

戦略的創造研究推進事業 CREST  
研究領域「生命現象の解明と応用に資する新しい  
計測・分析基盤技術」  
研究課題「次世代無侵襲・定量的脳機能イメージン  
グ法の開発」

## 研究終了報告書

研究期間 平成17年10月～平成23年3月

研究代表者：吉岡 芳親  
(大阪大学 免疫学フロンティア研究セ  
ンター・特任教授)

## § 1 研究実施の概要

機能的磁気共鳴画像法(fMRI)、脳磁図法(MEG)、近赤外分光法(NIRS)などの脳機能計測法が進歩し、非侵襲的に高時空間分解能で脳活動部位を知ることができるようになってきた。しかしながら、どの程度脳が活動しているのか、すなわち、ヒトの脳活動を定量的に非侵襲的に詳細に評価することは困難である。本研究では、脳波、心電図、呼吸等の脳の活動情報が反映される多種の生理学的指標と、非侵襲的な定量計測が期待される磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS: 温度・代謝)、fMRI、NIRS の同時計測法を確立し、非侵襲的計測法に盛り込まれた生理学的情報に基づいて、計測法を定量化できるようにすることを目指した。この計測法は、ヒト脳の覚醒安静時・活動時や睡眠時の脳活動を定量的に解析できる次世代無侵襲・定量的脳機能イメージング法となる。基礎理論構築から技術開発まで充実して行うため、4つの中心課題を設け研究を推進してきた。研究の進展に伴い臨床グループも加わり、臨床応用の可能性も検討してきた。動物実験では、瞬時的な脳活動のみならず、神経可塑性や学習に関わる継続した神経活動を評価できる技術の開発も行ってきた。

(1)「高精度脳温計測技術開発」では、脳活動を定量的に評価できる可能性がある脳の温度に注目し、開発を行った。高精度に脳内温度を計測するため、装置の安定性を見直し、新規の測定シーケンス・受信コイル・解析方法の開発を進めた。装置の安定性と新規受信コイルの S/N の向上により、測定精度並びに時間分解能を向上させた。単一領域を対象にした場合、6秒毎の継続した測定が可能となり、溶液ファントムでは温度測定の標準偏差が  $0.028^{\circ}\text{C}$  であり、ヒトの脳では  $0.064^{\circ}\text{C}$  までにすることができた。生理的条件下での各種刺激や負荷を行えるようにし、また、いくつかの生理学的パラメータを同時計測できるようにした。運動負荷や飲水といった生理的条件下でも脳内温度は容易に  $0.5^{\circ}\text{C}$  程度変化することが分かった。日常的な口腔内刺激や発熱時の温度変化も評価できるようになった。脳内温度の臨床応用のため、患者症例のデータも蓄積し、温度と PET で得られる脳循環代謝と比較できるようにした。脳内温度により、一側性脳主幹動脈閉塞性病変による慢性脳虚血の脳酸素代謝量低下および脳酸素摂取率上昇を高い精度で知ることができ分かった。さらに、脳内温度は、頸動脈狭窄症に対する内膜剥離術後合併症である過灌流の発生を、高い精度で術前に予知できることも分かった。今までは PET や SPECT といった造影剤を用いた検査でなければ知り得なかった手術適応や術後予測に活用でき、スクリーニングに十分使用できることが分かった。二次元計測でも精度が向上し、脳内温度分布の時間変化を画像化できた。二次元では高速撮像シーケンスを新規に開発し、約 40 秒で脳温度画像を取得できるようにした。

(2)「神経-脳血流・脳温変化の基礎理論構築」では、神経活動に伴う脳局所の温度変化を高精度に計測可能なシステムを構築し、脳温とともに生理学的パラメータの変化を定量的に測定することにより、脳内温度イメージング法の理論的・生理学的裏付けを行った。ラット脳スライス切片や麻酔下のラット脳表での温度を  $0.01^{\circ}\text{C}$  以下(ミリケルビンレベル)で測定可能なシステムを構築した。脳スライス切片を用いて、血流に影響されない条件下で、脳活動に伴う温度変化を計測できた。ラットの下肢やヒゲの刺激に伴い、刺激開始数秒後にピークを持つ脳温度の上昇を観察でき、脳活動と脳温度変化を対応させた。

(3)「fMRI/NIRS と生理学的指標の同時計測技術の開発(マルチモーダル fMRI)による脳活動計測の定量化」では、① fMRI 計測定量化のためのマルチモーダル fMRI 計測システムの構築を行い、このシステムを用いて、② 覚醒レベルの変動に伴う自発性脳活動ネットワークの変化と③ fMRI による定量的計測のための自律神経活動と fMRI 信号の対応を検討した。

①マルチモーダル fMRI 計測システムの構築では、脳波をはじめ筋電図・眼電図及び心電図や、呼吸などの自律神経系を含む神経生理学的指標、更に被験者のモニタ映像を時間的に同期して記録・解析できる計測システムを構築した。この計測・解析システムは、覚醒～睡眠時の電気生理学的神経活動に伴う賦活部位を fMRI で正確に同定できるシステムとし

て国内外の研究機関の関心を集め、九州大学医学研究院、国立精神神経センター、国立長寿医療センター、University Medical Center Groningen (オランダ)など、多くの研究機関に対してシステムの紹介や技術的指導を行っている。

このシステムを用いて② 覚醒レベルの変動に伴う自発性脳活動ネットワークの変化を調べ、覚醒時・浅い NREM 睡眠・深い NREM 睡眠・REM 睡眠における自発性脳活動ネットワークの特性を明らかにした。最近脚光を浴びている DMN (Default Mode Network)の先行研究では、DMN が脳死状態では消失し、深い NREM 睡眠では減弱する事から、DMN が意識レベルをダイレクトに反映している可能性が示唆されていた。しかし、われわれの結果では深い NREM 睡眠でも DMN に顕著な減弱は認められず、覚醒～睡眠段階の変化に伴う DMN の変化は、各睡眠段階に特有の脳活動を反映している事が示唆された。③ fMRI による定量的計測のための自律神経活動と fMRI 信号の対応では、同時計測した心電図 (心拍)・呼吸の変動が fMRI 信号に及ぼす影響を明らかにするとともに、これらの自律神経系の変動による fMRI 信号の変化を nuisance regressor として除去し、脳活動に伴う fMRI 信号を抽出する方法を確立した。

(4)「高度生体機能イメージング技術開発」では、動物を用いて新規機能イメージング法の開発を行うと共に、侵襲的ではあるが、電極・熱電対・血流計を束ねたマイクロプローブによる同時計測も行えるようにし、脳機能計測の理論的・生理学的裏付けを行った。脳活動量と温度上昇量がほぼ対応していることを示すことができた。刺激部位に対応する脳の温度上昇は最大でも  $0.1^{\circ}\text{C}$  であった。血流は、3～5%の変動であり、刺激直後に急増するが、刺激後は速やかに戻った。温度は比較的長時間持続して上昇しており、上昇の程度は刺激の強さに対応した。瞬時的な脳活動のみならず、長時間的な神経可塑性や記憶に関わる基質的・生理的变化の描出も行うことができるようになった。細胞レベルでの超高感度・高機能撮像のための高感度プローブや機能・分子イメージングプローブの開発も同時に行った。in vivo での磁気共鳴と光のデュアル計測のため、近赤外蛍光を用いることとし、従来のプローブに比し数十倍の高感度プローブを合成できた。マウスを使用したテストでも、良好な近赤外イメージングが可能であったし、MRI でも造影効果がある事を確認し、特許申請した。

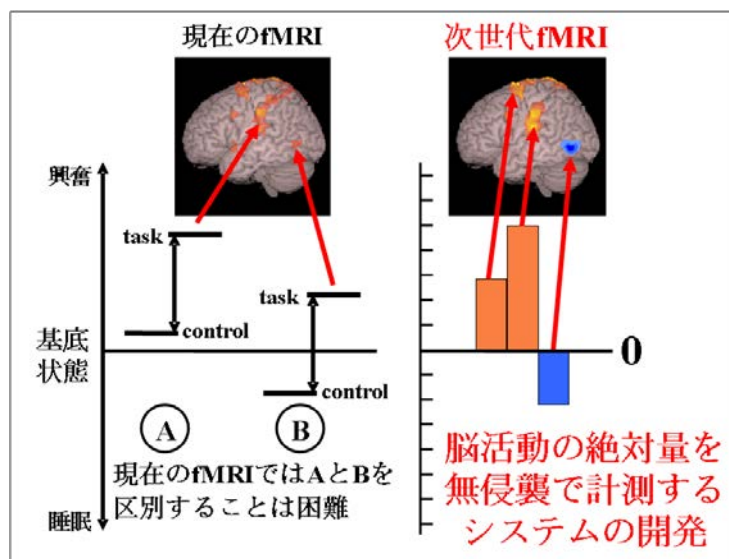
各グループの成果による脳活動定量化 (定量的な脳活動の評価) について

脳温計測グループと動物基礎実験グループの成果より、ヒトの下腿部運動負荷時の脳活動量を試算した。ヒトでの血流のデータが不足しているので、比較的大きいと思われる、動物で得られた 5%程度の血流増加を仮定した。下腿部運動負荷時には、約  $0.02\text{cal/g/min}$  の熱産生が有ることが試算出来た。これは、測定領域の安静時の平均的なエネルギー消費量の約 10%に相当する。温度上昇時の 3次元温度画像をまだ作り得ていないが、上記の熱産生量が脳全体に当てはまるとすれば  $2\text{W}$  であるが、温度上昇領域が  $15\text{mL}$  レベルとして考えた場合は、 $0.02\text{W}$  となり、安静時に脳全体が消費しているエネルギーの  $1/1000$  程度である。非侵襲的な血流と温度との同時測定は実現できていないが、同条件で平行に情報を得ることでより精度を上げることができると思われる。外的な負荷のない条件下、例えば、何らかの思索負荷等での比較も行う必要がある。また、麻酔薬による脳活動低下時の脳内温度低下も見えてきていると思われ、負荷や麻酔薬の深さによる脳温計測で、定量化の検証ができると思われる。徐々に定量化に近づいている。脳波で見た脳の状態と温度との対応や、宮内グループの MRI 時系列データの解析で明らかになってきた脳内ネットワークと温度との対応を検討することが今後の課題である。動物実験では、造影剤を必要とするが、嫌悪学習や神経の投射を、活動量に対応する画像として得ることができた。学習機能や情動の活動部位・投射方向・活動量の定量的評価の可能性を示していると思われる。

## § 2. 研究構想

### (1) 当初の研究構想

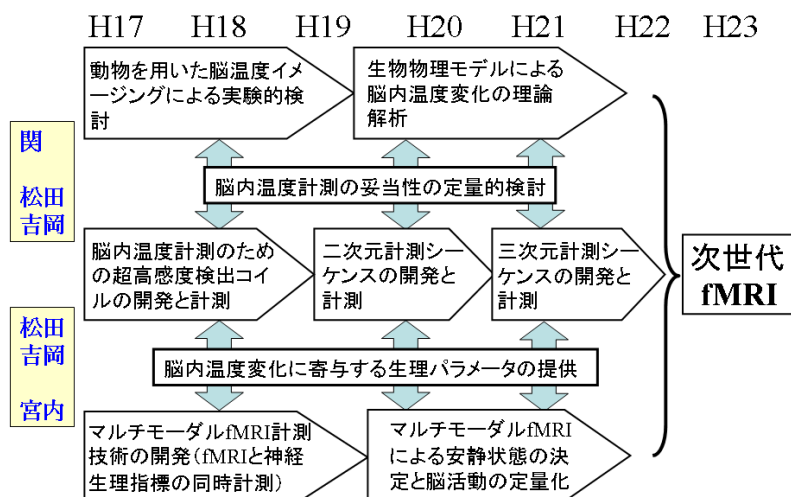
ヒト脳の局所的活動を高空間分解能で計測できる fMRI（機能的磁気共鳴画像）の開発により脳科学研究は飛躍的に進展した。しかし、臨床医学や高次脳機能研究への応用が進むにつれ、現在の方法では検出困難な脳活動が存在することや、安静時の脳活動レベルを生理学的に決定できない等の問題が指摘されだした。ヒト脳機能計測を真に臨床医学や BCI (Brain Computer Interface) 等の革新的なヒューマンインターフェースに役立てるためには、脳活動を生理・生化学的変数に



基づいて定量的に測定しうる技術が必要不可欠であると考えた。私たちのチームでは、これまで国内の別々に進めてきた研究および技術開発を統合発展させ、ヒト脳活動計測の定量化・高精度化へ向けた次世代脳機能イメージング法の技術開発を行なうことを目指した。脳の状態の評価や活動度の定量化が可能になれば、従来の無侵襲脳活動計測技術では判定が困難であった、「偽陽性」（特定の脳機能に何らかの関連がある部位を広くスクリーニングすることができる反面、捉えられた活動のすべてが必ずしも機能的に意味があるとはいえない）や「偽陰性」（神経活動の抑制・干渉によって何らかの変化が生じなかった場合でも因果関係において無関係と結論することは難しい）の問題も克服することが可能になり、ヒト脳における情報伝達・処理機構の解明が進むものと考えた。

私たちは、チーム結成前までは、磁気共鳴計測、光計測分野で独立して機能計測を行ってきたが、上記問題に挑戦し次世代イメージング法を開発するため協力し、下記の主たる研究項目を設定し、研究を進めることとした。

- ① 脳活動に伴う局所脳温度変化の高速撮像法の確立による定量的脳活動計測
- ② 生理学的指標と fMRI の同時計測システムの確立による fMRI 計測の高精度化
- ③ 動物モデルによる①②の技術の生理学的妥当性の検証
- ④ ①②③の統合によるヒト脳機能計測の次世代 fMRI に向けた新技術開発



#### (a) 高精度脳温測定システムの構築

磁気共鳴法では、非侵襲的に深部までの情報が得られるが、温度測定はまだ十分な精度に

までは到達できていない。如何に高精度に、高時間・高空間分解能で温度測定できるようにするかが問題であり、そこで鍵となる磁気共鳴装置そのものの安定性の見直し、新規高感度コイルの作製に当初は力を入れることにした。0.1°C レベルよりも良い安定した測定を目指し、随時、ヒト脳の温度変化を測定していくこととした。1次元の温度測定を高精度化すると共に、2次元・3次元へ展開し、温度画像が得られるようにも計画した。

(b) fMRI 及び脳波/神経生理学的指標と被験者モニタ画像の統合的同時計測システムの構築  
fMRI はヒトの脳活動を非常に高い空間分解能で計測できるため、現在のヒト脳機能の非侵襲計測における代表的な計測法となっている。しかし fMRI には三つの pitfall がある。第一に、EEG や MEG では覚醒水準の低下に伴って基礎律動が顕著に変化し、記録そのものから被験者の覚醒状態をリアルタイムで知る事ができるのに対して、fMRI 画像から被験者の覚醒水準を知ることは不可能である。第二に、fMRI の画像上で体動による筋電図や眼球運動に伴うノイズを識別する事は不可能である。第三に、これまでの fMRI は神経活動に伴う局所脳血流の増大 (neurovascular coupling) を前提としてきた。しかしながら、神経活動と局所脳血流の変化が必ずしも相関を示さない場合がある事を我々は発見している (Seiyama et al. NeuroImage, 2004)。統合的同時計測システムにより、fMRI と同時に脳波や種々の神経生理学的指標・眼球運動・被験者のモニタ画像などを時間的に同期して記録・解析する事ができるので、被験者の覚醒水準・筋活動・眼球運動をモニタしながら脳波による神経生理学的活動と fMRI による局所脳血流の変化の関係を検討する事が可能である。この同時計測システムにより fMRI が持つ三つの pitfall を回避する事ができる。

(c) fMRI による脳の状態の解析法の確立

fMRI のデータから休息状態(resting state)に対応した神経回路網が存在する事は近年の fMRI による新たな成果として脚光を浴びている。しかしながら従来の報告の大半は実験協力者に単に「何もしないように」という教示を与えて、行動的に規定した resting state での神経回路網しか計測できていない。私たちは、fMRI と脳波を同時に計測することで、脳波から脳の「状態」を定義し、その状態に関連した神経回路網が状態遷移にともなってどのように変化していくのかを検討できると考えた。

(d) 神経活動に伴う脳温度の変化については多くの報告があるが、温度の変化量だけでなく脳温が上昇するか低下するかさえも一致した見解が無かった。Gorbachらは我々と同様に赤外線カメラでの計測によって、活動部位と空間的に一致する領域で温度が上昇すると報告している。Yablonskiyらは、MR信号の解析及びモデル計算をもとに、血流の増加が酸素消費の増加を上回るために主たる領域では温度が低下すると主張している。私たちは、麻酔下のラットを用いることができる高性能脳温測定システムを完成させ、脳活動、温度、血流を詳細に検討し、脳の活動量と脳温の関わりを明確にできるように計画した。

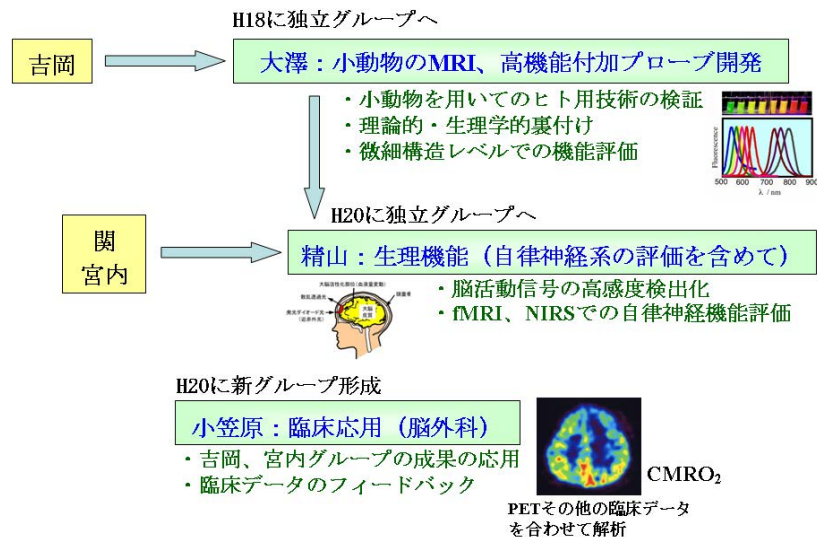
(2)新たに追加・修正など変更した研究構想

#### (2-1)グループの再編・独立

H18年度には、主に動物を対象とした高度生体機能イメージング法を更に発展させるために、吉岡グループ内にあった大澤グループを独立させた。

H20年度からは、主にヒトを対象とした自律神経機能の評価方法を検討するために生理学の精山グループを独立させ研究を進展させることにした。また、得られた非侵襲的機能計測法の成果の臨床応用を検討するために脳神経外科臨床の小笠原グループに参加して頂いた。小笠原グループでは、主

に、脳主幹動脈閉塞性病変による慢性脳虚血患者さんを対象として、脳内温度と PET や SPECT で得られる脳循環代謝に関する情報と比較し、脳温が、病態把握、手術適応、術後予知、スクリーニングに使えるか否かを検討することとした。



#### (2-2)脳活動の原点の再考

研究開始時点では、入眠時の意識の低下・消失に伴って fMRI 信号の変化が急激に低下・消失する時点を求め、その時点を原点として脳活動の絶対量を計測できると考え、fMRI と脳波の同時計測により覚醒水準の変動に伴う刺激に対する BOLD 信号の変化を解析した。しかし刺激に対する BOLD 信号変化は、覚醒水準の低下に伴って必ずしも低下せず、入眠～睡眠時には覚醒時とは異なる領域の賦活が出現する傾向も認められた。また、研究を開始した直後より、Washington 大学の Prof. Raichle を中心として、fMRI による安静時の自発性脳活動ネットワークの研究が脚光を浴び始めた。そこで刺激に伴う一過性の賦活ではなく、fMRI と脳波の同時計測により覚醒及び各睡眠段階における脳の状態を自発性脳活動のネットワーク特性の相違として明らかにする方向に研究目標を修正した。その結果、各睡眠段階での自発性脳活動ネットワーク特性を明らかにするとともに、ネットワーク解析にグラフ理論を取り入れる事により、覚醒→入眠に伴う自発性脳活動ネットワークの変化を特定の脳領域間の情報伝達効率の変化として定量的に解析することが可能となった。この手法を健常者だけでなく認知症患者や種々の精神・神経疾患患者に適用する事により、自発性脳活動の計測に基づく認知症の早期発見や精神・神経疾患の他覚的診断に大きく貢献する事が期待される。今後、吉岡が開発した脳温計測のデータに対して自発性脳活動ネットワーク解析を適用する事により、さらに新たな知見が得られるものと考えられる。

#### (2-3)心拍変動と関連して変動する fMRI 信号の発見と解析

fMRI-脳波同時計測システムを用いて、同時計測した心電図から、心拍変動に起因する fMRI 信号の変動成分の同定を試みた結果、心拍変動に対して負の相関を示す領域は、側脳室周囲の上衣下静脈の走行と一致していた。このことから、側脳室周囲の深部白質の fMRI 信号の変化は、脳活動に起因するものではなく、心拍変動に伴う上衣下静脈の血流変化を反映していると考えられる。上衣下静脈は、脳梗塞の好発部位である動脈支配域の分水嶺領域に位置しており、fMRI で見られた上衣下静脈での心拍変動と fMRI 信号との強い相関関係は、深部白質を栄養する脳内細動脈の循環調節機能を反映していると考えられる。現時

点で、脳梗塞好発部位である動脈支配分水嶺領域の循環調節機能を調べる方法は存在しない。したがってこの知見は、臨床医学領域において脳梗塞好発部位の循環調節機能を評価する方法として発展する可能性がある。

### § 3 研究実施体制

#### (1)「吉岡」グループ

##### ① 研究参加者

| 氏名      | 所属                  | 役職       | 参加時期         |
|---------|---------------------|----------|--------------|
| 吉岡 芳親   | 大阪大学免疫学フロンティア研究センター | 特任教授     | H17.10～H23.3 |
| 神原 芳行   | 岩手医科大学先端医療研究センター    | 主任技師     | H17.10～H23.3 |
| 松村 豊    | 同上                  | 主任技師     | H17.10～H23.3 |
| 及川 浩    | 岩手医科大学医学部・岩手県立二戸病院  | 非常勤講師・科長 | H17.10～H23.3 |
| 西本 英明   | 岩手医科大学医学部           | 助教       | H17.10～H18.3 |
| 藤原 俊朗   | 同上                  | 助教       | H17.10～H20.3 |
| 高濱 祥子   | 岩手医科大学先端医療研究センター    | ポスドク     | H18.4～H19.3  |
| 精山 明敏   | 京都大学大学院医学研究科        | 教授       | H18.4～H18.8  |
| 大澤 五住   | 大阪大学大学院生命機能研究科      | 教授       | H18.4～H18.8  |
| 岩崎 紀子   | 岩手医科大学先端医療研究センター    | 研究補助員    | H19.8～H20.4  |
| 上野 育子   | 同上                  | ポスドク     | H19.10～H20.3 |
| 森田 将史   | 大阪大学免疫学フロンティア研究センター | 特任助教     | H20.3～H23.3  |
| 劉 国相    | (独)情報通信研究機構         | 研究員      | H20.3～H23.3  |
| 藤井 文彦   | 大阪大学免疫学フロンティア研究センター | 特任助教     | H20.6～H23.3  |
| 北澤 亜里沙  | 同上                  | 技術補佐員    | H20.6～H21.6  |
| 水島 良太   | 大阪大学大学院生命機能研究科      | M2       | H20.6～H21.3  |
| 森 勇樹    | 大阪大学免疫学フロンティア研究センター | 招聘研究員    | H21.5～H23.3  |
| 長谷川 みゆき | 同上                  | 技術職員     | H22.3～H23.3  |
| 福永 雅喜   | 同上                  | 助教       | H22.4～H23.3  |
| 乾 顕     | 大阪大学大学院人間科学研究科      | 助教       | H22.4～H23.3  |
| 駒井 豊    | 大阪大学免疫学フロンティア研究センター | 准教授      | H22.4～H23.3  |
| 中楯 浩康   | 首都大学東京システムデザイン学部    | 助教       | H22.4～H23.3  |
| 朱 大松    | 大阪大学免疫学フロンティア研究センター | 特任研究員    | H22.4～H23.3  |
|         |                     |          |              |

##### ② 研究項目

- ・ 磁気共鳴法を用いた温度計測法の高性能化・高精度化
- ・ 脳内温度計測の多次元化
- ・ 温度を指標とした脳活動の評価

(2)「関」グループ

① 研究参加者

| 氏名    | 所属                     | 役職    | 参加時期         |
|-------|------------------------|-------|--------------|
| 関 淳二  | 国立循環器病研究センター研究所 生体医工学部 | 室長    | H17.10～H23.3 |
| 精山 明敏 | 京都大学                   | 教授    | H18.4～H18.8  |
| 大井 康浩 | 大阪大学                   | 助教    | H18.4～H19.3  |
| 鈴木 崇士 | 国立循環器病研究センター研究所 生体医工学部 | 特任研究員 | H21.8～H23.3  |
| 中楯 浩康 | 国立循環器病センター研究所 生体工学部    | 特任研究員 | H20.4～H21.3  |
| 駒井 豊  | 国立循環器病センター研究所 生体工学部    | 特任研究員 | H18.5～H20.1  |
| 駒井 豊  | 大阪大学免疫学フロンティア研究センター    | 特任准教授 | H20.2～H23.3  |
|       |                        |       |              |

② 研究項目

- ・ 光干渉断層法 (OCT) による神経－血流連関反応の定量化及び機序解明
- ・ 脳賦活時の皮質温度変化の定量化と脳温度イメージング (BTI) の基本原理の確立

(3)「宮内」グループ

① 研究参加者

| 氏名     | 所属           | 役職               | 参加時期         |
|--------|--------------|------------------|--------------|
| 宮内 哲   | (独) 情報通信研究機構 | 研究マネージャー         | H17.10～H23.3 |
| 加藤 誠   | (独) 情報通信研究機構 | 主任研究員            | H17.10～H23.3 |
| 三崎 将也  | (独) 情報通信研究機構 | 日本学術振興会<br>特別研究員 | H18.4～H23.3  |
| 寒 重之   | (独) 情報通信研究機構 | 有期雇用職員           | H18.4～H23.3  |
| 阿部 高志  | (独) 情報通信研究機構 | 研修生 (D3)         | H18.4～H19.3  |
| 中村 和歌子 | 島根大学         | 講師               | H18.4～H21.3  |
| 小池 耕彦  | (独) 情報通信研究機構 | 有期雇用職員           | H18.4～H23.3  |
| 岩田 一樹  | (独) 情報通信研究機構 | 有期雇用職員           | H18.7～H19.4  |
| 小竹原 伸子 | (独) 情報通信研究機構 | 研究補助員            | H18.1～H19.9  |
| 森本 美奈子 | (独) 情報通信研究機構 | 研究補助員            | H19.10～H20.6 |
| 小橋 昌司  | 兵庫県立大学       | 准教授              | H19.4～H23.3  |
| 八幡 雄仁  | 兵庫県立大学       | 修士課程 2 年         | H19.4～H20.3  |
| 本重 麻里子 | (独) 情報通信研究機構 | 研究補助員            | H20.7～H23.3  |
| 飛松 省三  | 九州大学         | 教授               | H20.4～H23.3  |
| 山崎 貴男  | 九州大学         | 特任助教             | H20.4～H23.3  |
| 上原平    | 九州大学         | 博士課程 2 年         | H22.4～H23.3  |
|        |              |                  |              |

## ②研究項目

- ・マルチモーダル fMRI による生理学的状態の決定と fMRI 計測の定量化
- ・ヒトにおける循環・自律系の変化が NIRS 及び MRS 信号値に及ぼす影響の定量化、及び動物実験による検証

## (4)「松田」グループ

### ①研究参加者

| 氏名    | 所属                     | 役職                 | 参加時期         |
|-------|------------------------|--------------------|--------------|
| 松田 豪  | GE ヘルスケアジャパン画像応用技術センター | シニアサイエンティスト        | H17.10～H23.3 |
| 永澤 清  | 同上                     | 画像科学顧問             | H17.10～H23.3 |
| 鈴木 秀二 | 同上                     | アドバンスド MR エンジニアリング | H20.4～H23.3  |
| 原 哲也  | 同上                     | アドバンスド MR エンジニアリング | H20.4～H23.3  |
| 奈部谷 章 | GE ヘルスケアジャパン研究開発室      | アドバンスド MR エンジニアリング | H20.4～H23.3  |
| 塚本 鉄二 | GE ヘルスケアジャパン画像応用技術センター | センター長              | H22.3～H23.3  |

## ②研究項目

- ・温度計測の高精度化並びに多次元化
- ・3次元温度分布画像計測のための測定シーケンス並びに解析プログラムの開発
- ・温度計測高精度化のための装置の高安定化・高感度化

## (5)「大澤」グループ

### ①研究参加者

| 氏名     | 所属     | 役職    | 参加時期          |
|--------|--------|-------|---------------|
| 大澤 五住  | 大阪大学   | 教授    | H18.9～H23.3   |
| 小林 康   | 大阪大学   | 准教授   | H18.9～H23.3   |
| 田中 宏喜  | 大阪大学   | 助教    | H18.9～H23.3   |
| 精山 明敏  | 京都大学   | 教授    | H18.9～H20.3   |
| 北澤 亜理沙 | 大阪大学   | 技術補佐員 | H18.10～H21.6  |
| 大井 康浩  | 大阪大学   | 助教    | H19.4～H23.3   |
| 神 隆    | 大阪大学   | 特任教授  | H19.4～H23.3   |
| 真田 尚久  | 大阪大学   | 特任研究員 | H19.4～H19.6   |
| 高濱 祥子  | 大阪大学   | 特任研究員 | H19.4～H23.3   |
| 乾 千珠子  | 大阪大学   | 特任研究員 | H19.4～H22.3   |
| 乾 千珠子  | 大阪歯科大学 | 助教    | H22.4～H23.3   |
| 佐々木 耕太 | 大阪大学   | 特任研究員 | H19.7～H21.3   |
| 佐々木 耕太 | 大阪大学   | 特任助教  | H21.4～H23.3   |
| 水島 良太  | 大阪大学   | M2    | H20.1～H20.5   |
| 木村 壘   | 大阪大学   | 特任研究員 | H21.10～H21.12 |

## ②研究項目

- 1) 磁気共鳴法による温度計測の基礎的検討
- 2) 蛍光および磁性ナノプローブ開発と動物組織内でのプローブ性能評価
- 3) 触覚、視覚刺激装置の開発とイメージング計測系への統合
- 4) 高分解能脳機能光イメージングシステム、多光子顕微鏡と微小電極記録による in-vivo プローブ評価および電氣的神経活動と他の脳活動指標の相関計測
- 5) 微小電極による神経活動と温度の同時記録に、微小血流計による記録を加えて、神経活動・温度・血流情報を統合して解析する

## (6)「精山」グループ

### ①研究参加者

| 氏名     | 所属   | 役職         | 参加時期        |
|--------|------|------------|-------------|
| 精山 明敏  | 京都大学 | 教授         | H20.4～H23.3 |
| 福田 耕治  | 京都大学 | 特任研究員      | H20.4～H21.3 |
| 熊谷 悠香  | 京都大学 | 学部4回生      | H20.4～H21.3 |
| 谷口 達哉  | 京都大学 | 学部4回生      | H20.4～H21.3 |
| 遠崎 大樹  | 大阪大学 | 修士課程2年生    | H20.4～H21.3 |
| 高槻 玲   | 京都大学 | 特任研究員      | H21.4～H22.4 |
| 佐々木 雄史 | 京都大学 | 学部4回生      | H21.4～H22.3 |
| 進藤 諭香  | 京都大学 | 学部4回生      | H21.4～H22.3 |
| 末包 明日香 | 京都大学 | 修士課程1年     | H21.4～H23.3 |
| 松村 直亮  | 京都大学 | 修士課程1年     | H21.4～H23.3 |
| 岡本奈香子  | 京都大学 | 教務補佐員(研究員) | H22.5～H23.3 |
| 徳村 勇一  | 京都大学 | 研究補助員      | H22.7～H23.3 |
| 堀 翔太   | 京都大学 | 修士課程1年     | H22.4～H23.3 |
| 折口 真希  | 京都大学 | 学部4回生      | H22.4～H23.3 |
| 告野 友香  | 京都大学 | 学部4回生      | H22.4～H23.3 |

## ②研究項目

非侵襲脳活動計測技術における自律神経機能の影響の解明と脳活動信号の高精度検出化

- ・テーマ1) 自律神経機能の変化が BOLD/NIRS 信号に与える影響の分離・定量化
  - (1) NIRS を中心とした研究を分担
  - (2) MRI/MRS を中心とした研究を分担
- ・テーマ2) 動物モデルによる neurometabolic function, neurovascular function の決定

