

酸素代謝を用いたヒトの脳活動 の生理的指標の作成

NIRS を用いたウェルニッケ野における単語聴取実験

Creating Physiological Indicators of Neural Activity of
Human Cerebral Cortex using Oxygen Metabolism
An Experiment of Single Word Listening in Wernicke's Area
by means of Near-infrared Spectroscopy

吉野 加容子

慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科後期博士課程

Kayoko Yoshino

Doctoral Program, Graduate School of Media and Governance, Keio University

石崎 俊

慶應義塾大学環境情報学部教授

Shun Ishizaki

Professor, Faculty of Environmental and Information Studies, Keio University

加藤 俊徳

株式会社脳の学校脳環境研究部門代表

Toshinori Kato

M.D., Director, Department of Brain Environmental Research, KATOBRAIN Co., Ltd.

近赤外線分光法で得られる4つの変化量（酸化ヘモグロビン濃度、脱酸素化ヘモグロビン濃度、脳血液量、脳酸素交換量）を用いて、ヒトの脳言語野で起こる単語聴取中の酸素代謝と脳血液量の調節反応を調べた。脳活動の検出率は、聴取中の脳血液量の増加反応に比べ、脱酸素化反応で約16%有意に向上し神経活動の生理的指標として有効だった。酸素代謝と脳血液量の関係は、5つの脱酸素化反応と、3つの酸素化反応の8タイプの生理的指標に分類でき、一過性の脳血液量減少に伴う脱酸素化反応の増加が示す効率的な酸素代謝の機序を説明できた。

To investigate the regulatory response between oxygen metabolism and blood volume during “single word” listening in Wernicke’s area, we monitored the changes in oxyHb concentration, deoxyHb concentration, cerebral blood volume (CBV) and cerebral oxygen exchange by using near-infrared spectroscopy. The detection rates of the neuronal activities improved significantly (about 16%) using the deoxygenation instead of the increase in Δ CBV. That means that deoxygenation was effective as the index of neural activities. The regulation between oxygen metabolism and Δ CBV were divided into eight physiological indices, i.e., five deoxygenation subtypes and three oxygenation subtypes. The transient decrease in Δ CBV along with deoxygenation during word listening indicated the efficient mechanism of oxygen metabolism.

Keywords: 脱酸素化反応、脳酸素交換（COE）、毛細血管内酸素反応（FORCE）、ウェルニッケ野、近赤外線分光法（NIRS）

1 はじめに

1.1 研究背景

神経活動に伴って、神経細胞内では酸素代謝が亢進することが知られている。神経細胞で消費される酸素は、赤血球内のヘモグロビンに結合して運搬されるため、脳の血管内では局所の血液供給量が増加すると考えられてきた (Roy and Sherrington, 1890)。この血流増加反応を利用した脳機能イメージング技術は、脳組織の単位体積あたりに含まれる脳血液量 (cerebral blood volume: CBV) や、脳組織の単位体積当たり 1 分間に流れる脳血流量 (cerebral blood flow: CBF) の増加を神経活動の生理的指標として用いてきた。実際にヒトの脳活動を評価するために、CBV や CBF の増加を指標として用いる従来技術には、ポジトロン断層撮影法 (positron emission tomography: PET) の他、非侵襲性の機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging: fMRI)、近赤外線分光法 (near infrared spectroscopy: NIRS) がある。

これらの手法は、血管内の CBV や CBF の増減を観察することはできるが、神経細胞や血管内の酸素代謝の増減を同時に観察することができなかった。そのため、神経活動に対応して酸素代謝と CBV の調節反応がどのように起こっているのかを解明することが重要なテーマとして残っている。

1.1.1 脱酸素化反応のメカニズム

神経細胞と血管を結びつける生理的なメカニズムとして、脳内で局所の神経活動が生じると、毛細血管内では、酸化ヘモグロビン (oxyHb) から酸素分子が離れて脱酸素化ヘモグロビン (deoxyHb) に変わる「脱酸素化 (oxyHb $\rightarrow$ deoxyHb + O₂)」反応が起こる。この脱酸素化反応で生じた酸素分子は、神経細胞へ移動する。毛細血管と神経細胞の間で起こる酸素移動は、脳酸素交換 (cerebral oxygen exchange: COE) 反応と呼ばれている (加藤, 2006)。毛細血管内の脱酸素化反応が増加すると、血液供給の需要が高まり、ヒトの場合は神経活動開始よりも 4 ~ 8 秒程度のタイムラグで、二次的な動静脈を含めた血流増加のピークが生じると考えられ

ている。従来の脳機能イメージング法は、神経活動の生理的指標としてこの二次的な脳血流増加反応を用いてきた。しかし、神経活動から遅延して起こる血流増加反応を指標に用いるよりも、神経活動との同期性がより高い毛細血管内の脱酸素化反応を計測して生理的指標とした方が、神経活動により密接な脳活動を検出できると考えられる。

1.1.2 脳機能イメージングの時間分解能の問題点

PET や fMRI の時間分解能は低く、数十秒から分単位の精度で、脳血流反応を統計的に抽出してきた。実際に、単語認知に関する先行研究では、数十秒もの間、連続的に刺激を提示し続ける課題によって、言語理解の中枢として知られるウェルニッケ野周辺で、CBV や CBF が増加した (Price ら, 1996)。しかし、一つの単語を聴取する間に生じる脳活動を、酸素代謝の増加反応を利用してモニターした研究はほとんどなく、脳血管内で起こる機能的な脱酸素化反応を数百ミリ秒の精度でモニターすることは大きな課題であった。加えて、ヒトの言語認知のような高速の処理過程は、血流増加の開始以前に生じていると考えられ、脱酸素化反応に対応する CBV の調節が一単語の聴取と同期してどのように行われているのかについても疑問が残っている。

1.1.3 酸素代謝を計測する従来技術

酸素代謝を計測する方法には、生体にニードルを留置してモニターする酸素分圧 (pO₂) の計測があるが、pO₂ の計測は侵襲性であることから、多くの実験は動物の脳を対象としてきた (Thompson ら, 2004)。ヒトの脳で酸素代謝計測をするには、PET を使った脳酸素消費量 (cerebral metabolic rate of oxygen: CMRO₂) という変化量が用いられる。しかし、PET の時間分解能が低いために、CMRO₂ の時系列変化を秒オーダーでモニターすることはできない。一方、神経活動に伴った脱酸素化反応は血流増加より早く起こる機能的変化であると考えられ、高速で処理されるヒトの認知過程を、酸素代謝を用いて可視化する非侵襲の脳機能イメージングを実現するための指標に適している。そこで脱酸素化反応を

高精度に検出する生理的指標を作成する必要があると考えた。

1.1.4 脱酸素化反応と“initial dip”の計測

遅延性のCBV増加に先行する神経活動の増加と同時に生じる一過性のdeoxyHb増加は、内因性信号の侵襲的光学イメージング(optical intrinsic signal imaging: OIS)を用いた動物実験で観察されてきた(Malonekら、1996; Shethら、2004)。この課題の初期のdeoxyHb増加は“initial dip”と呼ばれ、脱酸素化反応を反映していると考えられてきた。同様の反応は、ヒトの脳でも起こることが確認された(Katoら、1999; Suhら、2007)。pO₂計測では、神経活動と同時に組織酸素濃度が一過性に減少するとの報告があり(Thompsonら、2004)、神経活動と同期する脱酸素化反応の存在を裏付けている。fMRIでは、課題初期の約2～3秒以内に生じるMRI信号の一過性の低下は、deoxyHbの増加によると考えられてきた(Vanzettaら、1999)。近年では、経頭蓋磁気刺激法でヒトの運動野を同定した後、運動課題中をNIRSでモニターした実験でも同様のdeoxyHb増加が報告された(Akiyamaら、2006)。このinitial dipは、CBVやoxyHbの遅延増加が示す酸素化よりも早期に生じ、かつ限局することから、時空間的に神経活動の指標になり得ることが広く示唆されてきた(Ances、2003)。しかし、initial dipは、振幅が小さい2～3秒程度の反応であるために、安定して検出することが難しいという問題があった。

1.1.5 酸素代謝と脳血液量の調節反応

これまでinitial dipは、deoxyHb増加のみを示唆しており、脳血液量の変化(Δ CBV)を同時に考慮した概念ではなかった。実際に、initial dipと同時に Δ CBVが増加した反応(Malonekら、1996; Akiyamaら、2006)と、 Δ CBVが減少した反応(Wylieら、2009)が報告され、脱酸素化反応と Δ CBVの増減の関係がいつも同一のパターンを示すとは限らず複数のパターンが存在していることが示唆される。脳梗塞の超急性期にも、酸素を多く含んだ

