

「脳を創る」

平成9年度採択研究代表者

武田 常広

(東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授)

「MEG による人間の脳機能の解明」

1. 研究実施の概要

全頭型 MEG を用いて、人間の5感の動特性、感覚間の相互干渉特性を解明する。また、局在性の良い1次感覚反応の活動源推定問題において、脳の形状や生理的制約条件などを拘束条件として織り込んだ、高速かつ高精度な逆問題解法を考案する。

2. 研究実施内容

本研究は、1998 年度に東京大学に導入した全頭型脳磁計(MEG)を主に用いて、従来からの人間の生理計測および解析の研究蓄積を生かし、複数の研究機関と協力して、人間の脳機能のダイナミクスを解明する研究を行っている。

本研究では、第一に、東大が独自に開発してきた TDO(Three Dimensional Optometer: 3次元オプトメータ)や産総研の多点筋電計測装置を有機的に用いると同時に、研究グループが長年蓄積してきた人間の諸特性に関する知識を用いて、MEG 計測を行い、新知見を発見することを通じて、1次感覚の諸特性の同定から、人間に固有な脳機能の解明を行っている。第二には、MEG 計測では被験者に対する刺激法が重要であるので、視覚や味嗅覚の新しい刺激装置を開発してきたが、引き続き新たな刺激法の開発や、MEG 装置周辺機器の改良に注力している。計測されたデータは膨大であり、そのデータに基づき3次元構造をした脳内の活動を理解する必要があるため、データの可視化技術が不可欠である。そのため、第三には、この分野で評価の高い AVS(Application Visualization System)をプラットフォームとして、解析ソフトウェアを開発している。第四には、現在のところ計測データから脳活動を逆推定する部分が、MEG 利用の最大のネックになっており、現在は脳を単純な球体と仮定し、Grynszpan-Gesolowits 法を用いた推定を行うという初歩的な状態にあるので、東大、慶大、理研などの研究者と連携し、MRI から得られる被験者個人の脳形状を用いた、高速で信頼性の高い推定法の開発することを目標としている。そして、得られた知見を、近年進歩が著しい分子生物学的知見と融合させ、人間固有の脳機能の本質を表現できるモデルの開発を行い、構成による解析の手法により、人間の脳機能の固有な特性を解明することを最終的な目標としている。

視覚機能に関しては、シールドルームの外部から焦点調節刺激を加え、同時に焦点反応を計測可能な装置を開発し、MEG と調節反応を同時計測可能であることを確認し、刺激後約 0.3 秒に

反応が開始される調節反応に先立ち、後頭葉および頭頂葉に、極めて同期性の良い特徴的な MEG 反応を見だしていた。しかし、この反応は、個人差が比較的大きく、また単純に活動源を推定すると、大脳の中心部に推定されてしまうという磁場源推定に関して興味深い現象を見出した。

また、発光ダイオードによる光刺激に対し、出来るだけ早く人さし指を動かすという、運動と体性感覚に関する実験では、指の動きを筋電で計測し、視覚刺激で同期すると共に筋電の発火時点でも同期を取ることにより、視覚1次野、運動野、体性感覚野が逐次的に活動することを、全頭型 MEG 装置で1度に計測可能であることを世界で初めて明示した。

このような予備的研究に立脚し、本年も、多くの MEG 計測に関する具体的成果が出たが、測定対象は多岐に渡るので、主なトピクスに限定して説明する。

視覚機能の研究においては、これまで当所で開発を続けてきた3次元オプトメータ(TDO)を併用して研究を行った。この装置は眼の3大機能である焦点調節、眼球運動、瞳孔反応を同時計測可能な装置で、現在開発中の第三世代装置では、頭部を固定することなく自然な状態で計測することができる。そして、この装置と MEG を連動させ、以下の研究を行った。

