

東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授

武田 常広

「MEGによる人間の脳機能の解明」

## 1. 研究実施の概要

本研究の全体構想は図1に示すようなものであり、世界的にもまだ少ない脳全体の反応を同時に計測可能な全頭型MEGを用いて、人間の五感の基礎動特性を解明するところから始め、脳の高次機能を「構成による解析」の手法を用いてデータに基づき解明し、脳型計算機やヒューマノイドロボット

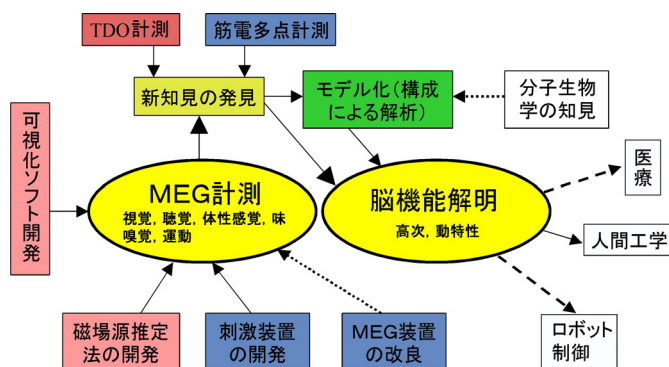


図1

を開発できる基礎知識を得ることが主要な目的であった。

この研究によって、色覚、調節・瞳孔反応、運動視、立体視などの基礎的な視覚特性について、東大、産総研、慶応大の研究者が精力的に実験を行い、従来の心理物理的研究では明確に出来なかった様々な事実を明らかにし、さらに人間の注意、言語などに関する新たな知見を得た。

MEG データによる活動源推定法の開発は、MEG 研究において極めて重要な課題であるが、理研、慶応大、東大の研究者が協力し、ICA, ウェーブレットを用いたデータ処理法を適用するとともに、分布型磁場源推定法において  $L_1$  および  $L_2$  ノルムを結合した評価法によってより確からしい活動源の分布を推定する手法を開発した。推定結果が実際の電流分布と如何に対応しているかを調べるために、複数のダイポールを実際の頭の形をした模型頭に入れて実験的データを採取できるようにした。

推定法の開発および計測データの解析には、複雑な脳構造を自由に見られる環境の下に自由に新しい推定法を試して評価できるようにする必要がある。本研究では、AVS (Application Visualization System) という開発環境を利用して、所期の目的を果たした。

最後に、MEG 装置の最大のネックである大量のヘリウム消費の問題を解決できる装置を開発することが、本件急のもうひとつの大きな課題であった。そのような装置が開発できると、MEG 装置の利用は格段に容易になることから広く求められている懸案であった。冷凍機の調査、様々な回収・循環法を検討したが、最初はあまり良い結果が生まれなかった。しかしながら、冷凍機の予冷機能を巧みに利用することによって、従来考えられなかった効率的な冷却法を考案できた。また、実証化の過程において、冷凍技術において従来から極めて深刻であるとされた閉塞問題に対しても、新しい精製器を開発することによって1年間以上の連続運転可能な見通しを得ることが出来た。この技術は、MEG のみならず MRI、低温物性試験機にも広く利用可能な装置で、冷凍技術に大きなインパクトを与える可能性を持っている。

色覚が大脳底部で行われるらしいことは、fMRI の計測で明らかにされてきた。しかし、

どのようなタイミングで色中枢が活動するかについては全くデータがなかった。MEG 計測の結果、人間の色覚中枢が第4次視覚野 (V4) である大脳底部副側溝に存在し、第1次視覚野 (V1) の活動から 50ms 程度後に (刺激から 150ms 後) 活動することを世界で初めて明らかにした。関連して、スペクトル特性の異なる3つの錐体細胞の出力で知覚される色が、なぜか赤/緑、青/黄の2つの反対色感覚を伴って知覚されることが数十年来の色覚研究のなぞであったが、3つの錐体細胞に対し受容野の異なる2種類の神経節細胞による側抑制をモデル化すると、従来なぞであった反対色知覚が、側抑制の結果から自然に生じることで見事に説明できることを示した。

