

立石賞特別賞の受賞記念講演概要

マクロなレベルでの脳機能活動を非侵襲的に可視化：

脳の働きの理解を一步・二歩進めうる。

東北福祉大学 感性福祉研究所 特任教授 小 川 誠 二

序 言

この頃では、news media や TV の game show で脳の機能マップ(図 1c)がよくでてくる。これらは MRI(図 1a)を使って、脳の機能活動が起きている場所を示しているものとされる。Magnetic Resonance Imaging(MRI, 磁気共鳴画像法)は頭の外から内にある脳の構造(例えば図 1b)が測れる方法で、病院で脳に構造的な異常が生じたかどうかを検査するのに普通に使われている。この構造(かなり詳細な空間情報)を非侵襲的に測れるという特長が MRI の最もすぐれた点であり、さらに脳が働く時に、対応する機能活動が何時・何処で、どの様に起きているかが測れれば、神秘的に考えられがちな脳の働きの自然科学的理解が大いに進められると期待される。MRI を用いたこの種の研究は、脳科学の広い分野にわたって、世界中の大勢の人達によってなされてきている。

MRI による脳の「構造と機能」の測定, fMRI の誕生

磁気共鳴現象は、強い磁場内に置かれた磁気スピン(電子やいくつかの原子核が持つ磁性のもと)がそれに特有な周波数の電磁波を選択的に吸収する共鳴現象で、核磁気共鳴吸が一般である。各種原子核のうちで吸収感度のもっとも高い水素核を持ち、且つ、生体内で最も存在量の多い“水”(H₂O)がイメージングの対象になる。MRI は、厚い金属の壁がなければ、磁気共鳴現象を外部からの操作で生体内におこせうる、即ち非侵襲的測定法である。また、共鳴磁場が体内の空間位置でわずかつ異なるよう

にする(磁場勾配を印加する)操作でその共鳴現象に空間的な区別をつけ、分解度の高いイメージングが可能になる。この空間的区別の分解能は、使う電磁波の波長と関係なく、磁場勾配などの操作で、測定感度の許す限り高くできる。といっても、ヒトの脳の MRI では、分子・細胞のようなミクロなレベルのものではなく、せいぜいサブミリメートルの空間分解度でマクロな現象(多くの神経細胞の集団的活動)をイメージ上にみることになる。

MRI の画像には構造を示すコントラスト(図 1-b)がある。これは水の濃度分布や MR 現象の信号特性が、水がおかれた環境によって変わることによっている。脳の表面に沿った黒っぽくみえる層の灰白質・その内側の白質の区別が MRI 画像にはっきりと表れる。灰白質

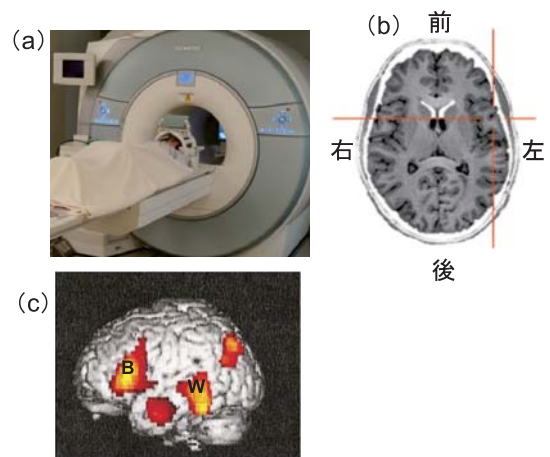


図1 MRI 装置 (a) と脳の画像 (b)・機能マップ (c)

はニューロンが集り機能活動をする部分であり、白質は情報伝達を行うケーブル (axon) の束で、灰白質部位間を繋げている。この繋がり (connectivity) を画像化 (拡散測定による fiber-trajectory の MRI 画像) するのが現今のおおきなトピックスになっている (1)。

