

# MEG視覚化ラボ

## ( MEG Visualization Lab. )

研究項目：脳磁図による生体刺激物質情報の識別機構可視化の研究

研究期間：平成10年度～14年度

### 1. 当該研究の背景

#### 1.1 本研究の目的と課題

本研究は、生体における物質情報の識別機構を刺激分子と受容分子との相互作用ならびに刺激分子の生体内符合化の観点から明らかにすることを目的とする。そこで、我々は生体刺激物質情報が人間の脳に如何なる影響を及ぼすかを脳磁図を用いて非侵襲に計測・解析し、脳内におけるこれらの識別機構を可視化する手法の開発を行うものである。

近年、脳における情報処理過程は時空間的であるとの認識が強まっている。すなわちある時刻における情報が並列分散表現されるだけでなく、脳内の各部位における時間的活動パターンが情報の別の側面をコードしていると考えられている。これは、脳神経活動の情報伝達が、単なるシーケンシャルコードの翻訳ではなく、時間と空間とで表現されるダイナミックな「パターン」に意味があるとの考えに基づくものである。一方、人間の認知や行動は同時に複数の感覚刺激による影響を受けており、注意や情動などによって常にこれらが修飾されている。このため、本研究では感覚・知覚をはじめ人間の認知・行動のような高次脳活動が注意や情動によって如何に変化するか、また複数の感覚刺激による複合感覚が脳内で如何なる時空間イメージを作りだしているか、さらにこれらの複合感覚間の相互作用における情動、記憶、認知的過程などの情報処理過程をダイナミックにかつ時空間的に表現するため、全頭型SQUIDを用いたMEG(magnetoencephalography)計測によって非侵襲に測定し、人間の認知・行動や、複合感覚処理のモデル化を行い、MEGイメージング法によって複合感覚の脳活動のダイナミクスを可視化することを試みたものである。

#### 1.2 本研究の社会的背景、ニーズ

現代は科学・工業の発達によって人間生活、産業活動の中に、コンピュータ、ロボットをはじめ種々の複雑な機器が用いられるようになってきた。しかし、人間は時にはこれらの機器の使用法を誤ったり、ミスをしてそれが大きな事故を招くことがある。このように機械文明の発達の中で今や、人間自身の感覚・知覚や認知・行動の特性が重要な関わりを持つようになってきた。そこで、我々人間が自分の周りの物質情報を如何に受容し識別しているか、刺激と受容の相互作用効果、並びにこれらの刺激情報の脳内における識別機構はどのようになっているか、等を明らかにすることは、現代社会の産業全般の経済的基盤に重要な影響を及ぼし、今後の経済発展にとって人間の特性に適合した機器の開発が必要となっており、人間特性を計測・解析することが求められている。

#### 1.3 当所における過去の先行研究、それらの研究成果との関係

当所における過去の先行研究では、バイオニクス研究の中で人間の感覚の計測、特に色覚、嗅覚などの脳活動の特性を客観的に計測する研究に取組んできたが、非侵襲計測手法としては主に脳波を用いた計測・解析の研究を実施してきた。脳波を用いた人間の色覚や嗅覚の研究では、当所が世界的にも最初に研究を行い、色覚や嗅覚を生理的な脳波を用いて数値化・定量化して客観的に計測・解析する手法を開発してきた。特に、計測された人間の脳波データを主成分分析法や特異値分解法などの統計学、多変量解析法を用いて解析しモデル化する手法は、その後の脳波解析法の主流となる方法を先導するものであった。これらの研究成果はVision Researchや脳波学会誌などに世界に先駆けて発表された。

しかし、一方では研究が進むに連れて、脳波を用いて人間の感覚を計測する手法の欠点も明らかにされてきた。それは、脳波は各々の脳内組織などで電気抵抗の違いによって著しく電解歪みの影響を受ける為に、脳波データから逆問題で計算して脳内の信号源を精度良く推定することには大きな困難があることが明らかになった。そこで、我々は脳内の電解歪みの影響を受けず、信号源推定精度に優れた脳磁場を計測する計測法を開発することに方針変更した。このため、122チャンネルのSQUID素子を持った全頭型脳磁計を当所に導入・設置して脳磁図の実時間解析、逆問題解析によって、脳神経活動の伝搬を可視化し複数感覚間での認知、注意、情動制御の脳内機構を明らかにする研究に着手してきた。

