

PET・機能的MRIによるアプローチ 機能地図からネットワーク解析へ 「私たち」の脳科学に向けて：2個人同時計測MRI研究

定藤 規弘

自然科学研究機構生理学研究所

Neuroimaging Approach to the Functional Neuroanatomy: From Human Brain Mapping of the Single Brain towards Network-Network Analysis of Real-time Social Interaction as “Two-in-One” System using Hyper-scanning fMRI

Norihiro Sadato, M.D., Ph.D.

National Institute for Physiological Sciences

Functional neuroimaging techniques such as PET and functional MRI have been enhanced with a subtraction method allowing us to examine changes in brain activity associated with task performance. An implicit assumption of this method was that the brain is regarded as an input-output system driven by interaction with the external world. However, based on observations of spontaneous brain activity, or activity present even in the absence of task performance or stimuli, brain function can also be conceptualized as an operating-on-its-own system driven intrinsically, with external factors modulating rather than determining the operation of the system. Resting state network analysis with functional MRI is based on this conceptualization. Now this approach is being extended to across-brain network analysis to depict the neural representation of online social interaction. During a dyadic social interaction, two individuals can share visual attention through gaze, directed either to each other (eye contact) or to a third person or an object (joint attention). Eye contact and joint attention are tightly coupled to generate a state of shared attention across individuals. Hyperscanning fMRI in pairs of adults conducting joint attention tasks revealed the existence of an inter-individual neural synchronization in the right inferior frontal gyrus, after all the task-related effects were modeled out. We further conducted a two-day hyperscanning functional magnetic resonance imaging study in which pairs of participants performed a real-time mutual gaze task followed by a joint attention task on the first day, and mutual gaze tasks several days later. The joint attention task enhanced eye-blink synchronization, which is a behavioral index of shared attention. When the same participant pairs underwent mutual gaze without joint attention on the second day, enhanced eye-blink synchronization persisted, and this was positively correlated with inter-individual neural synchronization of the right inferior frontal gyrus. Thus, hyperscanning fMRI showed that the shared attention, a critical element of social interaction, is represented and retained by pair-specific neural synchronization that cannot be reduced to the individual level. The future perspective of this “we-mode” in neuroscience is discussed. (Received November 26, 2015; accepted December, 2015)

Key words: cerebral blood flow, hyperscanning functional MRI, social cognition, development, joint attention

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 25 : 421-426, 2016

連絡先：定藤規弘，〒444-8585 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

Address reprint requests to: Norihiro Sadato, M.D., Ph.D., National Institute for Physiological Sciences, 38 Nishigonaka, Myodaiji, Okazaki-shi, Aichi 444-8585, Japan

緒 言

近年、機能的磁気共鳴画像 (functional magnetic resonance image: fMRI) による非侵襲的脳機能画像の発達で、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必須の手段とみなされている。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ため、局所の脳血流の変化を測定して画像化することにより、局所脳神経活動の変化を評価できる。脳血流計測とその画像化は、1980年代までは positron emission tomography (PET) に代表される放射性同位元素を用いる核医学的手法で研究されていた。

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。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置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。線形傾斜磁場⁹⁾を用いてこの MR 信号に埋め込まれた空間位置情報を computed tomography (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。

fMRI は、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変化による、わずかな信号増強を捉えることによって脳血流変化を画像化する手法である。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¹⁵⁾、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不均一が惹起される。局所磁場不均一が存在により、MR 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¹⁴⁾。この方法の利点は、全脳の脳血流変化を秒程度の時間解像度、ミリメートル程度の空間解像度で記録できる点である。一方酸素代謝を介しているため、blood oxygenation level dependent (BOLD) 法による信号変化と、血流変化ならびに神経活動変化は、厳密には非線形関係にある。その主因は組織の酸素摂取率の非線形性である¹⁹⁾が、fMRI の実践においては、一次近似により線形

