長類でその増大が著しく、下等なサルの仲間である原猿と、高等なサルの仲間である真猿類が似かよった値を示す。この大脳新皮質のなかで、ヒトで特に増加したのは前頭連合野である。大脳新皮質全体に対する前頭連合野の比率は、ヒトで29%、チンパンジーで17%、ニホンザルの仲間のアカゲザルで11%である。

3. 大脳皮質の進化

哺乳類は約2億年前に爬虫類から分かれた。その頃、地球は恐竜の全盛期だった。恐竜は昼間に行動し、視覚に依存した生活をしてきたと推定される。哺乳類の祖先である哺乳類様爬虫類は恐竜の時代に出現し、体も小さく大きな爬虫類に太刀打ちできるような力を持っていなかった。そこで彼らは、恐竜達が行動しない夜間に行動することによってかろうじて生き延びていた。夜間行動することによって重要になったのは聴覚と嗅覚である。大きな爬虫類に比べて視覚の比重はこの時期の哺乳類では減少した。哺乳類の聴覚器官は爬虫類にはな

い構造を獲得した。爬虫類では鐙（あぶみ）骨1つであった耳小骨が、哺乳類では、砧（きぬた）骨と槌（つち）骨を加え3つになった。さらに鼓膜は外耳道の奥に移動し、微妙な音を聴くことが可能になった。夜行生活への適応と聴覚情報処理の発達初期の哺乳類の大脳皮質の拡大の要因となったと推定される。

人や猿の祖先であるネズミの仲間達も夜行性で聴覚と嗅覚の発達した動物だった。霊長類への進化の過程でほとんどのサル仲間達は昼行性の行動をとるようになった。また、ネズミのように地上を這い回るのではなく、木の上で生活するようになった。人や猿が視覚優位になったのは、このように人や猿の祖先が、木に登り、木の上で生活したこと、樹上生活と関係あると考えられている。地上で生活していた頃に比べ、木の上での生活では生活空間が高さ方向にも広がり、3次元となる。木の枝から枝へと移動するためには正確な位置の判断を要求される。自然の中にある木の枝は、風で揺れ動き、あるいは動物の重みで揺れ動く。そこで、目で見た動きの正確な判断、将来の位置の予測が要求される。さらに生い茂った葉の間に仲間や獲物や木の実を見つけなければならない。わたしたち人類の祖先と、一部の猿の仲間はやがて再び地上において生活をはじめたが、視覚優位の脳はそのまま残された。人はその後音声言語を用いるようになったので、聴覚の重要度は猿よりは増していると推定されるが、それでも聴覚に関連した大脳皮質の領域は側頭葉の上部に限られており、視覚優位の特徴は保たれている。

人の仲間である霊長類はこうして視覚が良く発達した。ニホンザルと近い関係にあるアカゲザルで調べると、視覚に関連した大脳皮質の領域の総面積は、大脳新皮質全体の約55%にもなる。この面積は、聴覚関連の領域の総面積約3.4%を大きく上まわっている。視覚に関連した大脳新皮質の拡大は、外の世界をマップする視覚領野の数の増加と、個々の領野の拡大によって実現していった。

このような歴史の中で現代のヒトの脳はニホンザルやアカゲザルなどマカカ属の脳に比べて約14倍の大きさを持つほど拡大した。また、体重あたりの脳容量も他の霊長類や哺乳類に比べて高い値を示す。しかしながら、進化の過程で比較的近い関係にあるサルの脳はヒトに脳と良く似た形をしている。また、哺乳類、特に霊長類では大脳新皮質が良く発達しており、大脳新皮質の発達が高次の脳機能の実現に寄与したことが分かる。大脳皮質の組織標本で見ると、サルとヒトとで良く似ている。大脳皮質を組織像の特徴から区分した細胞構築学的分類でも類似の組織像を持つ領域が大脳のほぼ同じ位置に存在する。また、それらの大脳皮質領域の機能もサルとヒトとで類似している。

第2部 サルの脳を使った研究例

第1部で見たように、サルの脳はマクロの形態も、ミクロの組織像も、機能分布も似ている。従って、サルの脳機能を理解することは、ヒトの脳機能について理解する上で有益である。サルの高次脳機能の細胞レベルの研究の最初は短期記憶の脳内機構の研究である。ここでは、サルを用いた短期記憶の最近の研究例について紹介する。

1. 短期記憶

記憶の最も単純なタイプ分けは記憶時間の長さによるものである。時間的な持続の違いから、短期記憶（short-term memory）と長期記憶（long-term memory）に分けられる。短期記憶の例としてよくあげられるのは電話をかけるまでの数分間、電話番号を憶えているような場面である。電話がつながってしまえばその電話番号を憶えている必要はない。短期記憶には留めてことのできる情報の容量に限界があるという特徴があり、5-9個（平均7個）

までである。また、数十秒以上憶えておく必要がある場合は、繰り返し口に出して言うなどのリハーサルが必要であり、干渉に弱いというのも短期記憶の特徴を持つ。長期記憶は名前のおり年の単位で長期間憶えている記憶であり、「エピソード記憶」、「意味記憶」、「手続き記憶」などに分類されるが、ここでは詳細説明を省略する。

2. 思考過程で使われる記憶：作業記憶

前頭葉損傷の患者では「宣言記憶」も「手続き記憶」も比較的良く保たれているが、作業記憶と呼ばれるタイプの記憶が障害される。作業記憶（ワーキング・メモリー）という概念を最初に提唱したバドレー-Baddeley（1986）によれば、作業記憶とは「理解、学習、推論など認知的課題の遂行中に情報を一時的に保持し操作するためのシステム」である。分かりにくい言い回しですが、要するに、ものごとを考えるときに使う記憶ということである。記憶というと、憶えておくべき内容を記憶の引き出しに入れておいて、必要に応じて取り出すような単純なイメージを持ちがちである。一方、私達が考えるときは複数の内容を同時に心に留めておかないと、それらの関係を判断することはできない。このタイプの記憶は考えているあいだ頭の中に存在すれば良いので短期記憶の一種である。しかし、電話番号を憶えておくときのように単純ではない。少し乱暴な比喻ではあるが、電卓についているメモリー機能は作業記憶に似ている。例えば、 $103+104=207$ としてメモリー・プラス（M+）ボタンを押し、 $523+437=960$ とし÷を押し、さらにメモリー・リード（MR、機種によってはRM）ボタンを押すと、 $960\div 207$ を実行する。この計算では103と104という2つの数字がまず短期記憶にあり、この2つの数値を操作した結果、207が導きだされる。207が得られれば、103と104は不要になるが、207はこの計算が終わるまで憶えておく必要がある。つぎに532と437という2つの数字を短期記憶に留めておき、それを操作して960という値を導く。960が得られれば523と437は不要となる。つぎのステップで960と207を操作する。4.637という数字ができれば、960と207の記憶は不要となる。

サルの高次機能の細胞レベルの研究で最初に使われたのは、遅延反応課題と呼ばれる学習課題である。遅延反応課題は、左右の位置の短期記憶の課題であるが、後にGoldman-Rakicによって作業記憶の課題として再評価された。この課題遂行中に測定したサルの脳の局所血流の変化は前頭葉のいくつかの領域、頭頂連合野の頭頂間溝領域と7野、視覚前野が連携して働いていることを示した。サルの脳の局所破壊の結果から、前頭連合野の外側部が重要な領域と考えられているが健常条件では脳の広い領域が連携して働いていることが分かる。

3. 作業記憶は前頭連合野で扱われる

遅延反応課題で扱われている空間位置の短期記憶は、課題遂行の中で行動選択のために使われているという意味で作業記憶としての特徴を持つと解釈することもできる。しかし、短期記憶の内容がそのまま行動選択に結びついており、その意味で情報処理の過程で使われる作業記憶の特徴を十分に備えているかどうかは疑問がある。そこで、情報処理の過程で使われる作業記憶の特徴を備えた課題で前頭連合野および側頭連合野の神経細胞活動を解析した。