新鮮血の供給が神経細胞の酸素消費量に比べて減少する貧困灌流(Arakawaら、2003)が起こり、脳梗塞に伴う脳虚血の回復過程では、神経細胞の酸素消費量以上にCBFが増大する贅沢還流(Marchalら、1999)がPETを用いて報告されてきた。CBFの増減は Δ CBVの増減を引き起こすので、酸素代謝と Δ CBVは密接に関係し、状況に応じて互いに変化していることが考えられる。しかし、酸素代謝と Δ CBVの調節反応はまだ十分に解明されておらず、指標化されていない。1秒程度の短い刺激課題のように、 Δ CBVが増加する前に課題が終了する場合では、毛細血管内の脱酸素化反応と Δ CBVの増減がどのようなパターンを示すかを明らかにすれば、そのパターンから酸素代謝と Δ CBVの調節反応の機序を解明できるとともに、脱酸素化反応の検出の不安定さを改善できると考えた。

1.2 本研究の目的と特色

本研究では、PETやfMRIよりも時間分解能の高いNIRS(Katoら、1993; Kato、2004)から得られる4つの変化量を用いて、神経活動と同期性の高い脱酸素化反応を捉えて、 Δ CBVとどちらが神経活動を評価する指標として感度が高いのかを検討する。加えて、酸素代謝と Δ CBVの調節反応を評価する指標を定義し Δ CBVが起こる前の短い刺激に伴う一過性の酸素代謝と Δ CBVの調節反応を評価することを目的とした。脳機能計測で脱酸素化反応の検出感度を向上させる生理的指標の設定ができれば、酸素代謝という新しい側面から言語などの高速で高次の認知処理に関してもその脳活動を評価することができると考えた。そこで、NIRSでdeoxyHb増加が報告されている1.5秒程度(加藤ら、2004; Kato、2004; Yoshinoら、2005; Wylieら、2009)の課題の提示時間を使って脱酸素化反応の検出を試みた。NIRSから得られるoxyHb濃度変化(Δ O)とdeoxyHb濃度変化(Δ D)に加え、 Δ CBVと脳酸素交換量の変化量を示す Δ COEの4つの変化量を評価した。

NIRS研究では、課題に同期して、毛細血管内で高速に生じる酸素反応“FORCE (Fast Oxygen

Response in Capillary Event) ”が神経活動の生理的指標として有効であることが提唱されている (Kato, 2004 ; Kato ら, 2005)。しかし FORCE は明確な指標による定義がなく、脱酸素化反応を示す FORCE と Δ CBV との関係は明らかにされてこなかった。そこで、 Δ O、 Δ D、 Δ CBV、 Δ COE の変化量の増減の組合せを用いて、酸素代謝と Δ CBV の調節反応を分類できる生理的指標を新たに定義した。実際に短い刺激に同期して、酸素代謝の亢進を示す脱酸素化反応及び酸素代謝の低下を示す酸素化反応と、 Δ CBV の増減がどのようなパターンで調節されているのかを調べた。本研究では、800 ミリ秒または 1500 ミリ秒間の神経活動の生理的指標として、脱酸素化反応を示す FORCE の有効性を検討することと、従来、全く解明されていなかった神経活動に同期した酸素代謝と Δ CBV の調節反応を FORCE のサブタイプによって分析することを試みた。

2 方法

これまで単語認知課題によって脳血流の増加が報告されてきた左大脳半球に位置するウェルニッケ野は言語理解の中核であることから、この部位で単語聴取によって酸素代謝が生じると仮定し、4 つの変化量の増加反応率と脱酸素化反応である FORCE の出現率を検討した (実験 1)。さらに、1500ms よりも短い単語の提示時間で脱酸素化反応の再現性を確認するために、800ms の単語聴取課題の検討を行った (実験 2)。実験に際して、慶應義塾大学 SFC 実験・調査倫理委員会承認された文書と手続きに従って、書面および口頭で実験の趣旨を説明し、実験参加に対する同意と研究報告に関する了承を得た。

2.1 実験 1 : 1500ms 間の単語の聴取実験

2.1.1 被験者

対象者は健康成人 13 名、平均年齢 23.5 歳 (SD $\pm$ 3.7) で、すべての被験者が右利きで日本語の母語話者であった。

2.1.2 実験課題と手続き

実験課題は、持続時間 1500ms に統制した単語と純音の受動聴取であった。単語は「試行錯誤」「四面楚歌」などの四字熟語とし、純音は 1000Hz とした。刺激は、20s の安静時間を挟んで一度ずつ提示された。実験の試行数は被験者一人当たり 32 試行 (21 単語・純音 11 回) であった。実験後に、聴取単語の意味を知っているかどうか被験者に口頭で質問し、被験者が「聞いたことがない」あるいは「意味が分からない」と申告した延べ 161 単語は解析から除外した。本研究から除外された 161 単語については先行研究 (Yoshino ら, 2005) で解析されている。また、明らかな体動のために著しいノイズが加わった計 6 試行 (単語課題 1 試行、純音課題 5 試行) も解析から除外した。解析対象の試行数は、単語課題 111 試行、純音課題で 138 試行であった。

2.1.3 10Hz の NIRS 測定

多チャンネル NIRS 装置 (日立メディコ ETG-100) を用いて、 Δ O と Δ D をモニターした。使用した近赤外光は、780nm 及び 830nm の 2 波長であった。ヘモグロビン濃度変化のサンプリング間隔は 100ms (10Hz) であった。測定対象範囲は両半球の Brodmann's area (BA) 44 後部、聴覚野、および BA22 後部及び BA39 までを水平に覆う領域とした (Murakoshi et al., 2006)。これらの対象領域を、NIRS を用いて計測するためには、頭皮と皮質間距離 (Okamoto ら, 2004) を考慮して、空間解像度を最低 10mm にまで向上させる必要がある (Kawaguchi ら, 2004)。そのため、頭皮上に測定チャンネル (ch) を水平に配置するグローブ配列を採用した (Kato, 2004 ; 加藤ら, 2004)。このとき、照射プローブと受光プローブ間の距離を 25mm、測定チャンネル間距離を水平に 10mm 間隔とした。刺激は、自然音場で刺激提示用コンピュータに接続した 2 つのスピーカから提示した。スピーカは、被験者の左右前方 70cm に設置した。刺激提示時には、刺激提示用コンピュータから NIRS 装置にイベントマークを外部入力し、ヘモグロビンデータと刺激提示時点を同期させて記録と解析を行った。

2.2 実験2：800ms 間の単語の聴取実験

2.2.1 被験者

被験者は、実験1と重複しない健常成人9名、平均年齢22.0歳（SD ± 2.4）で、すべての被験者が右利きで日本語の母語話者であった。

2.2.2 実験手続き

実験課題は、単語の受動聴取であった。単語は「タナバタ」「フリガナ」などの4モーラの11単語とした。単語の持続時間は平均798ms（SD ± 43）であった。刺激は、10sの安静時間を挟んで一度ずつ提示された。刺激単語は、単語理解度を一定にするため、単語親密度の統制を行った。親密度の幅（1.0～7.0）のうち、刺激単語の平均親密度（音声提示用）は5.86（SD ± 0.25）で、なじみの高い単語を使用した。刺激には、「親密度別単語理解度試験用データベース（FW03）」（天野ら、2006）に収録されている音声ファイルを用いた。実験の試行数は11試行（11単語）であった。全99試行のうち、イベントマーク入力の不具合のためヘモグロビンデータとの同期が行えなかった13試行を除く、86試行を解析対象とした。

2.2.3 25HzのNIRS測定

多チャンネルNIRS装置（島津製作所FOIRE-3000）を用いて ΔO と ΔD をモニターした。使用した近赤外光は、780nm、805nm及び830nmの3波長であった。ヘモグロビン濃度変化のサンプリング間隔は40ms（25Hz）であった。実験2では、照射プローブと受光プローブ間の距離を25mm、測定チャンネル間距離を水平に9mmに設定した。測定対象範囲と刺激提示システムとは、実験1と同様であった。

2.3 解析

2.3.1 4つの変化量

データ解析は、刺激開始時点（0s）からの変化を、 ΔO 、 ΔD 、 ΔCBV （ $\Delta D + \Delta O$ ）、 ΔCOE （ $\Delta D - \Delta O$ ）の4つの変化量を用いて解析を行った。先行研究（Kato, 2006）から、これらの変化量は2次

正方行列によって(1)と(2)の関係が成立している。

$$\begin{pmatrix} \Delta O \\ \Delta D \end{pmatrix} = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 & -1 \\ 1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \Delta CBV \\ \Delta COE \end{pmatrix} \quad \dots (1)$$

$$\begin{pmatrix} \Delta D + \Delta O \\ \Delta D - \Delta O \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ -1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \Delta O \\ \Delta D \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \Delta CBV \\ \Delta COE \end{pmatrix} \quad \dots (2)$$

$\Delta D + \Delta O$ は、ヘモグロビン濃度変化を用いた赤血球の増減、すなわち ΔCBV の増減を示す。 $\Delta D - \Delta O$ は脱酸素化による酸素交換量の増減、すなわち ΔCOE の増減を示す。 ΔCOE 指標の増加は、血管内の脱酸素化反応の亢進を示し、神経細胞と毛細血管の間の酸素交換が増加したことを表す。一方、 ΔCOE 指標の減少は、血管内の酸素化反応を示し、酸素交換をしない ΔO 濃度が増加したことを示す。