人間の眼の焦点調節、瞳孔反応の制御特性は眼球運動制御に比べてよく調べられていなかった。そこで、それぞれを独立に刺激しそのときの眼の反応を MEG 反応と一緒に計測する刺激装置を開発し、実験を行った。焦点調節については、ボケ刺激が入力されて約 200ms 後に頭頂後頭溝の深い所における両側性の活動が調節を制御し、約 100ms 遅れて眼の焦点調節が実際に起きることが発見された (図2)。

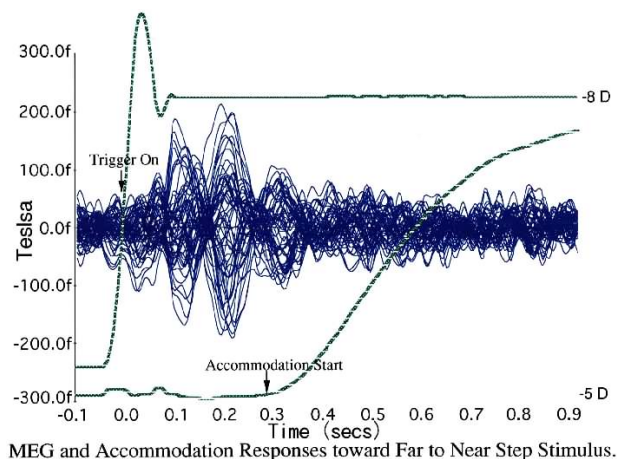


図2

反応は大脳皮質によって制御されるかどうかは議論のあるところであったが、TMS (経頭骨磁気刺激) 装置による頭頂皮質磁気刺激により刺激後約 100ms 後に瞳孔が散大することを確認した。そして、電磁シャッターで高速に ON-OFF 出きる光をファイバで磁気シールド外から導入し、被験者の眼に瞳孔の大きさに影響さえないで刺激できる光学系を組んで MEG 計測した。その結果、瞳孔散大については、制御中枢が両側に存在しており中心前溝、外側溝の接合部付近にあり、光刺激後  $250 \pm 50$ ms、散瞳の約 100ms 前に活動することを明らかにした。

運動視では、滝の水が落ちるのを暫く見つめた後に隣の動かない岩を見たとき、岩があたかも上に移動するように錯覚される運動残効という現象が長く不思議な知覚とされて多くの研究がなされてきた。MEG を用いた計測により、この現象は動いている物を長く見続けると順応が起き、その順応により知覚特性が変容するという、より広い視覚特性から生じていることを明らかにし、そのような知覚は MT (middle temporal) 野および Psts (posterior end of superior temporal sulcus) 野に関連して刺激後約 200ms に活性化されることを明らかにした。

左右の眼に同じ形をした赤色と緑色を別々に提示すると、被験者は対象図形が赤色に見えたり緑色に見えたりして、その見え方が短時間のうちに相互に入れ替わる。この現象は広く視野闘争と呼ばれている現象の一つである。人間の脳における情報処理のモデルとし

ては、従来マッカローピッツ型の神経細胞が可変の結合係数を用いて相互に結合しているものが広く使われ、バックプロパゲーション法の出現により、脳機能のモデルおよび様々な実用問題への応用可能性が期待されてきた。しかしながら、中間層のニューロンの数によって学習能力が大きく変わるためシステムの大規模化において問題があると同時に、人間の脳機能の動作原理とは異なっているとの指摘があった。

