

「脳を知る」  
平成 8 年度採択研究代表者

田中 啓治

(理化学研究所脳科学総合研究センター グループディレクター)

## 「人間の hochi 精神過程に関わるコラム構造・配列」

### 1. 研究実施の概要

提案代表者のグループはサルでの侵襲的計測法による実験で、大脳皮質の側頭連合野に複雑な図形特徴の処理に関わるコラム構造があることを見出した。そして、このコラム構造は単なる情報表現のための単位ではなく、認識過程の柔軟性の基礎になる図形情報変換の道具である可能性を提起した。この可能性をさらに検討するために、高度な精神作業を実験的に賦課することが容易な人間に被験体を変更し、高度な精神作業を遂行中の人間の脳の神経活動をサブミリレベルで測定することを試みる。人間の脳神経活動の非侵襲計測は従来も PET、脳磁計、通常の MRI (核磁気共鳴イメージング) 装置を用いて行われてきたが、数ミリ以上の脳部位単位での機能局在の研究にとどまっていた。MRI 測定では超高磁場を用いることによりサブミリの空間分解能を実現する可能性がある。本研究では超高磁場を用いて 1 ミリ以下の空間分解能を持った MRI 装置を開発し、人の hochi 機能におけるコラム構造の役割を調べる。

### 2. 研究実施内容

#### 1) ヒトの第一次視覚野の眼優位性コラムのイメージング

ヒトの第一次視覚野の眼優位性コラムと思われる繰り返し構造を fMRI でイメージングすることができた。眼優位性コラムはネコ、サルなどの動物での侵襲的方法による研究で明らかにされた第一次視覚野の構造で、左の目から優位な入力を受ける細胞が集まった左目コラムと右の目から優位な入力を受ける細胞が集まった右目コラムが交互に並んだ構造を言う。眼優位性コラムは、脳の表面から見ると帯状に伸びた領域を形成し、帯の幅はサルではそれぞれ約 0.5 ミリである。

fMRI では神経活動の上昇した脳領域で起こる血液流量増大に伴う還元ヘモグロビン濃度減少を測定するが、4 テスラの fMRI では、このヘモグロビン濃度減少の前に組織の代謝上昇を直接反映する還元ヘモグロビン濃度の一過性の上昇が観察されることがある。この一過性の還元ヘモグロビン濃度の上昇は、血液流量の変化に起因する還元ヘモグロビン濃度減少より局在性が高い。そこで、コラムを fMRI で観察するためにはこの一過性の還元ヘモグロビン濃度上昇を捉えなけ

ればならないとの議論がある。しかし、我々は動物での光計測による結果を踏まえ、血液流量の変化を測定しても0.2mmまでの空間分解能は十分に達成できると考えた。血液流量増大による信号は、局在性はやや劣るが、刺激中ずっと現われるので時間的な加算によって信号雑音比を上げることができる。

鳥矩溝が後頭表面（表面コイルを設置する）に比較的近い部位でまっすぐに伸びている3人の被験者において、鳥矩溝上壁にスライス面を合せ、眼優位性コラムと思われる繰り返し構造をイメージングすることができた。両目に黒い均一画面を提示する Dark（約1分）、左目にだけフリッカーチェッカーパターン刺激を提示する Left（約2分）、右目にだけ刺激を提示する Right（約2分）を Dark-Left-Dark-Right の順番で繰り返した。Dark に対して Right の信号が統計的有意に大きくかつ Left に対して Right の信号が統計的有意に大きいボクセルと、Dark に対して Left の信号が統計的有意に大きくかつ Right に対して Left の信号が統計的有意に大きいボクセルはそれぞれ大脳皮質の表面に垂直な方向に伸びた群れを構成した。群れの間隔は平均して1ミリで、片側眼摘出患者の死後脳チトクローム酸化酵素染色で得られた結果と対応した。さらに同一の被験者で同じ実験を別の日に繰り返し行い、極めて良く似た眼優位性パターンを再現することができた。この実験ではスライス面を一致させることが必要であるが、熟練によって比較的短時間にこれを行うことができるようになった。パターンの再現性はこのパターンが脳に安定して存在する構造を反映したものであって、ノイズなどによって偶然観察されたものでないことを強く示す。

## 2) 深さ方向での分解能を持った光計測法の開発

fMRI の信号源を動物での侵襲的な光計測法により調べているが、今期には特に深さ方向での分解能を持った光計測法の開発に成功した。組織自身のもつ光吸収特性が神経活動に伴って変化すること（内因性信号）を利用すると、大脳皮質の神経活動を脳表面上の2次元マップとして可視化することができる（内因性信号イメージング）が、これまでの光計測法では異なる層の神経活動を脳表面に投影した平均化されたパターンを観測していて、深さ方向での空間分解能がなかった。昨年すでに報告したように、内因性信号には神経活動に伴う(1)還元ヘモグロビン量の変化、(2)血液総量の変化と(3)光の散乱強度変化、の3つの成分がある。前者の2つの成分は内因性信号の中で大きな割合を占めるが、深さ分解の計測には向かない。3番目の成分は、散乱に依存した光強度の神経活動に依存した変化である。光の散乱は光の位相変化を引き起こすので位相の変化に敏感な計測法がその検出に有効である。光の位相情報を使って光を深さ方向に分解する方法にオプティカルコヒーレンストモグラフィ（OCT）法がある。一つのレーザー光源の光を2つの光路に分岐し一方を鏡に、もう一方を試料に導く。それぞれから反射

