

## 特集 「色を見る脳に迫る」

Near infrared spectroscopy, NIRSの視覚機能測定  
への可能性についてMeasurement of Hemoglobin Change for the Visual Stimulus by the  
Near Infrared Spectroscopy, NIRS

山内 留美

Rumi Yamauchi

グラスゴー・カレドニアン大学, ビジョン・サイエンス学科,  
Postdoctoral Fellow, Department of Vision Sciences  
Glasgow Caledonian University

(前; 立命館大学 知能情報学科 ポストドクトラル・フェロー)

## 1. はじめに

人間の視覚機能を脳計測により解明する手法は、この10年で急速に発展している。無侵襲に測定される脳活動の信号は、主に、電気磁気的な信号と血行動態の情報である。ここでは後者を計測する方法の一つである近赤外線を用いた分光計測システム、Near infrared spectroscopy, NIRSについて紹介する。

NIRSは他の無侵襲脳測定装置である脳磁計(MEG)や磁気共鳴画像法(fMRI)に比べると、購入費や維持費が安く、使用方法も簡単である。また、測定場所に制限が無く、被験者の体への拘束も少ないため、乳幼児から高齢者までの測定が可能であり、さらに、動きを伴う測定も可能である。

NIRSによる生体計測の研究は1977年から報告されている<sup>1)</sup>。装置自体は、1組の送光と受光の組み合わせで構成された酸素モニターとして使用されていた。例えば、酸素投与と大きく関係している未熟児網膜症の予防や乳ガン検診、手術中の麻酔モニターなどがある。また果物や野菜の出荷時期などの非破壊検査として、NIRSによる糖度測定が行われている。そして、この10年程度で、送受光の組み合わせ数が増加され、トポグラフィーとしての機能を持つ装置としての製品化が進み、現在、脳機能研究の分野で多く導入されている。

## 2. Near infrared spectroscopyの原理

NIRSで使用されている近赤外線は、可視光の領域のすぐ赤外光側にあり、波長領域は700から

3000nmである。近赤外線領域でも、特に、800nm付近の波長は、生体を構成している水やタンパク質や脂質、デンプンに吸収されないため、生体を通過しやすい光である。血液中の赤血球に存在し酸素を運ぶ役割をしているヘモグロビンは、この波長領域で、特徴的な分光吸収率特性を示す。図1に酸素を付随している酸素化ヘモグロビン(oxyHb)と酸素を放出した脱酸素化ヘモグロビン(deoxyHb)の分光吸光特性を示す<sup>2)</sup>。太線がoxyHbの、細線がdeoxyHbの分光吸光特性を示している。例えば750nmと850nmの2波長において、oxyHbとdeoxyHbの吸光度が逆転しているように、800nm付近で異なる吸光度を示している。NIRSは、この複数波長の吸光度の違いを利用してヘモグロビン濃度の変化を計算することで、生体の酸素状態を知ることのできる装置である。

ヘモグロビンの濃度の計算には、修正ランバート・ベールの法則が用いられる。図2にランバート・ベール

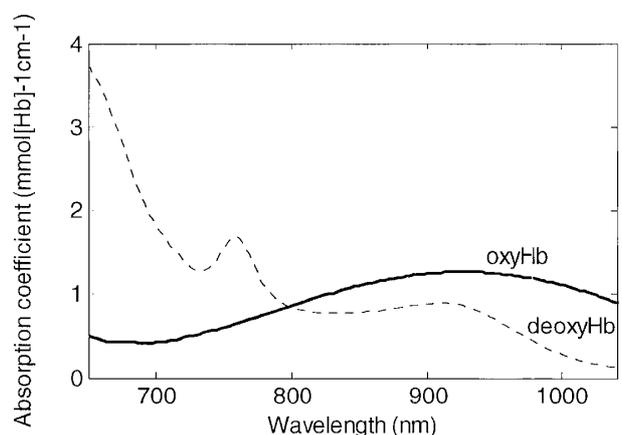
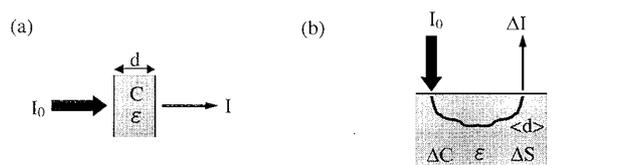


図1 酸化・脱酸化ヘモグロビンの分光吸光係数

ルの法則と修正ランバート・ベールの法則を示す。ランバート・ベールの法則とは、(1)式より、ヘモグロビンの濃度 $C$ を、入射光 $I_0$ と検出光 $I$ を検出し、物質のモル分光吸光係数 $\epsilon$ と光路長 $d$ から算出するものである。実際には、 $I_0$ をレファレンスの測定光量とし、 $I$ をサンプルの測定光量とし、それら2試料間の違いから濃度が算出される。この法則は濃度が薄く、物質が均一である試料を対象としている。また、光の減衰は物質による吸収という定義がある。これを人間のヘモグロビン濃度測定に適用する場合、赤血球や血管、頭蓋骨、頭皮などにより光が散乱されてしまうため、定義から外れてしまうことになる。また、ヘモグロビン量がゼロであるレファレンスが存在しないという問題も生じる。