そこで我々は、WTA (Winner Takes All) 型のニューラルネットワークを、大脳におけるコラム構造に対応したモジュールとして考えるモデルを提唱した。そのモデルでは、上記問題が解決できるうえに、人間の連想記憶がより自然な形で導入できる。また、そのようなモデルが正しいとすると、上述のような視野闘争が起きたとき、多くのモジュールがいつせいに活動することが予想されるが、本研究では、その仮説に符合した活動が、MEG 計測により下側頭葉の活動として計測されることを示した。まだ多方面からの検証を必要としているが、この研究は、「構成による解析」研究の成果として特筆される成果となったと考える。今後、さらに脳機能の本質に迫りうるモデルを考えて行きたい。

視覚から運動にいたる脳内の情報処理や、注意・言語などの高次機能に関して以下のようなことが明らかにされた。産総研のグループと協力して、LED を光らせた時できるだけ早く右手人差し指を動かすことを被験者に求め、視覚、運動、体性感覚の部位にダイポールを置き、計測された MEG データを出来るだけよく説明できるダイポールの大きさの変化を求めた。すると、視覚野の2つのダイポールは、同じような大きさで LED 点灯後約 90ms 後に立ち上がり、130ms 前後にピークを迎えた。運動野も左右2つのダイポールが明らかに活動したが、右指を動かすと左側優位な活動を見せ、視覚野がピークを迎える少し前に立ち上がり、150ms 位でピークを迎えた。さらに、体性感覚野は平均で 200ms 前後に立ち上がり始め 250ms でピークを迎えることが判った。このように、MEG によって、脳内において視覚野、運動野、体性感覚野に情報が伝達され、次々と処理される過程が計測された。

人間の見る視覚像を、左右または上下に反転させる光学系を内蔵したゴーグルを、1-2 週間連続使用すると、初めは歩くこともできず、乗り物酔いに似た症状を示すが、次第に慣れてくると日常生活に不自由なくなり、自転車に乗ることさえも可能になる。この間、大脳では視覚情報の受容様式または運動制御様式がダイナミックに変化していると考えられる。視覚情報の知覚と運動制御の特性を明確に抽出できるパラダイムを考案し、この適応過程における MEG 反応を継時的に計測することによって、脳の中で、いつ、どこで、どのように、視覚情報または運動制御様式が変わるのかを明らかにする各 2 週間の実験を計 3 回に渡って行い、脳内の情報処理が可塑的に変化することを裏付ける基礎データを得た。これは脳の可塑性を見事に表わしている現象なので、今後更に深く解明を続ける予定である。

このように基本的な五感の特性を調べる研究を基礎にして、人間特有な高次脳機能に関

する研究も平行して行った。感覚に関し注意の効果が心理学において広く認められ研究されてきたが、その神経生理学的実態はほとんどわかっていない。そこで、スクリーンを中心に視覚刺激を提示する方向を示すサイン (cue) を出した後、示された方向に視覚刺激を提示したり逆の方向に提示したりしてトップダウン的な注意の特性を調べた。すると、cue 提示後 300ms 前後で前頭領域にいままで知られていなかったような特異的な MEG 反応が計測され、脳が能動的に注意を高めるための反応が前頭部位で生じている可能性が示された。この活動は近年心理学分野で話題になっているワーキングメモリとの関連も強く今後興味深い結果を出す可能性が高い。

言語は、人間だけが高度に発達させた脳機能である。文法に適合し内容も妥当な通常の文章を聞かせた時と、文法は正しいが意味内容がありえない文章を聞かせた時には、後者の刺激に特異的に、文章が終わった後 300ms 以降に大きな MEG 反応が出ることを確認した。その反応は、側頭および前頭に主な活動源が存在することと示唆する可能性が高いことを示した。

以上のように、MEG 計測の初期の測定対象としては、視覚、聴覚、体性感覚、痛覚などの 1 次感覚系を対象とし、それぞれの情報処理特性を明らかにするとともに、感覚間での類似性、相違性を明らかにする研究を行った。また、感覚入力に対する受動的な反応だけでなく、入力情報の能動的な理解に基づく反応を調べた。同時に、上述の解析結果を踏まえ、視覚情報の受容、特に高次視覚特性と無意識的運処理特性変化など、中枢神経系における脳の可塑性に関する基本的特性について明らかにする研究を行った。また、ユニークな研究結果としては、従来から開発してきた筋電位の面状センサを用いた計測を進展させ、膝間接における筋電の 3 次元伝播モデルを構築し、H12 年度にバイオメカニズム学会論文賞を受賞した。

