

脳磁界の3次元計測

外池光雄

生体は外界からの刺激を種々の感覚器で受容し、その情報を「脳」に伝達して適切な処理を行い、外界を認識して自らの行動・運動を決定している。このように「脳」は生体の最も重要な中央情報処理機関であるが、その仕組みや機能は依然未解明である。しかし、「脳」の構造や機能をもっと明らかになれば、「脳」をモデルとした工学技術が発展/飛躍することは疑いない。われわれは「脳」研究の中で、複雑かつ最も高度に発達している「人間の脳」を研究対象とする。従来、人間の研究では、「脳」をブラックボックスにして、インプットとアウトプットのみを扱う心理学研究が中心であった。人間の行動を観察して、被験者自身に主観的な評価や判断をさせる研究は重要であるが、これでは脳内の処理や機能を知ることはできない。そこで、「人間の脳」の働きを直接計測する技術が求められてきた。人間の脳機能を非侵襲に計測 (non-invasive measurement) する手法の中でわれわれが注目したのは、脳内の局所的な微弱磁界変化を計測する脳磁界 (magnetoencephalography: MEG) 計測の技術である。最近、多チャンネルの超伝導量子干渉素子 (SQUID) を用いて頭全体の脳磁界を同時に、かつ高精度に計測できる全頭型脳磁計 (whole-head neuromagnetometer) が用いられるようになった。脳磁界は電気抵抗の歪みによる影響を受けず、時間分解能が特にすぐれているので、人間の認知・行動に関する脳神経活動をミリ秒のオーダーでリアルタイムに追跡して可視化することが可能となる。

1. 脳磁界計測の原理と特徴

1.1 脳磁界計測の原理

1962年にジョセフソン効果が発見されて以来、超伝導エレクトロニクス時代が幕開けした。米国MITのCohenらはこれを応用して開発された超伝導センサーのSQUIDを用いて、初めて生体からの微弱な磁界変動を計測することに成功した。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・減弱する必要がある。このため、現状では磁気シールドルーム内で測定しなければならない。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、ピックアップコイルが工夫され、ご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いる。

脳磁場は、脳内に存在する錐体細胞の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細胞群が同期して一斉に活性化されたとき、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る。また、これが頭部の表面に磁束を発生するためには、図1に示すように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周曲した溝 (いわゆる脳のしわ) 部分における場合と考えられる。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、脳磁場は脳神経活動を磁場の強さの変化として計測したものである。さらに、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ため、脳波は電気抵抗の歪みを受けるが、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よいという長所を有している。このように時間分解能にすぐれていること

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
(〒661-0974 尼崎市若王寺 3-11-46)
E-mail: tonoiike@etl.go.jp

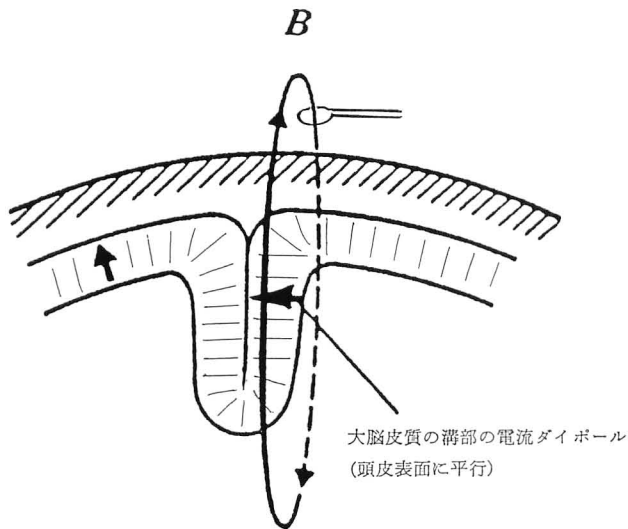


図1 頭皮上に水平に向いた電流ダイポールが作る磁界。
(大脳皮質の溝部分における電流ダイポール)