## 2. これまでの研究経過と現状

122チャンネル全頭型脳磁計によってニオイ刺激に対するヒトの脳磁界応答を初めて計測し、人間の脳内ニオイ信号源が前頭葉眼窩の部位にあることを世界に先駆けて明らかにした。これにより、脳のニオイ刺激応答の脳左右差結果から人間の嗅覚神経系では

同側性支配の可能性が強いこと、さらに無臭空気刺激を通常よりも圧力をあげて行った実験の結果得られた反対側の別の部位に推定された反応は、三叉神経による体性感覚応答であることを検証した。また、匂いの認知に関する実験を実施し、匂いの認知に関与している可能性のある部位を新たに側頭部領域に発見した。これらの結果は国際会議、国際神経関連学会誌等に論文発表した。ニオイの研究では新たにactive olfaction実験による識別機構の検討も行った。また複数感覚刺激に対する注意や情動による脳内処理、修飾の影響をMEGで計測する実験を開始し、人間の認知・行動に関する各種の感覚刺激系を完備して、特に視覚、聴覚の相互作用に関する脳磁界実験課題に着手した。

非侵襲的計測法のこれらの急速な発展により、従来観測が不可能であった人間の脳活動の状態をリアルタイムに可視化して見るできるようになってきた。MEGが他の非侵襲計測に比べて時間分解能に優れている利点を生かし、ミリ秒の精度で脳内の情報の流れを可視化するため種々の研究を実施した。また同時に活動している脳の全体の様子を一度に捉えて解析することができる。そこで、これらの長所を活かして脳の時空間的な活動パターンをダイナミックに捉

## MEG逆問題における新しい信号源推定法の開発

Estimation of neural activity distribution

### Linear Spatial Filtering

- ・ 脳内のある位置に存在する電源が生成する信号（空間パターン）のみを通し、それ以外を大きく減衰させるフィルタである。
- ・ 線形制約条件  $f=Lp$  を満たしながら、フィルタ出力における分散を最小にするような空間フィルタを構成する。

- Neural Activity Index

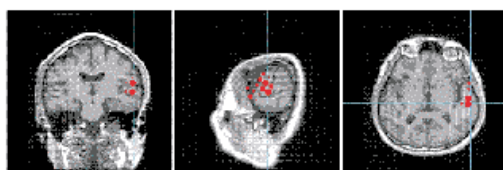
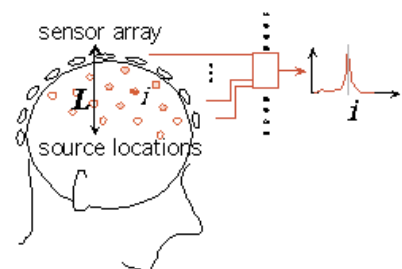
$$g(\mathbf{r}_i) = \frac{\text{Var}(\text{signal}(\mathbf{r}_i) + \text{noise}(\mathbf{r}_i))}{\text{Var}(\text{noise}(\mathbf{r}_i))}$$

( $f$ : 測定データ,  $L$ : lead field 行列,  $p$ : 脳内電流分布)

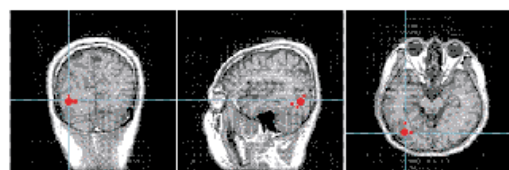
### どんな時に有効か？

sensor array の感度分布の不均一性に由来する様な電源空間における S/N 比の不均一性を補正できる。

### 「注意」課題実験における適用例



Attend visual/auditory (200ms)



Attend visual (240ms)

図1 空間フィルター法を用いたMEG逆問題に対する信号源推定法の開発

え、時空間イメージングで表わす手法を開発した。特に、空間フィルタ法を用いた信号源解析法を新しく開発し、精度良く脳内の信号源を推定できるようになった(図1)。我々のこれまでの研究によって蓄積してきた嗅覚の知見や超音波聴覚に関する様な最新の知見に立脚して、視覚、聴覚、嗅覚、味覚・・・等の感覚が複合して与えられた場合、これら複合感覚間の相互作用に関する脳内情報処理の解析や、注意、情動などによってこれらの感覚間の相互作用がどのように変化するか、さらに人間の高次の認知、記憶、など情報処理過程の時空間的なダイナミクスを可視化して表わす技術を創製した。