MEG 計測データから活動源を推定する逆問題は MEG 研究において大きな課題となっている。そこで、複数の信号源からの信号の線形結合が複数のセンサにより計測されていると仮定し、独立な信号源を数理的に推定する ICA (Independent Component Analysis) 解析を用いた研究を行った。ICA 研究において世界的に認められている理研の研究グループと共同して、ノイズ成分を除去したデータを作成した後、我々のグループが既に大部分の開発を終えている手法を適用することを試み、有望な結果を得た。

誘発 MEG データの解析では、現在は刺激呈示時をトリガとした同期加算平均法により S/N 比を向上させているが、被験者の心理的要因を反映して、波形が一定せず揺らいでいるため、同期加算平均法を適用すると誘発反応を正しく推定することができない。同時に、誘発波形の経時変化そのものも重要であり、単一試行ごとの波形の抽出法の開発が強く求められている。そこで、時間一周波数解析の一手法であるウェーブレット変数を用いることにより、単一試行波形から真の信号を抽出することを試みた。慶応大のグループがすでに事象関連電位について開発した解析法を MEG 波形解析に適用し、MEG の高い時間空間

分解能を活かすことができることの見通しを得た。この手法は、時間分解能が高いにもかかわらず、100 回程度の加算平均をしなければ解析対象データにならないという、現在の MEG 計測の根本的な限界を打破する可能性を秘めた研究である。

さらに、磁場源推定に於いては、出来るだけ少ない数のダイポールで計測データを説明しようとする  $L_1$  ノルムと、工学的に良く用いられる二乗誤差を最小にする  $L_2$  ノルム評価関数の双方の良い性質を包含した評価関数を最適化する方法の開発を行った。その結果、独立した活動源がある場合にも、集中した連続的な活動源がある場合にも、妥当な解を与えうる逆問題解法になりうることを示した。この  $L_1$   $L_2$  ノルム合併法は将来広く使われる可能性が高いと期待している。

MEG データの解析および可視化については、AVS をプラットフォームにして、データの加算、フィルタリングを始めとして標準的な処理を全て実現するプログラムをほぼ構築し、データの解析、新しい磁場源推定法の開発をした。このプログラムにより、今後推定法の開発・評価が効率よく行えると期待される。

MEG 装置は、100 チャンネルもの SQUID を動作させるため、常時液体ヘリウム (LHe) で冷却する必要がある。LHe は約 8 日必要であり、盆も正月も関係なく、毎週 2 回 LHe を装置に充填する必要がある。充填作業は約半日かかり、専門の技術者が行っても、何らかの理由で空気を吸入して閉塞を起こす。我々の装置は最初のものであったので、デュワー (LHe の容器) の性能が良くなく、しばしば LHe の充填が不可能になるトラブルにも見舞われた。MEG 装置は脳機能の動的特性を調べるには不可欠な装置であるが、装置が高価であるばかりでなく、上述のように保守費用が高いため本格的な普及が遅れている。

保守の容易化のため、ヘリウムガスの再利用技術の必要性は、当事者に良く理解されていたが、適当な冷凍機が無いこと、開発に多大な費用と時間が必要になることから、世界中でほとんど誰もまともな研究開発をしていないことが判った。

装置開発のためには以下の点が重要であることが判明した。超伝導素子は超伝導ゆえにほとんど熱を発生しない。超伝導状態にするために LHe は必要であるが、超伝導状態を保持するにはわずかな LHe で十分である。キーポイントはデュワー内の LHe に外からの熱が侵入しないようにすることである。デュワーは真空層を設けて熱侵入を抑えているが、できるだけ頭に近づける必要のある計測コイル部と、計測ケーブルポートのある上部 (ネックチューブ) からの熱侵入は避けられない。しかしその部分から侵入する熱には、LHe を直接使用する必要はない。ところが、従来のデュワーは、LHe をデュワーに侵入する熱を取り去るために直接使っていた。

