

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月17日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22500374

研究課題名（和文） 高度な計測信頼性を実現する新型近赤外脳機能計測システムの開発

研究課題名（英文） Development of a new near-infrared spectroscopic measurement system enabling a highly-reliable detection of cerebral functional activity

## 研究代表者

山田 亨 (YAMADA TORU)

産業技術総合研究所・ヒューマンライフテクノロジー研究部門・主任研究員

研究者番号：10344144

研究成果の概要（和文）：従来の近赤外脳機能計測法の問題点であった、頭部へのプローブ装着安定性の改善、脳組織以外での血流変化の影響の除去法（プローブ多重配置法）などの我々の開発技術を実装した装置を実現し、その効果を実証した。さらに、新たな着想に基づく信号分離法（血流動態分離法）をこの装置を用いて検証した。この手法を多チャンネル計測に展開することにより、今までよりも高い信頼性をもって広い脳領域における神経賦活部位を検出できることを実証した。

研究成果の概要（英文）： To overcome problems in conventional near-infrared spectroscopic measurement for detecting cerebral functional activation (fNIRS), we developed a new fNIRS system. The system was equipped with a special probe configuration assisted by a highly stable probe holder, which enabled removal of interference from scalp blood flow and probe instability. We also developed a new method for separating the conventional fNIRS signal into cerebral functional and systemic physiological components. This method was evaluated by utilizing the system developed. By using the new signal separation method with multichannel fNIRS measurement, we successfully demonstrated that the developed method detects cerebral activated area with higher reliability.

## 交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2010年度 | 2,200,000 | 660,000   | 2,860,000 |
| 2011年度 | 700,000   | 210,000   | 910,000   |
| 2012年度 | 500,000   | 150,000   | 650,000   |
| 総計     | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |

研究分野：融合脳計測科学

科研費の分科・細目：基盤研究(C)

キーワード：脳機能計測, 近赤外線分光法, 脳血流計測

## 1. 研究開始当初の背景

当時、市販され始めて約10年ほどが経過していた近赤外線脳機能計測法 (fNIRS) は非侵襲で簡便な脳機能計測手法として注目を集める一方で、毛髪部でのプローブ装着の不安定性や頭皮組織内での血流変化の影響が様々な形で計測信号に重畳する問題が残り、データの再現性がそれほど確立されていなかった。のみならず、ユーザーの多くはこうした問題の存在を十分に知らされない状況で計測を行っており、結果として報告されるデータの信頼性はあまり高く評価されない状況にあった。我々はアーティファクトの生成機序の解明に始まる体系的な取り組みの蓄積し、こうした計測上の問題が存在することを国内外で指摘するとともに、それらの除去について幾つかの技術的提案を行い、特許出願を終えた段階にあった。

## 2. 研究の目的

このような状況を踏まえ、我々の提案技術を実装して、より計測信頼性の高い fNIRS 計測システムを実現することをこの研究の目的に据えた。当初は、独自に計測システムを構築することを計画したが、当該の研究所内の組織統合などの事情により、市販の多チャンネル NIRS 計測装置 (島津製作所 OMM-3000) を所管することとなった。研究の目的に鑑みて、このような市販装置に接続可能な実装技術を開発することがより有益だと判断し、主にこの装置をベースに我々の提案技術を接続・実装し、評価する形をとった。

## 3. 研究の方法

通常の fNIRS 計測では頭表の約 30mm ほど離れた 2 点に光源プローブと検出プローブを設置するのに対して、我々が開発した多重配置法 (特 5182856) は、その間の光源から 20mm の位置に別の検出プローブを導入してそれぞれの検出光の変化の違いから脳組織に由来する信号変化を抽出する技術である。これを実装し、動作検証を行うためには、2つの課題を克服する必要があった。一つは、毛髪部を含むヒトの頭部に安定にプローブを配置することであり、もう一つは、確実に脳機能を賦活させる課題の選択とその時の賦活部位を特定することであった。