と、信号源推定の空間分解能 (source localization) にすぐれていることが脳磁界計測の最大の利点である。

1.2 電流ダイポールの仮説

脳磁界計測の原理は、図2に示すように、均一媒質中におけるビオ・サバールの法則に基づいている。これは脳を均一の媒体と仮定して、電流ダイポール (current dipole) Pが作る磁場は、分布電流 (容積電流ともいう) が作る磁場が左右空間的に対称であるために互いに相殺するという仮定の下に第1次近似として成り立っている¹⁾。これによって、脳内の活動源を電流ダイポールであるとみなし、信号源を逆問題法の手法で解析的に解くことによって求められる。しかし、厳密には、複数のダイポールを仮定しなければならない場合や信号源を限局したものでなく、電流密度が空間的に分布したものとみなさなければならない場合もあり、この解析法は今後の重要な課題となっている²⁾。

1.3 脳磁界計測の特徴

ここで、脳磁計を用いた脳磁界計測の特徴のいくつかを以下に列挙する。

- (1) 脳内の局所的微弱な神経活動変化を磁界の変化として捉えたものである
- (2) 完全非侵襲計測なので人間の日常の脳活動をありのままの状態で計測できる
- (3) 脳波と同様に脳神経活動のリアルタイム変化 (msの変化) を計測できる
- (4) 脳波とは異なり脳内組織の電気抵抗による電解歪みの影響を受けないので信号源の推定が脳波よりも正確

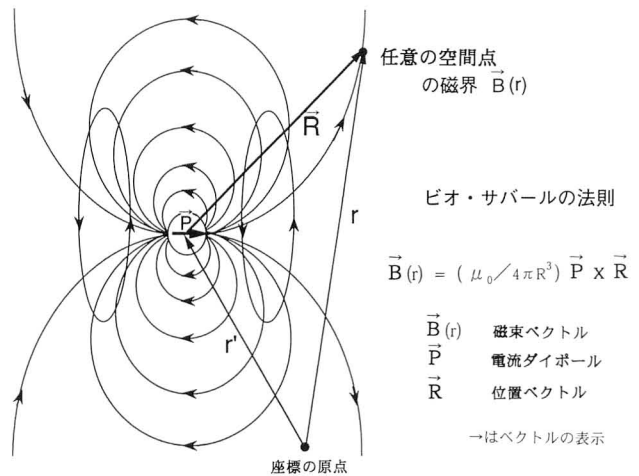


図2 電流ダイポールの仮定とビオ・サバールの法則。

である

- (5) 現状の MEG 計測では原理的に脳内の radial 方向成分の計測ができないのが欠点である
- (6) 脳内の局所的な信号源の部位がわかるだけでなく局所的な電流ベクトルの向きがわかる
- (7) 脳の表皮に近い皮質層の計測はできるが、脳内深部の計測 (頭皮表面から脳内の深さ方向に約 5 cm 以上の深部計測) はできない
- (8) MRI や PET ではそれ自体の計測で脳の画像化ができるが、MEG データからは脳の画像化はできない。そこで MRI 画像上に MEG 計測で推定した脳活動部位を重ね書きして表している

2. 脳磁界計測の問題点：逆問題

現在、脳磁界計測における最大の問題点は、測定で得られた脳磁場データより脳内の信号源 (source) を推定する逆問題の課題である。これは不良設定問題 (ill-posed problem) であって、本来、解けない問題である。これがある境界条件、限られた拘束条件の中で近似的に解くという方法によって信号源を推定している。例えば図2に示すように「電流ダイポール」という仮定を設けて信号源を近似的に計算し、その計算結果が元の測定データを最もよく説明し得るものであるとき、これを答えとしている。また、その推定されたダイポールの部位や大きさ、ベクトルの方向などの結果に再現性があり、解剖学やその他これまでの生理学的な知見と矛盾しなければ、それが正しい解であるとしている。しかし、生体の脳内の複雑な現象を果たしてこのようなたった1個の電流ダイポールで仮定してよいかについては現在も重要な議論が成されているところである³⁾。最近では、複数のダイポールを仮定して問題を解