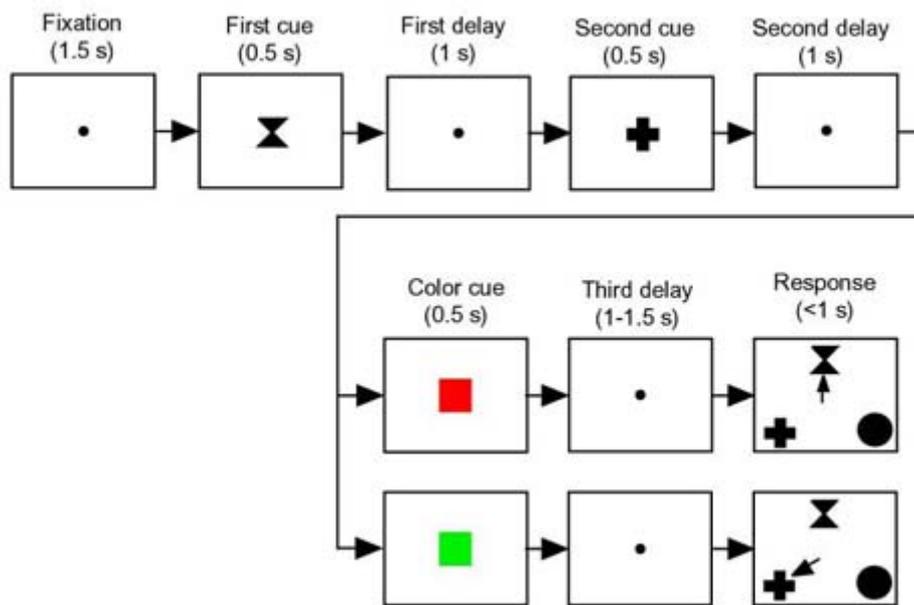


図1 サルの前頭連合野の働きを調べるために使った課題（連続プローブ再生課題、Serial Probe Reproduction task）の時間経過。画面中央の注視点をサルが見ると課題がスタートする。1.5秒後に図形1（C1）が0.5秒間呈示される。1秒の記憶期間（D1）の後、図形2（C2）が0.5秒間呈示される。その後、2番目の記憶期間（D2）が1秒間あって、赤または緑の色刺激が0.5秒間呈示される。さらに1-1.5秒の記憶期間があり、最後に3つの図形が呈示される。色刺激が赤のときは図形1に、緑のときは図形2に視線を移動すれば正答として報酬を与える。この課題では、D1の期間はC1の記憶、D2の期間はC1とC2とその呈示順序の記憶、D3の期間は正答図形の記憶を必要とする。さらに、色刺激で正答図形の想起が必要である。（Inoue and Mikami, J. Neurophysiology 2006）

図1は私たちの研究室でサルを使って作業記憶をテストしたときの課題である。この課題では、記憶期間が3つある。最初に1番目の図形が呈示され、その後第1の記憶期間が挿入される。つぎに2番目の図形が呈示され、その後第2の記憶期間がある。さらに赤または緑の色が呈示され、その後第3の記憶期間がある。最後に3つの図形が呈示され、赤のときは第1の図形、緑のときは第2の図形を選ぶと正解になる。この課題を行うときには、第1の記憶期間には、第1の図形を、第2の記憶期間には第1の図形と、第2の図形と、2つの図形の呈示順序を憶えておく必要がある。さらに色が出たときにこれらの記憶と色を照合して正しい図形を決める必要がある。第3に記憶期間は決めた図形を憶えている期間である。

この課題を行っているとき、前頭連合野には、それぞれの記憶期間に活動する神経細胞がある。このような神経細胞活動の多くは、それぞれの記憶期間に憶えておく内容である図形やその呈示順序によって活動のレベルが変わる。また、記憶が必要なくなると活動が止まり、エラーでは活動が減少する。さらに色が呈示されたときには、思い出した図形に対応した神経細胞活動があらわれる。似たような活動は側頭連合野にも存在するが、前頭連合野の活動の方が側頭葉よりも早くはじまり、活動のレベルも高くなる。従って、複雑な作業記憶の機能には前頭葉がより重要な役割を担っていることが分かる。

おわりに

脳機能イメージングはヒトの脳機能を調べるのに有効な方法である。その中で光記録は空間解像度、時間解像度の上で制約のあるものの、動きの自由度や簡便性での利点がある。一方、脳機能イメージングは多くの場合、脳血流や酸素量の相対比較であり、可能な限り動物実験による侵襲的研究との連携が望ましい。その意味で今後ともサルを用いた研究の意義があると考えられる。

関連 URL : 「脳の世界」 (<http://www.pri.kyoto-u.ac.jp/brain/brain/>)

広汎性発達障害と認知機能

京都大学医学部保健学科 十一元三

自閉症とアスペルガー障害（ASP）を代表とする広汎性発達障害（PDD）は、第1に「対人相互的反応性の障害」、第2に「強迫的傾向」を特徴としており、多彩で際立った臨床的特徴を有している。本講演では、PDD にみられるユニークな認知機能の特性について、注意、記憶、感情、自己意識に関する認知心理学的研究を中心に、演者らの得た知見を紹介する。

覚醒と注意

臨床的に観察される“刺激の過剰選択性”や音に対する驚愕反射の減弱を確認した研究より、覚醒レベルあるいは注意の問題が繰り返し指摘されてきた。精神作業負荷による自律神経活動の変化について調べた筆者らの研究では、対照群では精神作業時には安静時よりも副交感神経活動が低下するのに対し、高機能自閉症（HFA）群の半数において、反対に副交感神経活動（すなわちリラクセーション）が増大するという逆説的反応 **paradoxical autonomic response** が見出された。

次に、对人的刺激が関与する共同注意について調べたところ、HFA 群と対照群との間に相違が認められた。すなわち、視覚刺激として呈示された視線の変化により、空間的注意が影響を受けたのは対照群のみであり、HFA 群ではこの影響が認められなかった。

記憶

臨床的に優れたエピソード記憶を示す PDD のケースは多い。しかし、記憶検査を用いた従来の研究ではこれを支持する結果は得られていない。筆者らが、ランダムな単語リストによる自由再生を行ったところ、具象語を使用した場合には HFA 群の成績が対照群を下回ったが、抽象語では差がなかった。

次に、意味記憶に含まれる概念の連想関係について連想プライミングの手法を用いて調べたところ、HFA 群、ASP 群とも、対照群と比べ、意味連想成績に有意差はみられなかったが、音韻もとづく連想成績は、HFA 群、ASP 群とも対照群を上回った。

エピソード記憶に際して、意味記憶の参照が再認に及ぼす影響について、若年成人を対象として筆者らが調べたところ、定型発達とは異なるパターンが見出された。対照群では呈示された単語に対する処理の違いにより記憶成績が変化し、意味処理を行った単語を最も良く覚えるという処理水準効果 **levels-of-processing effect** が認められたが、HFA 群ではそれが認められなかった。

感情

広汎性発達障害に関する感情研究には、表情の写真などを用いて「感情理解」を調べた報告は多いが、予想に反して、HFA 群で感情理解に大きな問題がみられないという結果が報告されている。筆者らが幼児を対象として、感情を惹起するストーリーを用いた検査を行い、登場人物についての「感情理解」と被験者自身の「共感性」を調べた結果、健常発達群では感情理解と共感性がほぼ同じ成績であったのに対し、ASP 群では、共感性の成績が大きく下回った。

自己意識

演者らが先述の処理水準効果を応用した課題を作成し、単語の呈示（記銘）にあたり自己準拠質問（「あなた自身に当てはまりますか」）を織り交ぜ、この質問による記憶促進現象（自己準拠効果）について調べたところ、対照群では自己準拠効果が確認されたが、HFA 群は自己準拠効果を示さなかった。

