

# ヒト脳における視覚情報伝達機構解明のための 非侵襲時間分解光撮像技術の開発

## Development of Time Resolved Optical Imaging Techniques for Research into Human Visual Function

○精山明敏<sup>1,2</sup>, 佐瀬一郎<sup>2</sup>, 江田英雄<sup>2</sup>, 柳田敏雄<sup>1,2</sup>

○Akitoshi SEIYAMA, Ichiro SASE, Hideo EDA, Toshio YANAGIDA

<sup>1</sup>大阪大学大学院医学系研究科, <sup>2</sup>通信総合研究所関西先端研究センター

<sup>1</sup>Osaka University Graduate School of Medicine, <sup>2</sup>Kansai Advanced Research Center, Communications Research Laboratory

The near-infrared optical imaging technique (NIOI) is expected to be a new modality of noninvasive diagnostics for human brain function and dysfunction, because it provides images of changes in hemodynamics, and possibly images of neuronal activity, associated with local brain activation. In contrast, further, to the bulky noninvasive diagnostic instruments like magnetic resonance imaging (MRI), magnetoencephalography (MEG), and positron emission tomography (PET), NIOI offers a portable and economical noninvasive diagnostic instrument like an ultrasound imaging system. In the present study, we aimed to develop a new NIOI system to apply to investigations of integral brain function. Here, we report on the construction of optical imaging systems and their application to animal experimental models and the human visual system.

### 1. 研究目的

現在の脳機能計測装置(fMRI, MEG, PET)は大がかりな設備施設が必要であり, その保守費とランニングコストは膨大なものになる。また, 計測時の身体拘束性が高く, 実際の生活におけるヒトの脳活動の変化などは計測できない。本研究はこの問題点を克服するため, 光による計測装置を開発し, 脳機能計測装置の小型化, 低コスト化, 測定の簡易化を目的とするものである。また, 光の持つ多次元情報(時間・波長・吸収・散乱など)を3次元空間に展開して解析する新しい技術を採用することによって, 情報の細分化と統合という脳の本質的機能を検討することが可能になると考えられる。光測定装置は特殊な設備施設を必要としないために現在のような「特定の機関及び技術者による限定された脳機能測定」という概念を取り除くこととなり, 日常的な診断やリハビリの現場へ, さらにはヒトの意識や注意の補助などを目的とした計測装置へと新しい道を開くことが期待される。

### 2. 近赤外光イメージング装置(NIOI)の開発とヒト視覚野への応用

図1に, 光吸収型の脳機能光計測装置(OPTIMA)とそれを用いた実験風景を示した。装置は, 光源(3波長の近赤外半導体レーザー: 780 nm, 805 nm, 830 nm), 導光路(多成分ガラスファイバー: 直径2 mm), 受光器(光電子増倍管), 制御部, 表示部より構成される。試作装置は身体の異なる6カ所での測定(時間分

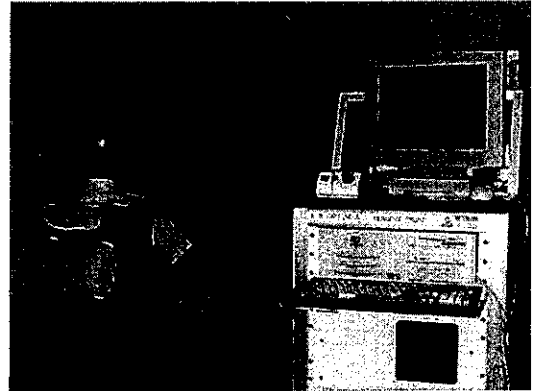


図1 近赤外光イメージング装置と実験風景  
Fig. 1 Near-Infrared Optical Imaging System and its application to the human subject.

解能: 25msec)と, ある特定の領域の二次元マッピング(時間分解能: 100 msec)が可能のように, 光源, 照射側光ファイバー, 受光側光ファイバーおよび受光器を1セットとし計6セットから構成されている。6本の受光側ファイバーと6本の照射側ファイバーを所定の配置に並べて二次元の画像を得ることができる[1]。

本装置を用いて, 脳の局所的な活動の変化にともなう血行動態の変化を測定することができるようになった。図2に本装置と機能的MRI(fMRI)の測定結果を示す。

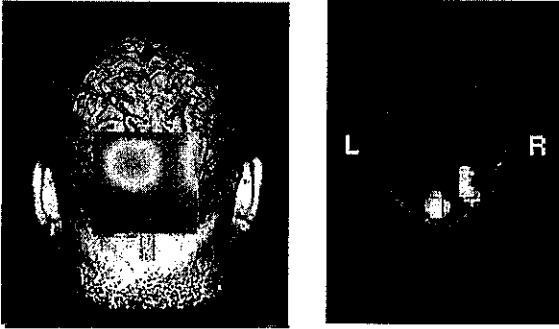


図2 OPTIMA (左) と fMRI (右) による検出されたヒト視覚野の活動部位の比較

Fig.2 Comparison of stimulus-induced activation area obtained with OPTIMA(left) and fMRI(right).

