

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

田中 啓治

「人間の高度精神過程にかかわるコラム構造・配列の研究」

1. 研究実施の概要

動物での実験結果が集まり、また人の脳の神経活動を記録する非侵襲計測法が開発されたことから、人を被験体にした高次脳機能の研究に対する期待が高まっている。しかし、人を被験体にした研究で何ができるかは非侵襲計測法の空間分解能で制限される。これまで人の非侵襲計測に用いられて来た PET、脳磁計、通常の MRI（核磁気共鳴イメージング）装置を用いた機能的 MRI 法の空間分解能はいずれも数ミリ以上であり、これらの計測法を用いた研究は、脳部位単位での機能局在の研究に止まっていた。

大脳皮質において、似た性質を持った細胞が固まり、その固まりが皮質の表面に垂直な方向に伸びて皮質の厚みの全てを貫いていることをコラム構造と呼ぶ。コラム構造はすでに 1960 年前後に第一次体性感覚野と第一次視覚野で示されたが、最近になって研究代表者のグループは下側頭葉皮質に複雑な図形特徴に関わるコラム構造があることを示した。低次の感覚野のみならず高次連合野でも見いだされたことから、コラム構造が大脳皮質の広範な領域に存在する可能性がある。コラムの巾は領野によってまた区分の仕方によって異なるが、大きなものでは 0.5 ミリ程度である。0.5 ミリ程度の空間分解能は現在試行されている非侵襲計測法を改良することで実現できる可能性が高い。ひとつずつのコラムを特異的に賦活する刺激または行動の状況を決定できれば、この領野での情報表現の様式の理解に大きく近づくことになる。

そこで本研究ではコラムに相当する空間分解能を持った非侵襲計測法の開発を行った。理研脳センター認知機能表現研究チームでは、通常の MRI 装置の磁場の 2.5 倍である 4 テスラの磁場を持った MRI 装置を用いてコラムレベルの空間分解能を持った機能的 MRI 法の開発を試みた。技術的なステップとして実験動物（サル）でのデータが豊富にある第一次視覚野の眼優位性コラムの撮像を最初の目標とした。眼優位性コラムは、主に左目から入力を受ける細胞が集まって左目コラムをなし、主に右目から入力を受ける細胞が集まって右目コラムをなす構造である。眼優位性コラムの場合、ほかのコラム構造と違って、ひとつひとつのコラムが大脳皮質表面のひとつの方向に伸びた帯状の領域を構成し、全体としては左目コラムと右目コラムが交互に繰り返すストライプを構成している。機能的磁気共鳴イメージング法の空間精度の限界は、最終的には毛細血管の間隔（50 ミクロン程度）で決まるが、実際には測定の実験的雑音比が悪いために、これよりずっと大きい空間精度しか実現できていない。そこで本研究では、信号雑音比を向上させるためにいろいろな技術開発を積み重ねた。通常の間用磁気共鳴イメージング装置の 2.5 倍である 4 テスラの超伝導磁石に、長時間安定した画像を得るために特別に設計した傾斜磁場コイルを組み合わせた。さらに第一次視覚野での感度を上げるため、特別設計の小型受信コイルを作成した。また、呼吸および心臓の鼓動にともなう信号の変調を補正するシステムを開発し、コイルを駆動してイメージを得るための制御シーケンス（パルスシーケンス）を測定対象に最適化した。

これらの改良を積み重ねた後に、左目に視覚刺激を与えているときの信号と右目に視覚刺激を与えているときの信号を比較し、眼優位性に対応するストライプパターンを得ることができた。このパターンはサルの眼優位性コラムと同じように、“ストライプを構成し”、“帯の長軸方向は第一次視覚野の境界（大脳半球の内側表面にあり、鳥矩溝が内側表面に出る縁にほぼ平行に走る）にほぼ垂直”であった。一方、ひとつずつのコラムの幅は平均して1ミリであり、サルのその約2倍であった。さらに、ひとつの眼優位性コラムイメージングが終わった後に5分ほどおいて、同一被験者の同一スライス面でもう一度イメージングを行なった結果、極めてよく重複するパターンが得られた。この再現性は、今回の測定の間隔精度が画素の大きさ（約0.5ミリ）以下であったことを示している。比較的平らな鳥矩溝の壁を持つ3人の被験者で同じような結果が得られた。

