

「脳活動に伴う二次信号の計測とその発生機序に関する研究」

調査報告書

平成12年10月

(株)東レリサーチセンター

## 目 次

・ 調査テーマ	3
・ 調査目的	3
・ 調査内容	3
・ 調査方法	3
・ 調査期間	4
・ 調査結果	5
はじめに	5
1 ．脳非侵襲計測技術の動向	5
1.1 概要	5
1.2 周辺技術の特許出願	8
1.2.1 脳・神経・測定および脳・神経・計測に関する国内出願	8
1.2.2 脳・光・測定および脳・光・計測に関する国内出願	10
1.2.3 同時計測の内容とその具体的意義	16
(1) 光計測法とfMRI	17
(2) ガラス電極とレーザードップラー血流計による同時測定	17
(3) 脳磁図と脳波の関連	18
(4) 多様同時計測による生体機能解析法の研究	19
1.3 技術動向各論	20
1.3.1 PET ( positron emission tomography ; 陽電子断層法 )	20
(1) 概要	20
(2) 計測法の現状	21
(3) 課題と展望	23
1.3.2 MRI ( magnetic resonance imaging )	23
(1) 概要	23
(2) fMRI	24
(3)計測法の現状	24
(4) 課題と展望	25
1.3.3 SPECT ( single photon emission computed tomography; 単光子断層法 )	25
(1)概要	25
(2)計測法の現状	26
(3)課題と展望	26
1.3.4 光計測法	26
(1)概要	26
(2)計測法の現状	28
A.光トポグラフィー法	28
B.2 波長計測法による味覚野の光学計測システム	28
(3)課題と展望	29
1.3.5脳磁図	29

(1)概要	29
(2)計測法の現状	30
(3)課題と展望	31
1.3.5 レーザードップラー血流計 (LDF)	31
(1)概要	31
(2)計測法の現状	31
2 . 装置開発について基礎研究成果との関連性について	32
2.1 シーメンスメディカルシステムズイクコーポレーテッド社の出願	32
2.2 米国特許について	34
2.2.1 PET に関する米国特許	35
2.2.2 核磁気共鳴に関する米国特許	35
2.2.3 光計測に関する米国特許	39
2.2.4 電極に関する米国特許	41
2.2.5 超音波に関する米国特許	42
2.2.6 その他の米国特許	42
おわりに	45
参考文献	46

付属資料

## ・調査テーマ

秋田県：脳活動に伴う二次信号の計測とその発生機序に関する研究

## ・調査目的

委託者殿は、共同研究等促進事業の課題として「脳活動に伴う二次信号の計測とその発生機序に関する研究」を実施されており、平成12年11月にテーマを終了予定である。テーマ終了にあたり終了報告書と周辺技術調査書が必要とされ、そのための周辺技術調査および特許調査を実施する。

## ・調査内容

従来、脳神経活動に対応したイメージング計測法の情報源は、神経活動に伴って変化する電流、磁場、化学的活動、血流などの二次的情報を対象としている。しかし、神経活動と二次信号との関係は体系だつては解明されていない。委託者殿は、それぞれの分野で開発されてきたイメージング技術や実験タスクを相互に組み合わせることにより、神経活動の統一的な理解を図るとともに新しい信号源の発見と新たな測定手法の創出の可能性について探っておられる。

より詳しくは、電気生理学的手法を用いた神経活動（一次信号）の測定とPositron Emission Tomography (PET)、functional MRI（人を対象）および光計測法、レーザードップラー血流系（小動物を対象）を用いた循環・代謝（二次信号）の測定とを経時的に行うことにより信号相互のメカニズムを解明しようとされている。

本調査では、脳活動に伴う二次信号の計測とその発生機序に関する技術の周辺について、学術文献等を幅広く調査することにより、

代謝、神経、PET、MRI、光計測等を切り口とした医学分野および脳研究全体の中での本研究の位置づけについて概説する。

秋田研究室のワークショップの成果報告および秋田脳血管センター菅野副研究局長へのヒアリングにより、本研究分野の成果を周辺の研究成果との関連でまとめる。

さらに、国内海外出願特許を幅広く調査することにより、

同時計測、生体信号計測、非侵襲計測、酸素計測、分光測定法、生体機能画像、PET、MRI等の本研究分野のキーワードを用いた検索結果を整理・解析する。二次信号の発生機序解明等の基礎研究と、機器開発への具体化に関する装置開発について関連をまとめる。

## ・調査方法

文献検索、特許検索による学術文献、特許文献、雑誌、新聞およびインターネット検索（含米国特許庁HP、欧州特許庁HP）により情報を収集し、整理・解析する。

使用データベースはJOIS(JICSTファイルまたはJMEDICINEファイル)、DIALOG、

PATOLIS, WPIを使用する。

専門性の高い内容に関しては専門家へのヒアリング調査を実施する。

**・調査期間**

平成12年7月28日～平成12年10月13日

## ・調査結果

### はじめに

平成8年1月から科学技術振興事業団の共同研究事業として、秋田県の脳血管研究センター、電子技術総合研究所、理化学研究所を中心とする「能活動に伴う二次信号の計測とその発生機序に関する研究」をテーマに、産官学の5年間にわたる共同研究がスタートした。

この共同研究は、脳が活動するときの脳の生理学的な仕組みを解明しようとする研究である。脳は手足や眼や耳から信号が入ると脳の決まった場所に信号が伝わり、それを認知するために高度な解析を軸索とシナプスからなる、ネットワークの中でほとんど瞬時に信号伝達が行われる。これは一次信号と呼ばれる。この時に使用されるエネルギーを供給するためにほとんど同時に循環代謝の変化が起こる。これは二次信号と呼ばれる。この共同研究は、このような脳血流量や酸素代謝の変化を計測して脳の活動のメカニズムを解明しようとするものである。

本調査報告書は、脳活動に伴う二次信号の計測とその発生機序に関し、周辺技術の動向に関し調査したものである。

## 1. 脳非侵襲計測技術の動向

### 1.1 概要

臓器としての脳には機能の局在と統合という特徴がある。従って、神経活動の空間的分布とその関連状態をヒト脳で非侵襲的に観測することは、脳を理解するうえで不可欠である。近年のコンピュータ関連技術の進歩に伴って、頭蓋骨の外から、ほとんど侵襲を加えないで脳の局所的な活動状態を計測する、いわゆる非侵襲脳機能計測法が様々な形で実現されつつある。これによりヒトでなければできないような言語課題や複雑な記憶課題などを覚醒した健常人を対象として実施し、これらの機能に関連した脳部位を同定し、その経時変化まで捉えることも可能となってきた。脳機能を非侵襲的に画像として描出する脳機能イメージングは、ヒト脳における神経活動の空間的分布の計測や、神経伝達に関わる受容体やトランスポーターを選択的に画像化する方法として注目されている。

脳はその重量が体重の2%に過ぎないにもかかわらず、全身の酸素消費量の20%を消費しており、心拍出量の15%に相当する血流が供給される。局所的脳血流量は脳が生理的状況にある時その領域の機能活動を反映し、脳循環機能活動不全が生じればその領域の機能障害を反映する。従って、脳血流量測定は脳の生理学的な機能活動や脳血管障害の病態生理の理解の大きな武器となる<sup>1)</sup>。

神経細胞はブドウ糖ないしケトン体、ピルビン酸、乳酸を取り込み、毛細血管を流れる赤血球の酸化型ヘモグロビンから解離したO<sub>2</sub>の供給を受けてATPを産生しつつCO<sub>2</sub>を円滑に除去することで、神経機能、細胞の恒常性を維持している。脳は単位重量当たりのエネルギー消費量が最も多い臓器であるにもかかわらず、脳内にはほとんど貯えもたないため、脳代謝は脳循環に依存している。脳循環の精緻な制御により脳代謝は維持されている。脳機能を評価するには代謝を評価することが適切である。しかし、現実的には脳代謝測定が技術的にむつかしく、脳循環測定として脳血流が測定され脳機能が判断されている。局所の神経活

動、特にシナプス活性とそのブドウ糖代謝とは平行し、さらに局所脳血流は酸素供給を媒介としてブドウ糖代謝と平行しているといわれ<sup>2)</sup>、局所の脳血流の変化を測定することにより、局所脳神経活動の変化を知ることができる。

ヒトの脳血流測定の手法は、1960年代の<sup>133</sup>Xeガスによる計測に始まる。1972年のHounsfieldによるX線コンピュータ断層撮影法(CT)の発明を契機に、断層画像再構成技術が脳血流測定に取り入れられ、1980年代にはポジトロン断層画像(PET)を用いて局所脳血流を定量する方法が確立した。脳内の機能ネットワークをリアルタイムに画像化することが可能な非侵襲的な局所脳機能計測法が1990年代に入って登場した。これらはfMRIと機能的近赤外分光法(fNIRS)である。この二つの局所脳機能計測法によって、神経活動と脳血流の関係や脳血の時間軸での動態がヒトの脳で徐々に解明されてきた。従来、実験動物では観察されていなかったヒトの高次機能に関する大脳生理学上の発見もなされるようになった。fMRIは、磁気共鳴画像法(MRI)の高速化に伴い、血中の酸素を内因性の造影剤とする機能的磁気共鳴描画法である。fMRIは、主として神経活動亢進時に起こる、血管内の血液酸素化のバランスの局所的変化による、僅かな信号増強を捉えているのでblood oxygen level dependent (BOLD)法と呼ばれている。BOLD法fMRIにより、脳内繊維の複雑な方向に依存せず、脳機能のネットワークを四次元的に観察できるようになった。fMRIはPETと比較して幾つかの点で優れている。第一にPETのように酸素15標識水(H<sub>2</sub><sup>15</sup>O)を体内に注入する必要がない、第二には血流の秒単位の変化を行うことができる点などである。

脳神経系の活動に伴う局所血流量の増加および酸素消費の増大は、電気生理学的手法とともに、PETやfMRIに代表される脳機能イメージングの基本原則である。近年、新たな脳機能計測法の一つとしてfNIRS(近赤外分光法)が登場した。この手法は、近赤外領域の光(700~1500nm)は高い生体透過性を持ち、かつこの領域に血液中のヘモグロビンが特徴的な吸収バンドを持つことを利用して、生体組織中の血液の酸化型-還元型ヘモグロビン及び血流量を連続的に測定する技術である。

PETやfMRIは、神経活動によって生ずる局所脳血流量の増加を測定することによって、負荷した課題により特異的に活動した脳の領域を検出しようとするものであるのに対し、特定の神経活動によって生ずる大脳皮質の電位変化を直接検出しようとするものが事象関連電位(ERP)である。ERPは電位変化であるため時間解像力が極めて高く、また、被験者に対する拘束も少ないが、空間解像力はPETやfMRIに比べて著しく低かった。しかし、電位変化によって生ずる磁場変化を検出する脳磁図(MEG)が実用化されるようになり、極めて高い空間解像力を得ることができるようになった。現在では多チャンネルMEGで得られたERPの画像をMRIに重ね合わせ、特定の皮質域の神経活動をmm単位の空間解像力で解析できるようになっている。しかし、MEGにおいても、測定中の被験者の固定は、未だ大きな問題であり、また、MEGは磁気シールドを施した特殊な環境下でしか測定できないため、施行できる課題が制限される。

MRI、MEGの各基本技術が完成した後、まず形態学的画像診断装置が発展を遂げた。これ

に続く形で、ここ数年は機能情報の可視化技術が急速に進歩しつつある。PET、fMRIによる非侵襲的脳機能画像の発達がこのような観測を可能にし、高次脳機能の解明には欠かせない手段とみなされている。

脳神経系の活動に伴う局所血流量の増加および酸素消費の増大は、電気生理学的手法と共に、PETやfMRIに代表される脳機能イメージングの基本原則である。1988年Foxらにより後頭葉の一次視覚野が視覚刺激で脳血流とグルコース代謝が50%増加するにもかかわらず、酸素代謝はほとんど変化しないことが報告された<sup>3)</sup>。これは、一時的な脳機能の賦活において酸素を利用しない嫌氣的解糖系が亢進していることを示唆する結果である。その後、核磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS)による観察でも同様の視覚刺激によって後頭葉で乳酸の蓄積が観察されている。このことは、脳血流によって送り込まれる酸素が増加するのに、組織における消費量が増えないので、毛細管から静脈側に流出する酸素が増加していることを意味している。この現象は、常磁性である還元ヘモグロビンによる磁場の歪みを利用した機能的磁気共鳴画像fMRIの登場へと結びつき、また近赤外光を用いた酸化およびヘモグロビン量を測定する分光分析法の応用など、他の手法による脳機能賦活検査の開発を進める契機となった<sup>4)</sup>。

脳血流を用いた脳賦活検査では、この局所脳血流の増加と神経活動によるエネルギー消費の増大が関連しているという事実に基づき、課題遂行中の脳血流と対象となる状態(多くは課題を遂行していない安静状態)における脳血流とを比較して、脳血流の増加している領域の分布を全脳にわたり描出するという方法が用いられている。脳血流の有意な増加が認められた領域が、その課題遂行に、何らかの役割を負っていると推論することにより、ある課題に関連した神経活動の変化のおこる場所を同定することができる。以上が脳血流を用いた脳賦活検査の原理である。脳血流の変化を指標として、ある特定の課題に対して反応する脳内の部位を同定する脳賦活検査は、ダイナミックに変化する脳機能を観測できる計測法であり、特に、認知、学習、言語、記憶など高次脳機能の解明を目指して、さまざまな神経心理学的課題に対する研究が進められている。脳の賦活によって生じる変化と、それぞれの変化を利用した脳機能の検査法を表1に示した。これらの検査法はそれぞれ長所と短所を持っており、その特徴に応じた利用がなされている。

表1 非侵襲法による神経活動の検出

神経活動による変化	方 法
電気的な刺激	EEG, MEG
グルコース代謝の増加	PET
大の脳の血流量の増加	PET, SPECT
血液酸素化の増加	fMRI, NIRS

また、受容体やトランスポーター等の機能を特異的に描出する神経伝達機能イメージング



は、脳機能異常を呈する神経疾患の診断や、神経疾患の薬物治療への応用が期待されている。

ヒトの高次脳機能の働きを視覚化する技術に望まれる点としては「時間的に変化する脳内ネットワークを反映していること」と「その指標をもとに入手したデータを平均化することなく、脳全体をカバーした高分解能画像で、一分間以上もの間、観察できること」が必要である。常識的には、ヒトの思考過程は、数百ミリ秒のオーダーで認知課題が処理されているとされている。しかし、日常的には、そのほとんどが記憶システムとのアクセスを必要とし、数秒や数分の継続的思考（時には数時間のオーダー）によって解決しなければならない問題ばかりである。ヒトの高次脳機能の働きを視覚化する技術は、より日常的な思考過程に踏み込んで行く必要がある。この点において、現在のところ、外因性物質を投与して信号を得る方法やperfusion fMRI、PETは秒単位の時間分解能で、脳内ネットワークを解明して行くには限界がある。MEGは、ミリ秒単位の時間分解能を持っているが、逆に数秒以上かかる課題には技術的な制約がある。また、課題の加算平均化が、S/N向上のために要求される。さらにfMRIと同様に脳血流を扱うfNIRは、ベッドサイドで簡便に局所脳機能検査が実施でき、酸化型ヘモグロビンと還元型ヘモグロビンを区別して測定でき時間軸には制約がない。しかし、脳深部からの空間分解能は劣っている。最近では漸くBLOD法fMRIを用いた技術が上記の条件を満たすところまで進歩してきている。脳内の機能的ネットワークがBLOD法fMRIを用いて画像化されつつある。

## 1.2 周辺技術の特許出願

神経活性化に伴う局所血流量増大を利用し、局所ヘモグロビン量計測により神経活動部位を観測できるなど、精神活動の物理的計測が脳神経科学に適用され始めた<sup>5)</sup>。ここでは精神活動の各種の物理的計測法についての特許調査結果について記した。

### 1.2.1 脳・神経・測定および脳・神経・計測に関する国内出願

国内公開特許について、過去5年間（平成年7年～）ではキーワード「脳」×「PET」での検索結果は0件であった。また、キーワード「脳」×「MRI」での検索結果は、技術研究組合医療福祉機器研究所および（株）日立メディコの出願による、以下に示した2件の結果が得られた。

組合医療福祉機器研究所の出願による、fMRIの計測と同時にあるいは計測の合間に脳波、心電、筋電、眼球運動、血圧、体温などを用いて被検者の生体現象データをモニタし、保存する必要の無い脳機能データを決定する。実験開始直後から入眠直前までの期間を上記生体現象データから決定し、上記期間のMRI画像は重要度が低いものとして保存しない。大量の脳機能画像の中で保存する必要のある画像が脳波や眼球運動などの生体現象データから決定され、脳機能データの保存データ量を削減することができるという内容の、大量の画像を計測するfMRIにおいて、脳機能データを効率良く保存する「MRI装置」（特開平11-056810）。

(株)日立メディコの出願による、大きな傾斜磁場因子による拡散強調画像は、脳虚血などのコントラストが向上するが、これを実現するには、傾斜磁場電源を強化したり、協力傾斜磁場に付随する渦電流を抑制するなどハードウェアのコストが増大する。このような状況を改善し、拡散強調 MRI のコストパフォーマンスを向上する「磁気共鳴イメージング方法」(特開平 09-173315)。

国内公開特許について、過去 5 年間(平成年 7 年～)ではキーワード「脳」×「神経」×「測定」での検索結果、脳活動に関するものとしては、日本電気(株)、生田琢己および木原章一、シーメンスメディカルシステムズインコーポレイテッドの出願による、以下に示したの 4 件の結果が得られた。

日本電気(株)の出願による、検査時間を短縮し、被験者の負担を軽減し、信頼性の高いデータを得ることを目的とした、「誘発電位測定装置及び誘発電位測定プログラムを記憶した記憶媒体」(特開平 11 - 347008)。

生田琢己、木原章一の出願による、被験者の精神神経科疾患を含む疾患の有無、あるいは当該被験者の罹患している精神神経科疾患を含む疾患の種類を、体性感覚誘発電位、視覚性誘発電位および聴覚性誘発電位などの大脳誘発電位の測定結果に基づき高い検出率で診断する「大脳誘発電位診断装置」(特開平 11 - 076185)。

坂本哲康の出願による、デジタル式放射線検査器に関し、例えば脳神経をもとにする神経系統のアンバランスにより人体から放射される微長長さの放射線の強度と波形を迅速且つ確実に、高精度にて測定する「デジタル式放射線検査器」(特開平 09 - 215670)

シーメンスメディカルシステムズインコーポレイテッドの出願による、診断の目的で生体の磁気共鳴画像化に関し、組織または流体は、それぞれ周囲の流体または組織を抑圧することにより画像化される、神経活動における変化により生ぜられる、大脳の血液流における変化を測定する「磁気共鳴を用いての、組織または流体の選択された領域の像の形成およびバックグラウンドの抑圧方法」(特開平 07 - 308302)

次に国内公開特許についてはキーワード「脳」×「神経」×「計測」で過去 5 年間(平成年 7 年～)の検索結果、脳活動に関するものとしては、(株)日立製作所および(株)日立メディコ、(株)日立メディコ、日本電気(株)、(株)脳機能研究所および住友金属工業(株)の出願による下記の 6 件の結果が得られた。

(株)日立製作所および(株)日立メディコの出願による、検査対象に印加された刺激に直接関係する神経領域以外の領域を誤抽出する危険を回避し、活性部位抽出の信頼度が高い脳機能計測を行う核磁気共鳴検査装置に関する「核磁気共鳴検査装置」(特開 2000 - 197619)。