プローブ固定については、OMM- 3000 に適

合するように新たにプローブを開発し、これを我々が開発したプローブホルダー機構 (特 5158782) を用いてアセンブリすることで解決を図った。他方、課題と賦活部位については、fNIRS 計測と磁気共鳴画像装置 (MRI) を用いた脳機能画像 (fMRI) 計測の同時計測を行うことを計画したが、当時の技術ではプローブ取り付けや fMRI 装置内での頭部固定の過程での被験者の拘束時間が長くなりすぎるものが予想され、あまり現実的ではなかった。このため、限局された部位で明確な神経賦活を誘起することが先行研究から明らかにされている手指運動課題を採用し、予め対象被験者の fMRI 計測を行うことによって手指一次運動野の賦活部位を特定しておき、この部位の直上位置に fNIRS 計測プローブを装着する方法を採用した。

## 4. 研究成果

(1) 提案技術を実装したシステムの実現：

OMM-3000 に接続可能なプローブおよびホルダを製作して fNIRS 計測を行った。結果を図 1 に示す。

従来の 3 光源-検出器距離 30mm の配置 (Ch1,

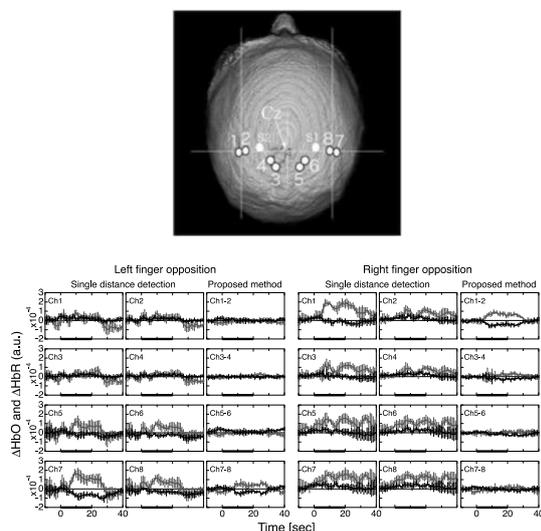


図1 多重配置法による手指運動課題時の脳組織由来信号の抽出 (灰:  $\Delta$  HbO, 黒:  $\Delta$  HbR)

3, 5, 7) で測定される信号はベースラインの変動が大きい上に左右のどちらの手指を動かした場合にも特にオキシヘモグロビン ( $\Delta$  HbO) の増大が生じていることがわかる。これに対して、多重配置法を用いて抽出された脳組織由来の信号 (Ch1-2, 3-4, 5-6, 7-8) では、左/右側手指の運動時にのみ右/左半球側運動野の部位で信号が生じている。

このような計測を複数の被験者にわたって反復して行うことにより、NIRS 計測による脳機能活動の検出が今までにない高い精度で実現できたことを我々は確認した。

## (2) 血流動態分離法の着想と検証：

上記の計測を続ける中で、従来法と多重配置法のそれぞれで得られるオキシヘモグロビン ( $\Delta \text{HbO}$ ) とデオキシヘモグロビン ( $\Delta \text{HbR}$ ) の変化のトラジェクトリ (図 2 参照) を比較する中で我々はある着想を得た (特願 2011-113081)。

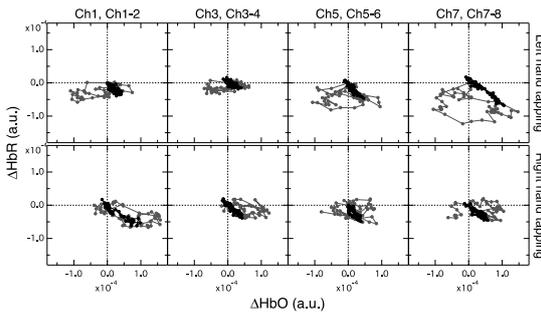


図2  $\Delta \text{HbO}$  と  $\Delta \text{HbR}$  が描くトラジェクトリ (灰: 従来法, 黒: 多重配置法)

多重配置法で得られた脳組織に由来する信号はどの計測部位でも  $\Delta \text{HbO}$  と  $\Delta \text{HbR}$  の間に非常に明瞭な負の相関が見られるのに対して、従来法の信号では何らかの外乱要因によってその相関が乱されているように見える。もしも、脳組織の信号とそれ以外の特に表層組織由来の信号では  $\Delta \text{HbO} - \Delta \text{HbR}$  の相関性が全く異なるのであれば、それに基づいて従来法で得た信号を由来の異なる 2 つの成分に分離することが可能なはずである。しかもこれは、すでに計測済みのデータに対しても適用可能なので、市販装置のユーザーがすでに採取した数多くのデータの信頼性を向上させることができる極めて有用な手段となり得るものである。