このように、MRI は soft-tissue の構造をみる、特に脳の構造を調べる、のに最も優れた非侵襲測定法とされており、最近では局所的な脳構造の異常さを観察し得そうな詳細な構造画像も示されてきている。このような脳の構造画像ではあるが、それをみても、脳皮質 (灰白質) は皆同じ様で、何処で、どんな機能活動がなされるのか、をしめすものは画像コントラストに現れていない。すなわち、構造のなかに機能はみえてこない。MRI の構造画像とともに、機能活動を示す事ができたらとの夢はおおくの人 (MRI 関係の分野) が持ってきていたが、残念ながら、神経の電気活動を直接に MRI 信号の中にとらえる事は出来ないというのが常識であったし、現在でも可能になっていない。

1980 年代の後半に、脳画像の MRI 信号の中に、構造以外の特性を表示する様な成分を探索するという基礎的な研究をしているうちに、脳のエネルギー代謝に関係するような現象をマウスの脳画像上にみた。非常に高い空間分解度で測定したとき、小さな静脈血管と考えられる黒い線が見られたが、血液の赤血球中のヘモグロビンの酸素結合度が 100% 近くになると消えて

しまう事が観測された。

この現象は、ヘモグロビンが酸素分子を結合していない時 (deoxyhemoglobin) には常磁性を持ち、磁場内で静脈側の血管とその周りの組織との間に磁化度の相異が生じ、血管の内外にわずかな“磁場の歪” (図 2-a) を引き起こしそこでの磁場の均一性を損なわせる。その為、MRI 信号の減衰時間 (緩和時間、みかけの T2) が短くなり、測定される信号が小さくなってコントラストを生じると説明される (図 2-a)。このような Blood Oxygenation Dependent (BOLD) コントラストは血管の大きさの 2-3 倍ほど血管外の部分にひろがっており、血管の存在の効果を画像上に観測し易くしている (2)。

局所的な脳活動増加があると、その部分で血流が増加することは 100 年も前から知られている (3)。脳外科医によれば、そのような活性化を起こす部位は赤っぽくなるという。そこでの血流増加は酸素の消費増加以上に酸素の供給をもたらし、静脈血液の deoxyhemoglobin が減り (青い血色が赤っぽくなる)、BOLD コントラストの度合いを減らす事 (信号の増加) が期待される (図 2-b)。この現象が脳の機能活動を MRI 画像上に示し得る方法になると推論したのが 1990 年である (2)。1992 年 (4) に、ヒトの脳で外からの刺激に応答する局所的神経活動の存在をしめす信号増加を MRI で観測した (図 3)。この MRI の方法は全く自然な状態での測定で、頭がい骨を開いたり、外から造影剤