時不変系 (linear time invariant system) として扱われているためである³⁾。

脳機能マッピング

心理過程の定量化は Donders の差分法⁶⁾にその源を発している。Donders は特定の心理過程とその対照過程を用意し、それらに要する時間を計測し、反応時間の差を取ることによって、特定の心理過程を抽出し定量することに成功した。同様の手法を用いて、特定の心理過程に対応する脳血流増加領域を脳内空間分布として同定することを脳機能地図と呼び、1980年代には¹⁵O 標識水と PET を用いた脳血流計測によって確立された。1990年代、この手法と BOLD 法を結びつけることによって、ヒトの認知機能と脳神経活動を対比づけるための有力な手段としての fMRI が成立した。さらに MRI は、高分解能の解剖学的情報のうえに、経頭蓋磁気刺激や経頭蓋直流電気刺激などによる神経活動への干渉結果を統合できる⁴⁾ため、機能性検証を含めた脳機能地図の研究は大幅に進んだ。

Resting state functional MRI

差分法による脳機能マッピングは、機能局在を前提とした手法である一方で、(時間分解能 10 分程度の、¹⁵O 水を用いた PET 計測に比較して) fMRI の比較的高い時間分解能 (1 秒程度) を利して、局所間の関係性を神経活動の相関として捉える手法としてのネットワーク解析が展開しつつある。特定の課題を遂行しない状態でのこのような解析のことを resting state functional MRI と呼ぶことがある。その端緒は、Biswal ら²⁾によって報告された、運動課題を行っていないにもかかわらず一次運動野を含む運動関連領域の BOLD 信号のゆらぎが相関するという所見にある。この発見によって、課題を賦課せずに、大域的機能ネットワークを解析する可能性が開かれた。

一方で、PET を用いた研究で、安静時に活動の高く、課題遂行時に活動の低下する領域の存在することが知られていたが、Raichle ら¹⁶⁾により、default mode network として概念化された。

その後、安静状態において、脳代謝レベルで複数の脳部位が共振して複数の広域ネットワーク群を形成している現象が観察された。この脳信号の自発的な「ゆらぎ」とその神経領域間の同期を「resting state networks (RSNs)」と呼び、高次脳機能との関連性が示唆されている。RSN は入力の解釈と行為の準備のために脳の保持し

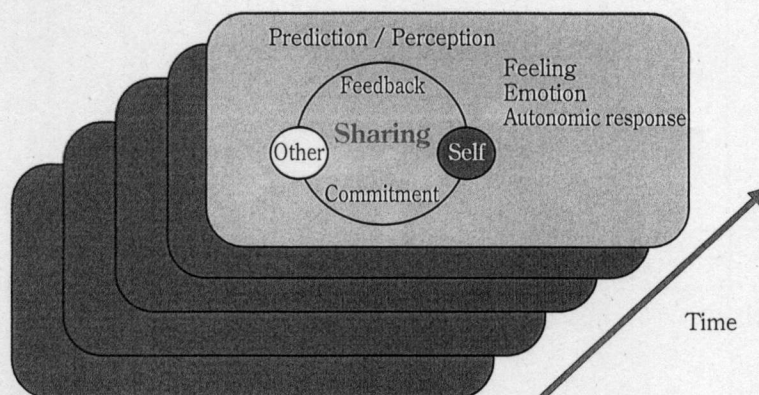


Fig. 1

Schematic representation of the real-time interaction during shared attention tasks such as mutual gaze and joint attention. Based on the past events (blue) different roles for the interacting individuals emerge as commitment and feedback, which are critical for sharing intention, attention, and emotional states.