この手法を用いて行った信号分離の結果を図 3 に示す。座位体幹前傾 (左列) や息止め (中列) を行った場合には、従来どおりの計測 (上段) では、顕著な信号変動が生じてしまうことがわかる。新たな信号分離法を用いて分離された成分のうち、全身性成分と我々が名付けた成分 (下段) は、この従来の計測信号と非常に高い類似性を示した。一方で、脳機能活動に由来すると考えられる成分 (中段) はこれらの課題では、ほとんど変化を示していない。手指運動課題を行った場合 (右列, 上段) では、図 1 の結果とほぼ同様にベースラインの変動と両側性の  $\Delta \text{HbO}$  の増大などが見られる。これに対して脳機能成分 (右列, 中段) では、左/右手指運動時に右/左半球側の運動野位置で顕著な信号変動が生じることが確認できた。この内容は 2011 年関連の諸

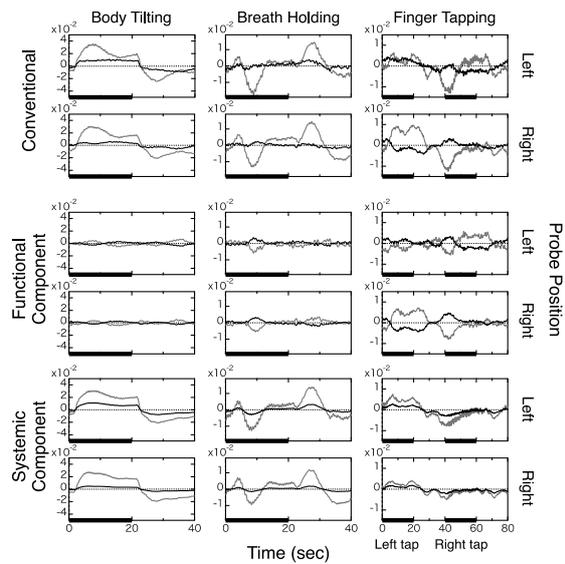


図3 血流動態モデルに基づく従来信号 (上段) の脳機能 (中段), 全身性 (下段) の成分への分離。(灰:  $\Delta \text{HbO}$ , 黒:  $\Delta \text{HbR}$ , Left/Right: プローブの設置頭部位置)

学会で発表し (学会発表⑦, ⑧)、より多くの被験者からのデータを詳細に分析した内容の学術論文は 2012 年 PLOS ONE 誌 (IF4.092) に採択された (雑誌論文④)。

## (3) 高密度多チャンネル fNIRS 計測の

実現による探索的脳機能計測への展開：

賦活された脳機能領域の大きさは限局された場合には一つの脳回とほぼ同じほどで 10mm 程度になると考えられる。一方、市販の NIRS 計測装置では多くの場合、チャンネルが距離 30mm 置きに配置される形で多チャンネル計測が行なわれる場合が殆どである。また、ユーザーの多くは被験者の賦活部位を予め特定するための MR 装置等を有しないので、ミリ単位の精度で賦活部位の直上に計測チャンネルの位置決めをするなどという手順を踏むこともできない。従って、もしも賦活部位が限局された大きさであり、かつ、チャンネルの間に存在した場合、それは見落とされる可能性が高く、代わりに表層信号の変化を示す他のチャンネル位置を賦活部位だと誤認してしまうこともしばしば生じ得る。

我々はこのような問題の克服に向けた次の段階として、チャンネルを 15mm 間隔で配置するプローブ配置法を採用し (図 4 参照)、計測された高密度多チャンネルの NIRS 信号を血流動態分離法によって脳機能成分と全身性成分に分離することを試みた。結果を図 5 に示す。従来法で計測された 15mm 間隔の多チャンネル計測信号では、広範な領域において、運動手指の左右に依らずに  $\Delta \text{HbO}$  の顕著な増大が生じており (図 5A)、この種の信号変動が脳機能活動ではなく全身性の生理活動に由来していることを強く示唆してい

