

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 14 日現在

機関番号	32202
研究種目	挑戦的萌芽研究
研究期間	平成 23 年度～平成 24 年度
課題番号	23650217
研究課題名（和文）	MEG・NIRS 同時計測による脳神経・脳血流動態シグナルの量的対応化の確立
研究課題名（英文）	Exploring quantitative association between neural and hemodynamic responses using MEG-NIRS simultaneous measurement
研究代表者	
檀 一平太	(DAN IPPEITA)
	自治医科大学・医学部・准教授
研究者番号	20399380

研究成果の概要（和文）：

本研究では、NIRS で計測される脳血流動態シグナルの時系列パターン、および、空間的活動パターンの変動要因を解析するために、適応的一般線形モデルという新規手法を開発した。これは、脳血流動態反応の時間的な遅延を制御し、観察されたデータに対して最適な脳血流動態反応関数を生成する方法である。をこれにより、NIRS 計測における信号間変動と課題間変動を考慮し、従来法よりも頑健な検出効率を有する手法を創出した。

研究成果の概要（英文）：

We introduced adaptive methods to find the optimal HRF for temporal analysis of NIRS data. Application of the GLM with regression to a temporally optimized HRF on the functional activation data during different language tasks revealed different temporal structures for oxy-Hb and deoxy-Hb signals, with the latter having substantial temporal delay. However, when the temporally optimized HRF was used, the two parameters yielded reasonably compatible activation patterns including activation in classical language-related areas of the left hemisphere. These results suggest the potential use of the GLM with regression to an adaptive HRF to fully utilize temporal information of both Hb parameters.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・融合基盤脳科学

キーワード：NIRS、MEG、マルチモーダルイメージング、同時計測、一般線形モデル

1. 研究開始当初の背景

機能的核磁気共鳴撮像法(fMRI)や近赤外分光分析法(NIRS)は、神経活動に伴う脳血流動態の変化を計測することによって、脳神経活動を間接的に計測する方法である。このため、fMRI や NIRS による脳機能イメージング法の妥当性を検証するためには、脳神経活動がどのように脳血流動態の変化をもたらすかを理解する必要がある。そこで、MEG(脳磁計)や EEG(脳

波計)で計測される神経活動由来のシグナルと fMRI や NIRS で計測される脳血流動態由来のシグナルの関連性を明らかにすることを本研究は目指した。

MEG-NIRS 同時計測は、MEG の空間分解能(5mm 程度)が高いため、神経活動の信号源が明確となる。この信号源に由来する脳血流動態の変化をとらえるには、NIRS の空間分解能

(2cm 程度)は十分である。また、神経活動のタイミングの差(100 ミリ秒単位)が脳血流動態に及ぼす影響を検討するにも、NIRS の時間分解能(100 ミリ秒単位)は適切である。しかし、MEG-NIRS 同時計測においては、MEG のスキャナーの中にNIRSプローブを持ち込むという物理的制約があるため、これまで、体性感覚刺激に関するわずか1例の報告しかなかった(Ou et al, 2009, Neuroimage 46: 624-32)。

そこで、我々は、NIRS プローブを改良し、MEG-NIRS 同時計測が比較的簡便に行える計測システムを開発した。そして、これまでの予備的研究の結果、聴覚系の課題が、刺激時間や強度の制御に有効であることを見いだした。

2. 研究の目的

この技術シーズをふまえ、本研究では、このMEG-NIRS 同時計測による聴覚系課題計測を活用し、

1. MEG で計測される脳神経活動シグナルの時系列パターンがNIRS で計測される脳血流動態シグナルの時系列パターンにどのように反映されるか、
2. MEG で計測される脳神経活動シグナルの空間的活動パターンがNIRS で計測される脳血流動態シグナルの空間的活動パターンにどのように反映されるか、

それぞれの基本原理を明らかにすることを当初の目的とした。

しかしながら、研究を進めて行く上で、予備実験で良好な実験系と考えられた聴覚系の課題によるMEG-NIRS 同時計測が必ずしも安定的に実施できるとは限らないということが判明した。このため、当初計画の修正が必要となった。

MEG においては時間的に同期した短時間(ミリ秒単位)の刺激に対する事象関連磁場の計測が有用である。一方、NIRS は、継続した刺激(秒単位)に対する血流動態の変化の計測に適している。事象関連磁場の計測を重視するなら