ている環境の内部モデルを表象しているといわれ¹⁾、個体の神経活動と行動をリンクするためにネットワークの状態を評価することが重要である。

2 個体同時計測法

上記の進展は、いずれも個体脳を基盤としたネットワーク解析である。これを基盤として、特定課題を行っていない時の局所神経活動の相関としての RSNs 研究は、対面で相互作用しつつある2者によって形成される神経活動をも対象とするところまで展開している。社会脳研究領域における1例を紹介する。

① 相互主体性

対面コミュニケーションの本質としての「双方向性」と「同時性」は、2個体間の社会的相互行動が観察と関与を同時に含むことに起因する、各個体へ還元され得ない特性である。2個体間相互作用を記述するための概念として subjectivity と inter-subjectivity が定義された²⁰⁾。近年、鯨岡⁸⁾は、inter-subjectivity が3つの概念を含むことを指摘した。すなわち、①「あなた」の主観のある状態（「思い」としての、意図、感情等）が、「わたし」の主観の中にある感じとしてわかることとしての相互主観性、②不特定多数の主観にあまねく抱かれている共通の観念や考えとしての共同主観性、③「思い」に従って行動する存在としての「わたし」という主体が、他の主体との関係において成り立つ（わたしたち）という理解に基づいて、相手に配慮しつつ自分の思いを貫くという対

人関係としての相互主体性である。①は心理的共有、②は社会規範、③は①②を基盤とした実践的な社会的相互行動として捉えることができる。

相互主体性は、他者への働きかけとその結果の予測・知覚に至る一連の連環反応を俯瞰し（気づき）、暗黙的知識と比較することによって価値づける（意味づける）高次脳機能と捉えることが可能である（Fig. 1）。このため、他者の意図や精神状態に影響を与える試みとしてのコミュニケーションの神経基盤を明らかにするためには、相互主体性を解析することが必須である。

2 個体同時計測 MRI

fMRI をはじめとする課題を課す脳機能画像法は、個体脳機能を入出力系（input-output system）¹⁰⁾として捉えてきた。すなわち、外界との相互作用により駆動し、外部要因が“システム動作（system operation）”を決定するため、入力が共通していれば同じような動作が期待される。一方で、個体脳機能を自律系（operating-on-its-own system）とみなす視点も存在している。すなわち、その活動は内在的に駆動されており、外部要因は“システム動作（system operation）”を変調するものとみなされる。RSNs（特定課題を行っていない時の局所神経活動の相関）に関する研究は、このような見方によっている。

これらの2つの見方を複数脳機能計測に当てはめると、入出力系の考えでは、ペア特異的な状態に対応する神経基盤が描出困難である一方、自律系とみなすならば、特定課題を行っていない時の個体間局所神経活動の