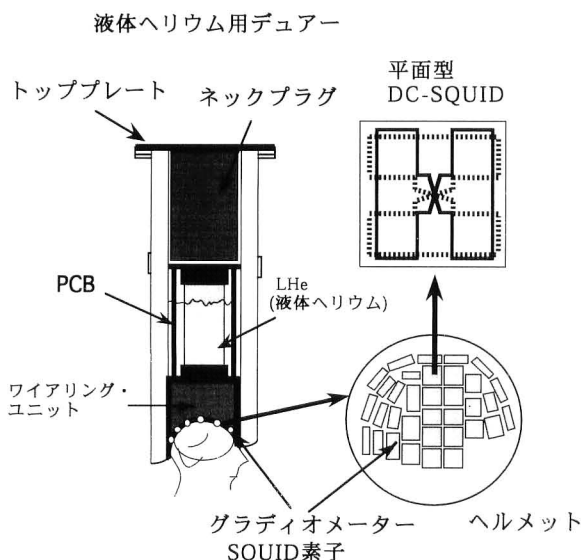


図3 ニューロマグ(株)社製122チャンネルの全頭型脳磁計(電総研大阪)。

くマルチダイポールモデルや、さらにはダイポールを仮定せずに広がった信号源を仮定して電流密度分布などを計算する研究も行われている⁴⁾。このような研究はいずれもまだ過渡期で、どの理論が最もよいかなどの結論は出ていない。しかしながら、脳内の反応現象がある限られた狭い範囲内でのみ局限しておくると仮定されるときは、上記で述べた電流ダイポール仮説を近似的に適用して反応部位を十分推定できる。このような近似的解析手法が有効な実際の実験・解析のいくつかの最新のトピックス例を以下に示す。

3. 脳磁界計測の最近のトピックス

3.1 嗅覚脳磁界計測で脳内のニオイ中枢を特定(3D-imaging 解析)

われわれは生体磁気計測棟の磁気シールドルームの中に122チャンネルの全頭型脳磁計(Neuromag-122, フィンランド製)を設置し、脳磁界測定の研究を進めてきた。

本脳磁計の特徴は、図3に示すように平面型1次微分のピックアップコイルを用いたDC-SQUIDによる装置であり、計測される磁界成分は頭部の経度方向と緯度方向に互いに直交した2方向の微分値(dBz/dx , ならびに dBz/dy)が122チャンネルの素子によって頭部全体に均等に配置された61か所から同時に得られるものである。これにより頭部全体の表面における磁界の強さのコンタワーマップが応答時間をたどって一度に描かれる。さらにこの磁界分布からこのような磁界を頭皮上に発生しているであろうと推定される等価電流ダイポールが逆問題の計算によって

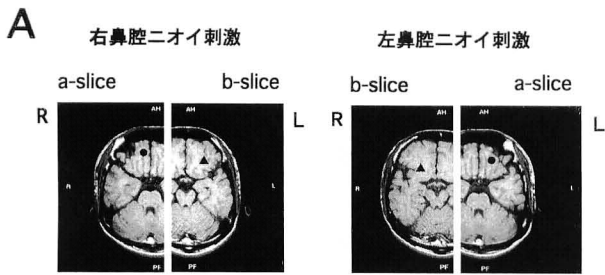
求められる。求められたダイポールの推定精度G値(goodness of fit: GOF)が高く、計測結果を同じ被験者の大脳のMRI画像と重ね合わせることから、推定された電流ダイポールの部位が特定される。

われわれは非磁性製のニオイ刺激装置を製作し、被験者の呼吸に同期させた300msのニオイ刺激パルス(アミルアセテート, バナナ臭)を右鼻腔に与える嗅覚実験を行い、嗅覚誘発脳磁界応答を上記の脳磁計で測定した。この結果、嗅覚誘発脳磁界反応の明瞭な応答波形(応答ピークの潜時:ニオイ刺激後, 約320~450ms)が前頭部の両側の2か所のやや非対称な部位に計測された⁵⁾。実験では、ニオイ刺激と同側の大脳半球側の磁界反応が前頭葉眼窩野のかなり深い部位に出現し、反対側の部位よりも応答の振幅値が大きく、反応潜時も約10数ms程早い(同側優位性)結果が得られた⁶⁾。またニオイ刺激と反対側には前頭部の同側よりも後方, 少し上方の部位にニオイ中枢部位がやや非対称に出現した。この解析では、前頭部の2か所の部位に中枢部位を推定することにより80%以上の再現性のある結果を得た。また、6人の被験者ごとにMEGの計測によって得られた信号源の部位をその被験者のMRI脳画像に合わせて中枢部位を解析・検討した結果⁷⁾、脳内の3次元空間内の3Dイメージ画像として、その断層面内における信号源の部位が図4のように明らかになり、いずれの被験者においても嗅覚刺激に対して共通した脳内の部位に応答が出現する再現性ある結果が確認された。