2.3.2 区間解析と4つの変化量の増加反応率の算出

聴取中と聴取後の時間変化の特徴を捉えるため、一定期間ごとに4つの変化量の積算値を算出した。この積算値は、刺激開始時点でゼロセット処理した時系列を用いた。実験1では、聴取区間が1500msのため、聴取開始時から1500ms（サンプリング15点分）を1区間として全12区間（0～18.0s）の積算値を算出した。実験2では、聴取区間が平均798msのため、800ms（サンプリング20点分）を1区間として全8区間（0～6.4s）の積算値を算出した。この積算値を用いて、各時間帯での脱酸素化反応の頻度を調べるために、各変化量の増加反応の割合（増加反応率：%）を以下のように求めた。なお、減少反応率は100%から増加反応率を引いた割合である。

$$\text{増加反応率 (\%)} = (\text{積算値が正の値を示す試行数}) \div (\text{各課題の試行数}) \times 100 \quad \dots (3)$$

表1 FORCE と Watering 効果の分類

	サブタイプ	ΔO	ΔD	ΔCBV	ΔCOE	変化量の相対比較
FORCE	1型	増加	増加	増加	増加	$0 < \Delta O < \Delta D, 0 < \Delta COE < \Delta CBV$
	2型	減少	増加	増加	増加	$\Delta O < 0 < \Delta D, 0 < \Delta CBV < \Delta COE$
	3型	減少	増加	減少	増加	$\Delta O < 0 < \Delta D, \Delta CBV < 0 < \Delta COE$
	4型	減少	減少	減少	増加	$\Delta O < \Delta D < 0, \Delta CBV < 0 < \Delta COE$
	5型	増加	増加	増加	減少	$0 < \Delta D < \Delta O, \Delta COE < 0 < \Delta CBV$
Watering 効果	1型	増加	減少	増加	減少	$\Delta D < 0 < \Delta O, \Delta COE < 0 < \Delta CBV$
	2型	増加	減少	減少	減少	$\Delta D < 0 < \Delta O, \Delta COE < \Delta CBV < 0$
	3型	減少	減少	減少	減少	$\Delta D < \Delta O < 0, \Delta CBV < \Delta COE < 0$

2.3.3 FORCE の定義と出現率の算出

酸素代謝の亢進及び低下と、 ΔCBV の増減が、どのような関係を示すかを明らかにするために、刺激によって誘発される ΔO 及び ΔD の変化のサブタイプを調べる。 $\Delta O=0$ または $\Delta D=0$ の場合を除くと、その増減の組み合わせは、(1) ΔO 増加かつ ΔD 増加、(2) ΔO 増加かつ ΔD 減少、(3) ΔO 減少かつ ΔD 増加、(4) ΔO 減少かつ ΔD 減少、の4パターンを示す。これに、加藤 (2006) の二次元解析を参考に、 ΔCBV 、 ΔCOE を加えた4つの変化量の増減を組合せることで ($\Delta CBV=0$ 、 $\Delta COE=0$ を除く)、表1に4つの変化量の組合せからできる8つのサブタイプを示した。脱酸素化反応の増加指標である ΔD と ΔCOE のどちらか一方でも増加した組合せの5タイプを FORCE と定義した。 ΔD と ΔCOE が両方とも減少した3タイプの組合せは Watering 効果 (Watering the garden effect) (Kato, 2004) と定義した。Watering 効果とは、神経活動によって生じた脱酸素化反応を補うために脳活動の周辺部位や時間的に遅延期に生じる酸素化反応である。限局した酸素需要に応じるために、動脈の下流で毛細血管が無数に枝分かれしていることで酸素需要のある部位やそれ以外の部位に必要以上に新鮮血が流入し血管内が酸素化される。また酸素需要が低下した後では、 ΔD よりも ΔO が相対的に増加し、遅れて増加した血液に含まれる未使用の ΔO が無数の毛細血管から静脈内に集まって充満することで、実際の酸素需要よりも時間的に遅延して酸素化反応が検出される。このように、Watering 効

果は、時空間的に酸素消費を伴わない血管内酸素化反応の状態を示すので、FORCE とは対極の指標である。FORCE の出現率は、各区間の積算値を用いて、以下のように求めた。

$$\text{FORCE 出現率 (\%)} = (\text{FORCE の試行数}) \div (\text{各課題の試行数}) \times 100 \quad \dots(4)$$

$$\text{Watering 効果出現率 (\%)} = (\text{Watering 効果の試行数}) \div (\text{各課題の試行数}) \times 100 \quad \dots(5)$$

$$\text{各サブタイプ出現率 (\%)} = (\text{サブタイプの試行数}) \div (\text{各課題の試行数}) \times 100 \quad \dots(6)$$

2.3.4 生理的指標の特性と判別率の算出

ウェルニッケ野における単語認知の有無を判定する指標としての特性を検討するために、2.3.2 で算出した実験1のデータの積算値を用いて、①敏感度、②特異度、③偽陰性度、④偽陽性度、⑤単語判別率、⑥純音判別率を以下のように求めた。

$$\text{敏感度 (\%)} = \text{増加反応率} \quad \dots(7)$$

$$\text{特異度 (\%)} = (\text{純音課題の減少試行数}) \div (\text{純音課題の試行数}) \times 100 \quad \dots(8)$$

偽陰性度 (%) = (単語課題の減少試行数) ÷ (単語課題の試行数) × 100
…(9)

偽陽性度 (%) = (純音課題の増加試行数) ÷ (純音課題の試行数) × 100
…(10)

単語判別率 (%) = (単語課題の増加試行数) ÷ (単語聴取課題の増加試行数 + 純音聴取課題の増加試行数) × 100
…(11)

純音判別率 (%) = (純音課題の増加試行数) ÷ (単語聴取課題の増加試行数 + 純音聴取課題の増加試行数) × 100
…(12)

減少試行数とは、純音課題または単語課題で各指標が減少した試行の数を示す。増加試行数とは、純音課題または単語課題で各指標が増加した試行の数を示す。判別率の算出によって、単語聴取の課題であるか、または純音聴取の課題であるかを判定できる確率を指標ごとに評価した。

2.3.5 統計処理

実験 1 において、単語聴取中に特異的な反応を示す部位を同定するため、各変化量の単語課題 (N=111) と純音課題 (N=138) の第 1 区間 (0-1.5s) の積算値を比較する独立 2 群間 T 検定 (テスト 1) を行った。次に、単語聴取中に特異的な反応を示す時間帯を同定するため、各変化量の単語課題 (N=111) と純音課題 (N=138) の聴取開始から 18.0s までの間を 100ms ごとに比較する独立 2 群間 T 検定 (テスト 2) と、積算値を用いて区間を比較する独立 2 群間 T 検定 (テスト 3) をそれぞれ行った。さらに、各被験者の単語聴取中と純音課題中の増加反応率 (N=13) を比較する Paired-T 検定 (テスト 4) を行い、単語聴取に伴う各変化量の増加反応率の有意性を調べた。同様に、FORCE、Watering 効果とその下位型の出現率 (N=13) を用いて Paired-T 検定 (テスト 5) を行った。また各被験者の変化量及び FORCE の敏感度、特異度、偽陰性度、偽陽性度 (各 N=13)

を用いて ANOVA とその後の多重比較 Tukey 法 (テスト 6) を行った。

3 解析結果

3.1 1500ms 間の単語課題と純音課題を比較した解析 (実験 1)

3.1.1 聴取中の ΔO、ΔD、ΔCBV、ΔCOE のイメージング解析

図 1 は、単語と純音を受動聴取中 1500ms の 4 つの各変化量の積算値の 2 次元イメージを示す。聴取中の積算値の課題間比較 (テスト 1) の結果、左半球最後部の 8ch において ΔO (p=0.006)、ΔD (p=0.034)、ΔCOE (p=0.004) で、図中 * で示すように課題間に有意差が認められた。この部位はウェルニッケ野に相当し、純音聴取時と比較して、単語聴取時に ΔO 減少、ΔD 増加、ΔCOE 増加の反応特性を示した。右大脳半球の対称領域 16ch においては、ΔO (p=0.039) のみ課題間に有意差が生じた。この部位でも、単語聴取時に ΔO が減少した。ΔCBV は、左右半球とも聴取中に有意差はなかった。

