

乳幼児研究におけるイメージング研究の 効用と限界 (2)*

近藤武夫・橋本優花里・利島 保

(2003年9月30日受理)

The utility and limitation of brain function imaging technique on infant (2)

Takeo Kondou, Yukari Hashimoto, and Tamotsu Toshima

Neuro-imaging methods are considered to important ways to investigate infants' brain function and development. Especially, NIRS (near-infrared spectroscopy) is the most attractive method for infant studies among other imaging methods, because of their non-invasiveness, low-restrictiveness and portability. However, there are still some issues: First, it is difficult to localize activated regions by NIRS alone. Second, there is little consensus in the method of analyzing NIRS data. In this report, we discuss these utilities and limitations of current NIRS technique in more detail and emphasize that NIRS study is still in a phase of growth toward enhancement of their knowledge-base.

Key words: infant, NIRS, brain function imaging method, developmental neuropsychology

キーワード：乳幼児，近赤外線分光法，脳機能イメージング法，発達神経心理学

本論文では、NIRS (near-infrared spectroscopy: 近赤外線分光法) を用いた脳機能イメージングが乳幼児研究に役立つとして期待を寄せられている理由と、NIRS という方法が現在どのような問題点を抱えているかについて論じることを目的とする。

乳幼児研究における NIRS の有効性

乳幼児の知覚、言語、認知や情緒についての研究は、心理学を含めた行動科学の中でも特に重要な分野である。乳幼児を研究対象とすることで、ヒトがどのような進化的生物学枠組みを持って生まれてくるのか、またその枠組みを基盤として、認知や行動、そして情緒をどのように発達させていくのかという系統発生および個体発生両面の問題に取り組むことができる点はその1つの理由である。加えて、乳幼児の健康な発育は、

その親や養育者のみならず社会全体の大きな関心事でもある。年々出生率の低下している我が国でも、特にこの関心の高まりが感じられる。そのため現在、乳幼児の知覚、言語、認知や情緒についての知見の重要性は、社会の中での共通理解となっているといえるだろう。このように、乳幼児を対象とした研究は、学問的関心によるものと社会的な要請の高さという2つの側面から注目を集めている。

ところで、ここ10年ほどでの急速な脳機能研究の発展に脳機能イメージング法が大きく寄与していることはよく知られた事実である。これらのイメージング法が開発されたことで、旧来の剖検や単細胞記録と違い、ヒトの「生きて働く脳」の働きを調べることができるようになってきた。乳幼児研究においても「脳機能の発達」は中心的なトピックとなってきている。しかし、乳幼児研究の歴史の中では、選好注視法や行動観察法(レビューについては Damon, Kuhn & Siegler, 1998 を参照)、皮膚温度分析 (Mizukami, Kobayashi, Ishii & Iwata, 1990) などの方法が研究手法として用いられてきたが、イメージング法を用いた脳機能につ

*本研究は、平成14年度科学研究補助金(基盤研究(A)(2)課題番号14201012:研究代表者 利島 保)に基づいている。

いての直接的な証拠は蓄積が非常に少ない。その理由は、侵襲性への懸念、身体拘束性の高さ、可搬性の低さといった、主に脳機能イメージング法的方法的な制約のためであった。NIRSによる脳機能イメージングには、これらの制約を打破するものとして大きな期待が寄せられている。

代表的な脳機能イメージング法には、PET (positron emission tomography: 陽電子放射断層撮影)、fMRI (functional magnetic resonance imaging: 機能的核磁気共鳴画像)、MEG (magnetoencephalography: 脳磁図)、そしてNIRSがある。これらの方法は、それぞれ時間・空間分解能に違いがあることが知られている (図1)。

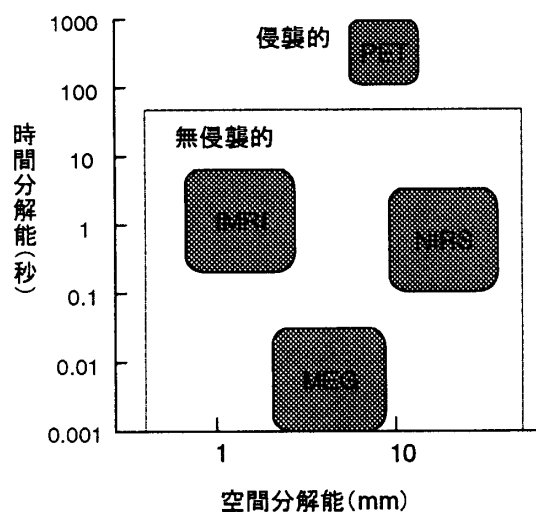


図1. PET, fMRI, MEG, NIRS の時間・空間分解能の違い (小泉, 2000の図2を改変)

