特別講演

MEG および TMS で認知機能を探る

上野 照剛

要 約 : fMRI, PET, 脳磁図, および近赤外光を用いた光計測などの非侵襲脳機能計測が実用化されている。fMRI, PET, 光計測は, 神経活動に伴う血液の変化を測定したものであり, 脳磁図は神経の電気活動を計測したものである。このため, 脳磁図は, fMRI 等に比べて時間分解能が良く, 脳内の機能部位の変化を時間を捉えることができる。これらの手法とは異なり, TMS (transcranial magnetic stimulation) では, 頭外から非侵襲で脳神経が刺激可能であり, 刺激による脳機能地図を描くことができる。また, 数 mm の分解能で脳神経を刺激したり, 神経の伝導を遮断することができるので, 神経ネットワークの研究に有効である。本稿では, MEG, TMS を用いた認知機能, 特にメンタルローテーションと短期記憶に関する実験結果について報告する。

索引用語 : 経頭蓋磁気刺激, 脳磁図, メンタルローテーション, 短期記憶

Study of Cognitive Brain Functions by MEG and TMS

Shoogo Ueno

Abstract : Magnetoencephalography (MEG) by SQUID, fMRI, and transcranial magnetic stimulation (TMS) are useful tools for understanding the functional organization of the human brain, such as memory and cognition. Although fMRI is a useful and popular method to visualize higher brain function, it does not reveal the dynamic neuronal connectivities of the brain and it offers low temporal resolution. MEG is problematic in that inverse problems need to be solved to understand brain activation, but it can measure electrical neuronal activity directly and brain function with very high temporal resolution. TMS has the ability to control the neuronal activity of the brain non-invasively. Both MEG and TMS are suitable for dynamic imaging of the brain. This article discusses these various techniques and shows examples of measurement of cognitive functions by MEG.

Key words : TMS (transcranial magnetic stimulation), MEG, neuromagnetism, mental rotation, short-term memory

はじめに

脳神経の電気活動は頭表面に電場を生成すると同時に磁場を誘起する。この信号を頭表の2点間の電位差として記録したものが脳波 EEG (electroencephalogram) であり、高感度磁気センサで磁場を測定したものは脳磁図 MEG (magnetoencephalogram) と呼ばれている。MEG は非常に微弱な磁気信号であり、磁気シールドルームを備えた SQUID (superconducting quantum interference device) を用いることで計測が可能である。高次脳機能研究において、fMRI とともに近年有用な手法となっている。

MEG は脳神経活動、fMRI は脳血液情報を用いて脳の機能に関する情報を見ているのであるが、それぞれ異なった情報を捉えており、特徴が大きく異なっている。fMRI では、脳の活動部位を得るのに、MEG のように逆問題を解く必要がなく、拡がりをもっていたり、複数箇所の活動があるような場合にも、空間分解能よく活動部位が得られる。逆に、MEG は逆問題を解く制約があるため、複雑な活動源に対しては、正確な活動部位を得るのが難しいという欠点がある。しかし、活動部位が局限している場合などは非常に時間分解能が良く、ミリ秒の反応を精度良く捉えることができる。

一方、磁気を用いて脳神経を直接刺激し、脳機能を調べようという研究も行われている。これは、頭部直上に配置したコイルに大電流を流し磁場を発生させ、脳内に誘発される渦電流によって脳神経細胞を刺激するものであり、経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) と呼ばれる。

本稿では、MEG を用いた脳機能の計測について心

図2 メンタルローテーション時およびコントロール時の MEG 波形

図1 メンタルローテーション課題

図3 メンタルローテーション時およびコントロール時の電流源推定結果

的回転課題¹⁾、ならびに短期記憶に関する研究結果²⁾を報告すると同時に、経頭蓋磁気刺激 (TMS) に関する脳機能研究³⁻⁷⁾について紹介する。

MEG による脳の高次機能の計測

1. 心的回転課題における MEG 計測

心的回転 (mental rotation) 課題は、被験者に回転した文字あるいは図形を呈示し、本来の文字・標準図

形と一致するかあるいはその鏡像であるかを判定させる。この心的回転課題に関しては、認知過程に関連する脳内情報処理のなかでも比較的多くの研究がなされている。ここでは、MEG を測定し脳内の活動を調べた結果¹⁾について述べる。

心的回転課題は、認知過程に関連する脳内情報処理のなかでも比較的多くの研究がなされている。この課題遂行に伴って、脳内では呈示図形の仮想的な回転操

作が行われていると考えられており、回転角度が増すに従って反応時間が500 ms程度（回転角度0°）から700 ms程度（回転角度180°）まで伸びることが知られている。また、心的回転課題遂行中の脳内の活動部位に関しては、positron emission tomography (PET) およびfMRIを用いた実験の結果、頭頂小葉の活動や中前頭回の活動などが報告されている。一方、EEGおよびMEGを用いた実験より、心的回転課題遂行中の α 波の抑圧（MEG）や後頭部における長潜時（400 ms以降）の反応（EEG）などが報告されているが、脳内における活動源の動的な推定にはいたっていない。