(株)日立製作所および(株)日立メディコの出願による、脳神経賦活領域を、被験者に与えた条件に依存せず共通に賦活した領域と、特定の条件下にのみ賦活した領域とに区別でき、刺激による脳神経賦活領域の相違を客観的に判定する「磁気共鳴を用いた検査方法」(特開平09 - 098958)。

(株)日立メディコの出願による、MRIによる生体機能計測において、刺激呈示あるいは課題遂行に伴う脳神経活動のモデルを仮定する必要がないため、モデルが妥当でない場合やモデルの妥当性が確認できない場合にも使用できる。また、微分処理は低域遮断特性を有するため、基線変動を含んだデータにも前処理することなく使用できる、生体機能賦活情報を精度良く自動抽出する「磁気共鳴イメージングにおける生体機能賦活情報の抽出方法」(特開平08 - 131414)。

日本電気(株)の出願による、心身の緊張状態といった、いわゆるストレス状態を誘起させる刺激を与える装置及び誘起されたストレス状態を生体情報を用いて計測する「ストレス計測装置」(特開平07 - 313494)。

(株)脳機能研究所の出願による、例えば脳波センサのデジタル出力信号をフーリエ変換し所望周波数帯域内の複数の分割された周波数帯域毎のスペクトルパワーを求め、ニューラルネットワークにより該スペクトルパワーが該センサを取り付けた被験者の複数の感情又は知的作業内容を識別する標準値になるように該ニューラルネットワークの係数及びバイアスを学習して求めて記憶しておきその後の各センサの出力信号と各係数及びバイアスをニューラルネットワークに適用したときの値から該被験者の感情又は知的作業を判定する、人間の感情や知的作業に対して定量化し識別容易にする人間の脳波を計測し脳の神経活動の解析を行う「生体情報自動識別装置」(特開平07 - 204168)。

住友金属工業(株)の出願による、複数の電流双極子を仮定し、それぞれの電流双極子の各パラメータを変化させて、計測した生体磁界とこれらの仮定した電流双極子による計算磁界との残差二乗和が最小になるようにし、また、時間の経過に伴う電流双極子の変化を考慮して、演算処理中に電流双極子の数を増減させる、生体磁界の発生源である電流双極子を実態に応じて正確に推定し、脳の神経活動を探るためのデータを提供する「生体内複数電流双極子推定の演算方法」(特開平06 - 114022)。

#### 1.2.2 脳・光・測定および脳・光・計測に関する国内出願

国内公開特許について、過去5年間(平成7年～)ではキーワード「脳」×「光」×「測定」での検索結果、脳活動に関するものとしては、13件であった。

(株)日立製作所の出願による、近赤外線を利用して生体信号の一実施例である脳機能信号を計測し、その脳機能信号を用いて機器の制御を行う「生体信号による機器制御装置」(特開2000 - 172407)。

富士写真フィルム（株）の出願による、oxyHb ならびに deoxyHb に吸収される、互いに異なる複数の波長成分からなる測定光を、送光プローブにより経皮的に内頸静脈へ送り込み、該内頸静脈を経て減光した測定光を受光プローブで受光する。心音トランスジューサーと演算手段とにより、内頸静脈の脈波とその他の脈波とを識別する。そして演算手段により、測定光の内頸静脈脈波による減光度変化を検出し、前記各波長成分ごとの減光度変化に基づいて内頸静脈血の酸素飽和度を演算する。脳内静脈血酸素飽和度を、非侵襲で簡単に測定する「脳内酸素飽和度測定装置」(特開平 11-244268)

岩崎通信機（株）、(株)アイセル、日本電信電話（株）の出願による、核磁気共鳴映像法により脳内の多層断面画像を得る場合に、電磁ノイズが無く十分な輝度とコントラストの視覚刺激画像を高速で被験者に呈示して測定データを収集する。サブリミナル効果を含めた脳内の反応を正確にとらえる「核磁気共鳴映像法による視覚呈示反応方法と装置」(特開平 11-197133)

(株)日立製作所の出願による、計測システムの光検出部分において水平および垂直方向に複数個ずつの受光素子のグループを作り、このグループを単位として順に読み出す方式に関する「生体活動の計測装置」(特開平 09 - 234187)

(株)日立製作所の出願による、光脳機能計測装置により照射用光ファイバーと集光用光ファイバーを用いて、被検者の頭部透過光強度を計測する。光脳機能計測装置により計測された各計測領域の頭部透過光強度は、演算装置に入力されると、演算装置では、前記各計測領域の頭部透過光強度と記憶装置に記憶された酸化及び還元ヘモグロビンの吸光係数および演算用のデータを用い、任意の出力信号を決定して外部装置に入力する。外部装置では、入力信号の種類に応じ動作する。局在化している脳機能を測定して、外部装置へ入力することにより、コンピュータ、ゲーム、環境制御装置、学習度判定装置、乗物の警報装置、医療用診断および警報装置、うそ発見器、意思表示装置、情報伝達装置等を制御する「光生体計測法を用いた生体入力装置および生体制御装置」(特開平 09-149894)

浜松ホトニクス（株）の出願による、内部を導電性の液体で満たし、この液体より屈折率が大きい光導波材料を用いた管状のプローブと、プローブ内部の液体中に配置された電極の電位を測定する電位測定手段と、プローブの基端の延長上に配置され、プローブの基端の周縁から出射する光を測定する光測定手段とを備える。脳などの生物試料の局所的な活動を少ない侵襲で測定する測定装置を提供することを目的とする「電位・光同時測定装置」(特開平 07-241284)

(株)日立製作所の出願による、鼻腔に光ファイバを挿入して計測する生体光計測装置により、深部脳の代謝機能の計測、脳死判定等を行うことが可能となる。内視鏡機能を持ち、頭部表面からの光入射では光が到達しない深部脳に関する測定を可能とする「生体光計測装置」(特開平 07-059782)

デューク ユニバーシティの依頼による、送受両方の光ファイバを含む単独スコープを、心臓内のサイトから光学情報を得るために用い、心臓、脳、肝臓、腎臓などを内部身体器官あるいは選択された身体組織で組織の酸素取り入れと利用を測定することができる「酸素代謝測定装置」(特開平 07-000380)。

浜松ホトニクス(株)の依頼による、被検体頭部に波長 775 と 825 nm のレーザー光を交互に照射し、頭部から出てきた光を検出して電気信号に変換する。CPUは、この電気信号に第1の演算を施すことにより頭部でのヘモグロビンの濃度変化信号を出力し、更に生理食塩水を注入することにより生ずるヘモグロビンの濃度変化信号に第2の演算処理を施し、脳血流、ヘモグロビン酸化度及び酸化型ヘモグロビンと還元型ヘモグロビンの絶対濃度の少なくともいずれか1つを計算して表示する。生体にとって無害な生理食塩水をトレーサとして用い、血流測定を行なう「診断装置」(特開平 06-277202)。

(株)島津製作所の依頼による、頭部に巻きつけられるベルトにはそのベルトの長さ方向に沿ってLEDとフォトダイオードの複数の組が取り付けられている。各組のLEDとフォトダイオードは所定の間隔をもって配置されている。点灯回路はLEDを点灯させ、A/D変換回路は受光素子の検出出力をデジタル値に変換する。表示制御部はA/D変換された受光素子出力を設定された初期値と比較してその差を求め、設定された表示位置及び表示範囲に従って表示装置へ出力し、表示装置は表示制御部からの出力に応じて受光素子出力変化を表示画面上に表示する。脳の血液状態を画像化する「脳血液量測定装置」(特開平 05-300887)。

浜松ホトニクス(株)の依頼による、人の呼吸を検出して呼吸信号を出力し、呼吸信号に同期して脳に照射した光の透過光を検出して、呼吸により変調された透過光を表す呼吸変調透過光を取り出す。呼吸変調透過光を解析、演算して酸素型媒体の濃度変化と脱酸素型媒体の濃度変化を求め、これを演算して脳内静脈酸素飽和度を求め、その結果を表示する。非侵襲的に、かつ、高精度に脳内の静脈酸素飽和度の測定が可能となる。また、これと並行して脳内動脈酸素飽和度の測定も行うことができる「診断装置」(特開平 05-245129)。

オータックス(株)の依頼による、体の組織内に発光部から光を照射し、組織を透過する光或いは組織から反射する光を受光部で受ける。発光部は発光素子の外周に反射板が設けられているので、発光素子の光を増幅して組織に照射する。受光部は組織中の血液成分に対応する受光信号を送出し、判定部は受光部により検出された受光量の変動から組織内の血中成分の変動を監視する。心臓や脳など所望の測定部位での測定が可能で、しかも高い感度で正確な測定を可能とする「血液監視装置」(特開平 05-154135)。

日本真空技術(株)の依頼による、漏洩磁束ノイズが十分に小さくしかも十分なコントラストと明るさをもつ任意のパターンを高速で点滅させて被験者に掲示することにより、微小な視覚誘発脳磁波を測定できるようにする「視覚誘発脳磁波測定装置用光刺激装置

」(特開平 05-095925)。

国内公開特許について、過去5年間(平成7年～)ではキーワード「脳」×「光」×「計測」での検索結果の脳活動に関するものは下記の18件であった。

三菱電機(株)の出願による、脳表面に光を照射する光源、光照射による反射散乱光を受光する対物レンズ、結像レンズ、受光した反射散乱光の光路を複数の光路に分割する光路分割器、分割された光路のそれぞれに設置され特定の波長の光のみを透過させる帯域フィルタ、帯域フィルタを透過した光を検出して画像信号を生成するCCDカメラ、CCDカメラで生成されたそれぞれの画像信号の時間変化信号を出力する時間差分増幅器、時間差分増幅器の出力である時間変化信号間の差動信号を出力する差動増幅器を備えた。撮像画像の静的バックグラウンドノイズを除去して、脳活動を反映する信号だけを精度良く計測できる「脳活動計測装置」(特開平11-299760)。

日本光電工業(株)の出願による、強磁界中で使用した場合に脳波計や心電計の電極に接続されたリード線に発生するノイズを低く抑えることができる「生体信号計測用電極及び生体信号計測用電極補助具」(特開平 11-047106)。

オムロン(株)の出願による、生体の皮下組織(特に頭皮組織)の影響を受け難く、被験者の姿勢や体動にかかわらず確実に計測できる「吸光物質濃度計測装置の計測用プローブ」(特開平 10-314151)。

(株)島津製作所の出願による、誘発脳磁による刺激として、複雑な画像を用いた場合であっても、精度の高い生体磁気計測をなし得る「生体磁気計測装置」(特開平 10-211182)。

浜松ホトニクス(株)の出願による、データ収集部を大容量化することなく、脳賦活試験において時間精度良く関心領域期間のみの投影データを収集する。「ポジトロンCT装置」(特開平10-206547)。

(株)東芝の出願による、検出装置との間の位置関係データを求める際のオペレータの負担を軽減し、その位置関係データに基づく解析データの空間的な位置精度を高める「医用診断システム用の位置決め装置及びその位置決め方法」(特開平10-127607)。

(株)日立製作所および(株)日立メディコの出願による、実測またはシミュレーションで得られた光路を用い、fMRIの時系列画像で光路に沿って存在する画素を抽出した後、光脳機能計測で検出された信号変化を光路上に存在するfMRIの画素に分配する。ヒト脳の機能を計測する方法として用いられているMRIを用いた脳機能計測と光を用いた脳機能計測とから、局所的な血流量、及び酸素消費量の変化を精度よく推定する。「脳機能計測データ処理法」(特開平 09-238914)。

古河電気工業（株）の出願による、画像作成手段で作成された画像を磁気シールド空間を構成する磁気シールド壁に穿設された入射孔から光束で該空間内に導く外部光学系手段として、途中で一度光束を細くするもの。磁気シールド装置のシールド性能の低下を少なくし、外部からの磁気ノイズを大きく減衰させることができる「視覚誘発脳磁場計測装置」（特開平 09-000501）。

古河電気工業（株）の出願による、磁気シールド空間の外部に設置された視覚刺激用画像を作成する画像作成手段と；前記画像作成手段で作成された画像を平行光束で磁気シールド空間内に導く外部光学系手段と；磁気シールド空間内部に導かれた平行光束を受けて、磁気シールド空間内部の被験者の姿勢に応じて移動可能な投影画像表示部上に前記画像の投影像を結像させる内部光学系手段とを備えたもの。高速呈示が可能なCRTを使用することができ、被験者が発する微弱な誘発磁場（磁界）の計測を阻害することがなく、被験者の姿勢変化に速やかに対応でき、被験者の姿勢変化によっても被験者に、ほぼ同じ光量，大きさ，のパターンを呈示できる「視覚誘発脳磁場計測装置」（特開平 09-000500）。

三菱電機（株）の出願による、受光手段により受光された反射光を複数の光路に分割するとともに、互いに異なる波長の光のみを透過させる複数の光透過手段をその分割した各光路にそれぞれ設置し、各光透過手段を透過した光に基づく画像信号間の差動信号を出力するようにしたもの。装置の機械的振動に基づくノイズの発生を抑制するとともに、バックグラウンドノイズを精度よく除去し、脳活動を反映する信号だけを精度よく計測できる「脳活動計測装置」（特開平 08-038460）。

住友金属工業（株）の出願による、視覚誘発に対するgo / no - go運動課題（誘発に対して運動の進行、非進行を判断させる）の遂行に伴って発生する脳磁気を計測する装置で、発光素子の稼働により発生し、微弱な脳磁場の検出に悪影響を及ぼす磁場ノイズが小さくなるように配線した発光素子（例えば、半導体素子からなる発光ダイオード）を視覚を誘発する手段（視覚誘発部(1)）として用い、さらに、脳磁気を検出する手段（脳磁気検出部(2)：超伝導量子干渉素子を利用）およびそれらの手段を外部磁場から遮蔽するシールド室(13)を有する「脳磁気計測装置」（特開平08-019524）。

武者利光の出願による、脳波から導かれる電位について、脳皮質における電位分布を時間的、空間的、生理学的に詳細に把握し、精神的な活動を実態に則して識別し得る方法であって、脳内モデルの脳皮質の位置に電気2重層を立体的に形成し、この電気2重層における複数の区域についてニューラル・ネットワークに学習させて、頭皮面において計測した電位の分布をニューラル・ネットワークにより電気2重層における電位の分布に変換し、脳皮質における空間的に広がって分布する電気的狀態を推定して求める。また、この結果を時間を追って画像化し、分布する位置的な相関関係を脳内モデルの画像に立体的に合成することを特徴とする「脳内における皮質活動追跡方法及び装置」（特開平 07-194567）。

同じく武者利光の出願による、脳波から導かれる電位について、脳皮質における電位分布を時間的、空間的、生理学的に詳細に把握し、精神的な活動を実態に則して識別し得る方法であって、脳内モデルの脳皮質の位置に電気2重層を立体的に形成し、この電気2重層における複数の区域について、頭皮面において計測した電位の分布を脳内モデルにより変換し、電気2重層における電位の分布を求めて最適化し、脳皮質における空間的に広がって分布する電気的狀態を推定して求める。また、この結果を時間を追って画像化し、分布する位置的な相関関係を脳内モデルの画像に立体的に合成することを特徴とする「脳内における皮質活動追跡方法及び装置」(特開平07-194566)。

(株)日立製作所の出願による、内視鏡機能を持ち、体腔内に挿入可能な細くて柔軟性があり、先端部に粘膜に固定できる吸盤を持ち、光ファイバを内蔵する挿入部を有する生体光計測装置。鼻腔に光ファイバを挿入して計測する生体光計測装置により、深部脳の代謝機能の計測、脳死判定等を行うことが可能となる「生体光計測装置」(特開平07-059782)。

武者利光の出願による、脳内における活動ニューロンの電気的狀態と、人間の意識状態とを対応づける相関を分析する方法であって、頭皮面において計測した電位の波形から、極値を形成するスペクトルを抽出する段階を先ず設け、前記のスペクトルが位置的に分布する相関を、時間的に分析する段階を続けて設け構成しており、前記の相関を時間的な分布図に表示し、前記の分布図を格納し得る様になっていることを特徴とする。脳波の相関分析を時間的、空間的に、且つ明確に行える「脳波の多次元相関分析方法」(特開平07-051240)。

(株)日立製作所および(株)日立メディコの出願による、刺激印加に同期して信号計測を行い、同一状態での計測データを多数取得する。信号計測は時刻 $t_0$ から開始され、時刻 $t_1$ において、制御装置は刺激発生装置用駆動電源に刺激発生トリガを送り、刺激発生装置はトリガに基づいて音や光などの刺激を発生する。その後、信号計測、刺激印加トリガ、信号計測、刺激印加トリガ、信号計測と繰り返す。信号計測は必ずしも1枚の画像の信号の取得のみではなく、複数枚の画像に対応する信号を取得する場合も含む。信号計測で取得した信号を加算平均し画質を向上させる。脳機能計測等の生体機能計測を高空間分解能、高S/N比で行う「磁気共鳴を用いた検査装置」(特開平07-047059)。

(株)日立製作所および(株)日立メディコの出願による、ポビンの外壁には複数個の導電ループと各導電ループに直列に接続された共振用容量素子からなるマルチエレメントレゾネータが直接形成される。ポビンの外側に第2のアクリル製ポビンがあり、外周には外部の高周波雑音を遮断し、レゾネータの検出信号のS/Nを向上させる高周波シールドが形成されている。ポビン1の内壁には、被検体刺激素子として、発光素子が被検体の目の位置に、被検体刺激素子として、音波発生素子が被検体9の耳の位置に対応している。空間を有効に利用でき、コイルを小型高感度化でき、被検体のセッティングも刺激部と導電ループ部を一度に行え煩雑さが解消される。脳機能計測に適した「磁気共鳴撮影装置用RFプローブ」(特開平06-209918)。



浜松ホトニクス（株）の出願による，生体組織の血流中の酸素型ヘモグロビン量及び脱酸素型ヘモグロビン量の変化を近赤外分光法により計測する第1の計測手段と、動脈血内の酸素飽和度を計測する第2の計測手段と、被検者の動脈血内の二酸化炭素分圧を計測する第3の計測手段を用いて、被検者に送る吸引用空気の成分比率が周期的に変化するようにベンチレータを制御し、ベンチレータの制御に同期して上記三つのパラメータの少なくとも一つを計測する。上記三つのパラメータを連続的かつ周期的に自動計測できるので、得られるデータのS/N比が向上し信頼性の高いデータを得ることができる「生体内酸素計測システム」（特開平05-084233）。

### 1.2.3 同時計測の内容とその具体的意義

動物での脳のシステムの解明は反射、眼球運動、呼吸、咀嚼運動、歩行運動等に関連した脳幹、脊髄レベルでの神経回路網に関する研究から始まった。これらの機能に関連した神経回路を同定するために、ニューロン活動の細胞外、細胞内計測と刺激を組み合わせることによって、異なる領域間のニューロンの結合関係が調べられてきた。しかし、実験系によってはこの方法を適用できないケースもある。そこで二箇所から同時に単一ニューロン活動を計測して、発火の相関関係を分析して結合様式を調べる方法が考案された。これが多点同時計測の出発点と考えられる。そして、近年の高次機能を解明しようとする皮質レベルでの研究がこの方法を発展させた<sup>6)</sup>。

