

■第21回日本神経心理学会特別講演

新しい無侵襲高次脳機能計測法：光トポグラフィー

小泉英明*

要旨：生体組織内を通りやすい近赤外光を頭の外側から照射し、脳内で散乱・反射してきた光をやはり頭の外側から検出する。この光を用いた分光分析により、大脳皮質内の酸化／還元ヘモグロビンの濃度変化を画像化し、高次脳機能を非侵襲的に計測する新しい方法論を光トポグラフィーと名付けた。微弱な近赤外光を用いるだけであり、また自然な環境下で検査可能であるため完全に非侵襲的である。運動野や視覚・聴覚・体性感覚野などのほか、言語野の賦活も観測できる。書字のように手や腕を活発に動かす課題は、被験者の動きによる偽像や仰臥位の不自然さから、従来のポジトロンCT (PET) や機能的MRIでは計測困難であるが、光トポグラフィーでは計測可能であった。神経心理学や脳神経外科への広範な応用のほか、幼児の認知の発達過程を追うことが可能となるなど新分野への展開が期待される。

神経心理学 14 ; 19-25, 1998

Key Words : 光トポグラフィー, 非侵襲, 近赤外分光, 高次脳機能, 言語領野
optical topography (OT), near infra-red spectroscopy (NIRS), higher-order brain function, language area

I はじめに

脳神経科学の領域では、神経活動にともなう膜電位変化を計測する電気生理学が基調であったが、かねてより測定対象系を傷つけずに（非侵襲的に）計測が可能な方法論の出現が望まれていた。まず、電極に代わるマイクロからのアプローチとして、光学的多点計測法（optical recording：オプティカルレコーディング）が出現した。この手法は、神経細胞を傷つけることはないが、開頭手術が必要であるので一般的には非侵襲的とは言えない。一方、マクロからのアプローチとして、旧来の脳波の他にポジトロンCT (positron computed tomography) が

開発され、各種の高次脳機能が計測可能になったが、この手法は放射性造影剤を体内に注入するため厳密には非侵襲とは言いがたい。また、被験者の放射線被曝により繰り返し計測は不可能なため、異なった複数被験者について平均を採るといった統計処理がなされている。現在、空間・時間情報の取得が可能で、かつ、本当に無侵襲と言える脳の高次機能計測法は、機能的磁気共鳴描画 (fMRI: functional magnetic resonance imaging) と脳磁計測 (MEG: magnetoencephalography), そして本稿で詳述する光トポグラフィー (OT: optical topography) がある。本稿では、この新しい高次脳機能イメージング法である光トポグラフィーの原理と構

1998年2月4日受理〔共同研究者：牧敦*, 山下優一*, 山本剛*, 岩田誠**, 吉沢浩志**, 渡辺英寿***, 河内十郎****〕

A New Noninvasive Method for Higher-order Brain Function Measurement: Optical Topography

* 日立製作所中央研究所, Hideaki Koizumi, Atsushi Maki, Yuichi Yamashita, Tsuyoshi Yamamoto: Central Research Laboratory, Hitachi, Ltd.

** 東京女子医科大学神経内科, Makoto Iwata, Hiroshi Yoshizawa: Department of Neurology, Tokyo Women's Medical College

*** 東京警察病院脳神経外科, Eijyu Watanabe: Department of Neurosurgery, Tokyo Metropolitan Police Hospital

**** 東京大学総合文化研究科生命環境科学系, Juro Kawachi: Department of Life Sciences, Graduate School of Arts and Sciences, The University of Tokyo