ニオイ計測では潜時の異なる3つの特性(三叉応答、嗅覚応答、認知応答)を初めて識別することに成功した。複数感覚刺激間の注意の分割課題実験では空間的認知と非空間的認知の応答が潜時、並びに脳内処理部位で異なる結果を得た。また、精神集中課題ではFm律動や音楽傾聴時などの脳活動をMEGで計測し、それらの発生源を明らかにした。一方、情動の研究ではニオイのoddball課題実験による認知応答やactive olfaction実験、味覚実験の二次応答などで、右前頭部(快性)と左前頭部(不快性)で、快/不快応答に大脳左右差の傾向が認められ、今後の研究に対する重要なヒントを得た。

平成11年度ではMEG実験と解析に関する新しい課題の研究を展開した。例えば、我々の嗅覚が「嗅ぐ」という様なアクティブな行動と匂いの認知過程が如何に関係しているか、あるいはまた、聴覚が視覚と同時に複合した刺激で与えられた場合、それらの感覚間の相互作用は脳内でどのような仕組みで処理されているか、超音波聴覚のように従来、考えられていなかった領域(周波数帯域、活性化部位、神経路、等)でどのような情報処理が成されているか等、さらには、これらの複合感覚が我々人間の注意や情動、認知や記憶、などによって如何なる影響を受けているか、その脳内処理のダイナミクスをMEGの実験と解析による時空間的パターンで表わして、これらを可視化して表現する手法の検討を行った。これらの結果は関連の国際会議に発表(10件以上)、IEEE/EMBSなどの国際会議からの依頼招待講演(3件)、著名欧文誌に論文掲載: NeuroReport, New York Academy of Science, Erlangen大学医学雑誌等(8件以上)の成果を得た。

## 2.1 当該研究から派生した他の研究テーマ

本研究テーマはバイオニクス研究の一環として、嗅覚に関する非侵襲計測法の研究を行ってきた。その後、研究は味覚、聴覚、視覚、と五感に関するあらゆる感覚、及び複数の感覚に対する注意の研究等へと発展してきた。特にこの中から、競争特研の「超音波補聴器」に対する研究が生まれてきた。

## 2.2 産学等との連携研究

ニオイの生理的客観的計測法に関する研究では、これまでに数多くの共同研究、技術指導、を行うなど、産学との連携研究を積極的に推進し共同研究による研究成果をあげてきた。現在、MEG研究で産学等の連携研究を行っているグループは数多く、客員研究員、実習生を含め、年間100人以上の人が当ラボに結集している。

## 2.3 取得知的所有権

これまでの嗅覚研究で、ニオイ刺激装置に関する特許を計4件取得している。

## 3. 期待される波及効果

これまで準備してきたあらゆる感覚(5感)刺激間のMEG実験が可能となったので、複数感覚間における注意、認知、情動に関わるMEG実験を実施し、それらの解析を一層推進してきた。また、当研究センターに新設されたMRI装置とMEG装置とを組み合わせ、脳内の神経活動をミリ秒の時間的オーダで視覚化する新技術の開発を行った。このため、MEG研究における脳画像の表現法や標準化への提言を具体的に検討すると共に、信号源推定の為の逆問題解法に空間フィルタ法を用いた信号源解析など、新しい概念に基づく解析法を開発した。実験技術上では、外部磁界ノイズを除去するためのactive磁気シールド法に取組み、被験者に起因するノイズ除去のためのシグナル・スペース・プロジェクション(SSP)法等の開発、MEG計測の精度向上をはかり、脳神経活動の非侵襲計測の可視化に貢献した。

以上のように最近、人間の脳神経活動を非侵襲・実時間処理で計測できるMEG計測技術が医学分野はもとより、人間に関わるあらゆる産業、生活分野で緊急に必要となってきた。このためにMEG計測の精度をさらに一層向上させ、その結果を解析し可視化して

表わすことが強く求められ、その社会的影響に対する意義は極めて大きい。

平成10～11年度では複数感覚間のMEG実験で注意の分割を検討し、ニオイ計測では3つの潜時特性(三叉応答、嗅覚応答、認知応答)を識別した。oddballによるニオイ認知実験、active olfaction、味覚実験等で、大脳前頭部の右(快)と左(不快)で快/不快の左右差を得た。脳磁計は昼夜に時間が開くことなく活用され、共同研究での利用者は多く、文字どおり現在関西におけるライフエレクトロニクス研究のセンター的役割を果している。

