

機能的 MRI による脳可塑性の検討

定藤規弘

神経心理学

21巻1号別刷（2005年3月25日発行）

JAPANESE JOURNAL OF NEUROPSYCHOLOGY

Vol.21 No.1 (21: 20-25, 2005)

■シンポジウム 言語の獲得、喪失、再獲得：脳はどこまで柔軟か？

機能的 MRI による脳可塑性の検討

定藤規弘

要旨：発達期における視覚あるいは聴覚脱失が、コミュニケーション機能を担う神経回路をどのように改変するかを、機能的 MRI を用いて、早期視聴覚障害を蒙った成人被験者を対象に観察した。発達期における視覚脱失により、触覚弁別処理が、視覚野で処理されうることが示され、点字読というコミュニケーション手段の脳内処理過程の一端が明らかとなった。一方、発達期における聴覚脱失により、視覚的な動きの情報処理が聴覚領域の活動と関連していることが示され、手話の脳内処理過程の一部が明らかとなった。さらにこれらの可塑的变化を示す領域の少なくとも一部分は、健常成人における異種感覚統合の神経回路と共通するものであることが示された。

神経心理学 21 ; 20-25, 2005

Key words : 脳血流, PET, functional MRI, 脳可塑性, 視聴覚障害, 点字, 手話
cerebral blood flow, PET, functional MRI, plasticity, blind, deaf, Braille reading, sign language

はじめに

近年、ポジトロン断層画像 (PET)、機能的磁気共鳴画像 (機能的 MRI) による非侵襲的脳機能画像の発達が、神経活動の空間的分布とその連関状態をヒト脳で観測することを可能にし、高次脳機能の解明には欠かせない手段とみなされている。

脳血流と神経活動の関係

局所の神経活動、特にシナプス活性とそのブドウ糖代謝とは平行し、さらに、局所脳血流は酸素供給を媒介としてブドウ糖代謝と平行しているといわれ¹⁾、局所の脳血流の変化を測定することにより、局所脳神経活動の変化を知ることができる。脳血流を用いた脳賦活検査では、この局所脳血流の増加と神経活動によるエネルギー消費の増大が連関している、という事実に基づき、課題遂行中の脳血流と対照となる状態（多くは課題を遂行し

ていない安静状態）における脳血流と比較して、脳血流の増大している領域の分布を全脳にわたり描出するという方法を用いる。血流の有意な増加が認められた領域が、その課題の遂行に、何らかの役割を負っていると推論することにより、ある課題に関連した神経活動の変化の起こった場所を同定することができる。

脳血流と神経活動の関係について最初に言及したのはイタリアの生理学者 Mosso であった。1881 年彼は脳外科手術後に頭蓋骨に欠損の出来た患者で、大脳皮質の拍動を計測した。この拍動が精神活動に伴い局所的に増強することから、局所脳循環は精神神経活動により変動すると結論した²⁾。1890 年には Roy と Sherrington が脳局所の活動に伴う代謝亢進がその部位の脳血流の増加をもたらすことを動物実験から推論した³⁾。1928 年 Fulton は、後頭葉に動静脈奇形のある患者から、頭の中で雑音がするという訴えを聞いた⁴⁾。この雑音は動静脈間の血圧差によるもので

Cross-modal plasticity revealed by functional MRI

自然科学研究機構 生理学研究所, Norihiro Sadato, MD, PhD : National Institute of Physiological Sciences

(別刷請求先: 〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺町西郷中 38 自然科学研究機構生理学研究所大脳皮質機能研究系心理生理学研究部門 定藤規弘)

血流に比例するものであり、Fulton はこの音が単に開眼しているときより、読書しているときのほうが大きいことを記録、局所脳血流と精神活動の強度が相関することを結論した。このように、脳活動は局所脳血流の変動で測定できることは比較的早くから知られていたが、計測技術の進歩がこれを現実化したのは第二次大戦後である。1951 年 Kety は動物実験において局所血流を定量化する方法を開発した⁵⁾。さらにこれを人間に非侵襲的に適用するためには、1970 年代以降の医用画像技術の急速な進歩が必要であった。