〔別刷請求先：〒185-0014 東京都国分寺市東恋ヶ窪1-280 (株)日立製作所中央研究所 小泉英明〕

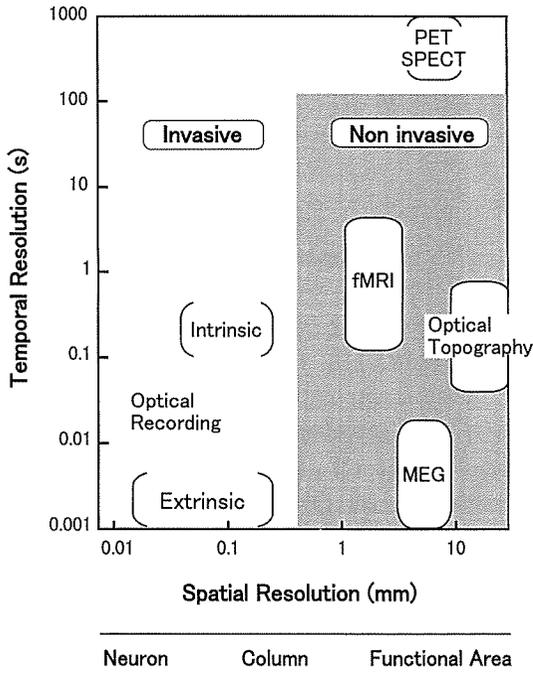


図1 各種の高次脳機能計測法と空間/時間分解能

造について紹介し、さらに、光トポグラフィーによる高次脳機能イメージングの実例と、今後の医学・生理学・認知科学分野への応用展開について述べる。図1に上記の脳機能計測方法論についておよそその空間分解能と時間分解能を示した。

II 光による非侵襲イメージングの歴史

生体への分光分析の応用の歴史は古い。Millikan (1883) が多波長分光法を生体計測に適用したのが最初と考えられる。その後、Chance (1962) らは近赤外分光分析法 (near infra-red spectroscopy: NIRS) を、生体代謝の in vivo 計測に適用して種々の新しい知見を得た。さらに、Jobsis (1977) らは、近赤外分光分析法を適用した脳の酸素モニタを開発した。

光による生体のイメージングには二つのアプローチがある。その一つは小泉 (1980) らによって提示された分光学的光断層撮像法 (光CT) のアプローチである。Kawaguchi (1991), Shinohara (1991) らは、ピコ秒レーザーの近赤外超短パルス光による時間分解測光を用い

て、光による非侵襲イメージングに成功した。これはラットの脳虚血部位をヘモグロビンの光吸収によって非侵襲的に画像化したものである。Benaron (1993) らも小動物の脳の光断層像を発表した。また、田村 (1987-91) らも光CTについて総合的な基礎研究を行っている。

光による生体イメージングのもう一つのアプローチは、散乱・反射光を用いて表面付近のトポグラム (地図上にパラメータ値を書き入れたもの) を得るものである。光を用いたトポグラフィーは、脳の機能地図を作成する目的で Maki (1995) と Yamashita (1996) らによって開発され、光トポグラフィー (OT: optical topography) と名付けられた (Koizumi, 1996)。これは、いくつかの研究施設から報告された近赤外光による脳の機能計測 (Kato, 1993; Hoshi, 1993; Villringer, 1993; Chance, 1993) を、新しい手法の開発により初めて画像化することに成功したものである。この方法は主として頭部表層の大脳皮質の機能計測に限られるが、高次脳機能という言葉が歴史的には“主として大脳皮質で司られる脳の機能”と解剖学的に定義されたように、人間の高次脳機能の計測方法論として広い応用分野が期待される。

III 神経系と代謝系の結合

脳における情報処理の本質は結合回路網による並列分散処理にあり、組織の構造は一見均質的で基本単位も単純である。図2に脳を構成するひとつの基本単位、すなわち脳の血管系と神経系との生化学的な関係を示す。基本単位は神経細胞、グリア細胞、そして血管から構成される。情報の伝達系は上述の、神経細胞に沿っての脱分極の伝搬と、シナプス間隙における伝達物質の受け渡しによる。一方、情報伝達に必要なエネルギー供給の機構は次のようなものである。グリア細胞は神経・血管を保持する構造体の役割も担う一方で、代謝においても神経・血管の間に介在して重要な働きをしている。特に、星状グリア細胞は一つの細胞が、一方で毛細血管に巻きつきまた一方で神経細胞に結合することによって、図2に示した代謝物質の交換