3.1.2 左半球全チャンネルの単語課題と純音課題の 0.1s ごとの解析

表 2 は、全試行平均の 0.1s ごとに課題間比較 (テスト 2) をした結果を示す。従来研究で脱酸素化反応が検出された時間帯に基づき、0-4.5s の初期と、酸素化反応の検出が報告されてきた 4.6s 以降の遅延期に分けて表 2 を作成した。0-4.5s の初期における課題間の有意差は、ΔO、ΔD および ΔCOE で、8ch における 0.5s から 4.2s の時間帯に認められた。この時間帯の有意差は 8ch のみで起こり、他のチャンネルでは起こらなかった。すなわち、聴取中に同期した脱酸素化反応を ΔO 減少、ΔD 増加、ΔCOE 増加によって検出した。ΔCBV では、この聴取中を含んだ時間帯には有意差がなかった。この初期の区間で単語と純音間の差が大きかった時間帯 (P 値の最小値) は、1.4s から 1.6s であった。つまり、8ch では聴取の終了時点とほぼ同時間帯に単語と純音が脱酸素化反応によって区別された。一方、4.6s 以降の遅延期における課題間の有意差は、ΔD、

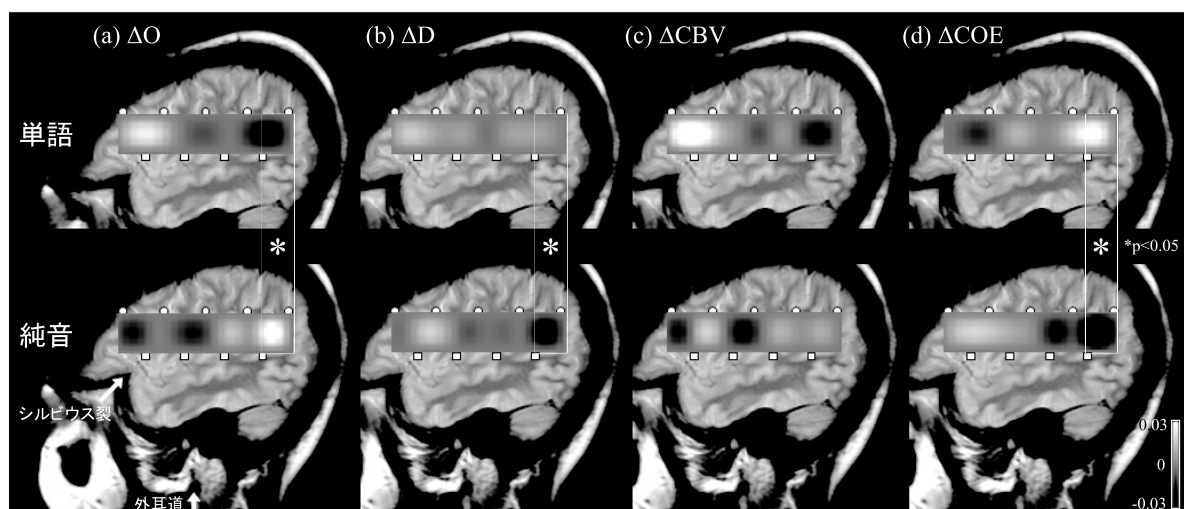


図1 単語と純音の聴取中(1500ms)における ΔO 、 ΔD 、 ΔCBV 、 ΔCOE 増減の2次元イメージの比較

上段が単語聴取中、下段が純音聴取中の4つの変化量の全被験者平均の増減イメージである。MRI画像上に計測領域の反応を重ねて提示した。外耳道とシルビウス裂の位置を図中矢印で示した。白色が濃くなるにつれ増加が強いことを示し、黒色が濃くなるにつれ減少が強いことを示す。計測チャンネルは、片半球8chとし、左半球は前から1～8ch、右半球は前から9～16chとした。課題間比較の結果、図中*で示す8chで、 ΔO 、 ΔD 、 ΔCOE の有意差を認めた($p < 0.05$)。計測範囲上部の丸印(○)は照射プローブの位置、下部の四角印(□)は検出プローブの位置を示す。

表2 課題間比較における各変化量の有意差区間

		ΔO			ΔD			ΔCBV			ΔCOE		
		有意差 区間	P値 最小 時点	P値	有意差 区間	P値 最小 時点	P値	有意差 区間	P値 最小 時点	P値	有意差 区間	P値 最小 時点	P値
初期 *	1 ch	—	—	n.s.	—	—	n.s.	—	—	n.s.	—	—	n.s.
	2 ch	—	—	n.s.	—	—	n.s.	—	—	n.s.	—	—	n.s.
	3 ch	—	—	n.s.	—	—	n.s.	—	—	n.s.	—	—	n.s.
	4 ch	—	—	n.s.	—	—	n.s.	—	—	n.s.	—	—	n.s.
	5 ch	—	—	n.s.	—	—	n.s.	—	—	n.s.	—	—	n.s.
	6 ch	—	—	n.s.	—	—	n.s.	—	—	n.s.	—	—	n.s.
	7 ch	—	—	n.s.	—	—	n.s.	—	—	n.s.	—	—	n.s.
	8 ch	0.5-3.7s	1.5-1.6s	0.001<p<0.041	0.8-1.9s 2.5-2.8s	1.4s	0.017<p<0.044 0.029<p<0.037	—	—	n.s.	0.5-4.2s	1.4-1.6s	0.001<p<0.047
遅延期 **	1 ch	—	—	n.s.	7.2-10.9s 11.1s	8.3-8.4s	0.019<p<0.049	14.6-17.1s	15.8-16.0s	0.040<p<0.049	—	—	n.s.
	2 ch	—	—	n.s.	—	—	n.s.	—	—	n.s.	6.0-7.8s	7.3s	0.034<p<0.048
	3 ch	—	—	n.s.	8.0-17.4s	10.1-11.1s	0.001<p<0.047	11.5-18.0s	14.5s	0.001<p<0.046	7.0-10.5s	8.5s 9.5-9.6s	0.001<p<0.047
	4 ch	—	—	n.s.	7.6-18.0s	10.1-11.9s	0.001<p<0.046	10.7-18.0s	14.5-15.6s	0.004<p<0.049	8.2-11.5s	10.3-10.4s	0.019<p<0.044
	5 ch	—	—	n.s.	9.6-16.6s	12.6-13.0s 13.4-14.4s	0.004<p<0.044	12.8-18.2s	14.5-14.8s	0.008<p<0.048	—	—	n.s.
	6 ch	—	—	n.s.	—	—	n.s.	—	—	n.s.	—	—	n.s.
	7 ch	—	—	n.s.	—	—	n.s.	—	—	n.s.	—	—	n.s.
	8 ch	—	—	n.s.	—	—	n.s.	—	—	n.s.	—	—	n.s.

* 初期: 0-4.5s ** 遅延期: 4.5-18.0s

Δ CBV および Δ COE で、1ch から 5ch における 6.0s から 18.0s の時間帯に認められた。6ch から 8ch の遅延期では、課題間の有意差は認められなかった。

3.2 左半球ウェルニッケ野に相当する 8ch の脱酸素化反応の解析

3.2.1 単語課題と純音課題の 1.5s ごとの課題間比較 (実験 1)

3.1 の解析で課題間の有意差が認められた 8ch で、全被験者平均の区間の時系列変化を示す (図 2)。テスト 3 の結果、各変化量の課題間差違は、 Δ O、

Δ D、 Δ COE で聴取中 (0-1.5s) とその直後に集中し、時系列が最大点や最小点に達する第 5 区間から第 8 区間 (6.0-12.0s) には課題間の有意差はなかった。 Δ CBV は、どの時間帯でも単語と純音を区別できる有意な増減が認められなかった ($n.s.>0.05$)。したがって、聴取中の Δ O 減少、 Δ D 増加および Δ COE 増加は、聴取区間とその直後に特化した一過性の反応であることが分かった。 Δ D と Δ COE は聴取中などの課題に同期した初期に増加し、 Δ O と Δ CBV は課題開始から 4.5s 以上の遅延期に増加する性質が示された。

