

て臨床例の病態生理を追求することの意義について述べました。

謝 辞

症例解析にあたり、ご協力いただいた福井律子先生（現

御所病院神経内科）、重藤寛史先生（九州大学脳研神経内科）、大石文芽先生（九州大学脳研神経内科）、森岡隆人先生（九州大学脳研脳外科）、山本智矢先生（現九州医療センター耳鼻科）、權藤健二郎先生（現福岡市立こども病院小児科）に深謝いたします。

文 献

- 1) 飛松省三：脳波を楽しく読むためのミニガイド (1). 臨床脳波 46 : 665-673, 2004.
- 2) 飛松省三：脳波を楽しく読むためのミニガイド (2). 臨床脳波 46 : 731-742, 2004.
- 3) 飛松省三：脳波を楽しく読むためのミニガイド (3). 臨床脳波 46 : 807-820, 2004.
- 4) 飛松省三：早わかり誘発電位 (1) - 誘発電位の基礎一. 臨床脳波 47 : 573-583, 2005.
- 5) 飛松省三：早わかり誘発電位 (2) - 視覚誘発電位と聴覚脳幹誘発電位一. 臨床脳波 47 : 638-648, 2005.
- 6) 飛松省三：早わかり誘発電位 (3) - 体性感覚誘発電位と運動誘発電位一. 臨床脳波 47 : 717-726, 2005.
- 7) 前川敏彦, 飛松省三：早わかり誘発電位 (4) - 事象関連電位とミスマッチ陰性電位一. 臨床脳波 47 : 775-787, 2005.
- 8) 島村宗夫, 柴崎 浩 (編)：臨床神経生理学—最近の検査法と臨床応用—真興交易医書出版部, 1991年.
- 9) 柳澤信夫, 柴崎 浩：神経生理を学ぶ人のために, 第2版, 医学書院, 1997.
- 10) 黒岩義之, 園生雅弘 (編)：臨床誘発電位ハンドブック. 中外医学社, 1998年.
- 11) 黒川智美, 吉良潤一, 飛松省三：電気生理学的診断法. 日本臨牀 (特集: 多発性硬化症) 61 : 1347-1354, 2003.
- 12) Shibasaki H : Electrophysiological studies of myoclonus. Muscle Nerve, 23 : 321-335, 2000.
- 13) 柴崎 浩：長ループ反射と体性感覚誘発電位. 神経進歩 32 : 45-57, 1988.
- 14) Cruccu G, Deuschl G : The clinical use of brainstem reflexes and hand-muscle reflexes. Clin Neurophysiol 111 : 371-387, 2000.
- 15) Tobimatsu S : Visual evoked magnetic fields and magnetic stimulation of visual cortex. In : Celesia GG (ed), Disorders of Visual Processing, Handbook of Clinical Neurophysiology, Vol. 5, pp143-166, Elsevier, 2005.
- 16) 飛松省三, 福井律子, 田平 武, ほか : Sialidosis (dysmorphic type) の一例 : 自律神経機能および大脳電気生理学的研究. 臨床神経 23 : 757-763, 1983.
- 17) Tobimatsu S, Fukui R, Shibasaki H et al : Electrophysiological studies of myoclonus in sialidosis type 2. Electroenceph clin Neurophysiol 60 : 16-22, 1985.
- 18) Shibasaki H, Yamashita Y, Neshige R et al : Pathogenesis of giant somatosensory evoked potentials in progressive myoclonic epilepsy. Brain 108 : 225-240, 1985.
- 19) Tobimatsu S, Fukui R, Kato M et al : Multimodality evoked potentials in patients and carriers with adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. Electroenceph clin Neurophysiol 62 : 18-24, 1985.
- 20) Goto I, Kobayashi T, Antoku Y et al : Adrenoleukodystrophy and variants. Clinical, neurophysiological and biochemical studies in patients and family members. J Neurol Sci 72 : 103-112, 1986.
- 21) Shigeto H, Tobimatsu S, Morioka T et al : Jerk-locked back averaging and dipole source localization of magnetoencephalographic transients in a patient with epilepsy partialis continua. Electroenceph clin Neurophysiol 103 : 440-444, 1997.
- 22) Oishi A, Tobimatsu S, Ochi H et al : Paradoxical lateralization of parasagittal spikes revealed by back averaging of EEG and MEG in a case with epilepsy partialis continua. J Neurol Sci 193 : 151-155, 2002.
- 23) 大石文芽, 越智博文, 飛松省三, ほか : 脳磁図で棘波の奇異性分布を証明し得た持続部分てんかんの1例. 臨床脳波 44 : 59-64, 2002.
- 24) Gondo K, Kira R, Tokunaga Y et al : Reorganization of the primary somatosensory area in epilepsy associated with focal cortical dysplasia. Dev Med Child Neurol 42 : 839-842, 2000.

臨床神経生理学への誘い

2. 視覚モダリティーを究める

Invitation to clinical neurophysiology (2)

Exploring the visual modality

飛松 省三

TOBIMATSU Shozo

特殊感覚のなかで視覚モダリティーを取りあげ、視覚情報処理に関する研究の進め方について1つの考え方を示しました。とくに視覚刺激の構成要素、刺激特性の検出法、視覚誘発電位と事象関連電位を用いた視覚機能の生理と病態検索について、最近の知見を交えながら解説しました。

KEY WORDS

視覚刺激 (visual stimuli)、視覚生理 (visual physiology)、視覚誘発電位 (VEP)、事象関連電位 (ERP)、病態生理 (pathophysiology)

はじめに

ヒトの感覚は、嗅覚、味覚、視覚、聴覚、体性感覚からなり、ほとんどの感覚情報は並列的に処理されています。たとえば、味覚では甘味、苦味、塩味、酸味、うま味の5つの基本味があります。舌の味蕾にある味覚細胞の化学受容体に食物中の味分子が作用すると、この刺激が受容体電位を生じ感覚神経のインパルスとなり、中枢へ信号として伝達されます。しかしながら、味覚はその種類によって感覚を伝えるシグナル伝達系が異なります。体性感覚も触圧覚、振動覚、温度覚、関節位置覚、痛覚などの末梢受容器は異なり、各々異なるシグナル伝達系があります。このように、一つの感覚モダリティーだけを取りあげても、受容器レベルから反応特性が異なるため、研究を進めて

行くのは、なかなか容易ではありません。1985年、アメリカ・シカゴに留学して以来、視覚系の生理に興味をもってきました。本稿では、視覚モダリティーに焦点を絞り、非侵襲的脳機能計測法によるヒトの視覚研究について私の考え方を述べます。

視覚刺激とその構成要素

パターン反転視覚誘発電位 (PR-VEP) でよく用いられる視覚刺激は格子縞模様 (checkerboard pattern) です。PR-VEPは、通常、単一の刺激条件下 (刺激視野、チェックサイズ、輝度、コントラストなどの刺激のパラメータを固定) で記録されます。しかし、網膜や視覚野のニューロンは空間、時間、波長の要素に対して反応選択性を示しますので¹⁾²⁾、視覚モダリティーを詳しく検討するには、視覚刺激のパラメータの定義をまず知っ

九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設臨床神経生理学教室 教授

Address/TOBIMATSU S: Dept. of Clinical Neurophysiology, Neurological Institute, Faculty of Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, FUKUOKA 812-8582

ておく必要があります³⁾。ここでは、話を単純化して格子縞模様の基本構成要素について述べ、それが自然界で見られるすべての視覚対象物に拡張できることを述べます。

1. 輝度 (luminance)

白の格子の輝度 (最大輝度, L_{max}) と黒の格子の輝度 (最小輝度, L_{min}) の平均輝度です。単位はカンデラ (cd; candela, 燭光) で、 L_{max} が 90cd/m^2 、 L_{min} が 10cd/m^2 なら輝度は 50cd/m^2 です。テレビ画面を使った場合の平均輝度は 60cd/m^2 くらいで、スライドプロジェクターを用いて半透明スクリーンにパターンを投射した場合はこれより明るくなります。

2. コントラスト (contrast)

コントラストは、隣接する白黒の格子の輝度の差で、 $\text{コントラスト} = (L_{max} - L_{min}) / (L_{max} + L_{min})$ で表されます。 L_{max} が 90cd/m^2 、 L_{min} が 10cd/m^2 ならコントラストは80%です。平均輝度を一定に保って、 L_{max} と L_{min} を調節すること

により、輝度によらないコントラスト伝達機能 (modulation transfer function) を検査することができます。

3. 格子縞の大きさ (check size)

格子の一辺の中をある距離で見たときの視角 (visual angle) で表します。単位は分 (min) で、114cmの距離で格子の中が10mmなら視角30分 (30') の大きさとなります。ところが、視覚生理の分野では、空間周波数 (spatial frequency, SF) という単位がよく使われます。周期的に繰り返される波形 (例えば脳波) は、どのような波形でも正弦波と余弦波、あるいはそのどちらか一方だけの波形に分析することができます。これをフーリエ解析 (Fourier analysis) といいます。脳波の場合は、 α 波などある特定の周波数帯域の波から構成されています。視覚刺激にもそれと似た基本となる構成要素があり、それを SF として表します。正弦波縦縞格子 (sinusoidal gratings) (図 1 A) は、コントラストが正弦波的に変調された模様で (図 1 B)、フーリエ解析をすると水平方向に 1

