

非侵襲的脳機能計測法の進歩と臨床神経生理学

九州大学大学院医学研究院 基礎医学部門 臨床神経生理学分野

飛 松 省 三

はじめに

当教室では「頭を開けずに脳を見る, 測る, 探る」ことを研究している¹⁻³⁾. つまり, ヒトの脳神経系の働きを心身に負担のない方法で検査し, それを目に見える形で表現し (可視化), 脳神経疾患 (認知症, てんかん, パーキンソン病など) の診断・治療に役立てることが目標である. 古くからある検査法としては, 脳波, 筋電図, 神経伝導検査が挙げられる. 最近のテクノロジーの進歩により, 脳磁図 (MEG), 機能的磁気共鳴画像 (fMRI), 近赤外線による光トポグラフィー (NIRS) が開発され, 解析精度が一段と向上し, 研究範囲も広がってきた (図1).

臨床神経生理学は, 1948年に北欧 (スウェーデン) で初めて診療・教育・研究を行う独立した講座として誕生した. その後, 欧米では独立科もしくは神経学講座の1セクションとして, 基礎的神経生理学 (動物実験) の知見を臨床面に応用し, 脳疾患の病態診断に積極的に関わるようになった. 日本では, 1982年に九州大学医学部附属脳神経病研究施設 (当時) の中に生理部門 (現 臨床神経生理) が独立科として設置されたのが初めてである. 以来, 日本におけるこの分野での研究をリードしている.

なぜ, ヒトの脳研究が必要なのであろうか. それは, 遺伝子を調べてもヒトの脳機能はよく分からないからである. 例えば, ヒトとチンパンジーの遺伝子の違いは1.23%しかない. しかし, 頭の良いチンパンジーでも幼稚園児程度の知能しかないし, 言葉も文字ももたない. ヒトがヒトたる所以は, 脳そのものと言える. 脳の大脳皮質には発生学的に古い辺縁皮質 (本能的, 情動的行動) と新しい新皮質 (学習, 記憶, 言語機能など) がある. 辺縁皮質の領域の広さは哺乳類が進化してもさほど差はないが, 新皮質は進化につれて大きくなり, ヒトでもっとも発達している. ヒトより大きな脳をもつのはイルカ, ゾウ, クジラであり, ヒトでは体重に対する脳の重さの割合がこの3種類の動物よりもはるかに大きい.

大脳皮質にはニューロンとよばれる神経細胞がある. 大脳皮質には140億個もの神経細胞がネットワークを構成していて, 考えたり感じたりする情報はすべて電気信号で脳の神経細胞から細胞へと次々に伝わる. しかし, どのようにネットワークが働いて時々刻々と変化する外界からの情報を適切に処理し, 行動しているのかはまだ解決されていない. 「21世紀は脳の世紀」と言われており, 脳の理解はヒトそのものの理解へ通じる. この様な立場から非侵襲的脳機能計測法を用いてヒトの脳研究を進めている.

1. 非侵襲的脳機能検査法の進歩

脳機能計測法には大別すると電磁気生理学的方法と脳機能イメージングがある (図1). 前者には, 脳波, 誘発電位, 事象関連電位, MEGがあり, 後者にはポジトロンCT (PET), fMRI, NIRSがある. これらの進歩により, 「脳はいつ活動するのか」, 「脳のどこが活動しているのか」を可視化できるようになってきた (図2). ヒトの脳機能を「頭を開けずに見る, 測る, 探る」には脳の働く時間と場所 (3次元的な空間位置) を正確に決めなければならない. 例えばMRIにより脳腫瘍がどこにあるか, また脳が腫脹し形が変形していることはわかっていても機能の変化はわからない. MEG (後述) を使うと視覚, 聴覚, 体性感覚の中核の場所の詳細な地図を作ることができる (脳機能マッピング) (図3). 手術前にそれらの場所がどこにあるかを知ることができ, より安全に手術が行える.

Shozo TOBIMATSU

Department of Clinical Neurophysiology, Neurological Institute, Faculty of Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
Advances in Non-invasive Measurement of Brain Function and Clinical Neurophysiology

頭を開けずに脳を見る, 測る, 探る!