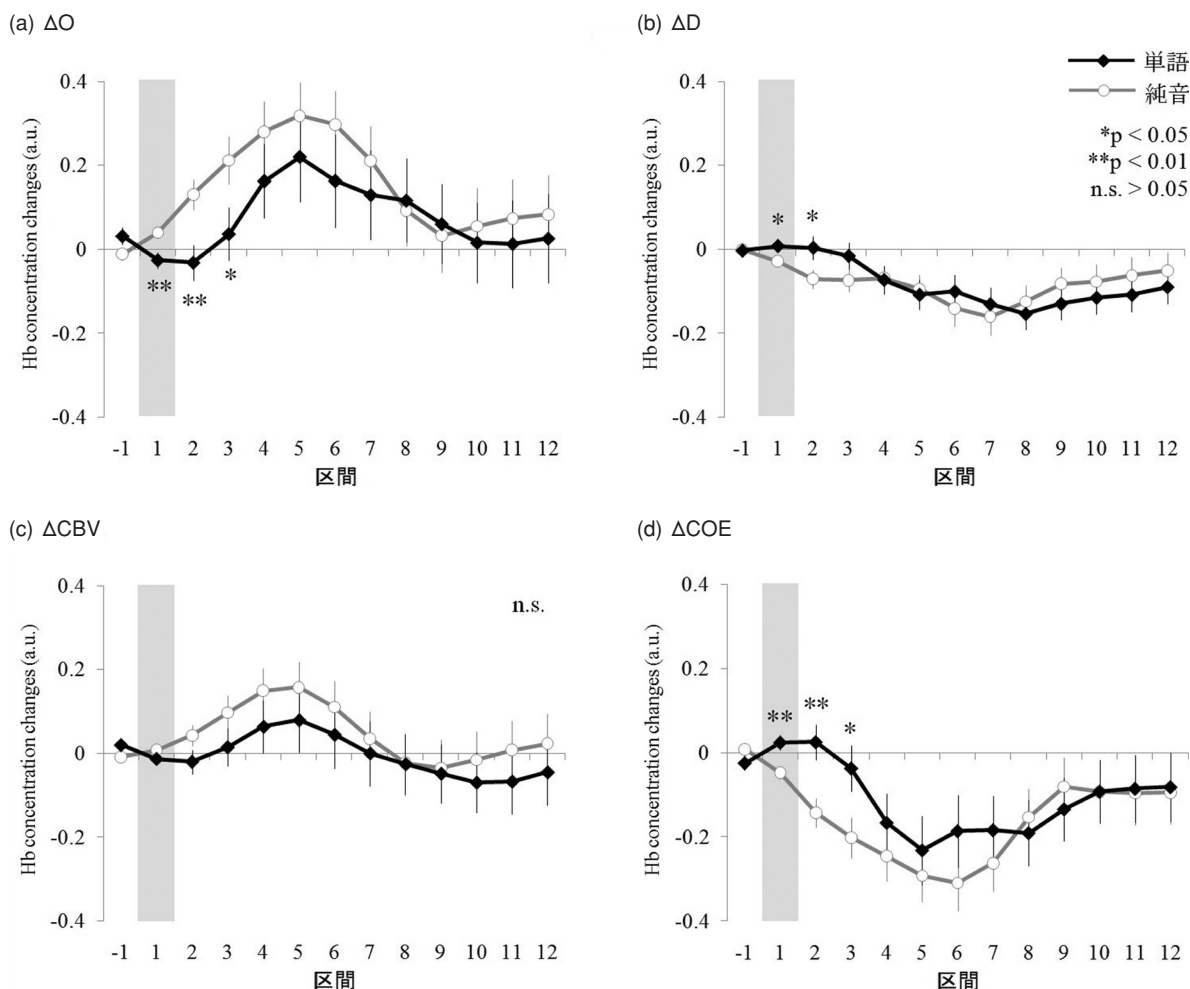


図 2 単語と純音聴取課題のウェルニッケ野に相当する 8ch の時系列変化

黒色線が単語聴取課題、灰色線が純音聴取課題の平均時系列を示す。縦線は各区間における標準誤差である。図中 * が課題間に有意差が認められた区間である ($*p<0.05$, $**p<0.01$)。横軸の数字は区間番号を示し、1 区間の長さは 1.5s である。灰色で示す第 1 区間は、聴取区間の 0s から 1.5s までとなる。

3.2.2 単語と純音聴取中の4つの変化量の増加反応率（実験1）

単語と純音聴取中（1500ms）の積算値の増加反応率の比較（テスト4）の結果を示す（表3）。単語聴取中の増加反応率は、 ΔO で46.1%、 ΔD で50.8%、 ΔCBV で45.1%、 ΔCOE で50.7%であった。すなわち、 ΔD と ΔCOE の増加反応率は、 ΔO と ΔCBV を約5%上回った。単語と純音の間では、増加反応率に有意差はなかった。すなわち、単独変化量の増加反応率では単語課題と純音課題を有意に区別できなかった。

3.2.3 単語と純音聴取中のFORCE出現率（実験1）

表4のごとく単語聴取中のFORCEの出現率が61.2%、純音聴取中は51.3%を示した。単語と純音聴取中のFORCEの出現率の比較（テスト5）では、単語聴取中の方が有意にFORCEの出現率が高かった（ $p<0.1$ ）（表4）。FORCEのサブタイプでの同様の比較では、FORCE 3型の出現率は61.2%中24.5%（40.0%）で、純音聴取時に対して、単語聴取中に有意に高かった（ $p<0.05$ ）。対照的に、Watering 1型

の出現率は28.8%中18.8%（65.3%）で、単語聴取時に対して、純音聴取中に有意に高かった（ $p<0.05$ ）。すなわち、単語課題と純音課題は、脱酸化反応の有無を表すFORCEとWatering効果の出現率によって区別されるだけでなく、サブタイプであるFORCE 3型とWatering 1型で、より統計的に有意な差を示した。

3.3 単語聴取中800ms間の4つの変化量の増加反応率（実験2）

実験2での4指標の単語聴取中（800ms）の増加反応率を示す（表5）。 ΔD が52.3%、 ΔCOE が51.2%であった。この結果は実験1とほぼ同程度の増加反応率を示した。

3.4 単語聴取中のFORCE出現率（実験2）

実験2での単語聴取中のFORCE出現率は59.3%で実験1と同程度を示した（表6）。FORCEのサブタイプは、FORCE 3型が最も多く、59.3%中24.4%（41.2%）を示した。Watering効果のサブタイプは、Watering 1型が最も高く、40.7%中27.9%（68.6%）

表3 単語と純音聴取中の各変化量の増加反応率

		増加反応率 (N=13)		P 値	
		平均 (%)	SD		
ΔO	単語	46.1	13.8	0.631	n.s.
	純音	54.6	12.7		
ΔD	単語	50.8	18.4	0.817	n.s.
	純音	40.0	16.8		
ΔCBV	単語	45.1	15.9	0.465	n.s.
	純音	54.6	21.1		
ΔCOE	単語	50.7	17.0	0.487	n.s.
	純音	43.1	18.0		

n.s.>0.05

表5 単語聴取中の各変化量の増加反応率

		増加反応率 (N=9)	
		平均 (%)	SD
ΔO		51.2	22.6
ΔD		52.3	12.0
ΔCBV		55.8	11.8
ΔCOE		51.2	14.4

表4 単語と純音聴取中のFORCEの出現率

			出現率 (N=13)		P 値		
			平均 (%)	SD			
FORCE		単語 純音	61.2 51.3	13.1 19.5	0.085	*	
サブタイプ	1 型	単語 純音	1.7 4.6	4.3 8.7	0.324	n.s.	
		単語 純音	14.0 11.7	12.0 14.8			
	2 型	単語 純音	24.5 13.9	15.3 14.6	0.013	**	
		単語 純音	10.4 13.0	8.7 11.7			
	4 型	単語 純音	10.6 8.3	11.2 9.8	0.562	n.s.	
		単語 純音	38.8 48.7	13.1 19.5			
	Watering 効果		単語 純音	38.8 48.7	13.1 19.5	0.085	*
	サブタイプ	1 型	単語 純音	18.8 30.8	14.6 17.5	0.011	**
			単語 純音	15.1 11.4	10.4 11.3		
		2 型	単語 純音	4.9 6.5	7.0 6.9	0.630	n.s.
単語 純音			4.9 6.5	7.0 6.9			

** $p<0.05$, * $p<0.1$, n.s.>0.1

表 6 単語聴取中の FORCE 出現率

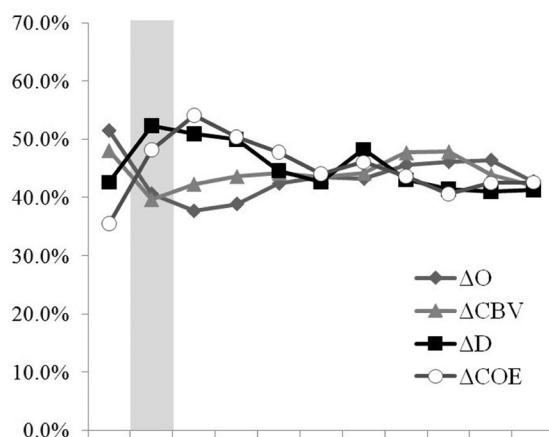
		出現率 (N=9)	
		平均 (%)	SD
FORCE		59.3	9.8
サブタイプ	1 型	5.8	8.1
	2 型	14.0	16.2
	3 型	24.4	11.3
	4 型	7.0	8.4
	5 型	8.1	9.8
Watering 効果		40.7	9.8
タイプ	1 型	27.9	11.3
	2 型	9.3	8.3
	3 型	3.5	9.8