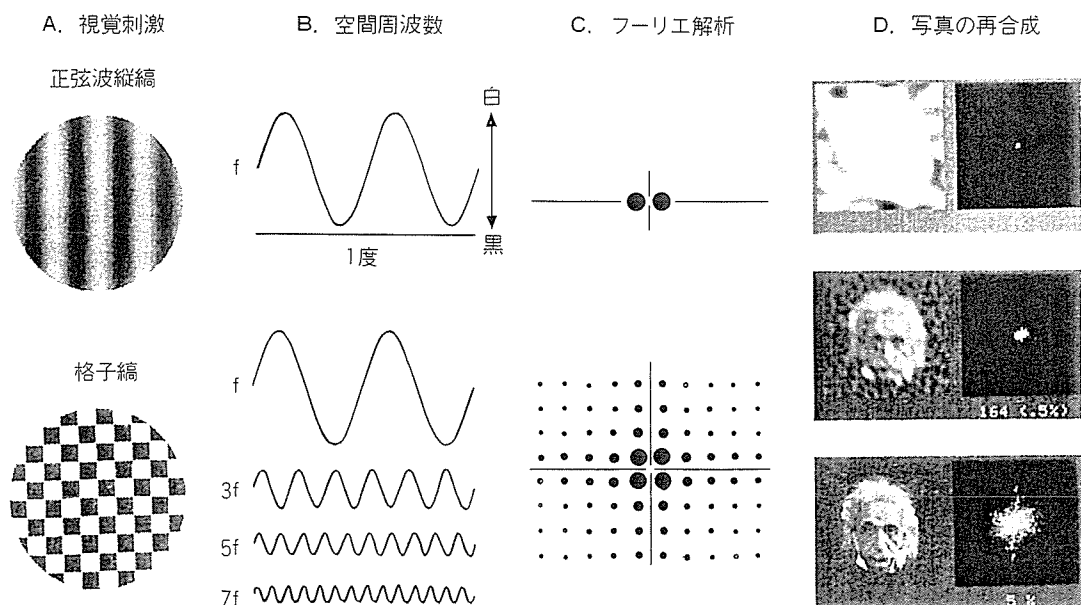


図1 図形の構成成分

正弦波縦縞格子は正弦波的に輝度変調されており (A上)、フーリエ解析すると基本空間周波数 (f) のみから成ります (B, C上)。格子縞 (A下) は f だけでなく $3f$, $5f$, $7f$ などの高空間周波数成分 (細かいパターン) を含みます (B, C下)。フーリエ解析により低空間周波数成分 (D上) に高空間周波数成分を付加してゆくと元画像の写真を合成できます (D下) (文献1より一部改変して引用)。

つの基本空間周波数 (fundamental frequency, f) より構成されます (図 1 C). SF は音で例えるなら純音であり, 1 度の視角の中に入る正弦波格子の数で表され (図 1 B), その単位は cpd (cycles/degree) です. たとえば, 視角 1 度の中に 4 個の正弦波格子があれば 4 cpd と表されます. SF が大きくなると図形は細かいパターンとなり, 小さくなると粗いパターンになります. 矩形波縦縞格子 (square-wave gratings) は水平方向に f とその 3 倍の $3f$, 5 倍の $5f$ などの奇数倍の SF 成分から成ります. 格子縞の場合は, 45 度の対角線方向に f , $3f$, $5f$ などの SF 成分から構成されます (図 1 A). 点が小さいほど格子縞に対する高 SF 成分の関与が減りますので, 格子縞の主なエネルギーは 45 度と 135 度の所に集中しているということを意味します. そのため, 格子縞の f を正弦波格子のそれに合わせるためには, 格子の対角線を使う必要があります. 格子縞の空間周波数は $f = 60 / 1.4w$ と表されます. ここで f は cpd で測定された値で, w は格子の一辺の巾を視角 (分) で表わしたものです. 写真も種々の SF から成り立っており, それらを合成することにより, 元の視覚刺激を再現できます (図 1 D). つまり, どのような視覚刺激であれ, フーリエ解析により構成する SF に分解できるわけです.

4. 刺激頻度 (stimulus rate)

白黒の格子模様が 1 往復する時間で, 反転頻度の半分です. つまり, 1 秒間に 2 回反転したら, 刺激頻度は 1 Hz となります. 視覚生理の分野では, 時間周波数 (temporal frequency, TF) と表現されます.

5. 色 (color)

網膜には桿体と錐体の 2 種類の視細胞があります³⁾. 桿体は, 暗所視 (夜間) に重要で明暗の識別しかできません. 一方, 錐体には赤 (長波長), 緑 (中波長), 青 (短波長) に対して感受性を有する 3 つの錐体があり, 明所視 (昼間) で働き, 色の認知に重要です. 赤, 青, 緑錐体の出力は網

膜神経節細胞 (視神経起始部), 視床の外側膝状体 (LGN) を経て一次視覚野 (V1) に入力されます. V1 では, 赤と青, 青と黄 (赤+緑) が拮抗的關係をもちます³⁾. つまり, V1 のあるニューロンに対して赤が興奮性に作用すると, 緑は逆に抑制的に働きます. コンピュータのディスプレイを使って, 色認知の実験をする場合には, 輝度を調整する必要があります. 一般に輝度は緑 > 赤 > 青の順で明るく (緑は青の約 10 倍), 輝度を調整しないと波長 (wavelength) の要素に輝度 (luminance) の要素が加わり, 純粹に色の認知実験をしているとは言えなくなります.

視覚路の情報処理

対象物の色, 形, 運動, 奥行きなどのカテゴリーに対応する視覚系の機能分化はすでに網膜レベルからみられ, 大細胞系 (magnocellular system, M) と小細胞系 (parvocellular system, P) により並列的に処理されています (図 2)²⁾⁻⁴⁾. サルでは, M 系は LGN の大細胞層を経由して V1 の 4C α 層に投射し, 頭頂連合野 (V5/MT) に至る背側視覚路 (dorsal pathway) を構成します. M 系は粗い形態視, 運動視, 立体視に重要です.

一方, P 系は LGN の小細胞層を経由して V1 の 4C β 層に投射し, 下側頭連合野 (V4) に至る腹側視覚路 (ventral pathway) を構成します. P 系は細かい形態視と色認知を司ります. このような並列視覚路はヒトでも存在します. Livingstone と Hubel²⁾ は, 赤と緑のように対比の強い色で描いた図形でも等輝度にして明暗の差をなくすと, ヒトでも運動視や立体視が消失することを指摘しました. これは M 系がコントラストのある白黒の刺激によく反応するのに, 等輝度の色刺激には反応しないためです. また, ポジトロン CT による脳血流の測定でも色覚, 動きが並列的に処理されていることが証明されています⁴⁾. さらに大脳局在病変により, 色覚や運動知覚の障害が乖離する場合があります³⁾⁴⁾. 両側後頭葉腹内側部の障害で大脳性色覚喪失が起こり, 両側後頭・側頭葉外

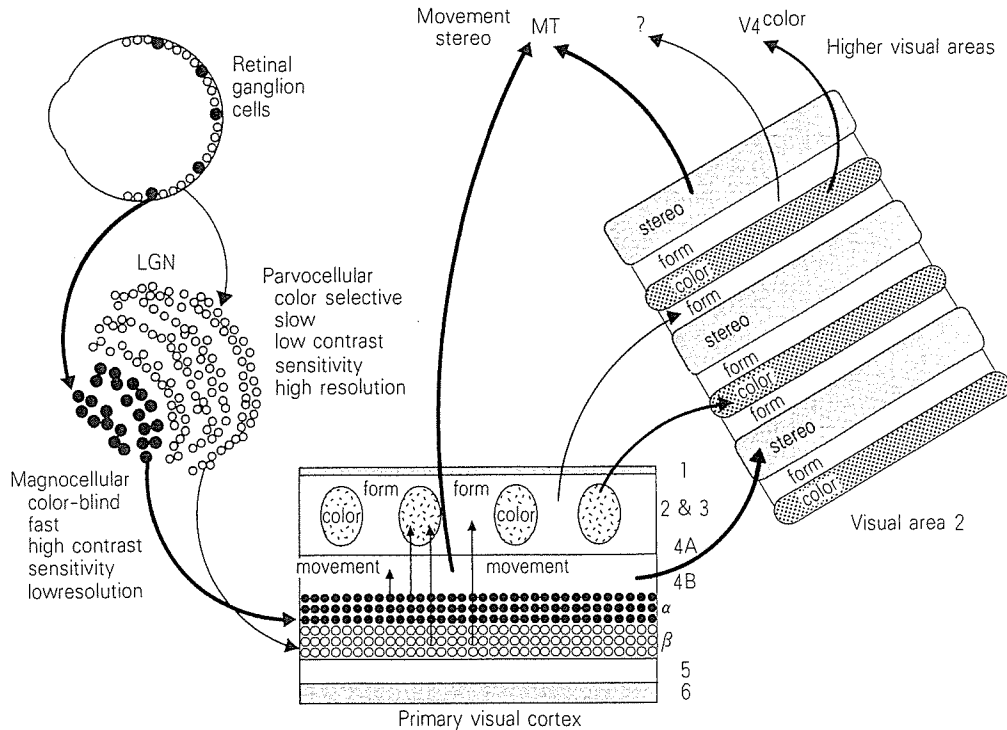


図2 並列視覚路の模式図

視覚情報は、大細胞系と小細胞系により並列処理されています。それぞれの情報は網膜、外側膝状体、1次視覚野を経て、高次視覚野に投射されます。(文献2より引用)。

側部の障害で大脳性運動視喪失が生じます。このような臨床例があることはヒトの並列的情報処理の裏づけとなります。

1. 時間周波数特性 (temporal frequency function)

PR-VEPの正常波形は、TFにより2つに大別されます³⁾⁵⁾。Transient型VEP (T-VEP)は、視覚系が次の刺激に対して反応できる状態に回復するまで十分な時間間隔において刺激された場合(通常、刺激頻度が1 Hz以下)に誘発される波形です。T-VEPの正常波形は、陰性(N75)－陽性(P100)－陰性(N145)の3つの成分からなります(図3A)。N75の前に小さな陽性波(P60)が記録されることがあります。P100が最も安定して記録されるので、日常臨床ではP100の潜時や振幅を異常判定の指標としています。N75, P100, N145の生理学的特性は異なるので、発生源もそれぞれ異なります³⁾。

定常状態型VEPは、一定頻度以上(3.5Hz(7回反転/秒)以上)の反復刺激を行うと各刺激に対する反応が重なり合い一定の振幅と周波数を持つ正弦波形を呈するようになります(図3B)。刺激に対する脳の反応が定常状態に達したという意味でsteady-state VEP (S-VEP)と呼ばれます³⁾⁵⁾。S-VEPはT-VEP異なり、各頂点の潜時や振幅を測定せず、原波形をフーリエ分析して主成分の位相と振幅を測定します(図3B, C)。図3Bに示すように刺激頻度の2倍(反転頻度)の周波数成分(第二調和成分, second harmonic response (2F))が主成分となります。この2Fの振幅と位相が分析の対象となります。波形の個人差はT-VEPに比べると少ないですが、分析がやや複雑なので、臨床応用は盛んではありません。最近の研究では位相はtransient型の潜時と同じ生理学的意義を持つことや、試行ごとの変動が少ないことが明らかにされています(図3C)³⁾⁵⁾。また、小児でも簡便に記録でき、臨床応用可能であることが示さ