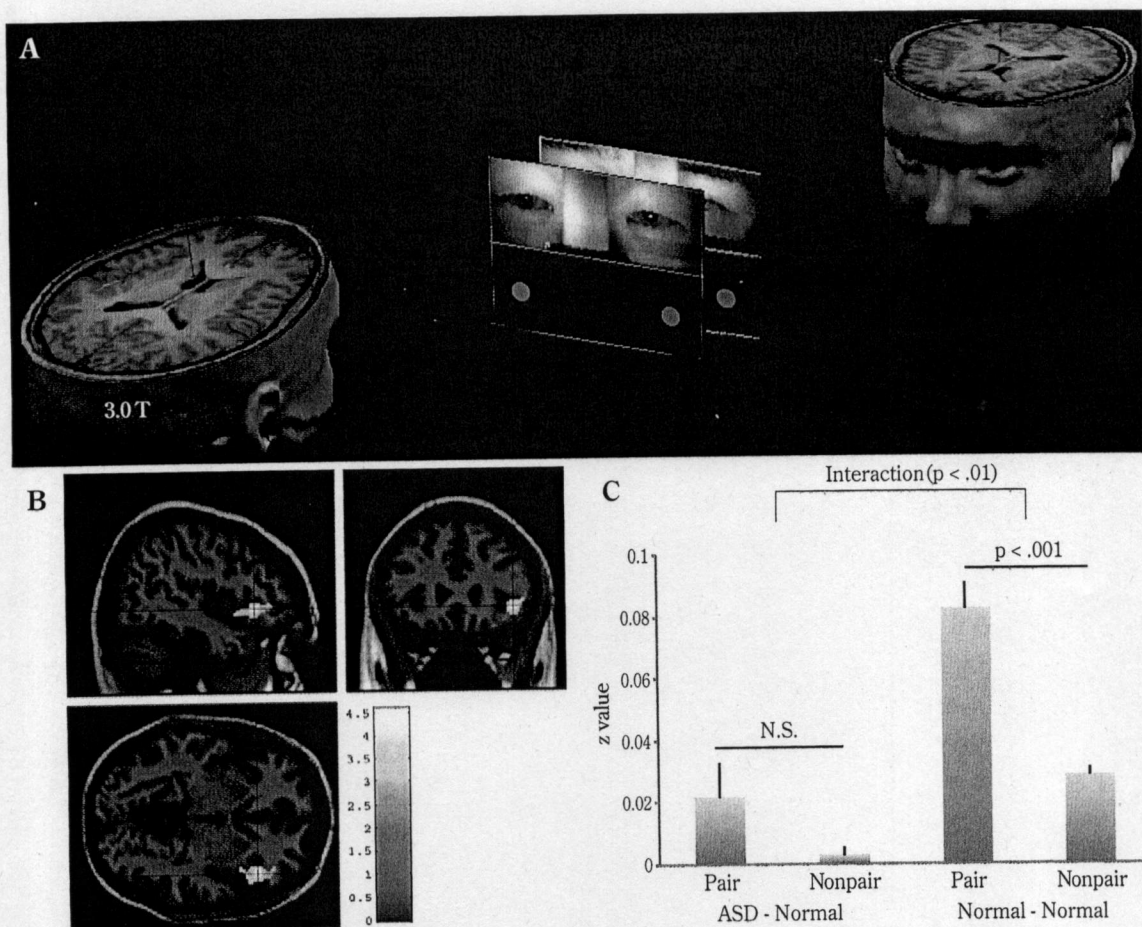


Fig. 2 A : Schematic diagram of the “hyper-scanning” fMRI.
 B : Significant positive correlations of the innovation between the paired subjects who had been “face-to-face” during fMRI compared with the non-paired subjects. Images are superimposed on three orthogonal sagittal, transaxial, and coronal sections of T1-weighted high-resolution MR images. The blue lines in each section cross in the right IFG (44, 26, -6). The color scale indicates the t values.
 C : Between-subject correlations in the right IFG ($x=44, y=26, z=-6$) are calculated with the innovation. An Experiment (ASD-Normal vs. Normal-Normal) $\times$ Pairing (Pair vs. Non-pair) interaction was observed ($p < 0.01$). A more prominent positive correlation was observed between the pair compared with the non-pair combinations in the Normal-Normal experiment (right side, $p < 0.001$), but not in the ASD-Normal experiment (left side, $p = 0.502$, N. S.). Error bars indicate the SEM [Modified from Saito et al. (2010), and Tanabe et al. (2012)].

相関によってペア特異的な神経活動を同定することができる。このような考えに基づいて、2 個体間コミュニケーションとしての共同注意とアイコンタクト時の神経活動を計測した⁷⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。

共同注意とは、2 個人がある物体への注意を共有することであり、アイコンタクトから始まる。アイコンタクト（相互注視）は人と人をつなぐコミュニケーションにとって非常に重要な役割を担い、また共同注意の発達を促すものと考えられている。通常視線を介した共有で 6~12 カ月頃に出現し、他人の意図を忖度する能力（心の理論）の萌芽であり、言語発達の前駆と目され、さらにその欠如は自閉症の早期徴候とされている⁵⁾¹¹⁾¹²⁾。し

かしその神経基盤は明らかでなく、特に個体間の相互作用である「共有」の神経基盤を明らかにするためには、2 個体の神経活動を同時に記録解析することが必須である。そこで、2 台の MRI を用いて 2 個人間の相互作用中の神経活動を同時に計測するシステムを開発して、共同注意とアイコンタクト時の神経活動を計測した。課題は相互注視（アイコンタクト）を基調に、共同注意課題時に視線のやり取りを行うものであった（Fig. 2）。すべての共同注意課題関連脳活動について、モデルにより取り除いた残差時系列を用いて 2 者の脳時系列データのボクセルごとの相関を取ったところ、右下前頭回においてペア（同時計測した 2 者）のほうが非ペア（同時計測して