表 7 単語聴取中の生理的指標の特性

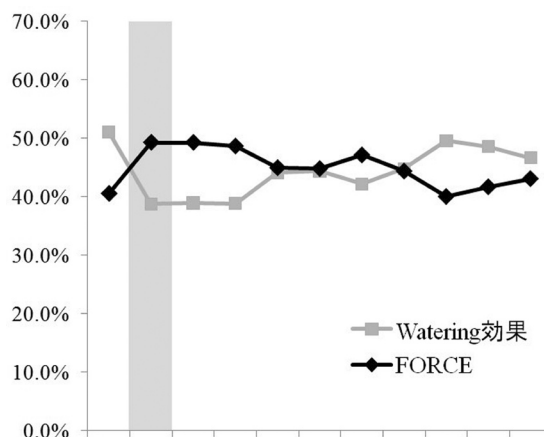
	敏感度 (%)	特異度 (%)	偽陰性度 (%)	偽陽性度 (%)
FORCE	61.2	49.3	38.7	49.3
ΔO	46.1	44.9	53.2	55.1
ΔD	50.8	62.3	48.7	37.7
ΔCBV	45.1	44.9	55.0	55.1
ΔCOE	50.7	57.3	50.5	42.3

*p<0.1

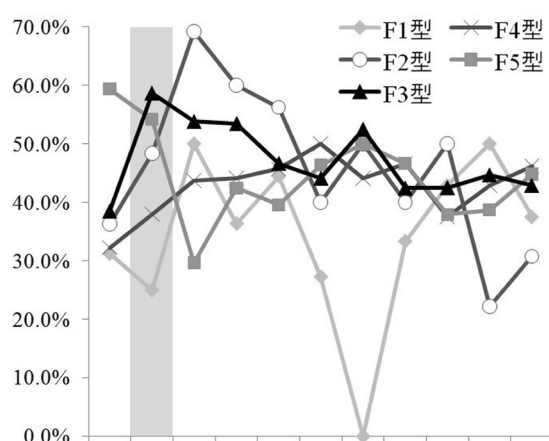
(a) 単独変化量による単語判別率



(b) FORCE と Watering 効果による単語判別率



(c) FORCE サブタイプによる単語判別率



(d) Watering 効果による純音判別率

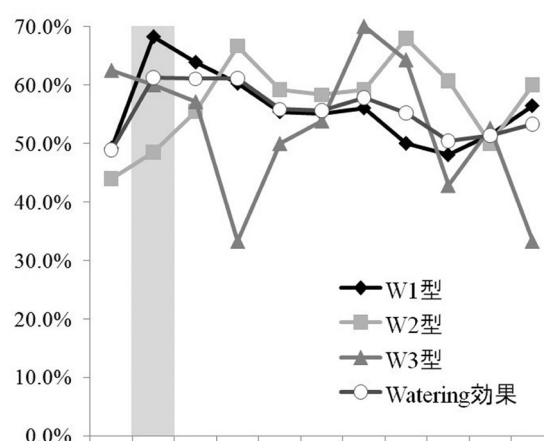


図 3 単語判別率と純音判別率の時系列変化

横軸の数字は区間番号を示し、1区間の長さは1.5sである。灰色で示す第1区間は、聴取区間の0sから1.5sまでとなる。

を示した。

3.5 単語聴取中の脳活動を捉える指標の特性（実験1）

4つの変化量とFORCEの有効性を確かめるために、単語聴取中（0-1.5s）の敏感度、特異度、偽陰性度と偽陽性度を算出した（表7）。敏感度はFORCEで最も高く61.2%であった。この値は、他の4つの変化量より10ポイント以上高い数値で、 ΔCBV の敏感度より16.1%有意に高かった（テスト6: $p<0.1$ ）。遅延期の ΔO と ΔCBV の敏感度は36.9%、37.8%と低かった。特異度は ΔD が62.3%で最も高かった。 ΔO と ΔCBV は特異度が44.9%と低く、偽陰性度、偽陽性度は50%を超えて高かった。FORCEの偽陰性度は、 ΔCBV よりも低かった（ $p<0.1$ ）。すなわち、単語聴取に伴う短い脳活動を捉える指標として、単独変化量よりも、課題と同期したFORCEが、敏感度の高さと偽陰性度の低さから有効であることが示された。特に、従来から用いられている ΔCBV に対して、FORCEの有効性を有意に示した。

3.6 生理的指標を用いた単語判別率と純音判別率（実験1）

図3に8chでの4つの変化量とFORCE、Watering効果を用いて求めた単語判別率と純音判別率を示す。図3(a)は、4つの変化量を単独で用いた単語判別率を示す。聴取中（第1区間）では ΔD による単語判別率が最も高く、52.3%を示した。 ΔCOE による単語判別率は、第2区間（1.6-3.0s）において、全区間の中で最も高い54.1%を示した。図3(b)は、FORCEとWatering効果を用いた単語判別率を示す。FORCEによる単語判別率は49.3%を示したが、Watering効果では38.7%と低かった。図3(c)は、FORCEのサブタイプで求めた単語判別率を示す。聴取中のFORCE3型による単語判別率は、58.7%で最も高かった。さらに第2区間ではFORCE2型による単語判別率は69.2%に上昇した。これは単独指標による単語判別率よりも高い判定率であった。図3の(a),(b)と(c)を比較すると、単独変化量とFORCEに比べてFORCEのサブタイプ

を用いることで単語判別率が上昇した。図3(d)は、Watering効果を用いた純音判定率を示す。聴取中のWatering1型による純音判別率は、68.3%を示した。第6区間（7.6-9.0s）では、Watering3型による純音判別率が、全区間の中で最も高い70.0%を示した。純音判別率は、聴取中のFORCEを用いた場合には50.7%を示したことから、Watering効果を用いることで高くなった。

4 考察

本研究は、酸素代謝と ΔCBV の8つのサブタイプの生理的指標を作成して、神経活動と密接な単語聴取中の事象関連の調節反応を検出できた。以下、4つの観点から脳活動を検出する新しい生理的指標の有用性が議論できる。

4.1 課題刺激に同期する脱酸素化反応の検出

本研究では、NIRSによる脳機能測定に関して、ヒトの大脳皮質の言語野（ウェルニッケ野）に焦点を当て、800msと1500msの単語聴取に伴う ΔO 、 ΔD 、 ΔCBV 、 ΔCOE の変化量を調べた。その結果、1500msの単語聴取課題に伴う脱酸素化反応（ ΔD または ΔCOE の増加）を非侵襲で検出し、さらに800msの単語刺激でも再現性を確認でき、安定して検出することができた。神経活動との同期性がより高い脱酸素化反応は、課題開始から遅延して増加する ΔCBV 増加反応よりも、脳活動の生理的指標として有意に検出率が向上した。

単語聴取中は ΔO 減少、 ΔD 増加、 ΔCOE 増加による脱酸素化反応が有意であった。一方、脱酸素化反応は課題開始から約4.0秒以上経過すると継続しなかった。一単語の認知を検出する精度は、従来から単語認知の指標として用いられてきた ΔCBV 増加には課題初期にも遅延期にもなかった。これまで、計測技術による検出感度の違いがあり、装置のサンプリング精度や実験課題の内容などに影響され、ヒトを対象とした ΔD 増加（initial dip）は、安定して検出することができない問題点があった。fMRI研究ではinitial dipを“elusive”であるとして、脱酸素化反応の存在すら議論されるほど報告が少な

く (Buxton, 2001)、部位や課題に対応した initial dip の出現頻度などの詳細な検討は未だなされていなかった。fMRI 信号の低下が必ずしも脱酸素化反応を示さないという指摘もあり (Yamamoto ら、2002)、fMRI で検出された initial dip が、 ΔD 増加反応だけでなく ΔO の減少が示す低酸素化反応とどのように関連しているのなど、依然不明な点が多かった (Kato ら、1999)。このような未解決な生理的機序が指摘されていたために、脱酸素化反応よりも容易に検出できる CBV や CBF などの二次的な増加反応が指標として汎用されてきた。しかし ΔCBV より高い確率で、脱酸素化反応を評価する ΔD 増加反応に ΔCOE 増加反応を加えた生理的指標の有用性を示すことができた。

4.2 脱酸素化反応を示す FORCE の出現頻度

脱酸素化反応と ΔCBV の調節反応を示す 5 つの FORCE タイプと、酸素化反応と ΔCBV の調節反応を示す 3 つの Watering 効果の計 8 タイプの生理的指標を用いることで、課題に対する酸素代謝と ΔCBV の調節反応のバリエーションとその頻度を事象関連的に検出できることが示唆された。すなわち、神経活動の違いに対応して行われる酸素代謝と ΔCBV の調節反応を検出できた。実際に単語聴取中の FORCE による脱酸素化反応の出現率は 60% 程度で、 ΔCBV よりも有意に高かった。一方、4 つの変化量の増加反応率には、単語課題と純音課題で有意差がなかった。

これまでのヒトを対象とした非侵襲の脳機能イメージングでは、2 秒以下の初期反応は、振幅強度が遅延性の ΔCBV に比べて小さいことから、計測感度以下のノイズとして見落とされてきた可能性が高い。そこで、課題に関連する部位に局限して刺激と同期した小さな変化に含まれる FORCE と Watering 効果の特定のサブタイプの生起頻度が増加することを利用して、短時間の微小な反応から FORCE を統計的に有意に捉えることができた。NIRS データはノイズが大きいと考えられてきたが、実計測上のノイズを同定して除去する技術やノイズの定義は明らかでない。脳波解析に習って、振幅強度を刺激前デー