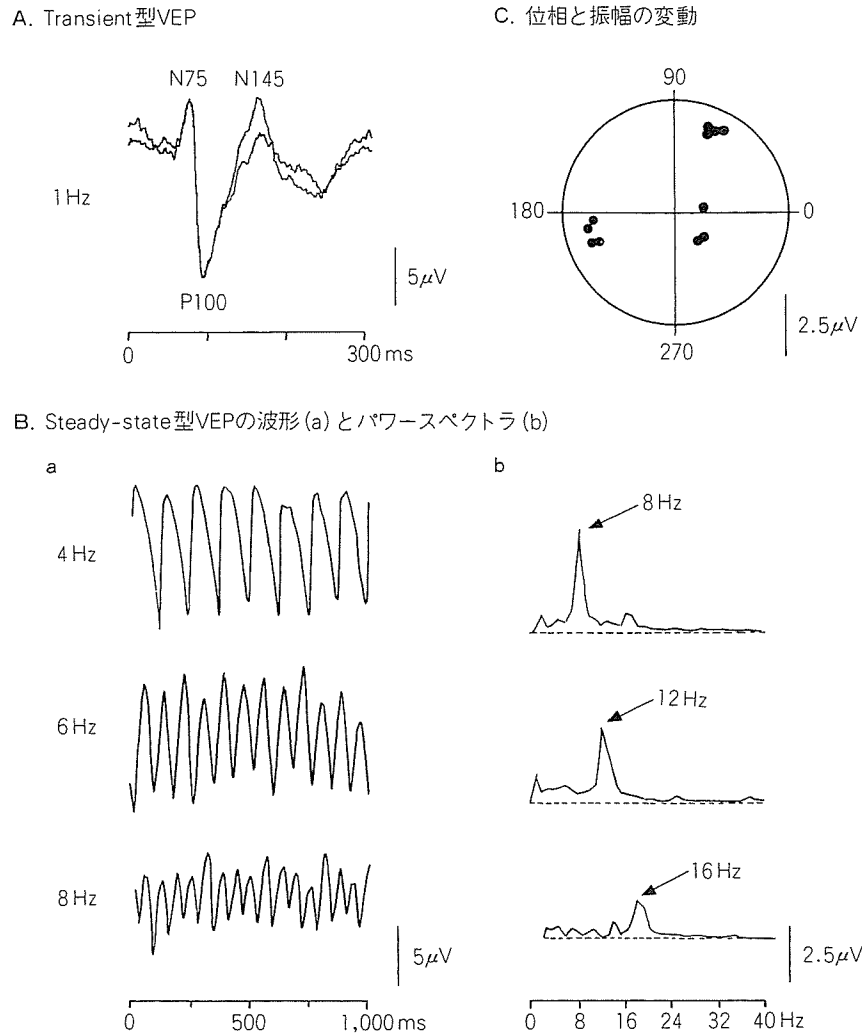


図3 Transient型と steady-state型 VEP の正常波形とその分析

Transient型は1 Hz程度の刺激頻度で記録されます(A). N75-P100-N145の振幅と潜時が解析の対象となります。一方, steady-state型では波形が融合し, 一定の周期をもつ正弦波形になります(B)。このため, フーリエ解析をしてその主な主成分(2F)のパワー値(振幅の2乗)と位相を計算します(a, b)。位相は同一個人や個体間でバラツキが少ないですが, 振幅は個体差があります。Cは同一個人において, 4, 6, 8 Hzでの試行の結果を円グラフ表示しています。同一個人では, 振幅も位相も変動が少ないことが分かります。

れています⁶⁾。

私達はアルツハイマー病(アセチルコリン低下)において, フラッシュ刺激によるVEPの時間周波数特性の変化を検討しました⁷⁾。5, 10, 15, 20, 30 Hzで刺激しS-VEPを記録し, 位相と振幅を正常対照群, 脳血管障害性痴呆群と比較しました。アルツハイマー病では, 15 Hz以上の高頻度刺激にて有意な反応性の低下を認めましたが, 脳血管障害性痴呆患者ではこの所見は認められませんでした。同様の時間周波数特性の異常はパー

キンソン病(ドパミン低下)でも報告されており³⁾, アセチルコリンやドパミンなどの神経伝達物質がVEPの時間周波数特性を変化させることは興味深い現象です。

2. 空間周波数特性 (spatial frequency function)

視覚刺激は種々のSFから構成されています(図1D)¹⁾。正弦波縦縞格子, 矩形波縦縞格子, 格子縞のfを変えることにより, PR-VEPがパター

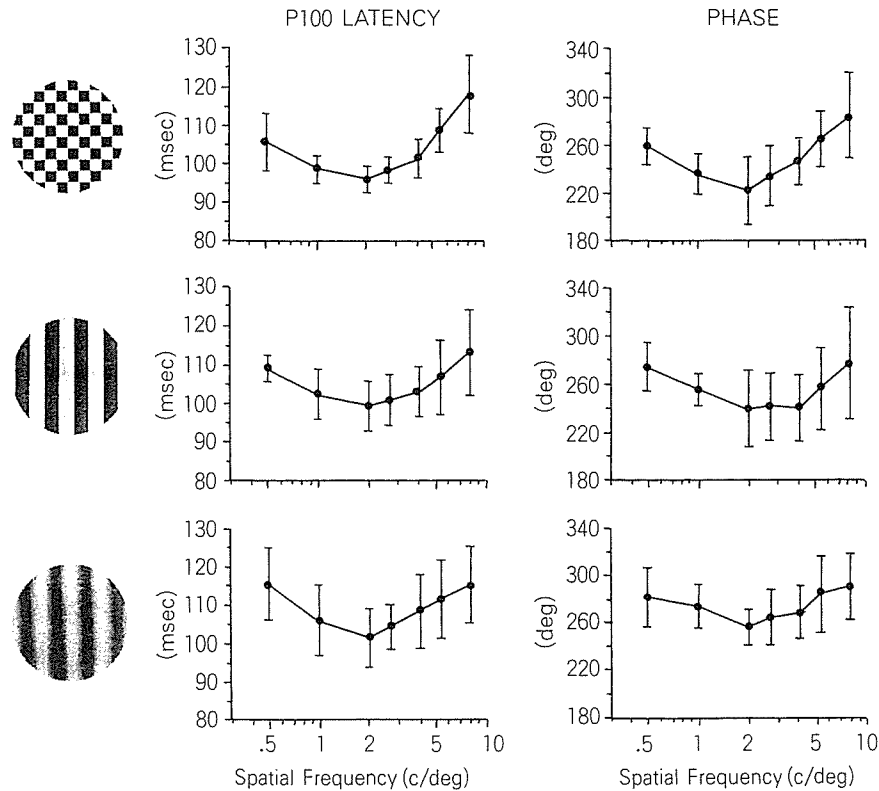


図4 基本空間周波数とP100潜時、位相の関係

基本空間周波数を0.5～8 cpdまで変え、transient型とsteady-state型のVEPを記録しました。どの視覚刺激を用いても2 cpdの基本空間周波数にピークを有するU字型の反応特性を認めます。(文献8より一部改変して引用)

ンのエッジを検出しているのか、それとも f を主に分析しているのかを調べることができます⁸⁾。

図4にその結果を示します。T-VEPもS-VEPも f が2 cpdのときにP100潜時あるいは位相が短くなることが示されました(反応選択性)。ヒトはパターンの基本構成要素 f を主に検出していることがVEPで分かったわけです。言い換えると、脳は瞬時に視覚刺激をフーリエ解析し、その f を自動的に検出していることになります。

ヒトでは、垂直方向や水平方向よりも斜め方向のものが見えにくい斜め効果(oblique effect)という心理学的事実があります。この現象をVEPで検討してみました⁹⁾。斜め方向の正弦波縦縞格子を見せた場合は、垂直方向や水平方向に比べて、低いSFの方へ反応選択性がシフトすることがわかりました。つまり、斜め方向になると視覚認知が低下し、より大きなパターンの方が認知

されやすくなることが示されました。

3. 色認知

色の認知は前述のようにP系で処理されています²⁾。M系をできるだけ刺激せずにP系だけを選択的に刺激するために、輝度差のない等輝度の赤-緑正弦波格子を刺激として用いました(図6参照)¹⁰⁾。動きの要素をなくすため、パターン反転刺激ではなく、200msパターンを呈示しました。赤/緑正弦波格子を提示すると、頂点潜時が平均120msの陰性波(N120)とそれに続く陽性波が記録され、空間周波数が2 cpdのとき、N120振幅は最大となりました。輝度刺激(白/黒パターン)と比較するとN95が記録されました。明らかな潜時差があること、白/黒刺激のコントラストを低くするとN95が記録し難くなることから、N120は輝度差(コントラスト)ではなく色情報

をより反映する電位と考えられます¹¹⁾¹²⁾。

4. 視覚刺激パラメータの重要性

RP-VEPの臨床応用を考えるうえで、視覚刺激のパラメータの影響を知る必要があります。私達は一つのパラメータだけを変化させて、視覚刺激がPR-VEPにどのような影響を及ぼすかを検討しました(図5)⁵⁾。チェックサイズの影響は、輝度を180cd/m²、コントラストを90%に固定して10~90分の8種類の格子縞を用いて検討しました。P100は30分の格子縞に対して最も潜時が短くなるU字型の特性を示しましたが、P100振幅には有意な変化はありませんでした。輝度の影響はチェックサイズ30分、コントラストを90%に固定して、輝度を11~180cd/m²まで6段階に変化させて検討しました。輝度が減少するとP100潜時は延長しますが、振幅は有意な影響を受けませんでした。P100潜時の延長は網膜照度の減少によると考えられており、輝度が1/10に減少すると潜時は10~15ms延長します。コントラストの影響は、チェックサイズ30分、輝度を57cd/m²に固定

して、コントラストを10~85%まで8段階変化させて検討しました。コントラストが35%以下では、P100潜時は延長するが、それ以上のコントラストではプラトーに達しほぼ一定になりました。一方、P100振幅はコントラストが増すにつれ直線的に増加しました。このように刺激のパラメータはPR-VEPに対し有意な影響を及ぼしますので、正常値の設定や臨床応用の際には十分留意する必要があります。

5. 多モダリティー視覚誘発電位 (multimodality VEP)

前述のように視覚野のニューロンは空間、時間、波長の要素に対して反応選択性を示し、これらの情報を処理する並列チャンネルがあると考えられています。したがって、ヒトの視覚チャンネルの機能を評価するには、単一の刺激条件下で記録されるPR-VEPでは不十分です。ヒトにはM系(運動視)とP系(色覚、形態視)があります。M系とP系の間では、生理学的特性が明らかに異なりますので、視覚刺激を工夫すれば、この2系を選択

