

「脳を創る」

平成9年度採択研究代表者

武田 常広

(東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授)

## 「MEGによる人間の脳機能の解明」

### 1. 研究実施の概要

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

### 2. 研究実施内容

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

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

視覚機能に関しては、既に我々は、シールドルームの外部から焦点調節刺激を加え、同時に焦点反応を計測可能な装置を開発し、MEGと調節反応を同時計測可能であることを確認し、刺激後約0.3秒に反応が開始される調節反応に先立ち、後頭葉および頭頂葉に、極めて同期性の良い特徴的なMEG反応を見いだしていた。しかし、この反応は、個人差が比較的大きく、また単純に活動源を推定すると、大脳の中心部に推定されてしまうという磁場源推定に関して興味深い現象を見出した。

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

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

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

- 1) 人間は、視覚像のボケや奥行き感を知覚し、無意識的に焦点位置を制御しているが、いつ、どこで、どのようにそれらを知覚するのか、また同様に、いつ、どこで、どのように焦点制御指令を出しているかについて明らかにした。我々は既に、立体感に富む平面画を見たときに、知覚された立体感に応じて無意識的に焦点調節が引き起こされることをTDOで発見している。この成果はVision Researchに報告された。焦点調節の脳内課程を明らかにすることは、立体視知覚に密接に関連し、21世紀初頭に実用化を目指している立体テレビの開発に資するところが大きいものと期待される。
- 2) 発光ダイオードなどの視覚刺激に対してできるだけ早く指を動かすという意識的な運動制御において、視覚刺激の認知と運動制御指令の関係はどのようになっているか、また、意識的な反応では反応のフィードバックが不可欠であるが、それが、いつ、どこで、どのように行われているか、焦点調節などの無意識的な運動制御と対比しながら明らかにする実験を行った。この反応では、運動支配の活動源と、自分の指が動いた事を知覚した事によると思われる体性感覚の活動源が、時間的にも空間的にも近接しているので、それぞれの活動を正確に分離して同定することは難しかったが、それらを分離して精度良く推定する手法を開発し、

BrainTopography誌に採録された。

- 3) 人間の見る視覚像を、左右または上下に反転させる光学系を内蔵したゴーグルを、1-2週間連続使用すると、初めは歩くこともできず、乗り物酔いに似た症状を示すが、次第に慣れてくると日常生活に不自由しなくなり、自転車に乗ることも可能になる。この間、大脳では視覚情報の受容様式または運動制御様式がダイナミックに変化していると考えられる。視覚情報の知覚と運動制御の特性を明確に抽出できるパラダイムを考案し、この適応過程におけるMEGおよびTDO反応を継続的に計測することによって、脳の中で、いつ、どこで、どのように、視覚情報または運動制御様式が変わるのかを明らかにする第3回目の実験を2週間に渡って行い、現在データを解析中である。

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

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

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

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

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

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

本年度は、特にビームフォーミング法と言われる手法を応用した空間フィルタのプログラムの理論解析を行い、従来知られていなかった重要な性質を明らかにした。

### 3. 主な研究成果の発表（論文発表）

著者：Takeda, T. (東京大学) Hashimoto, K. (生命研) Hiruma, N. (NHK) and Fukui, Y. (生命研) 発表論文名：Characteristics of accommodation evoked by apparent depth 掲載誌：Vision Research

著者：Takeda, T. (東京大学) Matani, A. (東京大学) Owaki, T. (東京大学) Hashimoto, K. (生命研) and Endo, H. (生命研) 発表論文名：Spatiotemporal characteristics of accommodation related MEG 掲載誌：Recent Advances in Biomagnetism

著者：Matani, A. (東京大学) Takeda, T. (東京大学) Owaki, T. (東京大学) Endo, H. (生命研) 発表論文名:A modified beamforming for estimating current distribution in the brain 掲載誌：Recent Advances in Biomagnetism

著者：Holroyd, T. (生命研) Endo, H. (生命研) Kelso, J.A.S. (大西洋大学) Takeda, T. (東京大学) 発表論文名:Dynamics of the MEG recorded during rhythmic index-finger extension and flexion 掲載誌：Recent Advances in Biomagnetism

著者：Yamaguchi, Y. (生命研) Endo, H. (生命研) Kikuchi, Y. (医科歯科大) Kobayakawa, T. (生命研) Saito, S. (生命研) Takeda, T. (東京大学) Kumada, T. (生命研) 発表論文名：Neuromagnetic activity evoked by visual pop-out stimuli 掲載誌：Recent Advances in Biomagnetism