## (7)「小笠原」グループ

### ①研究参加者

|   | 氏名     | 所属        | 役職 | 参加時期        |
|---|--------|-----------|----|-------------|
| ○ | 小笠原 邦昭 | 岩手医科大学医学部 | 教授 | H20.4～H23.3 |
|   | 西本 英明  | 同上        | 助教 | H20.4～H23.3 |
|   | 藤原 俊朗  | 同上        | 助教 | H20.4～H23.3 |

|   |       |                      |       |             |
|---|-------|----------------------|-------|-------------|
|   | 石垣 大哉 | 同上                   | 医員    | H20.4～H23.3 |
|   | 神原 芳行 | 岩手医科大学先端医療<br>研究センター | 主任技師  | H20.4～H23.3 |
|   | 松村 豊  | 同上                   | 主任技師  | H20.4～H23.3 |
| * | 森 勇樹  | 岩手医科大学医学部            | 博士研究員 | H21.4～H23.3 |
|   |       |                      |       |             |

## ②研究項目

非侵襲的脳活動計測技術の臨床応用を目的としている。臨床患者を対象にし、主に高磁場磁気共鳴装置を用いた非侵襲的脳活動評価技術の臨床応用を行う。現在までの評価手段としての、PET、SPECT も併用し、関連を検討する。主な項目は次の2つである。

- 1) 脳腫瘍・脳血管障害患者での高精度多次元脳温測定
- 2) 脳血行動態と脳内温度分布の相関の評価

## § 4 研究実施内容及び成果

### 4. 1 磁気共鳴法を用いた温度計測法の高性能化・高精度化と温度を指標とした脳活動の評価 (大阪大学 吉岡グループ)

#### (1) 研究実施内容及び成果

##### (1-1) 研究のねらい

本研究は脳活動定量化の基礎技術となると思われる“磁気共鳴法を用いた無侵襲的な生体内温度計測法の確立”を目指した。体温は生命活動の基盤となる物理量であり、組織の活動度、血流、環境等に影響を受けており、生理的条件下でも部位差が有るし活動により絶えず変動していることは明らかである。よって、脳内温度や脳内局所温度の変動は、脳活動を反映し、定量的に脳活動を評価できる有用な手段となると考えられる。しかしながら、生理的条件下で非侵襲的に詳細に深部体温を計測する手法が未完成であるため、もっとも身近で重要な物理量であるにもかかわらず、脳活動に伴う温度変化、環境温度の脳内温度への影響、発熱時・運動時・性周期における脳内温度変化、脳内温度と知育・発育・成熟・ストレス・老化との関わり等、生理的条件下での情報は皆無に等しい。

H17 年までの初期的な研究で、脳内温度を  $0.2^{\circ}\text{C}$  程度の再現性で部位差や経時的な変動を評価できることを報告してきた。しかしながら、今までの 3 テスラの磁気共鳴装置を用いた研究では、生理的な変動を評価できるような精度を確保するためには、空間・時間分解能が、数  $\text{cm}^3$ ・数分程度に制限されている。また、比較的広い領域を対象とし、温度変化が有る程度大きく緩徐である場合には評価可能であるが、短時間では誤差が大きく、変動が覆い隠されてしまう。詳細に生理学的条件下でのレベルや変動を評価するには、より高精度化が必要であった。

本グループでは、松田グループと共に温度計測の高精度化を行った。高精度化した手法を用いて、生理的条件下でも脳内温度の変動を検出できるようになった。運動負荷では、負荷の種類や程度により、脳内温度の変化が異なることも示すことができるようになってきた。

##### (1-2) 計測装置の高性能化

松田グループと共に装置全体のハード面での見直しを行い、更に、高感度コイルを制作し、高精度化を行った。装置の安定化により  $0.1^{\circ}\text{C}$  レベルのアーチファクトが改善され、また、高感度コイルにより、図 1 のように、ヒトを対象にした場合でも、6 秒毎でも十分な S/N のスペクトルが得られるようになった。

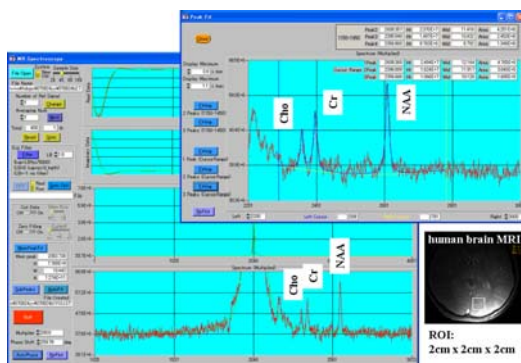


図 1. 6 秒でのヒト脳からのスペクトル。コイルの高感度化により、6 秒でも比較的良好な結果が得られるようになった。スペクトルの解析は、関グループの開発したプログラムにより良好に行えるようになった。

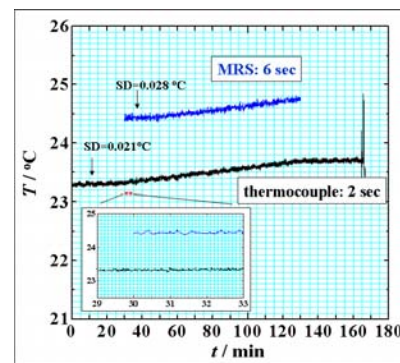


図 2. ファントム溶液を用いた場合の連続温度測定結果。MRS での 6 秒毎の温度測定のばらつきは、 $0.028^{\circ}\text{C}$  であった。

ファントム溶液を用いた場合の連続的な温度測定の結果が図2である。測定の標準偏差を、6秒毎でも、0.028℃まで小さくすることができた。

図3はヒト脳での安静時の脳温の測定結果である。青が左運動野付近の温度、黒と緑はそれぞれ食道、腋窩の温度である。この場合、脳の温度は、食道の温度より約1℃高い。食道温は、測定時間内では、緩やかに約0.1℃変動していたが、脳の温度は、約0.3℃変化していた。脳温測定の標準偏差は図中に示した10分間（100ポイント）で、0.064℃であった。小さな揺らぎも徐々に評価できるようになってきたと思われる。領域を定め0.3℃レベルでの脳の緩徐な温度変化を非侵襲的に測定できたのは、初めてであると思われる。脳の温度変化は食道温の微小な揺らぎに類似しており、何らかのアーチファクトによる揺らぎではなく、真の脳の温度変化を測定できていると思われるが、まだこの段階では確証が得られない。そこで、確実に脳内温度の変動を測定できることを確認するため、脳内温度が変化するとと思われる生理的負荷を模索した。冷水・温水の飲水時や比較的大きな運動負荷時で脳内の温度変化が評価できるか否かを調べた。

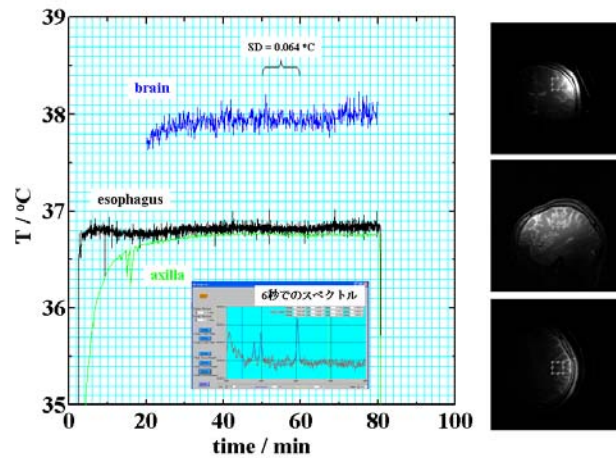


図3. 安静時の脳内温度の6秒毎の測定結果(青)。6秒毎の測定の標準偏差は0.064℃であった。黒は食道温、緑は腋窩温である。安静時でも体内深部温は緩やかに変動しているが、脳の緩徐な温度変化も測定できている。

### (1-3) 脳温変動を非侵襲的に観測できるのか？

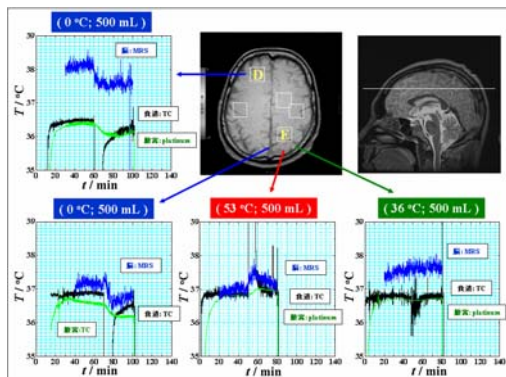


図4. 飲水時の脳内温度と食道温・腋窩温。一過性に脳温が変動する。

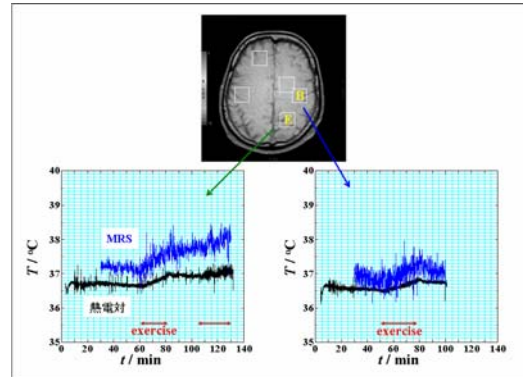


図5. 運動負荷時の脳内温度と食道温。運動開始と共に脳温は上昇する。

図4は、冷水・温水と体温に近い水を飲んだ場合の脳の温度変化である。冷水では温度低下、温水では温度上昇を観測できた。私たちの測定方法で、脳の温度変化を確実に観測できていると思われる。この場合の脳の温度変化は、脳の活動によるものではなく、喉頭・咽頭部付近で、脳へ流れ込む動脈が冷却、又は加温されるからである。このような温度変化を脳の特定部位で非侵襲的に測定できたのも初めてだと思われる。

図5は、下腿部の屈伸時の温度変化である。運動負荷の開始に伴う脳内温度上昇を観測

できた。脳の温度は運動開始とともに上昇を始めるが、食道温の上昇は遅れている。この場合、飲水の時と同様に流入血液の温度上昇により脳の温度が上昇するが、食道温の上昇よりも脳温の温度上昇が大きく、脳活動による温度上昇も含まれると思われる。

#### (1-4) 運動負荷時の脳温変化

血流の影響を考慮するため、深部温とともに、流入血液量変動の指標となる心拍変動を同時に測定できるようにした。図6左は、下腿部屈伸運動時の、脳、食道、腋窩の温度と、心拍数の同時記録の結果である。図6右は、脳温と食道温の差分と心拍数の変動である。

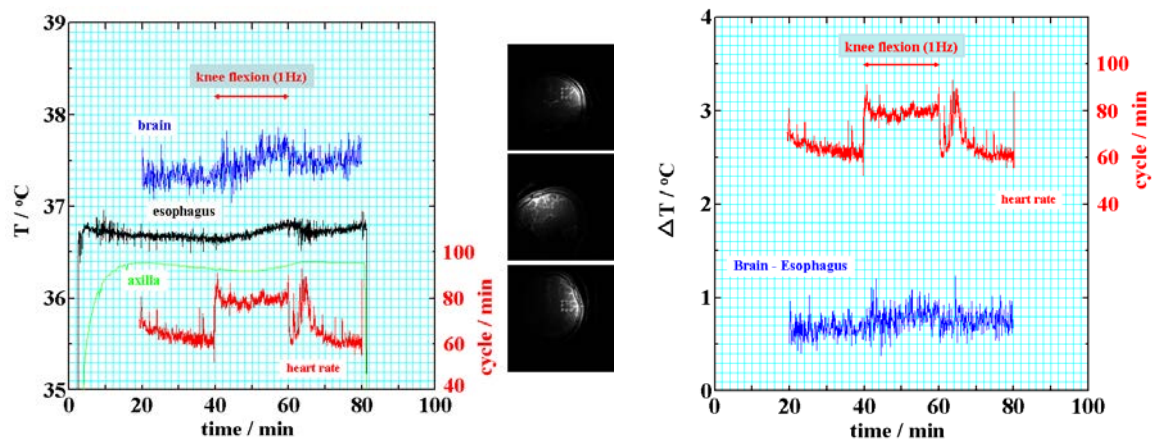


図6. 運動負荷時の、脳温、食道温、腋窩温、心拍数の変動。右図の温度は、脳温と食道温の差分である。

運動開始と共に即座に脳温は上昇を始め、徐々に上昇した。心拍も即座に上昇し、運動期間中はほぼ一定の値を維持した。食道温は、運動開始時から少し遅れて上昇を始めた。右図の脳温と食道温の差分では、相対的に脳への流入血液の温度よりも徐々に脳温が上昇していることが分かる。心拍は、運動期間中はほぼ一定であることから、血流も運動期間中はほぼ一定と考えられるので、脳温の上昇は、付加的な脳活動を反映すると考えられる。変化量は20分間で約0.2°Cの上昇であり、この上昇が運動負荷によると仮定すると、脳での熱産生は少なく、脳全体でこれだけの熱産生があるとしてもせいぜい1~2Wレベルの増加であり、局所的な熱産生であることを考えると、さらに少しのエネルギーしか脳は運動負荷でも消費していないことになる。

4.8章で示した。図7は、やや負荷が小さいと考えられる掌握運動の結果である。図7左のように掌握運動を始めると、対応する運動野の温度は、0.1°C程度低下する。この場合、食道温の変化が示すように深部温そのものの低下があり、流入血液温の低下を考慮しなければならない。右図は、脳温と食道温の差であるが、下腿部運動負荷時のような顕著な温度上昇は見られなかった。この場合の脳の消費エネルギーは非常に少ないと思われる。後述の関グループ・大澤グループの成果と共に考えると、温度の精度をもう一步改善する必要があると思われる。

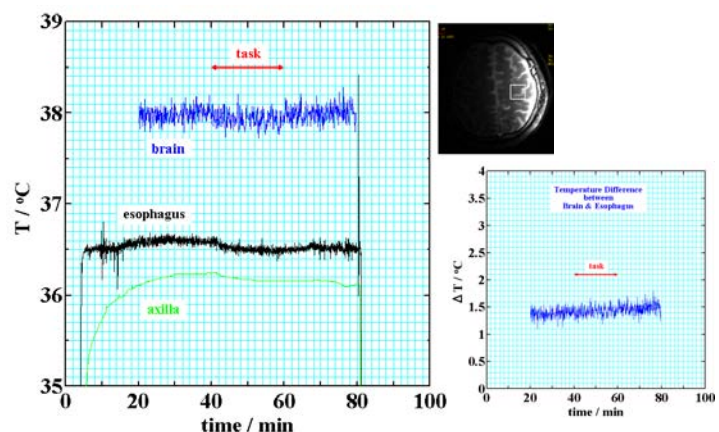


図7. 掌握運動時の脳内温度、食道温、腋窩温の変動。運動開始と共に脳温は低下する。右図は、脳温と食道温の差であり、こちらでの変動は小さい。

後述の関グループ・大澤グループの成果と共に考えると、温度の精度をもう一步改善する必要があると思われる。

ノイズがまだ大きいですが、右図の差分では、運動開始直後に小さな変化が読み取れる。

#### (1-5) 麻酔薬による脳活動の低下と脳内温度の変化

麻酔薬の使用により、脳活動が低下すれば、脳内温度も低下すると考えられる。鎮静レベルでの麻酔薬の使用により、脳温が低下するか否かを検証した。

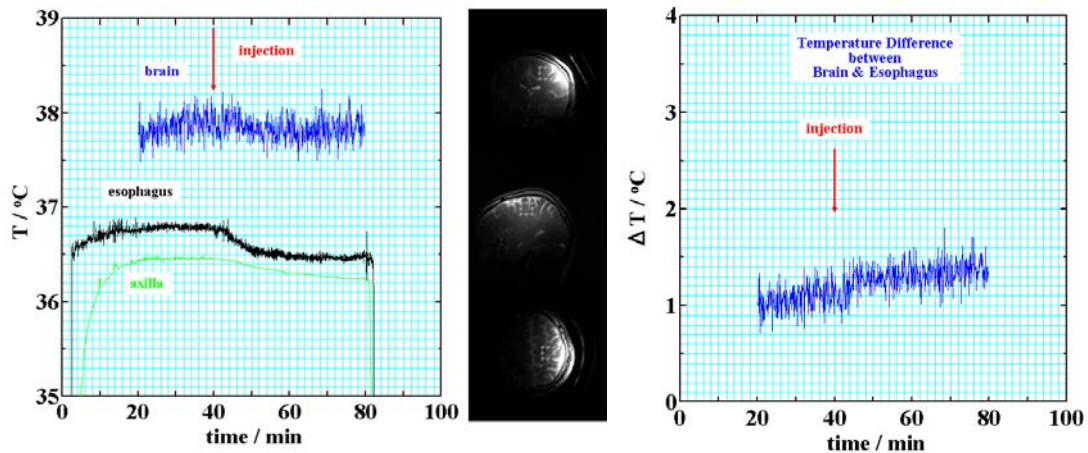


図 8．鎮静レベルの麻酔薬投与時の脳内温度変化。右図の温度は、脳温と食道温の差分である。

図 8 は、midazolam 投与時の脳、食道、腋窩温の変動である。投与量は、鎮静効果が得られる程度である。脳の温度は麻酔薬投与で数十分にわたりやや低下するが、深部温も低下しており、流入血液の温度低下を近似的に引き去るために、脳温と食道温の差を求めた。右図が差分である。投与直後から数分、微少な温度低下が見られ一過性の脳活動低下を示していると思われる。鎮静剤レベルでの脳活動低下も検出できるレベルになったと思われる。図 6～8 のように、運動負荷や麻酔薬（鎮静レベル）による脳温変化を検出できるようになったが、脳の活動のベースとしての熱産生に比べれば、変動幅は小さいと思われる。

#### (1-6) 2 次元温度計測

化学シフトイメージング法を応用して温度画像を得ることができるようにした。

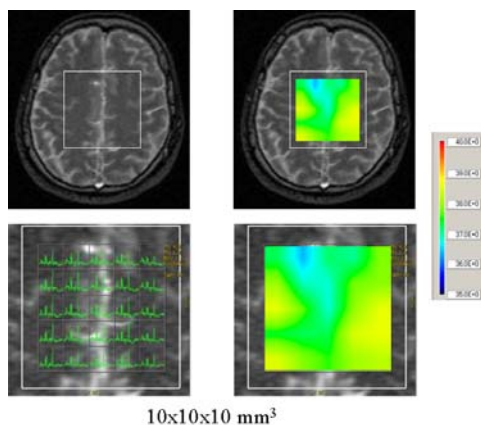


図 9．健常ボランティアの脳の温度画像。安静時の脳内温度画像であり、正中部分がやや温度が低く、白質部分がやや温度が高い。このボランティアの場合は、前頭葉側の温度が低い傾向にある。

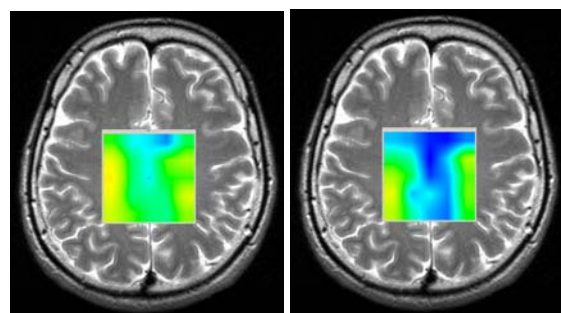


図 10．飲水時の脳内温度変化の画像化。右が冷水を飲んだときの温度画像であり、正中や前側の温度低下が顕著である。冷却された動脈血の流れ込みによる脳の冷却である。

図9は、健常ボランティアの脳の温度画像である。正中部分の温度がやや低めで、白質部分が高めである。このボランティアの場合、前頭葉側の温度が低い傾向にあり、一致している。ヒトでは比較できるようなデータは無いので、サルとの比較になるが、傾向は一致している。図10は、飲水時の温度画像であり、脳への流入血管の走向から考えると、良好に温度変化も再現できていると考えられる。ただし、比較的高精度に測定できる領域が限定されることや、まだ、一断面の撮像に10分程度必要であるため、松田グループと共に新規の高速2次元温度撮像シークエンスの開発に取り組んだ。約40秒で1断面が撮像可能になった（後述）。

#### (1-7) 臨床応用

ある程度の精度で脳内温度を評価できるようになったので、臨床応用の可能性を小笠原グループとともに検討した。患者さんの脳循環代謝機能の予測がある程度可能になり、手術適応、術後予測にも活用でき、スクリーニングにも使えることが分かった（後述）。チーム外の臨床医にも、開発した測定シークエンスや解析プログラムを供与し、成果が出てきている。また、脳内温度に興味を持つ企業との共同研究も行った。

#### (2) 研究成果の今後期待される効果

脳内温度変化を0.1℃レベルで評価できるようになり、様々な負荷での脳の温度変化を観測できるようになってきた意義は大きいと思われる。ヒトでは血流の同時計測までは達成できていないので、定常状態での血流増加量を一般的な増加量と仮定することで、脳局所部位での活動量を求めることができた。このような外的な負荷量がそのまま脳活動量に対応するとは考えられないが、掌握運動での変化量は小さく、検討する必要がある。外的な負荷のない条件下、例えば、何らかの思索負荷等での比較も行うことで、安静時の脳活動からどれほど変動するかを確かめることができると思われる。また、麻酔薬による脳活動低下時の脳内温度低下も見えてきていると思われ、これらの負荷や麻酔薬の深さによる脳温計測で定量化に近づくと思われる。

小笠原グループの成果のように、患者さんの脳循環代謝機能の予測がある程度可能になり、手術適応、術後予測にも活用でき、スクリーニングにも十分使えることが分かった。比較的多くの施設で保有し、また、無侵襲である磁気共鳴装置で評価・スクリーニングに使える意義は大きいと思われる。手術適応や術後予測のためには、PETでの測定が必要であり、そのためにはRIでラベルした造影剤の投与が必要である。造影剤の投与は、重篤な副作用やショック死の危険を伴い、スクリーニングにより測定を回避できる患者さんを多くすることができる事も非常に意義がある。多施設での応用が期待できる。

今までは、熱が出たからといって、脳深部の温度が上昇しているか否かも明確ではなかった。また、一般に行われている、頭部冷却の効果も問題であり、漸く、評価できる段階にきたと思われ、今後の展開が期待出来る。2010年夏にも問題になった熱中症であるが、脳内温度に関する情報が皆無に等しい。熱中症では如何に効率よく脳内温度を下げるかも重要であり、私たちの方法で、効果的な冷却方法が検討できる。暑熱暴露の現場や長時間の運動で上昇した脳温の効率良い冷却法の検討にも活用できる。高温の職場、例えば火災現場で作業しなければならない消防士の脳内温度は、容易に高温に達すると思われ、暑熱現場での適性の評価や効率の良い脳温低下はこの場合にも重要であり、活用が期待できる。

脳の温度は、脳活動の基盤であるが、その脳は神経内分泌系の中枢でもある。よって、脳の温度は、(a) 乳幼児・小児の脳の発達や知育、(b) 発育・成熟、(c) ストレス・免疫応答、(d) 精神活動 を始めとして様々な生体現象に関わっていると考えられる。これらと関連する研究も進めることができるレベルにきたと思われる。生理・薬理の基礎研究から、病態生理、治療評価、低体温麻酔、ハイパーサーミアなどの医療関係のみならず、一般の幅広い領域でも活用が期待できる。

#### 4. 2 脳賦活時の神経－血流連関反応と皮質温度変化の定量化および機序の解明（国立循環器病研究センター 関グループ）

##### （1） 研究実施内容及び成果

脳における神経活動はエネルギー代謝の亢進を伴い、局所的に発熱量が増大する。これと同時に、局所血流量は増大し、熱輸送も亢進する。脳の局所温度はこれら双方の発熱量と熱輸送とのバランスで決定されるため、脳活動部位で温度分布が変化すると予想される。逆に脳の温度変化を計測することで脳の活動部位のみならず活動の強度も評価できる可能性がある。本研究は、ヒトを用いた研究では困難な(a)神経活動と局所脳温度変化及び(b)神経活動と脳血流との間の関係を、動物を用いたモデル実験により定量化し、脳温度イメージングに対する理論的・生理学的裏付けを行うことを目的とした。

##### (a)脳賦活時の皮質温度変化の定量化と脳温度イメージング(BTI)の基本原理の確立

赤外熱輻射を撮像し対象の2次元温度分布を精密計測することにより神経活動に伴う脳温度変化を求めるため、1)脳切片を用いた *in vitro* 実験及び、2)ラット脳を用いた *in vivo* 実験を行った。前者は血流に依存しない神経組織の温度変化を、後者は血流変化も包含した温度変化を解析する目的で実験を行った。赤外線カメラシステム：本研究費で購入した高空間分解、高精度の赤外線カメラ（Merlin Mid, FLIR systems, USA）を用いて、脳表の温度分布の精密計測が可能なシステムを構築した。カメラは InSb の 320x256 の2次元アレイで構成され、2.5 倍の対物レンズを用いた場合、視野は 3.84x3.07 mm、ピクセルサイズは 12x12  $\mu\text{m}$ 、フレームレートは 60Hz である。カメラ自体の温度感度は 0.018°C であるが、空間平均、時間平均、アンサンブル平均の3種の平均操作を行うことで感度の増大を図り、最終的に 0.001°C (mK) 以下の温度変化の計測を可能にした。また、直径 0.1 mm の素線からなる熱電対プローブを脳表に刺入し、赤外と同時計測することによりラット脳表の温度計測の校正を行った。プローブ位置近傍の赤外計測による温度と熱電対との計測値は絶対値、時間変化ともに良い一致を示した。

##### (a-1) *In vitro* ラット脳切片での温度変化

ラット大脳皮質体性感覚野を含む厚さ 300 $\mu\text{m}$  の切片を2次元マルチ電極（8x8、150 $\mu\text{m}$  間隔の電極アレイ、約 1x1 mm<sup>2</sup> (MED64, アルファメッドサイエンス、大阪)）上に置き、刺激電極から 30-100 $\mu\text{A}$  の電流で刺激し残りの電極により皮質切片の電位応答（field potential）を計測した。同時に上記赤外カメラにより皮質切片の温度変化を計測した。図 1 は興奮部位での電位変化の例で、刺激（50  $\mu\text{A}$ , 0.5 ms, bipolar）後 5ms 程度に負のピークをもつ興奮性シナプス後電位（fEPSP）が観察される。

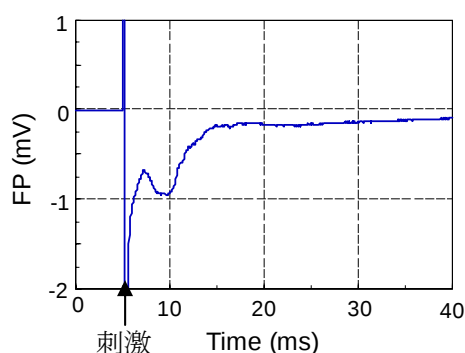


図 1. ラット脳皮質切片における電気刺激（50  $\mu\text{A}$ , 0.5 ms, bipolar）に対する興奮領域の電位応答（FP: field potential）。

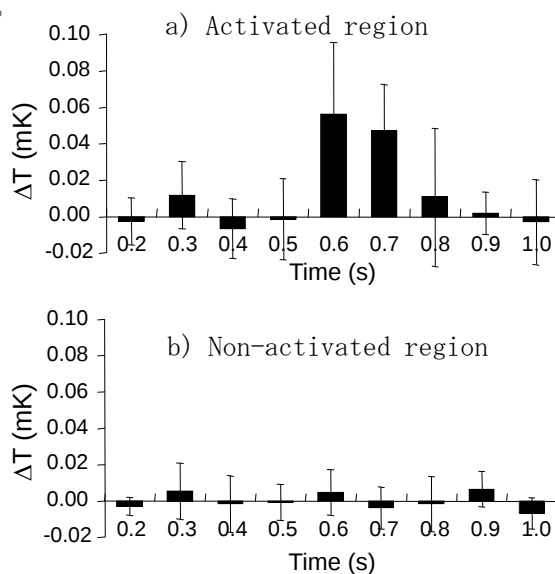


図 2. ラット脳皮質切片での電気刺激に対する a)興奮領域、b)非興奮領域での温度変化。

図2は興奮領域、非興奮領域における脳切片の温度変化を示した。時間、空間平均及び600-800回刺激にわたるアンサンブル平均の結果であり、0.01mK ( $10^{-5}$  deg)程度の温度変化が検出できている。fEPSPが誘起された領域(Activated region)において刺激0.6-0.7秒後に0.06mK程度の有意な温度上昇が観察された。

他の手法(強誘電性ポリマー膜等)での神経線維や網膜での計測結果は刺激に伴う $10^{-6}$ ~ $10^{-5}$ 度の温度上昇を示しており、今回の結果と一致する。

## (a-2) In vivo ラット脳表温度変化

### (a-2-1) 下肢電気刺激に伴う1次体性感覚野の温度変化

体重150-200 gの雄Wistarラットをネブプター麻酔し、人工呼吸下に頭頂部にcranial windowを設け、硬膜はそのまま残した。大腿動脈圧及び直腸温(熱電対プローブ)をモニタし、動物は発泡ポリスチレン製の断熱チェンバーに入れ、チェンバー内温度を30°C程度に保った。下肢または上肢に27ゲージ注射針を2本刺し、電気刺激に用いた。刺激には0.5 ms中の矩形パルスを200 ms間隔に配置した波形を用い、アイソレータ(BSI-950, BRC)を介して刺激した。電流値を1-3 mA、持続時間を1-4 sの間で刺激強度を変化させた。また、単一パルス刺激も採用した。

図3に、3 mA、1 sの刺激に対する脳表温度変化を示す。図3 a)は脳表計測部位のビデオ画像である。

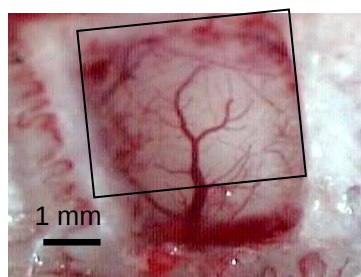


図3 a). 平均温度変化画像(N=19)。数字は時刻(秒)で、5-6 sの1秒間刺激した。

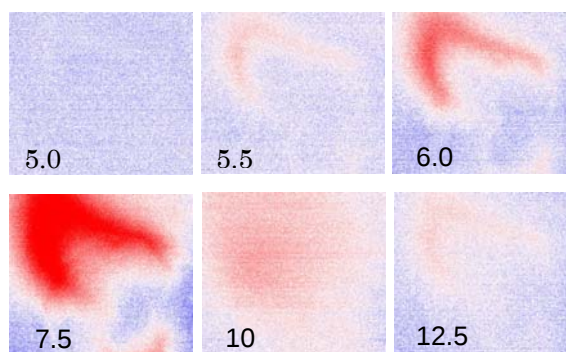


図3 b). 平均温度変化画像(N=19)。数字は時刻(秒)で、5-6 sの1秒間刺激した。

温度上昇を示した部位はビデオ画像の軟膜細動脈と一致しており、刺激開始後0.5秒で温度変化が検出され、この例でピーク温度上昇は刺激開始後2.5秒程度、大きさは0.086°Cであった。刺激強度による反応の変化を見るため、持続時間を変化させた際の脳表温度変化のピーク値を図4に示す。刺激持続時間とともにピーク温度変化は増大を示した。

同時計測した平均動脈圧も刺激強度とともに増大し、3 mA、1 sの刺激に対して平均血圧は3 mmHg程度上昇した。そこで体血圧上昇の影響を抑制するため、単一パルス刺激での実験を行った。結果を図5に示す。

脳表温度変化は反対側下肢刺激では6 mKであり、同側下肢刺激の4 mKに比べ有意に大きな上昇を示した。また反対側上肢刺激では3 mKであり、反対側下肢刺激に比べ有意に低値であった。

下肢電気刺激の結果は、脳表の温度上昇は細動脈に沿って起こり、時間スケールは秒の

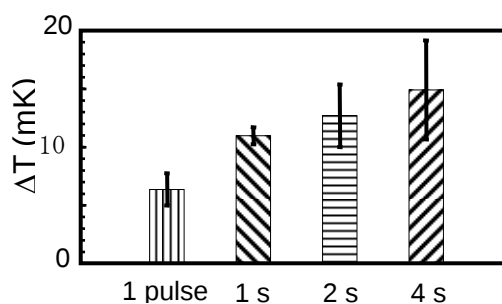


図4. 下肢電気刺激(3mA, 0.5ms, 5Hz)の持続時間を1-4s間変化させた時の反対側体性感覚野におけるピーク温度変化。単一パルスの結果も示した。

単位であった。これらは血流増大による温度変化が神経活動や活動電位に伴う温度変化と比較してかなり大きいことを示唆している。これは脳切片を用いた上の結果と符合する。

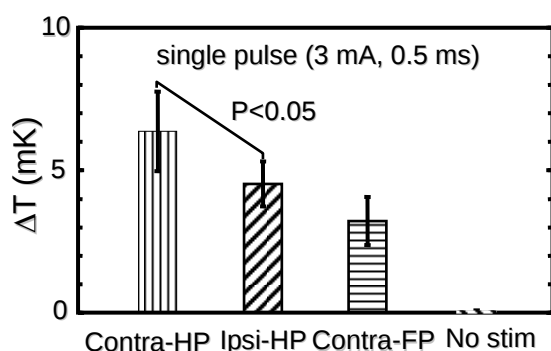


図5. 下肢単一パルス刺激(3mA, 0.5ms)に対する局所(S1HP)脳温度変化の刺激部位特異性(N=6)。Contra-HP:反対側下肢刺激、Ipsi-HP:同側下肢刺激、Contra-FP:反対側上肢刺激、No stim:無刺激。