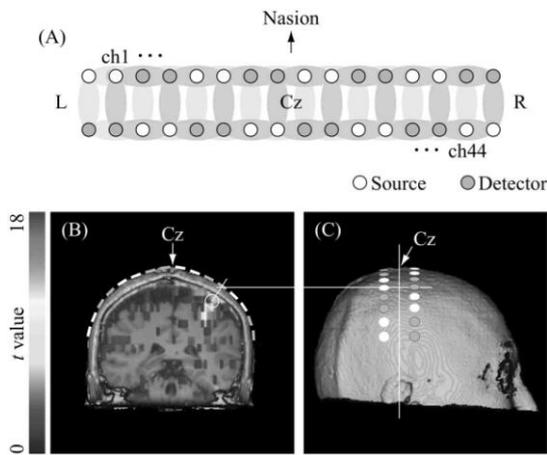


図4 (A) チャンネル間隔 15mm の 44 チャンネル計測を実現するプローブ配置法 (B) 被験者の左右半球一次運動野を覆う位置に装着された配置図

る。一方、血流動態分離法で分離された脳機能信号(図 5B)では、特に周辺領域でこのような信号変動が顕著に抑制されていることがわかる。直前の安静時に対する左右の手指運動時の  $\Delta\text{HbO}$  変化量を paired t-test で両側検定し、 $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$  水準を得たチャンネルをそれぞれ灰色と黒色の太枠で示した。そのままの計測信号(図 5A)のマッピングでは、有意な側性を示すチャンネルは左右対称に生じていない。一方、脳機能信号のマッピングでは、左右のほぼ対称的な位置に有意な側性を示すチャンネルが現れ、その位置は fMRI で賦活中心と特定された部位とも概ねよく一致した。検証を更に重ねた結果は、2013 年 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society の演題論文として採択された(〔雑誌論文〕①)。

#### (4) 多チャンネル計測における

装着不良プローブの迅速検出：

上述のように終了年度までに高密度多チャンネル NIRS システムを用いた脳機能計測技術を確立できた。一方で、計測の技術水準が向上したことにより、このような多数のプローブを用いた計測に際しては、しばしば、少なくない本数のプローブが装着不良状態にあることが明らかになってきた。全数が多いため、装着不良プローブの特定/改善には熟練者でもかなりの時間が必要であり、これに伴って被験者の負荷や拘束時間も増大してしまう。そして、これを解決することが、fNIRS 技術を普及させる上で重要な課題となってきた。

我々はその克服の第一段階として、プローブの装着不良を迅速に検出する手法の開発に着手した。これまでに蓄積した精度の高い計測データを詳細に検討することにより以下の着想を得た。本来、NIRS 計測では、得られる光量変化をオキシ、およびデオキシヘモ

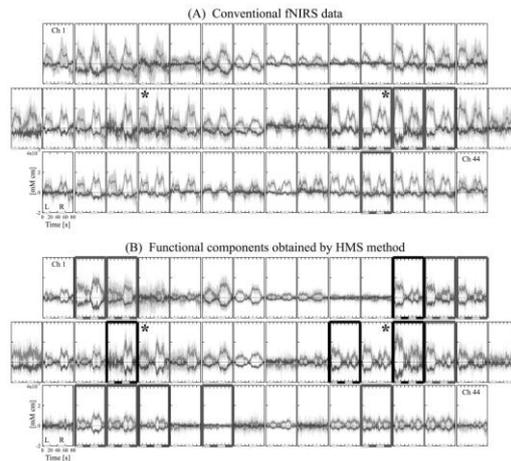


図5 (A) 従来法で得た 44 チャンネルの計測信号 (B) 各チャンネルの計測信号から分離された脳機能性血流成分 (灰色枠,  $p < 0.05$ ; 黒色枠,  $p < 0.01$ ; \*, 賦活中心)