本実験で用いた心的回転課題を図1に示す。前方のスクリーンに、4枚の正方形タイルを組み合わせた図形と、それを回転させた図形（true, 呈示確率0.5）、あるいはその鏡像図形を回転させた図形（false, 呈示確率0.5）のいずれかを1000 ms提示した。回転角は0°, 60°, 120°, 180°, 240°, 300°の6種類、呈示確率は等確率とし、1000 ms提示した。呈示が終了してから500 ms後に、被験者に反応を促す文字列を表示し、正像か鏡像か判断させた。上記の心的回転課題およびコントロール課題遂行中のMEGを計測した。

心的回転課題およびコントロール課題遂行中のMEG波形および空間パターンの典型的な反応を図2に示す。脳磁図はNeuromag社製122 ch磁束計を用いた。この図より、まず後頭部の一次視覚野周辺で脳内活動が活発になり、その後徐々に右後側頭部の活動が強くなっていることがわかる。

計測されたMEGに対する脳内活動源推定結果を図3に示す。心的回転課題およびコントロール課題ともに、全被験者について、視覚刺激呈示後140~170 msに一次視覚野付近の活動が共通して見られた。その後、視覚刺激呈示から200 ms前後で、心的回転課題では一次視覚野付近の活動に加えて右後側頭部に強い活動が、被験者5名中3名で推定された。これに対してコントロール課題では、この3名の被験者全員で、200 ms前後まで一次視覚野付近の活動のみが継続して推定された。

心的回転課題およびコントロール課題遂行中に計測したMEGデータからの活動源分布推定の結果、潜時200 ms前後において、被験者5人中3人では右後側頭部に、他の1人については左後側頭部に、また他の1人については頭頂部の運動野から運動前野にかけての活動が心的回転課題に特徴的に見られた。一次視覚野の活動の直後に見られるこれらの活動は、心的回転課題に伴う脳内情報処理の早期過程を反映していると考えられる。これら結果は、頭頂部に推定された活動を除いて、前に報告されているPETあるいはfMRIを用いた結果（頭頂部における活動）と一致しない。これは、PETあるいはfMRIを用いた実験が、心的回転課題に伴う時間的に重畳されたすべての脳内活動を反映しているのに対して、MEGデータは、特に心的回転課題の早期の脳内活動のみを観測しているためであろう。

図4 短期記憶課題における脳磁図波形

図5 短期記憶課題における電流源推定結果

2. 短期記憶課題における MEG 計測

遅延対比較課題や遅延見本合わせ課題は、短期記憶の脳内情報処理過程を調べるのに適しており、これらの課題を用いた MEG 計測も報告されている。これらは野研究では脳内の記憶保持過程よりもむしろ、記憶保持過程以前の情報処理である視覚パターンや文字、物体の空間配置の認識などに研究の主眼が置かれていた。ここでは、記憶保持過程に着目した課題を用いて、極低周波成分の MEG を計測した²⁾。

刺激課題は各 4 分円が異なる色（青、赤、緑、橙）に塗り分けられた円をサンプル刺激として 50 ミリ秒提示され、その 3 秒後にテスト刺激が 100 ミリ秒提示される。被験者は、サンプル刺激とテスト刺激が同一のものであれば人差し指を、異なる場合には中指を動かすタスクを行う。図 4 に MEG 波形を示す。実線は記憶課題、点線はコントロール課題（サンプル刺激には注意を払わずに、サンプル刺激とテスト刺激の一致、不一致にはかかわらず、テスト刺激が出た後、人差し

指、中指を交互に動かす）の反応である。記憶課題において、被験者がサンプル刺激のイメージを保持している間は、右側頭部、左側頭部、および後頭部に持続したゆっくりとした活動が見られる。この slow wave の反応に着目し、全被験者で記憶課題とコントロール課題の波形の差が顕著な潜時 900～1500 ms について電源推定を行った。脳内電源は、左右の後頭葉内側部、側頭葉－後頭葉接合付近、上側頭溝後部付近に推定された（図 5）。この slow wave の反応は、随伴性磁界変動とも考えられるが、コントロール課題では見られなかったため、この反応が視覚パターンの記憶保持に関する脳活動を反映しているものと考えられる。

経頭蓋磁気刺激

パルス磁場によって生体内に渦電流を誘起させ、これにより神経や筋を刺激する磁気刺激が注目されている。1985 年 Barker らは、ヒトの頭の表面にドーナツ状のコイルを置き、このコイルに大電流を瞬間的に流