いない2者)よりも相関の高いことがわかった(Fig. 2A). このことはこの領域が相互注視している際の意図の共有に関与していることを示すものである¹⁷⁾. この実験系を自閉症スペクトラム (autistic spectrum disorder: ASD) 患者と正常者のペアに適用して、同様の計測を行ったところ、ASDの相手をした正常者は、正常者の相手をした正常者に比べて、共同注意課題の成績が悪かった. ASD-正常者ペアでは、正常者-正常者ペアでみられた、右下前頭回での個体間“共鳴”が消失していた (Fig. 2B). このことは、共同注意の成績は、アイコンタクトを介した間主観性にも依存することを示唆する¹⁸⁾.

共同注意における右下前頭葉の役割

右下前頭葉における神経同期の意味を明らかにするために、さらに実験を行った. 仮説は、右下前頭葉の神経活動同期は注意共有を表象する、というものである. まばたきは、角膜保護のほかに外界へ向ける視覚的注意の切れ目と対応していることが知られており¹³⁾, 共同注意課題においては、まばたきが同期することが予想された. 共同注意課題fMRIの前後で見つめ合いのみのfMRIを行ったところ、共同注意課題で瞬目同期が増強し、見つめ合いのみの条件でこの同期が残存した. 右下前頭葉の神経活動同期は、共同注意課題の前後で増強し、その同期強度は、共同注意中の瞬目同期および共同注意前後のアイコンタクト中の瞬目同期増強分と相関した. さらに、右下前頭葉の神経活動同期の増強は、共同注意課題特異的、ペア特異的であることが明らかになった. つまり、右下前頭葉における個体間神経同期は、共同注意というペア特異的な経験に伴う学習過程を示すものであることが明らかになった⁷⁾. これは、神経活動の個体間同期が、2個体の相互作用による学習という個体間特異的な創発現象の神経基盤であることを、初めて明確にしたものである.

将来展望

RSNsに関する研究によって、脳代謝レベルで複数の脳部位が共振して複数の広域ネットワーク群を形成している現象が着目されている. Hyperscanning fMRIで示された個体間の“共鳴”は、他者との関係性における2個体間の広域ネットワークの個体間共振と社会能力発現の関係性を示唆するものであり、今後「こころ」の神経基盤にアプローチするための重要な手段となり得る. 精神医学の1領域である精神病理学は、対人関係の学、自己

と他者の「あいだ」の学とされている. 自己存在の危機的事態である統合失調症という病態に治療者として深く関わることにより、間主観性を含む形而上学的な存在論の諸問題を日常性内部の現実的な問題に引き寄せるため、臨床哲学ともいわれる. Hyperscanning fMRIによって推進される間主観性の脳科学の目的は、「あいだ」を「あいだ」たらしめている生物学的基盤を明らかにすることである. 精神病理学領域との対話・連携を積極的に進めることにより、“自己と他者とその「あいだ」の物質的基盤からの理解”を目指しつつ、哲学・医学・認知神経科学を止揚する「総合的人間科学」を展望することが可能になる.

謝辞

本研究の一部は、文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムにより実施された課題D:「社会的行動を支える脳基盤の計測・支援技術の開発」および日本学術振興会科学研究費助成事業(基盤研究(S) 21220005, (A) 15H01846)の成果である.

COIについて

著者は自己申告によるCOI報告書を日本脳神経外科コングレス事務局に提出しています. 本論文に関して開示すべきCOIはありません.

