

脳磁計測技術と医療福祉応用

MEG technology and its application for medical welfare

ライフエレクトロニクス研究ラボ

Life Electronics Laboratory

概 要

脳磁図計測法(MEG)は人間の脳活動を非侵襲に計測する最も重要な手法の一つですが、我々の日常生活における感覚知覚、認知、種々の行動などを理解するのに適した技術です。脳磁図計測(MEG)を用いることの利点は、その優れた時間分解能と脳内の信号源局在の推定精度の良さにあります。私達はMEGのこの長所を生かして、人間の脳の前頭葉眼窩野に嗅覚の中樞部位を見つけ、人間の注意や情動による精緻な制御機構を明らかにしてきました。さらに最近、MEG計測を用いて超音波振動子による骨伝導刺激法で超音波が音として知覚されることを実証しましたが、この技術の医療福祉応用として超音波補聴器の開発が高度難聴者のために大いに期待されています。

Abstract

Magnetoencephalography (MEG) is one of the most important non-invasive measurements of human brain activity and a valuable technology to understand human sense, cognition, and various actions in daily life. Using the advantage of MEG; the excellent time resolution and good signal source localization, we found the olfactory nervous center in the orbito-frontal area and a fine control mechanism on attention and emotion. Ultrasonic hearing has been recently revealed by bone conduction method with an ultrasound vibrator using MEG, so that the development of a ultrasonic hearing aid is expected for hearing deaf people.

1 はじめに

この研究は、私達人間の脳が日常どのように働いているか、いろんな感覚によって知覚される生体内の情報があるどのような仕組みで処理されているのか、あるいはもっと高度な脳の活動は如何に行われているか、などの様子を脳の外部から、頭や体を手術して切り開いたりしないで、客観的に計測する手法(これを「非侵襲的計測法」と言います)で計測・解析する技術を研究・開発して、これを医療福祉機器などに役立てることを目的としています。

そこで私達はこの研究の有力な方法として、最近、各方面から注目されている脳磁図(MEG:magnetoencephalography)を用いて脳活動の知覚、認知、識別機構を可視化する研究を行っています。

近年、脳における情報処理過程は時空間的であるとの認識が強まっています。すなわちある時刻における情報は並列分散表現されるだけでなく、脳内の各部位における時間的活動パターンが情報の別の側

面をコードしていると考えられています。これは、脳神経活動の情報伝達が、単なるシーケンシャルコードの翻訳ではなく、時間と空間とで表現される4次元的なダイナミック「パターン」に意味があるとの考えに基づくものです。一方、人間の認知や行動は同時に複数の感覚刺激による影響を受けており、注意や情動などで常にこれらが修飾されていると考えられます。

そこで、産業技術総合研究所の前身のひとつである電子技術総合研究所大阪ライフエレクトロニクス研究センターでは、感覚・知覚をはじめ人間の認知・行動のような高次脳活動が、注意や情動によって如何に変化するか、等を明らかにするため、全頭型脳磁計(122チャンネルのSQUIDを有する超高感度なヘルメット型磁気計測装置、Neuromag社製:Neuromag-122)を用いたMEG計測によって非侵襲に人間の脳神経活動を計測してきました(図1)。本研究ラボでは、これをさらに発展させ、複数の感覚刺激による複

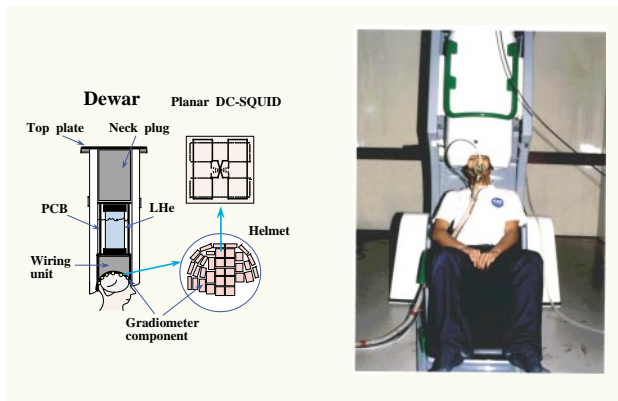


図1 全頭型脳磁計と匂いのMEG実験の様子

合感覚が脳内で如何なる時空間イメージを作りだしているか、またこれらの複合感覚間の相互作用において情動、記憶、認知的過程などの情報処理過程が如何に時空間的にダイナミックに表現・可視化されるかなど、人間の認知・行動、脳内の複合感覚処理のモデル化を行い、MEGイメージング法で脳活動のダイナミクスを可視化する研究を実施しています。