JM 冷凍機の多くは、第 1 段で室温のヘリウムをいったん 40K 程度に予冷し、つぎに第 2 段で液体にする。予冷するのは容易だが LHe にするのは大変で、多くのエネルギーが必要となる。そこで、簡単に生成できる第 1 段で冷却された高温ヘリウムガス (40K) を用いて、デュワーに侵入する熱の大部分を取り去り、LHe は蒸発したらすぐに低温の状態

回収し再び液体にする方式のヘリウム回収装置を考案した（図3）。

装置開発と実証は大変な作業であったが、ほぼ設計どおりの性能を達成する目鼻がついた。長時間連続運転のために、汚染物質を取り去るための特別な精製器を開発した。この装置が実用化できると、装置代は現在の装置で必要なヘリウム代2-3年分で償却できる、ランニングコストが大幅に安くなる（1/10）、充填作業に伴うトラブルが無くなり装置の稼働率が20%程度上がる、希少資源であるヘリウムの消費が格段に少なくなる（1/30）、ヘリウム生産、輸送によるエネルギー消費が抑えられる、等が予測される。この技術は、MEGの普及に大きな役割を果たす可能性が高いと同時に、MRIや低温物性試験装置にもほぼ同じ形で利用可能という汎用性がある。よって、この技術は生体計測技術の進歩に寄与するばかりでなく、省資源、省エネ、環境保護にも役立つ技術である。

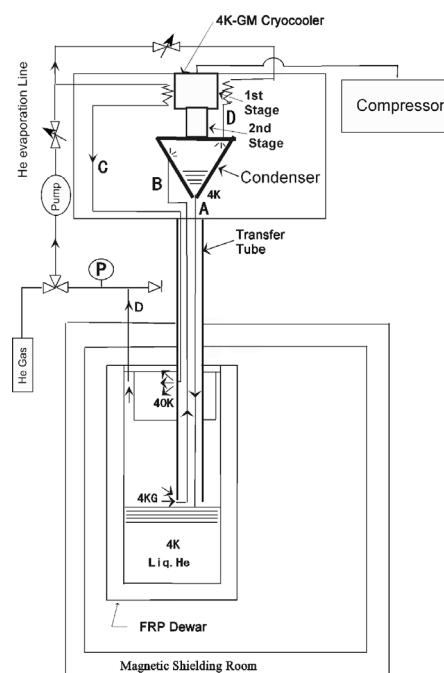


図3

## 2. 研究構想

本研究は、1993年より世界に先駆け全頭型脳磁計を導入した生命研のMEG装置を用いて、従来からの人間の生理計測および解析の研究蓄積を生かし、複数の研究機関（産総研、慶応大、理研）と協力して、人間の脳機能のダイナミクスを解明する研究を行うことを目的とした。