そこで、光の散乱にも対応できるように、濃度変化と吸光度変化の微小区間における線形関係を仮定して(1)式を修正した式が、修正ランバート・ベールの法則である。それを(2)式に示す。モル分光吸光係数 $\epsilon$ には、ヘモグロビンの吸光係数が使用されており、主にヘモグロビン分子とヘム蛋白の2種類のスペクトルがある。装置がどちらのスペクトルを用いて計算しているかにより、濃度の絶対値が異なってくる。従って、異なる装置間での絶対値の比較は避けたい方がよい。散乱変化 $\Delta S$ には、ゼロ、または波長依存のない定数が各波長ごとに異なる値を定めて使用されている。光路長 $\langle d \rangle$ は、被験者や測定部位で異なるので、測定部位において波長毎に時間分解測定などの実測により得られるが、装置によっては定数を設定している場合がある。

光計測において修正ランバート・ベールの法則が、現在、多く応用されている。しかし、ここでも問題は残されている。仮定された線形関係が微小区間と制限されているため、濃度変化が大きい場合には計測値が濃度変化に対応していない可能性がある。また吸光度



$$A = -\log(I/I_0) = \epsilon C d \quad (1)$$

$$A = -\log(\Delta I/I_0) = \epsilon \Delta C \langle d \rangle + \Delta S \quad (2)$$

図2 (a)ランバート・ベールの法則。  $I_0$ , 照射光強度;  $I$ , 観測光強度;  $C$ , 濃度;  $d$ , 距離;  $\epsilon$ , モル分子吸光係数。(b)修正ランバート・ベールの法則。  $I_0$ , 照射光強度;  $I$ , 観測光強度;  $\Delta C$ , 濃度変化;  $\langle d \rangle$ , 距離;  $\epsilon$ , モル分子吸光係数;  $\Delta S$ , 散乱変化。

変化が無いと濃度変化も生じないため、測定開始時がゼロとなり、設定したタスクに対する変化量を比較するためには、ゼロ値であるベースラインを設定する必要がある。NIRSは計測が容易であるため、直ぐに反応を見ることが可能である。しかし、光ファイバーの感度設定や測定した値が何を算出した結果なのかを、事前に把握しておく必要がある。

色知覚に関係する大脳の視覚野V4を測定するためには、おおよそ4cmほど深部に光が到達する必要がある。光は、送光と受光ファイバーの間隔が狭い場合には浅い部分を通り、間隔が広がるに従い深い部分を通り、ファイバー間の半分の長さがおおよその深度となる。しかし、距離が広がり深度が増すと、光の減衰が増加するので強い入力光が必要となり、それに伴いノイズも増大することになる。そのため、深度が深い場合にはノイズの少ないデータを得ることが出来ない。データとして純粋な変化量を測定するには、適切な距離の設定が必要となる。現在使用されている装置のファイバー間隔は3cmが主流となっており、深度はおおよそ1.5cmと考えられる。従って色覚に関わるV4領域の測定は、現段階では不可能である。装置の改良などで、深度方向への感度が上がればNIRSによる色覚機能測定が可能となると期待される。

### 3. 視覚野の測定例

視覚刺激に対する後頭葉の測定について紹介する<sup>3)</sup>。まず、NIRSによる計測の可能性について、網膜部位再現性で後頭葉測定の有効性を確認した実験を紹介する。次に、実空間での見えの色の違い観察時の計測例について紹介する。NIRSが他の脳機能計測装置と大きく異なる点は、実験の測定場所や被験者に拘束が無いことである。そこで本実験では、実空間において異なる照明色の下での測定を試みた。刺激の物理的な性質である輝度や色は同じでも、見えの明るさや色知覚が変化した時の脳活動がどのように異なるのかを計測することが最終目的である。

#### 3.1 網膜部位再現性についての計測

##### 3.1.1 実験の概要

まず、左右の視野の違いによる網膜部位再現性についての計測を行なった。NIRSによる計測結果が、視覚刺激により誘発された脳活動の結果であれば、右視野に呈示された反応が後頭葉左半球に、左視野に呈示された反応が後頭葉右半球に現れると予測できる。