機能的MRI法では脳活動の高進に伴う局所脳血流量の上昇を観察している。この方法の最終的な空間分解能は、高進した神経細胞活動のまわりに局所血流量の増大がどの程度局在しているか、すなわち信号源の広がり依存する。そこで、理研脳センター脳統合機能研究チームでは、神経活動に伴う血液動態に関連した信号の起源とその局在性を明らかにするために、動物を用いて神経活動に伴う脳表面の反射光の変化の分光学的解析を行った。脳表面からの反射光は脳内のヘモグロビンの吸収を強く反映しているため、分光学的解析によって血液動態の性質がわかる。その結果、神経細胞活動の高進したコラムでは、還元ヘモグロビンの増大に加え、活動領域の血液量が増大することが明らかになった。血液量の増大は空間的に局在しており、コラム構造を反映した。一般的に、血流は動脈ないしは細動脈によってコントロールされていると考えられているが、その密度はコラムを可視化するには十分でない。そこで、血流量の変化がコラム構造を反映したとの実験結果は、より微細な血管系である毛細血管にも血流ないしは血液量のコントロールメカニズムがある可能性を示唆した。この研究の過程で、神経活動に伴う光信号に散乱成分が含まれ、この散乱成分がやはりコラム構造を反映することを見い出した。そして、神経活動によって2次的に生じるこのような散乱変化をOCTを使ってイメージングする方法を開発し、深さ方向に選択的な光計測法の開発に成功した。

機能的MRI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、高周波ESR法を用いて還元ヘモグロビンの信号を直接観察できる可能性がある。理研磁性研究室では、高周波ESR法による還元ヘモグロビン濃度のより直接的な測定法を開発を目指して基礎的な研究を行った。具体的には還元ヘモグロビンと同じ二価鉄の化合物の電子状態に基づく大きな異方性をもったシグナルを観測してその起源を明らかにし、スピン量子数の小さな相互作用が一方向や平面内に強い銅やニッケルのイオンからなる低次元磁性体の磁気励起に関して量子効果に基づく新規な現象を観測した。

神経活動の空間分布測定において、信号自身はかなり広がっていても、信号の空間分布の時間変化を計測してこれを主成分解析することにより基礎にあるコラム構造を抽出する可能性がある。鹿児島大学工学部生体工学科ではサルの下側頭葉皮質の複雑な図形刺激に

対する反応を光計測で観察し、主成分解析を行う試みを行った。

2. 研究構想

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が望まれる。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、これらの計測法の空間分解能は数ミリ以上であり、研究は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、人の高次機能のメカニズムを調べることを目指した。