ば、適切な刺激のスクリーニングを行なったうえで、新たな実験系を構築する必要が生じる。一方、継続した刺激を用いる場合、MEG 計測に開口合成脳磁図(SAM: Synthetic aperture magnetometry)を用い、周波数帯域別に時間毎の脳機能変化を追う必要が生じる。この場合、得られるデータは5次元の膨大なものになってしまう。いずれのアプローチも極めて実験的な不可が高く、同時計測データをそのまま探索的に解析することは無謀であった。

そこで、まず NIRS において確実に脳血流動態変化の時間的構造を追うことが可能であり、その結果、MEG 同時計測において、SAM を用いた解析も可能な課題を検討することにした。

一般的に、脳血流動態変化を測定する NIRS と fMRI の実験はブロックパラダイムかイベントパラダイムでデザインされる。ブロックパラダイムではベースライン期間とタスク期間を繰り返す。タスク期間中は課題負荷が継続され、血流変化が増大するため、大きな信号が得られる。一方、イベントパラダイムではランダム化されて与えられる一回の刺激に対する応答を複数回測定する。我々は、ここで、ブロックパラダイムも厳密にはイベントの集合となる場合があることに着目した。いま、連続したイベントの集合からなるブロックを想定する。このとき、時間的に連続した2つの事象が完全に独立になる場合、ブロックは、完全に独立したイベントの連続としてとらえられる。しかし、事象の独立性が保証されない場合、たとえば、記憶の影響により2つめの事象が1つめの事象に影響を受けるといった場合、ブロックはイベントの集積ではなく、ブロックとして扱う方が妥当となってくる。

したがって、ブロックデザインにおいては、課題の時間特性を考慮した解析を行なう必要が生じてくると想定される。この可能性を検証するため、本研究では言語課題として一般的な、ブロックデザインによる Verbal Fluency Task (VFT: 語流

暢課題)と Naming Task (NMT:呼称課題)を実施することにした。NMT は、被験者に対し一定の時間間隔で刺激を提示する。時間的に負荷が一定なタスクである。一方、VFT では、被験者は条件に合致する単語を生成する。タスクの負荷は時間の経過と共に増加していくタスクである。このため、NMT と VFT では脳血流動態反応は全く異なる時間応答性を示すはずである。この2つの言語課題中の NIRS 信号に対して、タスク種別・ヘモグロビン種別依存な最適な脳血流動態反応モデルを求め、このモデルを用いた GLM(一般線型モデル)解析を行い、脳機能マッピングを行う。

この解析に際して、我々は新たな解析手法を考案した。すなわち、時間的構造を可変とする Adaptive GLM である。

fMRI-GLM 解析では、適切に活性を検出するために、観測信号に対しモデル波形がより適合するように各種 HRF パラメータをチューニングするアプローチがかつて試みられた(Handwerker et al., 2004, Neuroimage 21:1639-1651)。こういったアプローチは、現状、fMRI の解析で顧みられることは少ないが、fMRI よりも時間応答の高い NIRS の解析に真価を発揮する可能性は高い。そこで、過去、fMRI で取られてきた HRF のチューニングアプローチを NIRS によって計測される酸素化ヘモグロビン(OxyHb)、脱酸素化ヘモグロビン(DeoxyHb)それぞれに適用することで、今まで明らかにされてこなかった両信号の応答特性の違いを明らかにし、それに基づいた脳機能マップを得る事が期待できる。そこで、この検討を実施し、MEG-NIRS 同時計測への適合性を検討することとした。

3. 研究の方法

HRF の設定

fMRI 研究では脳血流動態反応をモデル化した関数として Hemodynamic Response

Function(HRF)が用いられてきた。一般的には、BOLD 信号のモデルとして、正負の二つの gamma 関数の和(double-gamma)をインパルス応答として box-car 関数との畳み込みを行った合成関数(canonical HRF: cHRF)を HRF とする場合が一般的である(Handwerker et al., 2004)。したがって、本研究では double-gamma 関数と box-car 関数との畳み込みにより表現される cHRF を選択した。

本研究で扱う double-gamma 関数を次式で定義する。

$$h(\tau_p, t) = \frac{(t)^{\tau_p} e^{-t}}{(\tau_p)!} - \frac{(t)^{\tau_p + \tau_d} e^{-t}}{A(\tau_p + \tau_d)!} \quad \dots(1)$$