医用画像技術の進歩

医用画像技術は、光（あるいは電磁波）の応用による人体の可視化技術である。即ち可視光より波長の長い（ラジオ波）あるいは短い電磁波（X 線、同位体トレーサーから出るガンマ線）を用いて体内の情報を取り出すのである。この情報の中には形態と機能があり、前者は主に X 線画像診断学、後者は核医学として発展してきた。前者は 1895 年レントゲンによる X 線の発見⁶⁾、後者は 1896 年ベクレルによる自然放射能の発見⁷⁾を端緒とする。ヒト脳血流測定はまず核医学的手法により可能となった。これは、脳血流に比例して脳局所に貯留するような物質を放射性同位元素で標識し、体外から計測するというものである。まず 1960 年代の¹³³Xe ガスによる計測が行われた。ついで 1972 年の Hounsfield による X 線コンピュータ断層撮影法（CT）の発明を契機に、断層画像再構成技術が脳血流測定に取り入れられ、1980 年代には、ポジトロン断層画像（PET）を用いて局所脳血流を定量する方法が確立した。PET（positron emission tomography）とは、陽電子（positron）が消滅するときに放射する消滅ガンマ線を同時計測することにより、生体内の陽電子放射トレーサーの局所濃度分布を算出し、断層画像にする技術であり、適切なトレーサーを用いることにより脳血流以外にも様々な生理的・生化学的な計測が可能な方法である。

MRI

短い電磁波の医学利用が比較的早くに始まったのに比較すると、波長の長いラジオ波を利用して体内情報を画像化する磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging, MRI）は最近の技術である。MRI は、水素原子の核磁気共鳴現象を利用した画像法である。核磁気共鳴現象は 1946 年 Bloch, Purcell⁸⁾ により独立に発見され、主に化学領域で発展した。1970 年代に入り、医学上のきわめて重要なテーマである腫瘍の悪性・良性の鑑別に役立つという報告¹⁰⁾ から、核磁気共鳴現象から医用画像を作成しようという機運が高まり、1973 年に Lauterbur によって MRI が発明された¹¹⁾。生体内に豊富にある水の水素原子は均一静磁場下に置くと、特定の周波数のラジオ波を吸収（共鳴）、放出（緩和）する（核磁気共鳴現象）。この現象は静磁場と平行にコイルをおくことにより徐々に減衰する交流電流として検出でき、この交流電流は磁気共鳴（MR）信号と呼ばれる。この MR 信号に埋め込まれた位置情報を CT の原理により取り出す。得られた画像は、主に生体内組織間の組成の違いに起因する水素原子の分布密度と緩和速度の違いを反映する。このため撮影パラメータを変更することによりさまざまな組織間のコントラストを強調した画像を得ることができる。X 線と比べると MRI にはいくつかの利点がある。第一に用いられるラジオ波は X 線に比べてはるかにエネルギーが小さい（約 1 兆分の 1）から、それに対応して組織に損傷を与える確率も小さくなる。また X 線は生体に少ない重原子（たとえば骨に含まれるカルシウム）を検出するのに最も適しているのに対し、MRI は生体に豊富にある水素を検出するのに適している。このことは、頭蓋骨や脊椎により厳重に保護されている神経組織を画像化することにおいて特に有利である。

MRI による局所脳血流変化の検出：機能的 MRI

MRI はその高いコントラスト分解能から、初期臨床応用においては、脳の解剖学的詳細を画像

化する方法とみなされていた。しかし1990年代に入ってMRIの高速化とあいまって、血中の酸素を内因性の造影剤とする局所脳血流変化の画像化が成功し、機能的MRIへの道が拓かれた。機能的MRIは主に、神経活動亢進時に起こる、血管内の血液酸素化のバランスの局所的变化による、わずかな信号増強をとらえているので、blood oxygen level dependent (BOLD) method と呼ばれている。酸化ヘモグロビンと還元型ヘモグロビンは、磁性的性質が異なることが古くから知られており¹²⁾、還元型ヘモグロビンが血管内に存在することにより、血管周囲の磁場の局所的な不均一が惹起される。局所磁場不均一が存在により、NMR信号は、それが存在しない場合より小さくなる。神経活動亢進時には、脳血流の増大により、脳組織の酸素摂取を上回る酸素が供給されるため、局所還元型ヘモグロビンが減少する。このため、MR信号が増加する¹³⁾。この方法の利点は、数秒間隔で全脳の脳血流変化を記録でき、データ収集量もPETに比べてはるかに大きく出来る点である。現在では局所脳血流変化を全脳にわたり、数mm程度の空間的解像度で、秒単位で計測することが可能である。

視覚脱失に伴う可塑的变化

盲人の視覚野は、視覚入力を失っているために、その本来の目的のためには用いられていないが、どのような機能をはたしているかは、不明であった。点字読においては、単純な触覚情報を、言語として意味のあるパターンに変換する必要がある。点字の触覚情報は体性感覚領野で処理されるのであろうが、文字の認識は通常視覚系で行われている。盲人において点字読を遂行する神経回路網を特定するために、筆者らは、PETによる脳賦活検査を行った^{14) 15)}。さまざまな失明年齢の、点字読に熟達した8人の被験者のうち2人は、先天盲、残り6人は早期に視力を失った後天盲である。課題は、8文字からなる点字列を2.5秒ごとに提示し、これが意味のある単語か否かを判定させた。対照として、晴眼者10人、盲人6人に対して、非点字性触覚弁別課題を用いて脳賦活検査