してきた光を合わせて干渉を起こす光の強度だけを検出する。OCT 法では低コヒーレントレーザーを光源に用いる。その特性により、鏡からの反射光を基準に考えると試料からの光のうち光路長が基準となる光の光路長とほぼ一致するときのみ光の干渉が起こる。試料の反射特性の厚み方向での分布を知るためには、基準となる光路長を規定する鏡の位置を変化させる。

出力30mW、コヒーレンス長20 $\mu$ mの低コヒーレンスレーザーを用いた OCT 法を露出されたネコ視覚野大脳皮質に適用したところ、脳表面から深部に向かって緩やかに減衰する反射特性パターンが得られた。信号が検出できる深さは脳表面からおよそ500 $\mu$ mであった。次に、視覚刺激を動物に与え、このパターンの変化を計測したその結果、ストライプ刺激の傾きに特異的な反射の増大が、2 - 3層に限局して見られた。

### 3) 電子スピン共鳴 (ESR) 法の開発

fMRI 法では還元ヘモグロビンの量を水素原子核のスピンを通じて観察するが、より直接的な測定法の開発を目指してヘモグロビンを直接可視化する ESR 法を開発をしている。研究は以下の二つに大別される：a) プロトン NMR 信号が血管内のヘモグロビンにより大きな影響を受けることに鑑み、鉄族遷移金属元素の固体中における電子状態を電子スピン共鳴法 (ESR) により解析すること；b) ESR イメージング法により脳の神経活動を計測し、NMR イメージングと相補的な情報を得るための装置と計測法を開発すること。

a) に関しては、理研磁性研究室に既設の超高周波 ESR 装置を用いて、平面型の構造を有する銅酸化物や  $\text{FeF}_2$  を Zn で置換した化合物等における遷移金属元素の電子状態を研究した。平面型の構造を有する銅酸化物は、高温超伝導物質との関連性が強く、その磁性研究は高温超伝導機構解明において重要な意味を持つ。これら銅酸化物では磁気秩序相において面内に磁場をかけた際にはエネルギーギャップがないことが古典的な描像からは得られるが、量子揺らぎを起源にする小さいエネルギーギャップの存在が理論的に予想されていた。我々は、広い周波数と磁場の範囲をカバーする ESR 装置によりそのエネルギーギャップを観測し、理論との比較から予想されるエネルギーギャップの大きさとほぼ等しいことを実証した。 $\text{FeF}_2$  を Zn で置換した化合物は鉄の濃度が40%以上でランダム磁場効果を示し、それより低い濃度でクラスターガラスとなる。この化合物の磁気励起の起源を調べるために遠赤外線を用いた超高周波 ESR 装置を用いて測定を行った。一イオン性の磁気励起を仮定し、交換相互作用を分子場近似で扱い、局所的な交換相互作用の分布を扱った解析により実験結果をかなりよく再現できることがわかった。

b) に関しては、解析装置が導入されたので平成10年度に購入した ESR イメー

ジグリングコントローラーを用いて L バンド ( 周波数 1 GHz ) でのマウスおよびラットのイメージング実験を試みた。具体的にはこれらの動物の後足、腹部あるいは頭部にラジカルを注入し、その 3 次元画像化を行った。今後は MRI とこの装置とともに画像化ができるようなファントムの開発と分解能を上げる技術開発を行っていく予定である。

### 3 . 主な研究成果の発表 ( 論文発表 )

K. Tanaka "Mechanisms of visual object recognition studied in monkeys." Spatial Vision, 13, 147-163 ( 2000 )

K. Tanaka "Curvature in depth for object representation." Neuron, 27, 195-196 ( 2000 )

K. S. Saleem, W. Suzuki, K. Tanaka, T. Hashikawa "Connections between anterior inferotemporal cortex and superior temporal sulcus regions in the Macaque monkey." J. of Neuroscience, 20, 5083-5101 ( 2000 )

N. Uchida, Y. Takahashi, M. Tanifuji, K. Mori "Order maps in the mammalian olfactory bulb : Domain organization and odorant structural features." Nature Neuroscience, 3,, 1035-1043 ( 2000 )

K. Tanaka "Late responses and perceptual awareness." Nature Neuroscience, 4, 225-226 ( 2001 )