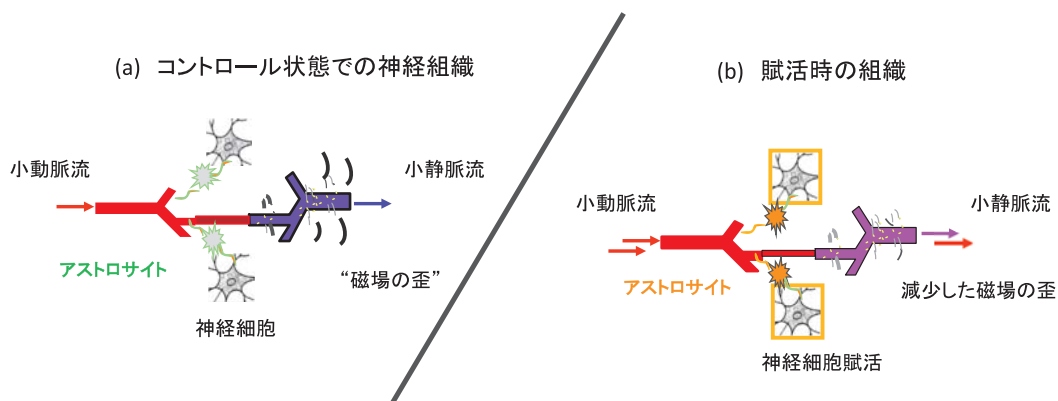


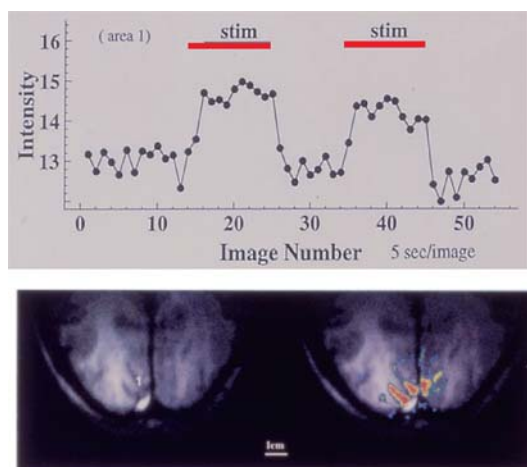
図2 BOLD 効果 (a) 神経組織普通の状態 (b) 神経活性化などによる血流増加

や、放射能担体を注入する必要の無い非侵襲的なものである。よって、健常者を対象にした実験が可能になり脳科学への応用につながる。Functional MRIはこの年に始まった。

fMRIの信号変化は脳機能活動に付随して起きる血管系の変化をベースにしているゆえ、fMRIが機能活性の存在を本当に代表しているものがどうかの議論は永く続いた。大事な事は、BOLDと神経反応との関係である。fMRI信号は神経系の末端(synapse)の活動に由来するものが主で、神経細胞のfiring活動をかならずしも示していないとされ、誘引されるlocalなfield potentialが対応する神経活動との対応が容易にしめされうる。(5, 6)。

もうひとつ重要な事は神経活動と血管系との連動メカニズム(coupling mechanism)である。神経細胞のそばにあって神経細胞の活動をささえているとされるグリア細胞(astrocyte)の関与があげられ(図3-b)、神経末端の活動に沿ってのastrocyte内 Ca^{++} イオンの変化が血管拡張剤の放出につながるとされてきた(7)。これに代りうるメカニズムもあげられており、このcouplingメカニズムの同定は完了したとは言えない。しかし、いずれにしても神経活動との連動性は非常に強い。

fMRIを使った脳活動の探索の妥当性は神経



視覚刺激による活性化はV1の灰白質のcorticalリボンにそっておきている。また、fMRIはこの様にrealtime測定である。ただ応答時間は遅く、秒オーダーである。

図3 視覚刺激によるヒトの視覚野の活性化

活動の一つの側面をみるものとして一般に受け入れられている。研究方法として、fMRIの示す信号変化はかなり小さく(大きくても1%ほど以下で、ノイズの大きさと同様かそれ以下)、数回あるいはそれ以上の平均をとる必要もあるが、脳の高次機能の活性化現象も観測にかかる事がしめされ、fMRIの利用分野がどんどん広がった。しかしながら、上記のBOLD fMRIにはreal-time測定という大きな長所がある(図3)とはいえ、ひとつの重要な弱点として、信号の応答が大変遅い秒単位である事があり、100分の1から10分の1秒の時間で進む神経活動のダイナミックスを追うのが困難である。

機能マップとマクロ network

脳の機能活動が局在的サイトで起きることは古くから知られている。Paul Brocaは発語障害のあるTanとよばれていた患者(タンタンとしか言えない人ながら、そのほかになにも精神障害が見当たらない)の死後解剖で前頭野に欠陥を見つけ、そこが局在した発語機能をつかさどるサイトであると1861年に発表している。図1-cの機能マップで“B”とマークした場所である。Wernickeは1874年にスピーチの把握機能障害のあった患者の死後解剖の結果を発表し、その機能サイトを側頭野上部の後方側に見つけていた(図1-cで“W”マーク)。いろいろな機能活動に関連し局在して現れるいろいろなサイトについて、その機能的役割の同定は神経学者による長年にわたるlesion研究(脳欠陥の箇所を死後解剖で同定し、その箇所と欠如していた機能を対応させる)でなされてきた。脳に課題を与えたときにどの部分が活動するかを調べるfMRIでも、脳全体が空間的に区別なく活動するのではなく、このような局所的賦活が諸所に見られ、その課題に対応する脳の機能マップが作れる。さきのlesion研究では、特別の機能のみに障害を及ぼす一つのサイトが見つけられるケースは少なく、また外から見受けられる神経障害を引き起こす脳内サイトがーか