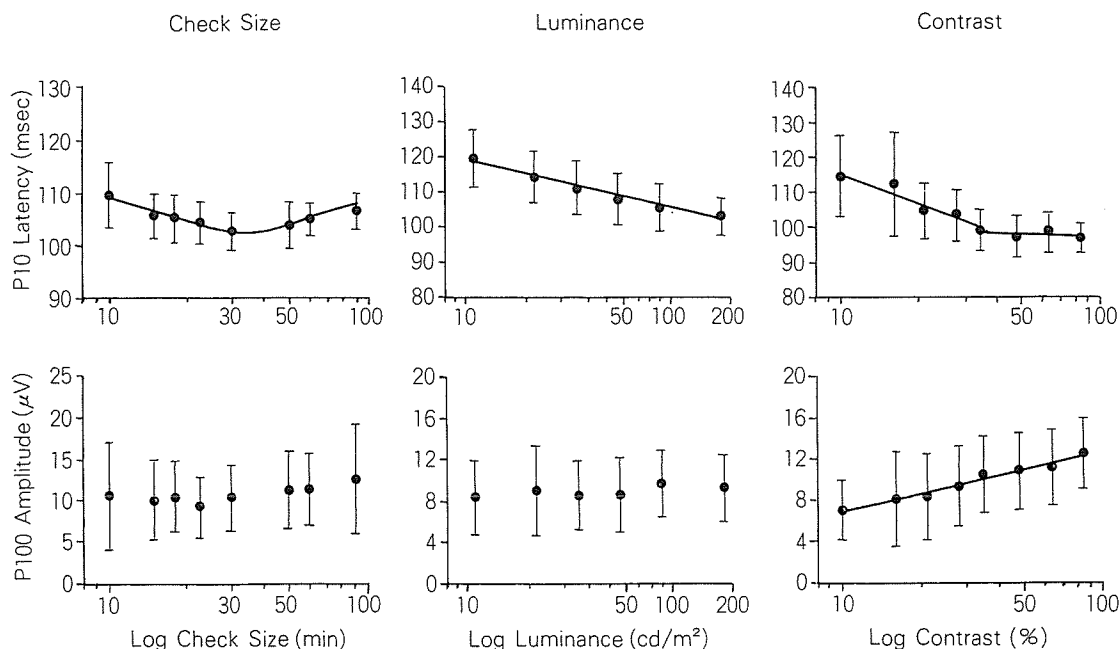


図5 P100に対する刺激パラメータの影響

チェックサイズ、輝度、コントラストはP100潜時や振幅に対して有意な影響を与えます(本文参照)。(文献5より一部改変して引用)

的に刺激できます^{10)~14)}。P系の反応を抽出するには輝度差のない等輝度色刺激や非常に細かいパターンを使えばよいわけです。一方、大細胞系の刺激には運動知覚を生じさせる刺激を用いればよいこととなります。そこで、等輝度の赤/緑正弦波格子、高コントラストの白/黒正弦波格子や仮現運動刺激 (apparent motion) を用いて、健常人において至適刺激条件を見い出しました¹⁰⁾。

このように視覚刺激を工夫することによりヒトの視覚チャンネルの機能を検査できる可能性が示されましたので、多種類の視覚刺激による多モダリティー視覚誘発電位 (multimodality VEP) の臨床応用を検討しました¹⁵⁾。5種類の視覚刺激を選び、それらの至適条件下でVEPを記録し、正常値を設定しました。すなわち、視角30分の格子縞、空間周波数2.0cpdの等輝度赤緑正弦波格子、空間周波数5.3cpdの白黒の輝度正弦波格子、仮現運動刺激を用いてT-VEPを記録しました。また、空間周波数2.0cpdの白黒の輝度正弦波格子を用いて刺激頻度4HzによるS-VEPも記録しました³⁾¹⁵⁾。正常波形を図6に示します。格子縞刺激ではP100、等輝度色刺激ではN120、輝度刺激ではN95、仮現運動刺激ではP120が記録されました。また、S-VEPの第2調和成分の位相は平均155.9度でした。そこで、多発性硬化症や視神経炎の患者10例(19眼)でmultimodality VEPを行いました¹⁵⁾。19眼中7眼にP100の異常を認めましたが、他の4つの視覚刺激を加えると15眼に異常を認めました。この異常の出現頻度は各刺激で一様ではなく、前述の並列処理系のチャンネルの潜在性病変を検出した可能性があるかと推測しました。Multimodality VEPにより通常のPR-VEPのみでは捉えられない病変を検索できますので、臨床的に有用と考えられます。

高次視覚機能

顔や運動に関して、心理物理学的には全体処理と細部処理 (global vs local, holistic vs featural) の重要性があげられています¹⁶⁾¹⁷⁾。これに対応す

る形で生理学的にはM系が全体処理、P系が細部処理を担当しています。つまり、M系は低空間周波数 (low spatial frequency, LSF) 領域、P系は高空間周波数 (high spatial frequency, HSF) 領域の情報を処理することで、顔や運動認知が脳内で行われています。

1. 顔と表情認知

顔認知に対するLSFとHSF成分の影響を明らかにする目的で、Photoshopにより顔にモザイク処理を施しました (図7上段)^{17)~19)}。モザイクレベルによりHSF成分が減少します。既知顔貌の見本として小泉首相、芸能人、スポーツ選手などの顔、未知顔貌の見本として卒業写真などから選び、各被検者において閾下 (subthreshold, 顔と認知できない)、閾値 (threshold, 顔とわかる)、閾上 (suprathreshold, 明らかに人物を特定できる) のレベルと親密度を決め、その条件下でVEPを記録しました。データは示しませんが、後頭部 (Oz) からN100、後側頭部 (T5, T6) からN170が記録されました。既知顔貌、未知顔貌ともにモザイクレベルが低下すると潜時は短縮し、振幅は大きくなりました。皮質-皮質伝導時間を表すN100-N170の頂点間潜時は、モザイクレベルの減少とともに短縮し、特に既知顔貌で著明でした。N170は顔特異的電位と考えられています²⁰⁾、HSF成分が顔認知には重要であることと、親密度が増すと脳内で促進現象が起こり、皮質-皮質伝導時間が短縮することが示されました¹⁸⁾。

さらに、HSF成分の重要性を探るために、顔の線画 (チャーノフの顔) を用いて研究しています^{17)~19)}。眉毛や唇の傾きをコンピュータで変更することにより、中立顔 (natural)、怒り (angry)、悲しみ (sad) の表情をもつ線画が簡単に作成できます (図7中段)。したがって、HSF成分が主の表情顔刺激が作成できます。ここでは、オドボール課題を用い、P300を被検者の覚醒度、注意度の指標としながら、受動的にチャーノフの顔を見せてERPを記録しました。N170反応はT5、T6でもっとも顕著でした (図8A上段)。物体に

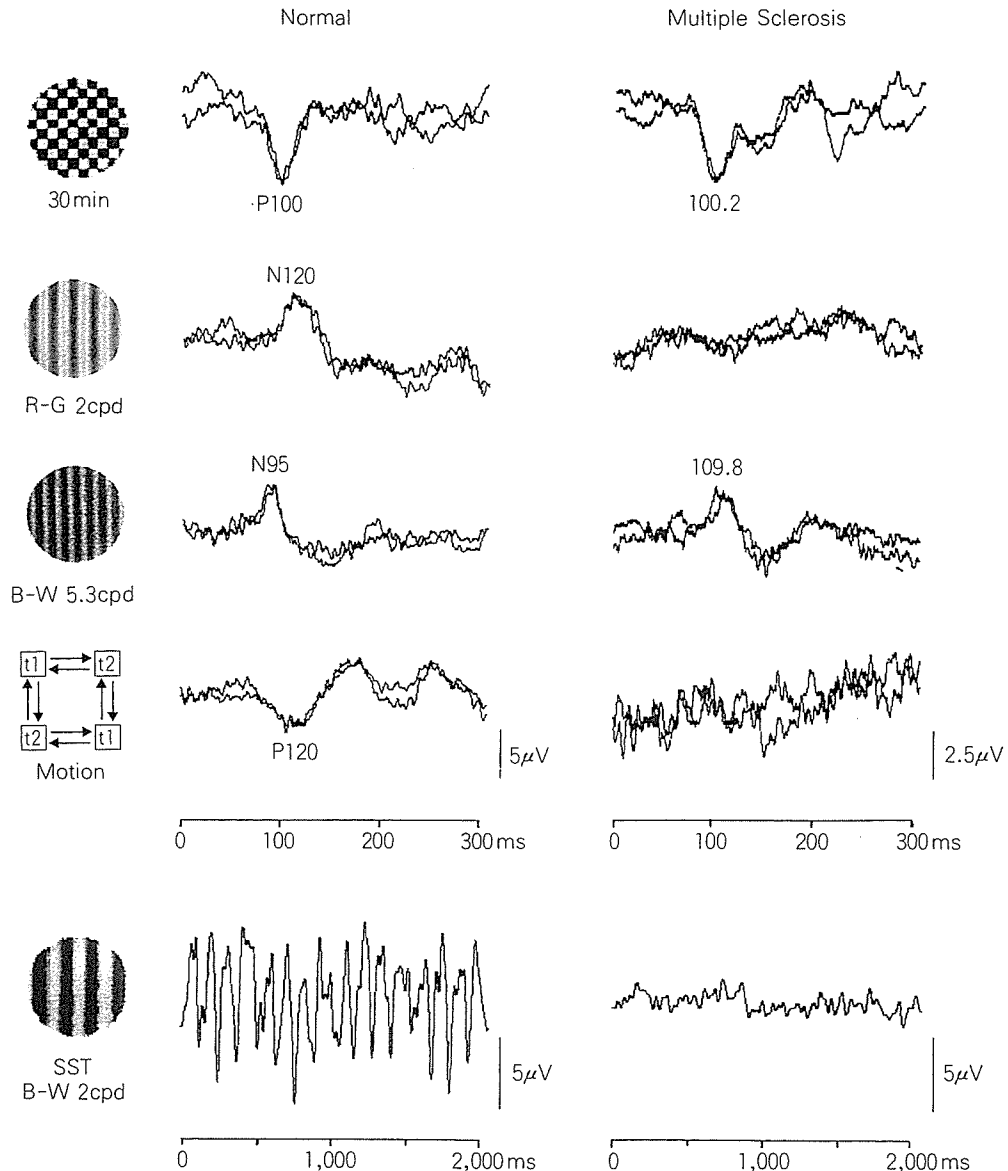


図6 多モダリティー視覚誘発電位

5種類の視覚刺激に対する正常被検者(左)と多発性硬化症患者(右)のVEP波形を示します。視角30分の格子縞(輝度180cd/m², コントラスト90%)を1Hzで反転させた記録(最上段), 空間周波数2.0cpdの等輝度赤緑正弦波格子(輝度16cd/m²)を200ms呈示して記録(2段目), 空間周波数5.3cpdの白黒の輝度正弦波格子(輝度16cd/m²)を200ms呈示して記録(3段目), 仮現運動刺激(時刻t1で仮想の正方形の対角線上に小さな□(視角60分で, 中心部からの距離が視角2度)を500ms呈示する。次に素早く反対の対角線上に□を500ms呈示する(t2)。これを繰り返すと上下方向あるいは水平方向に□が動くように見える)を用いてT-VEPを記録(4段目), 空間周波数2.0cpdの白黒の輝度正弦波格子(コントラスト90%)を4Hzで反転させて定常状態型も記録しました(最下段)。格子縞刺激ではP100(102.7±5.2ms), 等輝度色刺激ではN120(118.0±8.8ms), 輝度刺激ではN95(95.0±5.3ms), 仮現運動刺激ではP120(122.4±13.3ms)が記録されました。また, S-VEPの第2調和成分の位相は155.9±15.8度でした。多発性硬化症患者では, P100, N95は正常ですが, N120とP120は消失していました。定常状態型の反応も明らかに低下しています。(文献3より引用)略語:R-G:red-green, B-W:black-white, Motion:apparent motion, SST:steady-state