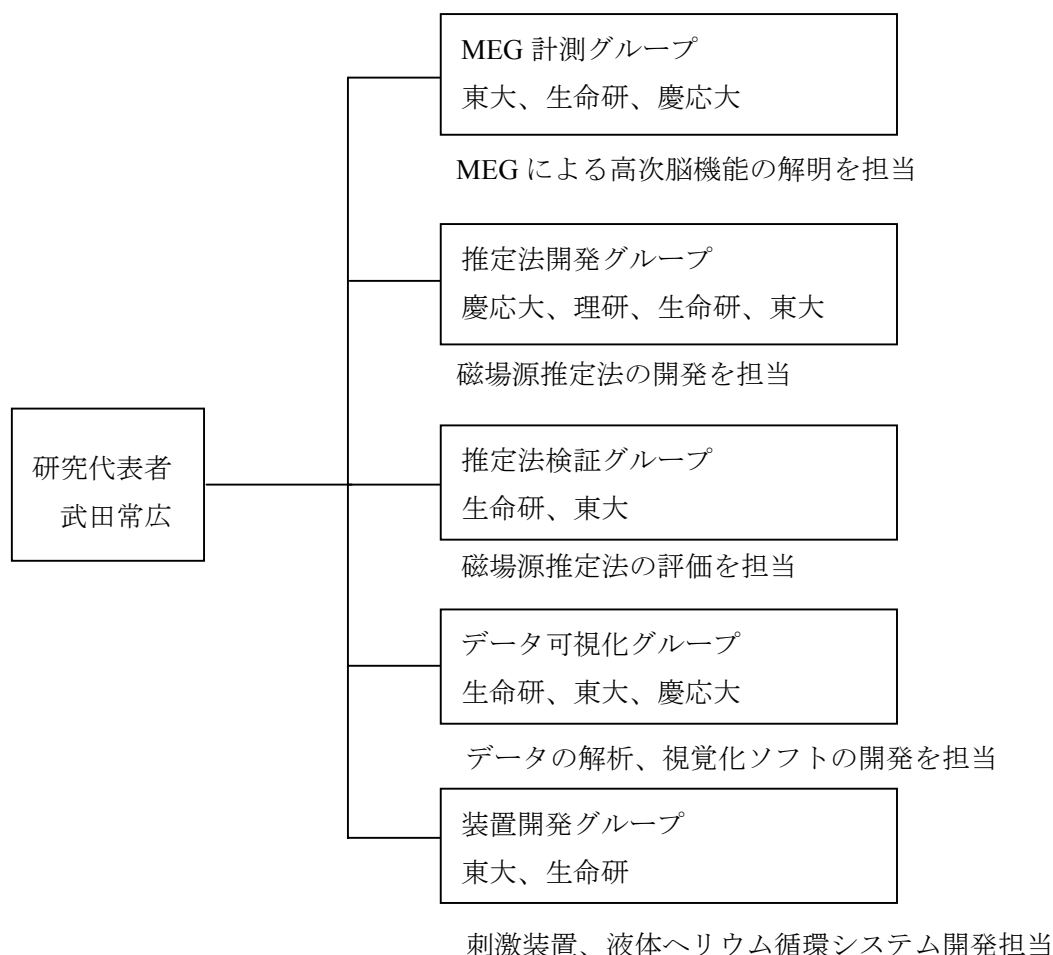
本研究では、第一に、生命研が独自に開発してきたTDO（Three Dimensional Optometer: 3次元オプトメータ）や多点筋電計測装置を有機的に用いると同時に、グループが長年蓄積してきた人間の諸特性に関する知識を用いて、MEG計測を行い、新発見を発見することを通じて、1次感覚の諸特性の同定から、人間に固有な脳機能の解明を行うことを主眼とした。第二には、MEG計測では被験者に対する刺激法が重要であるので、視覚や味嗅覚の新しい刺激装置を開発してきたが、引き続き新たな刺激法の開発や、MEG装置周辺機器の改良を目指した。計測されたデータは膨大であり、そのデータに基づき3次元構造をした脳内の活動を理解する必要があるため、データの可視化技術が不可欠である。そのため、第三には、この分野で評価の高いAVS（Application Visualization System）をプラットフォームとして、解析ソフトウェアを開発することを目標とした。第四には、現在のところ計測データから脳活動を逆推定する部分が、MEG利用の最大のネックになっており、現在は脳を単純な球体と仮定し、Grynszpan-Gesolowits法を用いた推定を行うという初歩的な状態にあるので、東大、慶大、理研などの外部の研究者と連携し、高速で信頼性の高い推定法を

開発することを目標とした。そして、得られた知見を、人間固有の脳機能の本質を表現できるモデルの開発を行い、構成による解析の手法により、人間の高次脳機能の固有な特性を解明することを最終的な目標とした。また、全頭型 MEG 装置は常時超伝導状態を保つ必要があるため、高価な液体ヘリウムを大量に消費し、週 2 回もの充填作業が必要になり研究の障害になっている。そこで、世界でまだ実現していないヘリウムの回収装置や、自動的に液体ヘリウムを充填する装置の開発を行うことを計画した。