著者：Owaki, T. (東京大学) Asano, K. (東京大学) Matani, A. (東京大学) Takeda, T. (東京大学) 発表論文名：Measurement of MEG related to stereoscopic perception 掲載誌：Recent Advances in Biomagnetism

著者：Bakardjian, H. (生命研) Uchida, A. (生命研) Endo, H. (生命研) Takeda, T. (東京大学) 発表論文名:Influence of location and displacement on evoked magnetic responses to apparent motion and flash stimuli 掲載誌：Recent Advances in Biomagnetism

著者：Harada, N. (生命研) Masuda, T. (生命研) Endo, H. (生命研) Takeda, T. (東京大学) 発表論文名：The effect of tone pulses with fluctuating inter-stimulus intervals on auditory evoked magnetic fields 掲載誌：Recent Advances in Biomagnetism

著者：Masuda, T. (生命研) Endo, H. (生命研) Takeda, T. (東京大学) 発表論文名：Number of active muscle fibers within a single motor unit estimated by magnetomyography 掲載誌：Recent Advances in Biomagnetism

著者：Cheyne, D. (サイモンフレーザー大学) Weinberg, H. (サイモンフレーザー大学) Takeda, T. (東京大学) and Endo, H. (生命研) 発表論文名:Movement-evoked fields reflect proprioceptive feedback to SI 掲載誌：Recent Advances in Biomagnetism

著者：Tominaga, T. (慶応大学) Endo, H. (生命研) Honda, S. (慶応大学) and Takeda, T. (東京大学) 発表論文名:Current dipole localization with fewer average of evoked fields through wavelet based time varying filter 掲載誌：Recent Advances in Biomagnetism

著者：Holroyd, T. (生命研) Endo, H. (生命研) Takeda, T. (東京大学) 発表論文名:Creation of cortical surface models from MRI data for dipole fitting of MEG data 掲載誌：Recent Advances in Biomagnetism

著者：Uchida, A. (生命研) Endo, H. (生命研) Holroyd, T. (生命研) Matani, A. (東京大学) Takeda, T. (東京大学) 発表論文名：AVS based brain activity analysis system with a real head shape 掲載誌：Recent Advances in Biomagnetism

著者：Cichocki, A. (理化学研究所) Cao, J. (理化学研究所) Amari, S. (理化学研究所) Murata, N. (理化学研究所) Takeda, T. (東京大学) and Endo, H. (生命研) 発表論文名：Enhancement of magnetoencephalographic signals using independent component analysis 掲載誌：Recent Advances in Biomagnetism

著者：Takeda, T. (東京大学) Takae, T. (K R I) Matani, A. (東京大学) Owaki, T. (東京大学) and Endo, H. (生命研) 発表論文名：Pilot study of Lhe circulation systems for biomagnetometers 掲載誌：Recent Advances in Biomagnetism

著者：Endo, H. (生命研) Takeda, T. (東京大学) Kizuka, T. (生命研) and Masuda, T. (生命研) 発表論文名：Two phases activity in the motor cortex evoked by an external instruction 掲載誌：Recent Advances in Biomagnetism

著者：Masuda, T. (生命研) Endo, H. (生命研) and Takeda, T. (東京大学) 発表論文名：Magnetic fields produced by single motor units in human skeletal muscles 掲載誌：Clinical Neurophysiology

著者：内田公(生命研) 赤塚孝雄(山形大学)、矢島章夫(山形大学)、武田徹(筑波大学) 武田常広(東京大学) 発表論文名：回転楕円体モデルによる冠状動脈造影列からの心動態推定 掲載誌：医用電子と生体工学

著者：Endo, H. (生命研) Kizuka, T. (生命研) Masuda, T. (生命研) Takeda, T. (東京大学) 発表論文名：Automatic activation in the human primary motor cortex synchronized with movement preparation 載誌：Cognitive Brain Research

著者：武田常広(東京大学) 発表論文名：ジョセフソン素子を使った脳機能計測装置 掲載誌：Interlab

著者：Takeda, T. (東京大学) Endo, H. (生命研) Hashimoto, K. (生命研) 発表論文名：Research on dynamic accommodation using TDO (Three dimensional optometer) and MEG (Magnetoencephalography) 掲載誌：Accommodation and Vergence Mechanisms in the Visual System