今後は、ここで展望した広汎性発達障害の認知特性と、診断学的特徴およびその神経基盤との関連を明らかにすることが重要な課題であると思われる。

<memo>

—脳神経外科の立場から—

機能的近赤外線スペクトロスコープ (f-NIRS) による脳機能マッピングの基礎と応用

自治医科大学 脳神経外科
渡辺 英寿

1. はじめに

近年、機能的MRI (f-MRI) が実用化され、非侵襲的脳機能マッピング法が一気に普及をはじめている。非侵襲的脳機能マッピング法は急速に進歩し、脳神経外科においても様々な臨床応用が進んでいる。PET, SPECTあるいはfMRIは全て局所脳血流量 (rCBF: regional cerebral blood flow) あるいは局所脳血液量 (rCBV: regional blood volume) が局所的な神経活動に密接に関連して増加することを利用して。F-NIRSも同様にrCBFの変化を神経活動の指標とする検査である。

2. 方法

検査法の詳細は他に譲り割愛する[2, 4]。

ただ一点、臨床応用に大切な点として、症例に適したタスクとデザインを考える必要がある点を強調したい。

覚醒時に神経細胞が多様な動きをしていることは論を待たないが、そのため、漫然とf-NIRSでrCBVの変化を観察していても、意味のある動きを見つけることはできない。脳機能マッピングでは、目的とする機能に対応するrCBVの変化を如何に純粋に抽出するかにさまざまな工夫が凝らされ、タスクがデザインされる。タスクのデザインいかんで計測の成否が決まるといっても過言ではない。タスクの開発はPETの時代から始まり、fMRIを経て長い間にさまざまな巧妙なタスクが考案されている。f-NIRSに於いても基本的にはこれらを踏襲する事が多い。ここでは、われわれが経験しているf-NIRSによる機能計測のいくつかを紹介する。

3. 応用法

1) 言語機能

高次脳機能の代表であり、ヒトでしか観察されないために、脳機能マッピングの中でも注目されることの多い機能である。臨床的には言語優位半球を決定することが当面の目標となる。内頸動脈にアミタールを注入するWADAテストが標準的な方法であるが、侵襲性が大きいため非侵襲的な方法が望まれており、近年ではfMRIやMEGが研究されている。F-NIRSでは被験者が起座位でも計測できることから、語想起の結果を筆記させるなど自由度が大きい面でも適している。手の動きをキャンセルするために非刺激時にも絵を模写する動きを続けさせることとした。

・方法

コンピュータ画面に任意のひらがなが一つ提示され15秒間でこれで始まる単語をできる限り多く紙に書

き出す。その後、画面は風景面に切り替わるので 30 秒の間、今度はこの絵を模写する。このタスクを提示するひらがなを変えつつ 5 回繰り返して平均加算を行なう [5]。われわれの経験では、タスクは被験者自身にとってある程度難しいという程度がよい。難しすぎると、被験者は困惑したり、あきらめたりして、良好な脳活動が惹起されない。また、逆に簡単過ぎるとほとんど脳活動が見られない。しかし、たとえパフォーマンス自体が悪くても、被験者が相応の努力をしている場合には、脳活動が見られることが多いのも事実である。また、精神遅滞やてんかんの患者では、タスクの切り替えをスムーズに行なう事が困難な症例も少なくなく、このような場合には検者が脇から言葉で励まし、誘導することが必要な場合もある。

・ 結果

図 1 に代表例を示す。

f-NIRS の結果をアミタールテストと突合せたのは 17 例。結果を表に示す。このうち 15 例は難治性てんかん術前で 2 例は脳腫瘍の術前検査である。

アミタールテストで左優位とされたのは 13 例でこのうち 10 例が NIRS でも左優位、1 例が右優位、他の 2 例は明確な変化なしであった。アミタールで右優位は 2 例で NIRS でも 2 例とも右優位であった。また、アミタールテストで両側優位は 2 例あり、ともに NIRS でも両側にほぼ同様な rCBV の増加が見られた。総合すると、反応の見られた症例ではアミタールテストとの一致率は約 93% であり、きわめて高い一意率といえる。しかし、1 例でアミタールと全く逆の反応を示した症例があることも無視できない。アミタールテストは、神経機構を抑制する反応を見るものであり、NIRS が観察するのは神経の活動性である事に原因があると考えられ、今後の注意深い検討を要する。

Typical time course

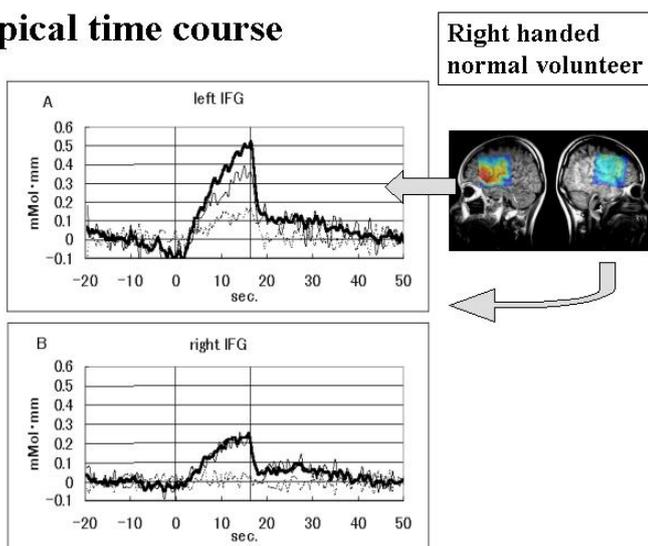


図 1 :
25 歳右利き健常成人の言語刺激時の NIRS の反応。左下前頭回に強い活性が認められ、左優位と考えられた。オキシヘモグロビンが増加しデオキシヘモグロビンはわずかな増加にとどまっているのが特徴である。また、対側の下前頭回にも僅かながら反応が見られるが、これも铭记すべき点と思われる。このように、左優位といっても、右が全く反応しないわけではない。

Amytal test (n=17)

as presurgical exam.

NIRS dominance

amytal	NS	B	L	R	total
B		2			2
L	2		10	1	13
R				2	2
total	2	2	10	3	17



Agrees with amytal test.

表:

アミタールテストを行なった患者において、言語優位半球とNIRSで決定した優位側との相関を示す。

2) てんかんの焦点決定

薬剤で抑制されないてんかんに対して、てんかん源性のある部位（焦点）を切除する方法がある。焦点を診断するのに最も信頼性の高い方法は頭蓋内電極による脳波である。しかし、観察する範囲が狭いため、電極の設置位置を誤ると診断が不可能で、また、観察部位以外に焦点がないことを証明できない、などの問題点がある。これを克服するために、非侵襲的な方法でまず、焦点を俯瞰的に位置診断した後に頭蓋内電極法を行なうのが一般的になりつつある。非侵襲マッピング法はこの場合に有用である。発作間欠期にPETで焦点が低代謝領域として観察されることが報告された[1]。その後、同様の低代謝・低灌流がSPECTでも観察されることが知られるようになり、より一般化した[3]。一方発作間欠期に低代謝を示さない症例も30%弱に見られ、逆に発作時に焦点を中心にrCBVが増加することが、SPECTで観察されるようになった[6]。われわれも、発作時のSPECTを焦点診断の有力な方法として用いている。さらに、最近ではf-NIRSが経時的な変化も捉えられ、大変有用である事が分かってきた。

19例において薬物誘発の発作時にSPECTと同時にNIRSを計測した。深部脳波モニタリング、MRI、発作時SPECTなどにより、17例は側頭葉、2例は頭頂葉に焦点が確認された。全例においてNIRSで、発作後5-10秒で局所的な血液量の増加がみられ、増加部位は側頭葉てんかんでは焦点側の側頭葉に、頭頂葉てんかんでは焦点位置を中心とする部位に一致していた。増加の平均持続時間は78.2秒であった。残る1例では、NIRSで局所的な血液量の増加が認められなかったが、深部脳波もSPECTも明確な左右差を示さなかったため、手術を行なわなかった[7]。

図2に代表的な症例を提示する。難治性の側頭葉てんかんのために焦点切除術を目的にわれわれの施設に紹介された40歳男性である。術前検査として、深部電極による発作モニタリングを行なった。Benegrideを静注して発作を誘発し、このときの発作時NIRSを計測した。図の矢印の時点で発作が開始しているが、発作開始とほぼ同時に左側頭葉に血液量の増加が見られた。NIRSはこのように発作焦点側の側頭葉に発作に一致してrCBVが増加することを示す[8, 9]。