研究を開始して、東大における計測の必要性が高まったため、研究を加速する目的で関西新技術研究所所有の MEG 装置をレンタルして共同で研究を推進することとなった。また、同研究所とはヘリウム回収装置開発でも協力して実施することとなった。

### 3. 研究実施体制

#### (1) 体制





#### 4. 研究期間中の主な活動

##### (1) ワークショップ・シンポジウム等

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2001. 10. 28	MEG 研究会	理研	31	理研、慶応大、生命研、東大の講師を呼び、MEG の逆問題解法に関して討論した。
2002. 7. 10	MEG 研究会	東大	23	ケンブリッジ大ネットシリ氏と慶応大本多教授を招き MEG データの処理法を討論した。

#### 5. 主な研究成果

##### (1) 論文発表 (国内 8 件、海外 20 件)

1. Takeda, T: An efficient helium circulation system with a small GM cryocooler, Cryogenics, submitted
2. Amano, K., Kuriki, I., Endo, H., Owaki, T., Takeda, T. : Neural mechanism of visual motion adaptation investigated by magnetoencephalogram, Vision Research, submitted.
3. Honda, S., Endo, H. and Takeda, T. : Current Dipole Localization for Single Trial Evoked Fields through Wavelet Based Time Varying Filter, IEEE Trans. BME, submitted
4. T. Ninagawa, G. Inoue, S. Honda, K. Higashino, F. Goto, T. Kunihiro, Y. Haruta: Identification of Brain Activity in MEG during Protruding Lips Using ICA, Medical & Biological Engineering & Computing, submitted
5. Kuriki, I., Takeda, T. : Sequential colour information processing in the human brain revealed by MEG, Vision Research, submitted.
6. Endo, H., Kato, Y., Kizuka, T., Masuda, T., Takeda, T., Kuriki, I. : Cerebral activity for unilateral foot movement examined by whole-head magnetoencephalography, Clinical Neurophysiology, in press.
7. Jianting Cao, Noboru Murata, Shun-ichi Amari, Andrzej Cichocki and Tsunehiro Takeda: Independent component analysis for single-trial MEG data decomposition and single-dipole source localization, NEUROCOMPUTING, in press.
8. 武田常広、眼と脳の非侵襲計測、応用科学学会誌、16, 2, 37-42, 2002
9. 今野義男、曹 建庭、武田常広：脳磁場源の分解と位置推定、信号処理学会論文誌、391-400, 2002.
10. Jianting Cao, Noboru Murata, Shun-ichi Amari, Andrzej Cichocki and Tsunehiro Takeda: A robust approach to independent component analysis of signals with high-level noise measurements, IEEE Trans. on Neural Networks, Vol. E83-A, No. 9, 2002.
11. Bakardjian, H., Uchida, A., Endo, H., Takeda, T.: Magnetoencephalographic study of speed-dependent responses in apparent motion, 113, 10, 1586-1597, 2002.
12. 内田 公、遠藤博史、武田常広：MEG データに基づく脳機能イメージングシステムの開発、医用画像、2002.
13. 天野 薫、栗木一郎、遠藤博史、大脇崇史、武田常広：運動残効における脳内過程の脳磁場解析、医用電子と生体工学、3, 39, 213-224, 2001.
14. 原田暢善、増田 正、遠藤博史、中村亨弥、武田常広：刺激間隔の  $1/f_n$  ゆらぎによる