対してN170振幅は減少し, 潜時は有意に延長しました。N170は中立顔と表情のある顔では, とく

に差はありませんでしたが, 怒り顔では, 緩徐陰性成分(230~450msの区間)の出現を認めまし

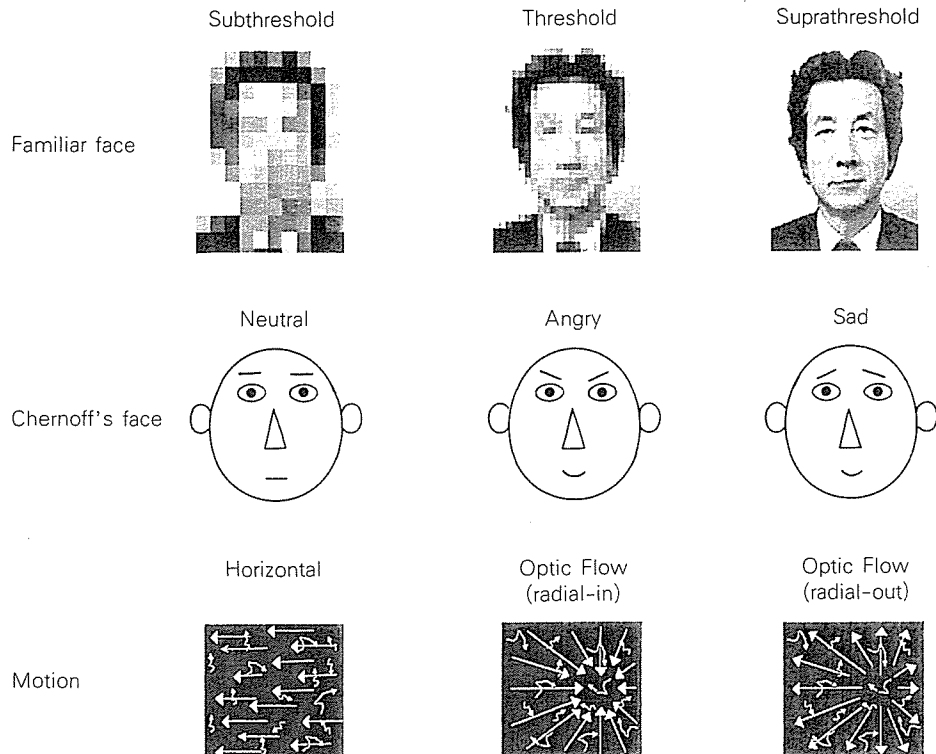


図7 顔刺激と動き刺激

Photoshop を用いて顔にモザイク処理を施すと高空間周波数成分が除去され、低空間周波数成分の顔ができます(上段)。モザイクレベルにより閾下(subthreshold, 顔と認知できない)、閾値(threshold, 顔とわかる)、閾上(suprathreshold, 明らかに人物を特定できる)を決められます。既知顔貌の見本として小泉首相の顔などを用いました。高空間周波数成分からなる顔の線画(チャーノフの顔)を表情認知に用いました(中段)。眉毛や唇の傾きをコンピュータで変えることにより、中立顔(natural)、怒り(angry)、悲しみ(sad)の表情をもつ線画が簡単に作成できます。運動視では、共同運動(coherent motion)を用いました(下段)。黒の背景画面に400個の白いドットを呈示します。そのうち、一定方向に共同運動するドットの数(%)を変えることにより、心理物理的閾値が決められます。水平方向(右ないし左)や放射状方向(optic flow)の動きを用いてVEPを記録しました。(文献19より引用)

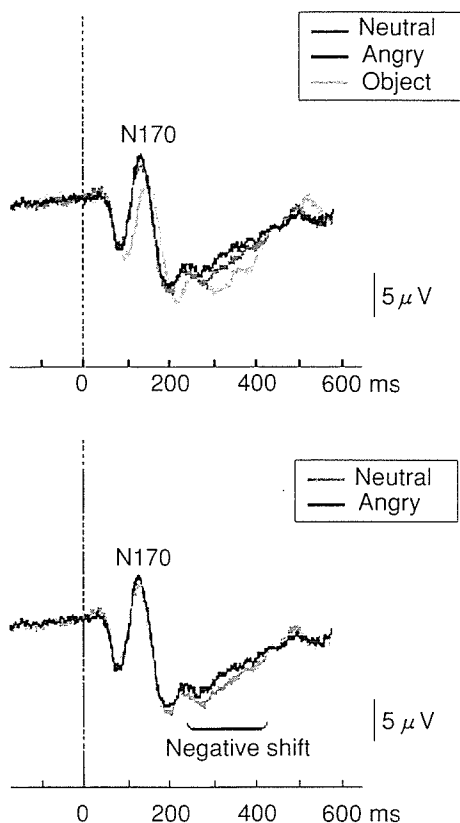
た(図8A下段)。以上の結果より、HSFは顔認知のみならず表情認知にも重要であることがわかりました^{17)~19)}。今後は、LSF成分の関与を追求して行く必要があります。

2. 運動視

運動認知を調べる刺激として仮現運動が使われますが、私達はコヒーレント運動(coherent motion)を用いて研究しています¹⁹⁾。黒の背景画面に400個の白いドットを呈示し、一定方向に動くドットの数(%)を変えることにより、水平方向あるいは放射状方向(optic flow, OF)の動きを

知覚します(図7下段)。水平方向の場合は右か左、OFの場合は中心から左右5度の点に収束もしくは拡散するかどうかを判断させます。共同して動くドットの数(%)を5%~80%まで変え、各コヒーレントレベルで20回判断させ、81.6%の確率で正答できる閾値をワイブル関数で求めました。心理学的閾値は水平方向の方がOFより有意に低いことが示されました。次に90%コヒーレントレベルで水平方向とOFに対するVEPを記録しました(図8)。N170が記録されましたが、顔刺激とは異なり、その最大は頭頂部(P3, P4)でした。N170振幅はOFよりも水平方向刺激に対し

A. ERPs to face and object stimuli



B. ERPs to motion stimuli

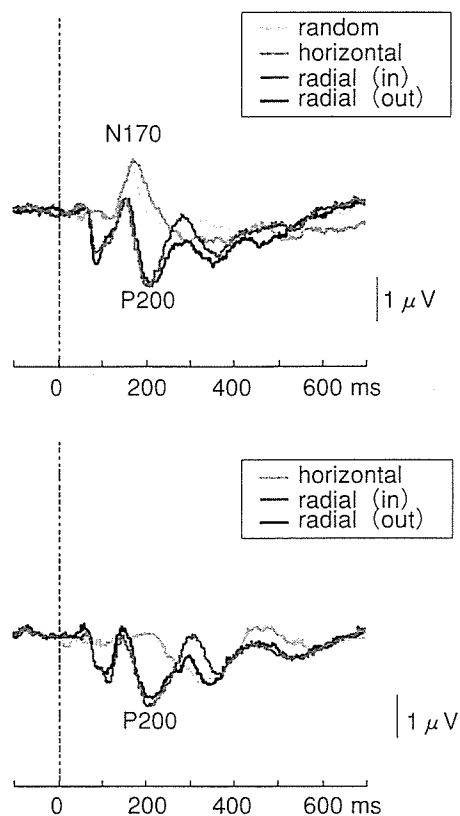


図8 顔刺激 (A) と共同運動刺激 (B) に対する事象関連電位

顔刺激に対する N170 反応は T5, T6 でもっとも顕著でした。物体に対して N170 振幅は減少し、潜伏時は有意に延長しました (A 上段)。中立顔に比して怒り顔では、緩徐陰性成分 (230~450ms の区間) を認めました (A 下段)。動き刺激でも N170 が記録されますが、その最大は頭頂部 (P3, P4) でした (B 上段)。N170 振幅は放射状方向 (optic flow) よりも水平刺激の方が大きいのですが、それに続く P200 は optic flow 刺激に特異的でした。また、ランダム刺激に対して慣れの効果が水平方向刺激に対する N170 にみられましたが、P200 には慣れの効果はありませんでした (B 下段)。(文献 19 より引用)

て反応が大きいのですが、それに続く P200 は OF 刺激に特異的でした (図 8 上段)。また、水平方向と OF 刺激を見せる前に、ランダム刺激を呈示して馴れの効果があるかどうかを検討しました。順応効果は水平方向刺激に対する N170 にみられましたが、P200 には効果がありませんでした (図 8 下段)。以上より、N170 は水平方向と OF で出現しますが、P200 は OF に特異的電位であることが示されました¹⁹⁾。今後、V5/MT あるいは上頭頂小葉の関与を機能的 MRI, 脳磁図で検討しなければなりません。

おわりに

視覚モダリティへのアプローチの仕方を筆者の立場から解説しました。研究遂行には視覚刺激の構成要素を厳密に考える必要があること、視覚路の生理を理解して視覚刺激を工夫することにより、低次知覚レベルから高次視覚認知レベルまでの機能を計測できることを示しました。

謝 辞

視覚研究にご協力いただいた臨床神経生理, 神経内科の関係者に深謝致します。なお、本研究の一部は 21 世紀 COE プログラムと文部省科学研究費一般研究 B (16390253) の補助を受けました。