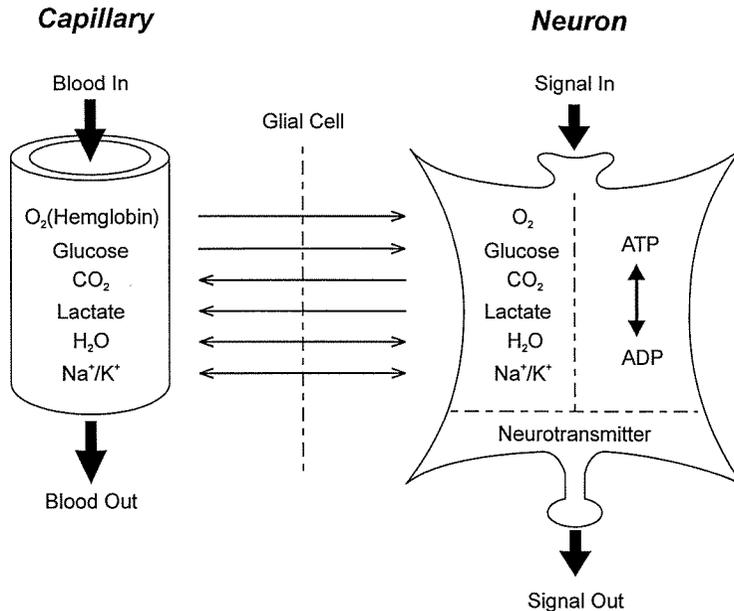


図2 神経系と代謝系との結合

を行っている。例えば、酸素は動脈血中をヘモグロビンに結合して供給される。赤血球がその直径 (7.6 μm) より細い毛細血管内を変形して流れるときに、脂溶性である酸素は毛細血管壁を通過して、さらにグリア細胞の膜の中を拡散し最終的にはミトコンドリアへと達し、やはり血液から供給されたグルコースを酸化してATPを生産する。このATPの燐酸結合が神経活動のエネルギー源である。

信号の伝達はエネルギーの供給をもって初めて可能となるので、信号伝達系はエネルギー供給系と密接にリンクしている。このリンクの詳細機序はまだ十分に明らかになってはいない。ほぼ確実に言えるのは、酸素が潤沢に供給されている際には、ATP生産効率の高い好気的な代謝系が働いているであろうこと、そして、代謝が進んで二酸化炭素が増えてpHが低下すると、細動脈の周囲にある平滑筋が弛緩して血管が拡張し、酸素を潤沢に含んださらに多くの動脈血を供給する調整機構が働くことである。すなわち神経活動に伴い神経近傍の組織について血流量・血液量が増大し、また、血液の酸化状態(酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの比率)が変化する。本稿で紹介する光トポグラフ

フィーは、酸化ヘモグロビン濃度変化、還元ヘモグロビン濃度変化、局所血液量変化、そして血液の酸化状態変化などをパラメータとして、ヘモグロビンの分光学的性質を利用して脳の高次機能を画像化する。

IV 光トポグラフィーの原理と装置

図3に、我々の研究室で試作した光トポグラフィー装置を被験者にセットした状態を示す。このように比較的シンプルなインターフェイスにて実際の計測が可能である。この例は12チャンネルのシステムであるが、現在、24チャンネルの同時計測システムも測定に使用している。このシステムの基本原理は次のとおりである。

人間の頭部は外側から内側に向けて、頭皮(毛髪を含む)、頭蓋骨、硬膜・軟膜、脳脊髄液層、大脳皮質(灰白質)、白質の順で層状構造を成す。電灯に手をかざすと光が透けて見えるように、頭皮などはかなり光を通す。頭蓋骨については、波長700-800 nmの近赤外領域で0.1%程度の光が透過することが実験的に判明した。さらに、この波長帯で硬膜・軟膜、脳脊髄液層は比較的透明である。したがって、頭皮

の外から直径1 mmの光ファイバーで、近赤外光を照射すると、一部の光は30 mm程度の深部まで到達し、白質や灰白質（大脳皮質）で反射して再び頭皮の外まで戻ってくる。これを同じく直径1 mmの光ファイバーで検出すると、大脳皮質の状態を分光計測できる。被検者の安全性を保証するために、太陽光より微弱な出力1 mW以下の半導体レーザーを光源として用いている。酸化型ヘモグロビンと還元型ヘモグロビンは近赤外領域の吸収スペクトルが異なるために、多波長多点計測によりそれぞれの濃度空間分布を知ることができる。ただし、強い光散乱のために光路長が特定できない場合が多く、実際には濃度変化を観測する。逐次計測法あるいは周波数変調の同時計測法を用いて、チャンネル毎のクロストークを避けた多点計測を行うことにより、大脳皮質におけるヘモグロビン分子種のマップを作成できる。図3に示すように、光トポグラフィーは特殊な測定室を必要としない。

V 光トポグラフィによる高次脳機能計測

1. 運動野／体性感覚野の対側性の観測

光トポグラフィーによって高次脳機能を確実に計測しているかの確認には、fMRIを用いてすでに確認した運動野の対側性の観察を実施した。運動野を賦活させる課題として、Roland (1980) のパラダイムを用いた。手の各指の先端を順次、親指の先に触れさせるタッピングタスクである。大脳の中心溝を挟んで前頭葉側に運動野が位置し、頭頂葉側に体性感覚野が位置している。超高速fMRIで観測すると、左右の手指のタッピングタスクにて、対側の運動野および体性感覚野の両領域が賦活されることを観測したが、光トポグラフィーを用いても同様の結果が観測された。図4に、大脳左半球の運動野／体性感覚野について、酸化／還元ヘモグロビンおよび両者の和（血液量）を画像化（視野：6 cm × 6 cm）したものを示す。点線で示す中心溝の位置は、各被験者について脳外科手術用のニューロナビゲーターを使用して確定した（Watanabe, 1996）。対側の右手指のタッピング