脳機能を解明するための手法はいろいろあるが、微少電極を使って、脳の基本的な構成要素であるニューロンの活動を測定、解析する方法は最も基本的な手法の一つである。細胞一つから信号を記録するには細胞内に電極を刺入すればよい。しかし、これを多数の細胞からなる系に直接応用することは難しい。現在の技術段階においては3～4本の電極を同時に用いるのが限界という認識が一般的である<sup>7)</sup>。それ以上の数の細胞から同時に信号記録を行う手法として現在利用可能なものは、細胞外誘導と光学的手法である。前者は細胞が活動電位を発生する際に流れる過渡的な電流が体積導体中に作る電位差を検出する方法で、個々の細胞が発生するパルス列を非侵襲的に記録することができ、記録用いる電極の数を増やすことにより空間的に広がる情報を観測することができる。

これに対し、光学的手法の利点はその空間分解能にある。近年の画像処理技術の進歩により、128×128の画素数で神経信号に追従できる速度を有するものが既に実現されている<sup>8)</sup>。但し、現状ではこの手法に用いられる膜電位感受性色素が生体組織に及ぼす侵襲性が無視できず、また得られる信号強度が必ずしも大きくないため、個々の細胞レベルの信号を見ることは難しい状況にある。

一般的には、同時計測は、上記記したような測定法および内容を指す場合が多い。しかし、ここでは、「電気生理学的手法を用いた神経活動（一次信号）の測定と脳賦活時（活動時）の循環・代謝（二次信号）の測定を同時に経時的に行い、信号相互間のメカニズムの解明を行うこと」と定義し、研究開発されている同時計測法について調査した。

(1) 光計測法とfMRI

原理的に近赤外光は他の脳機能計測法と干渉しないため、同時計測が可能である。頭蓋内還元型ヘモグロビンを頭皮上より測定する近赤外分光法では、ヘモグロビンは700nmから1200nm吸光度を持つので還元型ヘモグロビンおよび酸化型ヘモグロビンについてfMRIとの同時測定が可能で真の還元型ヘモグロビンの変化をモニターできる。

(2) ガラス電極とレーザードップラー血流計による同時測定<sup>9)</sup>

秋田県立脳研究センターの藤田らは、ラットの脳で、sealed cranial window法を用いて、ガラス電極により一次信号を、レーザードップラー血流計により二次信号の測定を同時経時的に行っている。実験に用いた装置を図1に示した。

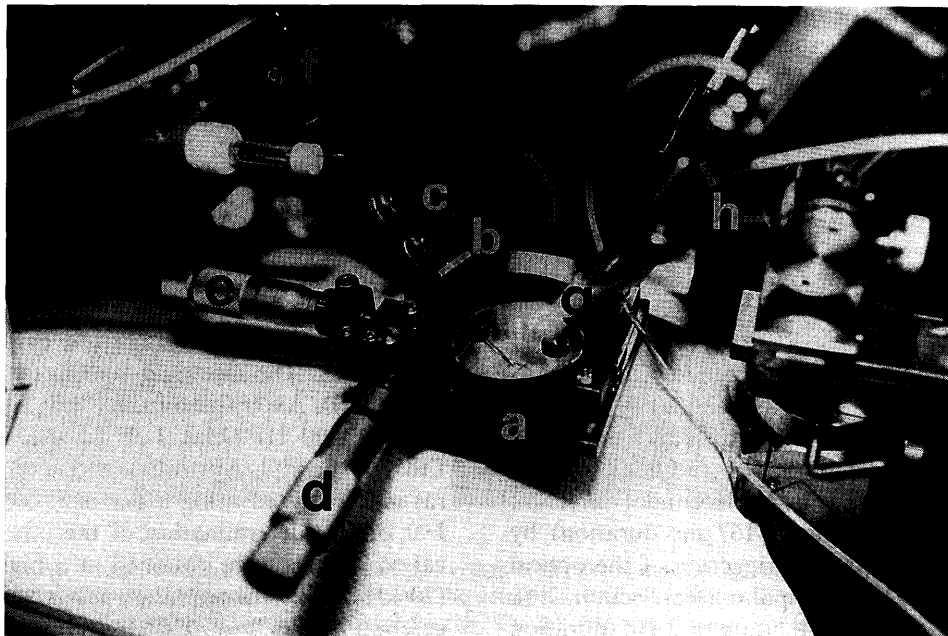


図1 実験装置の写真<sup>9)</sup>

実験動物はくちばし状の構造が写真の右側に位置するように寝かされている。

- (a) cranial windowの外枠
- (b) ガラスマイクロ電極のステンレスシース
- (c) 電極ホルダー (d,e,f) およびX-,Y-,Z-マイクロマニピレーター
- (g) レーザードップラー血流計 (LDF), (h) LDFプローブのマイクロマニピレーター
- (i) 光学イメージング用のカメラレンズ

刺激を与えた後での皮質の応答のタイムコースを図2に示した。図2のB,Cより、刺激を与えた後、0.5秒の応答時間の遅れをもって変化が観測された。

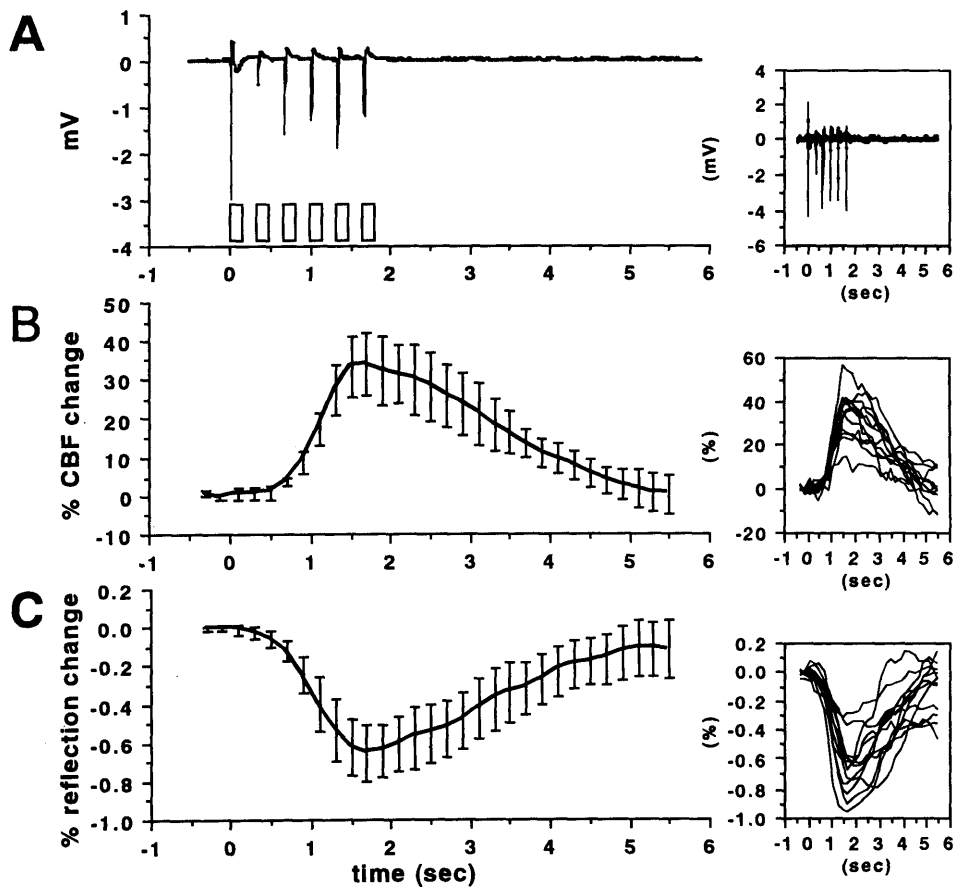


図2 皮質の応答のタイムコース<sup>9)</sup>

t=0 は刺激の開始を表す。12匹のラット全ての記録を重ね合わせた。

(A)左側のprinciple barrel columnの500 $\mu$ の深さで記録したExtracellular field potential

(B)principle barrel columnのCBF変化の割合

(C)principle barrel columnの注目している領域(0.3mm<sup>2</sup>)内でのヘモグロビン等吸収な波長での本質的な信号変化の割合

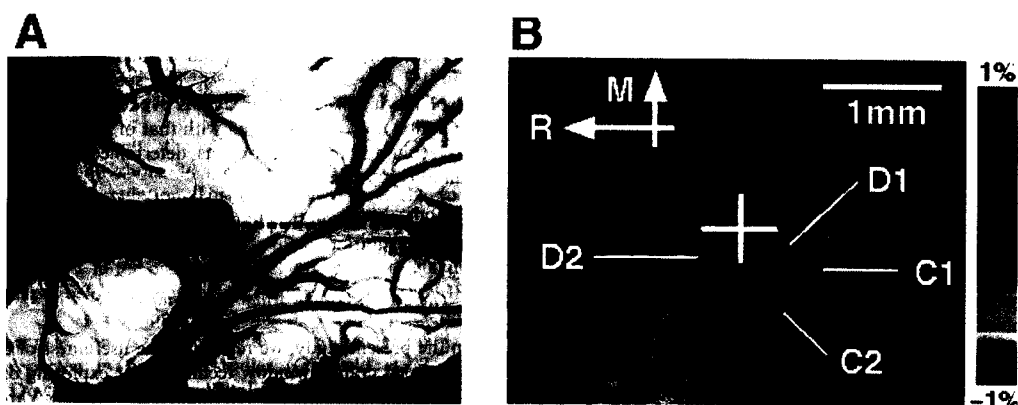


図3 ラット樽状皮質の光学的イメージ<sup>9)</sup>

- (A) 左樽状皮質の軟膜管のイメージ。イメージの頭部は脳の中央側に対応する。ガラス電極は波線に沿って挿入されている。丸印はLDFプローブを示す。
- (B) 固有の光学的イメージは、barrel cortexの組織化学的なイメージを重ね合わせた。固有の光学的イメージ(波長570nm)は、右側のC1,C2,D1,D2ウィスカーの機械的な刺激の開始後1.7秒で得られた。イメージは皮質表面下500 $\mu$ mに焦点がある。赤い色はより大きな吸収を示す。色スケールは-1から1%の範囲を示す。SDHの組織化学的なイメージは、皮質表面下750 $\mu$ mより得られた。C1,C2,D1,D2は樽状カラムを表す。メチレンブルー染色により変化する電氣的記録のサイトは、D1樽状カラムに局在し、(+ )印により示される。M,中間、R,くちさき口先  
スケールバーは1mm

以上の内容は、インビボにおける生理学的な条件下での神経と血管のカップリングにおけるメカニズムを評価するには必要な技術であると考えられる

### (3) 脳磁図と脳波との関連

超電導量子干渉効果を利用したSQUID技術のめざましい発達により、1pTオーダーの非常に微弱な磁気信号である脳磁図の計測が可能となって以来、脳磁図と脳波との関連から脳電気活動を解明する研究が行われてきた。脳磁図や脳波は、脳内の情報処理に伴う電気活動を測定するものであり、脳の機能的疾患の診断だけでなく、認知・記憶といった高次脳機能の検査法としても有望である。脳磁図を用いた研究のほとんどが、聴覚や体性感覚などの誘発反応についてのものである。これまで多くの脳磁図の測定が行われてきているが、脳磁図が脳波に比べて電源局在性に優れているといった報告の他に、脳波では得られない情報が脳磁図で得られたという報告はこれまでほとんどない。また、脳磁図に関しては、主に、誘発反応やてんかんに関してその研究が行われ、自発脳磁図、特に睡眠時の脳磁図に関する研究はあまり行われていない。

上野照剛らは<sup>10)</sup>、脳磁図と脳波を同時に測定し、両者の違いに注目して、脳磁図では観測されるが脳波では観測されない電源の検出を試みた。健康成人の睡眠時の睡眠3期、4期に発生するデルタ波に関して、電源の解析を行った。睡眠時のこれらの活動に関しては、脳波を用いて多くの研究がなされているが、その発生源に関してはまだ十分な理解が得られていない。そこで、睡眠3期、4期に発生するデルタ波に着目して、1チャンネルDC-SQUIDマグネットメーターを用いて、脳波と同時に磁場を測定することにより電源の解析を行った。これらの脳波に関しては、これまで多くの研究が成されているが、その発生源についてはまだほとんど理解が得られていない。研究結果は、睡眠4期のデルタ波に関して、デルタ波の電源の中に脳波では検出できないけれども磁場では検出できるタイプの電源が存在していることが判った。これは、デルタ波の脳波と脳磁図の周波数解析を行い、両者の周波数分布が異なっていることから判明した。即ちデルタ波には、周波数が0.5Hz～2 Hzの電源が幾つも存在しており、その中には電流がループ状に流れていたり、逆方向に向いた電流双極子がある。このような電源は、磁場ではその信号を捕らえることができるが、脳波ではほとんど検出できない。このような電源を検出することが出来るのが脳磁図計測を行うことの大きな利点である。

中川(九州大学工学部)ら<sup>11)</sup>は、高次脳機能の中でも脳の言語認知機構に着目し、視覚により言語認知が行われた際の誘発脳磁図および誘発電位を同時計測し、その時の脳内電気活動を調べた。得られた誘発電位波形を用いて誘発電位のEEGトポグラフィを作成し、脳内電気活動について検討した。用いた実験装置を図4に示した。

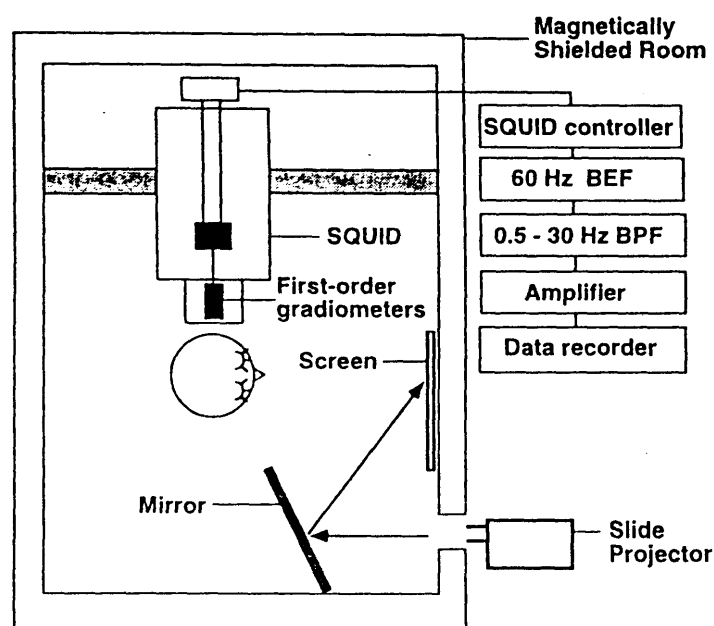


図4 実験装置の構成<sup>11)</sup>

脳内電源の推定において脳波は曖昧さを持っているため、この実験では脳磁図の計測を同時に行っている。しかし、実験設備の制約などから同時に測定できる範囲が側頭部に限られていたため、電源の解析には至らなかった。しかし、脳磁図波形でも、潜時約300～600 msecで、三種類の刺激に対する波形に違いが現れた(図5)。今後、この違いの発生源を求めるためには、より広範囲での脳磁図の計測を行い電源の解析が必要としている。

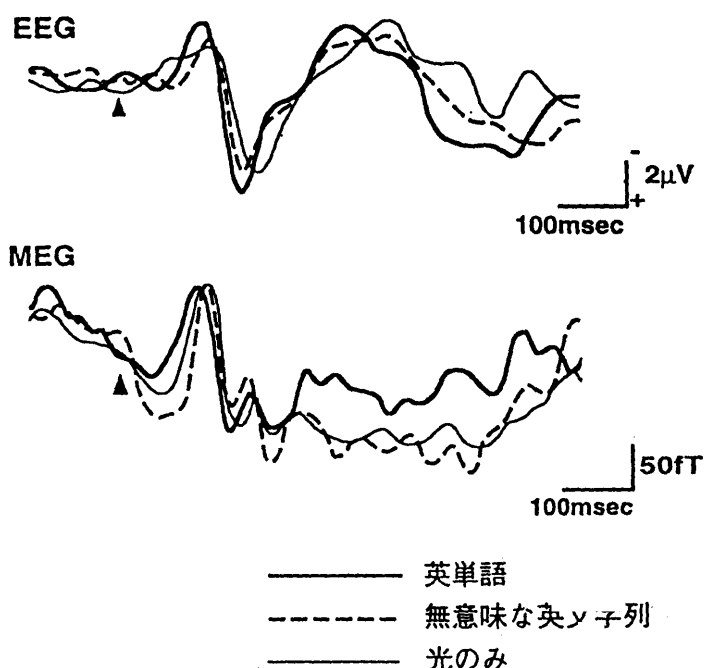


図5 同時に記録された誘発脳波および誘発脳磁図<sup>11)</sup>

#### (4) 多様同時計測による生体機能解析法の研究

化学技術庁では、1996年から5年計画で多様同時計測による生体機能解析法の研究を進めてきており、研究活動は2000年3月末に終了した。この研究は主として、化学技術庁、放射線医学総合研究所、放射線科学研究部 第三研究室において行われた。また、一部は、日本医科大学、東京電気大学、NECにおいても行われた。

この研究は、様々な精神的な状況下での人体について、その生理的計測(脳波、心電、脈波、呼吸など)に体外での物理的計測(各種光子、磁場、音波等)を加え、多様に同時計測し、生体機能の総合的な計測解析法を確立し、肉体と精神の結びつきも含めた人体機能のシステムの解明の基盤を築くことを目的としている。実験された様々な精神的状況下としては、気功、瞑想、催眠、通常感覚外認識・情報伝達、その他の超心理、変性意識、子供の速読などを含んでいる。この研究の内容は大別すると以下の三つである。また、研究したテーマの分類を表に示す。

多様な情報の同時計測システムの設計開発

人体機能のシステムの総合解析方法の研究  
様々な条件下での人体の多様同時計測と解析

表2 研究したテーマの分類

- |                       |                      |
|-----------------------|----------------------|
| 1. 気功                 | 2.2 赤外線計測            |
| 1.1 内気功などの気功状態の生理計測   | 2.3 バイオフィオンの計測       |
| 1.2 外気功に関する実験         | 3. 種々の精神状態           |
| 1.2.1 遠当て(とめあて)に関する実験 | 3.1 通常感覚外情報伝達の実験     |
| 1.2.2 気の伝達感覚に関する実験    | 3.2 催眠状態の計測          |
| 1.2.3 培養細胞に対する影響      | 3.3 子供の課題集中時の計測      |
| 1.2.4 気功麻酔に関する実験      | 3.4 その他瞑想状態などの計測     |
| 2. 生体からの微弱放射          | 4. 気功の類REM反応仮説の提起    |
| 2.1 磁場の計測             | 5. 特殊生体機能日中研究交流・共同研究 |

1.3 技術動向各論

1.3.1 PET (positron emission tomography ; 陽電子断層法)

(1)概要

PETはポジトロンCTとも呼ばれ、陽電子核種で標識した化合物を生体に投与し、体内から放出される消滅放射線を体外計測して、標識した化合物の濃度分布を断層像として得るものである。生体内における標識した化合物の分布およびその時間的变化から、臓器組織の局所的な生理学的機能情報が定量的に非侵襲的に得られる。

