

## 最近の技術から

# 脳の神経活動の光学的計測

福 西 宏 有

(株)日立製作所基礎研究所 〒350-03 埼玉県比企郡鳩山町赤沼 2520

### 1. はじめに

脳では膨大な数の神経細胞が、情報処理に必要な要求にしたがって時々刻々ダイナミックに活動している。最近、このような神経活動の時空間特性を高分解能で計測する様々な技術が開発され、脳の研究は新しい時代を迎えるつある。特に光学的測定は、神経活動を観測対象に応じた空間分解能で実時間で計測するのに適し、動物の生きたまま (*in vivo*) の計測から生体外 (*in vitro*) の計測まで広く用いられるようになっている。さらに、得られた時空間応答特性の解析によって、従来の研究で欠けていた動的な神経結合に関する知見も得られつつある。

光学計測法に関しては、すでに複数の成書<sup>1)</sup>や多くの解説<sup>2,3)</sup>もあり、論文数も日ごとに増加している。ここでは異なる分野の読者を対象に技法と研究の現状を、われわれの結果を例<sup>4,5)</sup>に概説する。

### 2. 原 理

神經興奮にともなう細胞膜電位の変化を、色素を光学的プルーフとして用いることにより吸光度あるいは蛍光度の変化として捉えることが光学的計測法の原理である。すでに 35 年以上にも及ぶ研究の歴史があり、この間多くの色素(電位感受性色素)の開発が行われてきた。現在、電位感受性色素として merocyanine, oxisonol, styryl 系の多くの色素が知られている。色素の応答時定数は数マイクロ秒のものもあり、神経活動(数ミリ秒の時定数)に比べて十分速応性がある。しかし、光学的な変化(応答信号)成分は直流成分の高々 0.1% に過ぎず、s/n の悪さが光学的計測を困難なものにしてきた。また、色素は、退色、毒性という課題も内在している。このため、最近では、色素を用いず、生きた動物の脳の神経活動にともなうとされる内因性(*intrinsic*)の光学的変化を計測する手段も知られている。この場合、計測の時間分解能は数秒となる。

### 3. 計 測 法

色素を用いた膜電位変化と内因性変化の計測法の本質的な違いではなく、単純には通常の光学系の接眼部に多点の光センサーを備え、視野内の神経組織の神経活動とともに光学的変化を多数の電気信号として取り出すことになる。光センサーとして、フォトダイオード、CCD、MOS 型センサー、が用いられていて、電子回路を含めた計測装置としてそれぞれ市販されている。この中で MOS 型センサー方式は空間分解能の点で優れているのに対し、フォトダイオード方式は実験目的に応じて対応できる柔軟性のある方式といえる。CCD 方式は時間分解能、ダイナミックレンジに問題があり、遅い応答の計測に適している。実際の計測に際しては、大照射光量かつ高透過性の明るい光学系、高増幅低雑音特性の電子回路の採用が必要である。また、生きた動物の神経活動の計測では、応答結果の加算や生理的アーチファクトの混入の回避による s/n 向上策が求められる。

### 4. 脳の聴覚神経活動の計測

脳の神経組織の光学的測定に関しては、カエルのような両生類からサルのような哺乳動物にいたる様々な動物の *in vivo* 計測、脳の海馬等の切片や培養神経組織等の *in vitro* 計測が報告されている。筆者らの例を紹介する。

動物の脳の聴覚皮質の神経活動を観測のために光学的計測装置を図 1 で示す。センサーは、12×12 のアレイ状フォトダイオードである。電位感受性色素として毒性の比較的少ない styryl 系の蛍光色素 RH 795 を用いている。クリック(持続時間 0.1 ミリ秒のパルス音)をモルモットに聴かせた際の、応答結果をパターン的に図 2 で示す。広いスペクトル分布を持つ音を聴かせた際に聴覚皮質一次野の約 60% に相当する部位で、神経活動がダイナミックに推移する様子を可視化している。この計測での空間分解能は 220 ミクロン、時間分解能は 10 kHz である。別の実験で、純音ではこのような応答の移動が