実験は被験者に一定の周波数のチェッカボードを提示し、後頭部の賦活化された部位を OPTIMA と fMRI の同時測定によって検出した。NIOI も fMRI も脳活動の変化にともなう血行動態の変化を反映することが知られている。図2の結果は、視覚機能の実験では NIOI による検出部位と fMRI による検出部位が良く対応していることを示している。一方、体性感覚機能の実験では fMRI による脳活動の検出はしばしば困難であることが報告されている (Sensory Motor Paradox) [2]。OPTIMA を用いて検証した結果、fMRI では脳が活動していても信号変化が生じない条件が存在し (BOLD-silent activation), NIOI ではこの活動を捉えられることが判明した [3]。

以上の結果は我々の OPTIMA がヒト脳機能計測に有効であることを示している。また、図1からもわかるように、本装置は小型の冷蔵庫程度の大きさで、ベッドサイドへの移動や、リハビリの現場への搬入や使用が容易におこなえる利点がある。

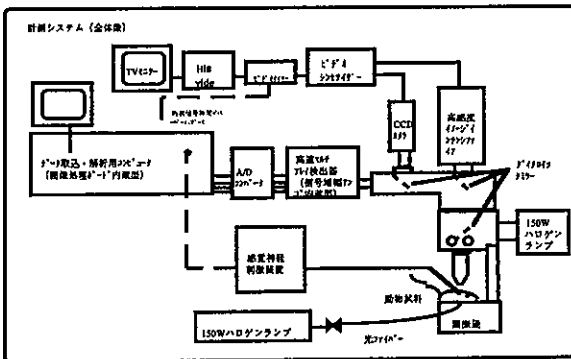


図3 動物実験用脳機能計測システム  
Fig.3 Block diagram for animal experiments.

### 3. 動物実験による非侵襲脳機能計測法の検証

先にも述べたように、NIOI および fMRI は神経活動 (一次信号) を直接測定しているのではなく、神経活の変化にともなう血行動態の変化 (二次信号) を測定している。このため実際に一次信号が生じる時間および領域と、二次信号のそれとを検証する必要がある。本研究では、動物において比較的よく脳の機能地図や構造が調べられているラットを用いて実験をおこなった。図3には今回我々が構築した動物実験用の計測システムを示した。

麻酔下のラットを用い、末梢神経刺激時の右体性感覚領野を含む広範な皮質領域 (5mm x 5mm) の膜電位変化および酸素分布の光計測を行った結果、以下の知見を得た (図4 参照)。

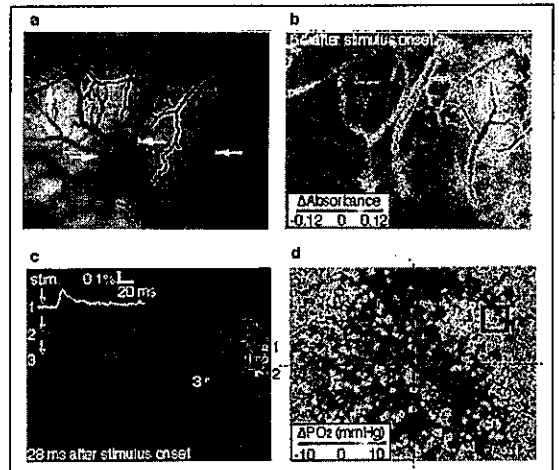


図4 動物実験による一次信号と二次信号の時間・空間的相関

a : 脳表の CCD 画像, b : 光波長 577 nm の吸光度変化 (酸素化ヘモグロビンを反映), c : 蛍光計測による膜電位変化, d : 燐光計測による酸素分布

Fig.4 Spatiotemporal relationship between 1<sup>st</sup> signal and 2<sup>nd</sup> signal in rat somatosensory cortex. a: a CCD image, b: change in absorption image at 577 nm, c: change in membrane potential, d: change in oxygen distribution.