文 献

- 1) De Valois RL, De Valois KK : Spatial vision. Oxford Psychology Series No. 14, Oxford University Press, Oxford, 1988.
- 2) Livingstone M, Hubel D : Segregation of form, color, movement, and depth : anatomy, physiology, and perception. *Science* 240 : 740-749, 1988.
- 3) Tobimatsu S, Celesia GG : Studies of human visual pathophysiology with visual evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 117 : 1414-1433, 2006.
- 4) Zeki SM : A vision of the brain. Oxford : Blackwell Scientific Publications, 1993.
- 5) 飛松省三 : 図形反転視覚誘発電位の正常波形. *臨床脳波* 36 : 101-105, 1994.
- 6) Tomoda Y, Tobimatsu S, Mitsudome A : Visual evoked potentials in schoolchildren : A comparative study of transient and steady-state methods with pattern reversal and flash stimulation. *Clin Neurophysiol* 110 : 97-102, 1999.
- 7) Tobimatsu S, Hamada T, Okayama M et al : Temporal frequency deficit in patients with senile dementia of the Alzheimer type : A visual evoked potential study. *Neurology* 44 : 1260-1263, 1994.
- 8) Tobimatsu S, Kurita-Tashima S, Nakayama-Hiro-matsu M et al : Effect of spatial frequency on transient and steady-state VEPs : stimulation with checkerboard, square-wave grating and sinusoidal grating patterns. *J Neurol Sci* 118 : 17-24, 1993.
- 9) Arakawa K, Tobimatsu S, Kurita-Tashima S et al : Effects of stimulus orientation on spatial frequency function of the visual evoked potential. *Exp Brain Res* 131 : 121-125, 2000.
- 10) Tobimatsu S, Tomoda H, Kato M : Parvocellular and magnocellular contributions to visual evoked potentials in humans : stimulation with chromatic and achromatic gratings and apparent motion. *J Neurol Sci* 134 : 73-82, 1995.
- 11) Tobimatsu S, Shigeto H, Arakawa K et al : Electrophysiological studies of parallel visual processing in humans. *Electroenceph clin Neurophysiol* S49 : 103-107, 1999.
- 12) Tobimatsu S : Visual evoked magnetic fields and magnetic stimulation of visual cortex. In : Celesia GG (ed), *Disorders of Visual Processing, Handbook of Clinical Neurophysiology, Vol 5*. Elsevier, pp143-166, 2005.
- 13) 飛松省三 : 視覚受容・認知機構の非侵襲的解析. *臨床脳波* 41 : 273-278, 1999.
- 14) 飛松省三 : 視覚生理と視覚誘発反応. *臨床脳波* 44 : 207-212, 2002.
- 15) Tobimatsu S, Kato M : Multimodality visual evoked potentials in evaluating visual dysfunction in optic neuritis. *Neurology* 50 : 715-718, 1998.
- 16) Vuilleumier P, Armony JL, Driver J et al : Distinct spatial frequency sensitivities for processing faces and emotional expressions. *Nat Neurosci* 6 : 624-631, 2003.
- 17) 後藤純信, 鶴澤礼実, 中島大輔, ほか : 顔や表情認知の脳内情報処理. *臨床脳波* 47 : 701-708, 2005.
- 18) Goto Y, Kinoe H, Nakashima T et al : Familiarity facilitates the cortico-cortical processing of face perception. *Neuroreport* 16 : 1329-1334, 2005.
- 19) Tobimatsu S, Goto Y, Yamasaki T et al : An integrated approach to face and motion perception in humans. *Electroenceph clin Neurophysiol* S59 : 41-46, 2006.
- 20) Bentin S, Allison T, Puce A et al : Electrophysiological studies of face perception in humans. *J Cogn Neurosci* 8 : 551-565, 1996.

臨床神経生理学への誘い

3. システムを究める

Invitation to clinical neurophysiology (3) Exploring the systems neuroscience

谷脇 考恭 飛松 省三*

TANIWAKI Takayuki TOBIMATSU Shozo

ヒトの脳活動の際には、個々の領域が単独で働くのではなく、いくつかの部位が連携してシステムとして活動することが知られています。機能的MRIに、ネットワーク解析を加えることにより、ヒトの脳のシステム活動を非侵襲的に探求する面白さについて解説しました。

KEY WORDS

機能的MRI, SPM (Statistical Parametric Mapping), 共分散構造分析, 大脳基底核回路, 小脳-運動回路

はじめに

ヒトの脳活動の際、個々の領域が単独で働くのではなく、いくつかの部位が連携してシステムとして活動することが知られています。機能的磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging, MRI) や positron emission tomography (PET) を用いた脳賦活試験 (brain activation study) に、ネットワーク解析を加えることにより、ヒト脳のシステム活動を非侵襲的に研究できるようになりました。本稿では、脳賦活試験の歴史、原理、測定法、解析法を解説し、当施設での結果を述べます。

歴史

脳賦活試験は Roy & Sherrington による神経活

動の亢進が脳血流の増加をとまなうという考えを基礎にしています¹⁾。Sokoloffは網膜の刺激に伴う大脳皮質視覚野のニューロン活動を、脳血流変化を指標として特異的に画像化することに成功し、脳賦活試験の概念が確立されました²⁾。Hounsfield³⁾によるX線コンピュータ断層撮影法 (CT) の発明から起こった非侵襲的画像法の飛躍的進歩は、Sokoloffの開発した血流変化による機能画像を、ヒトを対象とすることが可能となり、初期はH₂O-PETが使われました⁴⁾。

1980年代初頭、MRIは画像診断法として飛躍的な普及を遂げました。1990年代に入ってMRIの高速化に伴い、血中の酸素を内因性の造影剤とする機能的MRI (fMRI)が開発されました⁵⁾⁶⁾。fMRIは、放射線被爆なく数秒間隔で全脳の脳血流変化を記録でき、データ収集量もPETに比べてはるかに大きくできるなどの利点があり、現在

九州大学大学院医学研究院脳神経病研究施設神経内科 助教授 *同研究施設臨床神経生理 教授

Address/TANIWAKI T: Dept. of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, FUKUOKA 812-8582

では脳賦活試験の主流となっています。

原 理

MRIとは水素原子の核磁気共鳴現象を利用した画像法です。生体内に豊富にある水の水素原子は均一静磁場下におくと、特定の周波数のラジオ波を吸収（共鳴）、放出（緩和）します（核磁気共鳴現象）。この現象は、静磁場と平行にコイルをおくことにより徐々に減衰する交流電流として検出でき、この交流電流は核磁気共鳴（MR）信号とよばれます。このMR信号に埋め込まれた位置情報をCTの原理により取り出します⁷⁾。

MRIでヒトの脳の活動部位を画像化する方法がfMRIです。MRIの高速撮像法であるエコープランナー法によりfMRIが検出する信号変化は、神経活動に伴った血液中の酸化レベルに依存した効果（blood oxygen level dependent, BOLD）によるものと考えられています。BOLD法の原理は、

赤血球中にあるヘモグロビンの磁場感受性が酸素と結合しているかどうかで変化することにあります。酸化状態にあるオキシヘモグロビンは反磁性体（外部磁場と反対方向に磁化される物質）であり、還元状態にあるデオキシヘモグロビンは常磁性体（外部磁場と同じ方向に磁化される物質）です。生体組織の大部分は反磁性体ですので、デオキシヘモグロビンの存在はその近傍の磁場に歪みを生じさせることとなります。神経活動に伴い、局所的に血液の流量が上昇しますが、組織の酸素消費量の上昇がこれに比較して低いために、相対的にオキシヘモグロビンの濃度が上昇し、デオキシヘモグロビンの濃度が減少します（図1）。MRIのT2*というパラメータは周囲の磁化率の変化に左右されやすく（susceptibility）、常磁性体が周囲にあると減少します。局所の神経活動の結果、血中の酸素飽和濃度が上昇すると、T2*は延長しますので、T2*を観察すれば脳局所の神経活動を捉えることができるわけです。

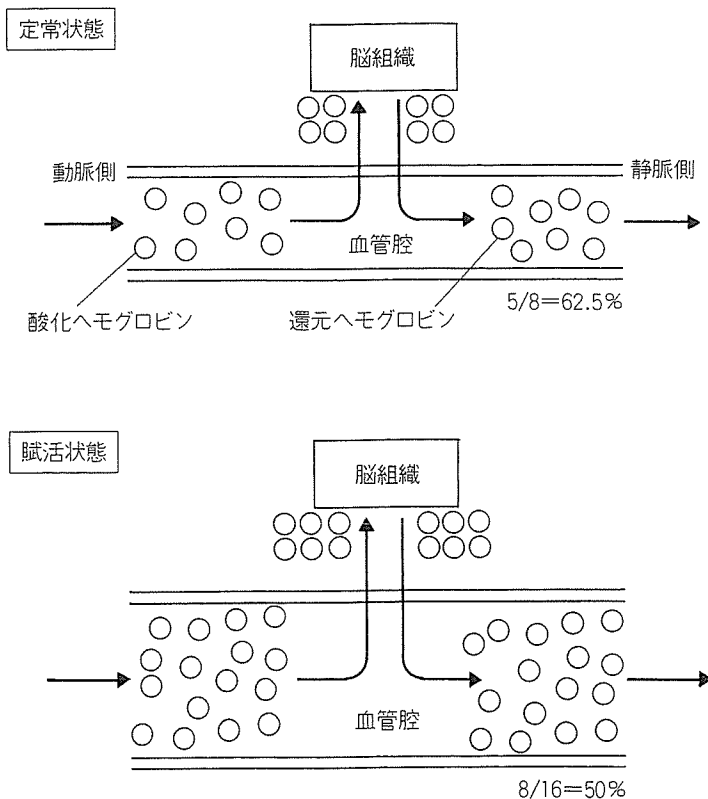


図1 機能的MRIの原理

脳賦活状態では脳組織において酸素が消費されるため、酸化ヘモグロビンが減少し、還元ヘモグロビンが増加します。しかしながら、血管腔内の酸化ヘモグロビンがそれ以上に増加しますので、全体的には還元ヘモグロビンは減少します。

測定法・課題

fMRIは脳血流の変化を評価できますが、絶対値の計測は不可能です。そこで、さまざまな課題（運動・感覚・高次脳機能など）を負荷しながら、MRIを撮像し、課題による脳機能の変化を測定します。課題のデザインは以下の種類があります⁸⁾。

1. カテゴリー型デザイン (categorical design)

脳の機能局在を抽出する方法としては、もっとも単純明快なデザインです。明らかにしたい機能単位が、2つの課題の差となるように設計し、課題間の信号の差として描出された部位が、その機能単位をになっていると仮定する方法です。

2. パラメトリックデザイン (parametric design)