これらイメージング法の中でも、NIRSは乳幼児研究への適用可能性を持つ方法として注目されている。その第一の理由として、NIRSは完全に無侵襲な方法であることが挙げられる。「乳幼児研究におけるイメージング研究の効用と限界(1)」でも述べたように、NIRSで情報キャリアとして用いられるのは光である。放射性元素を体内に入れる必要があるため、被爆による侵襲性のあるPETや、侵襲性はないといわれているが、きわめて強力な電磁波を頭部にかける必要のあるMRIやMEGと違い、NIRSで光源として用いられる1~10mWクラスの近赤外半導体レーザーは、直接人体に照射しても安全であることが確認されている (Ito, Kennan, Watanabe & Koizumi, 2000)。とりわけ乳幼児を対象とする場合、研究を実施するための倫理的な理由から、このような無侵襲性は最も重要視される点である。第二の理由は、NIRSの拘束性の低さである。MRIやMEGでは、計測のため頭部を空間的に完全に固定することが求められる。原理的に僅

かな位置のずれも大きなノイズになってしまうためである。MRIやMEGの装置は非常に大型であるため、実際には装置に入った被験者の頭部をベルトや固定具で装置に固定するという方法がとられる (図2)。しかし、NIRSの場合、計測部は多くても数十本程度の光ファイバーで構成された小型の部品なので、計測部側を頭部に固定することができる (図3)。そのため被験者はそれほど拘束されることがない。覚醒状態にある乳幼児の脳機能を運動ノイズに対してきわめてセンシティブなMRIなどで測定することは大変困難である。その点NIRSであれば、拘束性が低いために覚醒状態の乳幼児を対象とした測定を行うことが十分可能である。第三に、計測部に加え、NIRSは制御部も比較的小型であり、そのため装置全体としてコンパクトである。乳幼児、特に新生児を対象とした研究を行う場合、協力者にわざわざ装置のある実験室まで来てもらうことは、現実問題として非常に難しい。その点、コンパクトなNIRSを使えば、装置自体を協力者のいる施設へ持ち込むことが可能であるため、この問題は解決可能となる。以上の3点は、NIRSを使用する研究者の間で共通理解 (またはNIRSを使用するモチベーション) となっているといえるだろう。

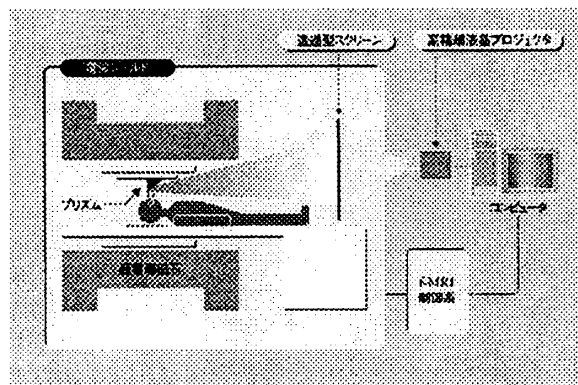


図2. MRI装置の例 (小泉, 2001の図8より)



図3. 頭部に装着したNIRS計測部の例 (小泉, 2001の図19より)

乳幼児研究における NIRS の限界

以上のような有効性を持つ NIRS であるが、同時にいくつかの欠点も持っている。この節では、NIRS による解剖学的な位置特定についての限界と、NIRS を使用した実験計画や NIRS 信号の分析法が確立されていないことから生じる結果の解釈の難しさを中心に議論する。

第 1 に、他のイメージング法と比較して NIRS の空間解像度はやや低く、数 cm オーダーでの位置特定しかできない。そのため、これまでの研究では、解剖学的な位置を特定するという目的のために、構造的 MRI とのスーパーインポーズによって NIRS の測定チャンネル位置を特定するという方法が一般的に行われてきた（例えば、Noguchi, Takeuchi, & Sakai, 2002）。しかしそれは成人を対象とした場合が主であり、乳幼児の場合には、MRI 測定が難しいために、この構造的 MRI 画像と NIRS チャンネル位置のスーパーインポーズによる位置特定という方法を使用することも難しい。頭皮上でのおおよそのチャンネル位置を示す基準としては国際 10-20 法を用いることができるが、個人差の大きい頭部形状から脳領域の対応関係を論じることは難しい。そのため現時点では、より広範囲の機能的差異を論じるラテラリティについての検討（例えば Andreas & Werner, 1997; Watanabe, Maki, Kawaguchi, Takashiro, Yamashita, Koizumi, & Mayanagi, 1998; 古屋・森, 2002; Minagawa, Mori, Furuya, Hayashi & Sato, 2002）や、ローカライゼーションそのものを目的とせず、あらかじめ脳領域における解剖学的な位置の仮説を先行研究から予測した上で、それほど詳細な位置特定を必要としないような、NIRS 信号強度を指標として実験条件の効果を検討するといった研究計画を立てる必要性があるだろう。