2例では脳波と同時にNIRSの持続計測を行い、自然発作を捕捉した。発作が得られるまでの計測時間はそれぞれ、110分と193分であった。いずれも側頭葉てんかん症例であり、頭皮脳波で確認された発作起始

とほぼ同時に焦点側の側頭葉に血液量の増加を認めた。増加の持続時間は 71 秒で誘発発作とほぼ同様であった[8]。

自然発作時の NIRS 記録を行なった一例を示す。側頭葉てんかんの 13 歳女兒である。約 5 時間にわたって頭皮上の脳波と NIRS を同時計測することによって、自然発作を捉えることができた。図 3 の上段に NIRS の計測中発作を起こしている様子を、中段に計測中の発作時 NIRS の結果を、下段に頭皮上脳波をしめす。脳波で確認された発作開始時にほぼ一致して NIRS で右側頭葉の血液量の増加が見られている。

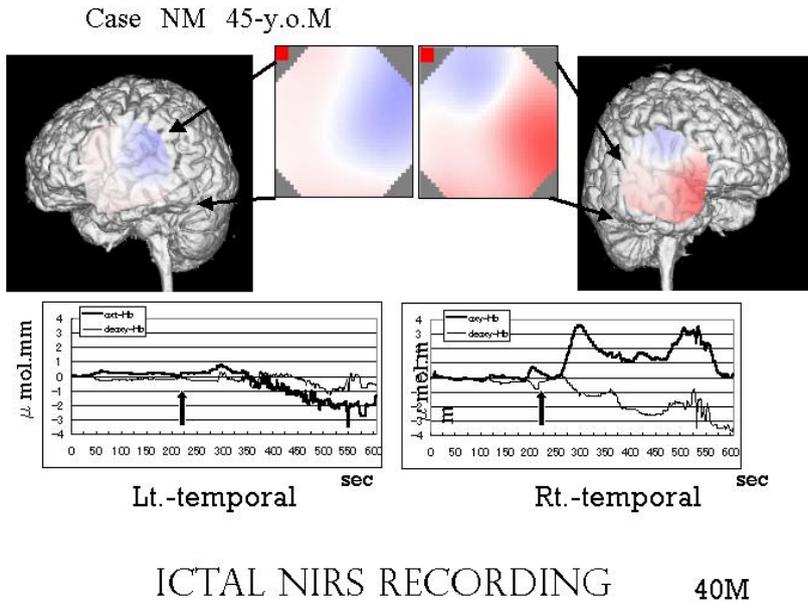


図 2 :

40 歳、右側頭葉てんかんにおける発作時 NIRS の結果。矢印の点で発作が開始しているが、外側側頭葉には約 50 秒の遅れを持って右優位に rCBV の増加が始まっている。

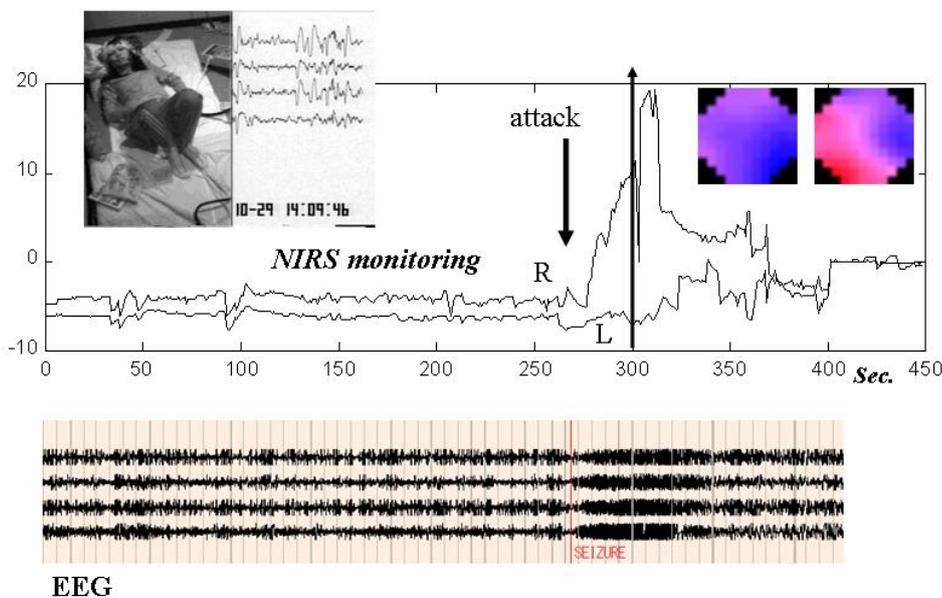


図 3 :

側頭葉てんかんの 13 歳女兒。自然発作を捉えることができた症例。上段に NIRS の計測中発作を起こしている様子、中段に計測中の発作時 NIRS の結果を、下段に頭皮上脳波を示す。

4. 終りに

NIRSは非侵襲的脳機能マッピングの新しい手法として、さまざまな応用が期待されている。MEGやfMRIとの使い分けが興味ある話題であるが、この二者との最も大きな違いは、装置の簡便性であると思われる。まず可搬性はMEG・fMRIにない大きな特徴である。加えて、ある程度の体動にも耐えられることから、被験者を日常的な座位や立位で普通の行動をさせながら計測できる点は、心理学的タスクや、てんかん発作時の計測に大変有用である。

文献

1. Engel JJ, Kuhr DE, Phelps ME, et al, Interictal cerebral glucose metabolism in partial epilepsy and its relation to EEG changes. *Ann Neurol*, 12:510-517, 1982.
2. Maki A, Yamashita Y, Ito Y, Koizumi H. Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography. *Med Phys* 1996; 22: 1997-2005.
3. Newton MR, Berkovic SF, Austin MC, Rowe CC, McKay WJ, Bladin PF. Ictal postictal and interictal single-photon emission tomography in the lateralization of temporal lobe epilepsy. *Eur J Nucl Med*, 1994; 21 : 1067-1071.
4. Watanabe E, Yamashita Y, Maki A, Ito Y, Koizumi H. Noninvasive functional mapping with multi-channel near infrared spectroscopic topography in humans. *Neurosci Lett* 1996; 205 : 41-44.
5. Watanabe e et al., Non-invasive assessment of language dominance with near infrared spectroscopic mapping, *Neurosci Lett*, 256; 49-52, 1998.
6. Watanabe E and Mayanagi Y, Ictal SPECT and MEG as preoperative examinations for epilepsy surgery. , *Brain Topography Today*, Ed. Koga Y, and Hirata K, Elsevier Science B.V., 1998, pp. 463-470.
7. Watanabe E. et al, Non-invasive Cerebral Blood Volume Measurement During Seizures Using Multi-Channel Near Infrared Spectroscopic Topography., *J. Epilepsy*, 11; 335-340, 1998.
8. 渡辺英寿, てんかんの焦点診断における近赤外線マッピング, *神経研究の進歩* 44:6-91, 2000
9. Watanabe E et al, Noninvasive cerebral blood volume measurement during seizures using multi channel near infrared spectroscopic topography. *J Biomed Optics* 5; 287-290, 2000