#### (a-2-2) ヒゲ刺激に伴う体性感覚野バレル領域の温度変化

電気刺激では、血圧上昇を通じて部位非特異的な温度上昇を引き起こし、神経活動部位よりも脳表の細動脈に沿う領域で大きな温度上昇が見られた。短期間の強い刺激がこれらの事を起こすと推測し、長期間持続する神経活動を誘起しても血圧変動が無視できかつ文献的に詳細に調べられている刺激法として、ラットヒゲ(whisker)の曲げ刺激を採用した。ラットやマウスなどの齧歯類の体性感覚野には、ヒゲそれぞれからの情報を処理するバレルと呼ばれるモジュール構造が存在し、ヒゲと大脳皮質領域との空間的結びつきが詳細に分かっている。

ヒゲ刺激装置：てこの一端にソレノイドを他端にメッシュを装着し、メッシュをラットのヒゲにかけ、ソレノイドの振動がヒゲの曲げ刺激を起こす装置を作製した。PCからソレノイドを制御してヒゲの曲げ刺激を振幅5mm、振動数1-10Hzに亘って変化させた。

ラットの処置は電気刺激の場合とほぼ同様である。ただし、麻酔にはウレタンを用い、バレル領域全体を覆う位置にクラニアルウィンドウを設けた。

ヒゲ刺激に伴う温度変化を計測する前段階として、レーザースペックル血流計を用いて脳表の2次元血流分布を計測し、刺激に伴う血流変化を示す空間領域、時間応答曲線を求めた。

ヒゲ刺激(5mm, 10Hz, 10s)に伴う脳表温度変化の1例を図6b)に示す。刺激開始1-2秒後、軟膜細動脈に沿って温度上昇が始まり、8-10秒後には血管位置と関係なくバレル領域全体がほぼ一様な温度上昇を示した。図6a)のUZ(未反応領域)に対応する部位では顕著な温度上昇は見られなかった。

図6a)のUZ(未反応領域)に対応する部位では顕著な温度上昇は見られなかった。

図7に温度変化の時間応答を示す。図6に示した温度画像の領域全体に亘る空間平均の

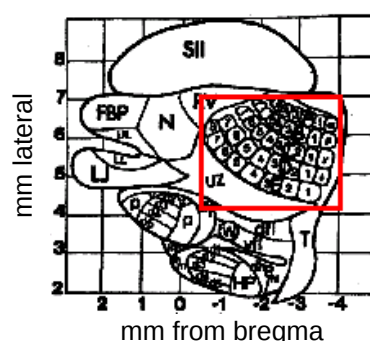


図6a). ラット脳の体部位表現。赤枠は右赤外画像の位置に対応し、扇状の部分がバレル領域。

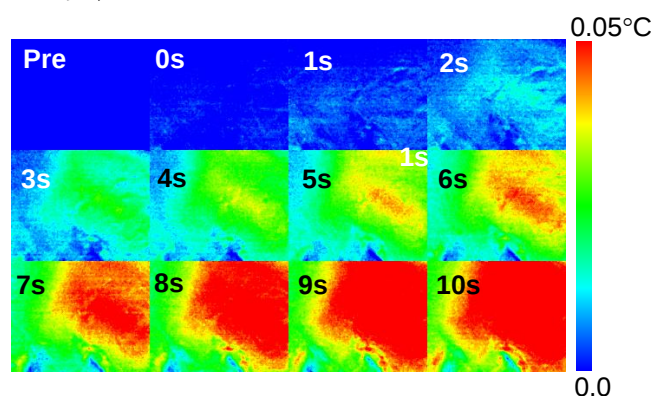


図6b). ヒゲ全体刺激時の脳表温度変化画像。振幅5mm, 振動数10Hzで10秒間刺激した。

11 回刺激の平均値及び標準偏差の時間変化である。刺激開始約 8 秒後にピーク値  $0.03\sim0.05$   $^{\circ}\text{C}$  に達し、この間平均動脈圧にほとんど変化は見られなかった。また、レーザースペックル血流計の結果は、刺激開始後 1 秒以内に脳血流量は増大し、約 5 秒後に 6~7% 増のピーク値を示しその後コントロール値に漸近しており、温度変化の時間応答とは明らかに異なる変化を示した。

更に刺激周波数、刺激時間を変化させた場合、ピーク温度変化はこれらに依存して変化した。特に神経活動の強度（神経細胞の発火頻度）は刺激周波数に依存して変化することが知られており、ピーク温度変化の値と関連付けられる可能性がある。

ヒゲ 1 本刺激時の脳表温度変化の 1 例を図 8 に示す。図は温度上昇の初期（刺激開始後 3 秒）の結果であるが、この時点で刺激したヒゲ (D4) に対応するバレルに近い位置で最大の温度上昇が見られた。

下肢電気刺激の結果では、部位非依存かつ空間・時間的に血流変化と一致する温度上昇が卓越しており、赤外による脳表温度計測は機能的脳温度イメージングには向いていないことを示している。これに対してヒゲ刺激では、プローブを用いた長期間の聴覚、視覚刺激時におきる結果（部位依存的な  $0.001\sim0.01$   $^{\circ}\text{C}$  上昇）と同様な結果が得られた。これらの結果は、長期間（数十秒）持続する刺激に対して温度計測が脳機能イメージングに適用可能な事を示唆している。

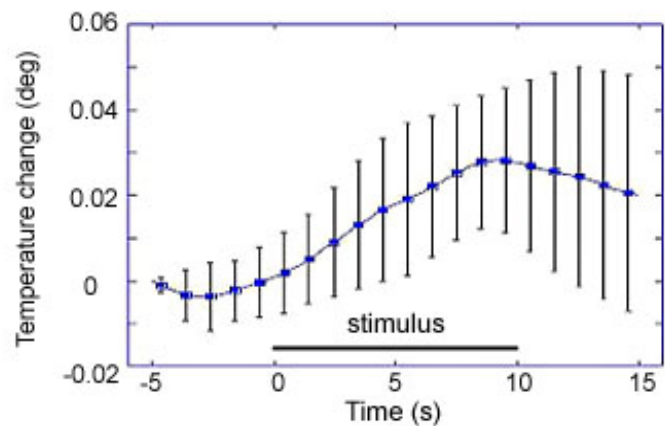


図 7. ヒゲ全体刺激時の脳表温度変化の時間応答曲線 (mean $\pm$ SD, N=11)。刺激条件は図 6 と同じ。

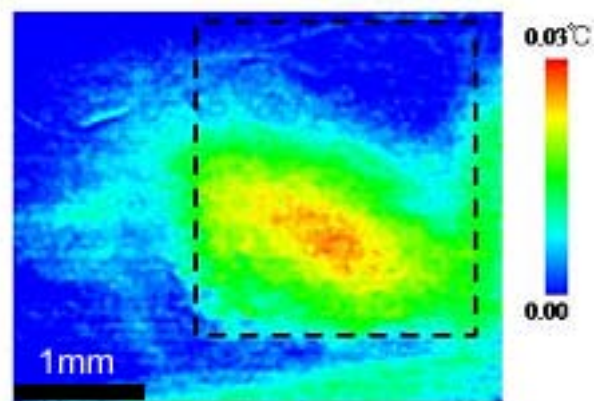


図 8. ヒゲ 1 本刺激時の脳表温度変化。

### (b) 光干渉断層法(OCT)による神経－血流連関反応の定量化及び機序解明

脳皮質は機能的カラム構造・層構造のようなサブミリメートルの構造を有し、神経活動も空間的に局在化している。神経活動に伴う酸素需要の増大は局所血流の増大を必要とし、神経－血流連関反応(neuro-vascular coupling)と呼ばれる血流調節が為されている。従って脳皮質内の神経組織における neuro-vascular coupling を解析するためには、深さ数 mm 迄の領域を数ミクロン程度の分解能で血管網（微小循環）を観察する必要がある。

光干渉断層法は強い光散乱性を有する生体組織に対して深さ数 mm まで  $10\mu\text{m}$  程度の空間分解能で観察することができ、脳皮質内の微小循環の計測に適した手法と考えられる。しかし OCT 像のコントラストは反射率の違いに起因するものだけであるため、皮質深部の微小血管を構造画像のみから同定することは困難である。本研究では、血流によるドップラ周波数偏移を検出することによって大脳皮質深部の微小血管を同定し、微小血管の 3 次元構築及び血流速度分布の計測法を確立し、神経活動に伴う脳局所血流変化の解析に応用した。

図 9 は、ラット脳皮質深部微小血管に対して得られた OCT 信号の例で、計測点を深さ方向に掃引した際の 3 つのスペクトログラムを並べて示している。台形状の波形は静止して

いる皮質内組織からの反射信号で周波数（速度）変化は、参照ミラーの動きを示すもので、水平部分から上方に離れた輝点が血流信号を表している。この例は皮質深部に向かう 7-8mm/s の血流速度をもつ細動脈である。3本のスペクトログラムは水平方向にそれぞれ 30 $\mu\text{m}$  離れた掃引時の信号であり、この間に深さ方向の血管位置は 250 から 700 $\mu\text{m}$  へと増大している。

深さ方向の掃引に加えて水平方向の走査を行えば、2次元更に3次元の断層像が得られる。図10は、ラット大脳皮質バレル領域で得られた微小血管の3次元断層像の例である。深さ約 1100 $\mu\text{m}$  までの血流分布で、赤が下向き方向速度を青が上向き方向速度を示す。表面の軟膜血管、脳表とほぼ垂直に走る穿通枝細動静脈が確認できる。図には示していないが、構造画像からは軟膜血管が確認されるのみである。図10b)はそのうち下向き血流を強調した画像で、主に穿通枝細動脈が強調され表示されている。脳表の軟膜動脈からの分岐部、垂直下方に伸びる3本の穿通枝細動脈がはっきりと観察できる。

脳皮質を灌流する血液は主に軟膜動脈から分岐して皮質へ貫入する穿通枝動脈を通り、皮質内毛細血管を経由し、穿通枝静脈を経て軟膜静脈にいたる。従って、穿通枝血管が動脈か静脈かは血流の方向と拍動性の有無から見分けることができる。

ラットの下肢を電気刺激した際の脳微小血管における血流速度変化の結果を図11に示す。

1次体性感覚野下肢領域を走る血管では、軟膜細動脈、穿通枝動脈、静脈のいずれも 10%程度の血流速度増大を示したのに対し、他領域の微小血管ではいずれも有意な変化は見られなかった。

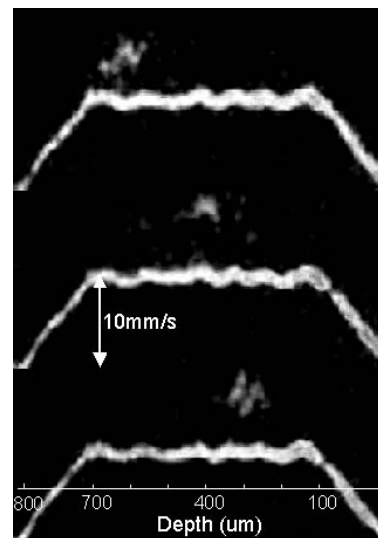


図9．ドップラOCTによるラット脳皮質深部微小血管のスペクトログラム。横軸は時間、縦軸は周波数。対応する深さ、速度を図中に示す。

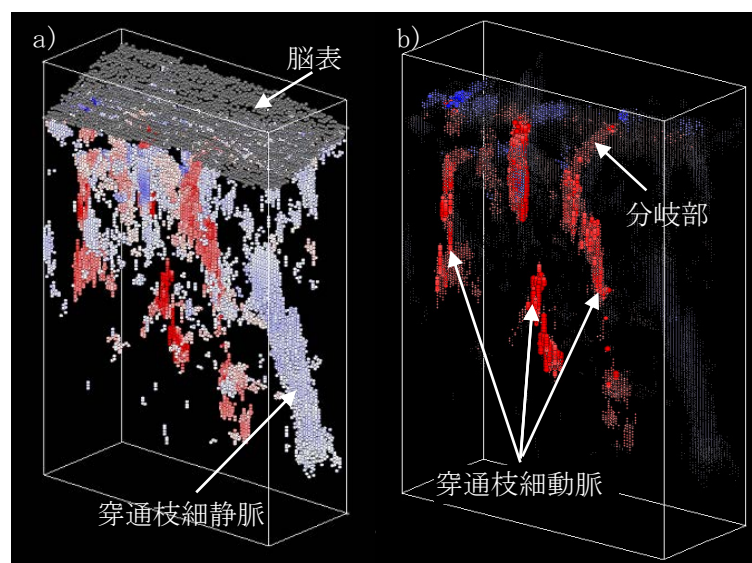


図10．ドプラOCTによるラット脳バレル領域血流の3次元断層像 (1000x300x1070  $\mu\text{m}^3$ )。  
a): 灰色は脳表、赤は下向き血流、青は上向き血流を表す。  
b): 図a)の脳表を削除し、下向き血流（主に穿通枝細動脈）を強調した像。

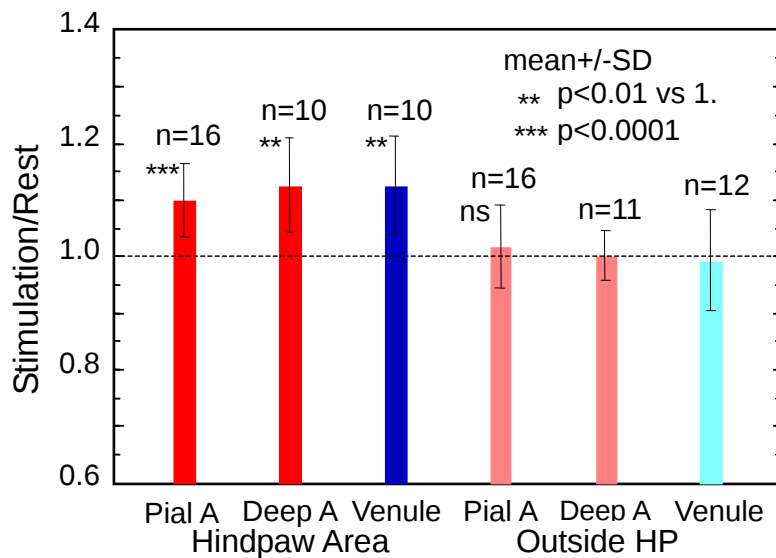


図 1 1. ラット脳皮質微小血管内血流速度の下肢電気刺激 (3mA, 5Hz, 4s) に伴う変化。刺激下肢と反対側大脳半球の 1 次体性感覚野下肢領域 (HP) 内外の軟膜動脈 (Pial A)、深部動脈 (Deep A)、及び静脈の結果。

以上のように、ドップラ OCT 法は構造画像のみでは検出困難な、脳皮質深部の微小血管を 1 mm 以上の深さまで追跡できるうえに血流速度の定量化が可能である。

## (2) 研究成果の今後期待される効果

ヒゲ刺激時の *in vivo* 赤外温度計測では、刺激に伴う脳表温度上昇は刺激強度に応じた変化量を示し、かつヒゲ 1 本刺激に対して単一バレル領域で温度上昇が見られた。これは単一コラムの神経活動の画像化 (空間的かつ定量的) の可能性を示唆しており、この方向での更なる研究の進展が期待される。

ドップラ OCT 法を用いれば、皮質深部へと貫入する穿通枝細動脈、そこから皮質各層へと分岐する末端細動脈に対して、その空間走行及び血流速度が定量的に計測可能となる。これは *neuro-vascular coupling* における 3 次元的な微小血管血流調節のミクロンレベルでの解明に役立つと思われる。皮質の各層間への血流分配機構の解明という全く新たな課題に対する強力なツールになると期待される。

#### 4. 3 fMRI/NIRSと生理学的指標の同時計測技術の開発(マルチモーダルfMRI)による脳活動計測の定量化 ((独)情報通信研究機構 宮内グループ)

##### 4. 3. 1 マルチモーダルfMRIによる生理学的状態の決定とfMRI計測の定量化

###### (1)研究実施内容及び成果

ヒトの脳活動は覚醒水準によって大きく変動する。高覚醒水準では刺激に対する反応や種々のタスクに対して高いパフォーマンスを示すが、覚醒水準が低下するにしたがって反応やタスクの遂行成績が低下し、睡眠時には意識が消失するとともに、タスクの遂行そのものが困難になる。fMRIは全脳の脳活動を高い空間分解能で計測できる最も優れた非侵襲脳機能計測法であるが、覚醒水準の変化に対しては明確な信号変化を示さず、また得られた脳活動結果はタスクを遂行していない時点を基準にした相対的な信号変化にすぎない。一方、脳波はfMRIに比べて空間分解能は低い、覚醒水準の変化に対して非常に鋭敏である。

本研究では、fMRIと脳波及び他の神経生理学的指標の同時計測を可能とするマルチモーダルfMRI計測システムを構築し、主に脳波によって計測される覚醒水準の変動に伴うfMRI信号の変化を解析する事により、fMRI計測における原点を定め、fMRIによる脳活動の定量的計測を第一の目的とした。

次に、神経細胞の電氣的活動(脳活動の一次信号)に伴い酸素消費・糖代謝などの代謝活動が生じ(脳活動の二次信号)、最終的に生じる血流の変化(脳活動の三次信号)をBOLD信号の変化としてとして計測するのが現在のfMRIである。研究代表者である吉岡が開発した脳温計測は、脳活動の二次信号である代謝活動を反映していると考えられ、また計測結果が温度という原点を有する絶対尺度として得られる事から、血流変化に伴う信号変化を計測している現行のfMRIより直接的・定量的に脳活動を計測できる可能性がある。したがって、最終的には脳温計測と脳波の同時計測により、脳活動の絶対量を計測する方法を確立する事を第二の目的として研究を開始した。

###### ① fMRI計測定量化のためのマルチモーダルfMRI計測システムの構築

脳波では覚醒水準に応じて特有の脳波パターンを示すのに対し、fMRIでは明瞭な変化は認められない。さらにfMRIで計測される信号は、脳活動以外に種々の生理学的ノイズによって変動するため、脳活動の相対的な変化しか計測できず、安静状態や刺激・タスクに伴う脳活動変化の定量的計測は不可能であった。本研究では、脳波・眼電図・筋電図・心電図・呼吸といった多様な生理学的指標とfMRIの同時計測と、上記の生理学的指標によるノイズ成分を除去する解析法の確立を第一の目標とした。特に脳波は脳のマクロな覚醒状態を計測する指標としては最適であり、この技術開発により、ヒトの覚醒安静時や睡眠時の脳活動を定量的に解析し、脳の覚醒状態を生理学的に決定できる。そのために図1に示す脳波-fMRI同時計測・解析システムを開発した。このシステムは、脳波以外にも筋電図・眼電図・自律神経系を含む他の生理的指標、被験者のモニタ映像を時間的に同期して記録・解析できる、国際的に見ても最先端のシステムである。このシステムの開発により、従来のfMRI計測のように実験的に与えられた刺激やタスクではなく、神経活動の一次信号である脳波やその他の電気生理学的指標と、活動部位を正確に同定できるfMRIを同時に計測し、電気生理学的活動に伴う活動部位をfMRIで正確に同定する事が可能となった。この計測・解析システムは、国内外の研究機関の関心を集め、九州大学医学研究院、国立精神神経センター、国立長寿医療センター、University Medical Center Groningen (オランダ)など、多くの研究機関に対してシステムの紹介や技術的指導を行っている。

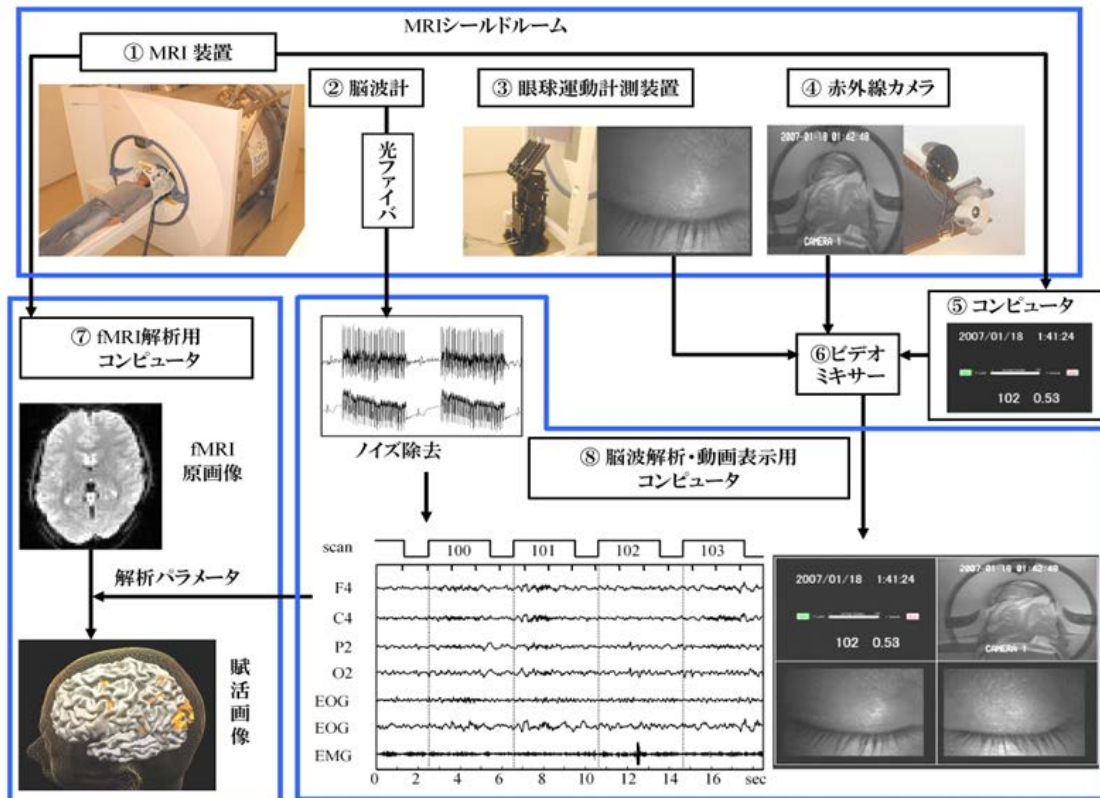


図1. NICTで開発したマルチモーダルfMRI計測・解析システム

このシステムを活用した研究として、睡眠中のfMRIと脳波・眼電図・筋電図を同時記録し、レム睡眠中の急速眼球運動に伴う賦活部位を検討した。その結果、眼球運動関連領域だけでなく、網膜からの入力が無いにもかかわらず一次視覚野が活動する事を明らかにした。さらに記憶や情動と深く関与し、覚醒時の眼球運動では活動しない海馬傍回や扁桃体領域の賦活を認めた(図2)。これらの結果は、従来睡眠

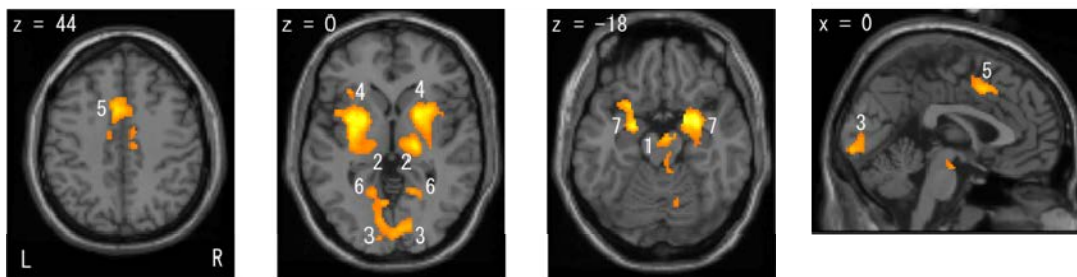


図2. レム睡眠中の急速眼球運動に伴って賦活された領域。網膜からの視覚入力が無いにもかかわらず第一次視覚野(3)に明瞭な賦活が出現し、さらに覚醒時の眼球運動では賦活されない扁桃体(7)や海馬傍回(6)に賦活が認められた(宮内ら、Exp Brain Res 2009)。

は脳の休息という *passive* な過程と見なされていたのに対して、ヒトの脳が睡眠中に自発的に眼球を動かし、記憶や情動に関与する領域を活性化させている事を示している。この研究は、国際的な論文評価システムである *Faculty of 1000 Medicine* によって必読文献として紹介され、高い評価を受けた(<http://f1000medicine.com/article/jnkxqt88q52cycv/id/1160329>を参照)。これらの成果は、本研究開発の中核となる脳波 - fMRI 同時計測システムにより、睡眠時及び安静時の脳

活動の検出が可能であることを示している。

さらに本研究の特筆すべき成果として、レム睡眠時の急速眼球運動に伴って、大脳脚～橋にかけて明瞭な賦活が観察された（図 3）。現時点でヒト中脳・脳幹部の活動を非侵襲的に計測できる方法は無い。fMRI は非侵襲脳機能計測法としては最も優れた空間解像度を有し、脳の表面・深部を問わず活動部位を同定できる計測法であるが、中脳・脳幹部は微小な神経核が多く、また呼吸・心拍に伴う動きも大きいため fMRI でも計測は困難であった。本研究で開発した fMRI-脳波同時計測システムを用い、同時記録した心電図・呼吸の変動から自律神経系の変動に伴うノイズ成分を除去する統合解析により、中脳・脳幹部の活動も安定して記録できる事が示された。

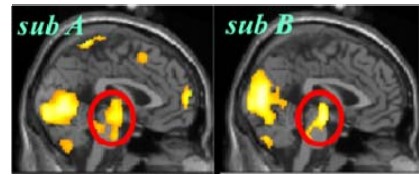


図 3. レム睡眠中の急速眼球運動に伴う脳幹部の賦活(宮内ら、Exp Brain Res 2009)。

## ② 覚醒レベルの変動に伴う自発性脳活動ネットワークの変化

fMRI による脳活動計測の定量化のために、図 1 の fMRI-脳波同時計測システムを用いて、脳活動の原点となる状態が存在するか、また存在するとすればどの時点なのかを検討するため、各覚醒レベルにおける自発的ネットワークの変化を検討した。覚醒及び睡眠中の脳波による研究では、皮質の神経細胞の活動パターンで定義される覚醒レベルは、睡眠段階の変化に応じて変化する。そこで本研究では、自発性脳活動ネットワークが各睡眠段階でどのように変化するかを検討した。具体的には Default Mode Network (DMN) と呼ばれる、覚醒レベルや意識に関連していると考えられる自発性脳活動ネットワークが、それぞれの睡眠段階でどのように変化するかを検討した。もし、意識が消失する段階で DMN も消失するのであれば、その時点が脳活動の原点と定めることができる。しかし、覚醒レベルが最も低くかつ意識も消失する深い NREM 睡眠においても、DMN が存在していることが明らかになった。REM 睡眠では、DMN に付随する領域として知られる下側頭回や内側前頭前野と DMN の主要な領域との結合が変化した、その変化は REM 睡眠に特徴的な、論理的思考の欠如などを反映していると考えられた。

次に、fMRI-脳波同時計測によって得られた脳波から、覚醒～入眠期のわずかな覚醒水準の変動に対する自発性脳活動ネットワークの変動を解析した。その結果、覚醒安静状態における覚醒水準のわずかな変動に伴って、視床と一次視覚野及び Default Mode Network 内の各領域間の機能的連関が変化する事を明らかに

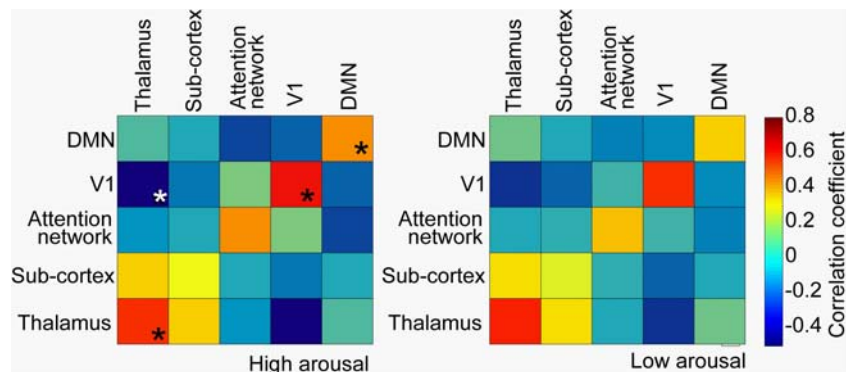


図4. 高覚醒時(左)と低覚醒時(右)の領域間の相関マトリックス。アスタリスクは、高覚醒時と低覚醒時で機能的連関が有意に変化した事を示す。

した（図 4）。この結果から、fMRI を用いて領域間の機能的連関を調べる事により、刺激やタスクによる特定の領域の一過性の活動ではなく、覚醒水準などの脳の一定の状態を機能的に評価できる可能性を示した。

## ③ fMRI による定量的計測のための自律神経活動と fMRI 信号の対応

図 1 に示した fMRI-脳波同時計測システムを用いて、脳波以外の種々の自律神経活動と fMRI の同時計測を行い、同時計測した心電図から、心拍変動に起因する fMRI 信号の変動成分の同定を試みた。その結果、図 5 に示したように、心拍変動に対して負の相関を示す領域は、側脳室周囲の上衣下静脈の走行と一致していた。このことから、側脳室周囲の深部

白質の fMRI 信号の変化は、脳活動に起因するものではなく、心拍変動に伴う上衣下静脈の血流変化を反映している事を明らかにした。上衣下静脈は、脳梗塞の好発部位である動脈支配域の分水嶺領域に位置しており、fMRI で見られた上衣下静脈での心拍変動と fMRI 信号との強い相関関係は、深部白質を栄養する脳内細動脈の循環調節状態・循環調節機能を反映していると考えられる。これらの結果は、脳活動以外の

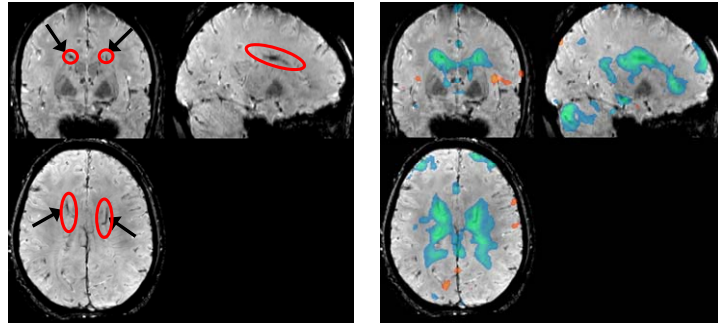


図 5. 3D FLASH 画像での上衣下静脈の走行（左、赤丸で囲った低信号領域）と、心拍変動に対して負の相関を示す領域（右、緑～青の領域）。

fMRI 信号の変動要因を明らかにし、それをノイズとして除去する方法を確立するとともに、fMRI による脳梗塞好発部位の循環調節機能の新たな評価法として発展する可能性がある。

一方、dorsal premotor、posterior insula、subthalamic nuclei は、安静時の心電図 R-R 間隔に対して正の相関を示した（図 6）。これらの部位の fMRI 信号に対して周波数解析を行った結果、dorsal premotor と posterior insula では 0.02Hz に（図 7 左上）、subthalamic nuclei では 0.03Hz と 0.09Hz 付近にピークが見られ、また負の相関を示した periventricular white matter では 0.06Hz にピークが見られた（図 7 右上）。皮質における 0.02Hz 付近の fMRI 信号のゆらぎは slow vasomotor fluctuation

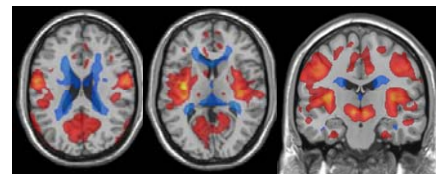


図 6. 心電図 R-R 間隔に対して正の相関を示す部位（赤の領域）

に起因すると報告されており、今回の皮質における 0.02Hz の fMRI 信号のゆらぎも、これに対応するものと考えられる。一方、0.06Hz の fMRI 信号のゆらぎは、これまでヒトでの報告はないが、ラットで exsanguination によって対応する fMRI 信号の帯域パワーの増加が報告されており、こちらも vasomotor fluctuation の関与が強く示唆された。さらに、これらの fMRI 信号の周波数成分は、SDNN や CV<sub>RR</sub> などの心拍変動性指標との間には有意な相関を認めなかったが、dorsal premotor 及び posterior insula の fMRI 信号の 0.01-0.03Hz 成分パワーと覚醒度との間に有意な負の相関が見られた（図 7 左下）。以上の結果より、皮質における fMRI 信号の低周波成分のパワーは、その成因は未だ明らかではないが、被験者の生理状態・覚醒状態を表す指標と成りうる事が示された。