電磁気生理学的方法

128ch 脳波計



16ch 誘発脳波計



306ch 脳磁計



磁気刺激



脳機能イメージング

機能的MRI



48ch 光トポグラフィー



図1 ブレインセンター内にある最新の非侵襲的脳機能計測装置

電磁気生理学的方法の概要を簡単に述べると、脳波は脳の神経細胞の微弱な電気活動を頭皮上の電極から記録する方法である。ほんの10年前までは、脳波の波形を紙に書かせるアナログ脳波計が主流であり、16チャンネル程度のものが市販されていた。近年はデジタル化されノイズにも強くなり、データはMOディスクに保存される。また、液晶画面に脳波を表示して判読するようになった。多チャンネル化が進み、128ないし256チャンネルの高密度脳波計も研究用として使われている。MEGは神経細胞の電気活動により生じるごくわずかな磁場（地球の磁気の1億分の1）を測定する。被検者は磁気遮断室内にあるヘルメット型の装置に頭を入れるだけである。中には306個の超伝導量子干渉素子（SQUIDセンサ）があり、脳波のように電極をつける必要はなく非接触性に脳の磁場を測定できる。磁場は骨の影響を受けないので、コンピュータ解析により正確な位置を推定できる。例えば母指や小指を電気刺激したときの脳の反応が、どの部位に起きたかを正確に計算できる。これを磁気共鳴画像（MRI）上に図示するのがMEGである。感覚誘発電位は視覚・聴覚・体性感覚の脳内伝導時間を測定する。それぞれパターン反転刺激、クリック音、末梢神経電気刺激が使われ、上行性感覚伝導路の機能を評価できる。運動誘発電位は磁気刺激により運動野を興奮させ上下肢の被検筋を収縮させる方法で、錐体路の伝導時間を検査できる。また、反復磁気刺激によりパーキンソン病やうつ病などに治療効果があることが注目されている。事象関連電位は2つの異なる刺激を弁別させたとき、認知に関連した反応を計測できる。潜時300msの陽性波（P300）がアルツハイマー病などの認知症の客観的指標として使われている。どの電磁気生理学的方法も時間の精度はミリ秒単位で非常に優れているが、MEGを除いて空間の精度は1cm程度であり、場所の精度はfMRIに比べるとはるかに劣る。

脳機能イメージング、中でもfMRIは脳科学の分野で最もポピュラーな手段となっている。fMRIは神経細胞が活動するときに脳の局所的な血流が増えるが、組織の酸素消費量の上昇がこれに比較して低いために、相対的に酸化ヘモグロビンが増える現象（BOLD効果）を利用している。MRIのT2*というパラメータは血中の酸素飽和度が上昇すると延長するため、脳活動を画像化できる。空間の精度は1.2mmで非常に優れているが、時間の精度は0.5~1秒程度と電磁気生理学的方法に比べると劣る。NIRSは頭皮上から光ファイバを通して近赤外光を照射する。血液中のヘモグロビンによる近赤外光の散乱を利用して、酸化および還元ヘモグロビンの変化を求める。これによって、大脳皮質の血液量の変化を観察できる。時間の精度は0.1秒程度であるが、空間の精度は2cm程度でかなり劣る。fMRIより動きの雑音に強い