<memo>

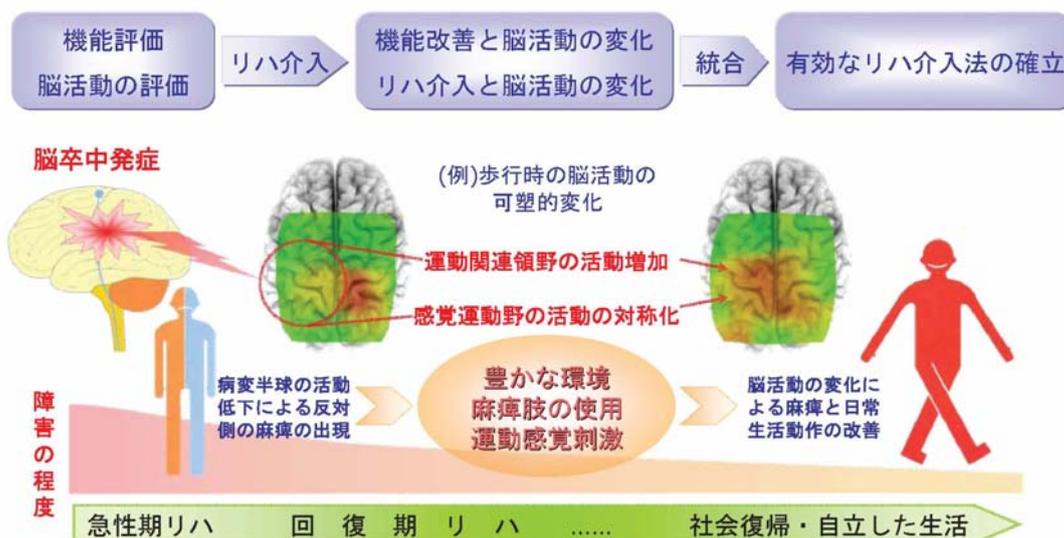
ーリハビリテーションの立場からー

特定医療法人大道会森之宮病院 神経リハビリテーション研究部 宮井 一郎

近年の神経科学や脳機能画像の進歩により、使用や経験が健常な脳や損傷を受けた脳において、可塑的な変化を起こすこと、そのような変化と運動技能の獲得や機能回復が関連することが明らかになってきた。それに伴い、脳機能評価をからリハビリテーション（リハ）の方法論の検証に利用することが可能になった。光脳機能イメージング（fNIRS: functional near-infrared spectroscopy）の臨床応用として、神経リハは最も適している分野の一つである。リハ医療の主要なターゲットである日常生活動作（ADL）は、姿勢の保持が必要な到達運動や歩行など、安静臥位が必要なfMRIやPETでは測定することが困難な課題であるからである。このような観点から、私どもの施設で行ってきた運動に関連した研究を中心にデータを提示し、今後の展望を議論したい。

1. 健常人の歩行・走行
歩行速度の影響
障害物回避の影響
2. 脳卒中片麻痺患者の歩行
歩行速度の影響
体重免荷の影響
感覚運動刺激の影響
3. 上肢の運動（健常人・脳卒中患者）
健常人の上肢運動（到達運動）
麻痺手
到達運動
Interlimb coordination
麻痺側上肢
感覚運動刺激
免荷
4. 運動学習
健常人
脳卒中患者
5. fNIRS のリハ医療における可能性
リハ介入の最適化（図参照）
Robot-assisted rehabilitation の訓練パラダイムの開発
Brain Machine Interface?

脳卒中に対するリハビリテーションの方法論の脳科学からの検証



References

1. Miyai I, Tanabe HC, et al. Cortical Mapping of Gait in Humans: A Near-Infrared Spectroscopic Topography Study. *NeuroImage* 2001;14:1186-1192.
2. Miyai I, Yagura H, et al. Premotor cortex is involved in restoration of gait in stroke. *Ann Neurol* 2002;52:188-194.
3. Miyai I, Yagura H, et al. A longitudinal optical imaging study for locomotor recovery after stroke. *Stroke* 2003;34:2866-2870.
4. Miyai I. Cortical networks associated with locomotion in man and patients with hemiparetic stroke. In Swinnen SP, Duysens J eds, *Neurobehavioral determinants of interlimb coordination*, Kluwer Academic Publishers, MA, 2004, p.109-128.
5. Miyai I. Locomotor training with partial body weight support in patients with Parkinson's disease and stroke: Its efficacy and neural mechanisms. *Geriatrics and Gerontology International* 2004;4:S205-S206
6. Suzuki M, Miyai I, et al. Prefrontal and premotor cortices are involved in adapting walking and running speed on the treadmill: an optical imaging study. *NeuroImage* 2004;23:1020-26.
7. Miyai I, Suzuki M, et al. Effect of body weight support on cortical activation during gait in patients with stroke. *Exp Brain Res* 2006; 169:85-91.
8. Hatakenaka M, Miyai I, et al. Frontal regions involved in learning of motor skill -A functional NIRS study-. *NeuroImage* 2006, in press.
9. Miyai I. Longitudinal optical imaging study for locomotor recovery after ischemic stroke. *State-of-the-art-imaging in stroke. The present state and implication on future*. Schaller B ed., Nova Science Publisher, New York, 2006, in press.

－精神医学の立場から－

群馬大学大学院医学系研究科・脳神経精神行動学（精神医学） 福田正人

■予想以上に多い精神疾患

一般人口における精神疾患の頻度は予想以上に多く、アメリカの統計では生涯有病率 46.4%・1 年有病率 26.2%、日本で初めての大規模な統計では 1 年有病率 8.8%である。このうち 14 歳までに 50%が、24 歳までに 75%が発症するため、すべての疾患に起因する生活障害 disability の半分近くを占めるとされる（いずれも認知症（痴呆）は含まない数）。

日本においてある時点で医療機関を受診している精神疾患患者は、外来 194.4 万人・入院 33.3 万人のあわせて 227.7 万人にのぼり、また日本の病院の全病床数 163.1 万床のうち、精神科の病床が 35.5 万床（21.8%）を占めている。

■精神医学における NIRS 研究の現状

精神医学分野での近赤外線スペクトロスコピー NIRS 研究の英文論文が初めて発表されたのは 1994 年であった。これまでに、精神疾患については 29 編（気分障害 12・統合失調症 8・認知症 3・心的外傷後ストレス障害 2・パニック障害 2・広汎性発達障害 1・注意欠陥多動性障害 1・パーソナリティ障害 1、重複あり）、健常者の性格については 2 編の報告がある。このうち 21 編が日本からのものである。

大多数の研究は前頭葉機能を検討してその障害を認めるとした報告であり、光路長などの問題が未解決であっても所見の再現性は良好である。これらは、精神の座である前頭葉機能が精神疾患において障害されていることを、NIRS により示したものと言える。

精神医学の国際学会における NIRS をテーマとしたシンポジウムは、これまでに 2 回の開催がある（第 12 回世界精神医学会 2002 年 横浜、第 8 回世界生物学的精神医学会 2005 年 ウイーン）。

■NIRS の限界と精神機能・心理現象

現在の NIRS は、頭皮上にプローブを設置して近赤外線の散乱光を用いる方法にもとづくものであるため、fMRI と比較すると ①空間分解能が低い、②脳深部構造を測定対象にできない、という原理的な制約がある。簡便に計測ができるのは、③脳表に近い部分のヘモグロビン濃度変化である。これらのことから、NIRS で得られるデータの意義は、「**大脳皮質の賦活反応性を全体として捉える脳機能検査**」とまとめることができる。

精神機能や心理現象は、大脳皮質が広がりをもったネットワークとして機能することで実現されており、皮質下構造や脳幹はそうした大脳皮質の機能を支えている。このような特徴は、上記したような制約があっても NIRS が精神機能・心理現象の検討に有用でありうることの根拠となるものである。

■NIRS の利点を生かした将来像

NIRS には、④まったく非侵襲的、⑤自然な姿勢での検査が可能、⑥時間分解能が高い、⑦装置が小型で安価、⑧測定のランニング・コストが低廉、という利点がある。これらは fMRI・SPECT・PET など他の脳機能画像法にはない点であり、将来にわたってもその優位は変わらないと予想される。そこで、こうした利点を生かした NIRS の将来像を考えることができる。

★第一は、④⑤の特徴を生かした方向性である。**検査対象**としては、乳幼児など非侵襲性が強く求められる被検者、精神疾患患者など検査時の姿勢に制約がある被検者にとっては、NIRS は理想的な検査法である。**検査方法**としては、非侵襲的であることを生かした反復測定が容易になるので、記憶・学習の獲得あるいは小児の発達・成長にともなう脳機能変