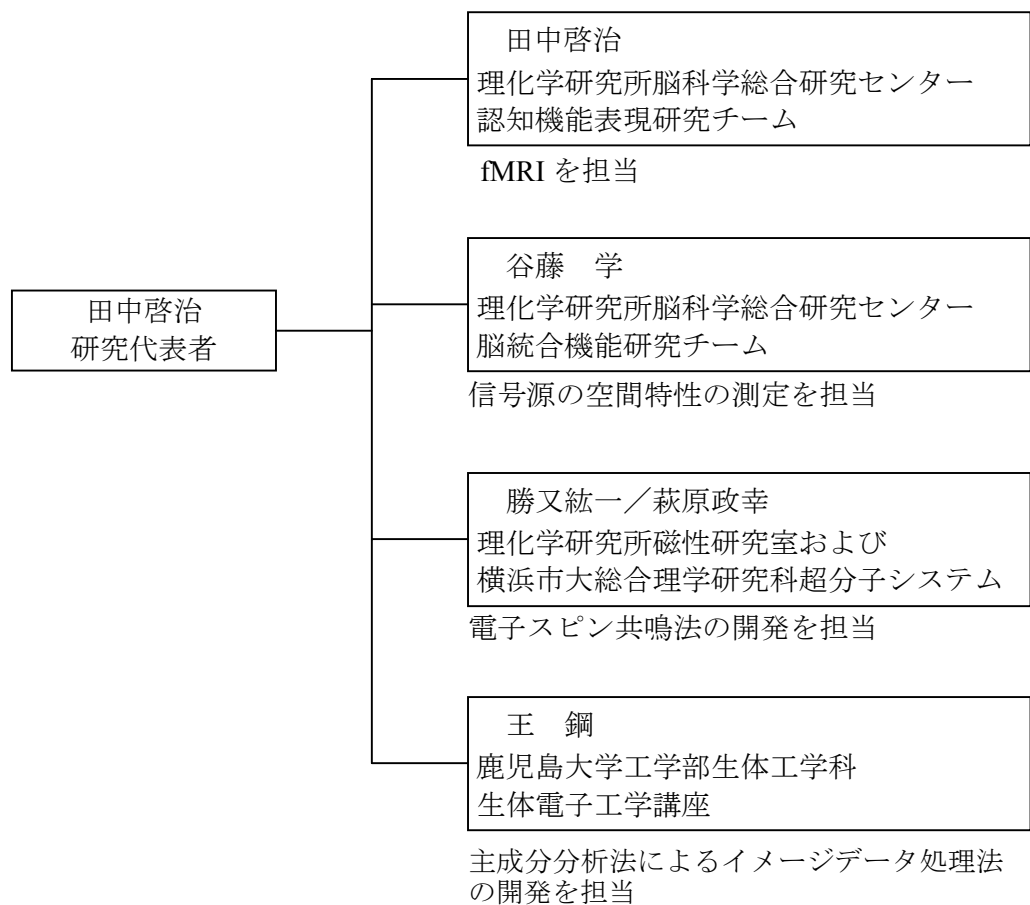
理研脳センター認知機能表現研究チームでは、通常の MRI 装置の磁場の 2.5 倍である 4 テスラの磁場を持った MRI 装置を用いてコラムレベルの空間分解能を持った機能的 MRI 法の開発を試みた。技術的なステップとして実験動物（サル）でのデータが豊富にある第一次視覚野の眼優位性コラムの撮像を最初の目標とし、再現性ある撮像に成功した。

理研脳センター脳統合機能研究チームでは、神経活動に伴う血液動態に関連した信号の起源とその局在性を明らかにするために、動物を用いて神経活動に伴う脳表面の反射光の変化の分光学的解析を行った。

