原 著

functional magnetic resonance imaging (fMRI)による
脳高次機能描出の試み—計算について—橋田昌弘・山内秀一・呉 景龍¹⁾・水原啓暁²⁾・根来 清³⁾・小笠原淳一³⁾
佐野裕一・北澤雅之⁴⁾・山根 智・真田泰三論文受付
2000年12月20日論文受理
2001年3月12日

Code No. 261

山口大学医学部附属病院放射線部

1)香川大学工学部知能機械システム工学科

2)山口大学大学院理工学研究科

3)山口大学医学部附属病院神経内科

4)山口大学工学部機械工学科

はじめに

内因性物質であるヘモグロビンの酸素化の程度による T_2^* 値の変化を反映するBOLD効果¹⁾(blood oxygenation level dependent)が報告され、これを利用して

functional magnetic resonance imaging(以下, fMRI)検査が行えるようになった。このため、一般臨床施設においても、脳機能の画像化や解析が可能となっており、当初は、gradient echo(以下, GRE)法を使っ

Measurement of Human Advanced Brain Function in Calculation Processing Using Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)

MASAHIRO HASHIDA, SYUICHI YAMAUCHI, JING-LONG WU,¹⁾ HIROAKI MIZUHARA,²⁾ KIIYOSHI NEGORO,³⁾ JUNICHI OGASAWARA,³⁾ YUUICHI SANO, MASAYUKI KITAZAWA,⁴⁾ SATORU YAMANE, and TAIZOH SANADA

Department of Radiology, Yamaguchi University Hospital

1)Department of Intelligent Mechanical Systems, Faculty of Engineering, Kagawa University

2)Graduate School of Science and Engineering, Yamaguchi University

3)Department of Neurology, Yamaguchi University Hospital

4)Department of Mechanical Engineering, Yamaguchi University

Received Dec. 20, 2000; Revision accepted March 12, 2001; Code No. 261

Summary

Using functional magnetic resonance imaging (fMRI), we investigated the activated areas of the human brain related with calculation processing as an advanced function of the human brain. Furthermore, we investigated differences in activation between visual and auditory calculation processing. The eight subjects (all healthy men) were examined on a clinical MR unit (1.5 tesla) with a gradient echo-type EPI sequence. SPM99 software was used for data processing. Arithmetic problems were used for the visual stimulus (visual image) as well as for the auditory stimulus (audible voice). The stimuli were presented to the subjects as follows: no stimulation, presentation of random figures, and presentation of arithmetic problems. Activated areas of the human brain related with calculation processing were the inferior parietal lobule, middle frontal gyrus, and inferior frontal gyrus. Comparing the arithmetic problems with the presentation of random figures, we found that the activated areas of the human brain were not differently affected by visual and auditory systems. The areas activated in the visual and auditory experiments were observed at nearly the same place in the brain. It is possible to study advanced functions of the human brain such as calculation processing in a general clinical hospital when adequate tasks and methods of presentation are used.

Key words: Functional magnetic resonance imaging (fMRI), Brain mapping, Calculation processing, Advanced brain function

別刷資料請求先: 〒755-8505

山口県宇部市南小串1丁目1番1号

山口大学医学部附属病院 放射線部 橋田昌弘 宛

Fig. 1 Schematic illustration of the time chart used in visual and auditory experiments. Stimuli were presented to the subject as visual images or an audible voice stimulus.

て、信号強度変化の機序に関する基礎的研究²⁾や、運動野や視覚野などの一次機能の描出を中心とした研究³⁻⁵⁾がなされた。

近年、MRI装置の進歩は目覚ましく、echo planer imaging (以下、EPI)が一般の臨床装置でも使用可能となった。EPI法は T_2^* 値の変化に鋭敏であり、撮像時間が短いために時間分解能に優れており、よりfMRIに適した撮像法である。また、fMRIのデータ解析は従来は差分画像法であったが、EPI法を使うと多くの画像を収集できるようになり統計的解析法が可能となる。現在では、EPIを使ったfMRIの研究として、言語処理⁶⁾などの脳高次機能の解析が報告されている。しかし、同じ脳高次機能の一つである計算処理に関する報告⁷⁾は少ない。

本研究の目的は、EPI法と統計的解析法を用いて、脳の高次機能である計算(加算)処理の賦活部位を同定することである。また、視覚刺激による計算と聴覚刺激による計算での賦活部位の相違も検討する。

