

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：32202

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670625

研究課題名(和文)大型実験動物を用いた大脳皮質ダイレクト光トポグラフィーの開発：臨床応用への挑戦

研究課題名(英文)The development of the functional Near-infrared Cortical Imaging (fNCI).

研究代表者

宇賀 美奈子 (Uga, Minako)

自治医科大学・医学部・客員研究員

研究者番号：40624789

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：光トポグラフィーとは近赤外光を用いて脳血流状態の変化を計測し、脳機能・活動状態を可視化する技術である。通常、頭皮の上から非侵襲的に計測しているが、我々は大脳皮質の表面から直接計測する方法を開発した。ミニブタを用いた実験で脳の感覚野における分布を計測し、新たに開発した適応型一般線形モデルによる回帰分析を導入することで、麻酔などで血行動態が覚醒時と異なっていたとしても脳活動を検出できるようにした。これらは脳血流変化の基礎研究及び開頭手術中の脳血流モニタリングに貢献しうると考える。

研究成果の概要(英文)：Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) is a non-invasive imaging technique of the human brain hemodynamics. However, direct cortical measurement using fNIRS has yet to be realized. We developed functional Near-infrared Cortical Imaging (fNCI), which enables the measurement of cortical hemodynamics directly from the brain surface with higher spatial resolution. We validated the fNCI system using miniature pigs. fNCI successfully detected the somatotopy of pig nostril sensation, as assessed in comparison with concurrent and sequential SEP measurements on the same stimulation sites. Our new technique can measure the cerebral activities directly from the cortical surface with higher spatial resolution than that of the transcranial fNIRS. This study provides a clue for investigating the theoretical and technical principles of NIRS and possible application of our technique for direct cerebral blood flow monitoring during the human brain surgery.

研究分野：中枢神経系の生理学

キーワード：光トポグラフィー ミニブタ 脳機能 一般線形モデル解析

1. 研究開始当初の背景

光トポグラフィーとは近赤外光を用いて脳血流状態の変化を計測し、脳機能・活動状態を可視化する技術である。脳機能計測技術としては従来から PET(陽電子放射断層撮影)や fMRI(機能的核磁気共鳴画像法)が用いられている。光トポグラフィー装置は、これらに比べて小型・軽量で磁場の管理等も不要であり、PET や fMRI のように装置内で頭部を固定する必要が無い被験者に対する拘束性も低い。これらの利点から光トポグラフィーの臨床応用が期待されており、脳神経外科の領域では言語優位半球の特定やてんかんの発作焦点脳部位の決定に有効であることから 2002 年に保険収載されている。

開頭手術中に脳活動のモニタリングをすることは重要であり、現在は皮質脳波を用いて行われている。しかし、実際にモニタリングの要望があるのは脳血流の変化であり、直接脳血流動態のモニタリングを行えることが必要とされていた。一般的な光トポグラフィーの装置は頭皮上から計測するために開発されており、頭蓋骨を切除し大脳皮質の表面からダイレクトに光トポグラフィーの計測を行う方法は確立していなかった。

ダイレクト光トポグラフィーが簡単に実現していなかったのは、従来の装置をそのまま適用することができなかったからである。ダイレクト光トポグラフィーは従来の計測よりプローブ間隔を狭くできる代わりに、プローブ先端から漏出する光を検出器が感知しやすく、現行の機器では計測が困難であることが問題であると考えられた。そこで、我々は測定プロトコルの改良に着手した。

2. 研究の目的

光トポグラフィーの計測自体は臨床で多く使われるようになってきているが、大脳皮質表面からのダイレクト計測は技術的な問題点がありまだ実現していなかった。我々は事前の動物実験を通してこの問題点を克服し、ブタの大脳皮質表面からダイレクト計測を行う方法を開発した。今後、臨床に適用するためには計測手技の確立・計測精度の向上・安全性の確認が必要であった。

そこで、我々の開発した計測プロトコルを動物実験に適用して検証し、大脳皮質表面からのダイレクト光トポグラフィー計測技術を確立すること、これにより、ヒト臨床応用への技術的基盤を構築することを目的とし、研究を行うこととした。

3. 研究の方法

(1) 計測手技の確立

大脳皮質表面からのダイレクト光トポグラフィー計測を行う際の問題点は、プローブ先端からの漏出光である。我々はブタを用いて予備実験を行い、この問題点を克服する部品(シート型プローブホルダー)を開発した。これらの部品を既存の機器に適用すること