上式の第一項は脳血流動態における正の応答を表す正のガンマ関数、第二項は undershoot を表す負のガンマ関数であり、両者の和によって double-gamma 関数は表現される。パラメータ A、 τ_d はそれぞれ ratio of response to undershoot と delay of undershoot to response である。これらのパラメータは A=6、 $\tau_d=10$ s とし、定数として扱う。パラメータ τ_p はそれぞれ delay of response と delay of onset である。パラメータ τ_p は一般的に $\tau_p=6$ [s]を既定の設定とすることが多いが、本研究ではこのパラメータの設定を見直し、調節することで最適化をおこなった。Double-gamma 関数を血行動態のインパルス関数として、本研究で扱われる HRF 関数は次式で与えられる。

$$f(\tau_p, t) = h(\tau_p, t) * N(t) \quad \dots(2)$$

$N(t)$ はレスト区間中 $N(t)=0$ 、タスク区間中 $N(t)=1$ となる box-car 関数であり、*は畳み込み演算子を意味している。

被験者

自治医科大学倫理委員会の規定にもとづき実験を行った。対象は日本語を母国語とする健康右利き成人ボランティア 28 人

実験課題

実験はレスト区間 30 秒、課題区間 20 秒の5回繰り返しからなるブロックデザインで行われた。実験では異なる二つの課題に対して、各一回づつ測定を行った。語流暢課題(VFT)としては、カテゴリー性語流暢課題を用いた。実験者は被験者にカテゴリーを提示した。カテゴリーとしては、果物、動物、野菜、スポーツ、乗り物を選択した。被験者はそのカテゴリーに属する単語を課題期間中にできるだけ多く列挙するように指示された。呼称課題においては、実験者は被験者に対面した状態で絵札を約3秒間隔で提示した。

計測

計測には、多チャンネル光トポグラフィ(ETG4000 日立メディコ)を用いた。左右言語関連領野を網羅するように、3x5のプロープホルダーを左右両側に設置した。バーチャルレジストレーション法 (Tsuzuki et al., 2007, NeuroImage 34: 1506-1518)を用いて、44チャンネルの脳表対応点を検索し、最確値と標準偏差をMNI座標上に示した。

解析

前処理された各個人のデータに対して、多様な遅れを反映した複数の HRF を用いて網羅的にGLM解析を行った。(1)式中のパラメータ τ_p 、 τ_o を複数設定し、複数の HRF を生成した。 τ_p は6-56 s (1 s 刻み)、 τ_o は0-15 (5 s 刻み)に設定を行った。すなわち、全 204 個の回帰モデルを定義して解析を行った。

GLM 解析では HRF による回帰分析の t 値を脳賦活の指標として用いた。t 値を、被験者間で平均し、この被験者間平均 t 値が最大の回帰モデルを、その課題での最適なモデルとした。

各課題で導かれた最適なモデルでの解析結果(β ウェイト)を用いて、OxyHb、DeoxyHb それぞれにつき、集団解析、マッピングを行った。

4. 研究成果

Fig. 1 に各タスク・Hb 種別の被験者間合成波形を示す。NMT と VFT で明らかに異なる時間応答が見られる事がわかる。VFT ではNMTと比較してより遅れた時間応答を示している。また、OxyHb と DeoxyHb でも明らかに異なる時間応答が見られることがわかる。DeoxyHb は OxyHb と比較してより遅れた時間応答を示している。Deoxy 信号の減少はタスク期間を超えてレスト期間にまでおよんでいた。各タスク・Hb 種別間での fNIRS 信号の時間応答は異なることが、合成波形のタイムコースから確認できる。