文 献

- 1) Berkes P, Orbán G, Lengyel M, Fiser J: Spontaneous cortical activity reveals hallmarks of an optimal internal model of the environment. *Science* 331: 83-87, 2011.
- 2) Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS: Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 34: 537-541, 1995.
- 3) Boynton GM, Engel SA, Glover GH, Heeger DJ: Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *J Neurosci* 16: 4207-4221, 1996.
- 4) Cohen LG, Celnik P, Pascual-Leone A, Corwell B, Falz L, Dambrosia J, Honda M, Sadato N, Gerloff C, Catalá MD, Hallett M: Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature* 389: 180-183, 1997.
- 5) Corkum V, Moore C: The origins of joint visual attention in infants. *Dev Psychol* 34: 28-38, 1998.
- 6) Donders FC: On the speed of mental processes. *Acta Psychol (Amst)* 30: 412-431, 1969.
- 7) Koike T, Tanabe HC, Okazaki S, Nakagawa E, Sasaki AT, Shimada K, Sugawara SK, Takahashi HK, Yoshihara K, Bosch-Bayard J, Sadato N: Neural substrates of shared attention as social memory: A hyperscanning functional magnetic resonance imaging study. *NeuroImage* 125: 401-412, 2016.
- 8) 鯨岡 峻: ひとがひとをわかるということ—間主観性と相互主体性. 東京, ミネルヴァ書房, 2006.
- 9) Lauterbur PC: Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature* 242: 190-191, 1973.
- 10) Llinás R: *I of the Vortex: From Neurons to Self*. Cambridge,

MIT Press, 2001.

- 11) Mundy P, Sigman M, Ungerer J, Sherman T : Defining the social deficits of autism : the contribution of non-verbal communication measures. *J Child Psychol Psychiatry* 27 : 657-669, 1986.
- 12) Mundy P, Sullivan L, Mastergeorge AM : A parallel and distributed processing model of joint attention, social-cognition and autism. *Autism Res* 2 : 2-21, 2009.
- 13) Nakano T, Kitazawa S : Eyeblink entrainment at breakpoints of speech. *Exp Brain Res* 205 : 577-581, 2010.
- 14) Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW : Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87 : 9868-9872, 1990.
- 15) Pauling L, Coryell CD : The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 22 : 210-216, 1936.
- 16) Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL : A default mode of brain function. *Proc Nat Acad Sci U S A* 98 : 676-682, 2001.
- 17) Saito DN, Tanabe HC, Izuma K, Hayashi MJ, Morito Y, Komeda H, Uchiyama H, Kosaka H, Okazawa H, Fujibayashi Y, Sadato N : "Stay tuned" : inter-individual neural synchronization during mutual gaze and joint attention. *Front Integr Neurosci* 4 : 127, 2010.
- 18) Tanabe HC, Kosaka H, Saito DN, Koike T, Hayashi MJ, Izuma K, Komeda H, Ishitobi M, Omori M, Munesue T, Okazawa H, Wada Y, Sadato N : Hard to "tune in" : neural mechanisms of live face-to-face interaction with high-functioning autistic spectrum disorder. *Front Hum Neurosci* 6 : 268, 2012.
- 19) Toyoda H, Kashikura K, Okada T, Nakashita S, Honda M, Yonekura Y, Kawaguchi H, Maki A, Sadato N : Source of nonlinearity of the BOLD response revealed by simultaneous fMRI and NIRS. *Neuroimage* 39 : 997-1013, 2008.
- 20) Trevarthen C : Communication and cooperation in early infancy : a description of primary intersubjectivity. in Bullowa M (ed) : *Before Speech : The Beginning of Interpersonal Communication*. Cambridge, Cambridge University Press, 1979, pp.321-347.

要 旨

PET・機能的 MRI によるアプローチ機能地図からネットワーク解析へ 「私たち」の脳科学に向けて：2 個人同時計測 MRI 研究

定藤 規弘

脳血流計測に基づいた脳機能画像法は、入力を心理的差分法による課題で制御し、出力たる神経活動変化を、脳血流を介して計測することより、特定の心的過程に対応する脳領域を画像化する方法として確立した。一方、機能的 MRI により、内在的に駆動される局所神経活動のゆらぎを領域間での相関として捉えるネットワーク解析が可能となった。課題不在時の局所神経活動相関を調べる default mode network 研究は、個体内解析に始まり、対面で相互作用しつつある 2 者によって形成される神経活動をも対象とするところまで展開している。個人間の関係性を定量的に研究する「間主観性」脳科学を大きく推進することが期待される。

脳外誌 25 : 421-426, 2016