PETの空間解像度はSPECTに比べはるかに良好で、さまざまな元素を含む物質の生体内での動態を定量的に測定できるという利点がある。これまでに、脳血流量測定に加え、酸素代謝、ブドウ糖代謝、酸塩基平衡、蛋白合成率、アミノ酸代謝率、神経伝達物質受容体分布などの生体内分布及び動態をコンピュータ断層によって経時的に画像化することにより、脳の様々な生理的指標を定量することが可能である。用いられる元素としては、特に酸素 $^{15}\text{O}$ は半減期が2分と短いために被爆量も少なく、約10分間隔で検査を繰り返すことができるため、1980年代より各地の研究者により広く用いられてきた。PETでは、 $\text{H}_2^{15}\text{O}$ 、 $\text{C}^{15}\text{O}_2$ 、 $^{15}\text{O}_2$ 、 $\text{C}^{15}\text{O}$ 、などをトレーサーとして、脳血流量(CBF)、脳酸素消費量(CMRO<sub>2</sub>)、酸素摂取率(OEF)、脳血液量(CBV)の脳循環代謝に関する基本的なパラメーターを全て求めることが出来る<sup>12)</sup>。 $^{15}\text{O}$ 標識水は血液から脳へ自由に拡散するトレーサーで、脳血流量に応じて脳組織に拡散し、また洗い出される。PETにより得られる局所濃度分布画像と動脈採血による入力関数を用いて、数学モデルにより局所脳血流の絶対値をピクセルbyピクセルに測定することができる。

PETは生理学的パラメーターの計測が容易で、課題に載せにくい状態(睡眠、快不快)に

伴う神経活動の描出に適している。また、PETによる脳レセプターイメージングは、SPECTに比べてエネルギーが高いなどの利点があり研究が活発になってきている。現在、PET研究で多くの注目を集めている方法は、さまざまな神経生理的なタスク負荷時にどのような脳の特異的部位が活動しているのかという神経生理学的応用である。この方法は神経が興奮している時にその部位の局所血流量が増加するので、 $H_2^{15}O$ をトレーサーとしてヒト脳の機能地図を作ろうというものであり、ここ数年においてほぼ標準的な方法が確立している。<sup>10, 11)</sup>

その内容は、

個々のヒトのはそれぞれ形が異なるので、そのデータを標準の形の脳（標準脳）に変換する方法

個々のピクセルごとのデータを統計処理して、有意に変化している部位を表示する方法（statistical parametric map: SPM（統計分散を減少させるための前準備、統計値計算、統計値の検定という過程を含む）など）

などが開発され、ほぼ技術的には完成に近づいている。最近、この方法と中枢神経系に作用する薬を用いて、受容体後の作用メカニズムをヒトにおいて調べる試みが成されつつある。

1990年代前半までのPET装置はいわゆる二次元PETで、検出リング間にスライスセプタを有し、データの収集と画像再構成を二次元的に行っていた。その後、分解能の向上とともに体軸方向の視野の課題と検出感度の向上が課題となり、スライス間のセプタを取り除いて三次元的にデータを収集し、三次元画像を再構成する三次元PETが開発された。これにより検出感度が数倍向上し、全身スキャンが20分程度で行えるようになった。

## (2)計測法の現状

核医学で用いられている核種の陽電子は0.6～3 MeV程度のエネルギーをもっている。これらの陽電子は生体組織中では数mm走ってその運動エネルギーを失い、近傍の電子と衝突し消滅し、2個の消滅光子を互いに反対方向（ $180^\circ$ ）に放出する。エネルギーは電子の静止エネルギーに等しい511eVである。この電子対を同時計数法によって測定する。即ち、陽電子の消滅位置を挟むように配置された対をなす検出器を使って消滅光子を検出する。PET装置の原理を図6に、また投影データを図7示した。



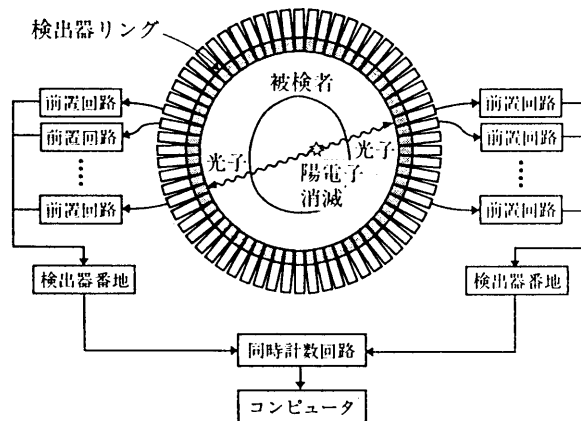


図6 PETの測定原理

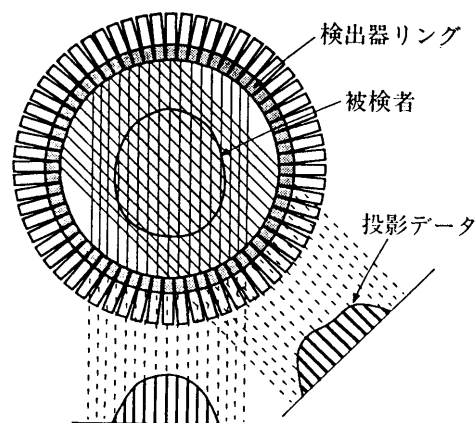


図7 PETの投影データ

ほとんどの装置は図のように多数の小さなBGO(ビスマス酸化ゲルマニウム)検出器が被験者を囲むように円形状に配列され、各検出器は円周上の対向位置にある複数個の検出器、だいたい円周上の1/3の検出器と同時計数回路で結ばれている。これらの他、装置は、演算処理用コンピュータ、ガントリ等から構成されている。

PETでは二本の消滅放射線を同時計数回路によって検出する構造から、SPECTに比較して、感度、空間分解能や定量性ははるかに優れている。画像診断では空間分解能が重要なポイントの一つとなる。PETでは検出器の小型化が困難なこと、ポジトロン自体が運動エネルギーを持つことなどの理由により、その空間分解能には限界がある。現在使用されているPETとしては、空間分解能がFWHM値(スライス面に垂直に置いた線線源の再構成画像において、

最大値の半分の値を示す2点の幅)で3mm程度のものが市販されている。

検出器には時間応答の速いシンチレーション検出器が使われる。検出器は結晶シンチレータ、光電子増倍管(PMT)前置回路からなり、放射線の検出に応じて時間幅の短いパルスを経験信号として出力する。検出器は同時計数回路に接続されており、そこでは双方の検出器からのパルスが同時に到達した時のみ出力信号を発生する。この同時計数法の出力によって検出器対を結ぶ直線(同時計数線または同時計数応答線)上のどこかで陽電子消滅が起こったことを知ることができる。同時計数線上における消滅点の位置の推定は消滅光子の飛行時間の情報から原理的には可能であるが、現在の検出器でも時間精度がまだ不十分であるため、一般のPET装置では消滅位置の決定を行っていない。また、検出器は有限の幅を持っているので同時計数線もその幅を持つことになり、その線幅の内側での消滅位置の決定は行えない。従って、この検出器幅がPET装置の空間分解能を決める主要な因子となる。

セプタを取り外した状態で行う三次元PETでは、二次元PETに比べ10倍近い感度の向上が得られるためはるかに少ない投与量で統計精度の高い賦活試験が行えるようになった。二次元PETと三次元PETの比較を表1に示した。

表3 二次元PETと三次元PETの比較<sup>15)</sup>

	2 D-PET	3 D-PET
Collimation		×
Sensitivity	1	6
Injection dose	1	1/3 ~ 1/4
S/N ratio	1	2
Resolution		
Quantification		×
Processing time	1	30

三次元PETでは散乱成分が多くなり、定量性に問題がある。また、全身スキャンで吸収補正を行うとスキャン時間が長くなるという問題もある。最近、トランスミッションスキャンおよび画像再構成法の工夫により吸収補正画像も改善されつつあり、高線量率のセシウム線源をトランスミッションに用い、コリメーターの利用により散乱線を減らすことなどが試みられている。

PET装置の開発の中でも強力に推進された開発性能は空間分解能である。BGO結晶の提案があつてからは可能な限りの分解能の追求がなされた。しかし、このような高分解能PET装置は感度が低いという問題を抱えている。最近では高感度化の研究開発が進められている。高感度化の手法としては、従来の多断層装置が同時計数を隣接検出器のリングのみとして二次元的なデータ収集を行っていたのに対し、同時計数の範囲を広げて全検出器リング間で行わ

せ、三次元的なデータ収集によって感度を上げようとするものである（図8）。

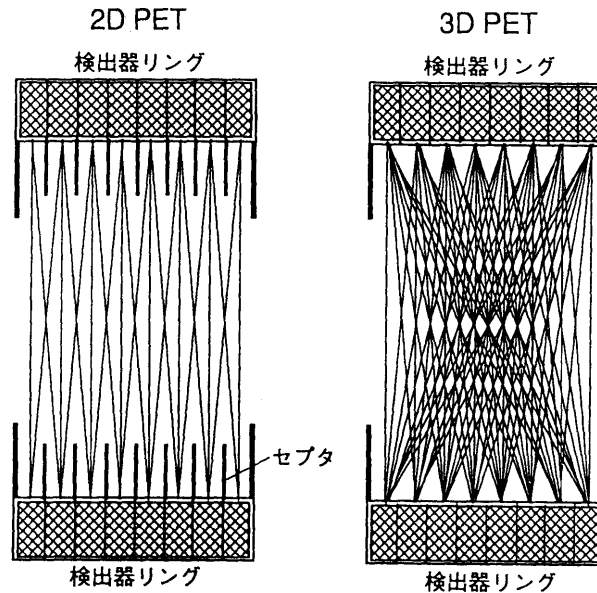


図8 二次元PET及び三次元PETの検出器

同時計数型ガンマカメラの開発もFDGイメージングの普及に大事な要因である。この装置は、高価なBGO結晶を使ったPETカメラの代用装置としてNaI結晶を使った通常の高検出器型ガンマカメラに同時計数回路を装着したものであり、米国、欧州で普及し始めている。各種PETシンチレーターの種類を表4に示した。通常の高検出器型ガンマカメラのNaI結晶は9.5mm前後であるが、同時計数型ガンマカメラでは、エネルギーの高い光子の阻止率を高めるため19mm前後の厚い結晶を用いる装置も市販されている。厚いNaI結晶を用いた装置でも通常のシンチグラムやSPECTの撮像も可能であり骨シンチグラムなどの分解能も十分保たれている。且つ、BGO結晶を使ったPETカメラより安価であるため、普及型のPET撮像装置として期待されている。但し、同時計数型ガンマカメラによるFDGイメージングは、BGO検出器を用いたPETカメラより分解能が劣る点が問題である。

表2 PET用検出器に用いられる主なシンチレータの特性

シンチレータ	NaI(Tl)	BGO	CsF	BaF <sub>2</sub>
原子番号	53, 11	83, 32, 8	55, 9	56, 9
密度(g/cm <sup>3</sup> )	3.67	7.13	4.61	4.89
最大放出波長(nm)	410	480	390	220, 300
蛍光減衰時間(ns)	250	300	5	0.6, 620
屈折率	1.85	2.15	1.48	1.56
相対発光量	100	15	5	8, 32
時間分解能(ns)	1	3	0.4	0.3
エネルギー分解能(%)	8	18	25	13
潮解性	あり	なし	あり	なし
備考				紫外光用光電子増倍管を使用

表4 各種PETシンチレータの種類

### (3)課題と展望

PETはサイクロトロンを装備した施設が必要で、標識や合成も各施設で行わなければならない。そのため的人员も必要で費用が掛かることが難点である。従って、現在まで限られた施設で使用されており、広く普及するには至っていない。しかし、SPECTにおけるTc (technetium) ジェネレーターのようにPETにおいても陽電子放出核種のジェネレーターが開発されれば、サイクロトロンは必要でなくなることで、半減期の比較的長いフッ素(約110分)などは全国に4カ所工場を造れば、各工場から各病院に毎日空輸可能な体制を作ることでもでき、それ故、いずれは広く用いられる測定法となろう。

PETによる情報伝達系の測定に関しては、マルチレーザー法による複合的測定が有効である。この方法の一例として、同一受容体を認識する二種類の標識リガンドの併用により新しい機能画像が得られる可能性がある。

## 1.3.2 MRI (magnetic resonance imaging)

### (1)概要

1973年にLauterburによって磁気共鳴(magnetic resonance)現象を利用した画像法である磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging)が最初に示された。1987年に亀井らが脳血流に注目し、プロトン磁気共鳴を使用してはじめてヒトの脳機能計測を行った。暗算や聴覚刺激において、左右の大脳皮質から検出された信号に相違が認められ、脳血流を利用した局所脳機能測定法の潜在的な可能性を示した。その後1990年に小川<sup>16)</sup>らは、現在の機能的MRI(fMRI)の方法論的な基礎となる血液中の還元型ヘモグロビンの磁化率を利用したBOLD効果、即ちT2\*に基づいた機能的画像法を提唱し、その理論的背景を示した。この効果を基に1992年、Kwongらをはじめ幾つかの施設から、次々と脳血流を利用したヒトでのfMRIが発表された。fMRIは高い空間分解能を有し、さらに時間分解能を利用してヒトの精神活動に優れてい

ることが、徐々に明らかにされた。過去10年間形態的MRI重要なが著しい進歩を遂げたことは、脳機能の詳細を知る上で不可欠なことである。fMRIは脳血流に関連する脳機能を短時間に詳細に評価できる方法であるとともに、簡便に繰り返し脳血流変化を計測でき、個人データの解析に有用である。

脳賦活時は血流増加に伴う組織への酸素供給によって脳血管内の酸化ヘモグロビンが増加し、相対的に還元ヘモグロビンが減少する。還元ヘモグロビンは常磁性体であるため、MRIでは還元ヘモグロビン濃度が変化すれば磁化率の変化として、血液酸素レベルのコントラストを画像化できる。動物用に高磁場MRIの開発が進んでおり、空間分解能はかなり良くなっている。

## (2)fMRI

fMRIでは、機能的に活性化された脳組織を血流や酸素代謝に伴う酸素飽和度の変化として画像化している。特定の領域が賦活化されると局所脳血流が約5割増加する。しかし、局所酸素消費量は数%の上昇のみで、結果として酸化ヘモグロビンが増え、還元ヘモグロビンは減る。還元ヘモグロビンは脳内でほとんど唯一の磁化率の高い物質であり、MRIパラメータの一つである $T_2^*$ を延長させ、信号強度の増加として画像化できる。これはblood oxygen level dependent (BOLD)効果と呼ばれる。

酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンは、磁氣的性質が異なることが古くから知られており、還元ヘモグロビンが血管内に存在することにより、血管周囲の磁場の局所的不均一が惹起される。局所磁場不均一の存在によりNMR信号、それが存在しない場合より小さくなる。神経活動亢進時には、脳血流の増大により、脳組織の酸素摂取を上回る酸素が供給されるため、還元ヘモグロビンが減少する。このためNMR信号が増加する。この方法の利点は、数秒間隔で全脳の脳血流変化を測定でき、データ収集量もPETに比べてはるかに大きくできる点である。このため、空間的・時間的に複雑に展開したデータを処理する方法の開発が望まれている。

fMRIでは脳の機能領域が複数存在しても、その局在を高い空間推定精度で描出できる。数秒から数十秒程度の時間内での脳の活性化部位を、空間的な広がりを含めて描出できるのが特徴であり、mm単位の空間分解能を有している。時間的に幅を持つ脳活動を総合的に評価するにも適し応用範囲が広い。装置も現時点ではMEGより多く普及している。ただし局所脳血流量の増加でinflow効果と呼ばれる信号上昇も引き起こされるため、実際の脳の活動領域と離れた部位に静脈による信号増強が出現することがあり得る。

## (3)計測法の現状

MRIにおける高速撮影法の開発は、撮影時間を短縮し、検査の効率化を果たし、時間方向の診断を可能にし、MRIの機能検査としての側面を引き出した。脳神経は複雑に走行し、また神経周囲の環境も様々であることにより、最適断面とシーケンスの組み合わせは無数にある。高速撮影法の登場により微細な脳神経ルーチン検査で描出できるようになった。高

速撮像MRIの歴史は大きく分けて二つの方向から進歩してきた<sup>17)</sup>。即ち、繰り返し時間 (TR) を短縮する方法と少ない励起回数で多くの画像データを引き出す方法である。前者はGRE (gradient echo)、FE (field echo) 法と呼ばれる傾斜磁場によりエコー信号を得る方法であり、後者はFSE (fast spin echo) 法に代表される方法で、究極は一回の励起で全画像情報を引き出すEPI (echo planar imaging) 法である。EPI法の臨床使用によって脳機能の画像化が急速に進歩してきた。以下の方法を用いて脳性理学、脳疾患の病態診断、治療評価などが新しく展開している。

内因性の磁化物質としてヘモグロビン代謝物質を指標としたblood oxygen level dependent (BOLD) 法

脳動脈内のプロトンを励起して血流動態を検出するarterial labeling法

BOLD法とarterial labeling法の併用

motion probing gradient を負荷して perfusion/diffusionを画像化あるいは定量化する intravoxel incoherent motion法

については小川らにより脳活動に対応した局所脳での相対的な還元ヘモグロビンの減少を画像化するBOLD法fMRIがfield-Echo系のpulse sequenceにより可能であることが報告されたことに端を発している。BOLD法fMRIの画像を規定するものとしては、pulse sequence、静磁場強度、生体信号由来のartefact、静脈のinflow effectなどがある。

最近のMRIの高速化により撮像時間の短縮が図られているが、高速化は空間分解能の向上にも有用である。3DfastSE法や3DSPGR法の高速度撮像を用いて脳神経の詳細な描出が試みられている。

#### (4)課題と展望

fMRIに関し各施設で賦活方法が研究されている。その例としては、体性感覚刺激<sup>18)</sup>、視覚刺激<sup>19)</sup>、言語刺激<sup>20)</sup> などであるが、一般的に比較的単純な賦活法で描出される部位には再現性があり、臨床応用上でも確実性がある。しかし、記憶、判断、認知といった高次の機能賦活法では施設間や被験者間のばらつきが大きく、臨床応用はこれからの課題である。MRIを主な手段とする脳血流変化による機能地図に加えて、PETによる神経伝達物質の変動を観測することにより、知情意を総合的に理解するための相補的な使用が今後検討されると考えられる。

fMRIの欠点としては、脳機能を血流変化と酸素消費という間接情報で観察している点が上げられる。fMRIの装置上の時間解像度を上げて、観察対象の血流・代謝の時間変化は、神経細胞の電気活動に比べてはるかに遅い。また、fMRIの判読では、大脳皮質の血流増加を反映するBOLD効果のみならずinflow効果によって近傍の静脈血流変化が描出される点にも注意が必要である。

### 1.3.3 SPECT (single photon emission computed tomography; 単光子断層法)

#### (1)概要

SPECTは 線を放出する核種で標識した放射性医薬品を用いて、断層写真を撮影する方法である。空間分解能が高いという特徴があり、脳血流量、脳血液量、脳内神経伝達物質受容

体の測定に使用されている。 $^{133}\text{Xe}$ ガスを用いた局所脳血流測定法が開発されてから30年以上経ち、新たな脳血流トレーサーの開発や多検出型カメラシステムの出現により、現在、脳SPECTは脳血流情報を提供できる有用な方法として確立している。

SPECTによる脳血液量の定量的評価は、びまん性脳血量低下の検出、経過観察、治療効果の判定などに必須である。SPECTでは、他の画像診断法では得難い情報としてレセプターイメージングが挙げられる。その例として $^{123}\text{I}$ -iomazenil,  $^{123}\text{I}$ -IBF,  $^{123}\text{I}$ -CITなどによるベンゾジアゼピン系、トープミン系の神経伝達物質のイメージングが可能となり、これまでの血流の情報だけでは有用性の低かった変性疾患などで威力を発揮するものと思われる。