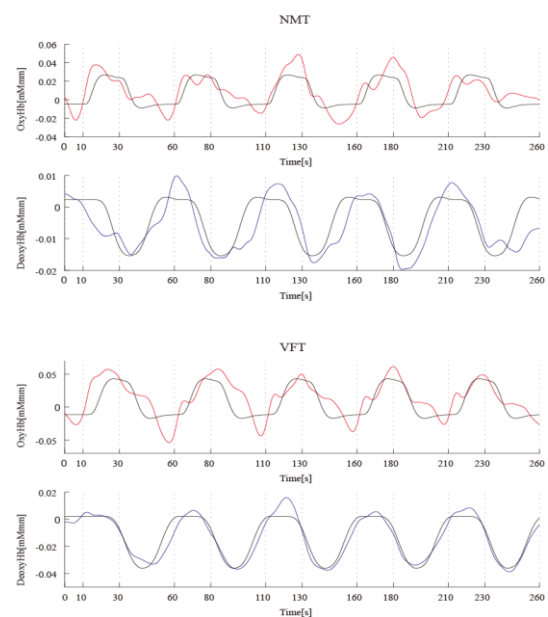


Fig. 1 各課題・Hb 種別における加算 Hb 波形と選択された最適な HRF 関数。上段に NMT、下段に VFT を示す。赤線は OxyHb、青線は DeoxyHb の全チャンネル全被験者合成波形を示す。黒線は各課題・Hb 種別において本手法により選択された最適な HRF 関数である。

NMT-Oxy、NMT-Deoxy、VFT-Oxy、VFT-Deoxy でそれぞれ最適なパラメータは 6 s、17 s、10 s、24 s であった。各タスク・Hb 種別で全ての fNIRS データに対しそれぞれ最適な血行動態反応モデルを求めた結果、最適なモデルは各タスク種別・各ヘモグロビン種別で異なることが解った。

Fig.2 に本解析によって見出された HRF を用いて集団マッピングを行った結果を示す。Deoxy に関しても、NMT、VFT の両方で、Oxy と共通して有意な活動が検出された。本解析によって Oxy・Deoxy の両方で言語野での有意な活動を検出することに成功していることがわかる。

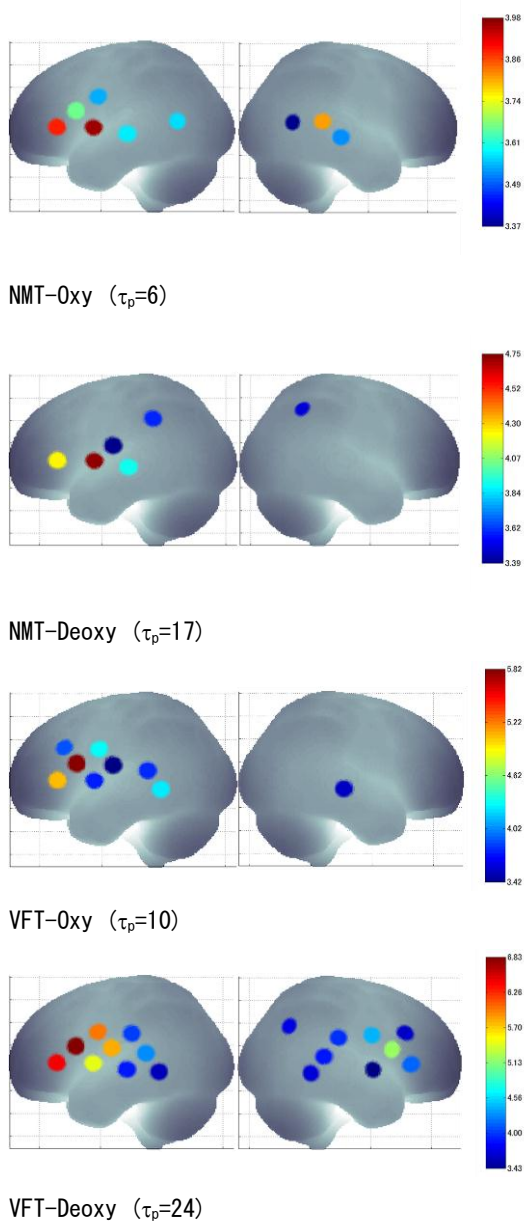


Fig. 2 最適化され HRF を用いた GLM 解析によってマップされた集団解析 t マップ ($p < 0.05$, Bonferroni corrected)。