1. 方法

1-1 課題の呈示

脳の高次機能を描出するためには、課題の内容と呈示方法が重要となる。本研究では、暗算計算(加算)問題を視覚刺激と聴覚刺激の課題とした。暗算計算の難易度は、心理学実験から決定した^{8,9)}。具体的には「2桁+2桁=3桁」かつ1の位が繰り上がらない課題である(例：74+53=127など)。

Fig. 1に、視覚または聴覚刺激を呈示したタイムチャートを示す。最初の25秒間は刺激が呈示されない状態とした。次の25秒間は、ランダムな数字の視覚呈示または読み上げを行った。そして次の25秒間では、暗算計算問題を視覚課題または聴覚課題として呈示し

た。これらの刺激なし状態、ランダムな数字呈示、計算問題呈示を1セットとし、1回の測定中に3セット繰り返した。刺激なし状態と計算問題呈示時のデータ比較からは視覚または聴覚を含めた計算処理が判断でき、ランダムな数字呈示と計算問題呈示時のデータ比較からは計算処理のみが判断できると考えた。計算問題の呈示中には、被検者には計算を行い正誤の判断をすることを要求した。ただし、本研究は計算に関する脳賦活部位のみの描出を目的としているため、被検者に対し計算時の体動(口や手など)を禁止し頭のなかだけの計算の実行を求めた。また、刺激なし状態とランダムな数字を呈示中には、数字に関する計算をしないようにも要求した。

暗算計算問題を課題としたときには、各被検者の計算能力の差が実験結果を左右する可能性がある。そこで、被検者の計算能力つまり計算問題の正答率を一致させるために、すべての被検者に対して視覚および聴覚の各刺激の呈示速度を変化させたときの正答率を心理実験手法にて測定した^{9,10)}。Fig. 2に、被検者TKの測定結果を示す。横軸は、1刺激当たりの呈示時間つまり呈示速度で、縦軸は解答の正答率である。本研究では、この視覚または聴覚刺激の呈示速度を、被検者の正答率が70~80%になるようにおのおのの被検者で調整した。したがって、計算問題とランダムな数字呈示時の刺激数は、この呈示速度で決定されている。全被検者の平均で、視覚実験では 15 ± 3 回、聴覚実験では 6 ± 1 回の刺激を25秒間に呈示した。

1-2 対象と測定システム

対象は、8名の健常男性[22~24歳(平均 23.0 ± 0.71 歳)、全員右利きの大学生]であり、本研究の目的と内容に関する同意を得た。また、被検者の計算問題の平

Fig. 2 Rate of correct answers for subject KT. Data points expressed with closed circles (●) show the results of the visual experiment, while those expressed with open circles (○) show the results of the auditory experiment.

均正答率は $73.9 \pm 3.35\%$ であった。

使用装置は、MAGNETOM Vision (SIEMENS社) で、静磁場強度は1.5Tである。また、コイルは頭部用コイルを使用した。撮像シーケンスは、GRE typeのsingle shot EPI法で、TR: 5,000msec (ここでのTRは連続スキャンの間隔となる)、TE: 55.24msec, flip angle: 90deg, matrix: 64×64, FOV: 256mm, スライス厚: 4mm, スライスギャップ: 0mm, スライス枚数: 30枚, 撮像方向: 横断面 (前交連と後交連を結ぶ角度), 撮像時間: 5秒/30スライス, 撮像回数: 47回の撮像パラメータとした。matrixとFOVとスライス厚の関係から、ボクセルサイズは $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}^3$ となった。また、1人の被検者の実験で、撮像時間は3分55秒, 合計1,410枚の画像を得ることができた。

課題の提示には、MRI用audio & videoシステム (Resonance Technology社) を使用した。視覚課題はヘッドマウントディスプレイ形状のビデオモニターで、聴覚課題は空気振動を利用したヘッドホンで提示した。また、課題提示はパーソナルコンピュータ (Sony PCG-XR9G) にて制御し、具体的には、1刺激当たりの提示時間と各課題の長さをパソコンのシステム時間を取得すること (タイマー機能を利用) により、ミリ秒オーダーの精度で制御した。

1-3 データ解析

被検者1人の1課題当たりのデータ収集ポイント数は、15ポイント (5scan×3回) であり8人の被検者では計120ポイントとなった。測定データは、Matlab (Math Works) 上で作動する統計解析ソフトウェア

Fig. 3 Results of the visual experiment ($n=8$, $p<0.01$).
 (a) Mental arithmetic problems compared with the no-stimulus condition. Activation of the occipital lobe was observed as the primary visual cortex.
 (b) Mental arithmetic problems compared with the presentation of random figures. Activation of the inferior and superior lobules was observed with calculation processing.