局所の信号増加の程度は、感覚運動情報処理の量と、システムテックな関係があると仮定し、両者の相関を描出する方法です。情報処理量のシステムテックな変化をあらかじめ課題設計に組み込む方法（複数の運動速度、複数の複雑さ等）と、観察された客観的な行動パラメータとの相関を計算する方法とがあります。

3. 要因型デザイン (factorial design)

これは、いわば「差の差」をみるデザインです。2つ以上の異なる状況下で、同一課題間の比較を行うことにより、状況の違いが課題間の信号変化に及ぼす影響を調べる方法です。たとえば、薬剤投与時と非投与時の両者で同一の課題と対照を行い、課題遂行時の神経活動に対する薬剤の効果を明らかにできます。

4. ブロック型デザイン (block design)

fMRIでは通常例えば約400秒間の連続撮像中に、被験者は課題条件と対照条件を40秒ごと交互に数回繰り返します。すると課題にともなった神経活

動が発生する部位では、課題の開始と停止に数秒遅れて、信号の増強と減少が観察されます。そこで、課題のオン・オフに脳血流の増加の遅れを考慮した信号変化モデル（血行動態モデル）を作成し、そのモデルと信号の相関を計算することにより、課題に関連した信号変化を示す脳部位を統計的に検出することができます。これをブロック型の課題デザインといいます。

5. 事象関連型デザイン (event-related design)

MRIを用いて、脳波や脳磁図のようなミリ秒には及ばないまでも、秒単位での信号変化を記録することは可能です。こうした特徴を高い空間解像度とうまく組み合わせることによって、従来のPETあるいはブロック型のfMRIでは不可能だった情報が得られることがあります。fMRIの時間分解能を改善することにより、特定の単一の事象（イベント）にともなう一過性の信号変化をとらえ、その事象に特異的に関連する脳活動を明らかにしようという試みは、事象関連磁気共鳴機能画像法（event-related fMRI）とよばれています。単一の刺激や運動に伴って増強するMR信号は、血流増加の遅れの影響をうけて、実際の神経活動より数秒遅れてピークに達することが知られているため、ごく短時間の神経細胞の興奮に伴う一過性の信号変化を予測することができます。予測されたモデルと実際に計測された経時的なMR信号の変化との相関を計算することにより、脳のどの部位で単一のイベントに関連した神経活動が観察されたかを統計的に検定することが可能です。

解析法

fMRIの解析法として、脳血流の増加をどのような方法で察知するかがもっとも大きな問題でした。これまでは、関心領域を脳の各部位に設定し、その部位の変化をみるのが普通でしたが、どの部位の増加があるかわからないという前提（null hypothesis）にもとづき、脳の全ピクセルを比較

検討の対象とする必要が出てきました。しかし、単純なピクセルごとのt検定では、有意な増加部位の同定は困難でした。SPM (statistical parametric mapping) はロンドンのハマースミス病院のK. FristonやR. Frackowiakらによって開発されたソフトウェアで、賦活試験のデータから有意な血流増加を示した部位を統計学的に正しく導きだし表示することができるものです⁸⁾⁹⁾。現在、自由に使用が許可されているので、ダウンロードすればMatlab (Mathwoks社製)の上ですぐに使えます。以下にSPMによる解析過程を示します。

1. 補正と位置合わせ (realignment, co-registration)

脳賦活試験やfMRIのような1症例につき多スキャンの画像がある場合、わずかな動きによるずれを補正し (realignment), PETとMRIといった撮像法の違う画像を重ね合わせる (co-registration) ことにより次の過程の準備を行うものです。

2. 標準化 (normalization)

解剖学的標準化 (anatomical standardization) とも言われます。SPMの解剖学的標準化は、数学的な手法で基底関数によりあらかじめ作成されたテンプレートをもとに合わせ込んでいきます。SPMの場合はテンプレートに依存するため、解剖学的標準化を行う画像のトレーサごとのテンプレ

ートを使用することが推奨されます。SPMの場合、H₂Oによる血流画像、HMPAOによる血流画像、T1強調画像などがテンプレートとして用意されています。SPM96以降はMontreal Neurological Institute (MNI) アトラスのスペースに変換するようになっています。

3. スムージング (smoothing)

次にSPMの特長として、個々人の脳回の個体差をより少なくすることとS/N比の向上を図り、統計処理の前提となる正規分布に近づけることになるスムージングが行われます。

4. 統計 (statistics)

SPMは、絶対値か全脳平均で正規化された相対値を扱うことになります。SPMの統計原理は、正規分布と一般線形モデル (general linear model) がもとになっています。多彩な統計手法を搭載しており、群間比較などの研究用解析ツールとして非常に有用です。

ネットワーク解析

ネットワーク解析によく用いられる方法として、共分散構造分析 (別名として構造方程式モデリング structural equation modeling ; SEM) があります (図2)¹⁰⁾¹¹⁾。これは観測変数間の分散・共分

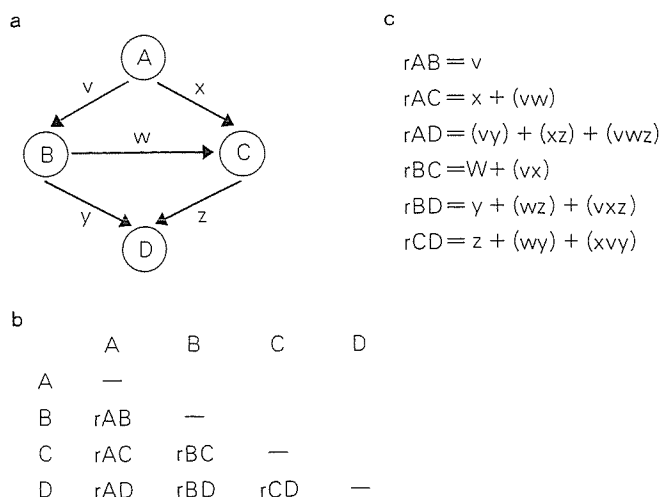


図2 共分散構造分析

まず構造モデル (a) を作成し、構造間の相関行列 (b) をもとめ、cの公式で径路係数を算出します。

散の構造を分析することにより、社会現象や自然現象を理解する統計的アプローチです。この方法の利点としては、①分析者自身がモデルを作成できる、②因果関係以外に誤差を想定しているので、正確な分析が可能。③因果関係を間接効果と直接効果に分けて扱うことができる、などがあります。

脳機能画像に応用した場合は、①解剖に基づくモデル作成、②モデル内構造同士の共分散（相関）行列の作成、③パス係数の計算となります。パス係数とは原因側の変数が結果側の変数に対して与えている因果的な影響力の大きさを全体として評価するための指標です¹²⁾。

機能的MRIにおけるネットワーク解析の応用

大脳基底核は大脳皮質運動野と回路を形成して運動調節を行います。この障害により、不随意運動を主体とする運動異常症を引き起こします。その中でパーキンソン病を代表とする運動減少症、および舞踏病などの運動過多症の病態生理は、サルを対象とした電気生理学的検討より、大脳基底核運動回路の機能変化でモデル化されています(図3)¹³⁾。最近、運動異常症でも小脳などの機能異常が報告されており¹⁴⁾¹⁵⁾、小脳回路も含めた運

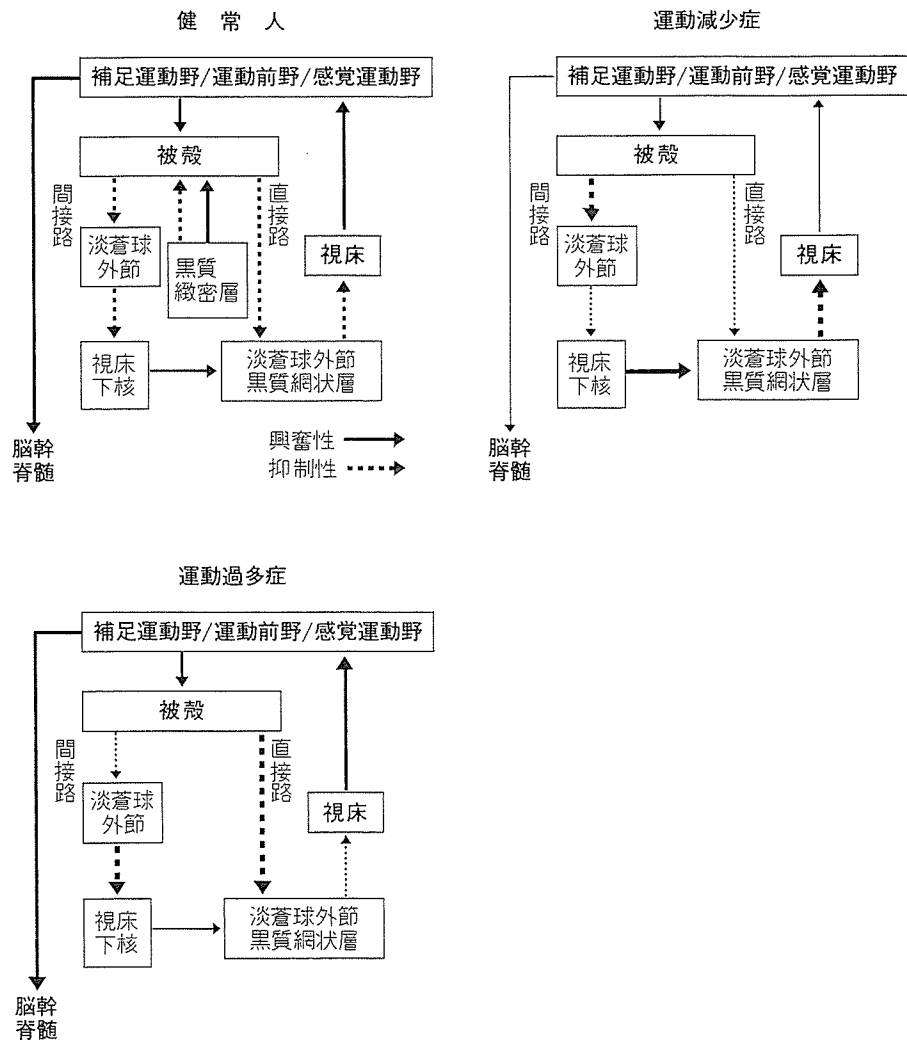


図3 大脳基底核運動回路の病態生理モデル

運動減少症では間接路、淡蒼球内節—視床路の機能亢進と視床—大脳皮質運動野と運動関連皮質野内の機能低下が予想されています。一方、運動過多症では、直接路および、視床—大脳皮質運動野と運動関連皮質野内の機能亢進と、淡蒼球内節—視床路の機能低下が想定されています。