これらの結果から、主に心拍数の変動に伴う fMRI 信号の変動を同定・分離する事により、脳活動に由来する fMRI 信号を正確に抽出する事が可能となった。

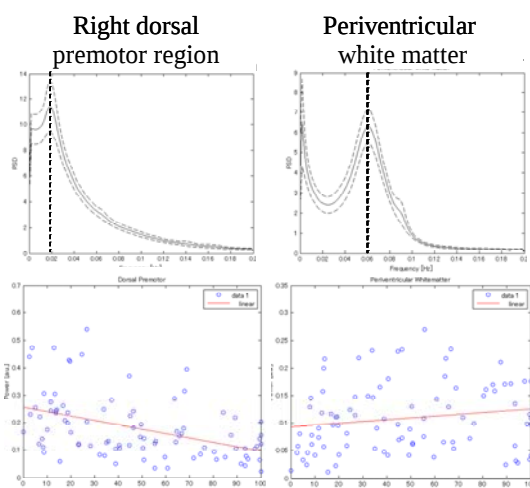


図 7. 安静時 fMRI 信号の power spectrum (上) と、Arousal index と fMRI 信号の特定帯域パワーとの相関 (下)。

(2)研究成果の今後期待される効果

①fMRI 計測定量化のためのマルチモーダル fMRI 計測システムの構築、② 覚醒レベルの変動に伴う自発性脳活動ネットワークの変化の解析、③自発性脳活動に対する自律神経系の影響を同定する事により、従来の刺激・タスクに伴う一過性の脳活動ではなく、特定の状態に対応した脳の自発性活動を fMRI によって計測・解析する技術が確立された。さらに非公開部分に記述したように、グラフ理論によるネットワーク解析を行う事により、覚醒→入眠に伴う自発性脳活動ネットワークの変化を定量的に計測することが可能となった。今後これらの手法を健常者だけでなく認知症患者や種々の精神・神経疾患患者に適用する事により、自発性脳活動の計測に基づく認知症の早期発見や精神・神経疾患の他覚的診断に大きく貢献する事が期待される。

#### 4. 3. 2 ヒトにおける循環・自律神経系の変化が NIRS 及び MRS 信号値に及ぼす影響の定量化、及び動物実験による検証

##### (1)研究実施内容及び成果

##### ① NIRS による賦活パターンと fMRI による賦活パターンの比較

NIRS による近赤外分光法 (NIRS) は、脳内の酸化・脱酸化ヘモグロビン(HbO・HbR)の濃度変化を測定して脳活動を評価するので、脱酸化ヘモグロビンの脳内濃度分布変化を評価する機能的磁気共鳴イメージング(fMRI)とは別の側面から脳活動を定量化できると思われる。しかし、血液を指標として脳活動を定量化する計測法は、全身性の血液動態の影響を受ける事が予測されるが、よくわかっていない。図 8 に示したように、光源と受光部の間には、皮膚、皮下筋肉、頭蓋骨、くも膜があり、実際の使用時には様々な影響が予想されるが、これらの組織の脳活動計測への影響はほとんど評価されていない。そこで、現在最も非侵襲脳活動計測法として信頼性の高い fMRI と、NIRS で得られる賦活パターンを比較してどのような違いが見られるか検討を行った。

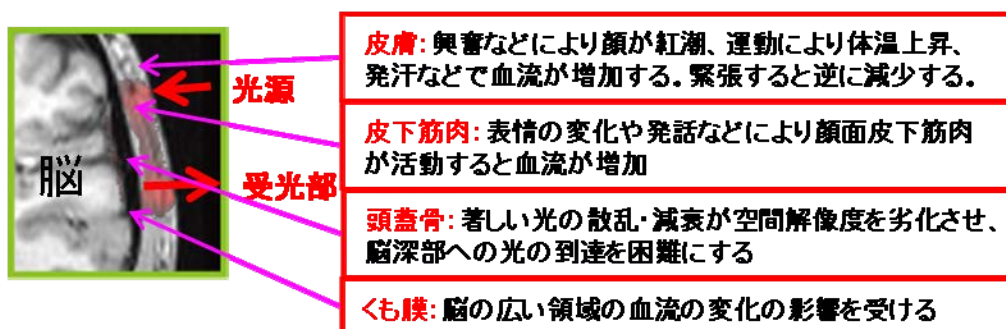


図 8. NIRS 計測における、脳実質以外の信号変化要因

図 9a に示したように、fMRI で計測された賦活パターンの全被験者の平均に対して、fMRI と NIRS で計測した各個人の賦活パターンが、どの程度似ているかを比較したところ、fMRI の場合は、すべての被験者で強い相関が見られたが、NIRS で計測した場合は、どのヘモグロビンのパラメータも、およそ半数の被験者で相関が見られなかった (図 9b)。深さ方向について同様に検討したところ、皮膚表面から深さ 14mm ~ 34mm の広い範囲では、ある程度の相関が認められた (図 9c)。

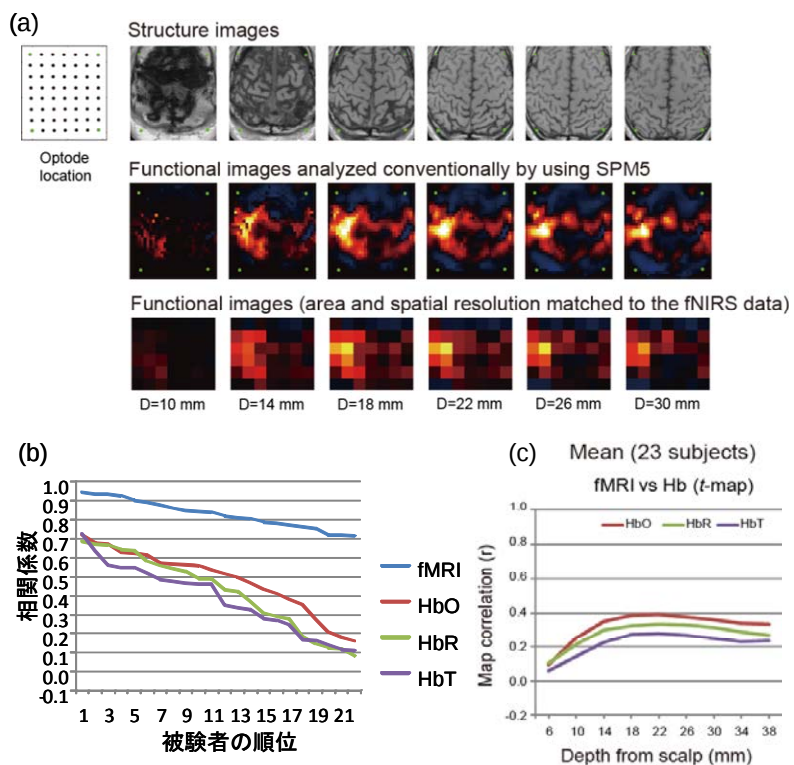


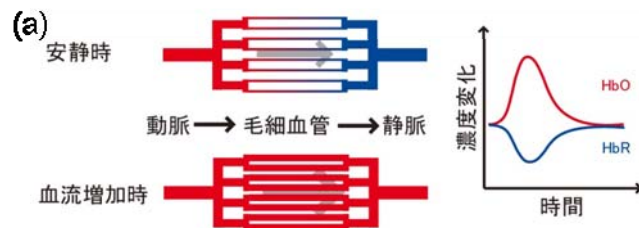
図 9. 同一のタスクによる fMRI と NIRS の賦活パターンの比較

## ② 酸化ヘモグロビンと脱酸化ヘモグロビンの賦活パターンによる脳実質活動の分離

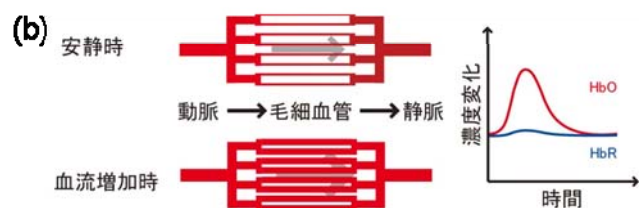
NIRS で得られたヘモグロビン濃度変化が脳活動由来であれば、BOLD 効果から HbO と HbR の脳活動地図は相関が高く (図 10a)、他の組織由来の HbO と HbR の信号変化が含まれる場合は、fMRI の脳活動地図と異なる (相関が低い) と同時に HbO と HbR の脳活動地図も異なる (相関が低い) と予想される (図 10b)。

そこで、HbO による賦活パターンと HbR による賦活パターンの相関を被験者毎に計算し、fMRI による賦活パターンとの順位相関を計算した。その結果、NIRS 脳活動計測において、HbO と HbR の賦活パターンの相関が高い場合は、fMRI での賦活パターンとの相関が高く、他の組織由来の HbO と HbR の信号変化が少ないことが示唆された (図 10c)。

さらに、どのような被験者で NIRS と fMRI の賦活パターンが類似しているのかを調べるため、HbO または HbR で評価した賦活パターンの統計学的数値である t 値の最大値、小値、平均値、標準偏差を各被験者個人毎に計算し、NIRS と fMRI の賦活パターンの類似度と比較した。その結果、HbR では、脳活動図の t 値の最大値と標準偏差が、NIRS の fMRI に対する賦活パターンの類似度と強い相関があった。この結果は、NIRS の計測信頼度が、HbR で得られた賦活パターンのコントラストで評価できることを示している。しかし、HbO では、賦活パターンの t 値の最小値と標準偏差が閾値付近の有意な相関を示した。BOLD 効果からは、HbO と HbR は動態の類似が予想されるが、HbO は他の組織由来の信号変化が HbR に比べてより多く含まれることが示唆された。



脳が活動すると血流量が増えHbOが増加すると同時に、安静時酸素消費の多い脳ではHbRが洗い流され大きく減少する。



皮膚などの安静時酸素消費の少ない組織では動脈中にわずしか含まれないので、血圧変動などで血流が増加しても、HbOだけが大きく増加し、HbRは変わらないか少しだけ増加する。

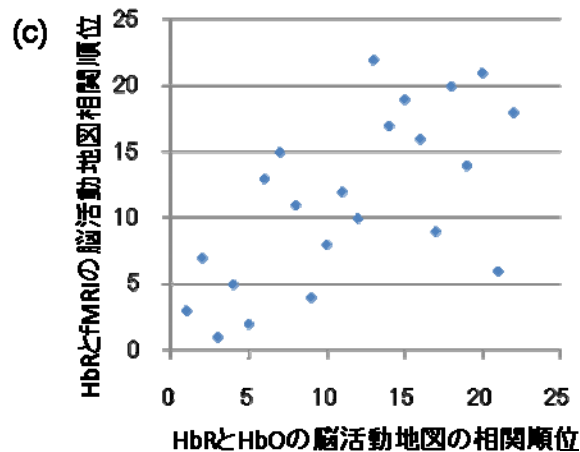


図 10. 脳活動に伴う NIRS の信号変化(a)と皮膚などの血流変化に伴う NIRS の信号変化 (b). HbR と HbO の相関が高い場合は、fMRI による賦活パターンと高い相関が得られた (c)。

## (2)研究成果の今後期待される効果

NIRS による脳活動計測では、従来から指摘されているように脳実質以外の血流変化による信号変化の混入が避けられない。現在 NIRS による脳機能計測は、計測装置の価格や測定の手軽さから広く普及しているが、皮膚血流など脳実質以外の血流変化による信号変化を

脳活動とみなして誤った解釈をしている研究が数多く見受けられる．本研究により、HbR の信号変化を主として、さらに HbR と HbO の信号変化の相関を考慮する事により、NIRS だけでも脳実質の活動に基づく信号変化を計測できる事が明らかになった。この成果を公表する事により（国際誌に投稿準備中）、NIRS による脳実質での血流変化による信号変化を高い信頼性で計測できる事が期待できる。

#### 4. 4 磁気共鳴法による温度解析プログラムの開発および磁気共鳴装置の高性能化 (GEヘルスケア・ジャパン 松田グループ)

##### (1)研究実施内容及び成果

###### a) 研究のねらい

吉岡グループと協力し、非侵襲的に詳細な脳内の温度変化を捉えるため、磁気共鳴法による温度計測の高精度化を行う。また、画像化するため計測法の多次元化を行う。

###### b) 実施内容および成果

精度の高い情報を得るためには、ハード・ソフト両面での改良や開発が必須であり、磁気共鳴装置の安定性の向上、新規測定シーケンスの開発、データ解析プログラムの開発、新規高感度コイル開発を行った。

###### b-1) 「設備の整備・改善」

装置の安定性向上のため、電源、送信系、受信系、等全般的に見直し、整合性も取れるようにし、磁場の小さなゆらぎを格段に減少させ、更に、位相のばらつきも改善した。私たちが問題にしたレベルは、他の MRI では全く問題にされないような小さなレベルの揺らぎやばらつきである。

###### b-2) 「高感度コイルの設計・制作」

時間分解能を上げる工夫として、高い S/N で収集できるようにすることも一つの手段である。高感度デバイスの一つは、低ノイズで且つ高信号が取得できる高感度コイルである。図 1 左は、新規開発のヒト脳用高感度表面コイルを内蔵する受信部分である。形状もヒト頭部に合うようにした。コイルそのものは見えていない。このコイルでは、現在 3T 磁気共鳴装置で高感度として用いられている 8 チャンネルコイルの数倍の感度がある。

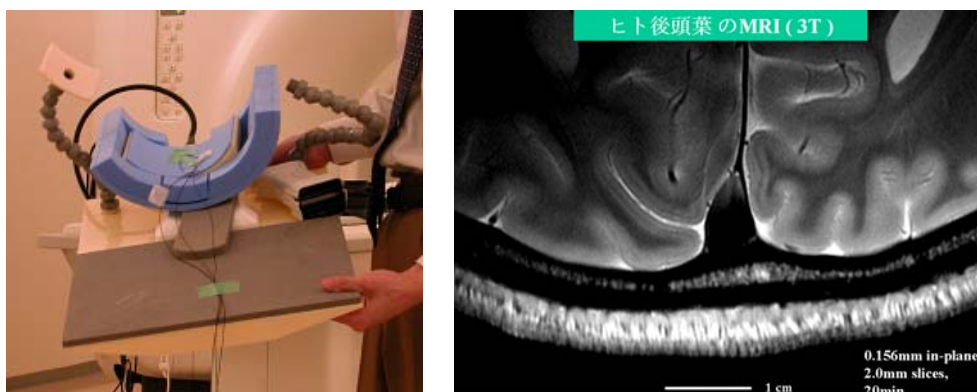


図 1. 開発したコイルとそれを用いたときの MR 画像例。左はコイルを設置しているケースと、頭部測定用のホルダーである。右は、このコイルを用いて得た一次視覚野付近の画像であり、詳細な層構造まで見えている。3 T の磁気共鳴装置でもコイルの工夫で、より高精細・高精度な情報が得られる。

開発したコイルは、右図のように、3T の磁気共鳴装置でも容易にヒト大脳皮質の層構造を画像化できる程度の性能を持っている。

磁気共鳴装置の安定化及び高感度コイルの開発により、ファントムでの温度計測の標準偏差が  $0.028^{\circ}\text{C}$ 、ヒトの脳では、 $0.064^{\circ}\text{C}$  にまで高性能化することができた。

高磁場装置では、撮像対象自身の持つ電気特性により撮像対象内で送信 B1 (B1+) が不均一になることが知られている。効率的な次世代無侵襲・定量的脳機能イメージング法を開発するためには、この電気特性の影響を検討しておく必要がある。そこで市販の RF シミュレータ(COMSOL)を用い、誘電率と導電率、個々の影響がどれほどであり、また近年実装

され始めた static RF shimming の技術が個々の影響に対してどの程度効くのかを検討した。シミュレーションの結果が図 2 である。B1 の均一性、コイル中心での B1 および送信 B1 の平均値に関して、誘電率と導電率の両方の影響がある場合の static RF shimming の位相変化に対する振る舞いは導電率のみの影響がある場合の振る舞いに類似していた。この結果から人体における送信 B1 の振る舞いは導電率に強く影響を受けていると考えられた。

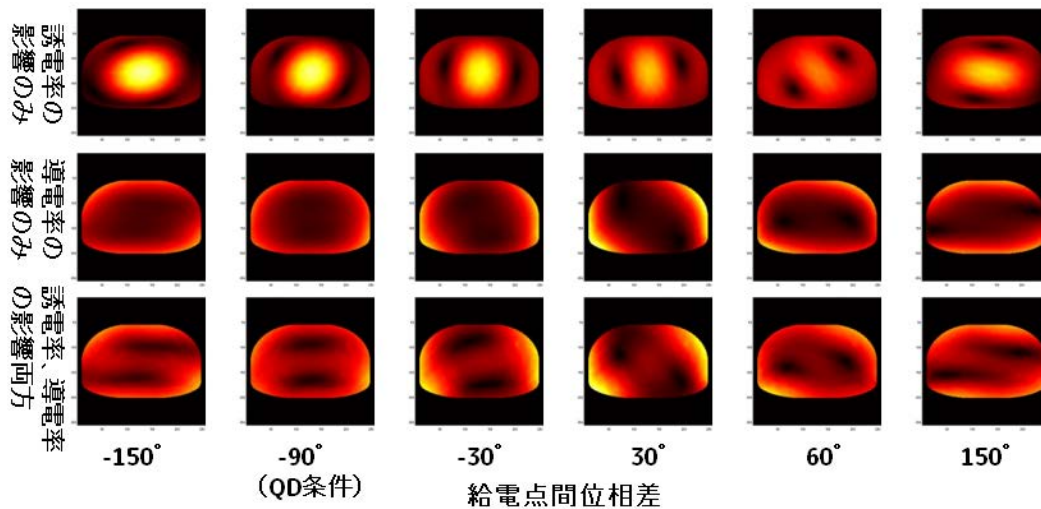


図 2. RF シミュレータによる送信 B1(B1+)不均一の検討。ヒトでの送信 B1 の振る舞いは、導電率に最も強く影響を受けると考えられる。

### b-3) Proton CSI による高精度多次元ヒト脳温度 map 取得方法の検討

ヒト脳の絶対温度計測をおこない、結果を表示できるように開発した。これにより小笠原グループで臨床検討をおこなうことができるようにした。

実施方法は水抑制をおこなっていない基準水(自由水)の信号と代謝物の信号を交互に取得し、基準水で共鳴周波数と照射周波数の補正と、装置に依存して発生する渦電流による位相のずれを補正するようにした。これにより得られる代謝物の spectrum の半値幅の向上と SN 向上が確認できた。本手法では約 7 分で高精度な 1 断面の温度 map を取得できる。

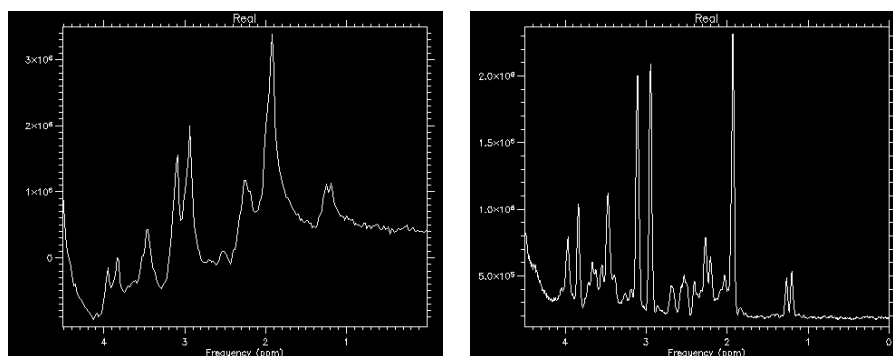


図 3. 左は補正前のファントムのスペクトルである。基線のゆらぎや半値幅の拡大が顕著である。右が新たに作製したシークエンスと解析により得られたスペクトルである。基線のゆらぎが無く、また、シャープなスペクトルが得られるようになった。

図4は健常ボランティアの脳で得られた2次元でのスペクトルである。このスペクトルを利用して得た温度画像が図5である。

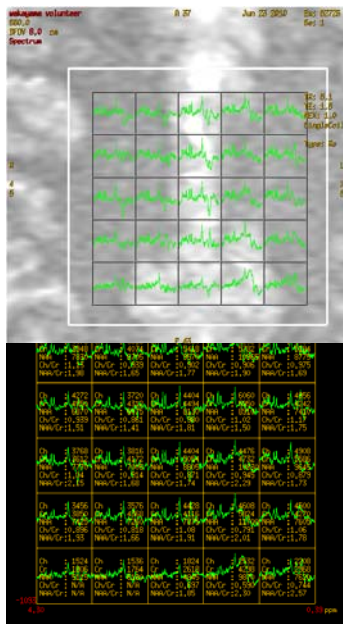


図4．新たに作製したシーケンスにより得られたヒト脳のスペクトル。

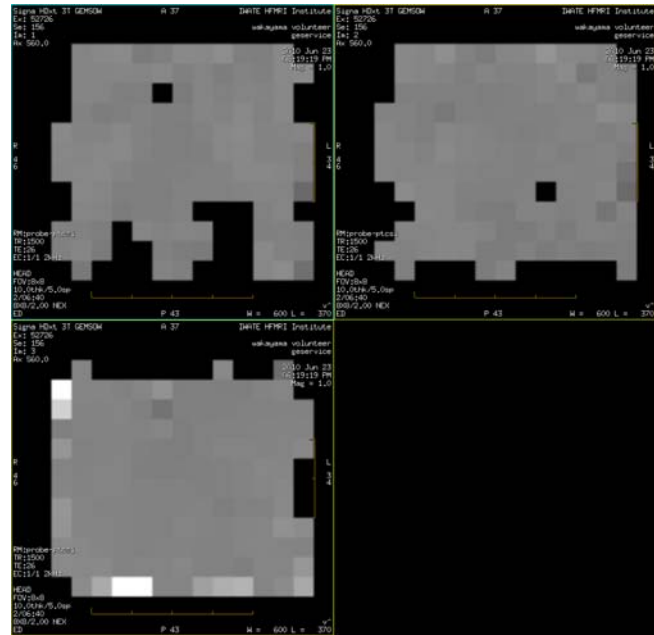


図5．ヒト脳の温度画像。左上：水・コリン、右上：水・クレアチン、左下：水・NAAを用いて得られた温度画像。

図6は、同一被検者の延べ21日間の温度測定の結果である。左側、右側、全体の平均値である。

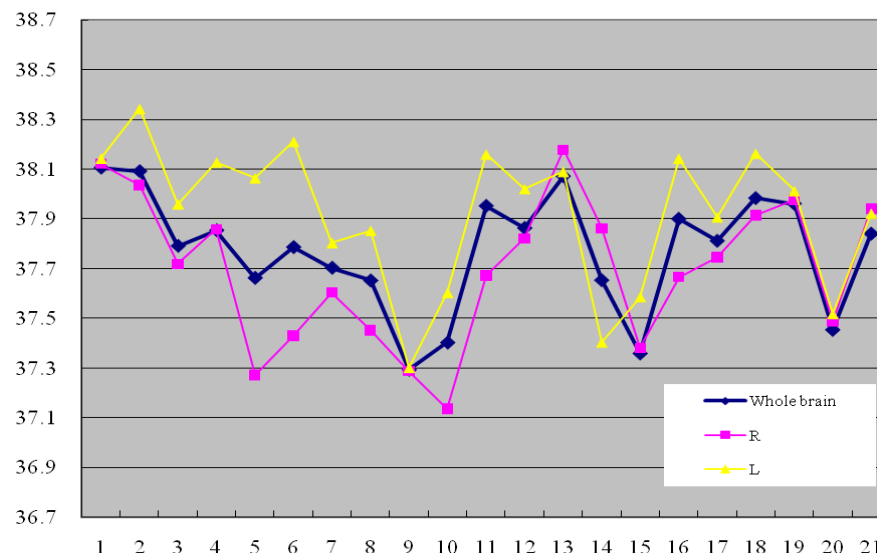


図6．ヒト脳の21日間の温度変化。2次元で得られた温度を脳全体、左側、右側と分けて平均した値である。

この手法は次の図のように3次元へ展開可能であり、異なった断面でも温度画像を取得することができる。

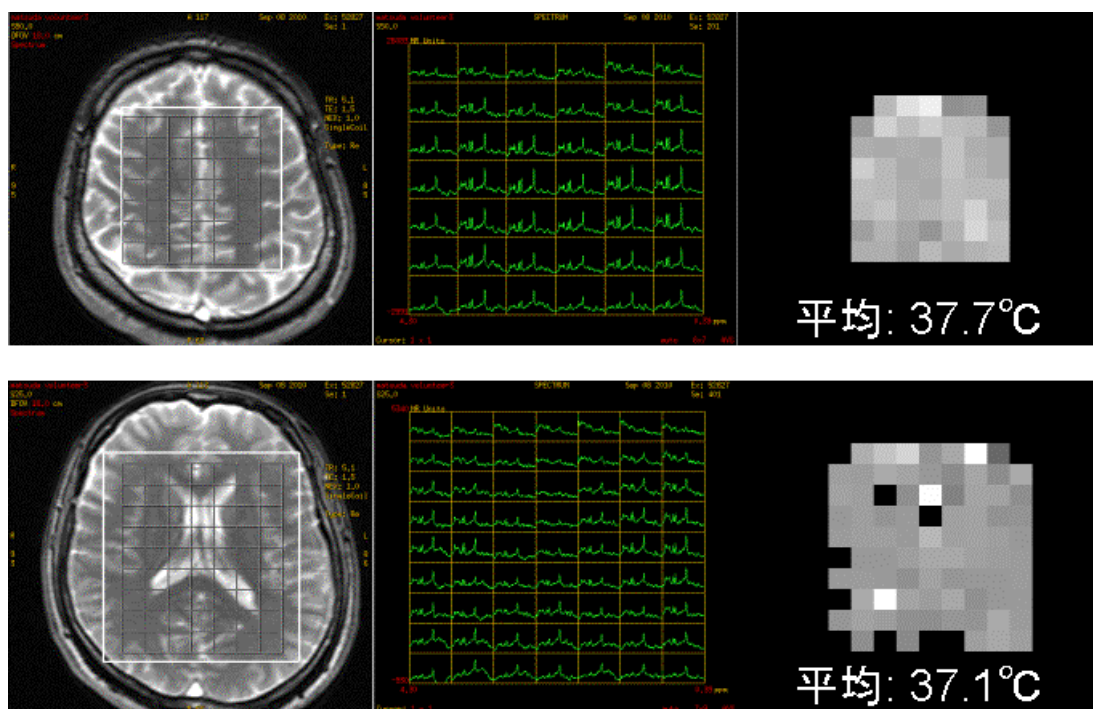


図7. 異なった断面での温度画像。3次元的な温度分布も画像化出来る。

#### b-4) 高速脳温度 map 取得方法の検討

温度変化を高速に、かつ多次元で得るために、温度変化の検出に用いることのできる周波数分解能を持つ spectrum を得ることができる Echo Planar Spectroscopic Imaging を開発した。実施方法は spectrum の位相を補正することで、読み取り傾斜磁場の正と負の両方から得られた raw data を利用し合成をして使えるようにした。そのため通常の CSI で用いている場合と同じ分解能の spectrum を得ることができるようになった。ファントムからの結果を次に示す。

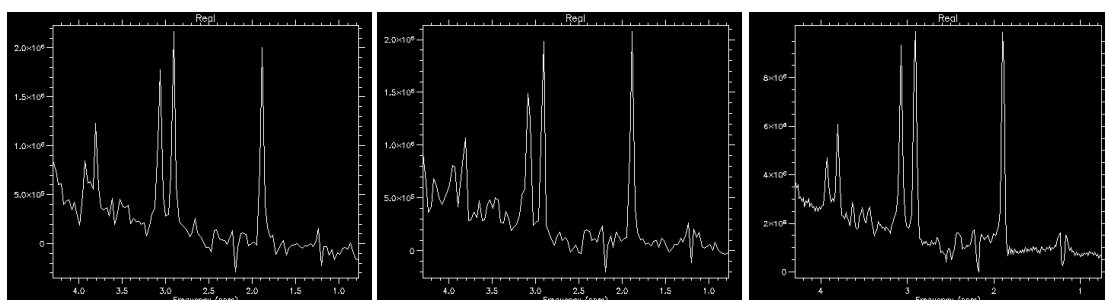


図8. 新規に制作した Echo Planar Spectroscopic Imaging シークエンスにより得られたファントムのスペクトル。左：読み取り傾斜磁場の正の成分から得られたスペクトル。中：読み取り傾斜磁場の負の成分から得られたスペクトル。右：新規手法により得られたスペクトル。

左は読み取り傾斜磁場の正の成分から得られた spectrum であり、中は読み取り傾斜磁場の負の成分から得られた spectrum である。右は本新規手法で処理を施し合成をした spectrum であり周波数分解能が向上していることが確認できた。

本手法により 16×16 のマトリクスサイズで繰り返し 1 秒の撮影をおこなうことで、約 35 秒で 1 断面の温度画像を作成できるようになった。

## （２）研究成果の今後期待される効果

2-a) 装置の安定化とコイルの高性能化により、ヒト脳では、6 秒毎でも温度測定 of 標準偏差を 0.064°C にまで押さえることができてきた。この精度は今までには達成できていないと思われる。吉岡グループ・小笠原グループでの活用により、脳内温度が様々な活用できる可能性も示され、数カ所の大学や企業との共同研究へと発展している。臨床応用が着実になされてきている。

2-b) 本研究により 2 次元温度画像が高速に収集できるようになったが SNR は収集時間の減少に応じて低下する。そこで開発した Proton CSI による高精度多次元ヒト脳温度 map 取得方法で安静時の高精度なヒト脳温度 map を作成し、その後に負荷を開始し、温度変化の差分 map を本手法で水信号を収集することで得ることで、高速に温度変化を得ることができるようになる。ただし現状の臨床装置では装置側の制約から、これら二つのシーケンスを続けて MRS を収集することができない。これらの組み合わせが現実化すれば、高精度な絶対温度の変化を高速に map として観察できる。この手法により高速にヒト脳内の代謝物質の分布画像を得る方法 (CSI) としても利用可能である。MRS は核医学などとは異なり、完全に生体由来の信号である。高速に得られる手法として利用できるようになると、生理学のプロセスに関わる分子遺伝学的プロセス、シグナル伝達、代謝、および他の細胞内外のコミュニケーションプロセスを画像化し定量するようなモレキュラーイメージングとしても利用できるようになる可能性がある。

新規シーケンスや新規受信コイルシステムは、松田グループのオリジナルである。この技術開発は、産学の協力体制を持つことができたからこそ実現できた。新規シーケンスは、共同研究を開始した他施設の装置にも移植され、温度に関係した研究が始まった。

#### 4. 5 小動物による高度生体機能イメージング技術開発 (大阪大学 大澤グループ)

##### (1) 研究実施内容及び成果

##### (1-1) 小動物での脳温と脳活動の対応

小動物の脳において、脳活動レベルの上昇に伴い実際にどの程度脳局所温度が上昇するのかを調べることは、非侵襲的な MRS による温度計測への基準データを提供するという点において非常に重要である。実施した研究の一つでは、大脳皮質内（味覚野）に細胞の電氣的活動を記録するための微小電極と微小熱電対を張り合わせたプローブを刺入し、局所脳活動と温度の同時計測を行った。脳活動を活性化させるために、舌への味覚刺激および電気刺激を行った。図 1 は電気刺激による神経活動の変化と温度の時間経過を示している。図 2 のとおり、神経活動の増分比 (B/A) は数倍から 10 倍程度であるが、これに正の相関を持つ有意な脳局所温度の上昇が見られた。ただ、局所脳温度上昇はこの刺激下では最大でも 0.1℃ 程度であり、現在の MRS による温度の検出精度に近い。

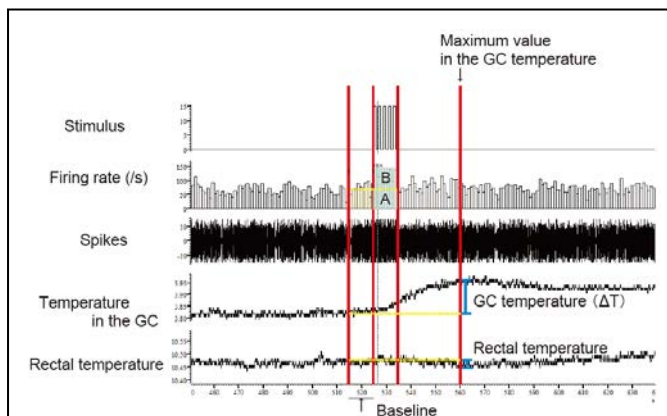


図 1：脳活動と局所脳温度の同時計測結果

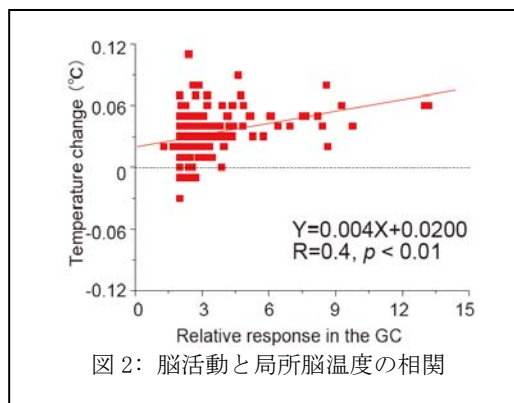


図 2：脳活動と局所脳温度の相関

##### (1-2) 脳活動モデルの構築

イメージングで検出を行おうとする脳活動はミクロに見れば、脳内の個々の細胞の活動の総和が血流や温度変化に反映されたものである。従って、個々の細胞の特性を調べ、脳活動の状況を理論的に正確に予測できるモデルの構築は重要である。この目的のための研究の一環として、視覚野細胞のステレオ立体視に関する細胞特性の計測とモデル構築を行った。