によって、ブタの大脳皮質表面からダイレクト光トポグラフィーを計測することに成功した。

本研究では複数の動物実験を行い、その結果を解析することによって、この計測方法の有効性を検証した。

我々は一般的な光トポグラフィーの装置に汎用のものより細い光ファイバーとプローブを接続し、さらに脳の表面に接触する部分にシート型プローブホルダーを適用した。

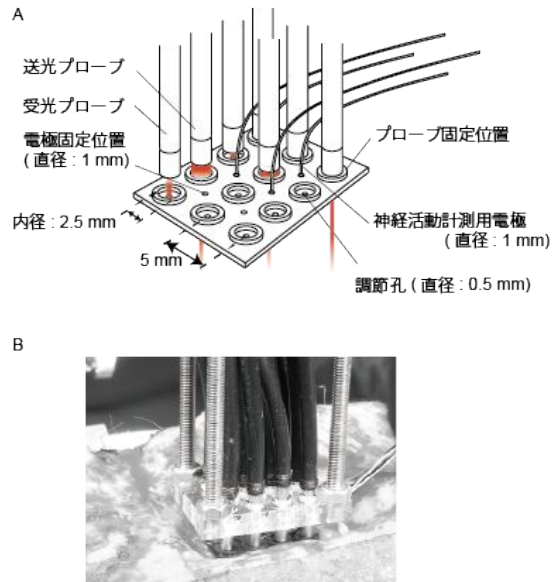


図1. 大脳皮質ダイレクト計測専用シート型プローブホルダー
(A)ホルダーの形状、(B)設置イメージ

麻酔下のミニブタ3頭を用いて計測を行った。鼻の感覚野の周辺を対象として頭蓋骨を除去し大脳皮質を露出させた。皮膚感覚が鋭敏な鼻先を刺激部位とし、皮膚上で各々約2cm離れた3か所を刺激した。それぞれについて大脳皮質の表面からダイレクト光トポグラフィーの計測を行った。同時に、脳の活動部位の確定と刺激による反応の程度を判別するために、体性感覚誘発電位の計測も実施した。

(2) 解析方法の検証

近赤外光を用いた計測はげっ歯類を用いた研究でも用いられているが、複数の光源・受光プローブを用いて血流状態をマップ状に表す光トポグラフィーの研究は動物をではほとんど行われていない。頭皮の上から光を当てた場合、光路を考えると光源と受光プローブの間を一定以上離す必要がある。頭皮上にあまり多数のプローブを設置できないためである。

麻酔下の動物を使って、さらに直接脳の表面から光トポグラフィーを計測することによって、従来の解析方法がそのまま使えるかどうか検討する必要がある。そこで新たに開発した「適応型一般線型モデルによる回帰分析」を用いて解析を行いデータ並び

に解析方法の有効性を検討した。

(3)計測装置の問題点の検証

実際に複数の計測を行った結果、予備実験で開発した計測装置類は、操作性が不十分であることが分かった。臨床での応用を目指すのであれば、効率的かつ安全に使用できるように操作性をあげる必要がある。そのための改良方法を検討した。

4. 研究成果

(1)計測手技の確立

ミニプタ3頭を用いて全17チャンネルのダイレクト光トポグラフィーを計測した。合わせて計測した誘発電位の活動中心とダイレクト光トポグラフィーの活動中心はほぼ一致した。

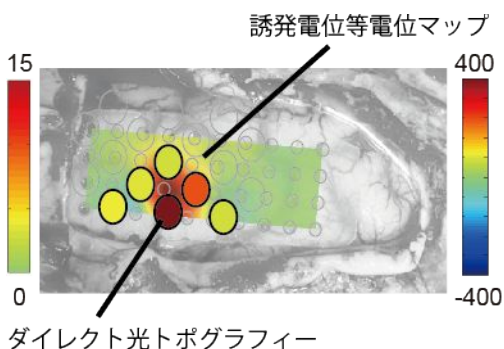


図2.ダイレクト光トポグラフィーと誘発電位の計測結果

また、刺激部位を皮膚表面上で2cm離れたところに変えると、誘発電位と同様に光トポグラフィーの活動中心も感覚野の中で約7mm離れたところに変化した。我々の実験では5mm間隔でプローブを配置し、チャンネル(計測点)間の最短距離は約3.5mmであるため、機能分布の計測に十分な空間分解能を持っているといえた。

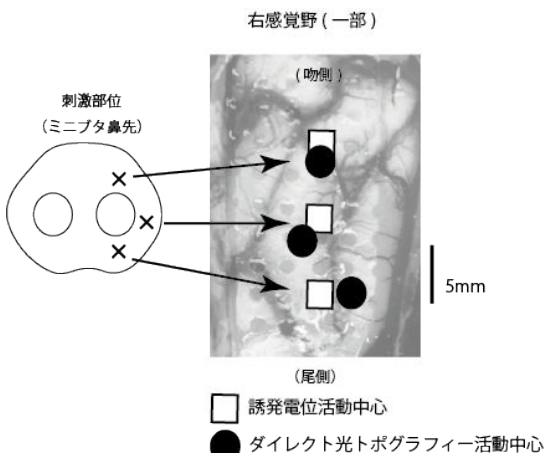


図3.ダイレクト光トポグラフィーと誘発電位計測による機能分布

これらの結果により、我々のダイレクト光トポグラフィーの計測方法は脳活動を検出できるだけでなく、頭皮上からの光トポグラフィーに比べて高分解能で脳機能分布を計測できることが検証できた。