を行うと、酸化ヘモグロビンの顕著な増加と還元ヘモグロビンの減少が観測された。また、血液量としても顕著な増加が認められた。この計測において、ポイントスプレッド関数で評価した空間分解能は約2 cmであり、これらの画像上で運動野と体性感覚野は分離されていない。一方、同側の左手指のタッピング時にはこれらのパラメータについて大きな変化は認められなかった。この結果はfMRIによる観測結果と全面的に一致した。さらに、対側手指のタッピング時に還元ヘモグロビンが減少するのは、fMRIの計測原理とも一致する。

fMRIで観測できるのは、還元ヘモグロビンの濃度変化のみであるが、光トポグラフィーでは血液量変化と血液の酸化状態変化を併せて観測できる点で優れている。前述の神経系の賦活と局所血行動態のリンクからすれば、神経活動により還元ヘモグロビンの減少が必ずしも保証されないことが示唆される。光トポグラフィーにより、酸化／還元ヘモグロビンの独立した挙動、すなわち血液の量と酸化状態を併せて観測することは、高次脳機能解明のために極めて重要である。

2. 書字による言語野の観測

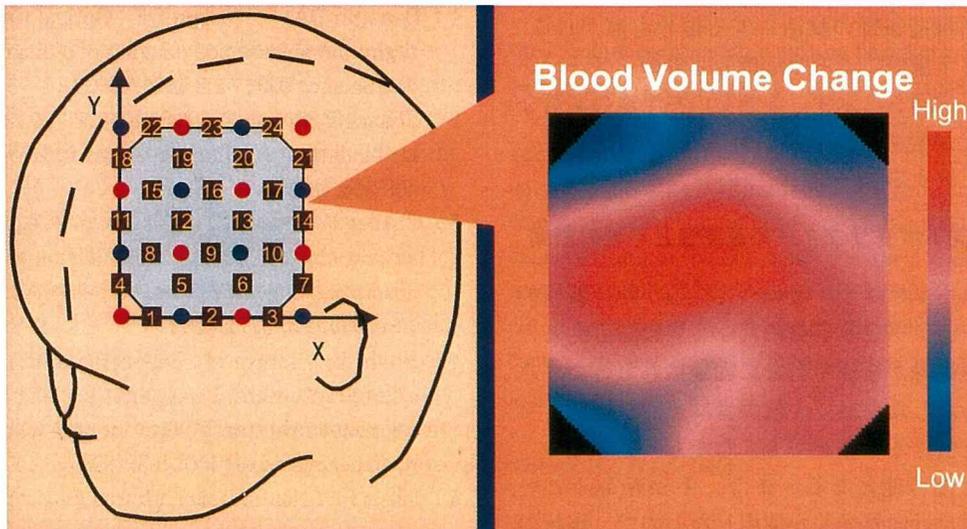
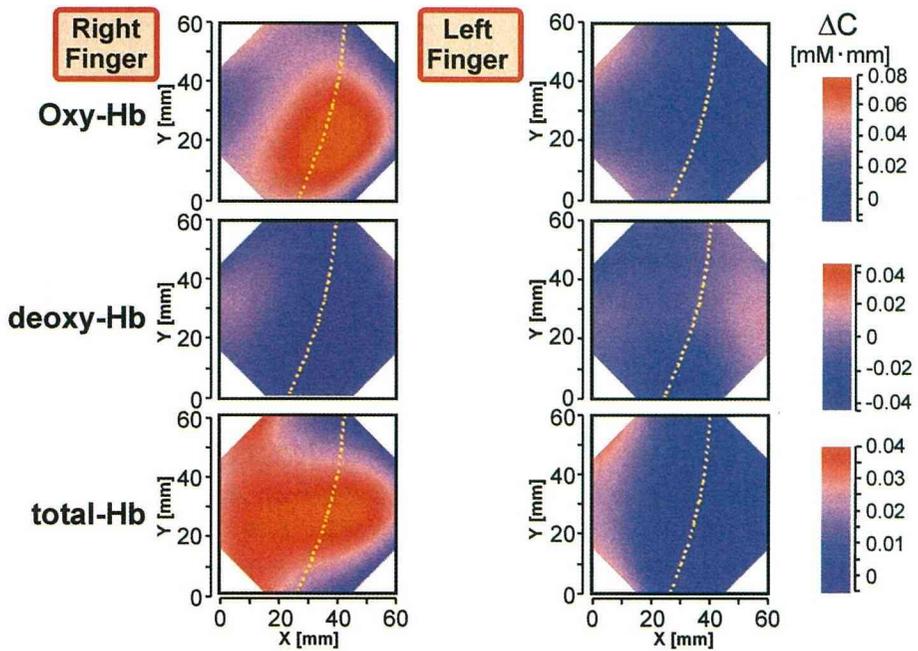
光トポグラフィーの応用の一つとして、書字（文字・言葉を書くこと）による言語野の活性化を実測した。言語に関する脳機能障害の中で、書字に関する障害は病態の比較的初期あるいは軽度なケースにも現われることが多いとされる。書字の際の脳機能を計測することは臨床・基礎の両面から必要とされるが、従来のfMRIやPETなどによる非侵襲的高次脳機能計測法を用いて観測することは困難であった。その理由は、まず、書字によって言語野を賦活させるには、書字課題を次々に与えてそれを筆記せねばならないが、この際に腕を活発に運動させるため、一緒に頭も動いてしまうからである。もちろん、発話課題の際にも口腔周辺の筋肉が動くので、同様の問題が生じる。特に、fMRIではわずかな頭の動きでも顕著なモーションアーティファクトが生じるので、実際の観測は困難である。光トポグラフィーが、fMRI、PET