タと比較して、統計的に有意な増加反応と見なす手法を採用する場合もあるが、生理学的に有意かどうかは不明であり、振幅強度に依存するデータ解析が initial dip を捉えにくくしていたと考えられる。生体データがノイズ等の揺らぎを含むことを前提とすれば、FORCE と Watering 効果の確率分布としては、いずれのサブタイプにも揺らぎの影響が起これると考えられる。しかし、本研究では、刺激提示間隔が心拍等の生体固有の周波数と一致しない様に考慮した上で、FORCE のサブタイプの確率分布が、特定の条件で高くなることを突き止め、再現性を確認した。本研究で定義した FORCE と Watering 効果の生理的指標は、神経活動に伴う酸素代謝と ΔCBV の事象関連の調節反応を検出する有用な指標として、ノイズと区別しにくい 2 秒以下の短い課題での計測感度を向上させることが示唆された。

4.3 酸素代謝と脳血液量の事象関連の調節反応を示す 8 つの生理的指標

本研究で定義した生理的指標の 8 つの分類は、神経活動が起こった際に、事象関連の調節反応として生じる血管内の脱酸素化反応と脳血液量の変化のバリエーションを示している。 ΔD の増加に加えて、新たに ΔCOE の増加を含めることにより、 ΔD だけで評価する場合に比べて毛細血管内の脱酸素化反応から酸素代謝をより確実に評価できた。これまでの筋肉の酸素代謝計測では、 $\Delta O - \Delta D$ が、Oxygenation index (酸素化指標) や VO_2 (酸素摂取量) として広く利用されてきた (Quaresima ら、2003)。本研究で利用した生理的指標 ΔCOE は、 $\Delta D - \Delta O$ として定義される。筋肉の酸素代謝計測で広く利用されてきた $\Delta O - \Delta D$ と ΔCOE の符号は逆転する指標であるが、酸素化・脱酸素化を、 ΔO と ΔD の関係から求める点で類似した指標である。 ΔO 、 ΔD 、 ΔCBV の 3 つの変化量の組合せを検討した先行研究 (Wylie ら、2009) は、酸素代謝を 6 タイプに分類して評価している。この組合せでは、FORCE 4 型と FORCE 5 型の 2 タイプを見落とすことになるため、 ΔCOE を含めた 4 つの変化量の組合せが脱酸素化反応の検出に重要であることが分かる。

ΔCOE の増加は、 $\Delta\text{O} < \Delta\text{D}$ を示し、脱酸素化の結果、血管内が低酸素化した状態を示す。FORCE の5つのサブタイプは、脱酸素化反応とともに ΔCBV が増加する1型, 2型, 5型と、 ΔCBV が減少する3型, 4型に分けられる。単語聴取中に、FORCE3型の出現率が有意であったことは、課題に同期して1秒前後の間、酸素代謝が亢進する際に、脳血流の増加を伴わなかったことを示唆した。 ΔCBV 減少を伴う FORCE3型と FORCE4型は、脳卒中等の急性期に生じる貧困灌流に類似した血流低下を示す生理的反応と考えられる。貧困灌流は健常の脳では起こりにくい反応であると考えられてきたが、血管に異常がなくとも、一過性には酸素代謝の事象関連の調節反応として血流速度の低下によっても起こることが示唆された。 ΔCBV は刺激開始からの脳血液量の変化量 (Δ) であることから、FORCE3型と FORCE4型が示す ΔCBV 減少は、刺激開始から血球の流速を落としながら、ほぼ同時に血管内の脱酸素化反応が亢進した調節反応であることが示唆された。

本研究で用いた単語聴取のように、受動的に刺激が入ったときでも、大脳皮質では即座に酸素代謝が起き、それに対応する ΔCBV の調節反応が求められる。つまり、血流増加が起きるよりも早く酸素代謝を行う必要があり、その場合には一過性に血球の流速低下によって血球当たりの酸素摂取量を増やし、瞬時に効率的に酸素を取り込む調節が行われている可能性が考えられる。低還流状態では酸素摂取率が上昇する報告があることから、血流速度を落として酸素摂取率を高くすることで、神経活動に必要な酸素を神経細胞に供給する効率的かつ高速の酸素代謝を実現していることを示唆する。今回、高頻度に検出された FORCE3型は、従来、事象関連的に ΔCBV と ΔCOE の調節反応を捉えられなかったために想定されてこなかった生理的反応の一つである。FORCE4型については、 $\Delta\text{O} < \Delta\text{D}$ かつ $\Delta\text{D} < 0$ かつ $\Delta\text{O} < 0$ であり、脱酸素化反応としては FORCE3型よりもさらに想定しにくかった調節反応である。しかし、動脈血で $\Delta\text{O} < \Delta\text{D}$ となることは考えにくいので、静脈由来の成分が影響しやすい遅延期間でなく、調節反応が $\Delta\text{D} < 0$ かつ $\Delta\text{O} < 0$ であれば、血球の

流入が少ない中で、 ΔO が ΔD よりも減少する脱酸素化反応が生じていると考えるのが妥当である。実際に、内頸動脈が狭窄した場合に、神経活動が活発な部位の周辺から、より活発な中心部位への脳血液量の供給が起こるため、我々の分類の FORCE4型に相当する反応が NIRS 研究で報告されている (Akiyama ら、2005)。その際に、活発な神経活動の周辺で、安静時よりも神経活動がそれほど低下せずに、血液供給量の低下が起こった場合には、酸素消費量が一定であっても脳血液量の低下が起こり、 ΔCOE が上昇すると考えられる。しかし、これまでの研究報告の多くは平均データしか公表されない為に、FORCEのサブタイプの出現率は議論の余地がある。神経活動の強さに依存してどのように酸素代謝の事象関連の調節反応が起こるかについては、今後、より詳細な FORCEのサブタイプの出現率の検討が必要である。

これまで課題によって引き起こされる ΔCMRO_2 の増加量は、50%の ΔCBF の増加に対して約5%程度との報告がある (Fox ら、1988)。しかし、時間分解能が分単位の ΔCMRO_2 が示す値は、遅延期の Watering 効果の影響を大いに受けるために、酸素代謝が実際より低く見積もられる可能性を念頭に置かなければならない。我々は短い課題に同期する酸素代謝と ΔCBV の事象関連の調節反応に着目することによって、課題提示と同期した時間帯に、一過性に ΔCBV が減少する場合を含めて ΔCBV よりもむしろ ΔCOE が亢進することを検出した。これより、酸素代謝の検出には1秒以内の反応を機能的に区別する数百ミリ秒オーダーの時間分解能が必要であることが分かった。

4.4 新しい脳機能イメージング法の可能性

我々は1秒前後の単語認知に関連する神経活動と同期性の高い酸素代謝を可視化する NIRS を用いた脳機能イメージングが可能となることを示唆した。脳波や脳磁図での短い電氣的イベントと同期した解析が困難であった従来の脳機能イメージングの問題点が、FORCEの5つのサブタイプに Watering 効果の3つのサブタイプを加えた8つに分類され

た生理的指標を用いることで解消できることが分かった。従来の脳機能イメージングはその装置に依存した単一の血流増加由来の指標を用いてきたが、FORCE のサブタイプを脳活動が高まった生理的指標として用いたことで、initial dip 検出の感度を改善し、 Δ CBV との調節反応まで検討できることが分かった。fMRI で検出された従来の initial dip は、fMRI の信号そのものが原理的に Δ CBV の変動に敏感に影響されるために、 Δ D 増加と Δ CBV の関係を明確に区別して説明できていなかった。実際に、fMRI の報告では、本研究の FORCE の 5 つのサブタイプのどれが initial dip として検出されてきたかは不明である。

単語認知のような高速の認知処理プロセスにおいて、脳波よりも空間解像度が高い NIRS によって酸素代謝と Δ CBV の調節反応の解析評価ができたことは、FORCE を使った高次脳機能イメージングを確立していく上で非常に意義がある。NIRS 研究の多くは、 Δ O のみを解析し、 Δ O 増加を脳血流増加や神経活動の増加として説明している。しかし、 Δ O 増加は FORCE1 型、5 型、Watering1 型、2 型に相当し、これらは生理的な意味がまったく異なる調節反応であるので、 Δ O 増加を単独で神経活動の指標として用いるだけの根拠が乏しいことが明らかとなった。

5 本研究の応用と今後の課題

本研究は、2 秒以内の短い課題のわずかな酸素代謝を利用することで、単語を聴取したのか、純音を聴取したかを約 70% の確率で判別することが可能であった。課題開始後の酸素代謝亢進は課題後まで持続しないために、課題に同期したわずかな酸素代謝を見落とすと、課題後に高頻度に酸素化反応が起こるために、脳活動のデータ解釈を誤ることが考えられる。言語理解に関係するウェルニッケ野で、単語聴取に同期して生じる酸素代謝を、FORCE を用いて客観的に評価できることが示されたので、今後、言語表出が難しい障害を持った子どもや大人で単語認知の有無を調べる事が可能であることを示唆した。