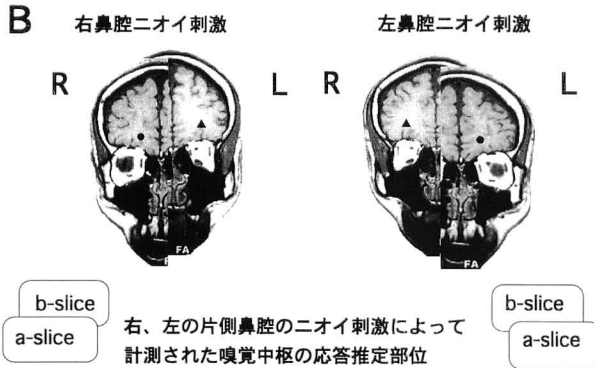
3.2 ヒトの嗅覚MEG計測により脳内の経時的な生体信号の流れを視覚化(4D-imaging 解析の試み)

われわれは全頭型脳磁計を用いてヒトの嗅覚に対する脳内情報処理の研究を行っているが、6人の被験者による嗅覚のMEG実験によって人間の脳内における嗅覚中枢部位を両側の前頭葉眼窩野の近辺に推定した。まず一側の片側鼻腔へのニオイのパルス刺激(duration: 300ms)では、すでに上記で述べたように脳半球の同側性優位の応答が示され、ニオイ刺激後約378msの潜時で得られたニオイの応答波形から大脳左右半球の信号源部位がやや非対称に存在した。次にコントロール実験として、鼻腔内への無臭空気刺激に対する三叉神経応答について調べた結果、約258msの潜時で対側優位の応答が側頭葉の中心溝下部周辺部から得られた。

さらに、2種類のニオイを用い、まれにくるニオイをターゲットとしてその刺激回数を数えさせるオドボール課題実験から約488msの潜時でニオイの認知にかかわる事象関連磁界応答が得られ、新たに側頭葉の前部および後部から島皮質部近辺の部位にかけて少なくとも2か所の部位に



右、左の片側鼻腔のニオイ刺激によって計測された嗅覚中枢の応答推定部位
(水平断MRI脳スライス上)



MRI脳画像(垂直断スライス)上の
応答推定部位

- ニオイ刺激鼻腔と同側の応答部位
- ▲ ニオイ刺激鼻腔と対側の応答部位

図4 全頭型脳磁計を用い計測・推定して求めた人間の嗅覚刺激応答の脳内中枢部位のMRI脳画像による3Dイメージング図。(鼻腔を左右別にニオイ刺激して、それぞれ大脳の左右にやや非対称な2か所に応答が求められた)

新たな信号源が推定された。これらの応答の解析からニオイの快/不快に関する認知応答が異なる可能性が示唆されている。これらの嗅覚オドボールのMEG実験例は、これまで未解明であった人間の脳内の嗅覚神経応答の信号処理の流れを、図5に示すように258ms、378ms、488msと時間を追って表し、経時的に視覚化を実現した結果である⁸⁾。いわば、このような解析手法は、MEG計測/解析では、脳内の空間的な信号源の3D-imaging解析の上に、さらに新たに時間軸のディメンションを付け加えた4D-imagingの解析処理が可能であることを強く示唆するものである。

3.3 ヒトの注意に関連した脳磁場 θ 活動の計測とFm θ 波の起源の解明

当所との共同研究の推進によって、ヒトの注意に関連した脳磁場Fm θ 波が初めて計測され、その起源が解明された。一般に精神作業中に約6~8Hz前後で1秒以上持続する律動波が検出されるが、これをFm θ 波と呼ぶ。一般