脳機能研究：場所と時間を決める

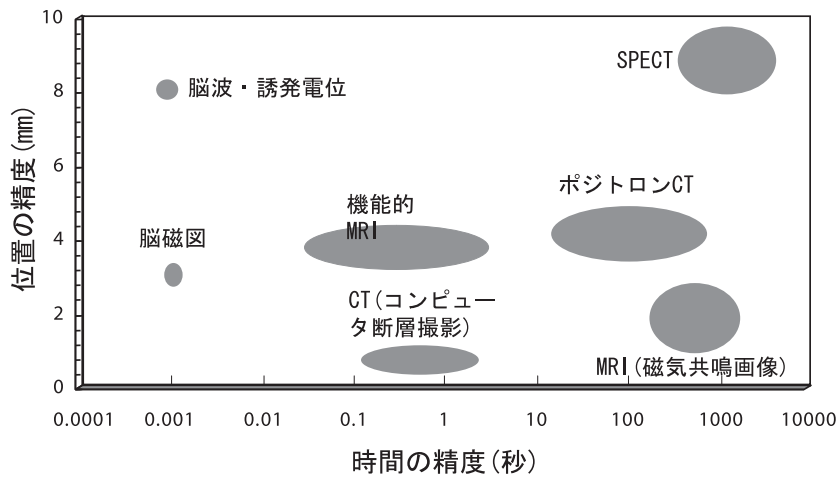
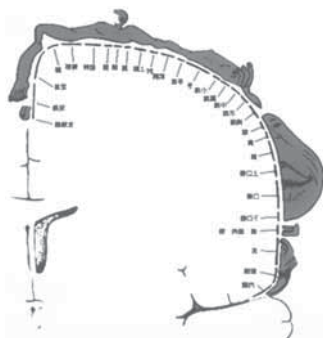


図2 電磁気生理学的方法と脳機能イメージングの場所（空間）と時間の精度の違い

脳の小人(ホムンクルス)



脳磁図による体部位局在

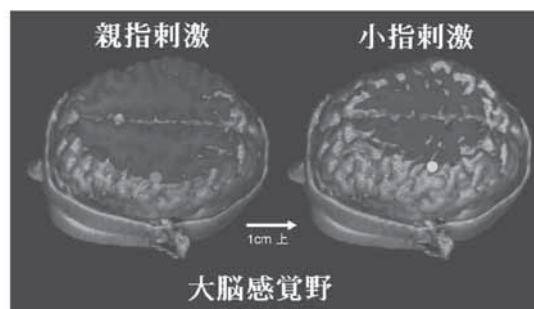


図3 脳磁図による脳機能マッピング。母指と小指を電気刺激するとペンフィールドの体部位局在（左）に一致する1次体性感覚野の領域に電流源が推定される（右）

で、赤ちゃんや子供の検査に向いている。PETは糖や水などに放射性物質をラベルして脳内に移行させ、脳血流や糖代謝に伴う脳機能を画像化する。時間の精度は1秒～45分、場所の精度は1cm程度である。

認知症や脳卒中など神経・精神疾患の異常の早期発見が適切な治療につながる。そこで、平成17年4月、九州大学病院にブレインセンターを開設した。このセンターでは脳の病気を専門にしている神経内科、脳外科、臨床神経生理だけでなく、脳に関係している耳鼻科、精神科、小児科、心療内科などが連携して脳の病気を総合的に診断している。128チャンネル脳波計、306チャンネルMEG、48チャンネルNIRS、16チャンネル誘発電位など最先端の検査機器をそろえている（図1）。また、「認知症情報プラザ」、「難病情報センター」も併設されている。九大病院ブレインセンターは脳の健康を守るために活動しているが、関西以西の脳研究拠点としてブレインセンターをオープンラボとして脳科学研究者のために広く開放している。興味のある方はご一報いただければ幸いである。

2. 最近の研究のトピックス

高次視覚機能

視覚情報は機能的、形態学的に独立したいくつかの神経細胞群が、視覚対象の色、形、動き、奥行きなどの情報を独立したチャンネルを介して網膜から1次視覚野を経て高次中枢に至るまで、並列的に処理している⁴⁾⁵⁾。運動視の中枢は頭頂葉にある5次視覚野であり、顔や文字の中枢は側頭葉内側にある4次視覚

野（紡錘状回）である。点と点の局所的な運動（local motion）は1次視覚野で処理されているが、全体的な動き（global motion）の認知（例えば雲の動き、車を運転中の景色の変化）は5次視覚野でなされている。そこで、400個のランダムドットを画面に呈示し、共同して動くドットの割合を変化させることで高次運動視の研究を行っている。水平方向と放射状方向の認知は、脳内で別々に処理されていることが分かった⁶⁾⁷⁾。一方、顔認知では写真の画像フィルタリング処理により、顔の輪郭をより強調あるいは表情をより強調させて、顔の同定や表情認知に関する脳内処理を研究している。新しい視覚刺激作成とその応用により顔の同定や表情認知に関する処理経路が異なることが示された⁶⁾⁸⁾。