図3 光トポグラフィーのインターフェイス部
(左上)

図4 運動野/体性感覚野の対側性の観測 (大脳左半球中心溝付近)
(中)

図5 書字における言語野 (Broca 領野) の活性化
(下)



ならびに MEG と方法論として根本的に異なる点の一つは、フレキシブルな光ファイバーを被験者の頭にセットすることにより被験者の頭自体に座標軸が固定されるので、動きが束縛されないことである。また、fMRI をはじめとする従来の非侵襲的高次脳機能計測法で書字の計測が困難であった理由は、日常的な書字姿勢ではない仰臥位で計測を行わねばならず、心理学的にも極めて不自然なテストとなることであった。そのために、従来の非侵襲的高次脳機能計測法では、書字や発話の課題を避けて黙話（サイレントスピーチ）の課題が用いられてきた。しかし、この黙話の課題は、被験者が思い浮かべた内容を第3者が客観的に確認することができないというサイエンスとしての基本的な問題があった。

光トポグラフィーを用いた書字のテストには次のような課題を使用した。被験者に対象物を表わす絵を次々と見せて、その名前を言葉にして即座に記述させる。対象物を示した絵は2秒毎に差し替えられ、被験者が集中して課題を実行せねばならない状況を作っている。また、無意味図形を模写することによりリファレンス状態を作っている。書字の際に、手と腕を動かすので前頭葉の運動野も同時に賦活されるが、このレファレンス状態ではやはり手と腕を同じように動かすので、課題とレファレンス状態の差引をすることによって除かれる。また、視覚・眼球系機能領野の賦活による信号も除かれる。この書字課題による賦活機能領野のイメージング結果を図5に示す。前頭葉の左半球の顕著な活性化が観測されているが、Broca 言語領野とほぼ一致する。

VI 光トポグラフィーの重要性と今後の展開

光トポグラフィーという方法論が他の脳機能イメージングと本質的に異なる点は、計測時の空間座標軸が被験者自身に固定されるという点である。したがって、被験者は自然な環境下で検査を受けることができ、しかも、動き廻ることも一部可能となる。また、1 mW 以下という微弱な近赤外光しか使用しないので、現状の

一般的な知識からは安全に関して全く問題ないと考えられる。紫外域より短波長の光子エネルギーが高い電磁波は、生体物質を電離したり化学結合を切るような害が生じ、一方、1.3 μm 以上の水吸収の大きな波長帯では熱発生の可能性があるが、近赤外域の光は原理的にそのような恐れがない。これら二つの特徴から、光トポグラフィーは乳児・幼児に適用可能な現在唯一の高次脳機能イメージングの方法論である。乳児・幼児についての無侵襲高次脳機能計測は今まで未開拓の領域であり、今後、認知の発達過程の研究は教育・言語学・認知科学にとって新しい分野となると予想される。