理研磁性研究室では、高周波 ESR 法による還元ヘモグロビン濃度のより直接的な測定法の開発を目指して基礎的な研究を行った。

鹿児島大学工学部生体工学科王研究室、主成分解析を用いてぼやけた信号分布からコラムを抽出する方法の開発を試みた。

3. 研究実施体制



4. ワークショップ・シンポジウム

なし

5. 主な研究成果

(1) 原著論文等

海外

- 1) K. Cheng, K.S. Saleem, K. Tanaka: Organization of corticostriatal and corticoamygdalar projections arising from the anterior inferotemporal area TE of the macaque monkey: A Phaseolus vulgaris Leucoagglutinin study. J. Neurosci. 15, 7902-7925 (1997)
- 2) E.M. Haacke, S. Lai, J.R. Reichenbach, K. Kuppusamy, F.G.C. Hoogenraad, H. Takeichi, W. Lin: In vivo measurement of blood oxygen saturation using magnetic resonance imaging: a direct validation of the blood oxygen level-dependent concept in functional brain imaging. Human Brain Mapping, 5, 341-346 (1997)
- 3) Y. Sekino, K. Obata, M. Tanifuji, M. Mizuno, and J. Muraya: Delayed signal propagation via CA₂ in rat hippocampal slices revealed by optical imaging. J. Neurophysiology, 78, 1662-1668 (1997)
- 4) H. Yamaguchi, K. Katsumata: Observation of single ion transitions in the ordered states of FeCl₂. J. Appl. Phys., 81, 3981-3982 (1997)
- 5) T. Sugihara, S. Edelman, K. Tanaka: Representation of objective similarity among three-dimensional shapes in the monkey. Biological Cybernetics, 78, 1-7 (1998)
- 6) D.O. Kuethe, A. Caprihan, E. Fukushima, R.A. Waggoner: Imaging lungs using inert fluorinated gases. Magnetic Resonance in Medicine, 39, 85-88 (1998)
- 7) E. Kobatake, G. Wang, K. Tanaka: Effects of shape-discrimination training on the selectivity of inferotemporal cells in adult monkeys. J. Neurophysiology, 80, 324-330 (1998)
- 8) G. Wang, M. Tanifuji, K. Tanaka: Functional architecture in monkey inferotemporal cortex revealed by in vivo optical imaging. Neuroscience Research, 32, 33-46 (1998)
- 9) H. Takeichi: The effects of stereoscopic depth on completion. Perception & Psychophysics, 61, 144-150 (1999)
- 10) H. Yamaguchi, K. Katsumata, M. Hagiwara, M. Tokunaga, H.L. Liu, A. Zibold, D.B. Tanner, Y.J. Wang: Antiferromagnetic resonance in the cubic perovskite KNiF₃. Phys. Rev. B59, 6021-6023 (1999)
- 11) M. Hagiwara, K. Katsumata, H. Yamaguchi, M. Tokunaga, I. Yamada, M. Gross, P. Goy: A complete frequency-field chart for the antiferro-magnetic resonance in MnF₂. International J. Infrared and Millimeter Waves, 20, 617-622 (1999)
- 12) Z. Honda, K. Katsumata, M. Hagiwara, M. Tokunaga: Coexistence of one- and three-dimensional excitations in a quasi-one-dimensional S=1 Heisenberg antiferromagnet. Phys. Rev. B60, 9272-9274 (1999)
- 13) 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 Neurosci. 20, 13, 5083-5101 (2000)
- 14) H.D. Wang, M. Takigawa, K. Hamada, T. Shiratani, K. Takenouchi, G. Wang: Reciprocal information flow between prefrontal cortex and ventral tegmental area in an animal model of schizophrenia. Neuro-Report, 11, 2007-2011 (2000)
- 15) K. Katsumata, M. Hagiwara, M. Tokunaga, H. Yamaguchi: Observation of single-ion magnon bound states in the metamagnet FeI₂. J. Appl. Phys. 87, 5085-5087 (2000)

- 16) Z. Honda, K. Katsumata, M. Hagiwara, M. Tokunaga: Electron Spin Resonance in the $S=1$ Quasi-One-Dimensional Heisenberg Antiferro-magnet $\text{Ni}(\text{C}_5\text{H}_{14}\text{N}_2)_2\text{N}_3(\text{PF}_6)$. *J. Appl. Phys.* 87, 5896-5898 (2000)
- 17) M. Matsuda, K. Katsumata: Magnetic excitations from the $S=1/2$ two-leg ladders in $\text{La}_6\text{Ca}_8\text{Cu}_{24}\text{O}_{41}$. *J. Appl. Phys.* 87, 6271-6273 (2000)
- 18) K. Katsumata, H. Yamaguchi, M. Hagiwara, et al: Single-ion magnon bound states in an antiferromagnet with strong uniaxial anisotropy. *Phys. Rev. B*, 61, 11632-11636 (2000)
- 19) M. Matsuda, K. Katsumata: Magnetic excitations and exchange interactions in the spin-1/2 two-leg ladder compound $\text{La}_6\text{Ca}_8\text{Cu}_{24}\text{O}_{41}$. *Phys. Rev. B*. 62, 8903-8908 (2000)
- 20) K. Katsumata, M. Matsuda: A Novel ground state and excitation observed in a quantum magnet. *J. Physical Society for Japan*, 69, Suppl. A, 303-310 (2000)
- 21) N. Uchida, Y. Takahashi, M. Tanifuji, K. Mori: Order maps in the mammalian olfactory bulb: Domain organization and odorant structural features. *Nature Neurosci.* 3, 10, 1035-1043 (2000)
- 22) K. Tanaka: Late responses and perceptual awareness. *Nature Neurosci.* 4, 225-226 (2001)
- 23) H. Tamura, K. Tanaka: Visual response properties of cells in the ventral and dorsal parts of the Macaque inferotemporal cortex. *Cerebral Cortex*, 11, 384-399 (2001)
- 24) Tsunoda. K, Yamane. Y, Nishizaki. M, and Tanifuji. M: Complex objects are represented in macaque inferotemporal cortex by the combination of feature columns. *Nature Neuroscience*, 4, 832-838 (2001)
- 25) Z. Honda, K. Katsumata, et al.: Field-induced long-range ordering in an $S=1$ quasi-one-dimensional Heisenberg antiferromagnet. *Phys. Rev. B*, 63, 1-9, (2001)
- 26) A. Zheludev, Z. Honda, K. Katsumata, et al: Haldane-gap excitations in the low- H_c one-dimensional quantum antiferromagnet $\text{Ni}(\text{C}_5\text{D}_{14}\text{N}_2)_2\text{N}_3(\text{PF}_6)$. *Phys. Rev.*, 104410, 1-5 (2001)
- 27) Y. Narumi, M. Hagiwara, M. Kohno, K. Kindo: Evidence for the Singlet-Dimer Ground State in an $S=1$ Antiferromagnetic Bond Alternating Chain. *Phys. Rev. Lett.* 86, 324-327 (2001)
- 28) Z. Honda, A. Zheludev, S. Shapiro, K. Katsumata, et al.: Field-induced three-and two-dimensional freezing in a quantum spin liquid. *Phys. Rev. Lett.* 86, 8, 1618-1621 (2001)
- 29) H. Manaka, I. Yamada, M. Hagiwara, M. Tokunaga: High-field and high-frequency ESR study of the Haldane state formed in the ferromagnetic and antiferromagnetic alternating chain system $(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}_3\text{CuCl}_3$. *Phys. Rev. B*, 63, 144428-1-4 (2001)
- 30) K. Katsumata, M. Hagiwara, Z. Honda, J. Satooka, A. Aharony, R.J. Birgeneau, F.C. Chou, O. Entin-Wohlman, A.B. Harris, M.A. Kastner, Y.J. Kim, Y.S. Lee,: Observation of the quantum energy gap in $S=1/2$ tetragonal cuprate antiferromagnets. *Europhys. Lett.* 54, 508-514 (2001)
- 31) J. Satooka, K. Katsumata, D.P. Belanger,: Far Infrared Spectroscopy on the Three-Dimensional Dilute Antiferromagnet $\text{Fe}_x\text{Zn}_{1-x}\text{F}_2$. *J. Appl. Phys.*, 89, 7047-7049 (2001)
- 32) K. Katsumata: Persuading Singlet Ground States to Order. *Polyhedron*, 20, 1735-1740 (2001)
- 33) K. Cheng, R.A. Waggoner, K. Tanaka: Human ocular dominance columns as revealed by high-field functional magnetic resonance imaging. *Neuron*, 32, 359-374 (2001)