SPM99¹¹⁾ (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London) を用いて解析を行った。まず、前処理として、被検者の体動による位置補正、各被験者の脳の解剖学的標準化、Gaussian filterによる平滑化 (FWHM: 10mm) を実施した。さらに、全被検者の測定結果から被検者間の差をscalingにより補正し、ハイパスおよびローパスフィルタを用いてノイズ等を除去した。そして、これらの処理¹²⁾をした結果を基に解析を行った。

2. 結果

Fig. 3に被検者8人分のデータを集団解析 (group analysis) した視覚実験の結果を示す。(a)に刺激なし状態と計算課題提示時を比較した結果を、(b)にランダム数字提示時と計算課題提示時を比較した結果を示す。Fig. 3aでは、視覚 (光刺激) と計算処理の両方の賦活部位が描出されており、両側後頭葉の賦活部位は一次視覚野である (Fig. 3a右)。Fig. 3bでは、ランダム数

Table 1 Brain region activated by visual mental arithmetic problems across all eight subjects (n=8, $p<0.01$).

Anatomical region	Talairach coordinates			t-value
	x	y	z	
Left cerebrum				
Inferior parietal lobule	−24	−62	44	7.99
Inferior parietal lobule	−42	−33	35	6.46
Middle frontal gyrus	−48	4	48	7.75
Inferior frontal gyrus	−46	5	27	7.26
Right cerebrum				
Superior parietal lobule	32	−52	50	5.76

字呈示時も計算課題呈示時も光刺激が存在するので、一次視覚野は相殺され賦活部位としては認められない (Fig. 3b右). つまり、計算処理のみが描出されており、左下頭頂小葉、左中前頭回、右上頭頂小葉 (Fig. 3b左)、左下前頭回 (Fig. 3b右) に賦活部位を認める. また、右上頭頂小葉の賦活部位は下頭頂小葉の境界部である. Table 1 に視覚実験における、全被検者の測定データを統計解析した結果を示す. これは、Fig. 3b のランダム数字呈示時と計算課題呈示時を比較した結果を示したものである. また、賦活部位は三次元の広がりがあるので、Fig. 3bのスライス位置に近い部位の検定結果を示している. Table 1 に示す座標 (x, y, z) は解剖学的標準脳であるTalairachの脳図譜に基づき、x (右側が正)、y (前方が正)、z (頭頂側が正) として示してある. したがって、Fig. 3は向かって左が頭部の左側になり、通常の臨床MRI像と左右が反対となっている. Fig. 4に被検者8人分のデータを集団解析した聴覚実験の結果を示す. (a)に刺激なし状態と計算課題呈示時を比較した結果を、(b)にランダム数字呈示時と計算課題呈示時を比較した結果を示す. Fig. 4aでは、聴覚 (音刺激) と計算処理の両方の賦活部位が描出されており、両側側頭葉の一次聴覚野に賦活部位を認める (Fig. 4a右). Fig. 4bでは、視覚実験と同様に一次聴覚野は相殺され賦活部位としては認められず (Fig. 4b右)、両側下頭頂小葉、左中前頭回、左下前頭回に賦活部位を認める (Fig. 4b左、中). Table 2に聴覚実験における、全被検者の測定データを統計解析した結果を示す. これは、Fig. 4bのランダム数字呈示時と計算課題呈示時を比較した結果を示したもので、スライス位置に近い部位の検定結果を示す. 座標系は視覚実験と同様である.

Fig. 3bとFig. 4bを比較すると、ほぼ同じ部位が賦活された. つまり、視覚刺激による計算と聴覚刺激によ

る計算での賦活部位がほぼ同じであった.

3. 考 察

計算能力 (処理) は、人間の諸能力のなかでも最も高次なものの一つといわれている¹³⁾. また、計算処理を支配するおもな領域はBrodmann's area (以下、BA) 39野である左下頭頂小葉 (角回) といわれ、この領域の損傷により計算障害 (失算) が現れる¹³⁾. 実験結果では、視覚 (Fig. 3b)、聴覚 (Fig. 4b) とともに左下頭頂小葉 (角回) に賦活部位が認められ、上記事例を裏付けている. また、左中前頭回 (BA44野)、左下前頭回 (BA6野)、両側下頭頂小葉 (BA40野、左側では角回前方) の部位にも賦活が認められた (Fig. 3b, 4b). 下前頭回と中前頭回は言葉の理解、表出、記憶に関連し、両側下頭頂小葉は空間認知つまり数字の意味付けなどに関連しているといわれている. 計算処理は、

- ① 視覚または聴覚から言葉として入力された数字を理解記憶する
- ② 位や桁つまり空間の位置を認識する
- ③ 九九や加減乗除などの一定の法則に基づいて計算を行う

この一連の過程 (①～③) が、本研究の賦活部位として描出された.