さらに、光トポグラフィーの応用可能性は多岐にわたる。脳神経外科領域では、優位半球の同定、機能領野の術前・術中・術後評価、てんかんの焦点決定などがある。神経内科領域では、リハビリテーションの方針決定・効果の評価、失語症・言語障害などがある。精神科領域では、精神病、睡眠、投薬評価などがある。また、基礎的な脳神経科学への応用は、大脳皮質表面に関係する高次脳機能の計測、特に言語系のほか、前頭前野に関係深い注意・抑止、一時記憶、報酬系などがある。そのほかストレスや痛みの計測、覚醒度の計測、機器の制御のためのインターフェイスなど今後多くの応用が考えられる。

文 献

- 1) Benaron DA, Stevenson DK : Optical time-of-flight and absorbance imaging of biologic media. *Science* 259 ; 1463-1466, 1993
- 2) Chance B, Cohen P, Jobsis F et al : Intracellular oxidation — reduction states in vivo. 137 ; 499-508, 1962
- 3) Chance B, Zhuang Z, UnAh C et al : Cognition-activated low-frequency modulation to light absorption in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 ; 3770-3774, 1993
- 4) Hoshi Y, Tamura M : Detection of dynamic change in cerebral oxygenation couples to neuronal function during mental works in man. *Neurosci Lett* 150 ; 5-8, 1993
- 5) Jobsis FF : Non-invasive infrared monitoring of

- cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 198 ; 1264-1267, 1977
- 6) Kato T : Human visual cortical function during photic stimulation monitoring by means of near-infrared spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab* 13 ; 516-520, 1993
 - 7) Kawaguchi F, Yamashita Y, Ito Y et al : Near infrared optical CT image of rat brain. *Med Biol Eng Comp* 29 (S2) ; 959, 1991
 - 8) 小泉英明 : 分光学の未来. *化学と工業* 33 ; 49, 1980
 - 9) Koizumi H, Yamashita Y, Maki A et al : Optical topography : a new concept for human brain mapping. *ISBM OISO '96* ; 25, 1996 (Brain Mapping. Smith-Gordon, London, pp. 31-35, in press)
 - 10) Maki A, Yamashita Y, Ito, Y et al : Spatial and temporal analysis of human motor activity using non-invasive NIR topography. *Med Phys* 22 ; 1997-2005, 1995
 - 11) Millikan GA : Experiments on muscle hemoglobin in vivo ; The instantaneous measurement of muscle metabolism. *Proc Roy Soc. B* 123 ; 218-243, 1883
 - 12) Shinohara Y, Hida M, Kawaguchi F et al : Hemoglobin oxygen-saturation image of rat brain using near infrared light. *J Cereb Blood Flow Metab* 11 (S2) ; S-459, 1991
 - 13) 田村守 : 光を使った生体計測—光 CT への道—。O plus E (連載), 1987-1991
 - 14) Villringer A, Planck J, Hock C et al : Near infrared spectroscopy (NIRS) : A new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. *Neurosci Lett* 154 ; 101-104, 1993
 - 15) Watanabe E, Watanabe T, Manaka S et al : Three-dimensional digitizer (neuronavigator) : New equipment for computed tomography-guided stereotaxic surgery. *Surg Neurol* 27 ; 543-547, 1987
 - 16) Yamashita Y, Maki A, Koizumi H : Near-infrared topographic measurement system : Imaging of absorbers localized in a scattering medium. *Rev Sci Instrum* 67 ; 730-732, 1996

A new noninvasive method for higher-order brain function measurement : Optical Topography

Hideaki Koizumi*

*Central Research Laboratory, Hitachi, Ltd.

We irradiated a human head with weak near infrared lights, which can partially penetrate through biological tissues, then detected scattered and reflected lights coming back from inside of the brain. We could obtain the images of oxy/deoxy-hemoglobin concentration changes by the scattered and reflected lights. We named this new method for higher-order brain function measurement as "Optical Topography". This method is completely noninvasive since only weak near infrared lights are used for measurement under natural conditions. We could observe the activation of language area of

the cerebral cortex with a writing paradigm as well as the motor, visual, acoustic and somatosensory areas with this method. The conventional methods such as PET and fMRI could not use this type of paradigm because writing requires significant motion of an arm resulting in severe artifacts. Also because writing in the bed is not a natural condition psychologically. A wide range of new applications, e.g., the study of development of cognitive functions, can be expected with this optical topography method.

(Japanese Journal of Neuropsychology 14 ; 19-25, 1998)