現代は科学・工業の発達によって人間生活、産業活動の中に、コンピュータ、ロボットをはじめ種々の複雑な機器が用いられるようになってきました。しかし、人間は時にはこれら機器の使用法を誤り、またミスをしてそれが大事故を招くことがよくあります。このように機械文明、電子機器の発達の中で、今日ほど人間自身の感覚・知覚や認知・行動の特性が重要な関わりを持つようになってきた時代はありません。つまり、私達人間が自分の周りの物質を如何に認知・識別しているか、またこれらの情報が脳内ではどのように処理されているのか等を明らかにすることは、現代社会の産業全般の経済的基盤に重要な影響を及ぼします。これらの技術・研究は今後の経済発展にとっても、人間特性に適合した機器開発、人間の医療、福祉に適用できる技術開発として強く求められています。

2 脳磁計測技術とは

脳磁場は、脳内に存在する錐体細胞の神経細胞内電流が原因とされており、これらの局所的に終結した部位の神経細胞群が同期して一斉に活性化された時、等価電流双極子 (equivalent current dipole: ECD) として磁界を生じるものと考えられています。また、これが頭部の表面に磁束を発生するためには、脳内の錐体細胞の軸索方向が、頭皮に水平方向に向いた

場合のみであるため、このような条件は脳の皮質層が脳内に褶曲した溝 (いわゆる脳のしわ) 部分における場合と考えられています。脳波 (EEG) が脳の神経活動の電気的な変化を反映したものであるのに対し、脳磁場 (MEG) は脳神経活動を磁場の強さの変化として計測されたものです。また、人間の頭は骨、皮膚、脳髄液、脳組織等の物質で構成されている為、脳波は電気抵抗の歪みを受けますが、脳磁場は電気抵抗の影響がないので電界歪みがなく、脳内の信号源の位置推定精度が良いという長所を有しています。このように時間分解能に優れている事、信号源推定の空間分解能 (source localization) に優れている事が脳磁界計測の最大の利点です。生体からの磁界の強さは地球磁場の約10億分の1くらいと小さいので、脳磁界を測定するためには外部磁界のノイズを遮蔽・減弱する必要があります。このため、現状では磁気シールドルーム内で、極めて高感度な超伝導量子干渉素子 (SQUID) を用いて測定しなければなりません。しかし、磁気シールドルームは外部磁界の影響を完全に除去できないので、SQUIDのピックアップコイルが工夫され、極く近傍で逆向きに巻かれた2つのコイル間で空間的差分を取り、1次微分型のコイルを用いることによって、外部磁界の影響を引き去って脳神経磁界のみを計測できるようにしています。

3 高次脳活動の解明と可視化の研究

3.1 匂い・味の知覚、認知機能の計測

私達の研究グループでは、122チャンネル全頭型脳磁計を用いて匂い刺激に対する人間の脳磁界応答を初めて計測し (図1) 人の脳内の匂い信号源が前頭葉眼窩野の部位にあることを世界に先駆けて明らかにしてきました¹⁾。これにより、脳の匂い刺激応答の脳左右差結果から人間の嗅覚神経系では同側性支配の可能性が強いこと、さらに無臭空気刺激を通常よりも圧力をあげて行った実験の結果、得られた反対側の別の部位に推定された反応は、三叉神経による体性感覚応答であることが脳磁計測で客観的に検証されました。また、匂いの認知に関する実験を実施し、匂いの認知に関与している可能性のある部位を新たに側頭部領域に発見しました。この匂いの研究では、新たに能動的嗅覚 (active olfaction) の実験を行い、匂いの識別機構の検討を行いました。このMEG匂い計測では、匂いのoddball課題実験による応答の潜在時間が異なる3つの特性 (三叉応答、嗅覚応答、認知応答) を初めて捉え、識別することに成功しました