化を捉えることができる。検査目的としては、検査姿勢の自由度を生かして、他の脳機能画像のガントリ一内と異なる自然な状況において、意志・意欲などの機能を検討することが考えられる。

★第二は、⑥の特徴を生かした方向性である。時間分解能が高いことで、時間経過に沿った変化を捉えることが可能となる。生体情報の時間変化は「機能」を意味する。つまり、NIRS データの時間経過に着目した解析により、脳の機能的側面により着目した検討が可能となる。

★第三は、⑦⑧の特徴を生かした方向性である。NIRS のチャンネル数を増加し空間分解能を改善するという研究に向けた追求だけでなく、臨床的な有用性が高い脳部位のみにチャンネル数を減らすことで、装置をより小型で安価なものとし、簡便に脳機能測定が行える実用装置として発展させる方向が考えられる。心電図や心エコーのような小型で簡便な装置により、心臓の機能についてかなりの情報が得られることになぞらえたイメージである。

■精神医学における臨床検査としての実用化

精神医学においては、精神疾患の診断や治療に利用できる臨床検査がまだ実現できておらず、このことが精神医学発展のさまざまな制約となっている。そうしたなかで、近い将来に実用化できる臨床検査として NIRS が期待されている。日本精神神経学会は保険診療における「光トポグラフィ検査」(D236-2) の精神疾患への適用拡大を厚生労働省などに繰り返し要望してきている。

こうした方向性を推進するためには、上で述べたような装置の小型化、測定の標準化、データ解析ソフトウェアの自動化が重要となってくる。すでに国内では多施設によるそうした取組みが始まりつつあり、また国際共同研究も準備されてきている。さらに小型化を進めて、各家庭にある血圧計なみに、家庭用「ストレス計」が実現できる日も遠くないかもしれない。

【参考：精神医学における NIRS についての解説】 (入手しやすい日本語のもの)

- [1] 精神疾患の生理学における NIRS の意義. 臨床精神医学 33:787-798, 2004
(精神疾患全般についての解説)
- [2] 高次脳機能障害としての精神疾患における NIRS. 臨床脳波 47:299-306, 2005
(原著論文の総説)
- [3] NIRS [特集/精神科臨床評価・検査法マニュアル]. 臨床精神医学 増刊号:584-588, 2004
(精神疾患における検査法について)
- [4] うつ病の NIRS 研究. 医学のあゆみ 219 (印刷中) 2006
(うつ病についての解説 12月発行)
- [5] 精神医学における近赤外線スペクトロスコピー第8回世界生物学的精神医学会シンポジウム報告. 脳と精神の医学 16:265-266, 2005
(国際シンポジウムの紹介)

－脳科学の立場から－

－大脳機能局在論から「酸素脳™」機能局在論へ－

株式会社脳の学校 (<http://www.nonogakko.com>) 代表取締役加藤俊徳

1. 光は歴史を貫く

どのようなサイエンスであっても、その可能性は、そのサイエンスを扱う科学者の手に依存して、衰退、あるいは進展していくことは数々の歴史が教えているごとくである。その歴史の中で、光で脳計測を志す者がいたならば、唯一知らなければならない人物、それが、フランツ・ガル医師である。ガル医師は、大脳機能局在論の第一発見者であり、提唱者である。ガル医師と光脳機能計測の関係を論じてみたい。メールマガジン脳科学のススメ「脳の学校だより」から引用して、現代の最先端脳科学を導く発見と努力が約 200 年前に起こっていた時代を考えてみる。

◆ **大脳機能局在論の発見：**「まず、モーツァルトの生まれ育った 18 世紀に脳科学に何が起こり始めていたか？ 考えてみましょう。モーツァルト誕生から 2 年後の 1758 年 3 月 9 日、脳科学の分野にモーツァルトと同レベルのすごい偉人が、ドイツのバーデンに産声をあげました。その名は、フランツ・ジョゼフ・ガルといい、「大脳機能局在論」の創始者です。

1781 年、23 歳のガルは、ウィーン大学で医学を学ぶためにストラスブルグから移ります。ガル博士は、比較解剖学を学び医術を修めて、1807 年、ウィーンを追われパリ市民となり、1828 年 8 月 22 日に永遠の眠りにつきます。同じく 1781 年、25 歳のモーツァルトは、ザルツブルグからウィーンに移住し、1791 年 12 月 5 日に永眠するまでずっと定住していました。脳と芸術の大天才が、10年間同じウィーンに居合わせていたのです。これだけでも、脳科学にも音楽界にも全く新しい旋風が起こり始めていたことが想像できます。もうひとつ驚くべき事実があります。あのドイツを代表する詩人で、科学者でもあったゲーテ（1749 年 8 月 28 日-1832 年 3 月 22 日）は、当時の学者と幅広い交友を持ち、ガル博士の業績を、公的に賞賛されていたと記述されています。1781 年、ゲーテは、32 歳です。この 3 人の中で、ゲーテはもっとも早く生まれ長生きでした。ゲーテ、モーツァルト、ガルこの 3 人を結ぶキーワードは、彼らが生きたヨーロッパと「脳」です。

モーツァルトの脳の成長を考えると、ガル博士の功績を避けて通ることが出来ません。ガル博士は、ゲーテ卿から賞賛の一方で、当時の科学アカデミー、いわゆる学会から排斥されたばかりでなく、集団的に一方的な思想戦略を施す科学者の集まりが好きではなかったようです。その理由は、明らかで、多くのエライ科学者が集まったからといって、脳の科学は進歩するわけではないからです。えらい人たちが集まるだけで新しい発見がなされ、適切に進歩するなら、毎日会合を開いていけばよいことになります。科学は自然の摂理を写し取る技術と言えるからです。しかし、250 年を経た日本でも、1年間で学会が開催されてない日はないというぐらいこの傾向は肥大しています。

ガル博士はまず、大脳を神経細胞の集まる皮質と神経線維の集まる白質に分け、この皮質と白質の役割が違っていることを発見します。すなわち、脳の中は、白質というネットワークで繋がっていることを 200 年以上前に発見します。さらに、失語症、言葉のしゃべれない病気は、脳の特定の場所が原因であることを喝破しました。そして、脳のそれぞれの場所に機能が異なって存在する「大脳機能局在論」を提唱しました。当時の学会や政府からも迫害される一方で、自説を自宅で講義し、ヨーロッパ中を講演旅行して回るのです。

このガル博士の脳医学者としての姿勢は、われわれも学ぶ必要があります。モーツァルトが、音楽に新しいベクトルを創りだしたように、同世代の大天才脳医学者は、脳解剖学として脳の形から機能を読み取る「脳機能解剖学」を誕生させていました。ガル博士の死後 33 年経った 1861 年、ブローカ失語で名を残しているポール・ブローカ博士が、ガル博士の業績を証明するまで、人々は、ガル博士を歴史の中に葬りさっていました。」(脳科学のススメ「脳の学校だより」 第 13 号「芸術の秋 No.2 ～モーツァルト生誕 250 周年に明かされる脳の歴史！？～」より引用 <http://www.katobrain.com/magazine.html> 発行者:加藤俊徳)

◆ **光と脳の接近:** 非難と圧力に屈せず「大脳機能局在論」を後世に残したガル医師は、頭皮上から脳機能局在を想定していました。頭蓋骨上から「脳番地™」を区分した写真が残っています。当時の時代背景の中で、最大限の選択として大脳機能局在論を骨相学として表現しようと試みたのです。ガル医師こそが、「非侵襲脳機能イメージングの祖」だと気がつきます。祖師の時代には、MRI もなく、近赤外光を利用できる背景もなかったため、人々は、第1発見者の慧眼を理解できなかったのです。

しかし、現代は、違います。モーツァルトの死後 200 年、ガル医師の死後 163 年の長い潜伏期を経て、1991 年「脳番地™」に光をさす技術が結実しました。ガル医師の意志は時を越え、光脳機能計測法となって実現し始めました。発見は、時に使命を持って、降臨したかのように見えます。しかし、光と脳計測の展開は、現在までに3期に分けて考えることができます。