## (2)計測法の現状

SPECTは、めざましい改良により機能的画像診断機器として期待できるものとなった。3検出型SPECT装置の開発と高性能コンピュータの改良により、極めて高速スキャンが可能となり、かつデータの収集・解析能力の飛躍的進歩により脳循環・代謝を検索する機能的画像診断機器として改めて注目されてきた。SPECT装置はガンマカメラを回転させる簡便な装置と検出器をリング上に配置したSPECT専用装置がある。リング型装置は多数のNaI結晶を配置し、その内側にコリメータを配置している。SPECTの特性はコリメータの特性で大きく左右される。画像分解能は最近急速に改良されPETに近づいている。しかし、トレーサ濃度と画像との定量性に関しては散乱線などまだ未解決な問題点が多い。

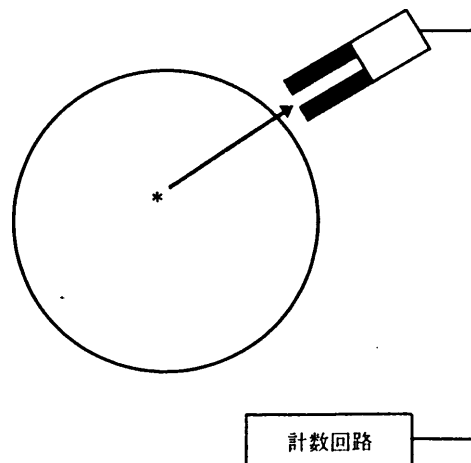


図9 SPECTの測定原理

## (3)課題と展望

最近、SPECT用の新しい脳血流量トレーサーの供給が始まり、今後、臨床研究が活発になると予想される。SPECTは簡便に測定できるためどのような施設でも日常臨床の現場に広く普及する可能性がある。現在、SPECTはその原理上空間分解能の限界からおこる部分容積効果や、吸収・散乱線補正法が確立していないためにPETに比較して定量性ははるかに劣る。吸

収・散乱線補正については徐々に補正法が使用可能になりつつあるが、まだ実際に簡単に使えるレベルに達していない。

### 1.3.4 光計測法

#### (1)概要

神経回路網全体のダイナミックな振る舞いを測定する方法の一つとして、光学的測定法が挙げられる。もともとこの方法は、細胞の興奮のメカニズムを探るという本質的な目的で始められたものである。この方法では、活動電位に伴う光学的変化が直接膜電位に依存することが明らかにされて以来、神経回路網における興奮の流れを観察する方法として発展してきた。この方法の特徴的なことは、微小電極法では一回一回の記録条件が異なるが、光学的測定法では一回で多くの記録部位から同時に測定ができ、しかも多点で測定を行えば広い範囲で測定できるという点である。

膜電位に関する光学的変化は、大きく以下の二つに分類される。

膜電位変化による神経細胞自身の光散乱や複屈折などの「膜固有の変化」

膜に色素を投入し、膜の電位変化により誘発される色素の吸収変化や蛍光変化などの「外来性の変化」

しかし、の「膜固有の変化」は通常非常に小さな膜電位の測定としては不便であるので、それよりも比較的大きい の「外来性の変化」に膜電位測定の基盤が置かれている。これによって大域的な神経領域内での情報伝達様式を解明する技術がより現実的となってきた。

光学的多点測定法では、脳を取り出さずにそのままの状態で脳細胞の活動状態を観測することは、様々な実験上の制約があり、これまでほとんど研究成果が報告されていない。

近年、MRIなどとは全く異なる生体情報、特に脳組織の光散乱特性の変化がもたらす情報が最近注目されつつあり<sup>21)</sup>、新たな脳機能計測法の一つとして近赤外分光法による計測法が開発されている。近赤外光は赤外光のなかでも、可視光領域(約400~700nm)に最も近い長波長領域(約700~3,000nm)のことをさす。近赤外領域の光(700~1500nm)は高い生体透過性を持ち、頭皮上から投与した光が脳内組織を通過し、頭皮上からの受光が可能である。近赤外分光法は、この領域において血液中のヘモグロビンが特徴的な吸収バンドを持つこと(図10)を利用して、生体組織中の血液の酸化型・還元型ヘモグロビン及び血液量を連続的に測定する技術である。近赤外線を利用した散乱光が、脳表から頭蓋骨を隔てて視覚野の局在した脳組織の代謝を明らかに測定していることが、1993年に加藤らの光刺激の実験<sup>22)</sup>によって実証され、局所脳血流量(rCBV)の変化を脳機能の指標として扱える計測法として確立された。以来、多チャンネル記録や高次機能計測が行われてきた。現在では、近赤外光を利用した光CTが試作され、ブタやサルを用いた実験が行われている。



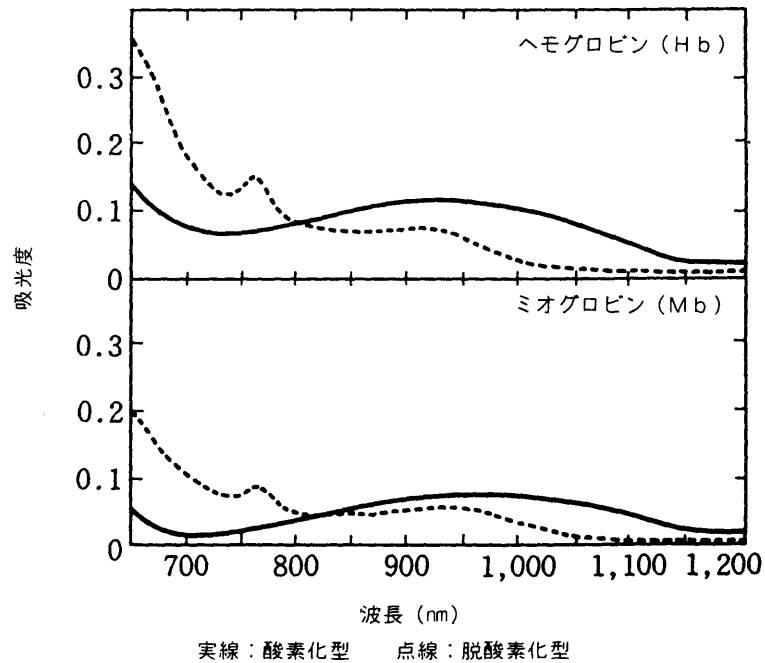


図10 ヘモグロビン (0.37mM) およびミオグロビン (0.15mM) の近赤外吸収スペクトル

近赤外分光法による脳機能計測については<sup>23)</sup>、人の脳の高次機能計測、脳血行動態の周期的変化、脳局所活動の連続的測定、睡眠 - 覚醒サイクルの連続測定<sup>24)</sup>、左右脳半球の活性に関する性差あるいは疾患への応用<sup>25)</sup>などの例が挙げられる。

近赤外光を応用した光CT(光断層イメージングシステム)の臨床用の実用機の開発は、通産省がスポンサーとなった新エネルギー・産業技術開発機構(NEDO)からの委託プロジェクトとして北海道大学(田村 守 委員長)、島津製作所、浜松ホトニクス、工業技術院などが参加して平成11年3月まで7年間をあてて世界初の脳用光CT実用機の完成を目指して進められてきた。図11には開発された光CTのブロック図を示した。

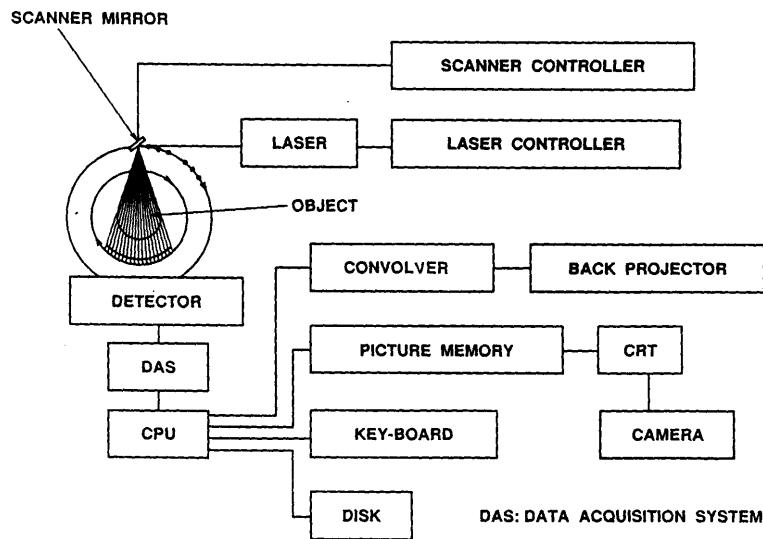


図11 光CTのブロック

光CTでは酸素濃度分布などの生体の代謝機能情報が得られる。同じ代謝機能が得られる装置としてはPETがあるが、光CTの場合得られる情報量はPETよりは少ないものの、PETでは必要なサイクロトロンのような付帯設備が不要であり、放射線核種を人体に注入する必要がなく、連続モニタリング可能であるなどの特徴を備えている。

## (2)計測法の現状

### A. 光トポグラフィー法<sup>26)</sup>

近年、脳内の血行動態変化を計測する新しい非侵襲計測法として、近赤外分光法（NIRS）を応用した光トポグラフィー法が実用化された。複数部位の同時測定を活かして脳表面の部位ごとの血液濃度・酸素化の時間的な推移を二次元画像に表示する機器の開発が進み、日立製作所のグループにより光トポグラフィーとして実用化された。連続光組織酸素モニターの多数のプロブを頭部全体に装着し相対的な吸光度変化をある程度広い範囲で同時に測定することで、タスクに応じた脳組織血液量の変化がどの部位に起こっているのかを同定することができる。頭部の測定においては頭髪がかなり障害になるが、このトポグラフィー装置では光ファイバーを用いた細い軸状の送受光部を固定用のヘッドギアに埋め込んで被験者に装着するので、測定時の体位や体動に関して従来のMRIやPET などよりはるかに大きな自由度が期待できる。光トポグラフィー法では、従来の計測方法では困難であった、酸化ヘモグロビン（oxy-Hb）、還元型ヘモグロビン（deoxy-Hb）、局所脳血液量の実時間計測及び画像化が可能である。

試作された多チャンネル同時計測可能な光トポグラフィーシステムの装置の構成を図12に示す。光照射は、2台の変調器、2台の半導体レーザ及び光方向性結合器で構成される。各半導体レーザからの波長は、780および830nmであり、各レーザ光は、それぞれ変調器により1.5及び3.5kHzで強調変調されている。この二波長の強度変調光は、光方向性結合器より混

合および分岐され、光ファイバー（径1mm）で被験者頭部2ヶ所に照射される。光検出側は、8チャンネルのフォトダイオード・アレイおよび16チャンネルのロックインアンプで構成される。被験者の頭部反射光は、各光照射位置により3cm離れた4個所の位置で、光ファイバー（径1mm）を用いて収光した。収光した各頭部反射光をフォトダイオード・アレイで光電変換し、その出力をロックインアンプ・アレイによって、独立に同期検波した。その結果、8個所の計測位置における2波長の各頭部反射光強度が同時に計測される。計測された2波長の反射光強度はアナログ-デジタル変換後パソコンに取り込んでいる。

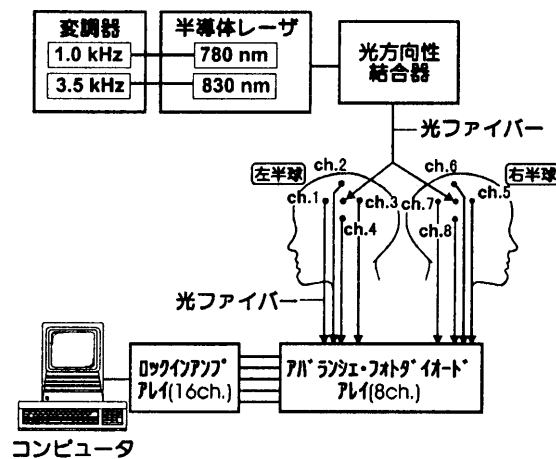


図12 光トポグラフィーシステムの装置の構成

試作した同時多チャンネル光トポグラフィーシステムを用いて指運動による両側運動野及びてんかん発作中の両側側頭葉の血行動態差分計測が行われ、その結果、以下の結論が得られている。

両側運動野を同時に計測した結果、反対側運動に対して血液量増加の優位性が示された。

両側側頭葉を同時に計測し、てんかん焦点のある半球において、血液量増加の優位性が示された。

## B. 2波長計測法による味覚野の光学計測システム

脳表面の光学的計測法は脳活動を時間・空間的に同時に捉えることが出来るため味覚情報の処理能研究の有力な手段となり得る。三菱電機では256個のフォトダイオードを持つ光学計測装置を用いて味覚野の光学計測システムを開発した。このシステムは、2波長の計測法を採用しており、脳表面に生ずる振動雑音等を効率的に除去して、微弱な脳活動をリアルタイムで計測できる画像計測装置である。脳表面から顕微鏡に導入した光はハーフミラーで2分割し、異なる波長帯域フィルターを介して同時に2台のCCDカメラで脳表面画像として捉える。このシステムでは、それぞれのCCDカメラ出力を差分増幅した後、脳表面画像をビデオ入力している。ビデオ画像はフレームグラバー（Scion LG-3）を用いてコンピュータに取り込み、NIH imageプログラムを使用して画像処理および解析を行っている。画像の取り込

み速度が30msのビデオレートを用いている関係で、神経活動自体の計測は困難である。そこで神経活動に基づく内在性の酸化型および還元型ヘモグロビン量の変化を指標として用いている。波長は570nmと600nmを使用している。

### (3)課題と展望

近赤外分光法の最大の欠点には以下のものが挙げられる。

現在のところ絶対値測定ができないこと

観測領域が正確には求まらないこと

特に絶対値が求められないことより、個人の間での比較ができないこと、あるいは同一個人でも異なった部位間での比較ができない点に注意が必要である<sup>27)</sup>。

### 1.3.5 脳磁図 (MEG; Magneto-Encephalo-Graphy)

#### (1)概要

脳神経の電気活動は頭表面に電場を形成すると同時に頭皮上に微弱な磁場(地磁気の1億分の1以下)を誘起する。この電場を大脳皮質上または頭皮上の2点間の電位差として記録したものが脳波 (EEG; electroencephalogram) であり、磁場を測定したものが脳磁図 (MEG; Magneto-Encephalo-Graphy) である (図13)。脳磁図は、地磁気 ( $10^{-4}$  から  $10^{-5}$  T) の1億分の1の大きさの数fT ( $10^{-15}$  T) からpT ( $10^{-12}$  T) のオーダーの微弱なものである。このような周囲の磁気ノイズに埋もれた微弱な磁気信号を検出することは容易ではないが、超電導現象におけるジョセフソン効果を応用したSQUID (Superconducting Quantum Interference Devices) 磁束計が開発され、波に対する脳磁図が測定されるようになった。SQUIDによる磁気計測は位置の推定の他に、完全な受動計測であること、磁場を測定する方法であるので、頭蓋の影響を受けずに時間分解能が高いという特徴がある。SQUIDによる磁気計測では、X線検査の場合のように検査のために被験者に与える影響を全く考えないでよい。また、時間分解能は0.1ミリ秒と、PETやfMRIなど他の非侵襲的な機能計測法と比べてはるかに高い。初期のSQUID磁束計は頭部の一カ所からの信号を計るシステムであったが、最近では頭部全体をカバーして測定できるホールヘッドタイプの多チャンネルSQUIDシステムが開発されている。

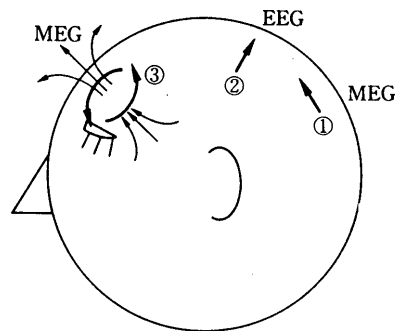


図13 脳波 (EEG) と脳磁図 (MEG) の相違

脳磁図は主に脳溝の皮質の錐体細胞の電気的活動を頭皮上に発生する磁界として検出している。脳磁図は脳波に比べると、頭皮上からとると脳表面からとる時に比べそれほど減衰しないという長所をもっている。また、脳活動のリアルタイム観察が可能である。生体から発生する磁場の大きさとその周波数範囲を図14に示した。図には、生体に対する磁場の影響についても記してある。

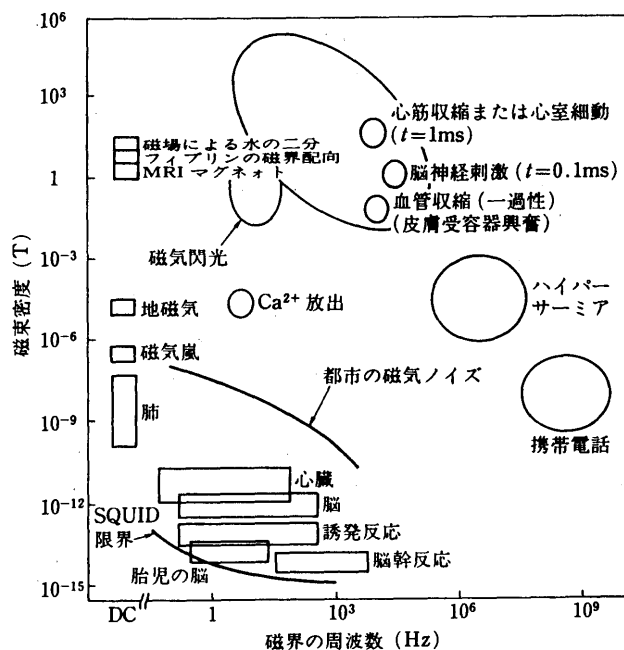


図14 生体磁気現象と磁場強度および周波数

MEGは、脳波と同様、脳の神経細胞の電気活動そのものを直接観察しミリ秒単位の時間分解能をもつ。通常の脳活動では1秒以内で要素的反応が完了するのでMEGの持つミリ秒の時間分解能は極めて有益である。MEGは、神経細胞の電気活動を直接観察できる利点を持つ。時々刻々変化する脳活動をmm秒単位で評価できる点で、PETやfMRIより優れている。刺激に対する反応の遅れから、軽度の脳異常を定量的に評価しうる。対象信号が局限していれば、空間推定精度もmm単位である。MEG, fMRIおよびPETの時間分解能および空間分解能の関係を図15に示した。

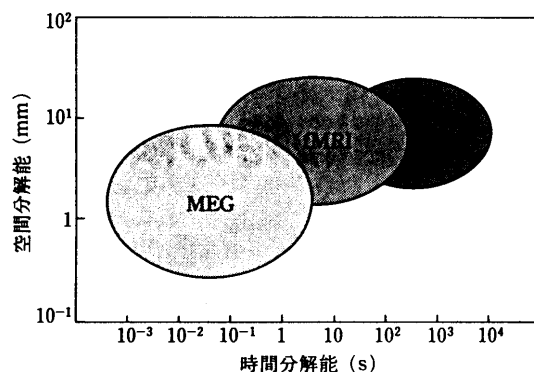


図15 MEG , fMRIおよびPETの時間分解能および空間分解能の関係

PETでは脳血流の変化をみるのに数十秒、fMRIでも数秒かかり時間的分解能はそれほど高くない。一方、時間分解能が高いのは脳磁図、脳の電気刺激、脳の連続磁気刺激、皮質脳波などであり数ミリ秒近くの精度がある。