ステレオ立体視に関する情報を処理するためには、細胞は両眼からの入力投射を受ける必要がある。左右の目はヒトでは 10 センチ程度離れた位置から外界を見ているため、左右の網膜に映る物体像に小さな位置ズレが生じる。この位置ズレのことを「両眼視差」と呼び、それを両眼からの 2 枚の画像をもとに計算するためである。このような働きをする神経細胞は脳で最初に網膜からの情報を受け取る領野である一次視覚野で最初に出現する。このような一次視覚野の個々の神経細胞が伝えている 3D ステレオ立体視情報の詳細を、3 次元空間において初めて完全な形でとらえることに成功した。

図 3 は、ネコの一次視覚野にある 1 個の神経細胞が、その視野である 3 次元空間のどの場所から入力を受け取っているかを示す地図、すなわち、3 次元空間における受容野を表す。赤で示す場所に物体がある時に、この細胞は興奮し、青の場所に物体

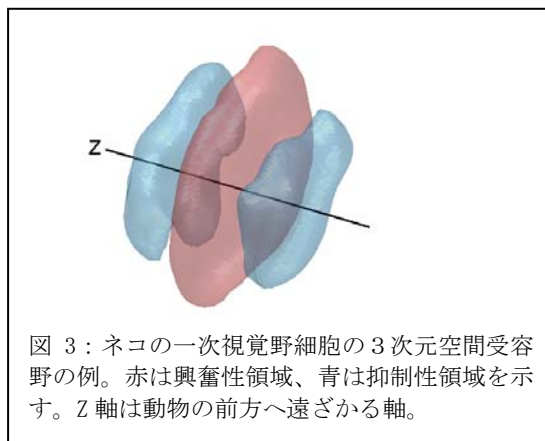


図 3：ネコの一次視覚野細胞の 3 次元空間受容野の例。赤は興奮性領域、青は抑制性領域を示す。Z 軸は動物の前方へ遠ざかる軸。

が位置する時には、逆に抑制を受ける。つまり、物体が動物からある特定の距離にある時にのみ興奮し、それよりも遠方あるいは近くにある時には抑制されることがわかった。また、3次元受容野の内部に複数の視差検出器を持つ細胞も割合にして1/3ほど存在することがわかった。これらの結果から、脳内に存在する3Dステレオ立体視情報の最小単位は、このような1個の細胞が伝える3次元位置である、ということができる。一次視覚野の1個の細胞の視野は、非常に限定されており。そのため、複雑な物体の3次元形状や、複数の物体の3次元的位置関係は、1個の一次視覚野細胞では表現できない。高次視覚野の細胞では、多くの一次視覚野細胞からの信号を統合する事により、複雑な3次元形状が表現されているはずであり、その詳細は今後の研究の課題である。この研究成果は Journal of Neuroscience 誌に掲載された(Sasaki, Tabuchi, Ohzawa, 2010)。

さらに別の研究では、受容野周辺抑制による方位に基づく高次視覚情報の表現に関する研究を行った、従来、受容野周辺抑制は古典的受容野(CRF)の反応を修飾するといった表現がよく用いられてきた。しかし、私たちは、CRFと周辺抑制領域は一体として高次受容野を形成していると考えられるべきで、その全体の機能が視覚刺激に含まれる高次特徴を方位に基づき表現しているという新たな考えを提唱した。振幅変調サイン波刺激を用いたユニークな解析法により、V1細胞のこうした高次受容野の精密計測を初めて可能にした。新計測法により得られた多くのV1細胞の高次受容野データから、これらの細胞集団によりテクスチャーの境界やコントラストの空間変化に関する高次特徴を方位と空間周波数に基づいて表現することが十分可能であることを示した(Tanaka & Ohzawa 2009)。

また、方位交差抑制は多くの初期視覚野細胞が持つ非線形反応の一つである。最適方位からかなり離れた方位の刺激は細胞を興奮させる事はできないが、別の興奮性の刺激に対する反応を減弱させる。この抑圧効果を方位交差抑制と呼ぶ。方位の異なる2つの正弦波刺激を重畳した視覚刺激とコントロール刺激を速い頻度でフラッシュ提示し、得られた反応を逆相関法により様々な時間遅れについて解析した。これにより方位交差抑制のダイナミクスを明らかにした(Kimura & Ohzawa, 2009)。さらに、複雑型細胞の受容野内部構造、特に受容野を構成するサブユニットと受容野全体との関係の詳細はよく分っていなかったが、単一細胞記録によって可能な現在最も完全な記述を新解析法により得た(Sasaki & Ohzawa, 2007)。

### (1-3) 画像特徴抽出技術の開発

当初の研究目標としての成果とは別に、大脳の高次視覚野細胞の特性にヒントを得て、画像特徴の一つである曲率を信頼度高く抽出する手法を開発した。本研究から派生した画像処理技術として、大阪大学を出願人として、2009年に国内特許を出願した。さらに、2010年にはJSTの支援のもと、PCT出願として国際特許の出願を行った(PCT/J P2010/68983)。

従来のエッジ検出を画像抽出に用いる技術では、対象画像の境界線が曖昧、複数の曲線が重なっている、あるいは、対象画像にノイズが多く含まれる場合など、境界線の検出が困難な状況下では、曲線に関する特徴を抽出することができなかった。例えば、文字のかすれ、紙面の劣化等により画像境界が不明瞭な場合、OCR(文字認識)は非常に困難であった。また、生体画像処理や生体認証分野における画像認識においては、対象となる画像は、文字や画面とは異なり、繊細で複雑な構造を持つ生体組織そのものであるため境界線が不明瞭であることがむしろ自然であり、エッジ検出手法での認識は更に困難であった。本発明は、境界線が不明瞭な画像に含まれる特徴を信頼度高く抽出する画像特徴抽出技術の提供およびこの技術を用いた画像認識技術を提供することを目的としている。

画像に明示的に物体の境界線が含まれている必要がないため、線画や文字のような明示的に線で描かれた画像だけではなく、写真や撮影された映像のようなノイズを多く含む境界の曖昧な画像にも機能を損なうことなく適用できるという点において技術的に

従来の手法よりも優れている。従来の手法ではノイズの多く含まれるような画像に対して特徴抽出の途中段階であるエッジ検出精度が悪くなるのに対し、本手法ではノイズ状況下においても精度を保ったまま曲線に関する特徴量を抽出することができている。結果、ノイズ状況下においても最適な曲線を推定することができる。

MRI はデータの大部分は画像であるが、これらの実験データの処理に留まらず、もっと広範な画像処理一般、例えばロボット視覚、製品検査、画像認識等にも応用可能な技術である。

#### (1-4)細胞レベルでの脳機能計測

論文等としては未発表の現在進行中の研究として、MRI による温度測定、高機能ナノプローブ合成、BOLD を反映した脳機能画像の取得を目指し、更に、これら機能画像の裏付けとなる神経活動を、電位変化や光イメージングにより評価を目標とする研究を行っている。将来的にヒトへの応用を考慮すると、MRI および光学イメージングにおいて、脳機能に関連する温度、ナノプローブ、BOLD 等の信号を正しく評価比較するためには、電気刺激よりも視覚等の感覚系を介した自然な刺激に対するこれらの信号の計測と評価が必要である。このため、MRI・光学イメージング計測のため視覚刺激システムにより、NMR/MRI 計測と開頭状態での脳組織からの光学的、電気生理学的脳活動および温度計測実験を、同じ刺激条件において実施し、NMR/MRI 温度計測との対照をはかる実験を継続して行っている。

図4・5に示すように、2光子レーザー顕微鏡による in-vivo カルシウムイメージングにより、マウスの体性感覚野および視覚野の多数の神経細胞からの反応を同時記録することに成功しており、これらの細胞の近傍に温度プローブを挿入し、脳の局所温度と細胞集団の活動の同時記録を行う実験を継続中である。これらのデータの相関解析により、電極による細胞活動では見る事ができなかった、非常に多数の細胞の活動と MRI/MRS による計測されるデータとの詳細な関連が解明できると期待される。

図6には、開発したナノプローブの模式図を示す。

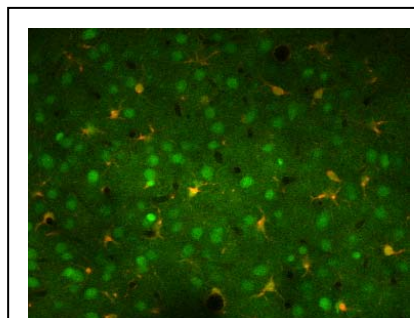


図4: 2光子Caイメージング

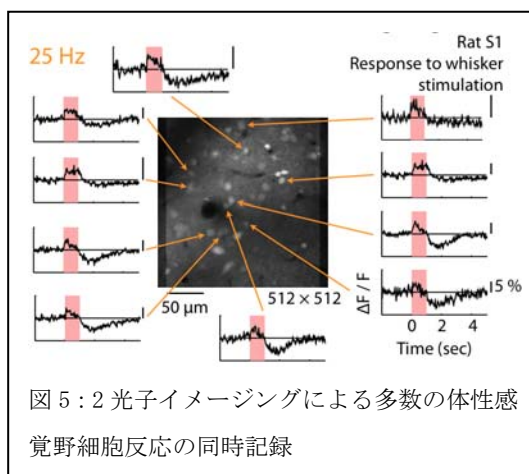


図5: 2光子イメージングによる多数の体性感覚野細胞反応の同時記録

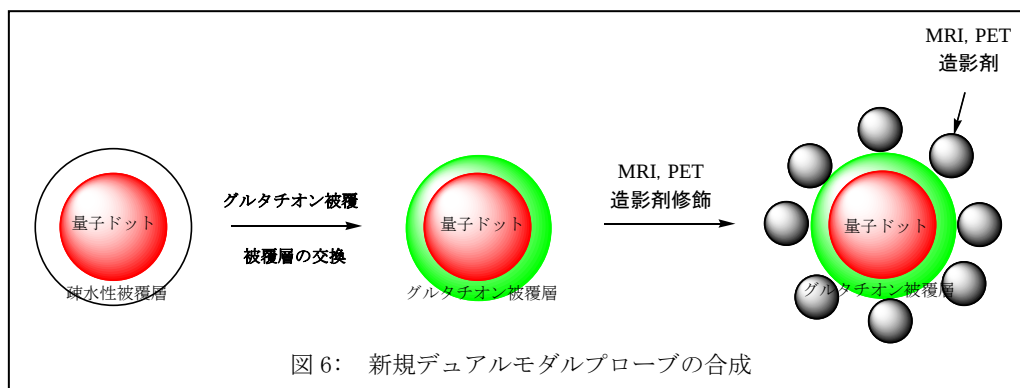
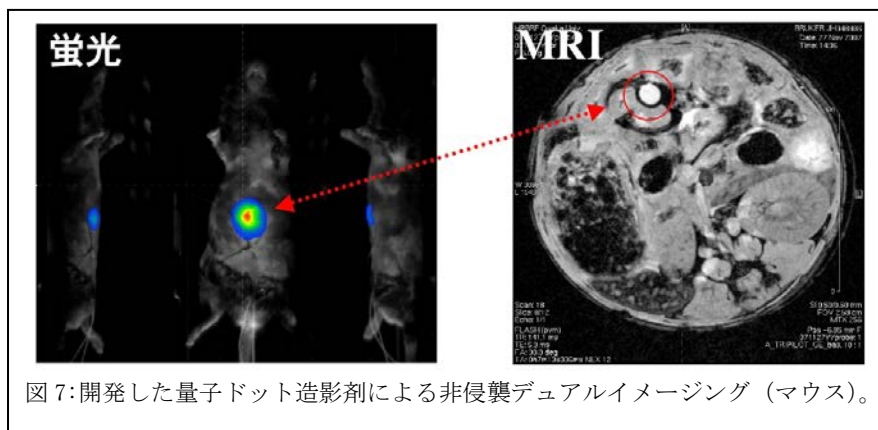


図6: 新規デュアルモダルプローブの合成

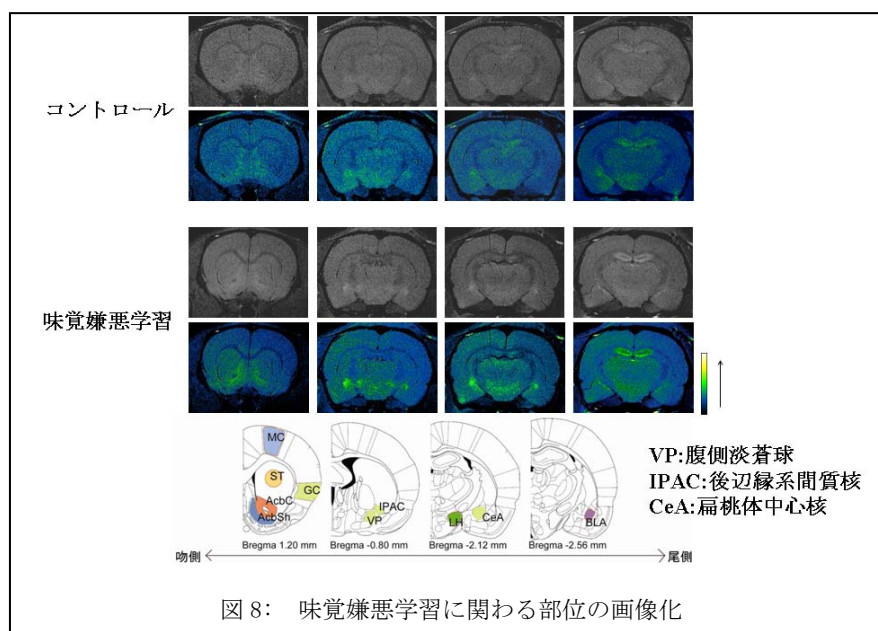
機能の画像化では内因性物質の活用を優先するが、温度や機能を反映させることができる

プローブも合成し活用することとした。生体を個体レベルで非侵襲的にイメージングする方法として、光イメージング、MRI（核磁気共鳴画像法）、PET 等が広く用いられ、画像のコントラストをよくするため、しばしば造影剤が用いられる。しかし、それぞれのイメージング法では、異なる造影剤を使用するため、マルチモーダル（多機能）イメージングは不可能である。脳機能を、光、MRI、PET によりマルチモーダルイメージングすることが可能なら、画像から得られる情報の信頼性は、格段に向上すると考えられる。このような観点から、本研究では、新規蛍光材料である半導体量子ドットを基盤としたマルチモーダルイメージング用造影剤の開発をおこなった。目標とするマルチモーダル造影剤の特性は、1)近赤外領域（700-900nm）で高輝度蛍光特性を有する、2)光、MRI、X 線の同時測定が可能、3)毒性がなく生体親和性が高い、4)大量合成が可能なことであり、最初の合成物に関しては、特許出願した。従来のプローブに比し数十倍の高感度プローブを合成できた。図7のように、マウスを使用したテストでも、良好な近赤外イメージングが可能であったし、MRIでも造影効果がある事を確認した。これを基盤として各種プローブを開発している。



#### (1-5) 長期的な神経活動や情動の定量的な評価

短期的な脳活動と共に、長期的な神経可塑性や学習に関する積算した脳活動情報や、その学習の想起に関わる部位の画像化もできるようになってきた。図8は、味覚嫌悪学習の想起時に活動する部位を特定するために行った実験の結果である。学習グループでは、即座核や腹側淡蒼球などが嫌悪学習の想起時に賦活することを示すことができた。このような手法により、学習、情動に関与する部位の特定と活動の大きさを知ることができると思われる。



#### (2) 研究成果の今後期待される効果

国内および国際特許を出願中の、脳の高次視覚野細胞の特性にヒントを得て、画像

特徴の一つである曲率を信頼度高く抽出する新手法では、従来のエッジ検出を用いた画像特徴抽出・認識技術に対して、認識対象画像に明示的な物体境界線が含まれている必要がないため、線画や文字のような明示的に線で描かれた画像のみならず、写真や撮影された（生体を含む）映像のようなノイズ成分が多く、また、境界の曖昧な画像においても、高い精度で曲線の特徴量を抽出することができ、最適な曲線を推定することが可能となる。

境界線に依存しない、ノイズに強い本画像特徴抽出技術の有効性は高く、「セキュリティ」「医療機器」「生産」「文字認識」等の画像認識技術が必要とされる現場で有用性が高い。また経済的な効果として、画像認識技術は幅広い分野に応用され、今後もさらなる発展が予想され、事実画像処理分野の市場規模は拡大傾向にある。このような市場において、境界線に依存しない特徴抽出技術は有効性が高く、また今後の画像認識技術における精度向上や新規システムの基礎技術となりうるため、画像認識に関連する企業においては広く必要とされることが予想される。また、画像認識の研究を積極的に進めている企業は多く、デジタルカメラ関連企業はもちろん、特徴抽出を必要とする様々な企業が特許の実施に対し大いに興味を持つと予想している。

#### 4. 6 非侵襲脳活動計測技術における自律神経機能の影響の解明と脳活動信号の高精度検出化 (京都大学 精山グループ)

(1) 研究の実施内容および成果

【テーマ1-1】自律神経機能の変化が fMRI/NIRS/MRS 信号に与える影響の分離・定量化

(1) NIRS を中心とした研究を分担

(2) MRI/MRS を中心とした研究を分担

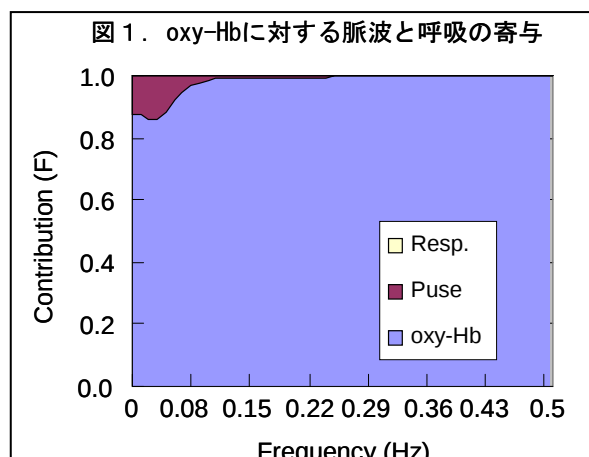
NIRS-fMRI/ NIRS-ECG-Respiration/ MRS-ECG-Respiration/fMRI-ECG-Respiration などのマルチモーダルシステムの構築と同時計測を行い、非侵襲脳活動計測技術

(fMRI/NIRS/MRS) における自律神経機能の影響を定量化し、脳活動信号の高精度検出化を目指した。

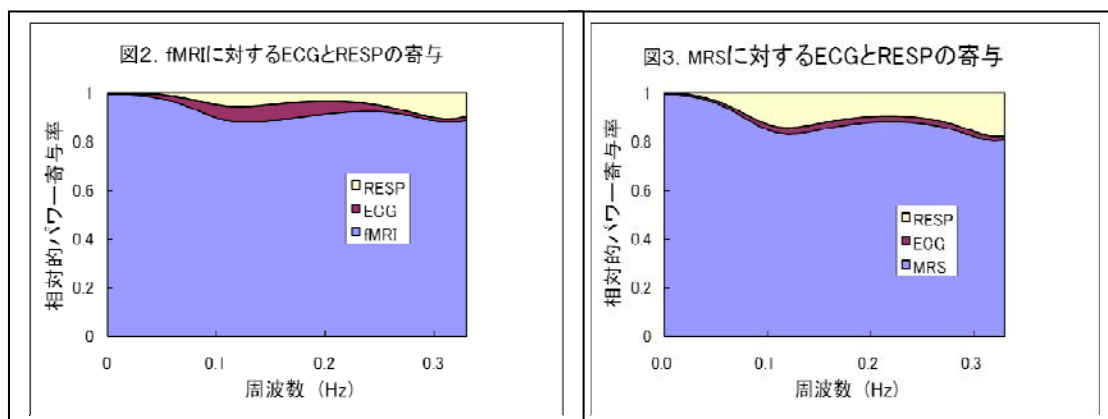
NIRS を中心とした研究では、NIRS をベースとした脳波、呼吸、脈波、皮膚血流のマルチモーダル同時計測システムを実際にヒト脳機能計測（物理刺激：手掌の冷水への曝露、認知タスク：逆さマウス実験）に応用し、関グループの協力により周波数解析に基づく自律神経機能解析ソフト開発を行い、自律神経機能の変化が NIRS 信号に与える影響の定量化に成功した(図1)。本実験の結果により以下のことが判った。

1) 認知課題・生理課題のいずれにおいても背外側前頭前野の NIRS 信号(oxy-Hb の変化) への自律神経機能の影響は、20%未満と見積もられた。

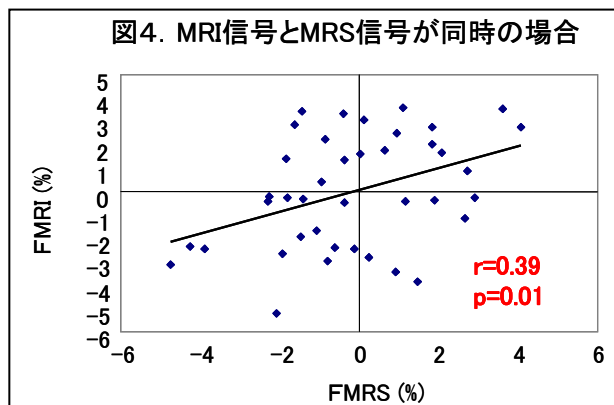
2) fNIRS 信号への寄与は、0.03 Hz の 低周波数成分（交感神経）が高周波数成分（副交感神経）より大きく寄与していた。



次に、吉岡グループや宮内グループの協力を得て、fMRI と呼吸・心電図の同時測定ならびに、MRS と呼吸・心電図の同時計測を行い fMRI (図2) および MRS (図3) の信号変化に与える自律神経機能の影響を調べた。その結果、fMRI (BOLD 信号) への自律神経機能の影響は12%程度で動脈圧反射を反映する血流の影響が、一方、MRS 信号への自律神経機能の影響は16%程度で呼吸（代謝）による影響が強く現れていることが判った。



さらに、これまでに吉岡グループと松田グループが開発してきた MRS による局所的脳内温度変化計測技術（機能的 MRS: fMRS）を脳機能計測（視覚刺激）に応用し、fMRI (BOLD) 法との比較から、fMRS(1 cm<sup>3</sup>) が健常人での脳機能計測にも応用ができることを示すことができた（図4）。この解析では、BOLD 信号と fMRS 信号を前後にずらして相関を求めたが、血流を反映した BOLD 信号と代謝を反映した fMRS 信号はほぼ同時に生じることが推察された。



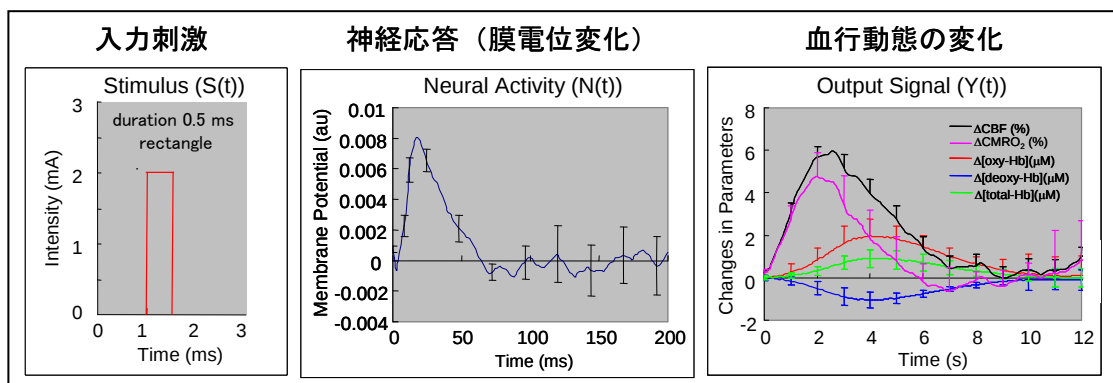
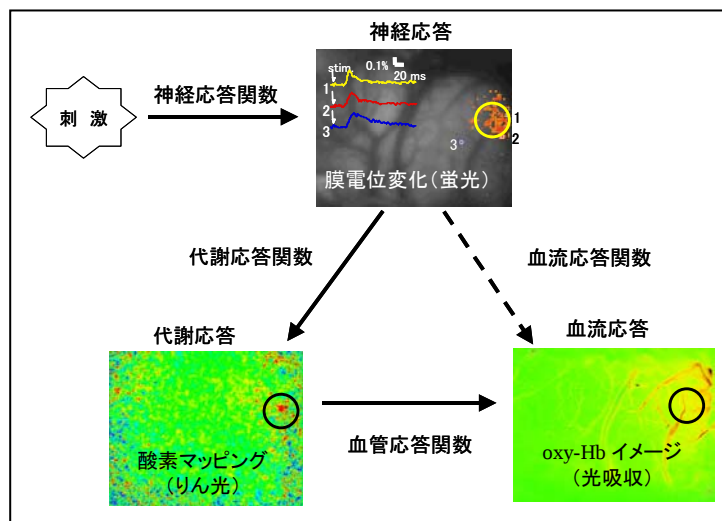
#### 【テーマ1-2】研究成果の今後期待される効果

本研究成果は fMRS の時間および空間分解能に大きく依存することがわかった。本プロジェクトにより fMRS の時間（分のオーダー）および空間分解能（8 cm<sup>3</sup>）は以前のものより数倍高精度（秒のオーダーと、1 cm<sup>3</sup>のオーダー）になったが、さらなる時間および空間分解能の向上と、タスクやマルチモーダル計測時の同期計測システムの実現が課題として残った。このことが実現できれば、fMRS による定量的な脳機能計測法の実現につながると考えられる。

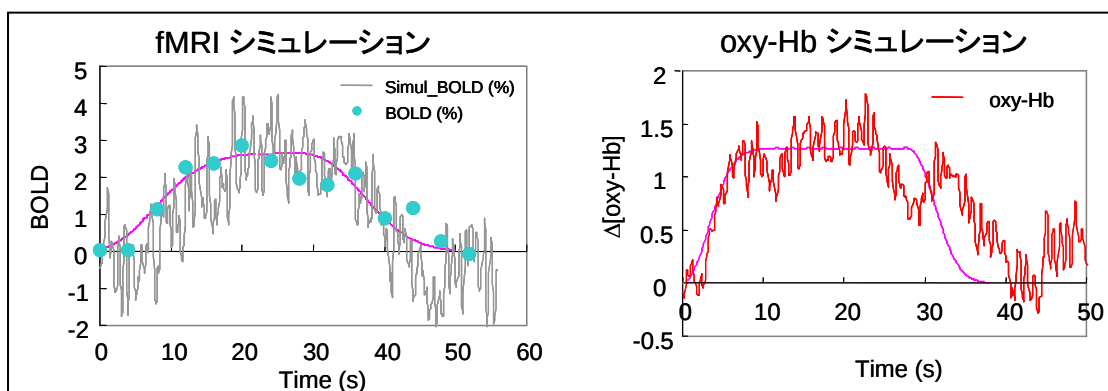
#### 【テーマ2-1】動物モデルによる neurometabolic function, neurovascular function の決定

動物を用いたモデル実験により、神経応答関数、代謝応答関数、血行動態関数を求め、ヒト脳機能計測信号の定量的解析を検討した（右図参照）。

下図には用いた刺激（左）と神経応答（中）および血流変化、酸素消費量の変化、血行動態の変化（右）の一例を示した。この3つの関係を線形モデルを仮定し、神経応答関数、代謝応答関数、血行動態関数を求めることができた。



得られた神経応答関数、代謝応答関数、血行動態関数を用いてヒトの脳賦活検査の結果生じた BOLD-fMRI の信号変化ならびに NIRS 信号変化 (oxy-Hb) をうまく予測することができた (下図ピンクの実線)。

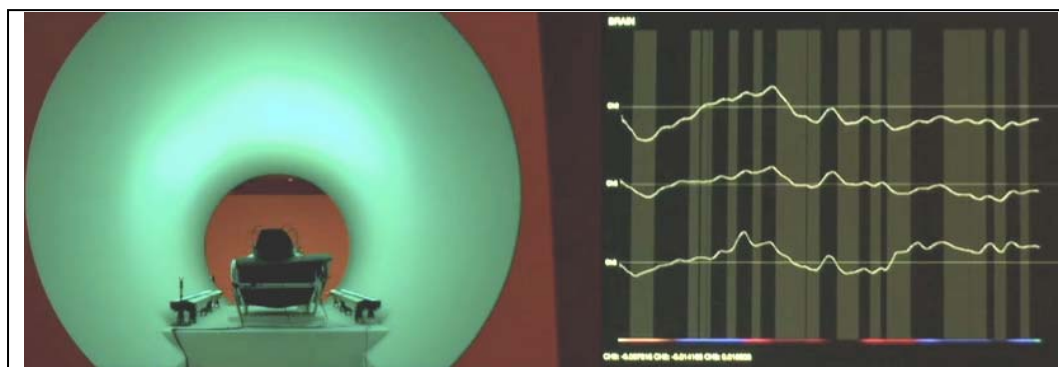


### 【テーマ 2 - 2】研究成果の今後期待される効果

本研究の成果は、適切なモデルを立てることによりこれまで“パラドックス”として扱われてきた BOLD 信号や PET 信号さらには NIRS 信号の不思議な信号変化を予測できることを示している。そのためにはさらに多くの事例による応用と検証を行う必要が残されている。

### 【テーマ 3】研究成果の応用

上記 2 つの研究の成果をもとに、fNIRS を用いたリアルタイムバイオフィードバックシステム技術を開発し、芸術鑑賞時のヒトの情動測定 (ヒトの快・不快感情の変化検出) に成功した。その成果は、平成 22 年 7 月 9 日から 8 月 23 日まで、京都国立近代美術館において展示した。(読売新聞 夕刊 2010 年 7 月 3 日 (土) 13 面)。



#### 4. 7 非侵襲的脳活動計測技術の臨床応用 (岩手医科大学 小笠原グループ)

##### (1)研究実施内容及び成果

非侵襲的脳活動計測技術の臨床応用を目的とした。臨床患者を対象にし、主に高磁場磁気共鳴装置を用いた非侵襲的脳活動評価技術の臨床応用を行う。現在までの評価手段としての、PET、SPECT も併用し、関連を検討する。主な検討項目は次の2つである。

1) 脳腫瘍・脳血管障害患者での高精度多次元脳温測定

2) 脳血行動態と脳内温度分布の相関の評価

温度は代謝・血流・環境に左右されると考えられるが、生理的条件下でも病理的条件下でも部位差が存在するしその変動があると思われるが、非侵襲的な条件下では、いまだ殆ど情報がない。脳外科関連では、血管障害、脳腫瘍など障害部位の脳活動と共に、代謝や血流も健常人とは異なっていると思われ、脳内温度も変化している可能性があるし、これらの情報が、生理機能を解釈する場合にも役立つ。そのため、血管障害、脳腫瘍の患者さんに協力して頂き、脳内温度と代謝や血流との関係を調べ、更に、臨床応用をふまえ、「脳温度による血行力学的脳虚血の診断」や「脳温度による髄膜種の血流量の診断」に結びつける事ができるか否かも検討した。

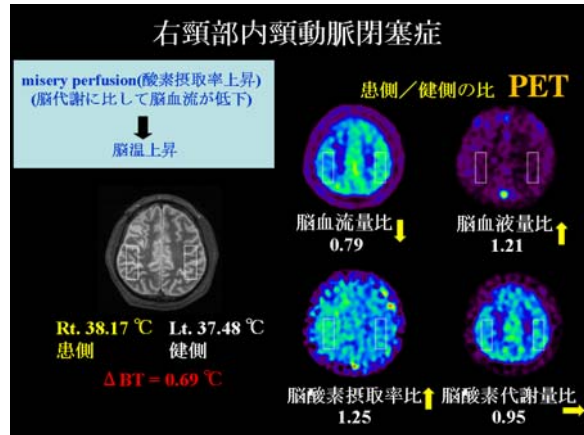


図1. 右内頸動脈閉塞症患者での脳温と脳循環代謝パラメータの例

脳内温度と PET や SPECT で得られる脳循環代謝情報との比較により得られた成果

(a) 高磁場磁気共鳴装置を用いて測定された非侵襲的脳温度の正常対照値を得るために、正常人に対し本法を用いて脳温度測定を行った。正常人の脳温度の左右差の平均-2SD は $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ であった。従って、左右差が  $0.5^{\circ}\text{C}$  以上あった場合に有意な一側半球の脳温度の上昇あるいは低下と定義した。