- 視覚誘発脳磁図反応、日本生体磁気学会論文誌、13, 2, 1-11, 2000.
15. Takeda, T., Endo, H., Hashimoto, K.: Research on dynamic accommodation using TDOIII (Three dimensional optometer III) and MEG (Magnetoencephalography): Accommodation and Vergence Mechanisms in the Visual System, 51-66, 2000.
  16. Cao, J., Murata, N., Amari, S., Cichocki, A., Takeda, T., Endo, H., Harada, N.: Single-trial magnetoencephalographic data decomposition and localization based on independent component analysis, IEICE Transactions, E83-A, 9, 1757-1766, 2000.
  17. 増田 正、遠藤博史、武田常広：筋磁図による筋機能の解析、バイオメカニズム学会、63-73, 2000.
  18. 武田常広：視機能計測技術、O plus E, 22, 4, 467-476, 2000.
  19. Takeda, T., Hashimoto, K., Hiruma, N. and Fukui, Y.: Characteristics of accommodation evoked by apparent depth, Vision Research, 39, 12, 2087-2098, 1999.
  20. Masuda, T., Endo, H. and Takeda, T.: Magnetic fields produced by single motor units in human skeletal muscles, Clinical Neurophysiology, 110, 384-389, 1999.
  21. Endo, H., Kizuka, T., Masuda, T., Takeda, T.: Automatic activation in the human primary motor cortex synchronized with movement preparation, Cognitive Brain Research, 3, 229-239, 1999.
  22. Takeda, T., Matani, A., Owaki, T., Hashimoto, K., and Endo, H.: Spatiotemporal characteristics of accommodation related MEG, Recent Advances in Biomagnetism, 593-596, 1999.
  23. Ciulla, C., Takeda, T., Morabito, M., Endo, H., Kumagai, T., Xiao, R.: MEG characteristics of spontaneous alpha rhythm in the human brain, Brain Topography, 11, 3, 211-222, 1999, 3, 1999.
  24. 武田常広、内田 公、遠藤博史：MEG と脳機能イメージング、Journal of Med. Eng., 17, 1, 43-50, 1999.
  25. Kawamichi, H., Kikuchi, Y., Endo, H., Takeda, T. and Yoshizawa, S.: Temporal structure of implicit motor imagery in visual hand-shape discrimination as revealed by MEG, NeuroReport, 9, 6, 1127-1132, 1998.
  26. Kikuchi, Y., Yoshizawa, S., Kita, M., Nishimura, C., Tanaka, M., Endo, H., Kumagai, T. and Takeda, T.: Human cortico-hippocampal activity related to auditory discrimination revealed by neuromagnetic field, NeuroReport, 8, 7, 1657-1661, 1997.
  27. Chayne, D., Endo, H. and Takeda, T.: Sensory feedback contributes to early movement-evoked fields during voluntary finger movements in humans, Brain Res., 771, 196-202, 1997.

(3) 特許出願（国内 8件、海外 1件）

①国内

1. 武田常広、脳磁計用センサとそれを使用した超多チャンネル脳磁計システム、特願 2002-34920、平成 14 年 2 月 13 日
2. 武田常広、ヘリウムガス循環ポンプ、特願 2002-16431、平成 14 年 1 月 25 日
3. 武田常広、高性能ヘリウムガス精製器、特願 2002-16430、平成 14 年 1 月 25 日
4. 武田常広、高江 勉：蒸発ヘリウムガス回収装置および回収方法、特願平 12-358764、平成 12 年 11 月 27 日
5. 武田常広、高江 勉：液体ヘリウム供給装置、特願平 12-328021、平成 12 年 10 月 27

日

6. 武田常広、液体ヘリウム再凝縮装置およびその装置に使用するトランスファーライン、特願平 10-369064、平成 10 年 12 月 25 日
7. 武田常広、トランスファーライン、特願平 10-275292、平成 10 年 9 月 29 日
8. 武田常広、多重循環式液体ヘリウム再凝縮装置および方法、特願平 10-275291、平成 10 年 9 月 29 日

②海外

1. Takeda, T., Liquid helium circulation system and transfer line used with the system, PCT/JP99/06683, 平成 13 年 6 月 20 日

(4) 受賞等

①受賞

平成 12 年 バイオメカニズム学会論文賞