視覚による計算と聴覚による計算の賦活部位 (Table 1, 2) を比較すると、ほぼ同じ部位であった. これは、視覚計算処理と聴覚計算処理が同様の処理過程にて実施されていることを示唆し、心理学実験結果¹⁴⁾を証明している. 本報告は、カラー印刷ではないため賦活部位の強度差は表現されていないが、聴覚の強度は視覚の強度より低い結果であった. この画像の強度は、賦活の度合を表しているものではなく、データ解析過程での刺激入力曲線との相関の強さを示し、聴覚の結果が視覚の結果より相関が低いことを示している. 今回の実験では、刺激の強さについての検討は行っておらず、光と音の刺激の差が現れた可能性がある. また、聴覚実験時の撮像音の影響も考えられ、今後の検討課題である.

本研究では、刺激のパターンを刺激なし、ランダム数字呈示、計算課題呈示の3パターンとした. 通常の視覚または聴覚による計算処理は、刺激なしと計算課題呈示を比較した結果 (Fig. 3a, 4a) から理解される. しかし、この結果には、視覚または聴覚が影響を及ぼしている可能性がある. そこで、視覚または聴覚の影響を除くための課題として、ランダムな数字呈示を採用し、これと計算課題呈示を比較した (Fig. 3b, 4b). ランダム数字呈示時も計算課題呈示時にも、光刺激または音刺激は存在するために、それぞれ相殺され、Fig. 3aとFig. 4aで認められた一次視覚野と一次聴覚野

Fig. 4 Results of the auditory experiment (n=8, p<0.01).

(a) Mental arithmetic problems compared with no stimulation. Activation of the temporal lobe was observed as the primary auditory cortex.

(b) Mental arithmetic problems compared with the presentation of random figures. Activation of the inferior and superior lobules was observed with calculation processing.

の賦活部位が消失した。つまり、この結果は、計算処理での視覚と聴覚の影響が排除されたものと考えられる。また、この計算処理の賦活部位は、計算だけの処理から得られた賦活部位ではなく、視覚または聴覚刺激を入力したときの言語処理を含めた計算処理の賦活部位である。

脳の高次機能を研究するためには、課題の内容と呈示方法が重要となり^{6, 15, 16)}、描出された賦活部位の解釈に大きく影響する。課題設定に関しては、複数の課題に対する反応を比較した結果の評価、実験者の予期しない処理があるなどの問題点¹⁶⁾も指摘されている。これらの問題点を少なくするために、被検者の属性(性、年齢、利き腕、所属など)を可能な限り統一した。そのうえ、被検者の計算能力の差が結果に影響しないように、各被検者の正答率が70~80%になるよう課題の呈示速度を調整した。これらにより、各被検者間のデータを統一的に扱うことが可能になると考える。

超高磁場装置(2~4T)を使った脳高次機能の研究¹⁷⁾

Table 2 Brain region activated by auditory mental arithmetic problems across all eight subjects (n=8, p<0.01).

Anatomical region	Talairach coordinates			t-value
	x	y	z	
Left cerebrum				
Inferior parietal lobule	−28	−56	45	6.26
Inferior parietal lobule	−44	−33	33	6.56
Middle frontal gyrus	−34	−2	44	7.65
Inferior frontal gyrus	−46	9	24	6.96
Right cerebrum				
Inferior parietal lobule	40	−40	46	6.22

も報告され、高次機能の研究は超高磁場装置をもつ研究施設や高磁場(1.5T)でも特別な研究所のみ可能である印象さえ受ける。しかし、本研究のように一般臨床病院の装置(1.5T)を使っても、課題に関して十分検討を行えば脳高次機能の研究は可能であると考えられる。

4. まとめ

fMRIを用いて、脳の高次機能である計算処理の賦活部位の同定を行った。また、視覚による計算と聴覚による計算の賦活部位の相違も検討した。対象は8名の健常男性で、一般臨床MRI装置(1.5T)のGRE type EPI法で撮像し、データ解析にはSPM99を使用した。課題は暗算計算(加算)問題とし、呈示方法は、刺激なし、ランダム数字呈示、計算問題呈示の3パターンとした。

その結果、ランダム数字呈示時と計算問題呈示時の比較から、視覚と聴覚の影響を除いた計算処理の賦活部位として、左下頭頂小葉(角回)、両側下頭頂小葉、中前頭回、下前頭回が描出された。また、視覚による