大脳基底核運動回路の可視化

fMRIを用いて随意運動発現のメカニズムを研究している（図4）。随意運動の発現には、認知—行動企画—動作構成—運動の発現・制御という複雑な過程があり、脳内の個々の領域が単独で働くのではなく、いくつかの部位が連携してシステムとして活動する。従来のfMRIでは、脳のどの場所が活動しているのかといった点と点の解析が主体であった。私共は構造方程式モデリングの手法を使って、脳各部位間の経路係数を計算し、どの部位がより機能的に結びついているかを検討できるネットワーク解析を導入した³⁾⁹⁾¹⁰⁾。さらにパーキンソン病では自己ペースでの運動（歩行）は障害されているが、メトロノームなどを聞かせると歩行が改善するという点に注目した。そこで、若年健康人において自己ペースでの左手複雑運動と外的ペース（メトロノームによる歩調取り）による運動を行わせて、fMRIを計測した。自己ペースでは、補足運動野—被殻—視床—1次運動感覚野、外的ペースでは小脳前葉—歯状核—視床—運動前野—1次運動感覚野に強い連関を認めた。つまり、自己ペースと外的ペースでの運動の発現には大脳基底核運動回路のネットワークが異なることを示した⁹⁾。さらに加齢により運動回路の機能的連関、特に自己ペースでの運動回路のネットワークが変化することをみつけた¹⁰⁾。この手法をパーキンソン病に応用し、その病態生理を可視化する研究を進めている。

デジタルペイシェント（digital patient）プロジェクト

本プロジェクトでは、脳神経疾患患者特有の運動・歩行障害を持つデジタルペイシェントを作り、データベース化しそのデジタル診断を行うことである（図5）。具体的には、1）機能解剖学的に妥当な日本人の標準仮想身体モデルと運動科学に基礎付けられた標準運動モデルを作成する技術を開発する、2）1）で開発された技術に基づき、脳神経疾患患者特有の運動障害を持つデジタルペイシェントを作る、3）さらに、脳神経疾患患者の3次元（3D）脳構造とその上の時間変化する生理データを映像表示し、患者特有の運動動作と脳生理異常とを関係付ける研究の基盤を作る、4）医療・福祉介護へ応用するため、様々な脳神経疾患患者を対象としたデジタルペイシェントデータベースを構築する、ことである。3D デジタイ

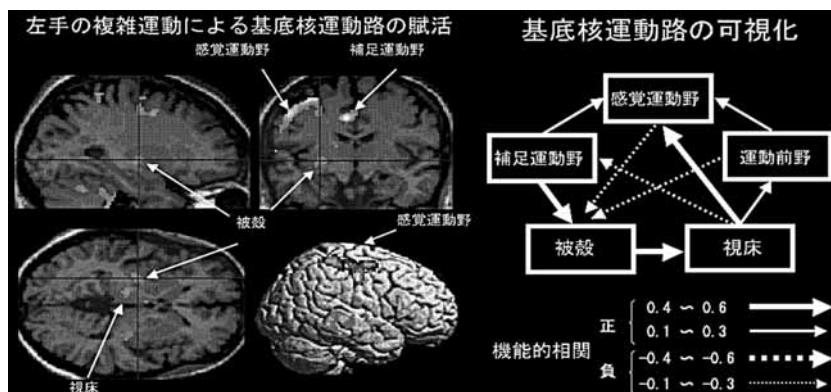


図4 機能的MRIによる大脳基底核運動回路の可視化。随意運動をさせたときに活性化する脳部位を計測し（左）、ネットワーク解析により部位間の機能的連関を計算する（右）



図5 デジタルバイシエント作成のための計測装置とその概要。3次元デジタイザーにより被検者の立体的形状をスキャンする。次にモーションキャプチャで歩行中の3次元の動きを捉え、それと同時に足圧計による足圧中心軌跡と歩幅、表面筋電図による大腿筋、下腿筋の筋放電パターンを計測し、歩行をデジタル化する。システム情報科学研究院・牧之内顕文教授（現 久留米工業大学）、芸術工学研究院・源田悦夫教授、デジタルメディスン・イニシアティブ・岡本剛准教授との共同研究