グロビンの光吸収の波長依存性に基づいて、それぞれの変化量に換算して出力する。装着不良に伴って生じる光量変化はこれらの波長依存性では説明できない変動を出力するはずである。この異常変動を抽出することにより、各プローブが頭表からどのくらい浮いているか、また、どのくらいぐらついているかをそれぞれ解析できるアルゴリズムを開発した(特願 2012-231665)。この結果は、2013 年に関連学術誌 Journal of Biomedical Optics(IF 3.157)に採録された(雑誌論文③)。

#### (5) 今後の課題：

三年間の研究期間において、当初の課題であった提案技術の実装システムの実現はもとより、血流動態分離法の開発、高密度多チャンネル fNIRS 計測の実現等、十分な成果が上がったと云える。以下では、残された技術的課題について述べる。

賦活部位を予め特定していない被験体に対して探索的計測を行う場合、上述のように高密度多チャンネル fNIRS では相当数のプローブを必要とする。この場合、新たな提案技術により装着作業こそ従来よりも迅速に行えるように改善できたものの、相当な重量や痛みをもつプローブアセンブリを被験者に負わせる点で克服課題であることには変わらない。我々はこの問題を軽減する新たな着想を得て、現在特許出願準備を進めている。

多チャンネル計測で得られた脳機能信号をチャンネル間や異なる被験者間で比較しようとする際に、NIRS 計測の光路長不定の問題(信号の計測単位が[濃度×距離]であること)が障害となる。また、検出器で生じる雑音の見かけ上の多寡やベースラインの安定度は装着状態の違いに依存してチャンネル毎に異なる。これらの要因は通常の統計検定法が前提としているデータの等分散性や正規性を保証しないため、現状では多重比較を行うことが難しい。こうした要因による信号

変動の統計的性質を体系的に精査し、それに基づいてデータを正規化するような統計的手法の開発を目指している。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計6件)

- ① Toru Yamada, Shinji Umeyama, and Keiji Matsuda, “Exploration of Cerebral Activation using Hemodynamic Modality Separation Method in Double Density Multichannel NIRS”, Proceedings of 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, in press, 2013.
  - ② 武田湖太郎、佐藤貴紀、南部功夫、山田亨、梅山伸二、大高洋平、井上芳浩、大須理英子、和田安弘、加藤宏之、脳卒中片麻痺のリハビリテーションと Near-infrared Spectroscopy, 認知神経科学, 査読無, 14巻, 157-161, 2013.
  - ③ Shinji Umeyama and Toru Yamada, “Detection of an unstable and/or a week probe contact in a multichannel functional near-infrared spectroscopy measurement”, Journal of Biomedical Optics, 査読有, 18(4), 047003, 2013. DOI: 0.1117/1.JBO.18.4.047003
  - ④ Toru Yamada, Shinji Umeyama, and Keiji Matsuda, “Separation of fNIRS Signals into Functional and Systemic Components Based on Differences in Hemodynamic Modalities”, PLOS ONE, 査読有, 7-11, e50271, 2012. DOI:10.1371/journal.pone.0050271
  - ⑤ 神谷修平、武田湖太郎、山田亨、梅山伸二、近藤国嗣、大高洋平、大須理英子、近赤外線分光法における計測プローブの角度変化によるアーチファクト, 脳科学とリハビリテーション, 査読有, 12巻, 13-18, 2012. URL: <http://mol.medicalonline.jp/archive/search?jo=cf2nokag&ye=2012&vo=12&issue=>
  - ⑥ Toru Yamada and Shinji Umeyama, “Separation of the fNIRS signal into functional and systemic components based on a hemodynamic modality difference”, NEUROSCIENCE RESEARCH, 査読有, 71, pp. e304, 2011. DOI: 10.1016/j.neures.2011.07.1325
- [学会発表] (計10件)
- ① Takeda K, Kamiya S, Yamada T, Umeyama S, Ishikawa A, Inoue Y, Otaka Y, Osu R, “Reducing scalp blood flow artifact caused by trunk tilt on near-infrared spectroscopy signals.”, Society for