(b) 一側の内頸動脈あるいは中大脳動脈の症候性狭窄または閉塞性症例 37 例に非侵襲的脳温度測定を行い、同時に Positron emission tomography (PET)を用いて測定した脳循環代謝量と比較した。3T-MRI 上で両側大脳半球に関心領域を設定し、患側・健側の脳温を  $^1\text{H}$  MRS を用いて計測した。次に関心領域を PET 画像上にスーパーインポーズし、CBF、CBV、 $\text{CMRO}_2$ 、OEF を測定し、それぞれの患側/健側比を算出した。温度は、患側-健側としての差分を指標として比較した。脳温の患側-健側の値は CBF 患側/健側比と相関がなかったが、 $\text{CMRO}_2$  患側/健側比と直線性の正の相関を示し、また、その 2 乗は CBV および OEF 患側/健側比と正の相関を示した。すなわち、脳温の患側-健側の値が負の場合には、 $\text{CMRO}_2$  比の低下、正の場合には CBV および OEF 比の上昇を示しており、一側性脳主幹動脈閉塞性病変による慢性脳虚血を持つ患者では PET 上脳酸素代謝量が正常で脳酸素摂取率

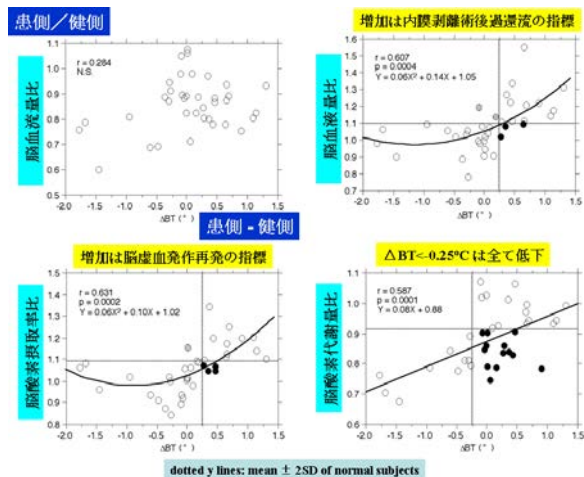


図2. 一側性脳主幹動脈閉塞症患者での脳温と脳循環代謝パラメータの比較

が上昇している時のみ患側大脳半球の脳温度は有意に上昇していた。脳酸素代謝量が低下している場合には他の脳循環代謝量に関係なく患側大脳半球の脳温度は有意に低下していた。慢性脳虚血症例において、 $^1\text{H-MRS}$  により非侵襲的に測定された脳温を用いて、OEF、CBV の上昇と  $\text{CMRO}_2$  の低下が推測可能である。(Stroke, 2009)。

(c) 次に、頸部頸動脈狭窄症による脳梗塞が起こるのを予防することが認められている外科治療である内膜剥離術に応用した。すなわち、この術後合併症である過灌流（脳血流の過剰：脳内出血を起こしたり、認知症をおこしたりする）は misery perfusion で起こることが既に知られており、MRS による脳温度測定がこの合併症の予知に用いることができるかどうか検討した。結果として、手術側大脳半球の脳温度が術前に異常に高くなっている時、術後過灌流が起こることが示された(Radiology, 2010)。

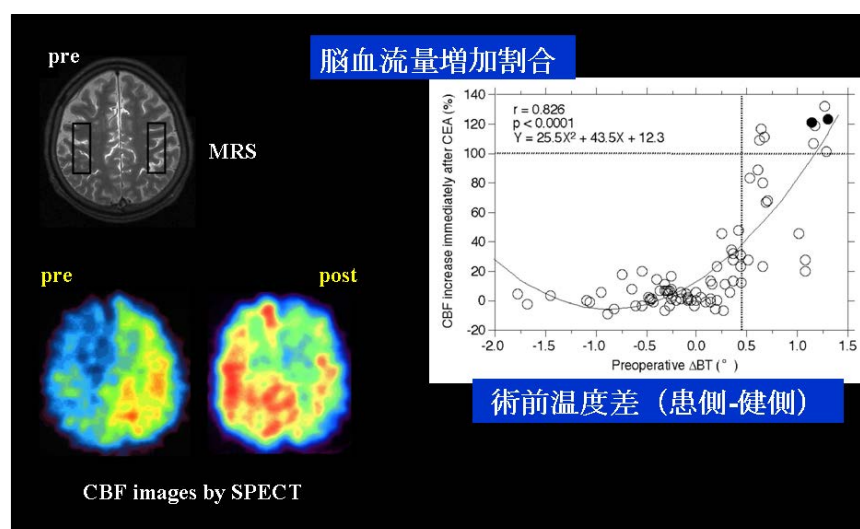


図3．一側性脳主幹動脈閉塞症患者での術前脳温と術前術後の脳血流の相関。術前に患側の温度が高い場合には、術後過灌流の危険性がある事が分かる。脳温は、術後過灌流の予知にも使えることが分かった。

## (2)研究成果の今後期待される効果

内頸動脈や中大脳動脈などの脳主幹動脈の慢性狭窄閉塞性病変は、脳虚血症状の出現・再発をきたしやすい。この疾患に対し「脳虚血症状の出現あるいは再発の予知、また、その予防のための外科治療の適応決定あるいは周術期合併症の予知」を目的として脳循環代謝測定が行われている。脳循環代謝測定法はアセタゾラミド等の薬物負荷あるいはヨード・ガドリニウム性の造影剤投与を必須とするし、また、あまり多くは設置されていないPETやSPECTが必要である。さらなる問題は、重篤な副作用を伴う場合があることである。脳温測定は、比較的多く設置されているMR装置を用いることができ、造影剤は必要ない。私たちが行ったように、MRIで得られる脳温の情報を使えば、脳循環代謝や術後過灌流を予知することが可能であり、薬物・造影剤を使用しない非侵襲の新たな評価方法を提案できたと考えている。

現状でのMRIでの脳温測定でも、スクリーニングに用いることができる。すなわち、大部分の患者さんが、現状では危険を冒して測定している脳循環代謝測定を回避できるのであり、大きな成果である。

#### 4. 8 次世代無侵襲・定量的脳機能イメージングへ向けて

非侵襲脳機能計測法としての fMRI は、最も優れた空間解像度を有し、脳の表面・深部を問わず活動部位を同定・計測できる。しかし従来法では、定量化や脳の状態（レベル）決定に難点があった。私たちの研究により、温度の活用による定量化や新たな脳内ネットワークの解析法の導入による脳のレベルの評価に近づいてきたと思われる。

##### 4.8.1 温度から見た脳活動の定量化

吉岡・松田グループらは、持続的な下肢の運動負荷により、血流が一定になった状態で、ほぼ一定した脳内温度上昇があることを示した。この場合、下肢のみの屈伸運動であるが、頭部の動きを押さえるため、ほぼ全身の骨格筋を緊張させており、負荷としてやや大きい可能性があるが、流入すると思われる深部温度の変動に比較しても  $0.01^{\circ}\text{C}/\text{min}$  と明らかな上昇として捉えることができた。関グループと大澤グループでは、動物実験での侵襲的な測定ではあるが、脳活動と脳温ならびに脳血流を同時に計測し、温度変化は最大で  $0.1^{\circ}\text{C}$  程度、血流は 3~5% 程度の変動であることを示した。脳活動による熱産生の増加分は、(1) 血流変化分による項、(2) 温度変化分による項、(3) 血流変化分と温度変化分の積の項の足し併せて評価できるが、(3) は血流変化と温度上昇が大きくはないことより、今回の場合には省けると考えられる。(1) と (2) を併せて評価し、脳活動の定量化を試みた。ヒトでも局所的な血流変動が大きいとして、5% レベルとすれば、血流で余分に運び去られる熱は  $0.01\text{cal}/\text{g}/\text{min}$  程度となり、運動負荷での温度上昇を加味すれば、約  $0.02\text{cal}/\text{g}/\text{min}$  の熱産生となる。これは、測定領域の安静時の平均的なエネルギー消費量の約 10% 程度に相当する。温度上昇分布画像をまだ作り得ていないが、脳全体に当てはまるとすれば 2W であるが、温度上昇領域が 15mL レベルとして考えた場合は、 $0.02\text{W}$  となり、安静時に脳全体が消費しているエネルギーの 1/1000 である。局所的には 10% 程度の変動であるが、脳全体から考えると非常に少ない。非侵襲的な血流と温度との同時測定は実現できていないが、同条件で平行に情報を得ることでより精度を上げることができると考えられる。血流変化を 5% 程度と仮定し脳活動量を求めたが、温度から徐々に脳活動の数値化ができるようになってきたと思われる。このような外的な負荷量がそのまま脳活動量に対応するとは考えられないが、掌握運動では、更に小さく、 $5\text{mW}$  という値が得られた。外的な負荷のない条件下、例えば、何らかの思索負荷等での比較も行う必要がある。また、麻酔薬による脳活動低下時の脳内温度低下も見えてきていると思われ、負荷や麻酔薬の深さによる脳温計測で定量化の検証ができると思われる。絶対値での温度や温度変化と宮内グループで開発してきた解析と併せた評価もまだ途上である。脳波で見た脳の状態との対応、そして、脳内ネットワークとの対応をさせ検討する必要がある。3 次元的な温度の画像化も必要であり、現在、40 秒で 1 断面の撮像が可能となっており、この高精度化により、より詳細に評価できるとと思われる。

##### 4.8.2 MRI 時系列データの詳細な解析による脳活動レベルの決定

fMRI は非侵襲脳機能計測法としては最も優れた空間解像度を有し、脳の表面・深部を問わず活動部位を同定できる計測法である。さらに MRI 信号そのものには、多くの生理的な情報が加味されていると思われるが、MRI 信号だけでは評価できず、現状では、既存の生理学的指標（脳波など）と対応させる事が必須であった。本研究で開発した fMRI-脳波同時計測システムでは、脳波の同時計測のみならず、心電図・呼吸の他、眼球運動、体動など MRI 信号を変動させる可能性のある因子を全て計測できるようになり、脳波で評価できる脳の状態と MRI 信号を関連づけることができるようにした。さらに、揺らぎとして含まれてくる自律神経の寄与も評価できるようになった。中脳・脳幹部は微小な神経核が多く、また呼吸・心拍に伴う動きも大きいため fMRI での評価は今までは困難であったが、自律神経系の寄与を明確にすることで、中脳・脳幹部の活動までも安定して記録できるようになった。fMRI での脳活動原点や脳のレベルを確定するため、覚醒レベル・睡眠レベルの変動に伴う自発性脳活動ネットワークの変化の解析を行い、脳の状態に対応した特定のネットワークがあることを明らかにした。さらに新規のネットワーク解析法の導入により、覚醒

→入眠に伴う自発性脳活動ネットワークの変化を定量的に計測することが可能となった。自発性脳活動に対する自律神経系の影響をも評価できるようになった。これらは、従来の刺激やタスクを用いた脳活動評価では不可能な事であった。

#### 4.8.3 造影剤を用いての動物での脳活動の定量化

大沢グループでは、造影剤を用いて神経活動を画像化することも行った。今回用いた造影剤は **Mn** であり、速い脳活動の評価ではなく、やや長期的に見た脳活動の評価になる。関連活動部位および活動の大きさが反映され、画像解析により、強さも評価できると思われた。また、現在の **fMRI** を始め、殆どが脳皮質、すなわち神経細胞体近くの反応をみているが、**Mn** の移動をみることで、神経軸索（投射方向、ネットワーク）を画像化できた。軸索内の存在量は活動量に対応すると思われ、軸索の活動度の定量化に繋がると思われる。この実験では、学習・嫌悪を対象にしており、やや長期的な脳機能や情動に関わる部位の特定と活動度の評価に使えらると思われた。

## § 5 成果発表等

(1) 原著論文発表 (国内(和文)誌 4件、国際(欧文)誌 40件)

欧文

1. Misaki M, Miyauchi S: Application of artificial neural network to fMRI regression analysis. *NeuroImage* 2006; 29(2): 396-408.
2. Satoh T, Yoshioka Y: Contribution of reduced and oxidized glutathione to signals detected by magnetic resonance spectroscopy as indicators of local brain redox state. *Neurosci Res* 2006; 55: 34-39.
3. Ooi Y, Satomura Y, Seki J, et al.: Optical coherence tomography revealed in vivo cortical plasticity of adult mice in response to peripheral neuropathic pain. *Neurosci Lett* 2006; 397 (1-2): 35-39.
4. Kobashi S, Yahata Y, Kan S, Misaki M, Kondo K, Miyauchi S, Hata Y: Neural Network Based Eye Position Estimation from Infrared Video during Sleeping. Joint 3rd International Conference on Soft Computing and Intelligent Systems and 7th w s International Symposium on Advanced Intelligent System (SCIS & ISIS 2006) 2006: 2011-2016.
5. Yahata Y, Kobashi S, Kan S, Misaki M, Kondo K, Miyauchi S, Hata Y: Neural Network Based Eye Position Estimation from Infrared Video during Sleeping. *Proceedings of the 3rd International Conference on Soft Computing and Intelligent Systems* 2006.
6. Seki J, Satomura Y, Ooi Y, Yanagida T, Seiyama A: Velocity profiles in the cerebral microvessels measured by optical coherence tomography. *Clin Hemorheol Microcirc* 2006; 34: 233-239.
7. Sase I, Takatsuki A, Seki J, Yanagida T, Seiyama A: Noncontact backscatter-mode near-infrared time-resolved imaging system: preliminary study for functional brain mapping. *J Biomed Opt* 2006; 11: 054006 (1-7).
8. Kawane K, Ohtani M, Miwa K, Kizawa T, Kanbara Y, Yoshioka Y, Yoshikawa H, Nagata S: Chronic polyarthritis caused by mammalian DNA that escapes from degradation in macrophages. *Nature* 2006; 443: 998-1002.
9. Kobashi S, Yahata Y, Kan S, Misaki M, Kondo K, Miyauchi S, Hata Y: Fully automated detection of eye movement on sleep based on neural network modeling. *The 2<sup>nd</sup> International Symposium on Computational Intelligence and Industrial Applications* 2007: 328-333.
10. Li JY, Ueda H, Seiyama A, Seki J, Konaka K, Yanagida T, Sakoda S, Yanagihara T: Ischemic vasoconstriction and tissue energy metabolism during global cerebral ischemia in Gerbils. *J Neurotrauma* 2007; 24: 547-558.
11. Yahata Y, Kobashi S, Kan S, Misaki M, Kondo K, Miyauchi S, Hata Y: Training Artificial Neural Network using MR images for Visual Axes Estimation during Sleep. *IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering-CME2007*, 2007.
12. Yahata Y, Kobashi S, Kan S, Misaki M, Kondo K, Miyauchi S, Hata Y: Estimation of Visual Axis during Sleep by Analyzing Infrared Video using Artificial Neural Network. *IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering-CME2007*, 2007.
13. Sasaki K, Ohzawa I: Internal spatial organization of receptive fields of complex cells in the early visual cortex. *J Neurophysiol* 2007; 98: 1194-1212.
14. Tajima G, Shiozaki T, Seiyama A, Mohri T, Kajino K, Yoshiya K, Nakae H, Tasaki O, Ogura H, Kuwagata Y, Tanaka H, Shimazu T, Sugimoto H: Mismatch recovery of regional cerebral blood flow and brain temperature during reperfusion after the prolonged brain ischemia in gerbils. *J Trauma* 2007; 62(1): 36-43, discussion 43.
15. Seiyama A: Dissociation of Stimulus-Induced Responses in Regional Cerebral Blood Flow and Blood Volume in the Visual Cortex of Humans. *Health Science* 2007; 4: 7-18.
16. Kohno S, Miyai I, Seiyama A, Oda I, Ishikawa A, Tsuneishi S, Amita T, Shimizu K: Removal of the skin blood flow artifact in functional near-infrared spectroscopic imaging data through independent component analysis. *J Biomed Opt* 2007; 12: 062111(1-9).
17. Kobashi S, Yahata Y, Kan S, Misaki M, Koike T, Kondo K, Miyauchi S, Hata Y: Eye Position Estimation During Sleep Using Infrared Video in Functional MRI. *Journal of Advanced Computational Intelligence and Intelligent* 2007; 12(1): 32-40.
18. Horiguchi H, Nakadomari S, Furuta A, Asakawa K, Masuda Y, Kitahara K, Kan S, Misaki M, Miyauchi S: Funtional distribution in area V1 revealed by spatially uniform stimuli.

Neuro-Ophthalmology 2007; 31(5-6): 179-185.

19. Kan S, Misaki M, Koike T, Miyauchi S: Different modulation of medial superior temporal activity across saccades: a functional magnetic resonance imaging study. *NeuroReport* 2008; 19(2): 133-137.

20. Kobashi S, Yahata Y, Kan S, Misaki M, Koike T, Kondo K, Miyauchi S, Hata Y: Eye Position Estimation During Sleep Using Infrared Video in Functional MRI. *Journal of Advanced Computational Intelligence and Intelligent* 2008; 12(1): 32-40.

21. Jin T, Yoshioka Y, Komai Y, Seki J, Seiyama A: Gd<sup>3+</sup>-Functionalized Near-Infrared Quantum Dots for In Vivo Dualmodal (Fluorescence/Magnetic Resonance) Imaging. *Chem Comm* 2008; 5764-5766.

22. Jin T, Fujii F, Komai Y, Seki J, Yoshioka Y: Preparation and characterization of highly fluorescent, glutathione-coated near infrared quantum dots for in vivo fluorescence imaging. *Int J Mol Sci* 2009; 9: 2044-2061.

23. Miyauchi S, Misaki M, Kan S, Fukunaga T, Koike T: Human brain activity time-locked to rapid eye movements during REM sleep. *Exp Brain Res* 2009; 192(4): 657-667.

24. Tanaka H, Ohzawa I: Surround suppression of V1 neurons mediates orientation-based representation of high-order visual features. *J Neurophysiol* 2009; 101: 1444-1462, 2009.

25. Kimura R, Ohzawa I: Time course of cross-orientation suppression in the early visual cortex. *J Neurophysiol* 2009; 101: 1463-1479.

26. Furuta A, Nakadomari S, Misaki M, Miyauchi S, Iida T: Objective perimetry using functional magnetic resonance imaging in patients with visual field loss. *Experimental Neurology* 2009; 217(2): 401-406.

27. Kohno S, Sawamoto N, Urayama S, Aso T, Aso K, Seiyama A, Fukuyama H, Le Bihan D: Water-diffusion slowdown in the human visual cortex on visual stimulation precedes vascular responses. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009; 29: 1197-1207.

28. Ishigaki D, Ogasawara K, Yoshioka Y, Chida K, Sasaki M, Fujiwara S, Aso K, Kobayashi M, Yoshida K, Terasaki K, Inoue T, Ogawa A: Brain Temperature Measured Using Proton MR Spectroscopy Detects Cerebral Hemodynamic Impairment in Patients With Unilateral Chronic Major Cerebral Artery Steno-Occlusive Disease: Comparison With Positron Emission Tomography. *Stroke* 2009; 40: 3012-3016.

29. Kinoshita M, Yoshioka Y, Okita Y, Hashimoto N, Yoshimine T: MR molecular imaging of HER-2 in a murine tumor xenograft by SPIO labeling of anti-HER-2 Affibody. *Contrast Media Mol Imaging* 2010; 5: 18-22.

30. Inui-Yamamoto C, Yoshioka Y, Inui T, Sasaki K, Ooi Y, Ueda K, Seiyama A, Ohzawa I: The brain mapping of the retrieval of conditioned taste aversion memory using manganese-enhanced magnetic resonance imaging in rats. *Neuroscience* 2010; 167(2): 199-204.

31. Murakami T, Ogasawara K, Yoshioka Y, Ishigaki D, Sasaki M, Kudo K, Aso K, Nishimoto H, Kobayashi M, Yoshida K, Ogawa A: Brain Temperature Measured by Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Predicts Cerebral Hyperperfusion after Carotid Endarterectomy. *Radiology* 2010; 256: 924-931.

32. Sasaki KS, Tabuchi Y, Ohzawa I: Complex cells in the cat striate cortex have multiple disparity detectors in the three-dimensional binocular receptive fields. *J Neurosci* 2010; 30(41): 13826-13837.

33. Takahama S, Miyauchi S, Saiki J: Neural basis for dynamic updating of object representation in visual working memory. *NeuroImage* 2010; 49(4): 3394-3403.

34. Masuda Y, Horiguchi H, Dumoulin SO, Furuta A, Miyauchi S, Nakadomari S, Wandell BA: Task-dependent V1 responses in human retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(10): 5356-5364.

35. Liu G, Oshio K, Ogawa S, Murata T: Correction of Shearing Distortions in Echo-Planar Imaging. *IEEE Trans. Magnetics* 2010; 24(7): 2628-2634.

36. Seiyama A, Sasaki Y, Takatsuki A, Seki J: Effects of autonomic nervous system on functional neuroimaging: analyses based on the vector autoregressive model. *Adv Exp Med Biol*: in press.

37. Noguchi K, Matsumoto N, Shiozaki T, Tasaki O, Ogura H, Kuwagata Y, Sugimoto H, Seiyama A: Effects of Timing and Duration of Hypothermia on Survival in an Experimental Gerbil Model of Global Ischemia. *Resuscitation*: in press.

38. Inui T, Inui-Yamamoto C, Yoshioka Y, Ohzawa I, Shimura T: Activation of projective neurons from the nucleus accumbens to ventral pallidum by a learned aversive taste stimulus in rats: a manganese-enhanced MRI study. *Neuroscience* 2011; 177: 66-73.
39. Koike T, Kan S, Misaki M, Miyauchi S: Connectivity Pattern Changes in Default-Mode Network with Deep Non-REM and REM Sleep. *Neuroscience Research* 2011; 69: 322-330.
40. Uematsu H, Shibata H, Miyauchi S, Mashimo T: Brain imaging of mechanically induced muscle versus cutaneous pain. *Neuroscience Research* (in press).

和文

1. 乾千珠子, 吉岡芳親, 佐々木耕太, 大井康浩, 精山明敏, 大澤五住: マンガン増強 MR 画像法による味覚嫌悪学の脳内神経機構の検討. *日本味と匂学会誌* 2008; 15: 329-332.
2. 乾千珠子, 乾頭, 吉岡芳親, 志村剛, 大澤五住: 味覚嫌悪学習の想起によって活性化する側坐核の遠心性投射路の可視化: マンガン造影 MRI 法を用いて. *日本味と匂学会誌* 2009; 16: 355-358.
3. 寒重之, 小池耕彦, 三崎将也, 宮内哲: 自発性K複合に伴う fMRI 信号変化と心拍変動との関係 -EEG/fMRI 同時計測を用いた検討-. *臨床神経生理学* 2009; 36(6): 423-431.
4. 石垣大哉, 吉岡芳親: proton magnetic resonance spectroscopy を用いた非侵襲的脳温測定による脳循環代謝状態の評価: PET との比較. *岩手医学雑誌* 2009; 61: 103-110

## (2) その他の著作物 (総説、書籍など)

### ① 総説

1. 宮内哲, 三崎将也, 寒重之, 阿部高志, 小池耕彦, 岩田一樹, 高濱祥子: 夢を見ている脳を見る 脳波-fMRI 同時計測システムの開発. *NICT NEWS* 2006.9.1.
2. Seki J: Optical coherence tomography: a novel technique for tissue microcirculation studies. *Asian Biomed.* 2007; 1 (2): 129-138.
3. 宮内哲, 三崎将也, 寒重之, 小池耕彦, 岩田一樹, 高濱祥子: 寝ている間の脳活動を見る fMRI-脳波同時計測システムの開発と睡眠中の脳活動計測. *Biophilia* 2007; 2(4): 20-25.
4. 宮内哲, 三崎将也, 寒重之, 小池耕彦, 岩田一樹, 高濱祥子: fMRI-EEG の同時計測と睡眠研究. *認知神経科学* 2007; 9 (1): 49-55.
5. 精山明敏, 大井康弘, 関淳二: 血行動態を反映した脳活動計測法 (fNIRS and fMRI) の神経生理学的背景. *認知神経科学* 2007; 9(1): 19-23.
6. 宮内哲: 寝ている間に脳で何が起きている? 独立行政法人 科学技術振興機構 *Science Window* 2008; 12(12): 10-11.
7. 山本千珠子, 山本隆: 味覚とストレス. *ユニバーサルデザイン* 25: 76-79, 2008.
8. 精山明敏, 遠崎大樹, 熊谷悠香, 関淳二: マルチモダル計測によるヒト脳機能の解明. *信学技報* 2008; MI2008-41: 33-36.
9. 関淳二, 駒井豊, 大井康浩, 中楯浩康, 精山明敏: 赤外温度計測による脳活動の可視化. *信学技報* 2008; 108 (209): 37-40.
10. 精山明敏, 福田耕治: MRI・fMRI の測定原理. *日本機械学会誌* 2008; 111(1080): 900-903.
11. 吉岡芳親: 磁気共鳴信号の多様性と MRS で探る生体情報. *全国歯科大学・歯学部付属病院診療放射線技師連絡協議会会誌* 2008; 19: 19-23.
12. 吉岡芳親: 非侵襲的深部温度計測 -ヒトの脳の生理的な温度分布やその変化が分かるようになってきた-. *Bio Industry* 2009; 26: 56-64.
13. 宮内哲, 小池耕彦, 寒重之, 三崎将也: 機能的磁気共鳴画像 -最近の動向-. *細胞 (The CELL)* 2009; 4(4): 4-7.
14. 宮内哲, 岡友子: 浮かび上がる脳の陰の活動. ("The Brain's Dark Energy", Raichle ME, *Scientific American*, 2010 March の翻訳と解説), *日経サイエンス* 2010; 40(6): 34-41.
15. 小池耕彦, 寒重之, 三崎将也, 宮内哲: 自発性脳活動が示す脳部位間の機能的結合. *Clinical Neuroscience* 2010/9; 10(10): 1187-1190.
16. 寒重之, 小池耕彦, 三崎将也, 宮内哲: fMRI を用いた睡眠中の自発性および誘発性脳活

動の検討. 睡眠医療 2010/12; 4(4): 71-75.

## ② 書籍

1. 宮内哲, 三崎将也: 非侵襲脳機能計測と感覚知覚研究. 「新編 感覚・知覚心理学ハンドブック Part2 第I部 総論 7」, 誠信書房 2007: 151-170.
2. 宮内哲, 三崎将也: 非侵襲脳機能計測. 「キーワードコレクション 心理学フロンティア (子安増生, 二宮克美編)」, 新曜社 2008: 54-57.
3. 宮内哲, 小川景子: 夢見. 「キーワードコレクション 心理学フロンティア (子安増生, 二宮克美編)」, 新曜社 2008: 47-50.
4. 宮内哲, 三崎将也, 寒重之, 阿部高志: fMRI による睡眠研究. 「睡眠学」, 朝倉書店 2009: 304-308.
5. 宮内哲: 睡眠と学習・記憶. 「よくわかる認知科学 (乾敏郎, 川口潤, 吉川左紀子編)」, ミネルヴァ書房 2009.
6. 吉岡芳親: 体温測定・体温計. 「からだと温度の辞典 (彼末一之監修)」, 朝倉書店 2010.

## (3) 国際学会発表及び主要な国内学会発表

### ① 招待講演 (国内会議 26件、国際会議 5件)

1. 吉岡芳親 (岩手医大): 磁気共鳴(MR)信号を利用した生体深部温度測定. 第44回日本生気象学会大会, 出雲, 2005/10.
2. 宮内哲 (NICT): 夢を見ている脳を見る. 神奈川大学人間科学部設置記念シンポジウム, 横浜, 2005/12.
3. 宮内哲 (NICT): Seeing a Dreaming Brain –Brain Activation that accompanies rapid eye movements during REM sleep. Multi-Institutional International Symposium on “命”, 札幌, 2005/12.
4. 宮内哲 (NICT): 脳波と機能的 MRI の同時計測. 九州大学医学部高次脳機能障害セミナー, 博多, 2006/1.
5. 吉岡芳親 (岩手医大): MRS による深部温度測定: 脳機能計測への期待. 第4回次世代fMRI研究会, 東京, 2006/5/26.
6. Miyauchi S (NICT), Misaki M (NICT), Kan S (NICT), Abe T (NICT): Seeing a Dreaming Brain: Brain activation accompanying rapid eye movements during REM sleep. Seminar of La Timone Hospital, Marseille, France, 2006/6/19.
7. Misaki M (NICT), Miyauchi S (NICT): Systematical misbisect to lesser value in number bisection task for normal subjects and effects of reversing prism adaptation. Lecture in INSERM, Lyon, France, 2006/6/20.
8. 三崎将也 (NICT), 阿部高志 (NICT), 寒重之 (NICT), 宮内哲 (NICT): Relationship between EEG rhythm and blood oxygenation level-dependent signal. 日本神経科学会, 京都, 2006/7/20.
9. Seiyama A (Kyoto Univ.), Seki J (National Cardiovascular Center): Concurrent measurement of human brain function using fNIRS-fMRI and fNIRS-EEG. (テクニカルセミナー) The 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 京都, 2006/7.
10. 宮内哲 (NICT), 三崎将也 (NICT), 寒重之 (NICT), 阿部高志 (NICT), 小池耕彦 (NICT): 夢を見ている脳を見る・測る fMRI と脳波の同時計測による REM 睡眠中の急速眼球運動に伴う脳活動. 第4回岩手医科大学先端医療研究センター公開シンポジウム, 盛岡, 2006/7/26.
11. 宮内哲 (NICT), 三崎将也 (NICT), 寒重之 (NICT), 阿部高志 (NICT): Seeing a Dreaming Brain -Brain activation that accompanies rapid eye movements during REM sleep-. 第11回 認知神経科学会学術集会 レクチャー, 慶應義塾大学 三田キャンパス, 東京, 2006/7/29.
12. 吉岡芳親 (岩手医大): MRS 技術を用いた最新の臨床医学的研究. 第1回日本医科大学医用磁気共鳴分析施設公開セミナー, 東京, 2006/8/2.
13. 宮内哲 (NICT), 三崎将也 (NICT), 寒重之 (NICT), 阿部高志 (NICT), 小池耕彦

(NICT) . Seeing a dreaming brain、国際高等研究所プロジェクト「認識と運動における主体性の数理脳科学」平成18年度第一回研究会、京都、2006/8/9.

14. 宮内哲 (NICT) , 三崎将也 (NICT) , 寒重之 (NICT) , 阿部高志 (NICT) , 小池耕彦 (NICT) , 高濱 祥子 (NICT) . レム睡眠中の急速眼球運動 に伴う脳活動 - EEG と fMRI による検討、東北大学 電気通信研究所プロジェクト 「視覚情報の脳内表現」, 仙台, 2006/9/30.

15. 吉岡芳親 (岩手医大) , 高濱祥子 (岩手医大) , 及川浩 (岩手県立二戸病院) , 神原芳行 (岩手医大) , 松村豊 (岩手医大) , 江原茂 (岩手医大) , 井上敬 (岩手医大) , 小川彰 (岩手医大) : 磁気共鳴法による体内深部温度の非侵襲的計測. 第15回日本バイオイメーシング学会学術集会, 盛岡, 2006/10/31-11/2.

16. Ohzawa I (Osaka Univ.), Ishida T (Osaka Univ.), Nishimoto S (Osaka Univ.): New approaches for studying receptive fields of neurons in high-order visual areas. 2nd Shanghai International conference on physiological biophysics, Shanghai, China, 2006/11/3-7.

17. 宮内哲 (NICT) : 夢を見ている脳を見る -fMRI と脳波の同時計測-. 大阪大学 MEI センター・グローバル COE 第2回 定例シンポジウム, 大阪, 2007/11/18.

18. 吉岡芳親 (岩手医大) : MRI を駆使した非侵襲的深部温度計測への挑戦. 第57回岩手大学 COE フォーラム, 盛岡, 岩手大学農学部, 2007/12/14.

19. 吉岡芳親 (阪大) : 磁気共鳴信号の多様性と MRS で探る生体情報. 全国歯科大学・歯学部付属病院診療放射線技師連絡協議会第19回総会・技術研修会 (教育講演), 盛岡, 2008/6/28-29.

20. 関淳二 (国循) : 赤外温度計測による脳活動の可視化、電子情報通信学会医用画像研究会, 京都, 2008/9/17.

21. 精山明敏 (京大) , 遠崎大樹 (阪大) , 熊谷悠香 (京大) , 関 淳二 (国循) : マルチモデル計測によるヒト脳機能解明. 電子情報通信学会, 京都, 2008/9/17.

22. 寒重之(NICT), 小池耕彦(NICT), 三崎将也(NICT), 宮内哲(NICT): EEG/fMRI 同時計測による睡眠研究: K-complex の脳循環自動調節への関与. 第38回日本臨床神経生理学学会学術大会シンポジウム, 神戸, 2008/11/13.