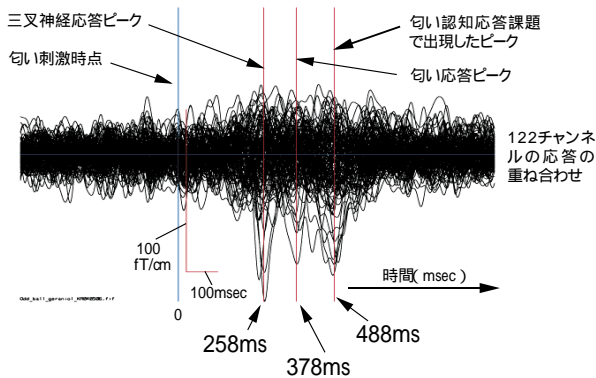


図2 匂いのオドボール課題実験による脳磁図応答

(図2)。一方、情動の研究では、匂いの認知応答やactive olfaction実験、味覚実験の二次応答などで、右前頭部(快性)と左前頭部(不快性)で、快/不快応答に大脳左右差の傾向が認められ、今後の研究に対する重要なヒントを得ました。このMEG実験と解析に関する新しい課題の研究では、例えば我々の鼻で匂いを「嗅ぐ」という様なアクティブな行動と匂いの認知過程との関係が如何に関係しているかなど、まだほとんどこれまで研究されていなかった重要課題に着手してきました。

3.2 複合感覚の注意による分割

本研究では、複数感覚刺激に対する注意や情動によって脳内の処理、修飾の影響をMEGで計測する実験を開始し、人間の認知・行動に関する各種の感覚刺激系を完備すると共に、特に視覚、聴覚の相互作用に

関する脳磁界実験課題を実施してきました。当ラボでは、装置開発により、あらゆる感覚(五感)刺激間でのMEG実験が可能となったので、複数感覚間における注意、認知、情動に関わるMEG実験を実施し、それらの解析を一層推進してきました。また、当ラボに新設された永久磁石型MRI装置(0.3T、日立製:ARIS-II)とMEG装置とを組み合わせ、脳内の神経活動をミリ秒の時間オーダで視覚化する新技術の開発を行ってきました。さらに、MEG研究における脳画像の表現法や標準化への提言を具体的に検討しています。複数感覚刺激間の注意の分割課題実験では空間的認知と非空間的認知の応答が潜時、並びに脳内処理部位で異なる結果を得ました²⁾。聴覚が視覚と同時に複合した刺激で与えられた場合、それらの感覚間の相互作用は脳内でどのような仕組みで処理されているか、これらの複合感覚が我々人間の注意や情動、認知や記憶、などによって如何なる影響を受けているか、これらの脳内処理のダイナミクスをMEGの実験と解析による時空間的パターンで表わし、これらを可視化して表現する手法の検討を行いました。

4 脳内信号源の新たな推定法の開発研究

4.1 空間フィルターを用いた信号源推定法

本研究では、信号源推定の為の逆問題解法に空間フィルタ法を用いた信号源解析など、新しい概念に基づく解析法を開発しました³⁾。

非侵襲的計測法の急速な発展により、従来観測が不可能であった人間の脳活動の状態がリアルタイム

MEG逆問題における新しい信号源推定法の開発

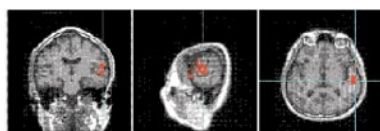
Estimation of neural activity distribution

Linear Spatial Filtering

- ・ 脳内のある位置に存在する電源が生成する信号(空間パターン)のみを通し、それ以外を大きく減衰させるフィルタである。
- ・ 線形制約条件 $f=Lp$ を満たしながら、フィルタ出力における分散を最小にするような空間フィルタを構成する。
- Neural Activity Index
 $g(ri)=\text{Var}(\text{signal}(ir)+\text{noise}(ri))/\text{Var}(\text{noise}(ri))$
 (f: 測定データ, L: lead field行列, p: 脳内電流分布)

どんな時に有効か?
 sensor arrayの感度分布の不均一性による様な電源空間におけるS/N比の不均一性の補正である。

「注意」課題実験における適用例



Attend Visual/auditory (220ms)



Attend Visual (240ms)