本研究における、課題間・信号間変動について、「言語タスクの時間応答」「Deoxy の時間応

答」に分けて以下に詳細に議論する。まず、言語タスクの時間応答について、本研究では NMT の OxyHb に対しピークディレイ 6 s が適合した。これは標準的な設定と一致する。対して VFT では OxyHb に対し 10 s となりこれまで報告されたことのない大きな遅れを反映している。

fMRI で行われてきた様に視覚刺激の視覚野応答や運動タスクの運動野応答の実験でかつイベントであればピークディレイ 6 s はある程度適切かも知れない。しかし、それ以外の方法で測定された信号に関しては標準的な設定は必ずしも当てはまらない可能性がある。したがって、課題の特性・実験様式によって適合するモデルは大きく様変わりする可能性がある。NMT と VFT では脳血流動態反応は全く異なる時間応答性を示すはずである。NMT では、被験者に対し一定の時間間隔で刺激を提示する。すなわち、時間的に負荷が一定なタスクである。一方、VFT では、被験者は条件に合致する単語を生成する。タスクの負荷は時間の経過と共に増加していくタスクである。したがって、VFT ではよりピークの遅れた時間応答が適合したと考えられる。

本解析をもって、本研究課題は終了するが、今後、ブロックパラダイム内におけるイベントの独立性を用いて、SAM 法を用いた MEG-NIRS 同時計測により、NIRS 計測における課題間変動、信号間変動の神経的基盤が明らかになると期待される。また、NIRS 計測における課題間変動、信号間変動を加味した新規の解析手法を提案したという点で、本研究は重要な方法論的貢献を、脳機能イメージング研究分野にもたらすものと評価できるだろう。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 7 件)

(有査読原著英語論文 ; 応答著者論文に*)

・ Tsuzuki D, Cai D S, Haruka D, Kyutoku Y, Fujita A, Watanabe E, *Dan I. Stable and

convenient spatial registration of stand-alone NIRS data through anchor-based probabilistic registration. *Neuroscience Research*. 2012; 72: 163-171

・Moriai-Izawa A, Dan H, *Dan I, Sano T, Oguro K, Yokota H, Tsuzuki D, Watanabe E. Multichannel fNIRS assessment of overt and covert confrontation naming. *Brain and Language*. 2012; 121(3): 185-93

・Otsuka T, Dan H, *Dan I, Sase M, Sano T, Tsuzuki D, Sasaguri K, Okada N, Kusama M, Jinbu Y, Watanabe E. Effect of anesthesia on trigeminal somatosensory evoked magnetic fields. *Journal of Dental Research*. 2012; 91(12): 1196-201

・Okamoto M, *Dan I. Extrinsic information influences taste and flavor perception: a review from psychological and neuroimaging perspectives. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2013; 24(3): 247-55

・Monden Y, Dan H, Nagashima M, *Dan I, Tsuzuki D, Kyutoku Y, Gunji Y, Yamagata T, Watanabe E, Momoi M Y. Right prefrontal activation as a neuro-functional biomarker for monitoring acute effects of methylphenidate in ADHD children: An fNIRS study. *NeuroImage: Clinical*. 2012; 1(1): 131-140

・Cooper R J, Caffini M, Dubb J, Custo A, Tsuzuki D, Fischl B, Wells W, Dan I, Boas D A. Validating atlas-guided DOT: a comparison of diffuse optical tomography informed by atlas and subject-specific anatomies. *NeuroImage*. 2012; 62(3): 1999-2006

・Dan H, *Dan I, Sano T, Kyutoku Y, Oguro K, Yokota H, Tsuzuki D, Watanabe E. Language-specific cortical activation patterns for verbal fluency tasks in Japanese as assessed by multichannel functional near-infrared

spectroscopy. *Brain and Language*, in press

[学会発表] (計 2 件)

(招待講演)

Dan, I. Spatial and temporal considerations for achieving intermodal cross-referencing of fNIRS data. “UK/JP Workshop for Multimodal Imaging” by The UK Embassy of Tokyo, and The Royal Society. 2012 年 2 月 29 日, Kavli Center, UK

(査読有国際学会)

Sano T, Tsuzuki D, *Dan I, Dan H, Yokota H, Oguro K, Watanabe E. Adaptive Hemodynamic Response Function to Optimize Differential Temporal Information of Hemoglobin Signals in Functional Near-Infrared Spectroscopy. *Complex Medical Engineering (CME)*, pp. 788-792

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 経頭蓋脳機能解析方法

発明者: 檀一平太、續木大介、渡辺英寿

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特願 2012-95838

出願年月日: 2012 年 04 月 19 日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.brain-lab.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

檀 一平太 (DAN IPPEITA)

自治医科大学・医学部・准教授

(現 中央大学・理工学部・教授)

研究者番号: 20399380