23. 吉岡芳親 (阪大) : 生体情報取得のための磁気共鳴スペクトルの多面的活用. 第1回 日本安定同位体・生体ガス医学応用学会大会; 東京, 東邦大学, 2009/10/30-31.

24. 精山明敏 (京大) : 脳循環動態ならびにエネルギー代謝 -虚血再灌流障害に果たす脳内温度変化ならびに血行動態変化を中心として-. 第21回日本脳循環代謝学会; 大阪, 2009/11/19-20.

25. 吉岡芳親 (阪大) : 磁気共鳴スペクトロスコーピー (MRS) の多面的活用. 第16回 東北脳循環カンファレンス; 仙台, 2009/11/28.

26. 大澤五住 (阪大) : 脳科学におけるイメージングの応用と展望. 第3回 創薬とイメージングに関するワークショップ; 大阪, 2009/12/4.

27. 吉岡芳親 (阪大) : 磁気共鳴法を用いたヒト脳の非侵襲的温度測定. Thermal neuromodulation ブラッシュアップカンファレンス, 山口大学医学部, 2010/5/27.

28. Ohzawa I (Osaka Univ.): Recent advances in the functional analysis of high-order visual neurons. (Keynote Speech), 2010 Asia-Pacific Conference on Vision, Taipei, Taiwan, 2010/7/24.

29. 宮内哲 (情報通信研究機構) : 夢を見ている脳を見る -脳波, 神経心理学から fMRI 研究の最前線まで-. 九州大学医学部生命科学科生命科学キャリア支援セミナー, 2010/9/26.

30. 関淳二 (国循) : 光干渉断層法 (OCT) によるラット脳微小循環系の可視化と脳活動に伴う変化. 神戸学院大学栄養学部学術講演会, 神戸, 2010/10/6.

31. Miyauchi S (NICT), Kan S (NICT), Koike T (NICT), Misaki M (NICT): fMRI activation time-locked to rapid eye movements during REM sleep. 29<sup>th</sup> International Congress of Clinical Neuroscience, Kobe, Japan, 2010/11/1.

② 口頭発表 (国内会議 51件、国際会議 23件)

1. 関淳二 (国循) : Changes in velocity profiles in the rat cerebral microvessels following neural activation, 第31回日本微小循環学会, 東京, 2006/2/10.
2. Misaki M (NICT), Kan S (NICT), Abe T (NICT), Miyauchi S (NICT): Representations of a saccade target position in the dorsal regions of the human brain revealed by parametric analysis. Human Brain Mapping annual meeting, Florence, Italy, 2006/6/15.
3. Miyauchi S (NICT), Misaki M (NICT), Kan S (NICT), Abe T (NICT): Brain activation and its time course accompanying rapid eye movements during REM sleep revealed by simultaneous polysomnographic recording with fMRI. 12th Annual Meeting, The Organization for Human Brain Mapping, Florence, Italy, 2006/6/15.
4. 精山明敏 (阪大), 大井康浩 (阪大), 関 淳二 (国循) : (シンポジウム発表) 血行動態を反映した脳活動計測法 (fNIRS and fMRI) の神経生理学的背景. 第11回 認知神経科学会学術集会, 東京, 2006/7.
5. 宮内哲 (NICT) : 次世代無侵襲・定量的脳機能イメージング法の開発 -fMRI/EEG/NIRS 同時計測に関連して-. 第19回 磁気共鳴代謝研究会, 京都, 2006/7/22.
6. 吉岡芳親 (岩手医大) : 次世代無侵襲・定量的脳機能イメージング法の開発. 第19回磁気共鳴代謝研究会, 京都, 2006/7/22.
7. Yahata Y (Univ. Hyogo), Kobashi S (Univ. Hyogo), Kan S (NICT), Misaki M (NICT), Miyauchi S (NICT), Hata Y (Univ. Hyogo): Neural Network based Eye Position Estimation from Infrared Video during Sleeping. Joint 3rd Int. Conf. on Soft Computing and Intelligent Systems and 7th Int. Sympo. on Advanced Intelligent System (SCIS & ISIS 2006), Tokyo Institute of Technology, 2006/9.
8. Tanaka H (Osaka Univ.), Ohzawa I (Osaka Univ.): Analysis of center-surround organization of V1 neurons as a high-order receptive field. The 36th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Atlanta, U.S.A, 2006/10/14-18.
9. Sasaki K (Osaka Univ.), Ohzawa I (Osaka Univ.): Internal spatial organization of receptive fields of complex cells in the early visual cortex. The 36th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Atlanta, U.S.A, 2006/10/14-18.
10. Ohzawa I (Osaka Univ.), Ishida T (Osaka Univ.), Nishimoto S (Osaka Univ.): New approaches for studying receptive fields of neurons in high-order visual areas. 2nd Shanghai International Conference on Physiological Biophysics, Shanghai, China, 2006/11/3-7.
11. 駒井豊 (国循) : 赤外線カメラによるラット神経活動に伴う脳表温度変化の計測. 神経科学の道具としての機能的 MRI 研究会, 岡崎, 2006/11/16.
12. 吉岡芳親 (岩手医大), 高濱祥子 (岩手医大), 及川浩 (岩手県立二戸病院), 神原芳行 (岩手医大), 松村豊 (岩手医大), 江原茂 (岩手医大), 関淳二 (国立循環器病センター研究所), 精山明敏 (阪大) : 脳機能計測医を目指した MRS による非侵襲的脳内温度測定. 第5回 神経科学の道具としての fMRI 研究会, 岡崎, 2006/11/16-17.
13. Kobashi S (Univ. Hyogo), Yahata Y (Univ. Hyogo), Kan S (NICT), Misaki M (NICT), Kondo K (Univ. Hyogo), Miyauchi S (NICT), Hata Y (Univ. Hyogo): FULLY AUTOMATED DETECTION OF EYE MOVEMENT ON SLEEP BASED ON NEURAL NETWORK MODELING. The 2nd International Symposium on Computational Intelligence and Industrial Applications, Guangzhou, China, 2006/11/22.
14. 吉岡芳親 (岩手医大), 高濱祥子 (岩手医大), 及川浩 (岩手県立二戸病院), 神原芳行 (岩手医大), 松村豊 (岩手医大), 江原茂 (岩手医大), 井上敬 (岩手医大), 小川彰 (岩手医大) : 磁気共鳴法による非侵襲的脳内温度計測. 第2回体温調節, 温度受容研究会, 岡崎, 2007/1/11-12.
15. 八幡雄仁 (兵庫県立大), 小橋昌司 (兵庫県立大), 寒重之 (NICT), 三崎将也 (NICT), 近藤克哉 (兵庫県立大), 宮内哲 (NICT), 畑豊 (兵庫県立大) : ニューラルネットワークによる濃度プロファイル推定に基づく眼部 MR 画像および赤外線ビデオ画像を用いた閉眼時視線推定方法. 電子情報通信学会, 登別, 2007/1/25-26.
16. 関淳二 (国循) : Changes following neural activation in brain surface temperature and cerebral microcirculation in rats studied by infrared imaging. 第32回日本微小循環学会, 京都, 2007/2/23.
17. 八幡雄仁 (兵庫県立大), 小橋昌司 (兵庫県立大), 寒重之 (NICT), 三崎将也 (NICT),

近藤克哉（兵庫県立大），宮内哲（NICT），畑豊（兵庫県立大）：MRI 装置内における赤外線ビデオを用いた睡眠時視線方向推定法の提案. 第 9 回日本ヒト脳機能マッピング学会シンポジウム，秋田，2007/3/16-17.

18. 駒井豊（国循）：ラット神経活動に伴う脳局所温度変化赤外イメージングによる解析. 第 9 回日本ヒト脳機能マッピング学会，秋田，2007/3/16-17.

19. 精山明敏（大阪大学），大井康浩（大阪大学），関 淳二（国立循環器病センター研究所）：機能的 NIRS 信号の神経生理学的背景. 第 9 回日本ヒト脳機能マッピング学会大会シンポジウム，2007/3/16-17.

20. 吉岡芳親（岩手医大），高濱祥子（岩手医大），及川浩（岩手県立二戸病院），神原芳行（岩手医大），松村豊（岩手医大），江原茂（岩手医大），井上敬（岩手医大），小川彰（岩手医大）：脳活動評価を目指した脳温計測. 第 9 回日本ヒト脳機能マッピング学会大会シンポジウム，秋田，2007/3/16-17.

21. 眞田尚久（阪大），大澤五住（阪大）：Neural mechanism of three-dimensional surface orientation selectivity in early visual cortex. 第 84 回日本生理学会大会，大阪，2007/3/20-22.

22. Yahata Y (Univ. Hyogo), Kobashi S (Univ. Hyogo), Kan S (NICT), Misaki M (NICT), Kondo K (Univ. Hyogo), Miyauchi S (NICT), Hata Y (Univ. Hyogo): Training Artificial Neural Network using MR images for Visual Axes Estimation during Sleep. IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering-CME2007, Beijing, China, 2007/5/23.

23. Seiyama A, Ooi Y, Seki J: Impact of output signal from optical topography and fMRI. (シンポジウム) The 2<sup>nd</sup> International Conference on Complex Medical Engineering, Biging, China, 2007/5.

24. Seiyama A, Tajima G, Seki J: Effects of prolonged ischemia on the cerebral hemodynamics and metabolism in gerbils. (シンポジウム) International Society of Oxygen Transport to Tissue, Sweden, 2007/8.

25. 吉岡芳親（岩手医大），松村豊（岩手医大），及川浩（岩手県立二戸病院），神原芳行（岩手医大），松田豪（GE 横河メディカル），江原茂（岩手医大），井上敬（広南病院），小川彰（岩手医大）：磁気共鳴スペクトロスコーピーによる飲水時の脳内温度計測. 第 35 回日本磁気共鳴医学会大会，神戸，2007/9/27-29.

26. Yahata Y (Univ. Hyogo), Kobashi S (Univ. Hyogo), Kan S (NICT), Misaki M (NICT), Kondo K (Univ. Hyogo), Miyauchi S (NICT), Hata Y (Univ. Hyogo): Estimation of Visual Axis during Sleep by Analyzing Infrared Video using Artificial Neural Network. IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics. Montreal, Canada, 2007/10/10.

27. Misaki M (NICT), Miyauchi S (NICT), Kan S (NICT), Koike T (NICT): Information quantity analysis for BOLD signal using the most informative dimension method. The 37th annual meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, USA, 2007/11/3.

28. Sasaki KS (Osaka Univ.), Ohzawa I (Osaka Univ.): Functional model characterization for neurons in the early visual cortex. The 37th annual meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, U.S.A., 2007/11/6.

29. Ohzawa I (Osaka Univ.), Sasaki KS (Osaka Univ.), Nishimoto S (Osaka Univ.), Ninomiya T (Osaka Univ.), Tabuchi Y (Osaka Univ.), Tanaka H (Osaka Univ.), Sanada TM (Osaka Univ.), Kimura R (Osaka Univ.), Asada Y (Osaka Univ.), Arai T (Osaka Univ.), Fukui M (Osaka Univ.), Tani T (Osaka Univ.), Imamura K (Osaka Univ.), Tanaka S (Osaka Univ.): Elongation of receptive fields of visual cortical neurons in cats reared with restricted orientations. The 37th annual meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, U.S.A., 2007/11/6.

30. Tanaka H (Osaka Univ.), Ohzawa I (Osaka Univ.): Form representation via center-surround organizations of V1 neurons revealed by high-order receptive field analysis. 第30回日本神経科学学会大会，横浜，2007/9/10.

31. Sasaki KS (Osaka Univ.), Ohzawa, I (Osaka Univ.): Functional model characterization for neurons in the early visual cortex. 第30回日本神経科学学会大会，横浜，2007/9/11.

32. Koike T (NICT), Kan S (NICT), Misaki M (NICT), Miyauchi S (NICT): Dynamic switching of thalamocortical network in association with transition between REM and NREM sleep. 神経科学の道具としての fMRI 研究会，自然科学研究機構生理学研究所，岡崎，2007/11/22.

33. 関淳二（国循）：Brain surface temperature and cerebral microcirculation in rats studied by infrared imaging. 第33回日本微小循環学会，東京，2008/2/22.
34. 青山めぐみ（阪大），田渕有香（阪大），大澤五住（阪大）：無相関ノイズ刺激による初期視覚野細胞の両眼方位視差選択性の研究. ニューロコンピューティング研究会（NC），玉川大学，2008/3/13.
35. 朝田雄介（阪大），眞田尚久（阪大），大澤五住（阪大）：脳梁結合を持つ初期視覚野神経細胞の受容野構造の解析. ニューロコンピューティング研究会（NC），玉川大学，2008/3/13.
36. 関淳二（国循）：ラット脳軟膜細動脈血流プロファイルと脳活動に伴う変化：光コヒーレンス断層法による解析. 第31回日本バイオレオロジー学会，東京，2008/6/6.
37. Seki J (National Cardiovascular Center): In vivo imaging of brain surface temperature during responses to functional stimulation, The 13<sup>th</sup> International Congress of Biorheology and the 6<sup>th</sup> International Conference on Clinical Hemorheology, State College, USA, 2008/7/13.
38. Yoshioka Y (Osaka Univ.), Oikawa H (Iwate Prefc. Ninohe Hospital), Kanbara Y (Iwate Med.Univ.), Matsumura Y (Iwate Med.Univ.), Ehara S (Iwate Med.Univ.), Inoue T (Kohnan Hospital), Ogawa A (Iwate Med.Univ.): Non-invasive measurement of human brain temperature using magnetic resonance spectroscopy. The 13<sup>th</sup> International Congress of Biorheology and the 6<sup>th</sup> International Conference on Clinical Hemorheology, State College, USA, 2008/7/13.
39. 吉岡芳親（阪大）：予防医療、新技術、そして検査への統合ー最新のイメージング検査ー（シンポジウム）. 第48回日本臨床化学会年次学術集会，浜松，2008/8/30.
40. 松田豪(GE 横河メディカルシステム)，吉岡芳親（阪大），永澤清(GE 横河メディカルシステム)：臨床用 3.0T 装置を用いた <sup>1</sup>H EPI. 第36回日本磁気共鳴医学会大会，旭川，2008/9/12.
41. Ohzawa I (Osaka Univ.), Tabuchi Y (Osaka Univ.), Sasaki KS (Osaka Univ.), Aoyama M (Osaka Univ.): Analysis of spatial pooling in 3-d binocular receptive fields and orientation disparity selectivity of neurons in the early visual cortex. The 38th annual meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, USA, 2008/11/15-19.
42. Koike T (NICT), Kan S (NICT), Misaki M (NICT), Miyauchi S (NICT): Exploring changes in the brain network related to human sleep states using graph theory. The 38th annual meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, USA, 2008/11/17.
43. 大澤五住（阪大）：視覚野細胞の機能推定法ー個々の細胞は何を伝えているか？生理研研究会「大脳皮質機能単位の神経機構」，岡崎，2008/11/28.
44. 関淳二（国循）：Theoretical model of stimulus-induced changes in local brain temperature considering hemodynamic response function. 第34回日本微小循環学会，東京，2009/2/20.
45. 井上敬（広南病院），清水宏明（東北大），藤原悟（広南病院），富永悌二（広南病院），松田豪(GE 横河メディカルシステム)，吉岡芳親（阪大）：AVM 周囲脳血流と脳温：SPECT, MRI による検討. 第34回日本脳卒中学会総会，島根，2009/3/21.
46. 中楯浩康（国循），駒井豊（阪大），大井康浩（阪大），精山明敏（京大），関淳二（国循）：赤外熱幅射を用いた体性感覚刺激に伴うラット脳温度変化の可視化. 第48回日本生体医工学会，東京，2009/4/23.
47. 小池耕彦（NICT），寒重之（NICT），三崎将也（NIH, USA），宮内哲（NICT）：短時間での覚醒レベルの揺らぎに対応した脳内ネットワークの変動. 第11回ヒト脳機能マッピング学会，新潟，2009/5.
48. Ohzawa I (Osaka Univ.), Sasaki KS (Osaka Univ.), Tabuchi Y (Osaka Univ.): Organization of 3-d binocular receptive fields of neurons in the early visual cortex. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences, Kyoto, 2009/07/30, Symposium: RS IV-21-4.
49. Koike T (NICT), Kan S (NICT), Misaki M (NIH, USA), Miyauchi, S (NICT): Rapid eye movements and waking saccades share the same brain network with different characteristics. 第32回日本神経科学学会大会，名古屋，2009/9/17.
50. 佐々木耕太（阪大），大澤五住（阪大）：初期視覚野単純型細胞の方位チューニング特性は自然画像の統計を反映している. 第32回日本神経科学学会大会，名古屋，2009/9/17.

51. 森勇樹 (岩手医大), 梅田雅宏 (明治国際医療大), 小笠原邦昭 (岩手医大), 吉岡芳親 (阪大): 磁性粒子を用いたリンパ系組織のイメージング. 第37回日本磁気共鳴医学会大会, 横浜, 2009/10/1-3.
52. 井上敬 (広南病院), 清水宏明 (広南病院), 藤原悟 (広南病院), 富永悌二 (広南病院), 松田豪 (GE ヘルスケア), 吉岡芳親 (阪大): AVM 周囲温度と脳循環予備能. 第 37 回日本磁気共鳴医学会大会, 横浜, 2009/10/1-3.
53. 松田豪 (GE ヘルスケア), 吉岡芳親 (阪大), 永澤清 (GE ヘルスケア): 臨床用 3.0T 装置を用いた Proton EPSI. 第 37 回日本磁気共鳴医学会大会, 横浜, 2009/10/1-3.
54. Inui T (Osaka Univ.), Inui-Yamamoto C (Osaka Univ.), Yoshioka Y (Osaka Univ.), Ohzawa I (Osaka Univ.), Shimura T (Osaka Univ.): The 7th International Symposium on Molecular and Neural Mechanisms of Taste and Olfactory, Perception (YR Umami Forum2009), Fukuoka, 2009/11/3-4.
55. 上原平 (九大), 山崎貴男 (九大), 岡本剛 (九大), 小池耕彦 (NICT), 寒重之 (NICT), 宮内哲 (NICT), 飛松省三 (九大): 脳内機能的ネットワークのハブ領域: アルツハイマー病との関連. 第 39 回日本臨床神経生理学会, 小倉, 2009/11.
56. Ogasawara K (岩手医大): Carotid endarterectomy: my experience. The 9th International Conference on Cerebrovascular Surgery, Nagoya, 2009/11/11-13.
57. Ogasawara K (岩手医大): Arterial bypass surgery for chronic ICA or MCA occlusive disease. The 9th International Conference on Cerebrovascular Surgery, Nagoya, 2009/11/11-13.
58. 石垣大哉 (岩手医大), 小笠原邦昭 (岩手医大), 吉岡芳親 (阪大), 千田光平 (岩手医大), 藤原俊朗 (岩手医大), 麻生謙太 (岩手医大), 小林正和 (岩手医大), 吉田研二 (岩手医大), 小川 彰 (岩手医大): proton MRS を用いた非侵襲的脳温測定による慢性脳虚血における脳循環代謝の評価: PET との比較. 第 21 回日本脳循環代謝学会, 大阪, 2009/11/19-20.
59. 石垣大哉 (岩手医大), 小笠原邦昭 (岩手医大), 吉岡芳親 (阪大), 千田光平 (岩手医大), 藤原俊朗 (岩手医大), 麻生謙太 (岩手医大), 小林正和 (岩手医大), 吉田研二 (岩手医大), 小川 彰 (岩手医大): proton MRS を用いた非侵襲的脳温測定による慢性脳虚血の脳循環代謝評価—PET との比較—. 第 16 回 東北脳循環カンファレンス, 仙台, 2009/11/28.
60. 関淳二 (国循), 大井康浩 (阪大), 鈴木崇士 (国循): Detection and visualization of deep microvessels in the rat cerebral cortex by Doppler optical coherence tomography. 第 35 回日本微小循環学会, 大宮, 2010/2/26.
61. 鈴木崇士 (国循), 大井康浩 (阪大), 関淳二 (国循): Laser speckle imaging of cerebral blood flow in rat somatosensory cortex with whisker stimulation. 第 35 回日本微小循環学会, 大宮, 2010/2/26.
62. 石垣大哉 (岩手医大), 小笠原邦昭 (岩手医大), 吉岡芳親 (阪大), 千田光平 (岩手医大), 藤原俊朗 (岩手医大), 麻生謙太 (岩手医大), 小林正和 (岩手医大), 吉田憲治 (岩手医大), 小川彰 (岩手医大). Proton MRS を用いた非侵襲的脳温測定による慢性脳虚血における脳循環代謝の評価: PET との比較. 第 35 回日本脳卒中学会総会, 盛岡, 2010/4/15-17.
63. 吉岡芳親 (阪大), 及川浩 (二戸病院), 神原芳行 (岩手医大), 松村豊 (岩手医大), 江原茂 (岩手医大), 井上敬 (広南病院): MRS によるヒト骨格筋内温度と pH の非侵襲的同時計測. 第 87 回日本生理学会大会, 盛岡, 2010/5/19-21. シンポジウム
64. 乾賢 (阪大), 乾千珠子 (阪大), 吉岡芳親 (阪大), 大澤五住 (阪大), 志村剛 (阪大): 味覚嫌悪学習の想起時における側坐核から腹側淡蒼球への神経投射の活性化: マンガン造影 MRI 法を用いて. 第 87 回日本生理学会大会, 盛岡, 2010/5/19-21.
65. 関淳二 (国循): Visualization of microvessels deeply embedded in the rat cerebral cortex by Doppler OCT technique, 第 49 回日本生体医工学会, 大阪, 2010/6/27.
66. Seiyama A, Sasaki Y, Takatsuki A, Seki J: Effects of autonomic nervous system on functional neuroimaging: analyses based on the vector autoregressive model. (シンポジウム) The 38<sup>th</sup> Annual Meeting of the International Society of Oxygen Transport to Tissue, Swiss, 2010/7.
67. 新井稔也 (阪大), 大澤五住 (阪大): 位置不変性を持つ視覚野神経細胞モデルによる変換領域逆相関法の有用性の検討. 第 33 回日本神経科学学会大会, 神戸, 2010/9/2-4.

68. 鈴木崇士（国循），関淳二（国循），大井康浩（阪大）：ラット体性感覚野バラレ領域における局所脳血流および温度イメージングによる脳機能計測. 平成 22 年度温熱生理研究会, 岡崎, 2010/9/9-10.
69. 西本英明（岩手医大），吉岡芳親（阪大），石垣大哉（岩手医大），藤原俊朗（岩手医大），吉田研二（岩手医大），小林正和（岩手医大），小笠原邦明（岩手医大）：虚血性脳血管障害に対する MRS による脳温度測定の臨床応用. 平成 22 年度温熱生理研究会, 岡崎, 2010/9/9-10.
70. 松田豪（GE ヘルスケア），松村豊（岩手医大），吉岡芳親（阪大），永澤清（GE ヘルスケア），塚本鉄二（GE ヘルスケア）：Proton MRS を用いた脳温度分布画像の取得. 第 38 回日本磁気共鳴医学会大会, つくば, 2010/9/30-10/2.
71. 宮内哲（NICT）：fMRI の新しい展開 -Default Mode Network を中心とした自発性脳活動ネットワーク-. 岩手医大脳機能イメージングセミナー, 盛岡, 2011/2/4.
72. 小池耕彦（NICT）：覚醒レベル変動にともなう自発性脳活動の変動. 岩手医大脳機能イメージングセミナー, 盛岡, 2011/2/4.
73. 寒重之（NICT）：fMRI 信号に含まれる生理活動関連成分 -functional connectivity analysis への影響と新たな生理指標としての可能性-. 岩手医大脳機能イメージングセミナー, 盛岡, 2011/2/4.
74. 宮内哲（NICT），小池耕彦（NICT），寒重之（NICT），三崎将也（NICT）：覚醒水準の変動と Default Mode Network. 第 33 回 Fmθ 研究会, 大阪, 2011/3/5

③ ポスター発表 （国内会議 42 件、国際会議 47 件）

1. Abe T (NICT), Kan S (NICT), Misaki M (NICT), Tanaka T (NICT), Miyauchi S (NICT): Cortical and subcortical control of rapid eye movements during REM sleep. The 35<sup>th</sup> Annual meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, 2005/11.
2. 八幡雄仁（兵庫県立大），小橋昌司（兵庫県立大），寒重之（NICT），三崎将也（NICT），近藤克哉（兵庫県立大），畑豊（兵庫県立大），宮内哲（NICT）：赤外線ビデオを用いた閉眼時眼球運動の検出. 第 8 回日本ヒト脳機能マッピング学会, 愛知, 2006/3.
3. 八幡雄仁（兵庫県立大），小橋昌司（兵庫県立大），寒重之（NICT），三崎将也（NICT），近藤克哉（兵庫県立大），宮内哲（NICT），畑豊（兵庫県立大）：睡眠時における脳機能評価のための赤外線ビデオを用いた眼位推定. 第 1 回複合医工学シンポジウム, 京都, 2006/5/19-20.
4. 佐藤拓己（岩手大），吉岡芳親（岩手医大）：MRS を用いて局所脳領域のグルタチオンを計測する. 第 29 回日本神経科学学会大会, 京都, 2006/7/19-21.
5. 加藤章信（岩手医大），佐原圭（岩手医大），吉岡芳親（岩手医大），鈴木一幸（岩手医大）：肝硬変における脳内物質代謝異常 -3.0 Tesla MRS を用いた glutamine, glutamate 濃度の検討-. 第 4 回岩手医科大学先端医療研究センター公開シンポジウム, 盛岡, 2006/7/26.
6. 吉岡芳親（岩手医大），高濱祥子（岩手医大），松村豊（岩手医大），神原芳行（岩手医大），及川浩（岩手県立二戸病院），江原茂（岩手医大），井上敬（岩手医大），小川彰（岩手医大）：磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS)で安静時及び運動負荷時の脳内温度変化が見えた. 第 4 回岩手医科大学先端医療研究センター公開シンポジウム, 盛岡, 2006/7/26.
7. Seki J (National Cardiovascular Center), Satomura Y (National Cardiovascular Center), Ooi Y (Osaka Univ.), Yanagida T (Osaka Univ.), Seiyama A (Osaka Univ.): Velocity profiles in the rat cerebral microvessels and its change following neural activation studied by optical coherence tomography. 5th World Congress of Biomechanics, Munich, 2006/8/1.
8. 吉岡芳親（岩手医大），神原芳行（岩手医大），松村豊（岩手医大），及川浩（岩手県立二戸病院），松田豪（GE 横河メディカルシステム），江原茂（岩手医大），井上敬（岩手医大），小川彰（岩手医大）：MRS による運動負荷時の脳内温度計測. 第 34 回日本磁気共鳴医学会大会, つくば, 2006/9/14-16.
9. Sanada T (Osaka Univ.), Ninomiya T (Osaka Univ.), Ohzawa I (Osaka Univ.): Temporal dynamics of binocular information in the cat visual cortex. The 36th Annual Meeting of the Society for

Neuroscience, Atlanta, U.S.A., 2006/10/14-18.

10. Ninomiya T (Osaka Univ.), Sanada T (Osaka Univ.), Ohzawa I (Osaka Univ.): Interocular spatial frequency interactions in the early visual cortex. The 36th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Atlanta, U.S.A., 2006/10/14-18.

11. 吉岡芳親 (岩手医大), 高濱祥子 (岩手医大), 及川浩 (岩手県立二戸病院), 神原芳行 (岩手医大), 松村豊 (岩手医大), 江原茂 (岩手医大), 井上敬 (岩手医大), 小川彰 (岩手医大): 磁気共鳴スペクトロスコピーによる非侵襲的な脳内温度変化の評価. 第 84 回日本生理学会大会, 大阪, 2007/3/20-22.

12. Seki J (National Cardiovascular Center): Infrared imaging revealed changes in brain surface temperature and cerebral microcirculation in rats following neural activation. The 8th World Congress for Microcirculation, Milwaukee, 2007/08/17.

13. Tabuchi Y (Osaka Univ.), Sasaki KS (Osaka Univ.), Ohzawa I (Osaka Univ.): An evaluation of 3-d binocular receptive fields in the early visual cortex. 第30回日本神経科学学会大会, 横浜, 2007/9/11.

14. Asada Y (Osaka Univ.), Sanada TM (Osaka Univ.), Ohzawa I (Osaka Univ.): Receptive field structures of transcallosally connected neurons in the cat's visual cortex. 第30回日本神経科学学会大会, 横浜, 2007/9/12.

15. Misaki M (NICT), Miyauchi S (NICT), Kan S (NICT), Koike T (NICT): Information quantity analysis for BOLD signal using the most informative dimension method. The 37<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Neuroscience (Neuroscience 2007), San Diego, USA, 2007/11/3.

16. Kato M (NICT), Takahama S (Osaka Univ.): Measurement of brain activation using near-infrared spectroscopy with short and long source-detector spacing, considering signals derived from tissues other than brain. The 37<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Neuroscience (Neuroscience 2007), San Diego, USA, 2007/11/5.

17. Tachikawa E (Iwate Med Univ.), Taira H (Iwate Med Univ.), Hossain MM (Iwate Med Univ.), Yoshioka Y (Iwate Med Univ.), Mizuma K (Iwate Med Univ.), Kondo Y (Iwate Med Univ.), Goto S (Iwate Med Univ.), Irie Y (Iwate Med Univ.), Taira E (Iwate Med Univ.), Nakagawa H (Iwate Med Univ.): Geranylgeranyl pyrophosphate is required for calcium-dependent catecholamine secretion. The 37<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Neuroscience (Neuroscience 2007), San Diego, USA, 2007/11/3-7.

18. Tabuchi Y (Osaka Univ.), Sasaki KS (Osaka Univ.), Tanaka H (Osaka Univ.), Ohzawa I (Osaka Univ.): An evaluation of 3-d binocular receptive fields of neurons in the early visual cortex. The 37<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Neuroscience (Neuroscience 2007), San Diego, U.S.A., 2007/11/6.

19. Kobashi S (Univ. Hyogo), Yahata Y (Univ. Hyogo), Kan S (NICT), Misaki M (NICT), Koike T (NICT), Miyauchi S (NICT), Hata Y (Univ. Hyogo): MRI Compatible Sleeping-Eye Gaze Tracking System Using Infrared Video Analyzed by ANN based Image Processing. 14th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Melbourne, Australia, 2008/6/18.

20. Miyakoshi M (National Inst. Longevity Sci.), Mastuo K (National Inst. Longevity Sci.), Kan S (NICT), Koike T (NICT), Miyauchi S (NICT), Nakai T (National Inst. Longevity Sci.): Assessing fMRI noise in EEG under simultaneous fMRI-EEG recording: a phantom study. 14th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Melbourne, Australia, 2008/6/18.

21. Kato M (NICT), Takahama S (Osaka Univ.): Measurement of brain activation using near-infrared spectroscopy: comparison of principal components for signal changes between short and long source-detector spacings. 14th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Melbourne, Australia, 2008/6/19.

22. Koike T (NICT), Kan S (NICT), Misaki M (NICT), Miyauchi S (NICT): Dynamic switching of thalamocortical network with transition of human states between NREM and REM sleep. 14th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Melbourne, Australia, 2008/6/20.

23. Sasaki KS (Osaka Univ.), Ohzawa I (Osaka Univ.): Response profiles of early visual cortical neurons in the 3D spectral domain. 第 31 回日本神経科学学会大会, 東京, 2008/7/10.