①皮質の膜電位変化は、末梢 (脛骨) 神経刺激後、20 ミリ秒以内に後肢体性感覚野のみに限定して発生することが分かった。一方、②組織内酸素分圧の測定では、5 秒前後で後肢体性感覚野を含む広範な領域で、組織酸素分圧 (pO<sub>2</sub>) の上昇を認めた (後肢体性感覚野ではコントロール値の 20%

増加, その他の領域は~10%)。

本実験結果は, 脳機能賦活時の血流調節が, これまでに考えられているような, tight coupling ではなく, loose coupling であることを示唆している [4]。本結果は fMRI や NIOI のデータを解釈する上でも重要な知見となると考える。

#### 4. 高時間分解光撮像装置の試作と応用

さらに, 光を用いて生体計測を行う場合に重要となる光伝播の解析及び非侵襲応用を検討するために, パルス発振レーザと時間分解カメラを組み合わせたシステムを構築した (図 5)。同システムでは, 2 波長での生体計測を目的として 2 台の Ti-sapphire (760nm, 830nm, 80MHz) を光源とし, 光ファイバーを介しての試料へパルス光照射を可能とした。さらに光ファイバとレーザの間には光ファイバスイッチャーを導入し, コンピュータ制御により高速に照射位置を切り替えることを可能とした。試料からの光は, 光ファイバー (もしくはレンズ系) により集められ時間分解カメラの受光部へ投影される。レーザからカメラまでの一連のシステムは全て一つのコンピュータで制御され, 特定の時間のみ画像が指定した組み合わせにて撮影可能となる。

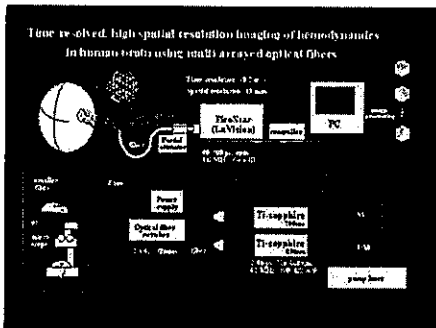


図 5 時間分解光計測システムの全体像  
Fig.5 Time-resolved optical imaging system

実際に作成したシステムでは, 光の照射及び受光をレンズ光学系により構成したため完全非接触型のシステムを構成することに成功した。

- ①パルス照射による擬似生体試料の撮像試験  
時間分解システムは従来の点検出ではなく 2 次

元のカメラを利用した装置であるため観察対象の位置情報を一括に取り込むことが可能である。

図 6 は視野内の一点に光を照射し, その近傍において散乱体内を透過しつつ反射されてカメラへ戻った光の強度を時間軸に対してプロットしたものである。各位置における時間パルスはピーク値が一定となるように規格化されている。直感的にも理解できるが, 検出点が光の照射位置から距離が離れるに従い反射光のピーク位置は遅くなっている。また, 測定されるパルスの幅も広がり, 広い空間 (様々な光路) を伝播してきた光であることが理解される。このパルスの時間プロットは, 散乱対照の光学特性から得られるパルス形状 (理論値) によく一致している。さらに, 比較的遠方 (30-40mm) に離れてもパルス信号を得ることができることが確認され脳表程度 (20-30mm) の深さからの信号検出と解析の可能性が示された。

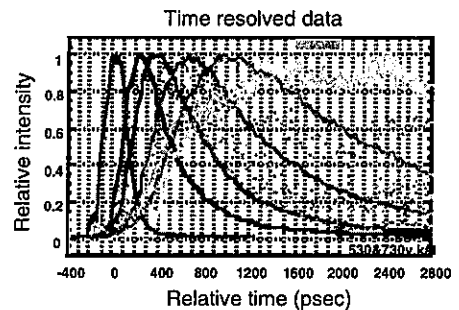


図 6 パルス光の時間分解プロット  
Fig.6 Light propagation visualized with Time-resolved system

- ②完全非接触型送・受光による撮像

図 7 は, 光ファイバーにより行っていた試料への送・受光を非接触型へと改良するために作成した光学部分である。対物レンズには  $f=150\text{mm}$  で直径が 150mm の特別なレンズを使い, 大きな開口数を取ることでできる設計とした。さらにレーザ照射には球レンズを用いて各光ファイバーに対して光量や時間遅れの補正を調整することが可能な構造とした。