I) 潜伏期: キーワードは、脳

ガル医師から～1980 年代の潜伏期では、大脳機能局在論は確実に脳を支配していることが分った。NIRS の挑戦として Jobsis は、脳計測を開始した。直進、散乱、拡散光による安静時の脳 Hb 分布、光 CT の試み、脳と筋肉の Hb 動態観察の試みがあった。日本独自の NIRS 市販機の開発販売も忘れてはならない。この NIRS の挑戦期が生み出した最大の疑問は、光が脳に届くというだけでなく「**本当に光で頭皮から脳実質が計測できるのか?**」という単純な問題でした。

II) 黎明期: キーワードは、ヘモグロビン

潜伏期に終止符を打ち 1991 年から始まる黎明期は、Katoらによって「**頭皮から光で脳実質機能が他の脳番地と区別して計測できる実証**」から始まった。実証には、脳番地の17番地(視覚野)と10番地(前頭前野)が使われた。受光と発光プローブのペアによって、光機能画素の定義が可能であると分ったのである。こうして、潜伏期の重大な問題は、脳機能局在を頭皮上から光で検出することで解消された。一言で、「脳番地™」に光をさす計測法が誕生したのである。この光脳番地機能計測法は、大脳機能局在論が正しくなければ、成立しない。同時に、潜伏期研究の方向性に間違いがなかったことを示した。その後、「脳番地™」の脳機能局在を頭皮上から区別する試みが再び盛んになった。光によって頭皮上から電気信号の検出を試みる EROS 計測、光機能画素の数を増やした計測、活脳図として表示する試みがそれである。

一方、MRI で精度の高い脳写真が得られることを前提に、NIRS をとりまく他の脳計測手法もさかんに実践された 10 年間でした。研究者の多い PET や fMRI といった脳の深部反応も活脳図として表示できる手法は、すぐに、本当にその計測原理が、脳機能を反映しているのか?という疑問にいたった。そして他分野からは、研究成果の縦のつながりが見えず消極的な評価で、疑問視され始めた。NIRS によるデータも活脳図も、技術の不完全さと生理的機序の不透明さからごみの吹き溜まりの感は否めなかった。

局所ヘモグロビン変化の機序への疑問は、光機能画素を定義できた第一発見の段階で必然的に出現した。この問題は、基礎研究でも解決できないまま、血液を利用した脳機能計測分野全体が、不完全な科学基盤の上に、計測装置や解析ソフトを商品化し、大量の追試できない論文を並列する状況になった。このNIRSの黎明期が生み出した最大の疑問は、「なぜ、どのように局所ヘモグロビンが変動するのか？」という単純な問題でした。

III) 進展期: キーワードは、酸素(オキシジェン)

黎明期に終止符を打ち2001年から始まる進展期は、Katoによる「毛細血管内の酸素交換とともに、どのように局所ヘモグロビンが調節されているのかを示した酸素交換波動方程式の発見」から再び始まることになった。脳機能計測の観点が、「ヘモグロビン(Hb)計測からO₂計測へ」シフトした。実際に21世紀に入り、脳酸素消費と神経活動の直接的な関連性を示す動物脳での報告も相次いでいる。Hb量を変化させる目的で、血流が変動しているのではなく、細胞で酸素が消費されるために、Hbや血流が二次的に変化する生体酸素力学が展開していることが定式化された。従来のPET, fMRI, NIRSはすべて、脳血流(CBF)に依存してきた。しかし、COE(脳の酸素交換、Cerebral Oxygen Exchange)に依存してCBFが変動すると分った。脳機能の指標が、ヘモグロビンから酸素へ、T2*(BOLD)から酸素へ、RI変化から酸素へと向けられることになった。BOLD-fMRIは、静脈性下水道効果強調画像法であると判明した。PET, NIRSによる活脳図は、下水道効果そのものであると分ってきた。そして、NIRSだけがCOEを抽出し計測するに適した方法であることが分った。

COE方程式は、脳計測の枠組みを超えて、生物が生きるために、どのような数式に支配されているか?という疑問に一つの答えを示す「生体酸素力学方程式の誕生」を意味する。生物の酸素を支配する方程式から、宇宙物理学と量子力学が扱うスケールの中間接点に、生命が存在していると分る。さらに、生命が、実数と虚数の2次元支配を受けている事実を数学的に垣間見ることができる。

2. 「酸素脳™」機能局在論への第一歩

◆CBFの限界とCOEの有効性の認識: 光脳機能イメージングの可能性は、すなわち「CBFの限界とCOEの有効性の認識」によって導かれる。では、なぜCBFは限界なのか? 昨年の講義でも下記のように、機能誤診を指摘した。「過去20年余、酸素交換をしない静脈内の下水道効果を用いた脳マッピングから縦横無尽に認知機能論や脳教育論が展開されてきた。fMRI, PET 脳機能画像, HbO₂によるfNIRSのトポグラフなどは、下水道効果が大半を占めるでたらめな機能マッピング表示であったといっても過言ではない。したがって、従来の脳心理学は、静脈性心理学議論であり、科学的根拠が軽薄なものであることが容易に認識できる。

- 神経活動に対応すると称して、静脈の下水道効果を画像表示しておこる機能誤診
- 酸化型Hbの上昇を脳活動であると単純に考える機能誤診
- 下水道効果や毛細血管機能が混ざあわさったでたらめな機能マッピング表示による機能誤診」(第4回日本光脳機能イメージング研究会, 2005.12.10 大脳生理学の基礎 加藤俊徳)

CBFを計測しようと試みるとCOEとは関係ない静脈性下水道効果をたっぶり含むジレンマがおこる。このために、脳機能計測は、作為的な操作を加えなければ、美しい活脳図が出来上がらなかった。すべての活脳図は、このジレンマに支配され、非科学的論文に堕していた。

例えば、黎明期の光活脳図は、でたらめをおこす静脈性下水道効果の表示であると判明した。進展

期に入り、キッパリその非科学性の根拠が明らかになったのである。これは、非科学的な活脳図に彩られた fMRI による論文の山にも、同様なことがいえる。従来の活脳図は、「酸素脳™」機能局在をあらわす活脳図ではなかったからである。神経細胞の活動は、消費される酸素が毛細血管から順調に供給されなければ、細胞は生きることができない。すなわち、COE のために CBF が変動する。COE を直接計測の対象にすべき由縁である。

◆「下水道効果」の静脈性活脳図から、「酸素脳™」活脳図への未来:

脳静脈機能は、脳実質機能ではない、脳外機能である。しかし、でたらめにしがみつくと研究者もいれば、でたらめを知らずに研究している人もいるのである。では、現在、市販の NIRS 装置を購入したら、これらの出鱈目から開放されるのであろうか？ 答えは、「NO」である。市販の NIRS 装置は、1990 年代の疑問そのものを販売しているからである。サイエンスは進む、しかし、商売が進むとは限らないのである。黎明期の商品が進展期に売られている現実がある。さらに重要なことは、研究者の言動と研究内容もいまだに、潜伏期、黎明期、進展期に分かれているのである。すでに否定されたことにしがみついている研究者もいれば、進展期を目指している人もいる。ガル医師を取り巻く歴史を繰り返してはならない。特に、初学者は、この点を注意しなければならない。不思議なことに fMRI の研究者にも同様に言える。すでに否定された BOLD 理論にしがみついている研究者もいれば、ワイドレンジで考えられる学者もいるのである。例えば、進展期に入り下水道効果を使って脳教育や脳鍛錬を叫んでも、脳外反応を用いた脳論を展開している滑稽さが明確になっている。この滑稽さは、黎明期にはなかったもので、十分な進歩と感じられる。総じて、脳機能研究が、研究者のための研究にならないようわが身を省みることが必要な段階である。

◆参考 1) NIRS から COE へ: 「酸素脳とは？」 「Initial Dip と FORCE 効果の違い」 「脳機能指標 (酸化型 Hb 変化) は、誤診する」 「下水道効果と BOLD 効果による静脈性活脳図」 「生体酸素力学とアインシュタイン、シュレーディンガーが目指した統一理論との関連性」 など自主学習を求める方は、HP を参照してください。酸素脳™、脳番地™ は、商標登録申請中。

HP: <http://www.nonogakko.com> より本原稿は抜粋した。

2) 加藤俊徳: COE 装置 (脳酸素交換機能マッピング) - 酸素交換波動方程式の応用 - 日本機械学会誌. 108: 877, 2005

3) 加藤俊徳: COE (脳酸素交換機能マッピング) - 光機能画像法原理の利用 - 小児科 46: 1277-1292, 2005

4) 加藤俊徳: COE (脳酸素交換機能マッピング) - 酸素交換度と酸素交換直交ベクトルの利用 - 臨床脳波. 48: 41-50, 2006

5) Akiyama T, Ohira T, Kato T, et al. Motor-related intracortical steal phenomenon detected by multichannel functional near-infrared spectroscopy imaging. Cerebrovasc Dis. 2005; 20(5):337-346.