国内

- 1) 谷藤 学、福田光洋、角田和繁：光による脳機能計測 応用物理 68, 997-1007 (1999)
- 2) 宮原勝敏、王 鋼、湯ノ口万友：in vivo 光学的記録法による脳神経活動の測定と信号の抽出 医用電子と生体工学 39, 42-47 (2001)
- 3) 福田光洋、谷藤 学：内因性信号の光学的イメージング 生物物理 41, 251-254 (2001)

(2) 特許出願

なし

(3) 受賞、新聞報道等

① 受賞

なし

② 新聞報道

- 1) 角田和繁 [Tsunoda. K, Yamane. Y, Nishizaki. M and Tanifuji. M: Complex objects are represented in macaque inferotemporal cortex by the combination of feature columns. Nature neuroscience, 4, 832-838 (2001)] に関して 2001 年 7 月 23 日付『化学工業日報』、7 月 27 日付『日本工業新聞』『日経産業新聞』『日刊工業新聞』『東京新聞』『産経新聞』『読売新聞』『Daily Yomouri』『日本経済新聞』『毎日新聞』『科学新聞』、7 月 30 日付『薬事日報』、8 月 1 日付『教育学術新聞』、8 月 24 日『朝日新聞 (夕刊)』に記事が掲載された。また 11 月 26 日付『産経新聞』に関連記事が掲載された。
- 2) 程 康 [K. Cheng, R.A. Waggoner, K. Tanaka: Human ocular dominance columns as revealed by high-field functional magnetic resonance imaging. Neuron, 32, 359-374 (2001)] に関して 2001 年 10 月 25 日付『日本経済新聞』『産経新聞』『日経産業新聞』『化学工業日報』『日刊工業新聞』『毎日新聞』『日本工業新聞』、10 月 26 日『朝日新聞(夕刊)』、10 月 29 日付『読売新聞 (夕刊)』、11 月 3 日付『埼玉新聞』に記事が掲載された。