図3 空間フィルター法を用いた信号源解析法と注意の分割MEG実験への適用

に可視化されて見るができるようになってきました。そこで、MEGが他の非侵襲計測法に比べて時間分解能の点で極めて優れている利点を生かし、ミリ秒の精度で脳内の情報の流れを可視化するための研究を実施しました。また、これらの長所を活かして脳内の複数の部位で同時に活動している脳全体の様子を一度に捉えて解析し、脳の時空間的な活動パターンをダイナミックに捉え、時空間のイメージングで表わす手法を新しく開発しました。特に、空間フィルタ法を用いた信号源解析法を新規に開発し、脳内の信号源を精度良く推定できるようになりました(図3)。今後は私達がこれまでの研究によって蓄積してきた嗅覚の知見や聴覚・視覚に関する最新の知見に立脚して、視覚、聴覚、嗅覚、味覚、体性感覚・・・等の感覚が複合して与えられた場合、これら複合感覚間の相互作用に関する脳内情報処理の解析や、注意、情動などによってこれらの感覚間の相互作用がどのように変化するのか、さらに人間の高次の認知、記憶、など情報処理過程の時空間的なダイナミクスをこれら新しい信号源推定法を用いて解析し、可視化して表わす研究に挑戦する予定です。

4.2 センサー統合による脳内領域間の可視化

また私達のラボでは、脳の高次機能をMEG、EEG、fMRI、PET等を用いて計測し、これらの非侵襲計測における各々のセンサーを統合することによって、脳内の信号の流れ、脳内領域間の相互作用等を可視化して表わす実験・解析を開発中です。図4はこのセ

ンサー統合による脳内領域間の可視化を行う手順を示したものです。

5 .MEG技術の医療福祉への応用

5.1 MEGによる超音波聴覚の研究

我が国では高齢化社会から急速に高齢社会となってきており、通常の補聴器では聞えない高度難聴者の数が増えています。これまでは補聴器に替わる他に良い代替方法がありませんでした。しかし、私達の研究によって高度難聴者でも超音波が聴取できることが明らかとなり、超音波を用いた高度難聴者用補聴器の可能性がにわかに高まってきました。本研究では脳磁計(MEG)を用いて骨導超音波刺激による音声知覚応答を客観的に計測し、高度難聴者が使用可能な超音波補聴器を実際に開発・製作することを目標としています。

超音波聴覚の研究は、これまでも国内外で行われてきましたが、科学的に実験・計測したり、超音波の周波数に対する感受性や変調超音波の識別を調べる研究は他では行われていませんでした。また、超音波骨導刺激器は外国製で研究用として試作(Hearing innovation社)されていますが、言語音を伝える補聴器機能はありません。そこで、私達はMEGを用いた超音波の共同研究を行ってきましたが、このような研究は私達のグループ以外に国内外でも実施されてはならず、超音波補聴器の実用化を目指して具体的に研究開発している例は、他にはまだありません。

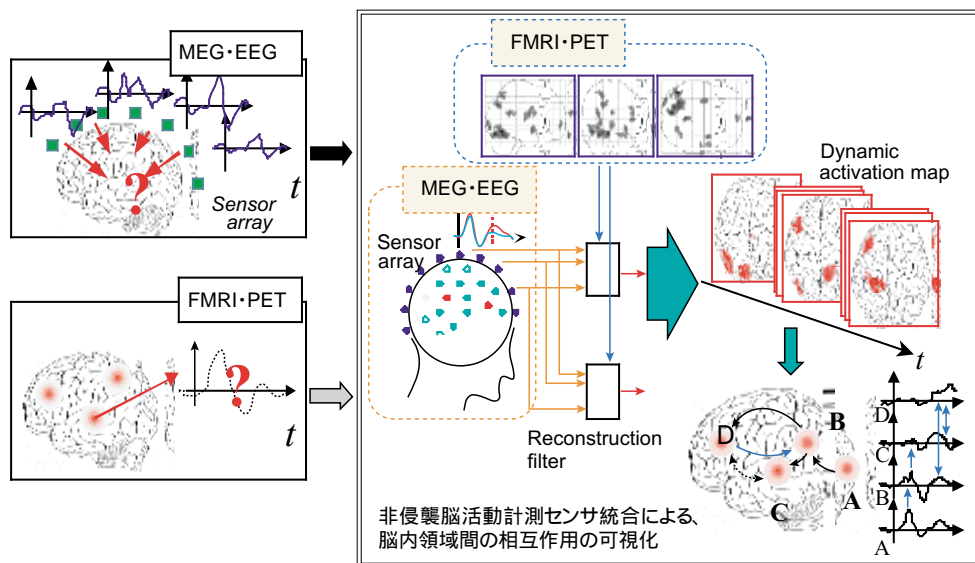


図4 MEG、EEG、fMRI、PET等のセンサー統合による脳内領域間の相互作用の可視可

5.2 高度難聴者のための超音波補聴器開発

高齢社会の進展に伴い、通常の補聴器で聞えない高度難聴者が増えてきています(平成8年度の調査では、身体障害者2級以上の高度難聴者が全国で約85,000人:平成8年度版「障害白書」による)。しかし、現在他に代替方法がないため困っているのが実情でした。これに対して高度難聴者で超音波が聴取できたことから超音波を用いる高度難聴者用補聴器の必要性が急速に高まってきています。