所であるとの保障はない。健常者を対象にして課題をいろいろ変えて脳活動を調べられるfMRIではこの点で有利である。Brocaのサイトは現今では、主にsyntax（文脈・文法）をチェックするサイトとされている(8)が、semantics（語彙の理解）への関与も挙げられているし、発語の為の運動野につながる部位も隣あわせにある。

おおくの心理学者・認知学者がfMRIでいろいろ新たな知見を得てきている。例えば、ヒトの顔を認識・区別するのに重要なサイト(FFA, fusiform face area)はfMRIで見つけられた(9)。fMRIによるbi-lingualの人の言語野についての研究では、幼児からの人では2か国語が同じ部位で処理されるのに対し、成長後に第2外国語として習った人ではその部位が分かれた独立したものになっているとする報告に対して、2か国語に優れたヒトであれば、習得時期に差はないとの結果もでている。言語networkのどの部分をおもに対象とする課題を使うかによって異なる結論を引き出す事例が示されたわけで、それだけ言語系の理解が進んだと言える(10)。最近のfMRI応用の興味ある例として、植物状態と考えられる人（運動応答やその他の行動サインが全然見られない）に意識があるのかどうかをfMRIでテストした報告がある(11)。話しかけて、テニスをしていることを想像するように、と指示したとき、この人のsupplemental motor野が賦活されるのが観測され、これは健常者での想像実験で見られるのと同様な部位であった。また、同じ人のテストで、自宅の家の中を歩いてまわる事を想像させると、健常者が想像で示す活性化パターン（空間情報に関与するサイト、景色・物体の識別に関わるサイト等）と非常によく似た賦活が観測された。この人は、はっきり意識があるのは明白で、聞いた指示を無視することも出来たし、全然異なる事を考えたかもしれない事を勘案すると、指示を理解して、適切な脳内行動をしているといわざるを得ない。植物人間的状態

といっても、その脳内活動の様子は多種あると考えられるが、外から見える行動からの判定とはかなり異なっている可能性がある事を指摘している。

脳は大人になってもそう硬く固定してしまっているものでなく、訓練などで関連する部位の活性化に変化が出る脳の柔軟性(plasticity)がfMRIに顕現する事もしられている(10)。この事は継時的に進む“教育”の効果を追跡できることをも示唆している。

ヒトが経済的(12)或いは道徳的(13)判断をするとき、哲学的問題を考えるとき、感情的（悲しさ、幸福感、恐怖感）になる心の問題(14)、など、多くの分野に興味ひろがっている。薬学の面でも、薬効のもたらす脳内生理現象を時間的に追いかける事も意味がある。

一般にfMRIで留意しておかねばならぬ事として、その信号が神経末端の活動に付随してたものである故、そこから神経活動の情報内容(コンテンツ)を知ることができない。脳のどの部分が活性化したかを知るだけである。尤も、この活性部位がどのような機能を担う処かについては、与える課題などから推定されてきている。この脳内の部位の機能特性の知識からでも、いかなるタイプの脳活動が起きているかについてかなりの判断がなされうる。空間分解度の低い測定では、いくつかの機能部位が重畳している場合、或いは脳機能部位内のサブモジュールを区別する必要がある場合などで困難が生ずる。サイトの持つ機能処理のspecificityを細かく知る事はfMRIの結果を解釈するのに重要であり空間分解度の高い測定が望まれる。これまで、7TのMRI測定でヒトの視覚1次野のorientation-column（見る物体の線の方角を区別する機能要素でサブミリメートルの大きさ）をマップした結果が報告され(15)、高分解度fMRIの将来像がはっきりしてきた。