を行った。点字読により、盲人の一次視覚野を含む後頭葉が賦活された。また、全脳で観察すると一次運動感覚野から頭頂葉、後頭葉背側部にかけての賦活もみられた。盲人と晴眼者に対し、同一の非点字性触覚弁別課題を遂行させたところ、盲人では、一次視覚野を含む後頭葉腹側が賦活される一方、二次体性感覚野は抑圧されていた。晴眼者では、これとちょうど逆のパターン即ち後頭葉腹側が抑圧、二次体性感覚野が賦活化されていた。この結果は機能的MRIでも再確認された。一方で、このような劇的な機能再構築が、年齢に依存するかどうかは不明であった。そこでさまざまな失明年齢の点字読に熟達した被験者15名を対象として機能的MRIによる脳賦活検査を行った。機能的MRIではデータ量が多いために、個々人において脳のどの領域が活動したかを判定できる。課題は、点字をもちいた受動的な触覚弁別課題である。これによると、16歳までに失明した被験者では一次視覚野が触覚弁別課題で賦活したが、それ以降に失明した被験者では賦活が見られなかった。視覚連合野においては年齢依存性が見られなかった。このことから、視力障害者での触覚刺激における視覚野の賦活はおそらく視覚連合野を経由するものと推測された¹⁶⁾。長期にわたる視覚入力の結果、触覚弁別処理が、その本来の入力をうける領域以外のところ(視覚野)で処理されうることが示された。

正常成人における視覚聴覚統合

視覚聴覚入力の統合は、対面コミュニケーションにおいて重要な役割を果たす。特に顔の表情や唇の動きは音声による意思疎通を向上させる。対面コミュニケーションにおける唇の動きの視覚情報は、聴覚言語理解を高めることが知られており、唇の動きが、音声入力なしに聴覚連合野を賦活することが機能的MRIにより示された¹⁷⁾。一方で発話の弁別特性が音響的でないことを示唆する知見があり(McGurk効果)、人の発話のメッセージは調音器官の動きの中に符号化されている可能性が示唆されてきた¹⁸⁾。発話の視覚入力が発話弁別に対してどのように影響するかを検証するため

に、発話を符号化した口の動きと符号化していない口の動きに対する脳活動の違いを、機能的 MRI を用いて測定した。健聴者 19 名を対象に機能的 MRI を試行した¹⁹⁾。課題は、500ms ずつ連続的に提示される 4 フレームの顔の動画において、最初と最後のフレームの動きが同じか否か判定するものである。視覚刺激のみ提示した。OPEN コンディションでは、/a/、/i/、/u/、/e/、あるいは/o/と発話している唇の動きを用いており、CLOSE コンディションでは唇を閉じた状態の動きを用いた。対照として同じ顔面の静止画像を提示したコンディション (STILL) を設定し、以上 3 コンディションの stimulus onset asynchrony を最適化して event related fMRI を行った。OPEN-CLOSE の比較において、両側聴覚連合野の賦活がみられ、以前の報告¹⁷⁾に適合する所見であった。さらに、ブローカ領を含む左前頭前野から運動前野、そして補足運動野に賦活が見られた。これらの領域は CLOSE-STILL でも賦活が見られた。視覚的に入力された調音器官の動きが、発話に重要な役割を果たすブローカ領を含む左前頭前野から運動前野そして補足運動野を賦活した。これらの領域は聴覚的に提示された音韻弁別においても賦活されることが知られている²⁰⁾。また Broca 領は mirror system を形成することが示唆されており²¹⁾、Broca 領を含む左前頭葉が CLOSE コンディションにおいても賦活されたことはこれを裏付ける。OPEN-CLOSE でさらなる賦活を見た今回の結果は、mirror system が、視覚的に入力された調音器官の動きの中に符号化された発話メッセージ¹⁸⁾を取り出すことに関与していることを示唆する。そして、それが側頭葉における音響的聴覚的な弁別を高めるのであろう。

発達期における聴覚脱失による可塑的变化

上記のごとく、健聴者においては、読唇により側頭平面の賦活が見られ、視聴覚統合の脳内表現と目されている。聴覚脱失によりこの視聴覚統合をになう神経回路に可塑的变化が起こるかを検証する目的で、聴覚障害者を対象に、機能的 MRI を試行した。早期失聴者 7 名と健聴者 19 名を対