ウェルニッケ野の損傷によって言葉の理解が障害されることから、ウェルニッケ野は、語音や語意の処理を担当していると考えられてきた。今回、語音を含まない純音聴取の判別率が、FORCE でなく Watering 効果によって高くなったのは、従来の脳機能イメージングからの知見と一致した。我々の先行研究では、意味を知らない単語の聴取によって、同部位では聴取開始から 300ms 程度まで FORCE が生じるが、その後 Watering 効果に転じることが分かっている (Yoshino ら、2005)。つまり、語意処理と関連が薄い刺激の場合に、Watering 効果が生じやすくなる生理的メカニズムが働くことが考えられる。この結果は、FORCE に限定せず Watering 効果を含めて用いることで、言語の学習過程をウェルニッケ野から画像化できることを示す。今後、事象関連の酸素代謝を非侵襲で検出する技術を発展させることで、言語の学習過程や言語表出が難しい障害児者の単語認知を客観的に評価する検査技術の開発 (吉野ら、2006; Yoshino ら、2006) に貢献できる。さらに単語の学習過程で、FORCE とそのサブタイプの出現率がどのように変化するのかについて検討を進める必要がある。実験課題や脳部位の違いと 8 タイプの出現頻度との関係についても今後の検討課題である。約 60% の FORCE の検出率が他の課題でどのように変わるのか、また本研究で検出されなかった約 40% の原因についても、計測精度の向上によってどう変わるのか研究の課題である。

謝辞

本研究は、財団法人博報児童教育振興会「第 2 回博報『ことばと文化・教育』研究助成」、「平成 19 年度大学院高度化推進研究費助成金」及び「2010 年度森泰吉郎記念研究振興基金」の助成を受けて実施された。

参考文献

天野 成昭・近藤 公久・坂本 修一・鈴木 陽一「親密度別単語了解度試験 用音声データセット (FW03)」、『NII 音声資源コンソーシアム』、2006 年。

- 加藤 俊徳・小池 敏英・前迫 孝憲・雲井 未欽・大川 佳美・成 基香・渡邊 流理也 「高選択性近赤外分光機能画像 NIRS-Imaging によるブローカ野の脳血流動態と局在化に関する検討—単語復唱課題遂行時の特徴について—」、『臨床脳波』、46、2004 年、pp.20-32。
- 加藤 俊徳「COE (脳酸素交換機能マッピング) —酸素交換度と酸素交換直交ベクトルの利用—」、『臨床脳波』、48、2006 年、pp.40-51。
- 吉野 加容子・加藤 俊徳「脳画像 MRI 診断をベースにした COE 計測の教育的意義と実践」、『日本特殊教育学会発表 44 回論文集』、2006 年、p.437。
- Akiyama, T., Ohira, T., Kato, T., Toda, Y., Orii, M., Hiraga, K., Fukunaga, A., Kobayashi, M., Onozuka, S., Kawase, T., "Motor-related intracortical steal phenomenon detected by multichannel functional near-infrared spectroscopy imaging," *Cerebrovasc Dis*, 20, 2005, pp.337-346.
- Akiyama, T., Ohira, T., Kawase, T., Kato, T., "TMS Orientation for NIRS-Functional Motor Mapping," *Brain Topography*, 19, 2006, pp.1-9.
- Ances, B., "Coupling of Changes in Cerebral Blood Flow with Neural Activity: What Must Initially Dip Must Come Back Up," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 24, 2003, pp.1-6.
- Arakawa, S., Minematsu, K., Hirano, T., Tanaka, Y., Hasegawa, Y., Hayashida, K., Yamaguchi, T., "Topographic distribution of misery perfusion in relation to internal and superficial borderzones," *Am. J. Neuroradiol.*, 24(3), 2003, pp.427-435.
- Buxton, R.B., "The elusive initial dip," *NeuroImage*, 13, 2001, pp.953-958.
- Fox, P.T., Raichle, M.E., Mintun, M.A., Dence, C., "Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity," *Science*, 241, 4864, 1988, pp.462-464.
- Kato, T., Kamei, A., Takashima, S., Ozaki, T., "Human visual cortical function during photic stimulation monitoring by means of near-infrared spectroscopy," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 13, 1993, pp.516-520.
- Kato, T., Endo, A., Fukumizu, M., Kato, T., Takashima, S., Kawaguchi, F., Ichikawa, N., "Initial cerebral metabolism due to short visual stimulation using human functional near-infraredgraphy (fNIR): How it correlates with fMRI?," In *Proceedings of the international society of magnetic resonance in medicine, 7th annual meeting*, 1999, p.762.
- Kato, T., "Principle and technique of NIRS imaging for human brain FORCE: fast-oxygen response in capillary event," *International Congress Series*, 1270C, 2004, pp.85-90.
- Kato, T., Stancak, A., "Distinction of regional cerebral FORCE (fast-oxygen response in capillary event) effect by unilateral and bilateral finger movements," *NeuroImage*, 26 S1, 2005, p.W-PM1582.
- Kawaguchi, H., Hayashi, T., Kato, T., Okada, E., "Theoretical evaluation of accuracy in position and size of brain activity obtained by near-infrared topography," *Phys. Med. Biol.*, 49, 2004, pp.2753-2765.
- Malonek, D., Grinvald, A., "Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: Implications for functional brain mapping," *Science*, 272, 1996, pp.551-554.
- Marchal, G., Young, A.R., Baron, J.C., "Early postischemic hyperperfusion: Pathophysiologic insights from positron emission tomography," *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 19(5), 1999, pp.467-482.
- Murakoshi, A., Kato, T., "Navigating system of cranio-cerebral anatomical correlation for COE: Cerebral functional mapping of Oxygen Exchange," *NeuroImage*, 31 S1, 2006, p.W-PM62.
- Okamoto, M., Dan, H., Sakamoto, K., Takeo, K., Shimizu, K., Kohno, S., Oda, I., Isobe, S., Suzuki, T., Kohyama, K., Dan, I., "Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via international 10-20 system oriental for transcranial functional brain mapping," *NeuroImage*, 21, 2004, pp.99-111.
- Price, C., Wise, R., Warburton, E., Moore, C., Howard, D., Patterson, K., Frackowiak, R., Friston, K., "Hearing and saying. The functional neuro-anatomy of auditory word processing," *Brain*, 119, 1996, pp.919-931.
- Quaresima, V., Lepanto, R., Ferrari, M., "The use of near infrared spectroscopy in sports medicine," *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 43, 2003, pp.1-13.
- Roy, C., Sherrington, C., "On the Regulation of the Blood-supply of the Brain," *J. Physiol.*, 11, 1890, pp.85-158.
- Sheth, S.A., Nemoto, M., Guiou, M., Walker, M., Pouratian, N., Toga, A.W., "Linear and Nonlinear Relationships between Neuronal Activity, Oxygen Metabolism, and Hemodynamic Responses," *Neuron*, 42, 2004, pp.347-355.
- Suh, M., Bahar, S., Mehta, A., Schwartz, T., "Blood volume and hemoglobin oxygenation response following electrical stimulation of human cortex," *NeuroImage*, 31, 2006, pp.66-75.
- Thompson, J., Peterson, M., Freeman, R., "High-resolution neurometabolic coupling revealed by focal activation of visual neurons," *Nature Neuroscience*, 7(9), 2004, pp.919-920.
- Vanzetta, I., Grinvald, A., "Increased cortical oxidative metabolism due to sensory stimulation: Implications for functional brain imaging," *Science*, 286, 1999, pp.1555-1558.
- Wylie, G.R., Graber, H.L., Voelbel, G.T., Kohl, A.D., DeLuca, J., Pei, Y., Xu, Y., Barbour, R.L., "Using co-variations in the Hb signal to detect visual activation: A near infrared spectroscopic imaging study," *NeuroImage*, 47, 2009, pp.473-481.
- Yamamoto, T., Kato, T., "Paradoxical correlation between signal in functional magnetic resonance imaging and deoxygenated haemoglobin content in capillaries: a new theoretical explanation," *Phys. Med. Biol.*, 47, 2002, pp.1121-1141.
- Yoshino, K., Kato, T., Koike, T., Maesako, T., "Distinction between comprehensible and incomprehensible words by fast-oxygen response in capillary event (FORCE) effect using fNIRS-imaging," *NeuroImage*, 26S1, 2005, p.WM1134.
- Yoshino, K., Kato, T., Yamaguchi, K., Murakoshi, A., "COE (cerebral functional mapping of oxygen exchange) — COE function in the language areas in persistent vegetative state —," *NeuroImage*, 33 S1, 2006. p.W-PM610.

〔2011. 2. 24 受理〕

〔2011. 6. 10 採録〕