Neuroscience 2012, 2012年10月13日, New Orleans, U.S.A.,

- ② 山田亨、梅山伸二、松田圭司, 血流動態モデルに基づく新しいfNIRS信号分離法, 第16回酸素ダイナミクス研究会, 2012年09月29日, 島津製作所東京支社イベントホール(東京)
- ③ 江田 英雄、山田亨, 近赤外分光法(NIRS)の誤差要因に関して, 第14回日本ヒト脳機能マッピング学会, 2012年07月06日, 札幌京王プラザホテル(北海道)
- ④ 山田亨、梅山伸二、松田圭司, 血流動態モデルを用いたfNIRS信号の計測信頼性の向上, 第14回日本ヒト脳機能マッピング学会, 2012年07月05日, 札幌京王プラザホテル(北海道)
- ⑤ 山田亨、梅山伸二、松田圭司, Separation of the fNIRS signal into functional and systemic components based on their hemodynamic difference, 第51回日本生体医工学会大会, 2012年05月10日, 福岡国際会議場(福岡)
- ⑥ 山田亨, fNIRS計測における表層信号の除去について, 2011年11月05日, NU-Brain シンポジウム 日本大学理工学部駿河台校舎(東京)
- ⑦ 山田亨、梅山伸二, Separation of the fNIRS signal into functional and systemic components based on a hemodynamic modality difference, 第34回日本神経科学大会, 2011年09月16日, パシフィコ横浜(神奈川)
- ⑧ 山田亨, fNIRSは脳機能信号を計測しているか? - 二つの異なるモデルに基づく信号分離の試み -, 第14回日本光脳機能イメージング研究会, 2011年07月23日, 星陵会館(東京)
- ⑨ 神谷 修平、武田湖太郎、山田亨、梅山伸二、井上芳浩、近藤国嗣、大高洋平、大須理英子、近赤外分光法(NIRS)の計測プローブの角度変化による擬陽的・擬陰的アーチファクト, 脳機能とリハビリテーション研究会学術集会, 2011年04月29日, 船堀タワーホール(東京)
- ⑩ 山田亨, 高い計測信頼性をもった新しい近赤外脳機能計測技術, 第8回TSC研究交流勉強会, 2010年12月13日, 産総研臨海副都心センター(東京)

[図書] (計2件)

- ① 山田亨, 他、新興医学出版、NIRS - 基礎と臨床、2012、277
- ② 山田亨, 他、産業技術総合研究所、中小企業のための技術宝箱 産総研特許の解説集、2011、329

[産業財産権]

○出願状況 (計2件)

名称：生体光計測装置  
発明者：梅山伸二、山田 亨  
権利者：産業技術総合研究所  
種類：特許権  
番号：特願 2012-231665  
出願年月日：2012年10月19日  
国内外の別：国内

名称：生体光計測装置、プログラム及び生体光計測方法  
発明者：山田 亨、梅山伸二  
権利者：産業技術総合研究所  
種類：特許権  
番号：特願 2011-113081  
出願年月日：2011年05月20日  
国内外の別：国内

○取得状況 (計2件)

名称：光計測装置  
発明者：山田 亨、梅山伸二  
権利者：産業技術総合研究所  
種類：特許権  
番号：特 5182856  
取得年月日：2013年01月25日  
国内外の別：国内

名称：近赤外分光脳機能計測用プローブホルター  
発明者：山田 亨、梅山伸二  
権利者：産業技術総合研究所  
種類：特許権  
番号：特 5158782  
取得年月日：2012年12月21日  
国内外の別：国内

[その他]

ホームページ等

研究グループ・ホームページ  
<http://unit.aist.go.jp/htri/ht-bf-neuro/>

研究代表者データベース URL  
[http://www.aist.go.jp/RESEARCHERDB/cgi-bin/worker\\_detail.cgi?call=namae&rw\\_id=T97337410](http://www.aist.go.jp/RESEARCHERDB/cgi-bin/worker_detail.cgi?call=namae&rw_id=T97337410)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山田 亨 (YAMADA TORU)  
産業技術総合研究所・ヒューマンライフテクノロジー研究部門・主任研究員  
研究者番号：10344144

(2) 研究分担者

梅山 伸二 (UMEYAMA SHINJI)  
産業技術総合研究所・ヒューマンライフテクノロジー研究部門・研究グループ長  
研究者番号：50358024  
松田 圭司 (MATSUDA KEIJI)  
産業技術総合研究所・ヒューマンライフテクノロジー研究部門・主任研究員  
研究者番号：90344100