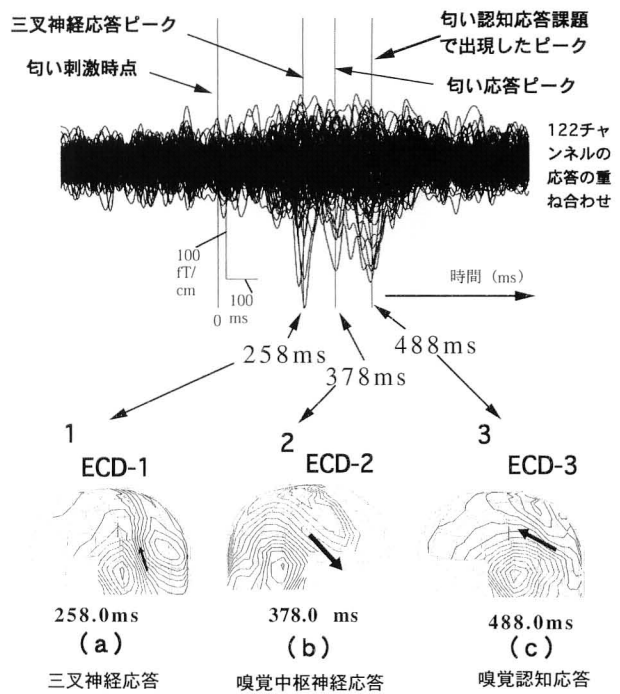


図5 嗅覚刺激による神経応答信号が脳内を空間的、および時間的に伝搬していく様子を可視化して表した4Dイメージング図。

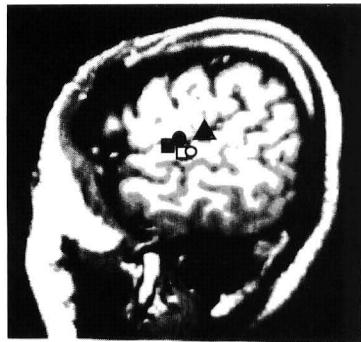
に注意や精神作業中にFm θ 波が出現するが、脳内の信号源がどこにあるのかは未解明であった。われわれは加算や漢字想起、引き算などの課題実行中にFm θ の脳波を計測するとともに、同時にMEGの θ 波を計測した結果、精神集中時、課題の種類には関係なく脳のMEGの θ 活動が左右の半球部で位相が同期しているときのみ、Fm θ 波が前頭部正中線に出現することが明らかになり、交互に振動変化する2個のダイポールの存在が得られ⁹⁾、Fm θ 律動の起源が初めて示唆された。

3.4 超音波聴覚研究に対するMEG計測の適用

従来、超音波は人間には知覚できないと考えられていたが、われわれが共同で進めてきた最近のMEG研究から、超音波が骨導経路で知覚できることが明らかになってきた。実験は正常聴覚者と平均聴力レベルが両側100dB以上の最重度難聴者について行った。この結果、最重度難聴者の半数以上で超音波が知覚された。このうちの数人は言語音によって変調された超音波を媒体として伝えられた単語が弁別できた。

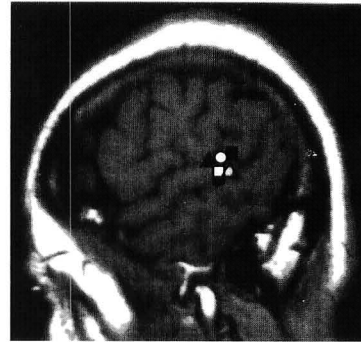
次に正常聴力者と数名の最重度難聴者によって全頭型脳磁計を用いた超音波実験から得られたN1mとmismatch magnetic fields (MMF)の電流ダイポールは聴覚野付近に推定された。最重度難聴者についてもア/と/イ/とで変調された超音波によって聴覚野付近にMMFが推定されたことから、聴覚野がア/と/イ/の相違の検出に関与して

聴力正常者に対する気導音、
超音波、変調された超音波の
応答部位



- 気導音 1 kHz
- 気導音 2 kHz
- ▲ 40 kHz 超音波
- 40 kHz 超音波に1 kHz変調音
- 40 kHz 超音波に2 kHz変調音

超音波刺激に対する
N1m、MMFの信号源推定
(最重要度難聴者)



- /ア/で変調された40 kHz 超音波のN1m
- /イ/で変調された40 kHz 超音波のN1m
- /ア/で変調された40 kHz 超音波のMMF
- /イ/で変調された40 kHz 超音波のMMF
- △ 24 kHz の N1m
- ▲ 40 kHz の N1m

図6 MEG 超音波聴覚実験による音の識別応答。

いることが示された。以上のような MEG 実験から、図6に示すように特に最重度難聴者において超音波で変調された言語音の応答が聴覚野に検出され、超音波刺激が聴覚として知覚していることが証明された¹⁰⁾。これらの実験結果は超音波聴覚が最重度難聴者用のコミュニケーション手段として、将来、利用可能であることを示唆するものである。