短期記憶がERP ( Event Related Potentials ) に反映されることをSternbergが発見して以来、短期記憶に関する研究が多く行われ、その中で脳波を用いた研究もいくつか行われている。最近では、脳磁図を用いて記憶や認知活動における脳内活動部位を求めようという試みもなされている。近年、感覚神経の活動だけではなく、言語や記憶、認識などの高次脳機能の解明を目指した新しいMEG研究が芽生えつつある。脳から発生する磁界の中でも、外界からの刺激に応じて生じる活動あるいは刺激の意味の認知といった内的要因によって生じる活動によって誘発される誘発脳磁図は脳機能を調べる上で有用である。脳磁図計測が目標とするところは、得られた磁気情報の時間的変動波形から、または、空間分布の二次元マッピングから脳内電源の性質や挙動、さらには位置を推定するところにある。

## (2)計測法の現状

脳磁図は、脳内の神経活動によって生じる微弱な活動電流を磁界としてとらえたものである。D. Cohenら<sup>28)</sup>は超電導量子干渉素子 ( SQUID ) を用いて、1972年に初めてこの脳磁図の計測に成功した。これ以降SQUIDシステムはこれまで困難であった人間の脳機能の非侵襲計測が可能な装置として、開発が精力的に行われてきた。

脳磁図における信号源推定では、頭部導電率の不均一性の影響が小さく脳波より有利である。特に信号源が限局し個数も限られている場合、磁界分布から電流双極子モデルによる信号源推定が可能であり、mm単位の精度が期待できる。一方、信号源が広がりを持ち双極子モデルの適用が困難な場合は、別の解析方法が必要となるが、現在までに確立された手法は無い。感覚刺激を与えて誘発されるMEGは、外部雑音を除くため加算平均処理される。短い潜時成分ほど反応の再現性は良好で高い推定精度が期待できる。長い潜時成分では、被験者の意識や注意などの影響で変化し、必ずしも良好な再現性が得られるとは限らない。

近年、各国で測定対象を頭部に絞ったマルチチャンネル生体磁気計測システムが開発されている。超電導センサ研究所および電子技術総合研究所においても頭部専用のデュワ中に128chのDC-SQUIDセンサを有するシステムの開発が行われている。

### (3)課題と展望

MEGは感覚刺激を与えた時に誘発される反応から脳機能を定量的に評価することや、異常な脳機能の診断に用いられており、これらに必要な時間的、空間的な分解能を備えている。

fMRIは脳の機能領域を高い精度で描出することができ、機能マッピングに用いられる。MEGとfMRIは相補的であり、併用により高水準の診断が可能となる。

MEGの欠点としては、信号が広がりを持つ場合や、信号源が多数存在する場合の推定精度の限界が挙げられる。さらに、一定時間枠での脳活動を観察することも不得意である。

### 1.3.5 レーザードップラー血流計 (Laser Doppler Flowmeter; LDF)

#### (1) 概要

LDFは運動中の赤血球によるレーザー光のドップラー偏位から、単位体積当たりの赤血球の濃度や速度を求め血流量変化を計測する(図16)。毛細血管レベルの血流計測に焦点を当てた場合、赤血球の濃度や速度変化から血管各部の反応を間接的に評価することができる。時間分解能は0.03秒と非常に速い。現在はポイント計測が主流であるが、LDFをスキャンして脳表全体の微小循環を二次的に調べる試みも行われている。

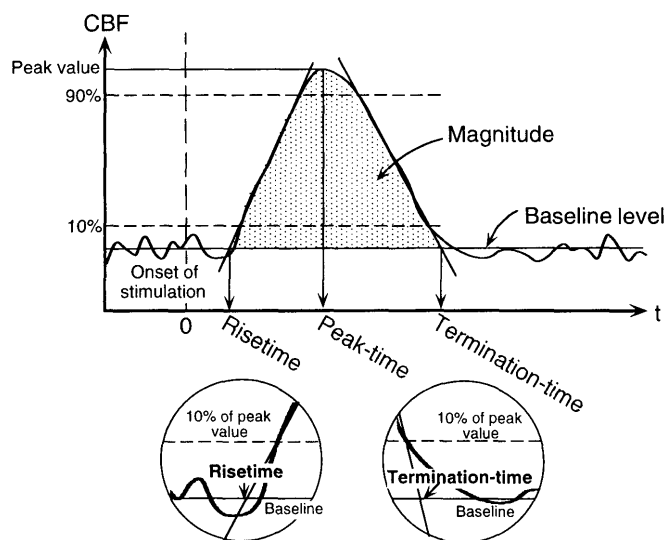


図16 時間パラメーターおよび応答量を計算法を説明するダイアグラム図

#### (2) 測定法の現状

秋田県立脳血管研究センターの松浦らは、レーザードップラー血流計により、ラットを用

い、過剰の血液供給および酸素過剰な状態下において誘発された局所大脳の血流（local cerebral blood flow; LCBF）の変調に関する実験を行っている。実験は、別々に過剰の二酸化炭素および酸素で処理したラットの後ろ足に電気的な刺激を与えた時のフィールドポテンシャルおよび局所大脳血流を測定した。この実験の目的は、皮質の活性化（誘起されたLCBF）の間にLCBFの増加は酸化的代謝への酸素の供給を志向してはいないという仮説を試験することである。高炭酸ガス状態および高酸素状態において測定されたフィールドポテンシャルは、正常な気体状態と比較して有意に異ならなかった。これらの結果は松浦らの仮説を支持するものであり、過剰の酸素はLCBFの循環の際のメカニズムに含まれることを示唆している。炭酸正常状態と高炭酸ガス状態および酸素正常状態と高酸素状態での応答を図17に示した。

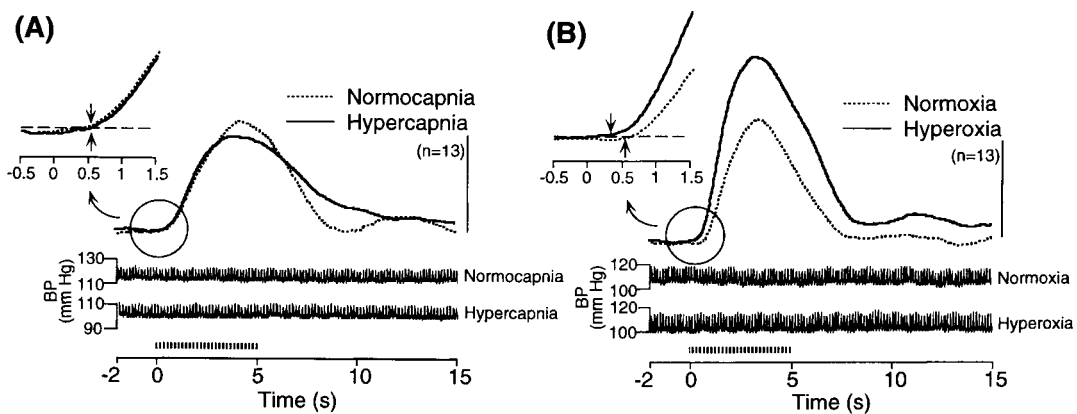


図17 刺激により誘発された正規化された局所大脳の血流の応答<sup>29)</sup>

## 2. 装置開発について基礎研究成果との関連性について

調査の結果、脳活動に伴う二次信号の発生機序に関する基礎研究成果から得られた、PETやMRIに匹敵するような新規な装置の開発は見当たらなかった。しかし、従来法の二次信号の計測の改良に関する特許出願は幾つか見られるので、シーメンスメディカルシステムズインコーポレーテッド社の国内出願および米国特許について以下にその要約を列記した。なお、欧州特許については特記すべきものはなかったので省略した。

### 2.1 シーメンスメディカルシステムズインコーポレーテッド社の出願

シーメンスメディカルシステムズインコーポレーテッド社の国内公開特許（平成7年～）に関しては以下のものが挙げられる。

- ・特開平 11-192217 「生理的信号内のアーチファクト信号のレベルを低減する方法及び装置」

第2の生理的信号から独立して得られた第1の生理的信号から決定された心拍数は、第2の生理的信号を制御可能にバンドパスフィルタリングするために、バンドパスフィルタ



を制御するのに使用される。心電図（ECG）とパルス酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）信号の両方を独立して得るためのセンサを有するシステムでは、ECG信号から決定された心拍数は、赤色光及び赤外光SpO<sub>2</sub>信号を制御可能にバンドパスフィルタリングするのに使用され、それにより、SpO<sub>2</sub>信号内のアーチファクト信号のレベルを低減することができる。血液酸化と脈拍を一層正確に測定することがオキシメータによって達成され、誤測定に起因する誤アラームの回数を著しく低減することができる。

・特開平 11-151224「血管造影図の撮影装置」

コントラストエージェントのボラスを循環系に投与する手段と、複数の3次元ダイナミックMRデータ集合をVOIから捕捉する手段と、コントラストエージェントが平衡状態に達した後、VOIの3次元MR血管造影図を捕捉する手段と、VOI内の各ボクセルに対して、ボクセルのエンハンスメントをコントラストエージェント投与後の時間の関数として計算する手段と、動脈に関連するボクセルのエンハンスメントを、静脈に関連するボクセルのエンハンスメントから区別するパラメータを選択する手段と、MR血管造影図における各ボクセルの強度を前記選択されたパラメータに従ってスケーリングする手段と、VOIの最大強度投影の再構成を、ボクセル強度がスケーリングされたMR血管造影図から発生する手段とを有する。動脈を静脈から区別することのできる装置を提供する。

・特開平 10-234715 「医用イメージングシステム及び装置」

放射ビームにより表される像を受け取り、該像を可視像に変換するように構成された像検出器を有し、前記の可視像は、上方限界 - 境界及び下方限界 - 境界の注目信号を規定するものであり、前記像検出器に作用結合されたビデオ検出器を有し、該ビデオ検出器は、前記可視像を受け取り、該可視像からヒストグラムを生成するものであり、ビデオ処理回路を有し、該ビデオ処理回路は、前記ヒストグラムから前記の注目信号の上方限界を自動的に識別するように設計されていること。医用イメージングシステムに対する改良された取得システム及び装置を提供する。

・特開平 10-033500 「3次元MRAイメージ化を実施する方法および装置」

3次元MRパルスシーケンスを心サイクルのMRAイメージ化に対して、該MRAイメージ化中の3次元部分の数が該MRAイメージ化期間に生じる心拍の数に等しいようにゲート化し、各部分におけるすべてのMRデータ取得が1つにして唯一の心拍の期間に行われる。MRAイメージ中のアーチファクトが回避される方法を提供する。

・特開平 09-103421 「マルチスライスMR検査を実施する方法」

空間的およびスペクトル的に選択性のMRパルスシーケンスの1つまたは複数の要素の位相または位相と周波数を、各スライスごとに変化させる。あるいは、特定のスライスにおける水信号の不慮の飽和とそのスライスからのMRイメージデータの取得との間の時間が最小にならないよう、複数のスライスからMRイメージデータを得る際の順序を変化させる。各スライスにおいて不所望な信号を飽和させる2次元のマルチスライスMR検査を実施する方法を提供する。

・特開平08-211658 「患者の脳の機能活動の時間及び局所分解表示装置及び装置」

相関に基づく機能的画像形成方法を改善して、従来技術の欠点を回避することを課題としている。刺激関数  $f(t)$  で患者内に生理学的過程を刺激し、前記刺激関数  $f(t)$  は、非周期的であり、該刺激関数は、できる限り小さな二次最大値を有しており、核磁気共鳴信号の励起及び読み出し用のパルスシーケンスによって、時間及び局所分解された核磁気共鳴信号を得て、画像情報に変換し、前述のようにして得た情報の、前記刺激関数  $f(t)$  との時間相関により、前記患者内の局所分解された活動の変化を証明する。

・特開平 08-000622 「超音波画像生成装置を用いた血管中の血液の血流速度分布表示方法」

トランスデューサアレイの第1のサブアパーチャアレイから血管中の注目対象領域へ音響ビームを送信する。注目対象領域からの第1のエコービームは第1のサブアパーチャアレイで、第2のエコービームは第2のサブアパーチャアレイでそれぞれ受信する。第1のエコービームから第1の平均ドップラ周波数を推定し、これは第2のエコービームからの第2の平均ドップラ周波数の推定と並行に行われる。第1、第2の平均ドップラ周波数から血管中の血流角度と血流速度を推定する。スペクトルドップラモード表示を行うためのデータを取得する。このデータを変換して血流速度分布を生じさせ、これを血流角度推定値とともに表示する。超音波画像生成装置を用いて血管中の血液の血流速度分布を表示する方法を提供する。

・特開平 07-265283 「MR アンギオグラフィ画像形成方法及び装置」

MR アンギオグラフィ方法及び装置において、飽和スラブの移動、または患者の心臓周期の所定部分の間、飽和スラブの消去が行なわれる。こうすることにより、関心領域のスライスMR画像が、逆流した血流及び静脈血流に関する情報により画質低下されず、動脈血流に関する情報を含むようにすることができる。逆流する血流によって、MR画像が画質低下しないように、生体患者内の関心領域のスライスMRアンギオグラフィ画像を形成する。

・特開平 07-084050 「シンチレーションカメラ検出装置及び該装置の特性量測定装置並びに方法」

固定された場所における発光ダイオード（複数のLED）が、シンチレーションカメラ装置の検出器ヘッド内のシンチレータの入側面に設けられる。複数のLEDを励起することによって、代理のシンチレーション現象が発生され、そしてシンチレーションカメラ装置によって処理される。こうして得られた情報は光検出器を良好に調節された状態に維持し、プリアンプチャンネルにおけるベースラインを一致させ、そして装置デッドタイムを求めるのに使用できる。放射検出器としてシンチレータを使用する装置の性能をモニターするために用いることができる装置を、そして良好に調節された状態にシンチレーションカメラ装置を維持する装置を提供する。

- ・特開平 06-286925 「核磁気共鳴を用いての、組織または流体の選択された領域の像の形成およびバックグラウンドの抑制方法」

神経活動における変化により生ぜされる大脳の血液流における変化を測定する。診断の目的で生体の磁気共鳴画像化に関し、この場合組織または流体は、それぞれ周囲の流体または組織を抑圧することにより画像化される。この過程は磁気共鳴血管造影図を提供し、さらにエコープラナー画像化の使用を含む。

- ・特開平 06-047039 「3次元CT用3次元データ取得方法及びシステム」

スキャン平面内での各回転位置に対して、そして、各スキャン平面に対して、2次元検出器表面上で投影データが得られるように複数の直交する平面内にてスキャンすることにより身体の内部分の3次元イメージを生成するCTシステムが提供される。大きな有効体積に対して高解像度の容量を有する3次元CT手法を提供する。

## 2.2 米国特許について

米国特許の要約関し1996年よりキーワード「brain」で検索して得られ結果750件より抽出し、以下にPETに関するもの、核磁気共鳴に関するもの、光計測にかんするもの、電極に関するもの、超音波に関するもの、その他に分類しその要約を記した。

### 2.2.1 PET に関する米国特許

- ・6,051,209

「PET を使用して脳に対する外部刺激の影響を決定すること」

被験者の脳で、陽電子放射断層撮影(PET)によるイメージング技術を使用して、外部刺激あるいは精神活性的な化合物、薬あるいは温度のような環境上の影響、雑音、振動、光および類似した知覚で認識された影響を受けたことを評価する方法。この方法は、外部刺激もしくは処理を施した前および後に、大脳の代謝を測定し、被験者の脳に対する行動の影響をコントロールするために行動上のクランプを使用します。

- ・5,827,499

「PET を使用してた脳に対する精神状態を変える化合物の影響の決定」

陽電子放射断層撮影法(PET)を用いてイメージングする技術を使用して、患者の脳で薬のような精神状態を変える化合物を処方した結果を決定する方法が開示されます。化合物を処理する前および後に、この方法は脳の代謝を測定し、化合物の投与の後に患者の脳に対する行動の影響をコントロールするために行動のクランプを使用します。イメージ・データの標準のコンピューター・スペースへのおよび処置の効果の容積的に測定された領域についての統計的処理の転送を含んでいます。

### 2.2.2 核磁気共鳴に関する米国特許

・ 6,076,006 U.S.Philips Corporation

「拡散重みづけされたにえられた MRI 法」

生体組織中のスピンの拡散のイメージを形成する拡散重みづけ MR 法。巨視的な運動を修正するために、MR 法は、フェーズ修正が MR 信号に導かれるナビゲーターMR を測定します。例えば、人間もしくは動物の脳の一部のイメージングの間に、アーティファクトが、CSF を含んでいる脳の一部の領域に相当するイメージのエリアで発生するかもしれません。MR イメージのアーティファクトは、フェーズが十分に小さなエラーで決定されたナビゲーターMR 信号の異なる測定参照ポイントのフェーズから、敷居値より小さな係数を有する測定ポイントに対して、訂正されたフェーズの決定により縮小することができます。

・ 6,057,686 U.S.Philips Corporation

「シフト化された MR 法」

本発明は、その励起及びエコー形が同じ配列に含まれない核スピンのリコールされたエコーの gradient に基づいた高速イメージング法に関係します。本方法は、MR 信号の free 誘導減衰の T.sub.2.sup.\* タイムコンスタントにおける変化の増加した感受性を有します。そして、例えば、磁気的感受性の局所変化、例えば、ヒトまたは動物の脳の酸素化状態の局所変化により生ずる T.sub.2.sup.\* における一時的な変化に基づく研究である fMR イメージングに使用されます。動きに対するイメージの質の感受性を減少させるために、navigatorMR 信号を測定するために個々の配列において navigator gradient は生じます。測定された navigator MR 信号から、フェーズ修正は決定されます。そして測定された MR 信号はこのフェーズ修正により正しいものとされます。

本発明は、イメージの質は連続的な MR 信号においてフェーズエラーに依存します。そして体の動きはこれらのフェーズエラーに十分な寄与を及ぼすという洞察に基づきます。更に、navigator MR 信号の動きに関係したフェーズエラーおよび MR 信号のフェーズエラーは正しいものとされます。それ故、測定された MR 信号のフェーズエラーの修正は、測定された navigatorMR 信号のフェーズによって成されます。

・ 6,002,254 Kabushiki Kaisha Toshiba

「生理学上の機能情報の核磁気共鳴イメージング方法および装置」

生体の生理学上の機能情報をイメージングするのにふさわしい核磁気共鳴イメージングスキーム。スキームは、血管イメージを得るための第 1 のイメージングスキームおよびパルス・シーケンスの一回の実行によって脳機能イメージのように生理学の機能イメージを得るための第 2 のイメージングを実現するために、パルス・シーケンスを使用する。ここで、第 1 のイメージングスキームは、分解能を制御しそしてイメージング領域において個々のイメージングスキームが適当である、第 2 のイメージングスキームの前に実行される。パルス・シーケンスは、身体的な形のイメージを得るために第 3 のイメージングスキームを実現する。そしてこれは第 1 のイメージングスキームと第 2 のイメージングスキームの間で実行されることになっている。生理学上の機能イメージは、刺激を伴うまたは刺激を伴わないで得られたもしくは t-test を使用することによってイメージデータから妥当なデータを選択することによって得ることができる。そしてペアの t-test を使用することに

よって選択された妥当なデータから活動的な部分を決定することにより得ることができる。その後、生理学上の機能イメージは、血管イメージおよび/または身体的な形のイメージについて重ね合せにより表示することができます。

・ 5,903,149

「The Trustees of the University of Pennsylvania 二次元の化学シフトイメージングを備えた一次元のハダマード (hadamard) のハイブリッドを使用する、三次元の局所プロトン NMR 分光学」