第 2 に、現在のところ NIRS を用いた実験計画や信号データの分析法に確立されたものがないという問題がある。そのため分析に使用されるデータの潜時帯、除外データおよび有効データの判断基準は研究によってまちまちであり、未だ研究結果の比較はやや難しい状態にあるといっていいたいだろう。特に、NIRS 信号からは酸化ヘモグロビン、脱酸化ヘモグロビン、総ヘモグロビンという 3 種の相対血流変化量（血行動態反応）を知ることができるが、これらの変化量と皮質活性化の解釈についても未だ確立された部分が少ない。最近では、酸化ヘモグロビン量と MR 信号強度との相関が高いことが示唆されており（Yamamoto & Kato, 2002）、酸化ヘモグロビン量が皮質活性化の指標となることについては証拠が集まってきているといえる。

しかし、皮質活性化と脱酸化ヘモグロビン量では増減の関わりに一定の方向性がなく、解釈が難しい。例えば、脱酸化ヘモグロビン量は、静脈血の酸化と体積（Hoshi, Kobayashi, & Tamura, 2001）や、脳部位による血管分布の違い（Yamamoto & Kato, 2002）といった要因に影響を受けてさまざまに変化するといわれる。特に乳幼児では、成人と皮質のニューロンやシナプスの構成が大きく異なっていることから、特殊な信号が得られる可能性がある。例えば MR 信号については、月齢 2 ヶ月と 3 ヶ月で BOLD 反応がポジティブからネガティブへ逆転するという現象が観察されることが示唆されている（Muramoto, Yamada, Sadata, Kimura, Konishi, Kimura, Tanaka, Kochiyama, Yonekura, & Ito, 2002）。実際に、新生児の NIRS 信号には特有の体運動成分や低空間周波数成分が含まれている（Taga, Konishi, Maki, Tachibana, Fujiwara & Koizumi, 2000）ことも示唆されている。そのため、乳幼児の血行動態反応データの解釈にはいっそう注意を払う必要がある。しかし、この酸化・脱酸化ヘモグロビンについての情報が得られるという点は NIRS の特徴でもあり、今後特に脱酸化ヘモグロビンについてのデータが蓄積され、脳活動の解釈に寄与するようになれば、他のイメージング法と比較した時に、脳活動の指標として NIRS を使用することの大きな利点となるだろう。

NIRS を用いた乳幼児研究の今後

NIRS を用いた乳幼児研究は、今まさに積極に取り組み始め、論文の報告が出始めた黎明期にある。最近、我々の研究グループでも、NIRS を用いて他者相互作用条件での乳児の脳内血行動態反応の計測を始めた（橋本・利島・小林・近藤, 2003）。この研究では、乳児が他者と相互作用している条件では、一人である条件と比較して有意な左半球の活性化（酸化ヘモグロビンと総ヘモグロビンの増加量が大きい）が見られた。しかし、誰と相互作用しているかに着目すると異なる結果が得られた。乳児が見知らぬ他人と接触する条件では、母親と接触条件と比較して、右半球のいくつかのチャンネルで有意な酸化および脱酸化ヘモグロビン量の増加が大きかったことが示唆されたのである。このように、これまで発達心理学の中で論じられてきた問題も、神経心理学的な、脳活動の直接的な証拠という観点から検討されうようになってきた。

本論文で述べてきたような、現在のこうした NIRS を用いた研究の抱える問題点は、NIRS という方法を用いた研究そのものの量の少なさに起因する部

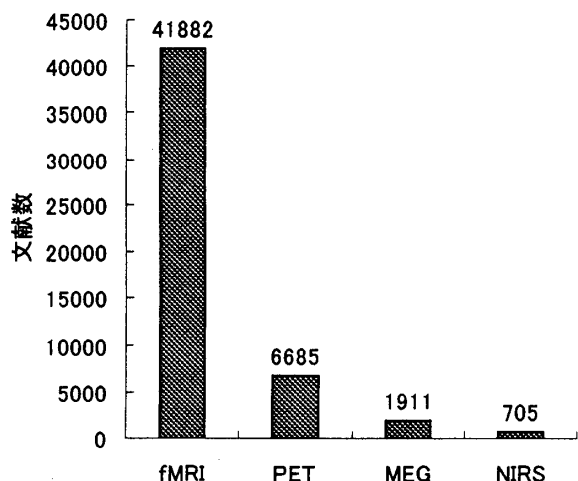


図4. 代表的な脳機能イメージング法 (NIRS, MRI, PET, MEG) を用いた研究の文献数 (2003年9月29日現在)。Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>) より