象に機能的 MRI を試行した。課題は、口唇の動きの弁別、手話単語弁別、そしてランダムドットの動きの弁別である。早期失聴者においては、健聴者に比較して、口唇の動きの弁別、手話単語弁別課題遂行により、左側頭平面においてより強い賦活が見られた。さらにランダムドットの動きの弁別により、右側頭平面においてより強い賦活が見られた。これらの領域はいずれも、健聴者において、読唇により賦活された。このことから、聴覚脱失による可塑的变化の少なくとも一部は、視聴覚統合をになう神経回路により担われていることが示唆された¹⁹⁾。

展 望

脳研究の方法は 4 つに大別することが出来ると言われている²²⁾。第一に神経回路網にたいする構造解析で、解剖学的、生化学的、分子生物学的なアプローチを含む。第二に運動、認識、情動、記憶、学習、自律機能という機能と相関をもって脳内でおこる活動をとらえるというアプローチであり、ここに機能的 MRI に代表される脳賦活検査が含まれる。第三に脳が損傷を受けたときにどのような症状が現れるのかを手がかりに損傷された部位の機能を追求するというアプローチが、そして最後に理論的なシミュレーションを用いた構成法がある。機能的 MR は、簡便に繰り返し脳全体にわたる局所脳血流変化を計測できる利点があり、個人データの解析に威力を発揮するとともに、時系列データ解析も可能である。今後、機能的 MRI を用いた研究は、正常成人、正常大脳皮質のマッピング (機能局在) はもとより、局所間の連関を調べる方向へと進展することにより、脳機能統合へ迫ることが予想される。実際のヒト脳の活動を直接に捉えるという利点を生かし、他の 3 つのアプローチによる知見を総合する“場”となることが期待される。

文 献

- 1) Raichle ME : Circulatory and metabolic correlates of brain function in normal humans. In : Handbook of Physiology, Bethesda, Am Physiol

- Soc, 1987, pp.643-674
- 2) Mosso A : Ueber den Kreislauf des Blutes in Menschlichen Gehirn. Leipzig. Verlag von Veit & Company, 1881
 - 3) Roy CS, Sherrington CS : On the regulation of the blood supply of the brain. *J Physiol (London)*, 11 ; 85-108, 1890
 - 4) Fulton JF : Observations upon the vascularity of the human occipital lobe during visual activity. *Brain*, 51 ; 310-320, 1928
 - 5) Kety S : The theory and application of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol Rev*, 3 ; 1-41, 1951
 - 6) Roentgen WC : Uber eine neue Art von Strahlen. *Sitzungsber Phys Med Ges Wurtzburg*, 132-141, 1895
 - 7) Becquerel H : Emission de Radiations Nouvelles par l'Uranium Metallique. *Compt Ren*, 122 ; 1086, 1896
 - 8) Bloch F : Nuclear introduction. *Physiol Rev*, 70 ; 460-474, 1946
 - 9) Purcell EM, Torrey HC, Pound RV : Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Physiol Rev*, 69 ; 37, 1946
 - 10) Damadian R : Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science*, 171 ; 1151-1153, 1971
 - 11) Lauterbur PC : Image formation by induced local interaction : examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, 243 ; 190-191, 1973
 - 12) Pauling L, Coryell C : The magnetic properties of and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 22 ; 210-216, 1936
 - 13) Ogawa S, Lee T : Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields : in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn Reson Med*, 16 ; 9-18, 1990
 - 14) Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J et al : Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature*, 380 ; 526-528, 1996
 - 15) Sadato N, Pascual-Leone A, Grafman J et al : Neural networks for Braille reading by the blind. *Brain*, 121 ; 1213-1229, 1998
 - 16) Sadato N, Okada T, Honda M et al : Critical period for cross-modal plasticity in blind humans : a functional MRI study. *Neuroimage*, 16 ; 389-400, 2002
 - 17) Calvert GA, Bullmore ET, Brammer MJ et al : Activation of auditory cortex during silent lipreading. *Science*, 276 ; 593-596, 1997
 - 18) Liberman AM, Whalen DH : On the relation of speech to language. *Trends Cogn Sci*, 4 ; 187-196, 2000
 - 19) Sadato N, Okada T, Honda M et al : Cross-modal integration and plastic changes revealed by lip movement, random-dot motion and sign languages in the hearing and deaf. *Cereb Cortex* in press, 2004
 - 20) Zatorre RJ, Evans AC, Meyer E et al : Lateralization of phonetic and pitch discrimination in speech processing. *Science*, 256 ; 846-849, 1992
 - 21) Rizzolatti G, Arbib A : Language within our grasp. *Trends Neurosci*, 21 ; 188-194, 1998
 - 22) 伊藤正男 : 脳と心を考える, 紀ノ国屋書店, 東京, 1993