図 8 は従来型の「光ファイバー送受光型の装置」と「完全非接触型の撮像装置」での吸収体の像を比較したものである。像からも明らか

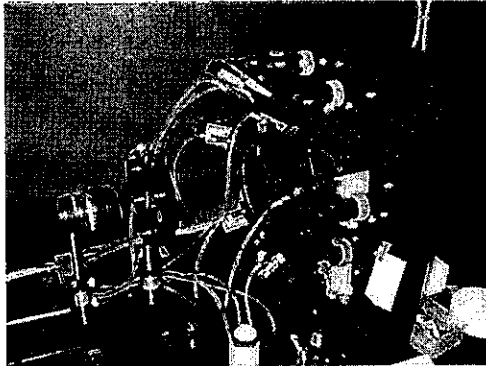


図7 完全非接触型の対物部分  
Fig. 7 Non-contact objective optics

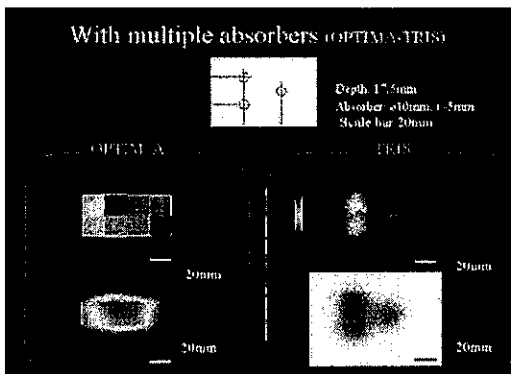


図8 時間分解型とファイバー型(OPTIMA)との空間分解能の比較

Fig.8 Comparison of spatial resolution between Time-Resolved Imaging System and OPTIMA.

に完全非接触型で撮像したものの方がより正確に吸収体の位置を反映しており、それぞれの吸収体像が分離されていることが分かる。さらに重要な点はこのような時間分解型のカメラで撮影した像では吸収体の位置が直接、その位置での光量の変化という形であらわれることとなり、光ファイバー送受光型での撮像のときのような画像の再構成やピクセル間の補間などを行う必要がなくなることが分かった。このように空間座標における再計算が不要になることは、いままで脳機能計測に於いて f-MRI の追試的な立場であった光計測が BOLD-silent 活動などを元に独自の活動の存在を提示する上で非常に重要な技術となると考えている。

## 5. 今後の課題と展望

脳内における情報の時間・空間変化の実時間観察が可能となることは、現在までの長期に渡り進められ細分化されてきた視覚関連部位のマッピング情報がどのように統合されるのか、という脳の本質に関わる情報を提供することとなる。さらには、本計測装置と心理実験と合わせることで統合された情報がどの時点でヒトの意識に上がるのか、意識に上がる情報と上がらない情報は脳のどの部位の活性差によるものなのか、視覚情報の重み付けはどの段階でなされるのか等の多くの実験がリアルタイムで可能となる。今後本装置をさらに広くヒト脳機能解明に応用することにより、ヒトの情動・注意・意識などより高次機能の解明を目的とした実験へと発展させたい。また、このような研究から得られる基礎研究としての脳機構の理解はそのまま臨床医療・リハビリへの情報として役立つものとする。さらに柔軟な測定条件に対応する装置の開発は、装置自身がデータ収集に重要な役割を果たすだけでなく、医療・リハビリ現場に欠かせない柔軟な測定を可能とするものとなる。装置の一般普及を目的としたコンパクト化・操作の簡略化等も今後の課題となると考えられる。

## 参考文献

- [1] I. Sase, H. Eda, A. Seiyama, H.C. Tanabe, A. Takatsuki and T. Yanagida, Multi-channel optical mapping: Investigation of depth information, Proc. SPIE 4250: 29-36 (2001).
- [2] E. Paulesu, R.S.J. Frackowiak and G. Bottini, Maps of Somatosensory Systems, in Human Brain Function (Academic Press), pp. 183-242 (1997).
- [3] A. Seiyama, I. Sase, J. Seki, H. Eda, H.C. Tanabe, A. Takatsuki, T. Imaruoka, S. Miyauchi and T. Yanagida, Physiological assessment of the BOLD-fMRI signal using a near-infrared optical imaging technique (2002 投稿中)
- [4] H. Fujisaki, A. Seiyama, I. Sase, Y. Ooi, J. Seki, Actively regulated loose neurovascular coupling during brain activation (2002 投稿中)