人間の脳の三次元のイメージにガイドされた局所プロトン分光学 (.sup.1 H-MRS) の獲得は、化学シフトイメージング (CSI) と transverse Hadamard spectroscopic imaging (HSI) のハイブリッドを備えた、標準的な臨床の imager で達成される。3.5 および 1ml の voxels の 16.times.16.times.4 配列は 27 分で得られました。空間に選択された HSI 90.度パルスは、VOI を 4 つのパーティションに細分するために、その短い軸に沿って PRESS double spin-echo sequence に当然組み入れられました。二次元の CSI は他方の長い軸に沿って実行されます。ハイブリッドは全ての VOI 中のスピンを励起するので、与えられた検査時間当たりの  $\sqrt{N}$  signal-to-noise-ratio (SNR) 利得は、連続して N の二次元のスライスにはさむことと比較して、実現されます。感度における 2 倍の利得は N=4 の脳で実証されます。

・ 5,869,964 Kabushiki Kaisha Toshiba

「グラジエント・エコーの中心から遠く離れている時にグラジエント・エコー信号が得られる核磁気共鳴画像法装置」

多くの時間を費やさずに、皮質部分と静脈部分を識別することを容易にする機能的な脳のイメージを得ることを可能にする核磁気共鳴画像法装置。

核磁気共鳴画像法装置は次のものを含んでいます。

- ・ 検査される生物体に関心のある領域の血液部分からの信号を強調するデータおよび不均一な静止磁界によって最も影響を受けなかったデータの少なくとも 1 つを得る最初のユニット

- ・ 関心のある領域での磁界の不均一性 ( $T_{sub.2}^*$ ) の変化が強調されているデータを得る別のユニット

生物体にラジオ波の磁界が適用された後に前もって決定されたパルス・シーケンスの間に第 1 の獲得したユニットおよび第 2 の獲得したユニットを同時に実行する制御装置

・ 5,860,921 Trustees of University of Pennsylvania

「核磁気共鳴画像法で横緩和時間の可逆的な貢献度を測定する方法」

可逆的な位相をずらす割合の定数  $R_{sub.2}$  が計算できる横磁化の 2 つの異なるスピン配置を正確に測定するための技術。そのように可逆的に位相をずらすことは、脳鉄からのヘモグロビンの酸化状態、あるいは、これらの特性が測定されることを可能にする海綿状組織の骨からの血管内の変化から発生するような磁界不均一性によって引き起こされるかもしれません。異なるスピン配置は、2 つの RF パルスによって生成された 2 つの磁化配置

の独立したおよび個別の測定を通じて、小さな R.sub.2 を引き出すことにより単一の走査の中で測定することができます。それらが、他方が同じ RF パルスから T.sub.2\* で減衰している間に1つのスピン配置が T.sub.2 で減衰することを可能にする -パルスの側面を守るそれぞれのグラジエントによって異なって影響されるので、2つの配置は互いと無関係にリコールすることができます。スピン配置が同じ RF パルスから来るので、それらは同じ緩和時間を持っています。このようにして T.sub.2 の小さな変化を許容する、そして従って R.sub.2 は両方の配置の緩和時間を長くさせることにより測定されるようになります。

・ 5,833,610 Research Development Corporation of Japan

「大脳の血流量の核磁気共鳴画像法および糖尿病の分析」

大脳の血流量の核磁気共鳴画像法の方法は、パルスは slice gradient、read gradient、および phase-encode gradient を有する RF パルスであるという点で、rapid gradient-echo 法のパルス・シーケンスを使用します。RF パルスは 45~60 度の flip angle で供され、そして付加的な gradient が slice gradient、read gradient および phase-encode gradient の各々に加えられる。それによって大脳の血流の中でプロトンのスピンは拡散してそして後退して行く。脳の血流量の少しの変化は非常にイメージングすることができ、インシュリンの系統の投与後に特定の脳領域の血流量の増加を見ることにより糖尿病を診断することができます。

・ 5,792,054 U.S.Philips Corporation

「核磁気共鳴画像法のための装置および方法」

血流の一般的な方角へ流れる血液からイメージングされているスライスへの信号の重要な抑制を回避する間、脳組織のような様々な静止している組織の信号を抑えるために、オフ共鳴磁化トランスファーコントラスト(MTC)RF パルスは、磁気共鳴血管造影法(MRA)で使用されます。血流の一般的な方角へ導かれた、MTC RF パルスの磁気グラジエントの適用は、ポイントの内側の MTC RF パルスの中心周波数に対して、磁化周波数オフセットそしてスライスに血液を与えることを増加させます。MTC RF パルスは、反対の方角へスライスへ流れる任意の血液の飽和を生じる間に血流の一般的な方角へスライスへ流れる血液の小さな信号の減少だけをこのように引き起こします。従って、個別の前飽和パルスにとって必要とされる時間、および RF 力の両方は MTC RF パルスのために現在使用することができます。

・ 5,771,893 Kabushoki Kaisha Toshoba

「生理学上の機能情報の核磁気共鳴イメージング方法および装置」

前述の 6,002,245 と同一文であるので省略。

・ 5,619,996 Medical Advances, Inc.

「改良されたより低いイメージングを提供する NMR のローカルのコイル」

頭の核磁気共鳴画像法で使用される RF 歳差コイルは、さらに患者の視覚を妨害せずかつ、S/N に害になる悪影響を備えた歳差運動領域に囲まれた全体のエリアの合計を過度に増

加させずに、患者の脳のより低い後部部分の改善されたイメージすることを提供します。

・ 5,603,322 MCW Research Foundation

「脳機能の MRI イメージングタイムコース」

EPI パルス・シーケンスは、被験者が機能を遂行するか刺激される時間間隔での脳の 128 個のイメージを得る NMR システムによって実行されます。獲得したタイムコース NMR データは、解析のため異なる方法に表示されます。NMR データから脳機能イメージを作成する異なる 4 つの方法が記述されます。

・ 5,603,319 Kabushiki Kaisha Toshiba

「核磁気共鳴映像法装置」

機能的なイメージを多くの時間を費やさずに、皮質部分と静脈部分を識別することを促進する脳の機能イメージ得ることができる核磁気共鳴映像法装置。核磁気共鳴映像法装置は次のものを含んでいます。

・ 検査される生物体に関心のある地域の血液部分からの信号を強調するデータおよび静止磁界の不均一性によって最も影響を受けなかったデータの少なくとも 1 つを得る最初のユニット。

・ 関心のある領域の磁界不均一性( $T_{sub.2^*}$ )の変化が、強調されているデータを得る別のユニット。

そして最初に獲得されたユニットを同時に実行する制御ユニットおよび音響波長の磁場の後に前もって決定されたパルス・シーケンスの間に二番目に獲得されたユニットが生物体に適用された

・ 5,522,390 U.S.Philips Corporation

「核磁気共鳴イメージング法」

核磁気共鳴イメージング法は、ガドリニウム-DTPA(Gd-DTPA)のようなコントラスト試薬による脳内で灌流または物理的な刺激のような、身体の中の動的なプロセスの結果として起こることについて提案されています。動的なプロセスは、例えば、10のスライスによって多数のスライス MR 測定によって結果として起こります。発明によれば、コントラスト試薬の注入の前に、あるいはその注入の後に、スライスの高解像度参照イメージは形成されます。コントラスト試薬の灌流の間、低い解像度で測定されている同じスライス。高解像度データを含んでいるデータ・マトリックス中の低解像度データの置換は、フーリエの変形の後に、コントラスト媒体によるイメージ強度の測定された変化が高解像度イメージの中で再生されるスライスのイメージを生みます。

### 2.2.3 光計測に関する米国特許

・ 5,995,857

「放射線検知を使用する人間の中枢神経系活動のバイオフィードバック」

放射線検知を使用する人間の中枢神経系活動のバイオフィードバック用装置および方法。

本発明は、脳で、受容されたかあるいは注入された放射性的物質あるいは無線周波数刺激のいずれかに起因する脳に突き当たる放射線あるいは外部光源からの光を使用します。放射線は適切な手段によって測定され、測定が任意のコントロール状態の被験者に利用可能になります。測定は脳活動の代謝産物あるいはその酸素含有量のような血液の或る性質もしれません。そのような1つのシステムは、半透明の頭脳および頭皮によって脳を照らす、赤色、赤外線光を利用します。付帯的な放射線の吸収および散乱は、照らされた組織中の血液の酸素飽和度に依存します。フィードバック・システムに組み込まれた人間がディスプレイを変えて、実際の脳血液酸素処理をコントロールすることを試みることができるように、反射した散乱光の強度および吸収光の強度の関係は音、グラフィックスあるいは両方の適切なディスプレイによって得て表示することができるでしょう。コントロールを獲得するためにほとんどの被験者が5分未満要求する、脳血液灌流のコントロールは非常に迅速にマスターされます。

・ 5,987,351 Non-Invasive Technology, Inc

「生物学の組織の生体内の検査用の光学のカプラー」

分光測光器を使用した生体内の検査のための、光学的な放射光を生成し、組織で移動した光子を検知することによる生物体の組織を特徴づける、分光測光器と生物体の組織間の放射光を送信する光ファイバーアレイ、支持体から自由に突き出た抹消部の末端を含むファイバーヘアブラシからの剛毛のように、接触する組織領域への光子をカップルする、多くの光学のポートの形成、あるいは組織領域からの光子を集めるために中心に近い方の末端を含む光ファイバーは光学上分光測光器と放射光を結び付けるために調整しました。

さらに、次のものが示されます。

- ・頭皮もしくは皮膚で多くのポイント以上の光学的の接触を作る、被験者の頭の自由に伸びる髪の毛に浸透するために寸法あわせされ、分配されたファイバー
- ・頭に対して移動し、置かれた携帯型のプローブとしての製作されたファイバーの配列
- ・ファイバーと生物体の組織領域の間の光学的に適合するカップリング

また、例えば脳組織検査のために、基部のファイバー終端の放射配列は光源に連結されました。さらに、ファイバーは例えば、検知配列、脳組織検査のために、脳のイメージングのために、あるいは核磁気共鳴画像法のために使用する磁石の使用のために、として示されます。分光測定装置は、連続波分光測定器、位相変調分光測定器、時間分解分光測定器およびフェイズドアレイ分光測定器として示されます。

・ 5873,821 Non-Invasive Technology, Inc.

「左右の機能分化分光測光器」

本発明は、各パスが脳の1つの半球の部分に置かれたような方法で、頭に置かれた2つの光源 - 検知器ペア間の2つの移動パスへ移動した放射光の差異の測定を利用します。本発明は、さらに、組織内の移動パスで散乱し、吸収した電磁放射の変化の測定により、人間の組織の生体内の検査に分光測光器システムの様々な具体例を提供します。一般に、分光測光器システムは、組織へ放射光を導入するための光源、組織で移動した放射線を検知するための検出器、処理されたデータを作成する検知された放射線の処理信号のためのプ



ロセッサー、および関心のある組織の生理学あるいは病態生理学の変化を決定するためのシステムを包含します。

本発明はさらに運動する人の筋肉組織のような組織の有酸素状態に強調された部分の代謝状態を決定することへも資するものです。

・ 5,706,821 Hamamatsu Photonics K.K.

「介在する媒体を通過して調べられた媒体中で化合物を吸収する光あるいは他の放射線の濃度の変化を定量的に決定する分光法」

分光計の技術は、分光器で調べられた放射光を吸収し散乱する媒体に含まれている物質の濃度、および媒体の空間に別個の1つの領域の物質の濃度の変化が生じる、特定の場合での物質の変化を定量的に決定するための方法について記述されます。表面組織中の物質の濃度の変化は生じないと仮定できるであろう、例えば、皮質の骨あるいは脂肪組織のような表面組織を通過した電磁スペクトルの近赤外線部分の放射光によって調べられる脳あるいは骨格筋中の酸化型ヘモグロビンおよび還元型ヘモグロビンまたは、シトクロムオキシダーゼの酸化還元反応の状態の変化のような、物質の濃度の変化を非侵襲的に測定することである。

・ 5,566,673 Mitsubishi Denki Kabushiki Kaisha

「脳活動を測定するための装置」

脳活動を測定する装置では、脳表面からの反映された光は、対物レンズおよび集光レンズを通過し、ビームスプリッターにより2分割される。光ビームは、異なる送信波長があり、イメージがフィルタリングされた光ビームから形成される CCD カメラによって受け取られる、それぞれの帯域フィルターによって導かれます。CCD カメラは、イメージの信号を生みます。また、差動アンプはバックグラウンド雑音成分を削除するために1つのイメージ信号を他方から差し引きます。装置には機械的な振動によって引き起こされた雑音がありません。また、生じる差動信号は脳活動を正確に示します。

#### 2.2.4 電極に関する米国特許

・ 6,068,743

「脳-pO<sub>2</sub>測定デバイス」

ヒト脳組織における酸素分圧を決定するための測定デバイスは、電解液で満たされた容積で囲まれた測定領域で組織適合性プラスチックでつくられたチューブを伴うプローブを備えている。アセテートを含む電解液に浸漬されて制限された表面を曝露したポーラログラフィックなカソードおよびアノードが存在する。チューブは測定領域では酸素透過性である。電極は、電極に対する最初の極性で DC 電圧を掛けられそして測定増幅器を使用して測定電圧が決定される測定装置に電氣的に接続される。

・ 5,806,517 The Regents of the University of Colorado

「生体内の電気化学コンピューター・システムおよび方法」

化学物質の検出および分析システムはマイクロセンサを使用して、化学物質の測定を実行します。生体内あるいは生体外のシステムは、参照電極に適用された電圧波形に応じてセンサ表面で酸化するか還元することができる、すべての物質の化学的濃度を記録します。電気化学の技術は、電氣的に活性な分子に関するユーティリティを持っています。これらの化学薬品の拡散および代謝はリアル・タイムで追跡されます。測定の視覚的な表示はほぼリアル・タイムで提供されます。

システムは次のものから成ります。

- ・ 32 ビット、デジタル・コンピューター一台
- ・ アプリケーション・ソフト;
- ・ アナログ・デジタル変換器、DA 変換器およびデジタル入力/出力能力との I/O ボード
- ・ ポテンシオスタット
- ・ 1 ~ 4 個のマイクロセンサ
- ・ および参照電極

口径を測定されたマイクロセンサは、炭素、プラチナあるいは金に、化学物質の活動を検知するために脳組織あるいは他の水の環境に置かれます。参照電極は、センサから一定間隔で配置される位置で組織に置かれます。周期的なパルスあるいは一定の電氣的な可能性は生成され、センサ表面で酸化または還元状況を引き起こすために参照電極に適用されます。ユーザに明らかにされたデータ解析および修正と同様にセンサの校正も、アプリケーション・ソフトとハードウェアの管理の下で実行されます。

#### 2.2.5 超音波に関する米国特許

- ・ 6,066,097 Florida Atlantic University

「二次元の超音波走査システムおよび方法」

超音波走査により脳のイメージを生ずる装置および方法。脳の代謝は、静的な構造を表わすグレースケールのイメージおよび運動情報を表わすカラーパターンを重ね合わせることで生じさせるために、頭脳に重なる頭皮に適用された柔軟な配列を使用して、頭蓋内のインターフェースの局在化された変化の大きさをモニターすることにより測定され表示されます。

#### 2.2.6 その他の米国特許

- ・ 6,073,040 NEC Corporation

「電気生理学的活動の推定方法」

その形と同様生体の選択された部分の表面で測定された電磁場の分布に基づいて、この方法は、電磁場の分布のソースとしての各々の等価電流双極子のを仮定します。まず第一にグリッドポイントは生体（例えば、頭）の選択された部分をカバーするように作られます。pseudoinverse を使用して、この方法は等価電流双極子の双極子分布の推定を行います。そして、等価電流双極子は優先順位に基づいて配列します。評価関数（例えば構造

上のリスク)は、測定された電磁場分布と理論的な電磁場分布の理論的な値との間平方誤差に従って計算されます。推定及び計算は、優先順位に基づいて等価電流双極子の数を変化させる間繰り返されます。そして、ノイズ分布は、評価関数に対する最小値への応答により推定されます。それ故、双極子の分布はノイズ分布を用いて推定されます。この様にして、等価電流双極子の適切な数と同様に等価電流双極子の方向及び大きさにより代表される推定結果を得ることが可能となります。

・ 6,014,582

「生体信号の空間的な解析のための方法および装置」

生物系システムの電氣的な活動を測定し、解析し、視覚化する装置および方法は、生物系システムの表面の一部を覆って検知する信号を検出する多くのセンサ、信号を集めるためのそして時間領域の前処理のためのデータ収集ユニット、センサの位置を決定するための位置決め装置、集めた信号の表面の差異を決定するための評価手段、集めた信号の雑音を減少するための空間プレフィルタ、減少する容量電導ひずみのための空間のしきい値フィルタ、および集めた信号および集めた信号の表面の差異と一緒に時間領域および空間領域のうちの1つの処理された信号を表示するための1ユニットを含みます。頭皮上で集めた生体信号は、さらに脳表面上の電氣的な活動を評価するためにデコンボリュウションされます。

・ 5,995,868 University of Kansas

「被験者の脳の活動状態の変化の予測、迅速な検知、警告、予防あるいはコントロールのためのシステム」

システムは、被験者の現在の活動状態を示す情報および活動状態の変化を予測する信号プロセッサにより被験者の脳活動を表示する信号を分析します。好ましい1つの具体例は、情報のための被験者患者からの電氣的脳造影図(EEG)信号あるいは電氣的-corticogram(ECoG)信号の実時間の分析を実行する、非線形フィルタリング法のコンビネーションを使用します。あるいは発作の予測を表示します。また少なくとも臨床の発作の前に必要とされる分析を完成すること、その後、システムは、好ましくは、発作の予防あるいは減少のために、あるいは適切なデータの記録のための出力タスクを実行します。

・ 5,865,757

「プロセス、および大脳の血流量CBFおよび大脳内の血液容量ICBVを決定するための装置」

大脳の血流量および大脳内の血液容量を決定するためのプロセスおよび装置について記述しています。2倍の標識物があらかじめ定められた量の血流の中へ注入の後に、血液循環に帰着する指標希釈カーブの動脈および静脈の測定が行なわれます。体温からの温度で異なる染料溶液は、2倍の指標として役立ちます。暖かさもしくは冷たさはより高い拡散性を有する指標コンポーネントを構成し、染料望ましくは、インドシアニングリーン ICG、血管内の指標コンポーネントを構成します。大脳の血流量CBFは脳によって、血液および大脳の組織の間に高い拡散性を有する指標コンポーネント therm の分配係

数  $\lambda \cdot \text{sub} \cdot \text{therm}$  および高度に普及できる指標コンポーネント  $\text{therm}$  の中間の通過時間  $\text{mtt} \cdot \text{sub} \cdot \text{therm}$  の比率から計算されます。大脳内の血液容量 ICBV は、大脳の血流量 CBF および血管内の指標コンポーネント ICG の中間の通過時間  $\text{mtt} \cdot \text{sub} \cdot \text{ICG}$  のプロダクトから計算されます。

・ 5,857,979 Electronics and Telecommunications Research Institute

「相関性次元を使用して、脳波図を分析する方法」

本発明は、脳状態が識別することができる相関性次元を使用して、脳波図 (EEG) を分析する方法を提供します。方法は EEG 時系列からのベクトルの改造に必要な時間遅れ決定する方法、および相関性指数の相対的な比率を使用します。

・ 5,847,193

「標識された化合物」

本発明は、放射性核種  $^{11}\text{C}$  もしくは  $^{14}\text{C}$ 、あるいは安定したアイソトープ  $^{13}\text{C}$  で標識はシアン基のグループの炭素に付けられる、標識された  $\alpha$ -シアン基の L-アラニン、および  $\beta$ -シアン基の  $\alpha$ -アミノ酪酸を提供します。本発明はさらに標識された  $\alpha$ -シアン基の L-アラニン、および  $\beta$ -シアン基の  $\alpha$ -アミノ酪酸の使用により合成された、アスパラギン、アスパラギン酸、DABA、GABA、グルタミン、およびグルタミン酸のような標識化アミノ酸を提供します。標識されたアミノ酸は、腫物および脳機能を生体内にイメージングするのに役立ちます。

・ 5797,853

「脳機能を測定する方法および装置」

脳機能の個人のレベルを自動的に決定する方法および装置が提供されます。EEG または MEG の信号は増幅されデジタル化されて集められます。その後、信号は、CPU、ROM、RAM および頭皮ポテンシャルシグナルを集め、フィルターリングするための入力インターフェースおよびプリンタもしくは CRT のような表示装置上の情報を結果として表示する出力インターフェースを包含するコンピューターを通過する。コンピューターは、被験者の頭の改ざんされた 3D 幾何学に関してこれらの信号の位置を決定します。特別のポイントの双極子は、テスト信号と正確な信号の値を比較することにより反復して経験的に引き出されます。また、2 つの間のエラーが最小限にされます。手続きは、頭脳に置かれた電極の完全な系列について繰り返されます。その後、被験者の中間の双極子は与えられた時間枠について決定されます。その後、被験者の双極子は時間と一致した被験者のそれと比較され、認識のロスに関し被験者の程度の評価が決定されるように計られます。

・ 5,726,189 The United States of America, represented by The Secretary, Department; Johns Hopkins University School of Medicine

「放射性同位体で識別された pyridyl-7-azabicyclo [2.1.1]heptanes を使用して、脳のニコチンのアセチルコリン様受容体をイメージングする方法」

本発明は、放射性同位体で識別された epibatidine アナログ、特に標識がフッ素そして

/または炭素の放射性同位元素で標識された FPH についてである。および(または)炭素に向けられます。放射性同位体で識別されたこれらの epibatidine 化合物は、神経組織変成の疾病の診断および調査研究の双方の目的で生きている脳のニコチンのコリン作動性の受容体を非侵襲的にイメージングし、定量するために使用されます。

・ 5,626,145 Lockheed Martin Energy Systems, Inc.