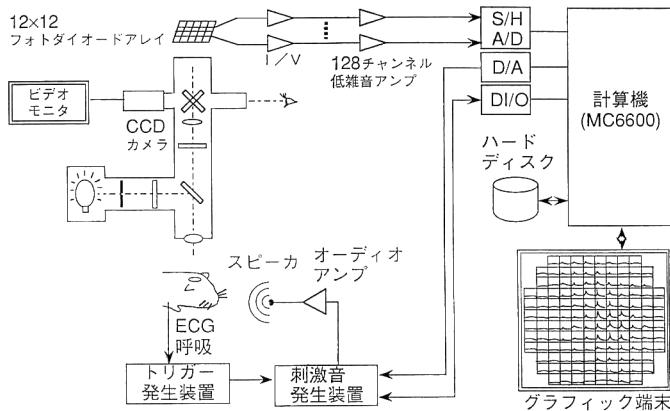


図1 フォトダイオードアレイ方式による光学的計測装置を用いた動物の脳の聴覚野活動の観察実験

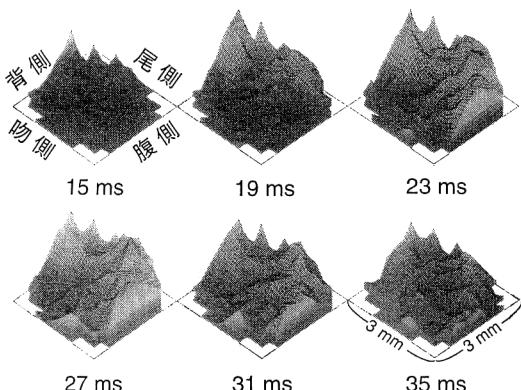


図2 クリック音刺激時のモルモット聴覚皮質(一次野)の神経活動の時空間特性

ないことや、動物の音声を聴かせた際には、音声の周波数に対応して活動部位が複雑に移動する様子も視覚化している。このように光学的計測によって、脳に分布した神経細胞の活動パターンを時空間で見ることが可能になった。

## 5. データ解析

光学的計測の利点は、神経の活動パターンが単に可視化できるようになっただけでなく、多点の神経活動の計測データから逆に脳の動的な神経情報処理システムを同定できる可能性が生まれたことにある。多点の計測データの相互相関関数やパターン時系列解析によって、聴覚皮質の神経活動モジュール性や神経活動における振動現象の存在、さらに皮質空間内の神経活動の機能的結合の様子が議論できるようになってきた<sup>6)</sup>。今後、光

学的計測データの解析に様々な解析技法を導入することによって、脳の情報処理システムの人工的な再構築へと発展することが期待できる。

## 6. まとめ

光学的計測法は脳研究に新しい展望をもたらす可能性を秘めた魅力的な計測法である。しかし、一般的な手法とするには計測の際の安定度が未だ十分でなく、一層の改良が必要である。色素やハードウェア、例えば、明るい長作動光学系、3次元の計測法、脳の深部計測法等、の開発が、さらに飛躍的な成果を脳の研究にもたらすことになる。脳の研究に様々な異分野の研究者の参画が求められている。

## 文献

- 1) P. De Weer and B. M. Salzberg (eds.): *Optical Methods in Cell Physiology* (Wiley-Interscience, 1986).
- 2) 神野耕太郎：“ニューロン活動の光学的測定の背景と展開”，神経科学レビュー5（編集主幹伊藤、植林，医学書院，1991）155-187.
- 3) 福西宏有：“光学的多点計測による脳神経活動の観測”，計測と制御，31 (1992) 306-311.
- 4) K. Fukunishi, N. Murai and H. Uno: “Dynamic characteristics of the auditory cortex of guinea pigs observed with multichannel optical recording,” Biol. Cybern., 67 (1992) 501-509.
- 5) 村井伸行、福西宏有、宇野宏幸：“脳の神経活動計測システム”，計測自動制御学会誌，29 (1993) 876-882.
- 6) K. Fukunishi and N. Murai: “Cortical neural networks revealed by spatio-temporal neural observation and analysis on guinea pig auditory cortex,” Proc. 1993 International Joint Conference on Neural Networks, IJCNN 93-Nagoya (1993) pp. 73-76.

(1994年5月28日受付)