#### 4. 今後の研究展開の方向

感覚間の相互作用は、呈示される感覚のモダリティによって異なる可能性が充分あるので、感覚間相互の組み合わせについて、種々の可能性をMEG実験でテストする必要がある。そこで、今後は感覚間の刺激がお互いにコミュニケーションしている相手同士で、相互に如何なる影響を及ぼし合っているかについて、それらを客観的に計測するMEG実験を新たに実施する。このため、相互コミュニケーションを行っている者同士の刺激を互いに制御して刺激できる実験系の構築を目指す。また、この時の脳活動を同時に且つ相互に非侵襲に計測できる手法、並びにその為の新しい解析法の開発を行う。このような複合感覚間の相互情報伝達の解析のためには、現実に複数の信号源が存在する場合や、脳の異なった部位に同時に脳活動が現われる可能性、さらには活性化された脳の部位が拡がっている可能性、等々が考えられる。従ってこのような解析に適した信号源推定のための全く新しいアルゴリズム、原理に基づくモデル化、逆問題のシミュレーション解析法等を開発し、人間の脳機能の処理を明らかにする。

今後は人間の複数感覚間での注意、認知、情動のMEG実験を行い、脳神経活動の伝搬をミリ秒で視覚化する研究を一層発展させる。このため信号源推定の新しい効果的な逆問題解析法の開発、外磁界ノイズを除去するactive磁気シールド法の開発、被験者ノイズを除去するSSP法等を用いた脳神経活動の実時間による可視化技術の開発等を行っていく方針である。

#### 参考文献

- 1) S. Iwaki, M. Tonoike, M. Yamaguchi and T. Hamada : Modulation of extrastriate visual processing by audio-visual intermodal selective attention., Neuroimage, Vol.11, S21, 2000.
- 2) S. Iwaki, S. Ueno, T. Imada and M. Tonoike : Dynamic cortical activation in mental image processing revealed by biomagnetic measurement., Neuroreport 10, pp.1793-1797, 1999.
- 3) H. Asada, Y. Fukuda, S. Tsunoda, M. Yamaguchi and M. Tonoike: Frontal midline theta rhythms reflect alternative activation of prefrontal cortex and anterior cingulate cortex in humans., Neuroscience Letters, 274, pp.29-32, 1999.
- 4) 岩木 直, 外池光雄, 山口雅彦, 浜田隆史 : 視聴覚間選択的注意による脳内情報処理修飾の脳磁界による計測, 第14回生体・生理工学シンポジウム論文集, pp.293-296, 1999.
- 5) S. Iwaki and S. Ueno : Weighted minimum-norm source estimation of magnetoencephalography utilizing the temporal information of the measured data., Journal of Applied Physics, Vol.83, pp.6441-6443, 1998.
- 6) M. Tonoike, A. Maeda, H. Kawai and I. Kaetsu : Measurements of olfactory event-related fields evoked by odorant pulses synchronized with respiration., Electroenceph. Clin. Neurophysiol., Suppl. 47, pp.143-150, 1996.

#### 当該研究担当者等

##### 1) ラボ構成員(総数14名)

職員(7名) 外池光雄\*, 岩木 直, 山口雅彦, 中川誠司, 浜田隆史(大阪LERC), 葛西直子(基礎計測部), 藤原清司(大阪LERC)

職員以外(7名) 肥塚 泉(聖マリアンナ医科大学), 瀬尾 律(瀬尾耳鼻咽喉科院), 嘉悦 勲(近畿大学理工学部), 山本 隆(大阪大学人間科学部), 小川洋和(関西学院大学文学部心理学科), 鈴木まや(関西学院大学文学部心理学科), 仁頃太一(近畿大学理工学部)

##### 2) その他の研究協力者

山本千珠子(大阪大学人間科学部), 吉野公三(大阪大学基礎工学部), 小谷賢太郎(関西大学工学部), 吉田秀樹(東和大学工学部), 野田和浩(大阪大学医学部耳鼻咽喉科), 永井 元(サントリー株式会社商品開発研究所), 須谷康一(近畿大学理工学部), 浅田 博(大阪府立大学総合科学部), 石山敦士(早稲田大学工学部)

\*ラボリーダー