(2)解析方法の検証

今回のデータ解析にあたって、一般線形モデルによる回帰分析をもとに時間要素に関連するパラメータを調節する「適応型一般線形モデルによる回帰分析」を使用した。一般線形モデルでは血流反応を、血行動態反応関数を用いた数式で表現する。血行動態反応関数のパラメータの一つであるピークディレイは覚醒したヒトの場合6秒が最適であるとされている。この値を変化させ、脳活動をもっとも強く検知したピークディレイを用いて光トポグラフィーのマップを作成した。この方法を用いると、ピークディレイ6秒として分析した場合にはほとんど脳活動を検出できなかった場合であっても、ピークディレイを変更することによって明確な反応を検出することができた。その活動中心は誘発電位の活動中心とほぼ一致しているため、同じ神経活動を検出していると考えられる。最適なピークディレイは各個体で16秒、8秒、6秒と異なっていた。これは個体差によるものだけでなく、麻酔状態の影響も強く受けていると考えられた。

光トポグラフィーでは一般的に酸素化ヘモグロビンの変化を評価する。同時に計測される脱酸素化ヘモグロビンは脳活動の検出力が弱いとされていた。しかし、適応型一般線形モデルによる回帰分析を用いると神経活動による脱酸素化ヘモグロビンの変化も検出できることが分かった。

以上により、適応型一般線形モデルによる回帰分析は麻酔などにより、覚醒時と異なる条件下による脳活動の検出や、脱酸素化ヘモグロビンの解析に大いに役立つと考えられる。

(3)計測装置の問題点の検証

本研究で用いた計測装置は既存の装置をもとに開発作業を極力少なくしたものであった。接触面の光の漏えい防止と大脳皮質表面への密着性を高めることでダイレクト光トポグラフィーの計測が可能であることは検証できていたため取り回しのしやすさの改良を試みたが、ファイバーとプローブを直接脳の表面まで配線することが取扱い上の問題であると判断した。

これを踏まえて、ダイオードを光源とし、受光素子で検出する計測部品の開発に着手した。この方法を用いて部品をシート状まで薄くすることができれば、計測部品の慢性留置が可能になり、光トポグラフィーを使った脳研究の新たな可能性が広がると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3件)

Uga M, Dan I, Dan H, Kyutoku Y, Taguchi Y-h, Watanabe E. Exploring effective multiplicity in multichannel functional near-infrared spectroscopy using eigenvalues of correlation matrices. *Neurophoton.* 査読有 2015;2(1):015002. doi:10.1117/1.NPh.2.1.015002.

Uga M, Dan I, Sano T, Dan H, Watanabe E. Optimizing the general linear model for functional near-infrared spectroscopy: an adaptive hemodynamic response function approach. *Neurophoton.* 査読有 2014;1(1):015004. doi:10.1117/1.NPh.1.1.015004.

Uga M, Saito T, Sano T, Yokota H, Oguro K, Rizki EE, Mizutani T, Katura T, Dan I, Watanabe E. Direct cortical hemodynamic mapping of somatotopy of pig nostril sensation by functional near-infrared cortical imaging (fNCI). *Neuroimage.* 査読有 2014 May 1;91:138-45. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.12.062. Epub 2014 Jan 11.

[学会発表](計 3件)

Uga M, Saito S, Yokota, Oguro K, Rizki EE, Mizutani T, Dan I, Watanabe E. The development of functional Near-infrared Cortical Imaging (fNCI): the direct cortical hemodynamic mapping of the miniature pig's somatosensory area. *fNIRS2014* (2014.10 Canada)

宇賀美奈子, 齋藤敏之, 横田英典, 小黒恵司, リゼキ・エドミ・エディソン, 水谷勉, 桂卓成, 檀一平太, 渡辺英寿. Functional Near-infrared Cortical Imaging (fNCI) of the miniature pig brain: the comparison of hemoglobin species (fNCI (functional Near-infrared Cortical Imaging): ミニブタの皮質表面からのダイレクト光トポグラフィ計測のマッピングとヘモグロビン種別による解析) 第 37 回日本神経科学大会(2014.9)

Uga M, Saito T, Yokota H, Oguro K, Rizki EE, Mizutani T, Katura T, Dan I, Watanabe E. The direct brain hemodynamic imaging of pig by functional Near-infrared Cortical Imaging (fNCI). *The 20th Annual*

Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (OHBM 2014 Annual Meeting) (2014.6 Germany)

[図書](計 0件)

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.jichi.ac.jp/news/research/2013/20140115.html>

研究情報 [医学部] 脳表面から光で直接脳血流変化を計測する新技術の開発に成功

6. 研究組織

(1)研究代表者

宇賀美奈子 (UGA, Minako)

自治医科大学・医学部・客員研究員

研究者番号: 40624789

(2)研究分担者

渡辺英寿 (WATANABE, Eiju)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号: 50150272

檀一平太 (Ippeita, Dan)

中央大学・理工学部・教授

研究者番号: 20399380

(3)連携研究者

齋藤敏之 (SAITO, Toshiyuki)

京都産業大学・総合生命科学部・教授

研究者番号: 10162215