前述のように、脳では局所的機能活動が起きることから、脳の機能を局在化したものとして

理解する観点が古くからとられてきた (localizationist view)。fMRI の結果も機能的に特化した局在的賦活を示す。しかし、脳は課題をあたえられると、課題に関連したいろいろの機能部位を動員して活動する。fMRI でも、脳全体を通して散在したサイトの賦活が観測される。これらのサイトは脳への最初の入力点から情報伝達の経路を前向きに進む (bottom up) だけではなく、サイト間では相互の情報交換・プロセス制御などがおきているはずである。高次機能サイトからの Top down のようなコントロールも働く。このような network 的活動により (分散型 network モデル)、課題への結果に到達すれば、答えに対応する output がどこかの機能サイトから出される。このようなマクロな現象で、脳が課題処理にあたってどのように働くか、を理解するためには、サイトの特化した機能を知る事と共に、関与するサイト間の繋がりが (axonal connection) を知る事、および、サイト間相互作用の時間的ダイナミックスの詳細を知る必要がある。脳の axon の束のイメージングからは、サイト間の繋がりが、connectivity のインフラ構造が判る(1)。機能的連結 (functional connectivity, 後述) はマップが示すサイト群にあるが、機能活動間の相互作用の様子を測る事はまだまだである。

Restless brain at resting state

これまで、覚醒状態で何もしていない状態 (resting state) をベースラインにして課題賦課による信号変化を測って fMRI (task, tfMRI) としてきた。このベースラインでの信号はノイズだけのように見えるが、数分から 10 分ほどの測定による時系列信号をフーリエ変換すると、心拍、呼吸による変動成分の他に 1/10 Hz より遅い頻度で揺らぐ信号成分があることが見られる。一方、tfMRI で活性化するようなサイトの休息時での時系列データを seed にして、MRI の多くのサイトの信号の時系列データとの相関をとると相関係数の割に高いサイトがいく

つか現れる。これら相関しているサイトはその tfMRI で見られるいくつかの賦活サイトとよく似た部位にある。すなわち、これらのサイトのグループは tfMRI での賦活サイトがつくる機能 network と同様な network を形成している (resting state, rsfMRI)。このサイト群内の相関に寄与しているのは前述の遅い頻度でおきる信号変化成分で、その信号変動の由来は神経系の振動現象 (主にガンマー波) がその遅い頻度で数秒ほど続く事による。この神経活動の変動をもとに BOLD 効果として MRI 信号の時系列上にでているわけである(16)。

全脳に亘る時系列データを統計処理法の一つである independent component analysis (ICA) によって、同じ時系列を持ついくつかのサイトのグループ (ICA 成分) に分けると、これらの ICA 成分のサイト群はそれぞれ tfMRI でみる機能 network のどれかと非常に近い。Resting 状態にあるはずの脳であるが、脳内ではこの様に神経系が restless に働いているわけである。尤も、これら機能 network が形成されている時に resting 状態の脳で、ものが見えたり (視覚系 network)、記憶を引き出したり (メモリー系) などの perception を感ずるわけではない。ただ、脳はこのようにいくつかの機能 network を黙っていても自発的に活動させているわけである。これが何の為か、まだ議論は尽きていない。しかしながら、脳がこのようなマクロな network を組んで機能処理を行うことを明白にしている。rs fMRI の network 内サイトの間では機能的にお互いに連結している筈であり、functional connectivity として、前述の seed を使って機能的に connect されているであろうサイトを探す事にも使われている。この機能的 connection は infra-structure としての axon による直接的な連結と異なることもある。