6) Akiyama T, Ohira T, Kawase T, Kato T. TMS orientation for NIRS-functional motor mapping. Brain Topogr. (In Press)

7) Kato T. Principle and technique of NIRS-Imaging for human brain FORCE: fast-oxygen response in capillary event. International Congress Series. Frontiers in Human Brain Topology. Proceedings of ISBET 2004, 2004, 1270: 88-99.

－工学の立場から－

浜松ホトニクス（株）中央研究所
上田之雄

はじめに

1993 年、光によるヒトの脳の活動状態を測定する機能的近赤外分光(functional near-infrared spectroscopy ; fNIR)の可能性^{1,5)}が示されたが、その 3 次元画像化を行う拡散光トモグラフィ(diffuse optical tomography ; DOT)の実用的な装置は未だ開発されていない。DOT をその発想当初から現在に至るまで実現を困難なものにしている原因は、生体内の光減衰の大部分を占める光散乱にある。

時間分解拡散光トモグラフィ

我々は時間分解拡散光トモグラフィを用いてヒトタスク中における脳内ヘモグロビン濃度分布の 3 次元画像化を試みた⁶⁾。

成人の脳では透過光の検出は困難なため反射光を利用し、また奥行き方向の分解能を考慮して時間分解分光法を採用した。この近赤外光による時間分解分光法 (near-infrared time-resolved spectroscopy) は、光散乱体である生体組織の定量的な分光計測に有効な手法であり、この原理にもとづく生体組織酸素代謝モニター^{7,8)}は、生体組織内の酸素化、脱酸素化ヘモグロビン濃度と生体組織内血液酸素飽和度 SO_2 等の計測が可能であるため術中等の酸素代謝モニターとして期待されている。

画像化アルゴリズムには散乱と吸収が独立であるという仮定に基づき、散乱媒体内の光の振る舞いから我々が導きだした吸収に依存しない時間分解型光路分布^{9,10)}を用いた。この時間分解型光路分布(time-resolved photon path distribution ; time-resolved PPD)は、図 1 に示すように時間 t ($\ell = ct$) におけるインパルス応答波形を構成する光子集合に対して定義され、その光子集合に対するボクセル i ($i = 1, 2, \dots, N$) の光路長 ℓ_i で表される。時間分解型光路分布を用いた画像化アルゴリズムが生体計測、特に脳機能計測への応用に有効と考えられる理由としては、吸収に依存しない光路長分布なので計算コストが非常に少なく済み、脳機能断層画像をリアルタイム（短時間）で表示できる可能性等がある。

測定には我々が開発した 16 ch の時間分解分光装置を使用した。この装置は光源として波長 760 nm、800 nm、830 nm の半導体パルス光源 (NLP) を有しており、各波長に対する生体組織の時間応答特性を連続的に計測することができる。生体組織内部を拡散反射してきた光は、バンドルファイバー（有効径 3 mm）で光検出器の光電子増倍管 (PMT) に導光され、生体組織の時間応答特性は PMT に接続された信号処理回路にて時間相関法により測定される。また光源－検出器の距離は 3 cm、測定点は 14 ヶ所とした。

タスクには前頭部を賦活させる実験課題として TV ゲームの運転課題を選択し、タイムスケジュールを安静（3 分）→ 運転（3 分）→ 安静（3 分）とした。

画像化には今回は高次の脳機能活動の様子をみるため前頭前野付近のモデル化を行い、表面

形状はリアルモデル、内部は均一組織モデルを使用し、また光計測による脳機能活動状態の画像化の場合、血液変化による検出光量の変化量は数%程度と少なく絶対値の画像化は困難であるため、変化分に対する画像化を試みた。

その結果、今回のタスク実験では酸素化ヘモグロビン濃度の低下と脱酸素化ヘモグロビン濃度の上昇が見られた。従って、現時点での解釈としてはタスク中に脳活動の低下が起こったものと考えられ、これにより時間分解拡散光トモグラフィの脳機能診断の可能性を示すことができた。

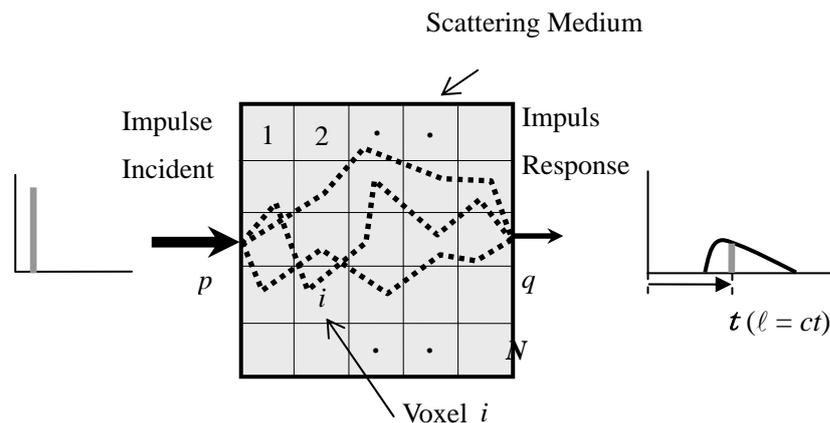


図1 時間分解型光路分布の定義

おわりに

神経活動を理解するにはこのように酸素化-、脱酸素化-、全-ヘモグロビン濃度を別々に測定することが重要である。時間分解拡散光トモグラフィはこれら3つの画像を3次元的に取得できる装置であることから、今後はこの装置を用いてさらにタスク中のヘモグロビンの動きと神経活動との関係を明らかにしたいと考える。

参考文献

1. F. Okada, Y. Tokumitsu, Y. Hoshi and M. Tamura, Brain Research, 601, 1-2, 337-342, 1993.
2. Y. Hoshi and M. Tamura, Neurosci Lett. 150, 1, 5-8, 1993.
3. B. Chance, Z. Zhuang, C. UnAh, C. Alter, L. Lipton, Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 8, 3770-3774, 1993.
4. T. Kato, A. Kamei, S. Takashima and T. Ozaki, J. Cereb. Blood Flow Metab. 13, 516-520, 1993.
5. A. Villringer, J. Planck, C. Hock, L. Schleinkofer and U. Dirnagl, Neurosci Lett., 154, 101-104, 1993.
6. Y. Ueda, T. Yamanaka, D. Yamashita, T. Suzuki, E. Ohmae, M. Oda and Y. Yamashita, Jpn. J. Appl. Phys. Part 2, 44, 38, 1203-1206, 2005.
7. M. Miwa, Y. Ueda and B. Chance, Proc. SPIE 2389, 142-149, 1995.
8. M. Oda, Y. Yamashita, H. Kan, H. Miyajima, A. Sawaki, T. Nakano, S. Suzuki, A. Suzuki, K. Shimizu, S. Muramatsu, N. Sugiura, K. Ohta and Y. Tsuchiya, Proc SPIE 2979, 765-773, 1997.
9. Y. Tsuchiya, Phys. Med. Biol. 46, 2067-2084, 2001.
10. Y. Tsuchiya, J. Opt. Soc. Am. A 19, 1383-1389, 2002.