「警戒検知のための脳波からの低波長のアーティファクト抽出のための方法および装置」

方法と装置は、脳波信号のモニターおよび分析により自動的に人間の警戒を発見します。ステップは次のものを含んでいます。

- ・ 被験者からの脳波(EEG または MEG)データを得ること、
- ・ データのデジタル化、
- ・ 生のデータからアーティファクトデータを分けて不適切な警戒の通知を提供する警戒指標と f-データにおける傾向を比較すること。

・ 5,613,498 Pioneer Electric Corporation

「人の心および身体を誘導するための装置および方法」

装置は、人の身体の生理学上のデータを検出するためのセンサ、脳波のような生理学上のデータをソートするためのメモリー、皮膚温度および同種のもの、メモリーから生理学上のデータを読み出すためのコントローラー、光変調器に供給するためのコントローラー、およびゆらゆらする光を放射するための LED またはユーザへの生理学のデータに従って変換された音を含んでいます。

おわりに

ニューロンは個々の細胞単位既に信号処理素子としての機能を持つと考えられているが、記憶、学習などを含むいわゆる生体情報処理における情報表現、処理の単位としては、ある程度の数のニューロンが集まり、回路を構成することによって実現される信号の時空間的な流れが主要な役割を果たすと考えられている。

しかしながら、実際の神経回路活動の観測は、しきい値素子としてのニューロンの組み合わせで表現される機能のモデル面からの研究の進展に比べ十分に行われていなかった。これまで脳神経系の信号計測は、生体としてのシステム全体を対象とするか、もしくは個々のニューロンレベルでの現象を見るかという両極に分離していた。前者はMEG、fMRIに代表される形態と機能とを結びつける研究が活発に進められており、後者はバッチクランプなど伝統的なガラス管微小電極を利用する手法の精密化という流れがある。その間を結ぶ領域、神経回路としての動作の観測があまり行われていなかったのは、技術的な制約による面が大きい。

脳の研究方法は以下の四つに大別することができる。

神経回路網に対する構造解析 - 解剖学的、生化学的、分子生物学的なアプローチを含む

運動、認識、情動、記憶、学習、自律機能という機能と相関をもって脳内で起こる活

動をとらえというアプローチで脳賦活検査が含まれる。

脳梗塞や脳出血など脳が損傷を受けた時どのような症状が現れるのかを手掛かりに損傷された部位の機能を追求するというアプローチ  
論理的なシミュレーションを用いた構成法

また、脳の研究は、主たるアプローチの違いによって、以下のように分類される。

認知行動科学

イメージングを用いた脳科学

システム神経科学

神経発生学

神経分子細胞生物学

脳病態学

理論脳科学

日本学術振興会未来開拓学術研究推進事業における委員会は、平成8年度「未来開拓」事業の6つの研究分野の一つとして「高次脳機能」を取り上げ、この分野の研究を推進することが決定された。高次脳機能は、感覚、認知、記憶、学習、行動、言語、思考、それらを支える意識と情動と極めて多岐にわたり、従って高次脳機能の研究の最大の特徴は、脳機能を学際的、総合的に解明する必要があることである。上記～の各研究分野において、神経発生学、神経分子細胞生物学、脳病態学、理論脳科学の先端的な研究は、他の「未来開拓」事業の中に取り込むことによって、初年度は、認知行動科学、システム神経科学を「高次脳機能」の中心プロジェクトの対象とし、平成9年度には、イメージング法を用いた脳科学を「高次脳機能」の追加プロジェクトとして組み込み、脳研究を推進する方向性が出された(詳細は付属資料)。

現在および未来の脳研究において、脳機能と特定分子の関連、特に複数の分子シグナル間の相互作用の研究が重要視されている。生理的脳機能については、従来から電気生理学的手法や脳局所破壊実験をはじめとする侵襲的な方法と、PETやfMRI、MEGを用いて非侵襲的ないわゆる脳賦活試験との組み合わせにより、その配座(担当部位)や神経回路網の情報が得られる。しかし、脳賦活試験は、強力な方法論ではあるが、原理的には神経活動の影響を見ているに過ぎず、もっと直接的に神経活動を探る探索分子・方法論の開発が待たれている。また、脳機能担当部位でどのようなシグナル伝達物質や神経伝達物質が働いているかについては、現在のところ良く判っていない。特に、ヒト霊長類に特異的な高次脳機能やいわゆる「心」と分子の関連については、PETのような非侵襲的微量分子追跡法以外にはアプローチが極めて難しく、精神神経疾患の病態を理解し予防・治療法を探るためにもPETが重要である。

## 参考文献

1. 菅野 巖 PETによる脳循環代謝測定 神経研究の進歩 38:256-262(1994)

- 2 . Raiche ME.Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans.  
In: Handbook of Physiology. Bethesda: Am Physiol. Soc.,(Mountcastle VB,Plum F,Geiger SR,Ed vol Section 1: The Nervous System. Volume V.Higher Functions of the Brain)64  
3-674 (1987)
- 3 . Fox PT,Raichle ME,Mintun MA,Dence C: Non-oxydative glucose consumption during  
focal physiologic neural activoty. Science 241:461-464(1988f)
- 4 . 芝崎 浩、米倉義晴：脳のイメージング - 脳の働きはどこまで画像化できるか？ -  
共立出版 東京 1994
- 5 . 菅野 巖 脳の臨床 脳血流 - 放射性トレーサによる脳血流画像 総合臨床 Vol.41,  
No.1,54-60(1997)
- 6 . 泰羅雅登 脳の科学 20巻 増刊号42-49 1998
- 7 . Markram H.,Lubke J., Frotscher M., and Sakmann B.,Regulation of synaptic efficacy by  
coincidence of postsynaptic APs and EPSPs, Science 275,213-215 1997
- 8 . Iijima T.,Witter M.,Ichikawa M Tominaga T.,Kajiwara R.,and Matsumoto G., Entorhinal-  
hippocampal interactions revealed by real-time imaging Science 272,1176-1179 1996
- 9 . Hideaki Fujita et al., A sealed cranial window system for simultaneous recording of  
blood flow, and electrical and optical signals in the rat barrel corte. J. Neuroscience  
Methods 99 (2000)71-78
- 10 . 上野照剛ら 睡眠脳磁図の計測と脳内電源推定 電気学会マグネティックス研究会資料  
MAG-91,212-220,222-224 p19-27(1991)
- 11 . 中川誠司 伊良皆啓治 上野照剛 文字認知過程の脳磁図および脳波測定 電気化学  
マグネティックス研究会資料 MAG-94,165170,172-181 p1-8 1994
- 12 . Jones T, Chesler DA, Ter-Pogossian MM: The continuous inhalation of oxygen-15 for  
assessing regional oxygen extraction in the brain of man. British J. of Radiology 49:339  
-343(1976)
- 13 . Silberweig DA, Stern E, Frith C et al., Nature 378: 176-179(1995)
- 14 . Dalan RJ, Fletcher P, Frith CD et al., Nature 378: 180-182(1995)
- 15 . 西村恒彦 陽電子断層シンチグラフィー ポジトロン核医学の最近の進歩 Medical  
Imaging Technology Vol.15, No.3 181-187 (1997)
- 16 . S.Ogawa, et al.,Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood  
oxygenation. Proc Natl.Acad.Sci 87,9868-9872,1990
- 17 . 吉川宏起ほか 高速MRイメージングの現状 1. 高速撮像法 日医放誌 55 ( Suppl.14 )  
2-8 1995
- 18 . 原 一志 清水宏明 中里信和 溝口和夫 吉本高志 脳と神経 49、65 1997
- 19 . J.W. Belliveau, D.N. Kennedy, R.C. McKinstry et al Science 254,716 1991
- 20 . J.E.Desmond, J.M. Sum, A.D. Wagner et al Brain,118,1411 1995
- 21 . Gratton G, Corballis PM,Chou E, Fabiani M,Hood DC: Shades of gray matter :noninva-  
sive optical images of human brain responses during visual stimulation. Psychophysiol  
1995 32,505-509
- 22 . Kato et al: Human visual cortical function durind photic stimulation monotoring by

- means of near-infrared spectroscopy. J.Cereb Blood Flow Metab 13:516-520(1993)
- 23 . 田村 守 脳機能のイメージング 基礎から臨床まで 3 脳の科学 20 増刊号  
271-277 1998
  - 24 . Hoshi Y and Tamura M Brain Res 652 257-262 1994
  - 25 . Tamura M, Phil Thras. R.Soc Lond B 352: 643-761 1997
  - 26 . 牧 敦、山下優一、渡辺英寿、小泉英明 光トポグラフィーによる脳内血行動態計測  
多チャンネル同時計測システムの開発 生体・生理工学シンポジウム論文集 12th  
101-104 (1997)
  - 27 . 智原栄一 日本核磁気共鳴医学会雑誌 分光学的手法と光CT 光CT応用上の生物学的  
問題点
  - 28 . D. Cohen: Science 175,664,1972
  - 29 . Japanese Journal of physiology 50 115-123 2000

## 付属資料

### 未来開拓学術研究推進事業における脳研究の推進

#### 1 研究内容の概要

高次脳機能は、個々の機能、例えば感覚、認知、学習・記憶といった機能が単独で発揮されるものでなく、それらの機能は相互に密接に関連している。この事実を踏まえながら、「高次脳機能」においては、最近、国内、国外で著しい研究の進展が見られる記憶・学習のメカニズムの研究分野に重点を置き、分子、細胞レベルからシステムレベルの研究を融合する形で研究を推進することが決定された。具体的な研究内容は、1) 外部刺激の情報要素がどのような原理で統合されるのか(小松)、2) 記憶の情報処理において、機能的神経回路がどのようにダイナミックに変化しているのか(桜井)、3) 記憶のレパ トリーの中から必要なものを選び出し、又学習を通してレパートリーを増加させるメカニズムはどのようなものか(木村)、4) 「知識」と「技能」からなる記憶において、「技能」の記憶はいかなるメカニズムによって獲得、保持されるのか(彦坂)、5) 道具の使用において道具の持つ機能がどのように認識されるのか(入来)を明らかにし、又 6) 記憶の素過程として働くシナプス伝達効率の変化の分子メカニズム(高橋)、7) 伝達の動的変化にかかわる脳機能分子の同定と作用機序(井本)、8) 記憶・学習を獲得するシナプスの発達と分化のメカニズム(那波)を分子レベルから明らかにするものである。

一方近年、非侵襲的検索法の発展によって、ヒトの高次脳機能の機能局在・分化及びそれらの神経回路の理解が著しく進み、更に脳疾患の病態生理、発生機序を明らかにしようとする試みが行われている。非侵襲的な検索法としては、ポジトロン断層法(PET)、磁気共鳴機能画像法(functionalMRI, fMRI)を中心とした狭義の脳機能イメージング法と、優れた時間分解能を持つ脳電位と脳磁図(MEG)があり、更に新しい原理に基づいたイメージング法の開発も積極的に行われている。事実、平成8年度に採択された研究プロジェクトにおいても、イメージング法を積極的に取り入れ大きな成果を挙げているが、イメージング法の有効性と重要性を考え、平成9年度から以下の研究プロジェクトを追加し、「高次脳



機能」の研究の充実化が図られた。即ち、追加プロジェクトにおいては1)PETを用いた記憶、言語(山鳥)、運動(柴崎)課題遂行中の機能賦活部位の解析、2) fMRIを用いた言語(杉下)、運動(米倉)課題遂行中の機能賦活部位の解析、3)脳電位および脳磁図を用いた神経回路の解析(柴崎)、4)種々の脳機能分子(受容体等)の標識物質を用いた新しいイメージング法の開発(米倉、柴崎)、5)アルツハイマー病等の神経変性疾患、脳血管障害、てんかん等の病態生理の解明と診断への応用(柴崎、山鳥、米倉、杉下)、さらに6)多チャンネル光スペクトロスコピー法の実用化(田村)の研究が進められる。

## 2 各研究プロジェクトの概要

以下に「未来開拓」事業のもとで行われる各研究プロジェクトの概要を紹介する(表1)。

複数の運動が組み合わさることにより構成される行動の学習においては、適切な記憶の選択と、学習を通じた記憶の増強を必要とする。木村はサルの大脳基底核が行動課題の取得に伴う強化学習に必須であることを示し大きな注目を浴びている。木村は本研究をさらに発展させ、大脳皮質と大脳基底核が行動の学習と記憶の機序に関与する仕組みを明らかにする。

記憶は「知識」の記憶と「知識」を操作する「技能」の記憶(「手続き記憶」)があるが、「技能」の形成メカニズムはなお多くの点が不明である。彦披は、随意運動に関係するとされる大脳皮質前頭葉、大脳基底核、小脳が「技能」の記憶にも重要な役割を果たしていることを示す多くの証拠を提示してきた。彦披は「手続き記憶」のメカニズムの解明を目指す。

視覚神経系においては、形、輝き、色などの要素情報が統合され、その結果視覚的認知や記憶が可能となる。小松は、色や明るさ、空間分布の要素的特徴が統合される機序を明らかにする研究を発展させることにより、視覚要素情報の統合がどのような原理に基づくものかを追求する。

桜井は、動物が記憶情報処理を行っている際の多数の神経細胞活動を同時かつ実時間で測定する方法を確立してきたが、本方法を発展させ、記憶情報処理においてどのような機能的神経回路が働き、又それがどのようにダイナミックに変化して働いているのかを明らかにする。

道具の使用行為においては、道具の持つ機能を理解し、道具使用における動作を順序化し、さらに道具の機能の因果関係を認識する必要がある。入来はサルにおいて一連の道具使用行為を解析する系を確立することに成功しており、この一連のシンボル操作にかかわる大脳皮質ニューロンを同定し、各操作においていかなる機序が働いているのかを明らかにする。

記憶はシナプス伝達効率の長期可塑的变化を素過程とすると考えられている。高橋は生理学、分子生物学を組み合わせ、長期可塑的变化のメカニズムに関し多くの新しい事実を明らかにしてきた。高橋はこれらの研究実績にのっとり、シナプス伝達効率の調節部位、調節の標的分子、調節のメカニズムを明らかにする。

記憶の素過程をなすシナプス伝達の効率の変化は、情報伝達機構の動的な変化

がかかわっている。井本は、情報伝達にかかわる分子の同定と、情報伝達機構の動的な変化を追跡する分子センサーを開発することによって動的変化の分子メカニズムを明らかにする。

記憶、学習は中枢シナプスの分化とその機能の発達によって形成される。那波は、学習等の脳機能の獲得にシナプスの発達がどのようにかわり、又シナプスの形成、発達にはどのようなメカニズムが働いているかを明らかにする。

柴崎は京都大学医学研究科において、PET および SPECT を用いた局所脳血流イメージング、および酸素又はグルコースの代謝イメージングによる研究を 10 年以上にわたって行っており、さらに最近では、全頭型脳磁図記録装置による脳機能局在に関する研究も進め、多くの成果を挙げてきた。柴崎は、それぞれの非侵襲的検索法の特徴を生かし、高次脳機能の機能局在、分化、ネットワークの解明、さらに脳疾病の病態生理の研究を総合的に進める。又、京大薬学郡との共同研究により、中枢神経受容体の伝達機構イメージングに向けた研究も進展させる。

山鳥はヒトの言語障害や他の高次脳機能障害について優れた臨床的研究を行い、最近では特に記憶機能とその障害について研究を進めている。東北大学医学研究科にはサイクロトロン・センターがあり、特に PET を用いた脳機能賦活試験ではわが国の先駆的施設の 1 つであり、脳機能賦活試験と神経伝達機能イメージングについて優れた研究業績を上げている。山鳥はヒトの言語および記憶機能とその障害に関して、正常者の脳機能イメージングと病態の解析という両面から、研究を進展させる。

米倉のグループは PET、SPECT および fMRI を用いて、ヒト脳の可塑性変化に関して優れた業績を上げてきた。福井医科大学は高性能の PET と fMRI を備えており、米倉はそれらを利用して局所神経回路網群の分布の変化を追求し、短期および長期の学習に伴う脳の可塑性変化、および高次脳機能の加齢変化と脳における代償機構の関連を明らかにしていく。

杉下は失語症を専攻する心理学者として神経心理学的手法を用いてヒトの言語調節機構を研究してきたが、近年ではそれに fMRI や経皮的な脳皮質磁気刺激法を応用して、興味深い成果を挙げている。さらにコアメンバーの中心となる成瀬は、これまで NMR を自由に駆使してきた臨床サイドの研究者である。従って杉下は成瀬との連携のもとに、ヒトの言語機能の局在とその障害機序を fMRI によって捉え、詳細な臨床的観察結果との対応のもとに研究を進展させる。

田村が開発してきた近赤外光による脳機能イメージング法は、神経活動の変化に伴う脳内の静脈血ヘモグロビンの状態と血流の変化を実時間かつ連続的に測定することができるものであり、さらにコアメンバーの柿木の脳磁図との共同研究により、時間分解能を向上させることにより、感覚認知の高次脳機能局在を明らかにする。