計算処理と聴覚による計算処理は、ほぼ同じ部位に賦活を認めた。計算処理のような高次機能の研究も、課題の内容と呈示法などを十分検討すれば、一般臨床施設でも可能であった。

謝 辞

本研究に際しご協力いただいた本院放射線部の松永尚文部長、本学工学部の酒井善郎先生と信木 領氏、シーメンス旭メディテック株式会社の岡本 淳氏と村田勝俊氏に御礼申し上げます。

なお、本研究の一部は日本放射線技術学会中国・四国部会第40回学術大会(1999年、徳島)にて報告した。

参考文献

- 1) Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, et al.: Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic field. *Mag Reson Med*, 14, 68-78, (1990).
- 2) 佐久間利治, 山田直明, 西野敏博, 他: マルチ・グラジェントエコーによる脳機能画像—BOLD効果・流入効果の評価の試み—. *日放技学誌*, 53(2), 272-276, (1997).
- 3) Belliveau JW, Kwong KK, Kennedy DN, et al.: Magnetic resonance imaging mapping of brain function; Human visual cortex. *Invest Radiol*, 27, 59-65, (1992).
- 4) 成瀬昭二, 堀川義治, 田中忠蔵: MRIによる脳の機能画像. *神経内科*, 39, 487-497, (1993).
- 5) 清 哲朗, 戸上 泉, 平木祥夫: MRIによる脳機能画像. *日獨医報*, 39(4), 28-39, (1994).
- 6) 杉下守弘: functional MRIによる言語研究の展開. *脳の科学*, 98年増刊号, 135-140, (1998).
- 7) 徐 江, 山下一也, 山口修平, 他: Functional MRIを用いた引算課題による脳の賦活. 第2回ヒト脳機能マッピング研究学術集会抄録, 東京, (2000).
- 8) 呉 景龍, 水原啓暁, 西川禎一: 人間の視覚探索と音声知覚との関連性について. *システム制御情報学会誌*, 12(2), 98-105, (1999).
- 9) Wu JL, Mizuhara H, Negoro K, et al.: Measurement of human interactive characteristic between visual and auditory system by psychological experiment and functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Proc of the 2nd International Conference on Cognitive Science*, 1052-1055, (1999).
- 10) Mizuhara H, Wu JL, Negoro K, et al.: Measurement of human visual and auditory calculate characteristic by functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Proc of Fifth Symp on Artificial Life and Robotics*, 801-804, (2000).
- 11) The Wellcome Department of Cognitive Neurology: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/>
- 12) 長濱康弘: 2. ファンクショナルMRIの画像処理ソフトとしてのSPM. *INNERVISION*, 14(9), 74-78, (1999).
- 13) 山鳥 重: 第10章計算能力と音楽能力の障害. *神経心理学入門*, pp.252-256, 医学書院, 東京, (1997).
- 14) 水原啓暁, 呉 景龍, 根来 清, 他: 心理学実験手法と機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を用いた人間の計算処理に関する高次脳機能計測. 第5回パターン計測シンポジウム論文集, 1-8, (2000).
- 15) 杉下守弘, 米田孝一, 幕内 充: I 新しい撮像法の現状と臨床応用1. 頭部 ファンクショナルMRI. *INNERVISION*, 13(10), 2-5, (1998).
- 16) 藤巻則夫, 宮内 哲: 視覚呈示による単語認識の神経機構. *神経進歩*, 43(4), 528-540, (1999).
- 17) 岡田知久, 定藤規弘, 米倉義晴: 超高磁場(3 テスラ)MRIを用いた脳機能画像. *日磁医誌*, 20(6), 266-271, (2000).

図表の説明

- Fig. 1 視覚または聴覚刺激の呈示タイムチャート.
 Fig. 2 被検者TKでの刺激呈示速度を変化させたときの正答率.
 Fig. 3 視覚実験結果(n=8, p<0.01).
 (a) 刺激なし状態と計算課題呈示時を比較した結果.
 (b) ランダム数字呈示時と計算課題呈示時を比較した結果.
 Fig. 4 聴覚実験結果(n=8, p<0.01).
 (a) 刺激なし状態と計算課題呈示時を比較した結果.
 (c) ランダム数字呈示時と計算課題呈示時を比較した結果.

Table 1 視覚実験でのランダム数字呈示時と計算課題呈示時の比較結果(n=8, p<0.01).

Table 2 聴覚実験でのランダム数字呈示時と計算課題呈示時の比較結果(n=8, p<0.01).