- 1) 人間は、視覚像のボケや奥行き感を知覚し、無意識的に焦点位置を制御しているが、いつ、どこで、どのようにそれらを知覚するのか、また同様に、いつ、どこで、どのように焦点制御指令を出しているかについて明らかにした。我々は既に、立体感に富む平面画を見たときに、知覚された立体感に応じて無意識的に焦点調節が引き起こされることを TDO で発見している。この成果は Vision Research に報告された。焦点調節の脳内課程を明らかにすることは、立体視知覚に密接に関連し、21 世紀初頭に実用化を目指している立体テレビの開発に資するところが大きいものと期待される。
- 2) 発光ダイオードなどの視覚刺激に対してできるだけ早く指を動かすという意識的な運動制御において、視覚刺激の認知と運動制御指令の関係はどのようになっているか、また、意識的な反応では反応のフィードバックが不可欠であるが、それが、いつ、どこで、どのように行われているか、焦点調節などの無意識的な運動制御と対比しながら明らかにする実験を行った。この反応では、運動支配の活動源と、自分の指が動いた事を知覚した事によると思われる体性感覚の活動源が、時間的にも空間的にも近接しているため、それぞれの活動を正確に分離して同定することは難しかったが、それらを分離して精度良く推定する手法を開発した。
- 3) 人間の見る視覚像を、左右または上下に反転させる光学系を内蔵したゴーグルを、1-2 週間連続使用すると、初めは歩くこともできず、乗り物酔いに似た症状を示すが、次第に慣れてくると日常生活に不自由なくなり、自転車に乗ることも可能になる。この間、大脳では視覚情報の受容様式または運動制御様式がダイナミックに変化していると考えられる。視覚情報の知覚と運動制御の特性を明確に抽出できるパラダイムを考案し、この適応過程における MEG および TDO 反応を継時的に計測することによって、脳の中で、いつ、どこで、どのように、視覚情報または運動制御様式が変わるのかを明らかにする第3回目の実験を 2 週間に渡って行い、現在データを解析中である。

以上のように、MEG 計測の初期の測定対象としては、視覚、聴覚、体性感覚、痛覚、などの1次

感覚系を対象とし、それぞれの情報処理特性を明らかにするとともに、感覚間での類似性、相違性を明らかにしていく研究を展開している。また、感覚入力に対する受動的な反応だけでなく、入力情報の能動的な理解に基づく反応を調べている。また、1)–3)の解析結果を踏まえ、視覚情報の受容、特に高次視覚特性と無意識的運動支配の特性、および視覚認知から意識的運動支配の特性を解明し、さらに新規な環境における大脳の情報処理特性変化など、中枢神経系における脳の可塑性に関する基本的特性について明らかにする研究を行っている。

MEG を用いて脳機能を解明するためには、脳に対する刺激入力を出来るだけ正確にコントロールすることと同時に、脳からの出力をより多く記録することが重要である。そのため、我々は、焦点調節刺激装置などを開発してきたが、さらに立体視を刺激できる装置や、複数の感覚刺激が可能な装置の開発を行い、VSG という装置を利用した刺激システムを構築した。また、全頭型 MEG 装置は常時超伝導状態を保つ必要があるため、高価な液体ヘリウムを大量に消費し、週 2 回もの充填作業が必要になり研究の障害になっている。そこで、世界でまだ実現していないヘリウムの回収装置や、自動的に液体ヘリウムを充填する装置の開発のための開発を行っており、4 件の追加特許を考案し、プロトタイプ製作、実証試験を行なった。

MEG データの解析および可視化については、AVS をプラットフォームにして、データの加算、フィルタリングを始めとして標準的な処理を全て実現するプログラムをほぼ構築し、データの解析、新しい磁場源推定法の開発を続行した。

計測した脳磁界から活動源を精度よく推定する手法は未だ確立されておらず、多くの場合、頭を均一球体で近似し、活動源に等価電流双極子を仮定することにより、近似的に活動源を決定している。そこで本研究では、頭部の実体モデルを考慮し、さらに生理学的に意味のある活動源モデルを用いて、脳の情報処理過程を高精度に推定可能な手法の開発を行っている。すなわち、深部で活動する磁場源を信頼性高く高速に推定する手法を開発するため、各人の MRI データから抽出した実体的な頭部モデルを組み込み、境界要素法を利用して磁場源を推定する方法を試みている。

上述のアプローチは、脳という具体的な測定対象の生理学的拘束条件を積極的に取り込み、解空間を可能な限り狭くして有効な解を得ようとするものである。本研究では、逆にできるだけ仮定をつけないで、複数の信号源からの信号の線形結合が複数のセンサにより計測されているとして信号源を推定する「独立信号解析法」という、我々のグループが既に大部分の開発を終えている手法を MEG データに適用することを試み、手法の実用化を図ると共に、相互の結果を検討し、グローバルな推定の妥当性を検討する研究を行なって、有望な結果が得られた。