Cross-modal plasticity revealed by functional MRI

Norihiro Sadato, MD, PhD

National Institute of Physiological Sciences

To provide skills for communication is one of the major goals of education, particularly for those with the sensory handicapped. The brain is a dynamically changing structure in relation to learning, alterations of the peripheral input or brain injury. Noninvasive neuroimaging techniques such as PET and functional MRI depicted functional reorganization due to early deafferentation. Studies of Braille reading by the blind revealed that the

tactual information process is taken in the primary and association visual cortex. Functional MRI studies of sign languages showed that the sign activated the auditory cortex of the deaf. These studies may provide biological basis for training in the handicapped, and also shed lights on how the brain organizes itself to integrate multimodal sensory input for communication.

(Japanese Journal of Neuropsychology 21 ; 20-25, 2005)

■シンポジウム 言語の獲得, 喪失, 再獲得: 脳はどこまで柔軟か?

乳幼児と外国語学習者の音声知覚の獲得

森 浩一 古屋 泉¹⁾ 佐藤 裕 皆川泰代²⁾ 林 良子³⁾

要旨: 多チャネル近赤外分光法脳機能計測により, 言語的対比をつけた単語刺激に対する左右側頭部の反応を調べた。右利き正常成人では85%の被験者で音韻対比の反応が抑揚対比より左に寄っていた。吃音群では刺激間に側性化の有意差を認めず, 音韻反応の側性化は重症度と逆相関していた。乳幼児では音韻・抑揚反応間に側性化の違いが認められるのは11~12ヵ月齢群以降であった。ダウン症例ではこれが数ヵ月遅れていた。成人後に日本語を習得した韓国人は, 日本人と同等の長短母韻の範疇的同定を認めたが, 音韻境界をまたいだ長短対比に対する脳反応は左側性化が見られず, 外国語の範疇的知覚が必ずしも言語的には行われていない可能性を示唆した。

神経心理学 21; 26-34, 2005

Key words : 乳幼児, 外国語学習, 言語発達, 機能的近赤外分光法, 脳機能側性化
infants, second language acquisition, speech development, functional near infrared spectroscopy; fNIRS, functional cerebral lateralization

はじめに

音声言語は音のレベルから音韻, 単語, 文章, 意味・文脈理解まで階層的になっており, それらが有機的に組み立てられてコミュニケーションが成立する。音声は言語的に聴取されているかどうかは, 従来より範疇知覚ができるかどうかを指標としてきた。すなわち, 音響心理的に音韻を弁別する素性を連続的に変化させてその同定曲線や弁別特性を求め, 急峻な特性が得られるかどうか調べるのである (Kuhl, 2004)。これによる音韻境界は, 生後半年前後に大きく発達し, 満1歳頃に母国語の音韻弁別がほとんど整い, 外国語の音韻境界に鈍感になる (Werker, 1999; Kuhl, 2004)。さらに10歳代前半には言語学習の「敏感

期」(以前は「臨界期」とされていた。Lenneberg, 1967) が終わり, それ以降は外国語の, 特に音韻の学習が困難になる。

音韻の範疇知覚は言語機能と密接に関係しているが, 他の感覚や動物でも範疇的弁別がある (Kuhl, 1975) ことから, 範疇知覚が言語的な処理を保証するわけではない。このため, ヒトにおいても, 言語音を範疇的に知覚できるというレベルと, それを言語音として処理できることは必ずしも一致しないということも起こるはずである。しかし, 一般には範疇的知覚と言語的聴取は同一視され, これらのずれについてはあまり注目されておらず, 行動実験でこの区別をつけるための標準的なテストは存在しない。

言語機能は成人のほとんどで左優位であること

speech acquisition in infants and second-language learners

国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所感覚機能系障害研究部, Koichi Mori, Izumi Furuya, Yutaka Sato, Masuyo Minagawa-Kawai, Ryoko Hayashi: Department of Rehabilitation for Sensory Functions, Research Institute, National Rehabilitation Center for Persons with Disabilities

1) 現 広島県立保健福祉大学コミュニケーション障害学科

2) 現 慶應義塾大学文学部心理学研究教室, 科学技術振興機構

3) 現 神戸大学国際文化学部

(別刷請求先: 〒359-8555 埼玉県所沢市並木4-1 国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所 森 浩一)