ザー、3D モーションキャプチャ、足圧計による足圧中心軌跡と歩幅、大腿筋、下腿筋の筋放電パターンを同時計測できるシステムを構築した(図5)。将来的には、高齢者など様々な行動障害を持つ人の運動動作を体現するデジタルヒューマンも格納し、脳疾患の診断支援、老人や運動障害を持つ人の福祉機器設計や介護を支援するシステム開発の基盤を作る予定である。

まとめ

非侵襲的脳機能計測法の進歩による臨床神経生理学の最近の動向について、当教室の研究活動のトピックスを交えながら解説した。最近の解析手法の目覚ましい進歩により、脳機能の可視化が容易となった。高次脳機能の仕組みを解明するには複数のアプローチ(医学、工学、システム科学、心理学など)が必要であり、多次元的に研究して行かなければならない¹¹⁾。

参考文献

- 1) 飛松省三：臨床神経生理学への誘い 1. 症例を究める。臨床脳波 48：493-505, 2006.
- 2) 飛松省三：臨床神経生理学への誘い 2. 視覚モダリティーを究める。臨床脳波 48：572-583, 2006.
- 3) 谷脇考恭, 飛松省三：臨床神経生理学への誘い 3. システムを究める。臨床脳波 48：638-645, 2006.
- 4) Tobimatsu S, Celesia GG : Studies of human visual pathophysiology with visual evoked potentials. Clin. Neurophysiol. 117 : 1414-1433, 2006.
- 5) Tobimatsu S : Visual evoked magnetic fields and magnetic stimulation of visual cortex. In : Celesia GG (ed), Disorders of Visual Processing, Handbook of Clinical Neurophysiology, Vol 5, Elsevier, pp.143-166, 2005.
- 6) Tobimatsu S, Goto Y, Yamasaki T, Tsurusawa R, Taniwaki T : An integrated approach to face and motion perception in humans. Clin Neurophysiol. S59 : 41-46, 2006.
- 7) 山崎貴男, 後藤純信, 飛松省三：運動視および顔認知関連誘発電位。臨床脳波 48：413-418, 2006.
- 8) 斎藤崇子, 中島大輔, 飛松省三：顔や表情認知の脳内情報処理。神経内科 66：506-510, 2007.
- 9) Taniwaki T, Okayama A, Yoshiura T, Nakamura Y, Goto Y, Kira J and Tobimatsu S : Reappraisal of the motor role of basal ganglia: a functional magnetic resonance imaging study. J. Neurosci. 23 : 3432-3438, 2003.
- 10) Taniwaki T, Okayama A, Yoshiura T, Togao O, Nakamura Y, Yamasaki T, Ogata K, Shigeto H, Ohyagi Y, Kira J-I and Tobimatsu S : Age-related alterations of the functional interaction within the basal ganglia and cerebellar motor loops in vivo. Neuroimage 36 : 1263-1276, 2007.
- 11) 岡本 剛, 飛松省三：認知神経科学と人工知能。人工知能学会誌 22 : 195-200, 2007.

プロフィール

飛松 省三（とびまつ しょうぞう）

九州大学教授（大学院医学研究院基礎医学部門臨床神経生理学分野）、医博

◆**略歴**：1955 年生まれ。1979 年九州大学医学部卒業。九州大学医学部附属病院研修医を経て 1983 年九州大学医学部脳研神経内科助手。1985 年医学博士（九州大学）。同年シカゴ・ロヨラ大学医学部神経内科客員研究員。1987 年九州大学医学部脳研生理助手。1991 年脳研臨床神経生理講師。1999 年九州大学大学院医学系研究科脳研臨床神経生理教授。2000 年より現職。

◆**研究テーマ**：非侵襲的脳機能計測法を用いたヒトの感覚・運動情報処理機構の解析および高次脳機能の脳内基盤の解明