誘発 MEG データの解析では、現在は刺激呈示時をトリガとした同期加算平均法により S/N 比を向上させているが、被験者の心理的要因を反映して、波形が一定せず揺らいでいるため、同期加算平均法を適用すると誘発反応を正しく推定することができない。同時に、誘発波形の経時変化そのものも重要であり、単一試行ごとの波形の抽出法が開発が強く求められている。そこで、本研究では時間一周波数解析の一手法であるウェーブレット変数を用いることにより、単一試行波形から抽出することを試みている。我々はすでに事象関連電位についての解析法を確立しており、本

手法は MEG 波形解析に適用可能であり、脳波解析と併用することで、MEG の高い時間空間分解能を活かすことができることが期待される。

本年度は、視覚における色情報処理に関する時間特性の特定、視覚モデルに関する基礎的な理論の構築等において大きな進展があった。また、磁場限推定に於いては、L1 ノルムと L2 ノルム双方を包含した評価指標を最適化する方法の開発を進めた。また、ICA、Wavelet を用いた加算回数低減化法についてさらに具体的な問題への適用性を高める研究を行った。さらに、ヘリウム循環装置の開発を継続した。

3. 研究実施体制

(1) MEG計測グループ

- ① 武田常広(東大 教授)
- ② MEG を用いて脳の反応を計測する。

(2) 推定法開発グループ

- ① 本多 敏(慶応大学 教授)
- ② MEG データから活動減を推定する手法の開発。

(3) 推定法検証グループ

- ① 真溪 歩(東大 助教授)
- ② 推定法の正しさを検証する。

(4) データ可視化グループ

- ① 武田常広(東大 教授)
- ② 計測結果および推定結果を表示する方法の開発。

(5) 研究グループ名 装置開発グループ

- ① 武田常広(東大 教授)
- ② ヘリウムを回収する装置を開発する。

4. 研究成果の発表

(1) 論文発表

- 天野薫、栗木一郎、遠藤博史、大脇崇史、武田常広、運動残効における脳内過程の脳磁場解析, 医用電子と生体工学, 3, 39, 213-224, 2001
- Harada, N., Masuda, T., Endo, H., Nakamura, Y., Takeda, T., The effect of tone pulses with fluctuating inter-stimulus intervals on auditory evoked mismatch field (MMF), Biomag 2000, 66-69, 2001
- Owaki, T., Takeda, T., The process of stereoscopic perception: a magnetoencephalographic study, Biomag 2000, 205-208, 2001
- Asano, K., Takeda, T., Different amplitude of auditory N1m evoked by a tone, Biomag 2000, 119-120, 2001
- Bakardjian, H., Uchida, A., Endo, H., Takeda, T., Spatiotemporally-integrated activation

mode I first-order motion, Biomag 2000, 157-160, 2001

- Endo, H., Kato, Y., Kizuka, T., Masuda, T., Takeda, T., Characteristics of motor cortical activity in reaction time task, Biomag 2000, 315-318, 2001
- Takeda, T., Endo, H., Hashimoto, K., Accommodation-related MEG, Biomag 2000, 141-144, 2001
- Takeda, S., Endo, H., Honda, S., Weinberg, H., Takeda, T., MEG recording for spatial S-R compatibility task under adaptation to right-left reversed vision, Biomag 2000, 347-350, 2001
- Amano, K., Takeda, T., Owaki, T., Kuriki, I., Relationship between the magnitude of perceptual velocity and magnetoencephalogram, Biomag 2000, 173-176, 2001
- Takeda, T., Takae, T., A liquid helium circulation system for biomagnetometers, Biomag 2000, 951-952, 2001
- Yamada, S., Endo, H., Honda, S., Takeda, T., Current density estimation for MEG analysis with spatial filter, Biomag 2000, 677-680, 2001
- Kuriki, I., Sadamoto, K., Takeda, T., MEG response of human V4 to chromatic visual stimulus, Biomag 2000, 177-180, 2001

(2) 特許出願

国内3件、外国1件