このような rs fMRI でみられる network はその構成要素、活動頻度、被験者間の個人差等によって、細かい変動がありうる。このことは、脳神経系に異常があるときによく現れるので、

この rs fMRI の臨床応用がおおきな話題になってきている (17)。異常認定には個人差によって異常性の現れ方に変動があるなど、現象の理解への努力が更に必要のようである。健常者を対象にして課題をいろいろ変えて脳活動を調べられる fMRI ではこの点で有利である。

ま と め

上記のように、BOLD 効果をベースにした fMRI は、ヒトの脳の機能活動を非侵襲的に測る事を可能にするとして、脳科学の広い分野の発展に係ってきている。すみやかに変動するダイナミックな神経現象を直接追跡出来ないとしても、健常者及び患者を測定対象に出来ること、1mm 程の高い空間分解度、手の届く感度、あたえる課題の選択の容易さ等の利点は他の非侵襲的脳機能研究の方法を遥かに抜き出ている。

BOLD 効果は、脳神経現象のうちの神経末端 (シナプス) 活動に付随して起きる血流変化と神経活動による酸素消費との兼ね合いでおきる MRI 信号の変化として現れ、機能活動と共に、その信号変化が脳内各所で局所的におこる。主に神経末端活動の存在を表示するこの信号賦活からは、神経細胞群が処理する情報のコンテンツを引き出すことは出来ないが、脳内全体を通して賦活活動が何処で起きたかが判る。その賦活サイトの機能特性を知っていれば、脳がどのような機能活動をしているかを知る事が出来るわけである。これらサイトは脳が携わる機能活動によって異なる network を形成し、そのなかで情報の伝達・交換が行われる。このような機能 network の存在に対して、同様なサイト構成をもつ network 群が、課題無しの状態 (resting state) での脳内で自発的のおきる神経活動においても形成されており、それら是对応する BOLD 信号の時系列相関をもつグループ群として観測される。このことも、脳の機能活動が network ベースで進む事を示している。

脳の機能活動に可塑性のあることが訓練など

の効果として観測され、教育のもたらす行動・知能活動の進展の測定への応用が期待されている。医療面では、脳外科手術の前後での脳機能能力の保全の測定のような応用はもとより、前述の resting state での network の構成変動・時系列特性の異常などが神経疾患の存在で顕現することがしめされ、新たな臨床診断の可能性がおおきの興味をひいている。MRI 信号で見たわずかな変化の測定で始まった fMRI は脳機能の理解に役立つ方法に発展し、教育・医療への応用にもつながるものとして、人間社会と多大な接点を創造している。

References

- (1) Van Essen DC et al, NeuroImage 80, 62-79 (2013)
- (2) Ogawa S et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 9868-9872 (1990)
- (3) Roy CS & Sherrington CS, J. Physiol. 11, 85-; 108 (1890)
- (4) Ogawa S et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, 5951-5955, (1992)
- (5) Ogawa S et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97; 11026-11031 (2000)
- (6) Logothetis NK et al, Nature 412, 150-157 (2001)
- (7) Koethler RC et al, Trends in Neuroscience 32, 161-169 (2009)
- (8) Fadiga L et al, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1169, 448-458 (2009).
- (9) Kanwisher N, et al, J Neurosci 17, 4302-4311 (1997)
- (10) Démonet J-F et al, Physiol Rev 85, 49-95, 2005
- (11) Monti MM et al, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1157, 81-89 (2009).
- (12) Tobler PN et al, J Neurophysiol 97, 1621-1632 (2007)
- (13) Greene J and Haidt J, Trends in Cognitive Sciences 6, 517-523 (2002)
- (14) Kringelbach ML and Berridge KC, Trends in Cognitive Science 11, 479-87 (2009)
- (15) Yacoub et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105, 10607-10612 (2008)
- (16) Smith SM et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106, 13040-45 (2009)
- (17) Fox MD and Greicius M, Frontiers in Systems Neuroscience 4, 1-13 (2010)