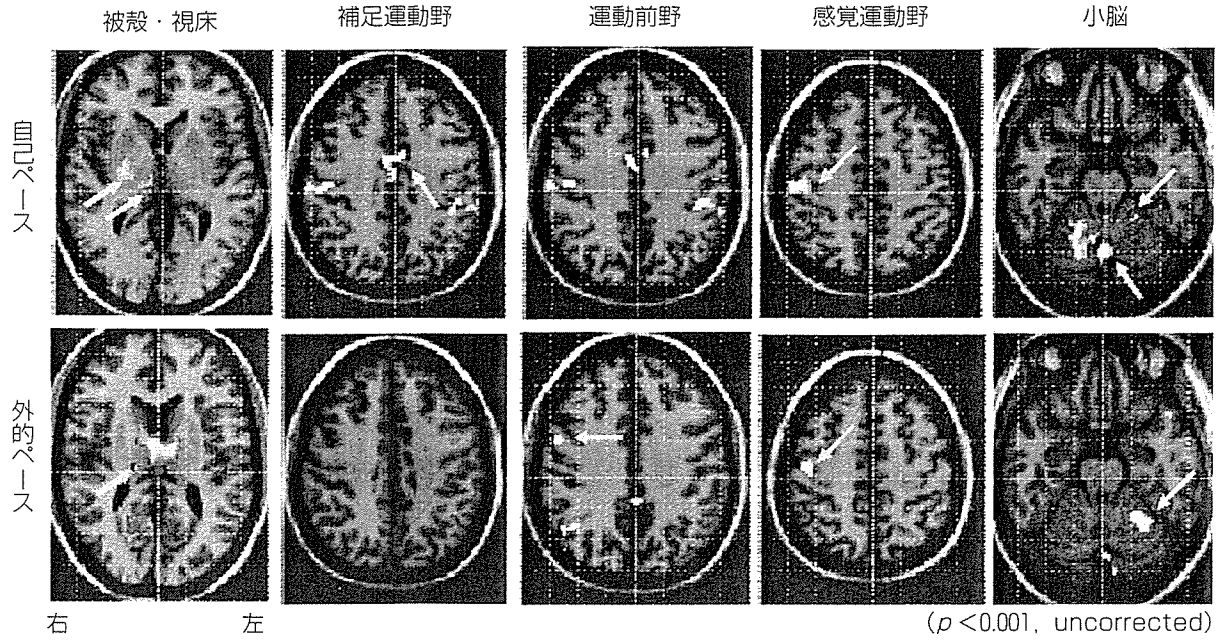


図4 複雑配列運動時に運動頻度に相関する部位 (若年健常人)
 自己ペースでは運動させた手指と対側の大脳基底核 (被殻), 視床, 補足運動野, 1次感覚運動野が, 外的ペースでは運動前野と1次感覚運動野が運動頻度に相関して活性化されました。

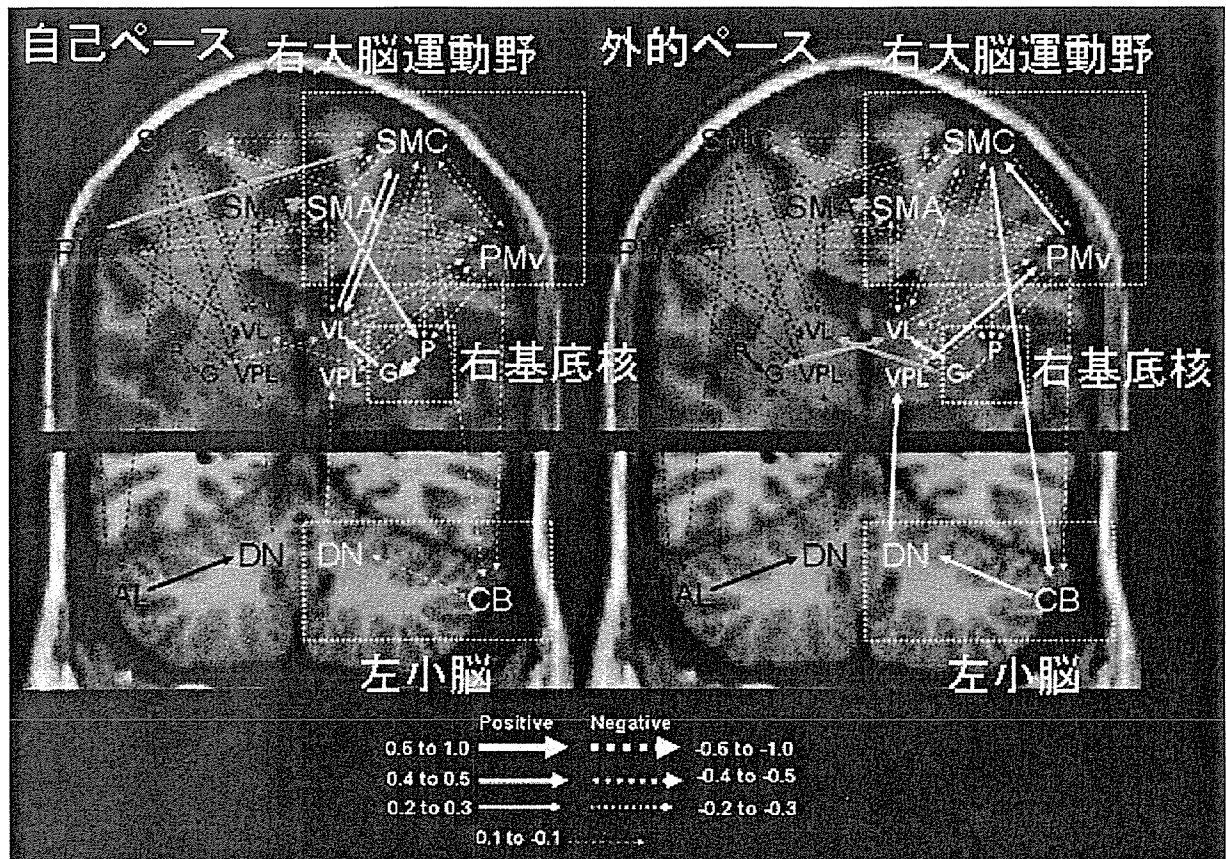


図5 基底核運動路・小脳-大脳運動回路のネットワーク解析
 若年健常人の場合は, 自己ペース運動で補足運動野-被殻-視床-1次感覚運動野, 外的ペース運動で小脳前葉-歯状核-視床-運動前野-1次感覚運動野に強い機能連関を認めました (数値は径路係数を示します)。

動回路の検討が不可欠です。しかしながら実際にヒトで、これらの回路全体がどのように活動するかは検討されませんでした。そこで私たちは、機能的MRIとネットワーク解析とを組み合わせ、て大脳基底核運動回路と小脳—大脳運動回路の可視化を試みました¹⁶⁾¹⁷⁾。

若年健常人12例を対象としました。課題は左手指の複雑連続運動(拇指に順に示指, 中指, 薬指, 小指を合わせ, 2回グーパーを作り拇指に小指, 薬指, 中指, 示指を合わせる。これを40秒間繰返す)を自分のペース(できるだけ遅く, 少し遅く, 自分のペース, 少し早く, できるだけ早く), および外的ペース(メトロノームで0.5, 1, 2, 3, 4 Hzのペースを与える)で行い, 休息—運動—休息—運動のブロックデザインとし, fMRIを行いました。fMRIは1.5T (Siemens, Symphony)を用い, 撮像条件はTR 4 sec, TE 50msec, flip angle 90度, 1 scan 32スライス, スライス幅 3 mm, Matrix 64×64としました。1 sessionは400 (100scan)で1 epochは40秒 (10scan)。解析はSPM2を用い, 位置補正, 標準化, 平滑化の後にグループ化してParametric解析を行い, 運動頻度に相関して活性化される部位, および頻度に関係なく課題により

活性化される部位を, 大脳基底核回路内, および小脳—大脳運動回路に求めました(図4)。

次にこれらの部位で脳血流の変化を運動速度ごとに調べ, 部位同士の相関を解明しました。最後にSEM解析を行い, 自己ペースと外的ペースを比較検討し, 回路内の情報処理過程を解析しました。若年健常人の場合は自己ペース運動で補足運動野—被殻—視床—1次感覚運動野, 外的ペース運動で小脳前葉—歯状核—視床—運動前野—1次感覚運動野に強い機能連関を認めました(図5)。つまり, 大脳基底核運動回路, および小脳—大脳運動皮質回路の機能変化を, 非侵襲的にヒトで解析する方法を, 世界で初めて開発できました。

おわりに

機能的MRIの歴史, 原理, 測定法, 課題, SPM, ネットワーク解析, 大脳基底核回路, 小脳—運動回路について簡単に述べたあと, それらの応用について述べました。

謝 辞

本研究の一部は21世紀COEプログラムと文部科学省科学研究費一般研究B(16390253)の補助を受けました。

文 献

- 1) Roy CS, Sherrington CS: On the regulation of the blood supply of the brain. *J Physiol* 11: 85-108, 1890.
- 2) Sokoloff L: Local cerebral circulation at rest and during altered cerebral activity induced by anesthesia or visual stimulation. In: Kety SS, Elkes J (ed), *The Regional Chemistry, Physiology and Pharmacology of the Nervous System*. pp107-117, Pergamon Press, Oxford, 1961.
- 3) Hounsfield GN: Computerized transverse axial scanning (tomography). Description of system. *Br J Radiol* 46: 1016-1022, 1973.
- 4) Fox PT, Mintun MA, Raichle M, Herscovitch P: A noninvasive approach to quantitative functional brain mapping with H₂ (15) O and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 4: 329-333, 1984.
- 5) Ogawa S, Menon RS, Tank DW et al: Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys J* 64: 803-812, 1993.
- 6) Ogawa S, Lee TM, Kay AR et al: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci* 87: 9868-9872, 1990.
- 7) 定藤規弘: MRIを用いた高次脳機能研究. *医学のあゆみ* 204: 251-255, 2003.
- 8) Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ et al: Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp* 2: 189-210, 1995.
- 9) Friston KJ, Ashburner J, Frith CD et al: Spatial registration and normalization of images. *Hum Brain Mapp* 2: 165-189, 1995.
- 10) Bock RD, Bergmann RE: Analysis of covariance structures. *Psychometrika* 31: 507-534, 1966.
- 11) Joreskog KG, Sorbom D: LISREL 8: Structural Equation Modeling with the SIMPLIS Command Language. Science Software International. Inc. Chicago, II. 1993.
- 12) McIntosh AR, Gonzalez-Lima F: Structural equation modeling and its application to network analysis in