本研究は、奈良県立医科大学耳鼻咽喉科、東京大学大学院医学研究科認知・言語医学講座、同志社大学工学部超音波研究室、国立リハビリテーション研究所、それに企業(例えば共和電子工業など)と我々との共同による産学官連携共同研究で実施しています。

私達は全頭型脳磁計を用いて聴覚正常者と高度難聴者の双方で骨導超音波刺激による音声言語の聴覚脳磁図(MEG)実験を行い、また超音波刺激に対する音声認識の心理実験も実施して、超音波刺激によって言語音が知覚識別されることを世界で初めて科学的、客観的に立証しました⁴⁾。まず聴覚正常者群で可聴域周波数の気導音と骨導超音波刺激による聴覚機能とを調べた結果、脳内の超音波応答の活動部位が聴覚野内に明瞭に計測されました。一方、超音波に母音を変調して加え高度難聴者で実験した結果も、聴覚野の部位(少し上側頭より)にその活動源が明瞭に示され、骨導超音波刺激による言語音の知覚機能が世界で初めて科学的、客観的に立証されました(図5)。

これまでに、超音波を用いた変調言語音刺激によるMEG実験用の超音波刺激発生装置の製作、非磁性

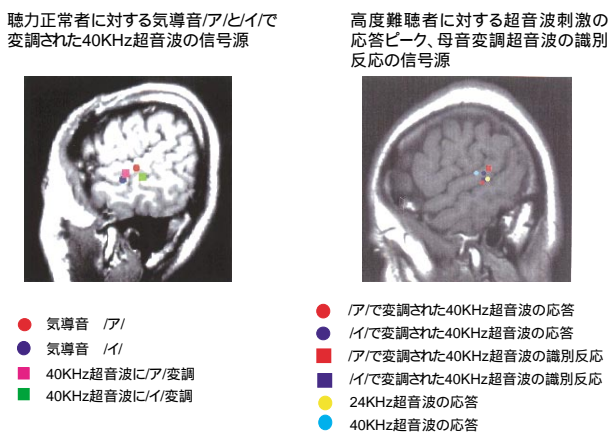


図5 骨導超音波刺激による言語音の脳磁図応答

製の種々のセラミックス型超音波振動子の開発を行いそれらの特性テストを実施しました。昨年度は、骨動超音波を用いた種々の変調言語音刺激に対する聴覚実験を行い、大量のMEG計測データの詳細な解析を実施しました。さらに、複数の超音波振動子を用いた音像定位の実験や、生体の聴覚系における超音波の神経伝導経路に関する基礎的検討なども行いました。これらの分析結果から、伝達特性の良い種々の非磁性製セラミックス型超音波振動子の試作を行い、最適な伝導効率の変調周波数の選択、最適な変調方式の検討、音の校正法の検討、実際の超音波刺激発生装置の回路設計、装置のコンパクト化、簡易型補聴器の試作等を試み、具体的にそれらの種々の聴覚性パラメータに関する超音波補聴器の聴取テストを実施しました。本年度は、これまでに得られた骨動超音波のMEG実験で最適化された超音波補聴器の第1号器の製作を行うと共に、その特許申請を行いました(図6)。

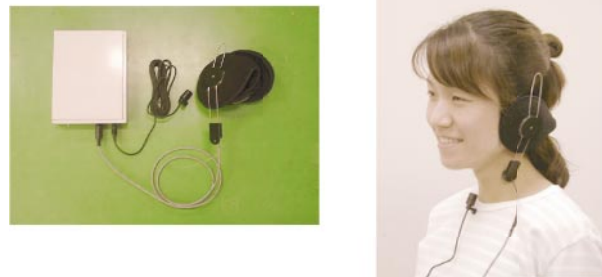


図6 試作した超音波補聴器(1号機)