図6 a: 8字コイルによる磁気刺激, b: 単一コイルによって誘導される渦電流, c: 8字コイルによって誘導される渦電流

し、1 T オーダのパルス磁場を作ることにより脳を頭の外から経頭蓋的に刺激することに成功した³⁾。これを契機として、脳の経頭蓋的磁気刺激 TMS (transcranial magnetic stimulation) に関する研究が盛んに行われるようになってきた。しかし、初期の磁気刺激では、標的のみを局所的に刺激することができず、いろいろと不都合であった。これに対して、8字コイルを用いた局所的磁気刺激法が Ueno らにより考案され⁴⁾大脳皮質の標的のみを 5 mm 以内の分解能で刺激することが可能となった^{5,6)}。

図6に示すように、8字コイルに8字の筆順に沿って瞬間的に大電流を流せば、8字の交点の真下の標的

をはさんで、変動的なパルス磁場が互いに逆方向に発生する。この逆直パルス磁場により、頭の中には、その磁場を減少させようとして渦電流が誘起される。8字コイルを用いれば、2つの円の交点で円の接線方向に渦電流が流れるので、電流の方向を制御して刺激する、ベクトル刺激が可能である。

たとえば、右大脳皮質運動野の手の親指を司る部分を標的にして刺激すると、刺激後 20~25 ms 後に、自分の意志とは無関係に左手の親指が動いてしまう。この場合、頭におけるパルス磁場としては、各コイル内の磁束密度が 1 T オーダの強磁場を 0.1~0.3 ms 程度の短時間かけるわけであるが、刺激中も刺激後も

何の痛みも伴わない。

脳における連想記憶に関連する部位を、TMSを用いることによって調べた実験結果を報告する⁷⁾。被験者には、日本語の漢字を理解できる日本人の成人10人(男8人, 女2人)を用いた。被験者には、前に置かれたディスプレイに、漢字を0.5秒、間を0.5秒おいて抽象パターンを0.5秒提示、この組み合わせを2秒のインターバルで3組提示し、その後、提示された漢字と抽象パターンを組み合わせる課題を行う。漢字、抽象パターンが提示された後、180 msと240 msに磁気刺激を与える。磁気刺激を与える場所は、左右の前頭野、頭頂、および、音刺激のみとして頭部から離れた位置で刺激した。結果は、左前頭野、頭頂、音刺激の場合は、漢字と抽象パターンの組み合わせの正答率が60%前後であったが、右前頭野を刺激した場合には、42%と優位に正答率が減少した。この結果は、右前頭部を磁気刺激することによって、連想パターンの符号化が阻害されたことを示すものである。

おわりに

ミリ秒オーダーの時間分解能で脳機能局在を推定可能なMEG計測は、ヒトを対象とした脳機能研究に必須の手段であることは間違いなく、脳の基礎研究や言語活動や記憶、認知といった高次脳機能の研究に有用である。しかし、脳の活動部位を求めるのに逆問題を解く必要があるため、複雑な脳活動になると、活動部位の推定結果の信頼性が乏しくなる。そのようなときに有効になるのがfMRIや脳波、さらにはTMSなど他のモダリティと組み合わせて、総合的に脳を理解することが重要である。特に、TMSは受動的に信号を捉える他の手法とは異なり、能動的に脳神経を制御することが可能であるため、脳機能ダイナミックシメージングには有効である。今後、これらの手法を用いて、ヒトの認知機能の解明がますます進んでいくことであろう。

最後に、特別講演の機会を与えていただいた東京大学 加我君孝教授、共同研究者、伊良皆啓治助教授、岩木 直博士、中川誠司博士に謝意を表する。

文 献

- 1) Iwaki, S., Ueno, S., Imada, T., et al: Dynamic cortical activation in mental image processing revealed by biomagnetic research. *NeuroReport*, 10 : 1793-1797, 1999.
- 2) Nakagawa, S. and Ueno, S.: Measurements and source estimations of extremely low frequency brain magnetic fields in a short-term memory task by a whole-head neurogradiometer. *IEEE Trans Magn*, 35 : 4130-4132, 1999.
- 3) Barker, A.T., Jalinous, R. and Freeston, I.L.: Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet*, 1 : 1106-1107, 1985.
- 4) Ueno, S., Tashiro, T. and Harada, K.: Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of paired configuration of time-varying magnetic fields. *J Appl Phys*, 64 : 5862-5864, 1988.
- 5) Ueno, S., Matsuda, T. and Fujiki, M.: Vectorial and focal magnetic stimulation of the brain for the understanding of the functional organization of the brain. *IEEE Trans Magn*, 26 : 1539-1544, 1990.
- 6) Ueno, S., Matsuda, T. and Hiwaki, O.: Estimation of structures of neural fibers in the human brain by vectorial magnetic stimulation. *IEEE Trans Magn*, 27 : 5387-5389, 1991.
- 7) Epstein, C.M., Sekino, M., Yamaguchi, K., et al: Asymmetries of prefrontal cortex in human episodic memory: Effects of transcranial magnetic stimulation on learning abstract patterns. *Neuroscience Letters*, 320 : 5-8, 2002.

別刷請求先: 〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻
医学生体工学講座
上野照剛