分が大きいように思われる。図4は、本論文の執筆時点 (2003年9月29日) でのNIRSと他の代表的な脳機能イメージング法を用いた研究の文献数¹⁾である。あくまで参考値ではあるが、一見してNIRSの文献数が少ないことがよくわかる。

多少楽観的に過ぎる見方かもしれないが、今後NIRSという方法について数多くの知見を蓄積していくことで、測定および解析について基本的技術の改善に貢献することができ、また実験計画や分析法についての研究者間のコンセンサスも生まれてくるだろう。乳幼児研究におけるNIRSの持つ限界の第2点目として挙げた問題には、こうしてやがて解決されていくと思われる。その蓄積された知見は、第1点目に挙げたNIRSの空間解像度の低さという点を補っていく。すなわち、乳幼児を対象としたものはもちろん、現在のNIRS研究全体に必要なことは知識ベースの増加であり、更なる活発な研究が求められている。

【注】

1) Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>) をデータベースとして使用した。それぞれのイメージング法の正式名称または略称 (ヒット数の多かった方を採用) をキーワードとして検索した結果である。また、脳機能イメージング以外 (例えば筋肉の代謝研究など) の混入をできるだけ避けるため、すべて「brain」を同時にキーワードとして検索した。

【引用文献】

- Andreas J. F., & Werner, K. S. 1997 Right frontal activation during the continuous performance test assessed with near-infrared spectroscopy in healthy subjects. *Neuroscience Letters*, **223**, 89-92.
- Damon, W., Kuhn, D., & Siegler, R. S. 1998 *Handbook of child psychology Vol. 2, Cognition, Perception and Language*. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- 古屋 泉・森 浩一 2002 左右聴覚野の音声言語処理における機能分化—多チャネル近赤外分光法 (NIRS) による検討— 脳と神経, **55**, 226-231.
- 橋本優花里・利島 保・小林正夫・近藤武夫 2003 乳幼児の認知情動クオリアの発達に関する神経生理学的研究(2), 日本心理学会第67回大会発表論文集, 621.
- Hoshi, Y., Kobayashi, N., Tamura, M. 2001 Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: a study with a newly developed perfused rat brain model. *Journal of Applied Physiology*, **90**, 1657-1662.
- Ito, Y., Kennan, R., Watanabe, E., & Koizumi, H. 2000 Assessment of heating effects in skin during continuous wave near infrared spectroscopy. *Journal of Biomedical Optics*, **5**, 383-390.
- 小泉英明 2000 光トポグラフィが拓く21世紀の脳機能研究—トランスディシプリナリな脳研究へのアプローチ— 脳の科学, **22**, 1243-1253.
- 小泉英明 2001 脳の高次機能に迫るイメージング法 小泉英明 (編) 脳図鑑21 工作舎 pp.648-678.
- Minagawa K. Y., Mori, K., Furuya, I., Hayashi, R., & Sato, Y. 2002 Assessing cerebral representations of short and long vowel categories by NIRS. *Neuroreport*, **13**, 581-584.
- Mizukami, K., Kobayashi, N., Ishii, T., & Iwata, H. 1990 First selective attachment begins in early infancy: A study using telethermography. *Infant behavior and Development*, **13**, 257-271.
- Muramoto, S., Yamada, H., Sadato, N., Kimura, H., Konishi, Y., Kimura, K., Tanaka, M., Kochiyama, T., Yonekura, Y., & Ito, H. 2002 Age-dependent change in metabolic response to photic stimulation of the primary visual cortex in infants: functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Computer Assisted Tomography*, **26**, 894-901.
- Noguchi, Y., Takeuchi, T., & Sakai, K. L. 2002

- Lateralized activation in the inferior frontal cortex during syntactic processing: Event-related optical topography study. *Human Brain Mapping*, **17**, 89-99.
- Taga, G., Konishi, Y., Maki, A., Tachibana, T., Fujiwara, M., & Koizumi, H. 2000 Spontaneous oscillation of oxy- and deoxy- hemoglobin changes with a phase difference throughout the occipital cortex of newborn infants observed using non-invasive optical topography. *Neuroscience Letters*, **282**, 101-104.
- Yamamoto, T., & Kato, T. 2002 Paradoxical correlation between signal in functional magnetic resonance imaging and deoxygenated haemoglobin content in capillaries: a new theoretical explanation. *Physiology and Medical Biology*, **47**, 1121-41.
- Watanabe, E., Maki, A., Kawaguchi, F., Takashiro, K., Yamashita, Y., Koizumi, H., & Mayanagi, Y. 1998 Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping. *Neuroscience Letters*, **256**, 49-52.

(指導教官 利島 保)