24. Ohzawa I (Osaka Univ.), Sasaki KS (Osaka Univ.), Nishimoto S (Osaka Univ.), Ninomiya T (Osaka Univ.), Tabuchi Y (Osaka Univ.), Tanaka H (Osaka Univ.), Sanada TM (Osaka Univ.), Kimura R (Osaka Univ.), Asada Y (Osaka Univ.), Arai T (Osaka Univ.), Fukui M (Osaka Univ.), Tani

- T (Osaka Univ.), Imamura K (Osaka Univ.), Tanaka S (Osaka Univ.): Receptive field structure of visual cortical neurons in cats reared with restricted orientations. 第 31 回日本神経科学学会大会, 東京, 2008/7/10.
25. Kimura R (Osaka Univ.), Ohzawa I (Osaka Univ.): Response variability depends on the purity of types of V1 neurons. 第 31 回日本神経科学学会, 東京, 2008.7.10.
26. 乾千珠子 (阪大), 吉岡芳親 (阪大), 佐々木耕太 (阪大), 大井康浩 (阪大), 精山明敏 (京大), 大澤五住 (阪大): マンガン増強 MR 画像法による味覚嫌悪学習の脳内神経機構の検討. 第 36 回日本磁気共鳴医学会大会, 旭川, 2008/9/11-13.
27. 大井康浩 (阪大), 関淳二 (国循), 乾千珠子 (阪大), 神隆 (阪大), 精山明敏 (京大), 大澤五住 (阪大), 吉岡芳親 (阪大): 11.7T MRI/MRS システムによる神経可塑性の評価. 第 36 回日本磁気共鳴医学会大会, 旭川, 2008/9/11-13.
28. 梅田雅宏 (明治国際医療大), 乾千珠子 (阪大), 大澤五住 (阪大), 吉岡芳親 (阪大), 河合祐子 (明治国際医療大), 渡辺康晴 (明治国際医療大), 樋口敏宏 (明治国際医療大), 田中忠蔵 (明治国際医療大): C6 培養細胞への Mn の影響と培養液の  $^{13}\text{C}/^1\text{H}$  スペクトルによる解析. 第 36 回日本磁気共鳴医学会大会, 旭川, 2008/9/11-13.
29. 井上敬 (広南病院), 清水宏明 (東北大), 藤原悟 (広南病院), 富永悌二 (広南病院), 松田豪 (GE 横河メディカル), 吉岡芳親 (阪大): MRI による脳温測定. 第 36 回日本磁気共鳴医学会大会, 旭川, 2008/9/11-13.
30. 劉国相 (NICT), 吉岡芳親 (阪大): 位相のグラジエントを測る MRI 法. 第 36 回日本磁気共鳴医学会大会, 旭川, 2008/9/11-13.
31. 乾千珠子 (阪大), 吉岡芳親 (阪大), 佐々木耕太 (阪大), 大井康浩 (阪大), 精山明敏 (阪大), 大澤五住 (阪大): マンガン増強 MR 画像法による味覚嫌悪学習の脳内神経機構の検討. 日本味と匂学会, 富山, 2008/9/17-19.
32. 小池耕彦(NICT), 寒重之(NICT), 三崎将也(NICT), 宮内哲(NICT): 階層型クラスティングを用いた s-BOLD 解析による REM/NREM 睡眠ネットワークの解明. 神経回路学会全国大会, つくば, 2008/9/24.
33. Arai T (Osaka Univ.), Ito M (Osaka Univ.), Asakawa K (Osaka Univ.), Okamoto R (Osaka Univ.), Ohzawa I (Osaka Univ.): Transform domain reverse correlation for investigation of curvature selectivity of visual neurons. The 38th annual meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, USA, 2008/11/15-19.
34. Kimura R (Osaka Univ.), Ohzawa I (Osaka Univ.): Response variability depends on the types of V1 neurons. The 38th annual meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, USA, 2008.11.15-19.
35. Sasaki KS (Osaka Univ.), Ohzawa I (Osaka Univ.): Response profiles of cat early visual cortical neurons revealed by 3D spatiotemporal frequency domain reverse correlation. The 38th annual meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, USA, 2008/11/15-19.
36. Tanaka H (Osaka Univ.), Ohzawa I (Osaka Univ.): Parallel elongated center-surround organizations of V1 neurons revealed by high-order receptive field analysis. The 38th annual meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, USA, 2008/11/15-19.
37. Liu G (NICT), Yoshioka Y (Osaka Univ.), Fujimaki N (NICT): Challenging work: can we non-invasively measure axonal activity? The 38th annual meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, USA, 2008/11/15-19.
38. Misaki S (NICT), Kriegeskorte N (NIH), Miyauchi S (NICT), Bandettini P (NIH): Extracting information in the BOLD signal from its amplitude, spatial pattern, temporal pattern, and spatiotemporal pattern. The 38th annual meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, USA, 2008/11/17.
39. Kato M (NICT), Takahama S (Osaka Univ.): Human brain activation measured using near-infrared spectroscopy: comparison of spatial maps between short and long source-detector spacing. The 38th annual meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC, USA, 2008/11/17.
40. Sasaki KS (Osaka Univ.), Tabuchi Y (Osaka Univ.), Ohzawa I (Osaka Univ.): Complex cells in the early visual cortex have multiple disparity detectors in the 3D binocular RFs. Computational and

Systems Neuroscience 2009, Salt Lake City, Utah, USA, 2009/2/28.

41. 寒重之 (NICT), 小池耕彦 (NICT), 上原平 (九大), 飛松省三 (九大), 宮内哲 (NICT): 側脳室周囲でみられる fMRI 信号に及ぼす心拍の影響. 第 11 回日本ヒト脳機能マッピング学会, 新潟, 2009/5.

42. Inui C (Osaka Univ.), Shimura T (Osaka Univ.), Seiyama A (Osaka Univ.), Yoshioka Y (Osaka Univ.), Ohzawa I (Osaka Univ.): Regional temperature changes in the rat brain associated with neuronal activation. The 36th International Congress of Physiological Sciences, Kyoto, Japan, 2009/7/27-8/1.

43. Asada Y (Osaka Univ.), Sanada TM (Osaka Univ.), Ohzawa I (Osaka Univ.): Receptive fields of interhemispherically correlated neuron pairs in the early visual cortex. The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences, Kyoto, Japan, 2009/7/27-8/1.

44. 乾千珠子 (阪大), 乾顕 (阪大), 吉岡芳親 (阪大), 志村剛 (阪大), 大澤五住 (阪大): 味覚嫌悪学習の想起によって活性化する側坐核の遠心性投射路の可視化: マンガン造影 MRI 法を用いて. 日本味と匂学会第 43 回大会, 旭川, 2009/9/2-4.

45. 寒重之 (NICT), 小池耕彦 (NICT), 上原平 (九大), 飛松省三 (九大), 宮内哲 (NICT): 皮質でみられる睡眠時に特異的な心拍変動と fMRI 信号の相関. 第 32 回日本神経科学学会大会, 名古屋, 2009/9/16-18.

46. 乾千珠子 (阪大), 志村剛 (阪大), 精山明敏 (京大), 吉岡芳親 (阪大), 大澤五住 (阪大): 神経賦活に伴う脳局所温度の増加. 第 32 回日本神経科学学会大会, 名古屋, 2009/9/16-18.

47. 高濱祥子 (阪大), 大澤五住 (阪大), 吉岡芳親 (阪大): 光トポグラフィー(NIRS)を用いた情動価の処理に関わる脳活動の検討. 第 32 回日本神経科学学会大会, 名古屋, 2009/9/16-18.

48. 青山めぐみ (阪大), 佐々木耕太 (阪大), 石河栄祐 (阪大), 西本伸志 (阪大), 大澤五住 (阪大): 両眼刺激呈示時と単眼刺激呈示時との視覚ニューロンの反応比較. 第 32 回日本神経科学学会大会, 名古屋, 2009/9/16-18.

49. 田中宏喜 (阪大), 大澤五住 (阪大): 強い周辺抑制をもつ細胞は 22 次輪郭エッジに鋭いチューニングを示す. 第 32 回日本神経科学学会大会, 名古屋, 2009/9/16-18.

50. 木村塁 (阪大), 大澤五住 (阪大): 単純型細胞におけるスパイク間隔に依存した受容野構造の解析. 第 32 回日本神経科学学会大会, 名古屋, 2009/9/16-18.

51. 朝田雄介 (阪大), 大倉直澄 (阪大), 大澤五住 (阪大): 初期視覚野における運動方向選択性の等方性表現. 第 32 回日本神経科学学会大会, 名古屋, 2009/9/16-18.

52. 乾千珠子 (阪大), 乾顕 (阪大), 吉岡芳親 (阪大), 志村剛 (阪大), 大澤五住 (阪大): 記憶想起時に機能する中枢神経回路のマンガン造影MRI法による可視化. 第37回日本磁気共鳴医学会大会, 横浜, 2009/10/1-3.

53. Kan S (NICT), Koike T (NICT), Misaki M (NIH, USA), Miyauchi S (NICT): Heart rate fluctuation affects fMRI signals across the cerebral cortices during REM and light non-REM sleep, but not during deep non-REM sleep. The 39th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Chicago, 2009/10.

54. Kato M (NICT), Takahama S (Osaka Univ.), Murata T (NICT): How reliably human brain activation is measured among subjects by using transcranial functional near-infrared spectroscopy: comparison of spatial maps with the activation measured using fMRI. The 39th Annual Meeting of Society for Neuroscience; Chicago, 2009/10.

55. Koike T (NICT), Kan S (NICT), Uehara T (Kyushu Univ.), Tobimatsu S (Kyushu Univ.), Miyauchi, S (NICT): Alterations in brain network corresponding to the fluctuations in arousal level within a short time period. The 39th Annual meeting of Society for Neuroscience, Chicago, 2009/10.

56. Kimura R (Osaka Univ.), Ohzawa I (Osaka Univ.): ISI-dependent analysis of spatiotemporal receptive field of V1 simple cells. The 39th Annual meeting of Society for Neuroscience, Chicago, 2009/10/19.

57. Levy M, Truchard AM, Sadoc G, Ohzawa I (Osaka Univ.): Fregnac Y, Freeman RD. Dynamics of nonlinear suppression in Cat V1 Simple cells. The 39th Annual meeting of Society for Neuroscience, Chicago, 2009/10/19.

58. Sasaki KS (Osaka Univ.), Ohzawa I (Osaka Univ.): Neurons in cat area 21a and PMLS show a change in preferred orientation during the course of responses. The 39th Annual meeting of Society

for Neuroscience, Chicago, 2009/10/21.

59. 上原平 (九大), 山崎貴男 (九大), 岡本剛 (九大), 小池耕彦 (NICT), 寒重之 (NICT), 宮内哲 (NICT), 飛松省三 (九大): 脳内機能的ネットワークのハブ領域:アルツハイマー病との関連. 第39回日本臨床神経生理学会, 小倉, 2009/11.

60. Kinoshita M (Osaka Univ.), Yoshioka Y (Osaka Univ.), Okita Y (Osaka Univ.), Hashimoto N (Osaka Univ.), Yoshimine T (Osaka Univ.): MR molecular imaging of HER-2 in a murine tumor xenograft by SPIO labeling of anti-HER-2 Affibody. The 18th Scientific Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Stockholm, Sweden, 2010/5/1-7.

61. 乾千珠子 (阪大), 志村剛 (阪大), 乾顕 (阪大), 精山明敏 (京大), 吉岡芳親 (阪大), 大澤五住 (阪大): 神経賦活に伴う血流動態および局所脳温度変化の解析. 第87回日本生理学会大会, 盛岡, 2010/5/19-21.

62. Takahama S (Osaka Univ.), Ohzawa I (Osaka Univ.), Yoshioka Y (Osaka Univ.), Saiki J (Kyoto Univ.): Neural basis for monitoring of multiple features-location binding: an event-related functional magnetic resonance imaging study. Annual Meeting of Vision Sciences Society, Florida, USA, 2010/5/7-12.

63. Kato M (NICT), Miyauchi S (NICT), Murata T (NICT): Similarity between activation maps for HbO and HbR is predictive of reliability of fNIRS results. The 16th Human Brain Mapping, Barcelona, Spain, 2010/6.

64. Kan S (NICT), Koike T (NICT), Uehara T (Kyushu Univ.), Tobimatsu S (Kyushu Univ.), Miyauchi S (NICT): アルファ波に関連する脳部位の同定におけるcanonical HRFの畳み込みの影響. 第33回日本神経科学学会大会, 神戸, 2010/9/2-4.

65. 乾千珠子 (大阪歯大), 志村剛 (阪大), 乾顕 (阪大), 精山明敏 (京大), 岩井康智 (大阪歯大), 吉岡芳親 (阪大), 大澤五住 (阪大): 神経活動に伴う脳局所温度への影響. 第33回日本神経科学学会大会, 神戸, 2010/9/2-4.

66. 田中宏喜 (阪大), 朝田雄介 (阪大), 溝口倫太郎 (阪大), 大澤五住 (阪大), 藤田一郎 (阪大), 田村弘 (阪大): 視覚野単一細胞からの入力局所結合する細胞の発火タイミングに影響するが発火頻度や感覚チューニング曲線には影響しない. 第33回日本神経科学学会大会, 神戸, 2010/9/2-4.

67. 中園貴之 (阪大), 伊藤南 (生理研), 浅川晋宏 (慈恵医大), 大澤五住 (阪大): A17,18, V2 野細胞の2つの空間周波数の組み合わせに対する応答特性. 第33回日本神経科学学会大会, 神戸, 2010/9/2-4.

68. 佐々木耕太 (阪大), 大澤五住 (阪大): ネコ PMLS 野細胞の機能的特性. 第33回日本神経科学学会大会, 神戸, 2010/9/2-4.

69. 乾賢 (阪大), 乾山本千珠子 (大阪歯大), 吉岡芳親 (阪大), 大澤五住 (阪大), 志村剛 (阪大): 味覚嫌悪学習による嗜好性変化における側坐核-腹側淡蒼球投射神経の役割: マンガン造影MRI法を用いて. 第33回日本神経科学学会大会, 神戸, 2010/9/2-4.

70. 乾千珠子 (大阪歯大), 乾賢 (阪大), 大澤五住 (阪大), 上田甲寅 (大阪歯大), 岩井康智 (大阪歯大), 志村剛 (阪大), 吉岡芳親 (阪大): 味覚嫌悪学習の想起によって活性化する扁桃体基底外側核の遠心性投射路: マンガン造影MRI法による解析. 第44回日本味と匂学会大会, 北九州, 2010/9/8-10.

71. Morita M (Osaka Univ.), Harada Y (Univ. Tokyo), Tatayama Y (NIMS), Shin S (Univ. Tokyo), Oshima M (Univ. Tokyo), Nagamachi S (Ion Tech. Center), Komatsu N (Shiga Univ.), Inubushi T (Shiga Univ.), Yoshioka Y (Osaka Univ.): Mn doped nanodiamond for MRI imaging probes. The 21<sup>st</sup> European Conference on Diamond, Diamond-like Materials, Carbon Nanotubes and Nitrides, Budapest, Hungary, 2010/9/5-9.

72. Suzuki T (National Cardiovascular Center): Temperature imaging by infrared measurement in rat somatosensory cortex with whisker stimulation, 9th World Congress for Microcirculation, Paris, France, 2010/9/26.

73. Seki J (National Cardiovascular Center): Visualization of microvessels deeply embedded in cerebral cortex of rats by Doppler optical coherence tomography, 9th World Congress for Microcirculation, Paris, France, 2010/9/28.

74. 梅田雅宏（明治国際医療大），森勇樹（岩手医大），吉岡芳親（阪大），河合裕子（明治国際医療大），渡辺康晴（明治国際医療大），村瀬智一（明治国際医療大），中井麻衣（明治国際医療大），樋口敏宏（明治国際医療大），田中忠蔵（明治国際医療大）：心拍による腎動脈の血流速度と腎皮質のADCの関係．第38回日本磁気共鳴医学会大会，つくば，2010/9/30-10/2.
75. 森勇樹（岩手医大），吉岡芳親（阪大），小笠原邦昭（岩手医大）：陽性・陰性造影剤の併用によるマウスリンパ管の描出．第38回日本磁気共鳴医学会大会，つくば，2010/9/30-10/2.
76. 奈部谷章（GEヘルスケア）：ヒト電気特性が3T腹部領域でB1+分布に与える影響の研究．第38回日本磁気共鳴医学会大会，つくば，2010/9/30-10/2.
77. 宮腰誠（国立長寿医療センター），宮内哲（NICT），小池耕彦（NICT），寒重之（NICT），中井敏晴（国立長寿医療センター）：デフォルトモードネットワークとアルファ波相関領域の比較．第38回日本磁気共鳴医学会大会，つくば，2010/9/30.
78. Kan S (NICT), Koike T (NICT), Uehara T (Kyushu Univ.), Tobimatsu S (Kyushu Univ.), Miyauchi S (NICT): The reticular activating system is associated with spontaneous fluctuations of alpha rhythm: a simultaneous EEG/fMRI study. The 29th International Conference of Clinical Neurophysiology, Kobe, 2010/10.
79. Uehara T (Kyushu Univ.), Okamoto T (Kyushu Univ.), Kan S (NICT), Koike T (NICT), Miyauchi S (NICT), Tobimatsu S (Kyushu Univ.): Dynamic brain networks depend on arousal level: An fMRI analysis using a graph theory. 29th International Conference of Clinical Neurophysiology, Kobe, 2010/10.
80. Tachikawa E (Tokyo Univ. Pharm.), Shima M (Tokyo Univ. Pharm.), Kutsukake M (Tokyo Univ. Pharm.), Yoshiie M (Tokyo Univ. Pharm.), Tamura H (Tokyo Univ. Pharm.), Taira H (Iwate Univ.), Yoshioka Y (Osaka Univ.), Hossain MM (Miss. State Univ.), Nakagawa S (Niigata Univ. Pharm.), Yamato S (Niigata Univ. Pharm.): Role of geranylgeraniols in adrenal catecholamine secretion. The 40th Annual meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA, 2010/11/13-17.
81. Kato M (NICT), Miyauchi S (NICT), Murata T (NICT): Contrast of activation pattern for deoxyhemoglobin concentration maps is predictive of measurement reliability using transcranial functional near-infrared spectroscopy. The 40th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA, 2010/11/13-17.
82. Takahama S (Osaka Univ.), Ohzawa I (Osaka Univ.), Yoshioka Y (Osaka Univ.), Saiki J (kyoto Univ.): Monitoring of multiple features-location binding changes frontoparietal connectivity. The 40th Annual meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA, 2010/11/13-17.
83. Tanaka H (Osaka Univ), Asasa Y (Osaka Univ), Mizoguchi R (Osaka Univ), Ohzawa I (Osaka Univ), Fujita I (Osaka Univ), Tamura H (Osaka Univ): Inputs from single neurons in the visual cortex affect spike-timing of locally connected neurons but do not modulate their firing rate and sensory tuning curves. Society for Neuroscience. The 40th Annual meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA, 2010/11/13-17.
84. Zhang B (Univ Houston), Tao X (Univ Houston), Smith E (Univ Houston), Ohzawa I (Osaka Univ), Nishimoto S (UC Berkeley), Chino Y (Univ Houston): Local sensitivity to stimulus orientation and spatial frequency within the receptive fields of neurons in visual area 2 of macaque monkeys. The 40th Annual meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA, 2010/11/13-17.
85. Asada Y (Osaka Univ), Nishimoto S (UC Berkeley), Sanada TM (Univ Rochester), Ohzawa I (Osaka Univ): Does functional columnar organization extend across hemispheric boundaries? The 40th Annual meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA, 2010/11/13-17.
86. Fukui M (Osaka Univ), Ohzawa I (Osaka Univ): Internal structure of receptive fields of nonlinear visual neurons revealed by Volterra analysis. The 40th Annual meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA, 2010/11/13-17.
87. Nakazono T (Osaka Univ), Ito M (NIPS), Asakawa K (Jikei Medical Univ), Ohzawa I (Osaka Univ): Response properties to combination of two spectral components in A17,18 and V2 neurons. The 40th Annual meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA, 2010/11/13-17.
88. Sasaki KS (Osaka Univ), Aoyama M (Osaka Univ), Nishimoto S (UC Berkeley), Ohzawa I (Osaka Univ): Neurons in the early visual cortex show the peak response faster when two eyes are used than one. The 40th Annual meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA,

2010/11/13-17.

89. Arai T (Osaka Univ.), Ohzawa I (Osaka Univ.): Simulation analysis of transform domain reverse correlation in model neurons with position invariance in the visual cortex. The 40th Annual meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA, 2010/11/13-17

(4)知財出願

①国内出願 (3件)

1. ≪“閉眼時の眼位測定システム”、宮内哲・小橋昌司、情報通信研究機構、2007年1月16日、特願 2007-7414.≫
2. ≪“水溶性近赤外蛍光材料およびマルチモーダル水溶性近赤外蛍光材料”、神隆・吉岡芳親・駒井豊・大澤五住・八木健・金子涼輔・精山明敏・関淳二、大阪大学、2008年5月19日、特願 2008-130884.≫
3. ≪“画像特徴抽出装置、画像特徴抽出方法、画像認識装置、及び画像認識方法”、大澤五住・新井稔也・眞田尚久、大阪大学、2009年10月26日、特願 2009-245255.≫

②海外出願 (2件)

1. ≪“水溶性近赤外蛍光材料およびマルチモーダル水溶性近赤外蛍光材料”、神隆・吉岡芳親・駒井豊・大澤五住・八木健・金子涼輔・精山明敏・関淳二、大阪大学、2009年5月19日、PCT/JP2009/059166.≫
2. ≪“画像特徴抽出装置、画像特徴抽出方法、画像認識装置、及び画像認識方法”、大澤五住・新井稔也・眞田尚久、大阪大学、2010年10月26日、PCT/JP2010/68983、PCT出願、JST 整理番号：S2010-0059.≫

(5)受賞・報道等

①受賞

1. Session Best Presentation Award を受賞

Yahata Y, Kobashi S, Kan S, Misaki M, Miyauchi S, Hata Y: Fully Automated Detection of Eye Movement on Sleep Based on Neural Network Modeling. The 2nd International Symposium on Computational Intelligence and Industrial Applications, Guangzhou, China, 2006/11/22.

2. Session Best Presentation Award を受賞

Yahata Y, Kobashi S, Kan S, Misaki M, Kondou K, Miyauchi S, Hata Y: Estimation of Visual Axis during Sleep by Analyzing Infrared Video using Artificial Neural Network. IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics. Montreal, Canada, 2007/10/10.

3. 日本微小循環学会学会奨励賞 受賞

鈴木崇士 (国循), 大井康浩 (阪大), 関淳二 (国循): Laser speckle imaging of cerebral blood flow in rat somatosensory cortex with whisker stimulation. 第35回日本微小循環学会, 大宮, 2010/2/26.

4. International Federation of Clinical Neurophysiology Fellowship を受賞

Kan S (NICT), Koike T (NICT), Uehara T (Kyushu Univ.), Tobimatsu S (Kyushu Univ.), Miyauchi S (NICT): The reticular activating system is associated with spontaneous fluctuations of alpha rhythm: a simultaneous EEG/fMRI study. The 29th International Conference of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, 2010/10.

②マスコミ (新聞・TV等) 報道

1. 精山グループ: 読売新聞 夕刊 2010年7月3日 (土) 13面

### ③その他

#### 1. 吉岡グループの雑誌取材：

＊「ルポ・先端人 吉岡芳親氏（岩手医科大学先端医療研究センター） MRI で計測した深部体温の変化から脳の活動量をとらえる」 斉藤勝司：サイエンスライター. Bionics 2007/3.

#### 2. 精山グループの成果の公開展示：

＊京都国立近代美術館にて研究展示（7月9日～8月30日）

### (6)成果展開事例

#### ①実用化に向けての展開

1. 宮内グループ：本研究により開発した、fMRI と脳波の同時計測システム及び解析法について九州大学医学研究院, 国立精神神経センター, 国立長寿医療センター, University Medical Center Groningen (オランダ)など、多くの研究機関に紹介・指導を行っている。

2. 宮内グループ：成果・概要の一部を研究室 HP (<http://www-karc.nict.go.jp/brain/research.html>) 及び <http://www-karc.nict.go.jp/brain/publication.html>) にて公開中

3. 精山グループ：京都国立近代美術館にて“光・音・脳”研究展示を行い（7月9日～8月30日）、光や音に対するヒトの快・不快の情動変化のリアルタイムフィードバック実験（個々人の好みの音や色、およびそれらのベストの組み合わせを前頭葉の脳活動から見つけ出すシステム）を行い、787名の鑑賞者＝被験者を迎えてデータを取得した。期間中多くの参加希望者がいたが、マシンの関係で787名に限定した。

4. 脳内温度測定が有る程度可能になり、企業やいくつかの大学と脳内温度の生理学的意義とその応用を目指した研究が始まった。

5. 小笠原グループでは、脳内温度を活用すれば、一側性脳主幹動脈閉塞性病変による慢性脳虚血の脳酸素代謝量低下および脳酸素摂取率上昇を高い精度で知ることが可能であることを示した。さらに、頸動脈狭窄症に対する内膜剥離術後合併症である過灌流の発生を高い精度で術前に予知できることも示した。今までは PET や SPECT といった造影剤を用いた検査でなければ知り得なかった手術適応や術後予測に活用でき、スクリーニングにも十分使用できることが分かった。すなわち、大部分の患者さんが、現状では有る程度の危険を覚悟で測定している脳循環代謝測定を回避できるのです。

#### ②社会還元的な展開活動

- ・ 本研究成果をインターネット（URL; <http://www-karc.nict.go.jp/brain/research.html> 及び <http://www-karc.nict.go.jp/brain/publication.html>）で公開し、一般に情報提供している。

### §6 研究期間中の主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

| 年月日               | 名称                                                                                                               | 場所                              | 参加人数 | 概要                                                                                |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| H19 年 3 月<br>20 日 | 第 84 回日本生理学会<br>大会 シンポジウム                                                                                        | 大阪国際交<br>流センター                  | 96 名 | シンポジウムの企画<br>「Molecular Imaging in<br>Physiological Sciences」                     |
| H20 年 1 月<br>18 日 | ワークショップ                                                                                                          | 大阪大学大<br>学院生命機<br>能研究科          | 30 名 | イメージング研究施設の<br>設備内容と活用に関して                                                        |
| H20 年 2 月<br>12 日 | 講演：Optical imaging<br>and Breast-Dedicated<br>MRI as clinical cancer<br>detection and<br>intervention modalities | 大阪大学大<br>学院生命機<br>能研究科セ<br>ミナー室 | 40 名 | S. Nioka (ペンシルバニア<br>大学教授)を招いて、近赤<br>外線や MRI を用いたイメ<br>ージング技術による癌検<br>出法について討論した。 |

|                               |                                                                                          |                                                  |                                 |                                                                                                        |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| H20 年 2 月<br>12 日             | テクニカル・セミナー<br>： Molecular<br>Biomarkers of Cancer<br>Metabolism, MRI,<br>Optical Imaging | 大阪大学大<br>学院生命機<br>能研究科セ<br>ミナー室                  | 40 名                            | B. Chance (ペンシルバニア<br>大学教授) を招いて、上記<br>の講演の基礎となるイメ<br>ージング技術の詳細や展<br>望についてのセミナーを<br>受けた。               |
| 平成 20 年 8<br>月 22 日           | 神戸高校サイエンスワ<br>ークショップ                                                                     | 大阪大学生<br>命機能研究<br>科 高度生<br>体機能イメ<br>ージング研<br>究施設 | 18 名                            | 神戸高校のスーパーサイ<br>エンスハイスクールの活<br>動に生命機能研究科から<br>の支援の一環として「超高<br>磁場 MRI による断層撮影」<br>を次世代の科学者の卵た<br>ちに紹介した  |
| 平成 20 年 7<br>月 14 日 - 25<br>日 | 生命機能研究科サマー<br>スクール                                                                       | 大阪大学生<br>命機能研究<br>科 高度生<br>体機能イメ<br>ージング研<br>究施設 | 10 名(セ<br>ミナー)<br>4 名(受け<br>入れ) | 生命機能研究科サマース<br>クールの学生を受け入れ、<br>講義およびワークショップ<br>を実施した。                                                  |
| H20 年 12 月<br>24 日            | 研究報告会                                                                                    | 大阪大学大<br>学院生命機<br>能研究科セ<br>ミナー室                  | 14 名                            | 動物実験の研究成果につ<br>いて発表し討論した。                                                                              |
| H21/7/15                      | 「次世代無侵襲・定量<br>的脳機能イメージング<br>法の開発」に関するセ<br>ミナー                                            | 京都大学医<br>学部高井リ<br>サーチホー<br>ル                     | 50 名                            | 近赤外線領域のレーザー<br>技術を用いた神経活動の<br>解明と制御についてセミ<br>ナーを開き、NIRS を用い<br>た癲癇や神経疾患への診<br>断・治療応用について討論<br>した。      |
| H21/7/27                      | 講演会：Dr. Sorensen                                                                         | 大阪大学大<br>学院生命機<br>能研究科セ<br>ミナー室                  | 24 名                            | 超高磁場 MR 装置を用いた<br>脳機能計測法の講演会を<br>開催した。                                                                 |
| H21/7/31                      | 講演会：Dr. 福永                                                                               | 大阪大学微<br>生物病研究<br>所会議室                           | 20 名                            | 超高磁場 MR 装置を用いた<br>機能計測法の講演会を開<br>催した。                                                                  |
| H21/8/7                       | 神戸高校サイエンスワ<br>ークショップ                                                                     | 大阪大学生<br>命機能研究<br>科 高度生<br>体機能イメ<br>ージング研<br>究施設 | 19 名                            | 神戸高校のスーパーサイ<br>エンスハイスクールの活<br>動に生命機能研究科から<br>の支援の一環として「超高<br>磁場 MRI による断層撮影」<br>を次世代の科学者の卵た<br>ちに紹介した。 |
| H21/10/5                      | 講演会：Dr. Wald                                                                             | 大阪大学大<br>学院生命機<br>能研究科<br>セミナー室                  | 20 名                            | 超高磁場 MRI のヒトへの<br>応用について講演会を開<br>催した。                                                                  |

|           |                          |                              |       |                                                                                |
|-----------|--------------------------|------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------|
| H21/10/31 | 第 16 回医用近赤外線分光法研究会       | 新宿スカイビル 47F<br>新宿住友スカイルーム A2 | 130 名 | 精神・神経科学への NIRS の応用を主題テーマに、シンポジウム 9 件、特別講演 1 件、一般演題発表 9 件の研究討論会を開催した。           |
| H21/11/4  | 超高磁場 MR 装置の現状と将来についての説明会 | 大阪大学大学院生命機能研究科セミナー室          | 16 名  | 超高磁場 MRI のヒトへの応用について講演会を開催した。                                                  |
| H22/8/6   | 神戸高校サイエンスワークショップ         | 大阪大学生命機能研究科 高度生体機能イメージング研究施設 | 9 名   | 神戸高校のスーパーサイエンスハイスクールの活動に生命機能研究科からの支援の一環として「超高磁場 MRI による断層撮影」を次世代の科学者の卵たちに紹介した。 |
| H22/9/8   | 松江東高校サイエンスツアー            | 大阪大学生命機能研究科 高度生体機能イメージング研究施設 | 40 名  | 超高磁場 MRI による断層撮影の見学                                                            |
| H22/10/9  | 講演会：脳科学と仏教－こころの科学最前線－    | 花園大学                         | 100 名 | 一般の聴衆に脳科学を分かりやすく解説する講演会を開いた                                                    |
| H22/10/29 | 講演会: Le Bihan 所長         | 大阪大学大学院生命機能研究科               | 60 名  | NeuroSpin の Le Bihan 所長の講演                                                     |
| H23/2/4   | 脳機能イメージングセミナー            | 岩手医科大学・循環器医療センター             | 50 名  | 脳活動の基盤として存在するデフォルトモードネットワークの特徴と臨床応用の可能性を議論した。                                  |

## § 7 結び

### 1) 脳温測定について

ヒトの脳内温度の変動を  $0.1^{\circ}\text{C}$  程度までは評価できるようになってきたと思われるが、空間分解能が cm レベルである。また、数秒レベルの時間分解能であり、更なる高性能化が必要だと考えている。動物実験の結果から推測すると、検出可能な温度レベルも更に高める必要がある。最大の鍵は、S/N の向上と装置の安定性である。高度に安定した、超高磁場の装置を開発したい。脳内温度を指標とした脳外科での臨床応用は既に進行しており、チーム内のみならずチーム外でも数カ所で応用が試みられるようになった。実際にスクリーニングに使えるような成果も出せた。

脳は神経内分泌系の中枢でもあり、基盤としての脳の温度は生理的条件下でも子供の知育・発育を始めとして様々に影響していると思われ、更に多施設に協力頂き、脳内温度の基礎・臨床的データを蓄積し、役立てるようにしたい。現段階でも十分活用できるレベルにあると思われる。これらは、社会的にも重要であり、展開を願っている。

### 2) プロジェクトによる人材育成

チームに最初はポスドクで参加した方々が、徐々に、助教、准教授となり更に研究を推進するようになっていく。人材育成の面からも貢献できたと思う。

### 3) 脳イメージングの研究を囲む研究環境

個人を対象にした非侵襲的イメージング技術やイメージング機器は、基礎科学のみならず医療分野でも重要度を増しているが、日本では諸外国に比べ開発に対する資金的支援が少ないし、イメージング技術を支えまた開発の基盤となるハード・ソフト両面の人材も乏しい。日本は CT の分野ではやや優位性を保っていると思われるが、その他のイメージング分野ではどんどん引き離されるのではないかと危惧される。1 台数億円レベルの臨床用 MRI 装置を例に挙げれば、1.5T の装置は国内に 2800 台、3T の装置は既に 160 台になっているが、その殆どが、外国製である。更に危惧されるのは、これら外国製品を扱う日本法人には、ハード・ソフトを十分に扱える人材が徐々に少なくなっている事である。新規の開発や装置のトラブル、ヒト用 7T を越えるような超高磁場 MRI 装置の導入・開発など、高度な知識や技術が必要とされる場合には、国外の研究者や技術者に依存しなければならない状況になりつつあり、特許、研究、産業など多くの面で不利な状況に陥ってしまう可能性がある。イメージング装置を開発し発展させることのできる人材を輩出すべきであるが、現状の国内の大学では乏しい。益々発展し重要度を増す非侵襲的イメージング分野で日本が寄与し優位性を持つためには、早急に、学科・研究施設の新設・増設による基盤作りと人材輩出を行い、また、産官学のハード・ソフト両面での連携したサポートなどの取り組みを行う事が必要と思われる。