4. 「脳」の MEG 非侵襲計測：今後の課題

以上のような脳研究における MEG 計測の特徴から、特に、「MEG の時間分解能のよさ」を生かした研究が求められている。このために、今後の MEG 研究では時間の同期性をもっと高める実験方法が必要になる。例えば、栗城¹¹⁾は「脳磁気科学への招待」の中で、長潜時の MEG 反応や、内因性の反応のように同期性を確保することが困難な課題に対する MEG 研究において、同期性を高める手法のひとつとして、被験者にあえてボタン押し判断をさせることによって、運動応答の直前の判断過程を MEG の時間分解能のよさを生かして計測する方法の提案を行っている。また、個人データのばらつきと平均データの関連については PET や fMRI で用いられているような Z-score や、t-value のマッピングのような統計的評価手法を、MEG 研究においても今後開発していく必要性を強調している。

われわれは今後の MEG 研究において、これまで当所で蓄積してきた脳波の計測技術や解析技術を統合して用いることや、脳磁計装置の種類の違いによる計測結果の検討、実験手法の違いによる結果の比較・分析、MEG 計測と fMRI などとの比較が行えるような共通の実験タスクの開発などを推進していきたいと考えている。

文 献

- 1) 外池光雄：“脳の中の電流ダイポール—誘発脳磁波の測定—”，静電気学会誌，17 (1993) 2-7.
- 2) 原 宏，栗城真也：脳磁気科学—SQUID 計測と医学応用—（オーム社，東京，1997）.
- 3) 岩木 直，外池光雄，山口雅彦，浜田隆史：“注意が視聴覚情報処理に及ぼす影響の MEG による評価”，脳磁場計測によるヒト脳機能の解析，岡崎国立共同研究機構生理学研究所第2回脳磁図研究会抄録集 (1998) p. 36.
- 4) S. Iwaki, S. Ueno and T. Imada: “Source current estimation of brain magnetic field evoked by mental rotation task using minimum-norm method with MUSIC prescanning,” *Proceedings of 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* (1998) 2197-2200.
- 5) 外池光雄，嘉悦 勲：“122 チャンネル全頭型脳磁計を用いた嗅覚事象関連脳磁界計測”，日本生体磁気学会論文誌，8, No. 2 (1995) 14-21.
- 6) M. Tonoike, A. Maeda, H. Kawai and I. Kaetsu: “Measurement of olfactory event-related magnetic fields evoked by odorant pulses synchronized with respirations,” *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 47, Suppl. (1996) 143-150.

- 7) M. Tonoike, M. Yamaguchi, I. Kaetsu, H. Kida, R. Seo and I. Koizuka: "Ipsilateral dominance of human olfactory activated centers estimated from event-related magnetic fields measured by 122-channel whole-head neuromagnetometer using odorant stimuli synchronized with respirations," *Olfaction and Taste XII*, Ann. N. Y. Acad. Sci. **855** (1999) 579-590.
- 8) M. Tonoike, M. Yamaguchi, Y. Matsumoto, I. Kaetsu, R. Seo, I. Koizuka and H. Kida: "Odorant perception and recognition indicated by olfactory evoked potentials and event-related magnetic fields in humans," *Recent Advances in Human Neurophysiology*, eds. I. Hashimoto and R. Kakigi (Elsevier Sciences Publishers BV, Netherland, 1998) pp. 835-843.
- 9) H. Asada, Y. Fukuda, M. Tonoike, M. Yamaguchi, S. Tsunoda and T. Ichihara: "Source localizations of frontal midline theta rhythms associated with concentration of attention," *Recent Advances in Human Neurophysiology*, eds. I. Hashimoto and R. Kakigi (Elsevier Sciences Publishers BV, Netherland, 1998) pp. 644-647.
- 10) H. Hosoi, S. Imaizumi, T. Sakaguchi, M. Tonoike and K. Murata: "Activation of the auditory cortex by ultrasound," *Lancet*, **351** (1998) 496-497.
- 11) 栗城真也: "脳磁気科学への招待", 日本生体磁気学会誌, **11**, No. 1 (1998) 6-7.

(2000年3月13日受理)