上記の研究の中で、さらに明確となった事実に、左右に2個の超音波振動子を装着して用いた超音波の音像定位の実験があります。この結果、骨導超音波による聴覚においても普通の可聴音の時と同じように、音像定位が可能であることが証明されました⁵⁾。この成果は、超音波が上オリーブ核以前の末梢レベルで、既に聴覚神経系に結合する経路があることを強く示唆する結果となっています。これは超音波聴覚機能の解明に新しい一歩を切り開くと共に、今後の超音波補聴器の製作において複数振動子を用いた多チャンネル超音波補聴器の開発に画期的な道を開くものです。今後の研究の進展では、研究期間終了までに、このような複数チャンネルの超音波補聴器の製作、それらを用いた聴覚の機能マッピングの表示法・視覚化手法の開発が期待されます。今後は、高度難聴者が実際の言語識別機能として、どのような超

音波刺激が聴覚の単語(言語)として最も識別し易いかを、種々の超音波刺激に対して言語識別のMEG実験を行う予定です。このためには、聴覚健常者群と高度難聴者群の双方による超音波MEG実験を実施し、実際に第2号器、3号器の補聴器を製作するための設計指針を得る予定です。また、これらの超音波補聴器の聴取実験、性能テストの結果を踏まえて、更に改良を加え、これらの超音波感受性の計測実験を推進して実用的な高度難聴者用骨導超音波補聴器の完成を目指します。

6 .今後の研究展開

以上のように最近、人間の脳神経活動を非侵襲・実時間処理で計測できるMEG計測技術が医学分野はもとより、人間が関わるあらゆる産業、生活分野で緊急に必要となってきました。このため、MEG計測の精度をさらに一層向上させ、その結果を解析・可視化して表わすことが強く求められ、その社会的影響に対する意義は極めて大きいものがあります。一方、感覚間の相互作用は、呈示される感覚のモダリティーにより異なる可能性があるため、感覚間相互の組み合わせについて、種々の可能性をMEG実験でテストをする予定です。また、今後は感覚間の刺激がお互いにコミュニケーションしている相手同志で、相互に如何なる影響を及ぼすか等について、それらを客観的に計測できるMEG実験を検討します。このため、相互にコミュニケーションを行っている者同志の刺激を互いに制御して刺激できる実験系の構築、またこの時の脳活動を同時に且つ相互に非侵襲に計測できる手法、並びにその為の新しい解析法の開発等を行う予定です。このような複合感覚間の相互情報伝達においては、現実には複数の信号源が存在する場合や、脳の異なった部位に同時に脳活動が現われる可能性、さらには活性化された脳の部位が拡がっている可能性、等々が考えられます。従って今後は、このような実体に適合した解析、信号源推定法の新しいアルゴリズムの構築、脳の新原理に基づくモデル化、逆問題のシミュレーション解析法等を開発して、人間の脳機能の処理を一層明らかにする方針です。また、これらの技術を超音波補聴器開発の実例の様に、具体的な医療福祉機器の開発、人間生活に役立つ機器

開発などに適用をはかる予定です。

<参考文献>

- 1) M.Tonoike, A.Maeda, H.Kawai and I.Kaetsu: Measurements of olfactory event-related fields evoked by odorant pulses synchronized with respiration., *Electroenceph. Clin. Neurophysiol., Suppl.* 47, pp.143-150, 1996.
- 2) 岩木直, 外池光雄, 山口雅彦, 浜田隆史: 視聴覚間選択的注意による脳内情報処理修飾の脳磁界による計測, 第14回生体・生理工学シンポジウム論文集, 293-296, 1999.
- 3) S.Iwaki, M.Tonoike, M.Yamaguchi and T.Hamada: Modulation of extrastriate visual processing by audio-visual intermodal selective attention., *Neuroimage, Vo.:*11, S21, 2000.
- 4) H.Hosoi, S.Imaizumi, T.Sakaguchi, M.Tonoike and K.Murata: Activation of The Auditory Cortex by Ultrasound., *The Lancet*, 351, No.9101, 496-497, 1998.
- 5) S.Nakagawa, M.Yamaguchi, T.Sakaguchi, M. Tonoike, S.Imaizumi, H.Hosoi and Y.Watanabe: Characteristics of auditory perception of bone-conducted ultrasound., *電子情報通信学会技術研究報告*, WIT99-15, 89-94, 1999.