実験は暗室で行なわれ、その様子を図3 (a)に示す。呈示画面の大きさは視角で縦24度、横30度である。呈示刺激は3種類で、コントロール条件と左右視野への刺激である。コントロール条件では、中央に固視点のみが呈示された黒色の画面である。左右視野の刺激として、周波数が7Hzで点滅している白黒のチェッカーボードパターンを使用した。チェッカーボードパターンは大きさが8度の正方形で、1マス大きさは0.8度である。チェッカーボードパターンは中央の固視点から左右どちらかに1.5度ずれた部分に呈示される。実験のタイムテーブルを図3 (b)に示す。Rがレスト区間で、 $T_L$ が左視野にフリッカー刺激が呈示されている区間を、 $T_R$ が右視野にフリッカー刺激が呈示されている区間を示している。1試行は320秒間で、試行中に被験者は固視点を見続けるように指示された。

脳計測で使用した装置はOMM-2001 (島津製作所)であり、790, 805, 830nmの三波長の近赤外光を利用している。光ファイバーの装着には、ノイズ軽減のために、ラグビーで使用するヘッドキャップを加工したものを使用した。ファイバーの配置図を図3 (a)に示す。黒丸が送光ファイバーを、チェック模様が受光ファイバーを示しており、ファイバー間の数字はチャンネル番号を示している。チャンネル16が国際10/20電極法のOzに相当し、その周辺のチャンネルにおいて視覚野の反応が測定できる。

後頭葉の測定では、前頭葉や側頭葉に比べるとデータのノイズが大きい。そこで、実験では予め、ファイバーの感度を固定し吸光度の最低値を設定して、被験者18人のノイズの状態を調べた。視覚野をカバーすると考えられる8から24チャンネルの16チャンネル中、11チャンネル以上で設定した吸光度を得られたのは11人であった。その他7人の被験者は装置の感度を上げることにより、データを得ることは可能であるが、

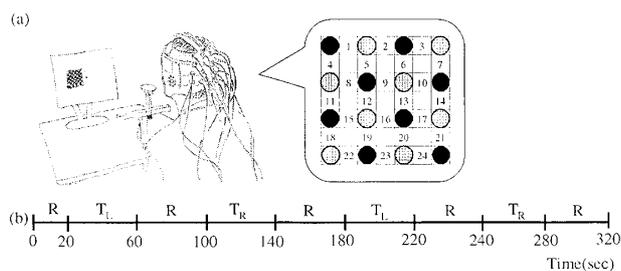


図3 (a)実験の様子とファイバーの配置図, ●, 送光ファイバー; ⊕, 受光ファイバー. (b)実験のタイムテーブル

強い入力光が必要となりノイズも増加するため、データ信頼性の問題を考慮して被験者として適さないと判断した。これらの被験者には髪の毛が多い、太い、また頭皮が比較的硬いなどの傾向がみられた。

### 3.1.2 実験結果

本実験で使用した装置において、修正ランバート・ベールの法則における光路長 $\langle d \rangle$ は1と設定されており、濃度変化 $\Delta C$ は濃度 $C$ と距離 $\langle d \rangle$ の積となっている。そのため縦軸の単位は任意とした。

左右の視野の違いによる後頭葉測定の結果を図4に示す。図4 (a)はチャンネル15で(b)がチャンネル14の結果である。太線がoxyHbの変化を示し、細線がdeoxyHbの変化を示している。データは一試行のみの計測結果を示しており、加算やベースライン補正などを施していないローデータである。グラフ上方の矢印が、フリッカーパターンが呈示された区間に対応し、 $T_L$ が左視野に、 $T_R$ が右視野に刺激が呈示された条件を示している。

図4 (a)において、oxyHbは刺激が右視野に呈示された場合である $T_R$ において上昇し、刺激が左視野に呈示された場合である $T_L$ においてはレスト区間と同様の反応を示している。この結果は後頭葉左半球での測定結果であることから、網膜像が右視野に投影されるという網膜部位再現性を示している。図4 (b)において、oxyHbは刺激が左視野に提示された場合 $T_L$ に上昇し、刺激が右視野に提示された場合 $T_R$ においてはレスト区間と同様の反応を示している。この結果からも、NIRSによって網膜部位再現性の計測が可能である事が示唆される。

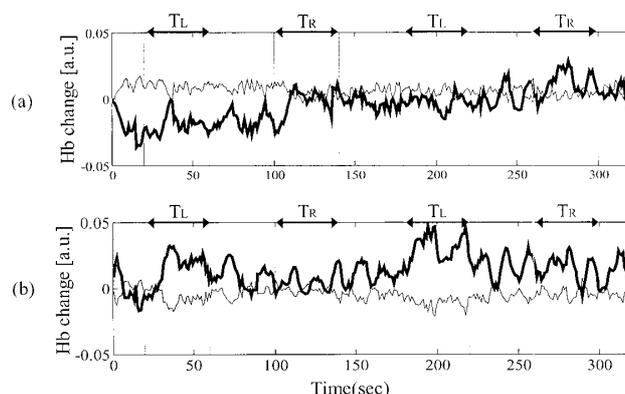


図4 網膜部位再現性実験のヘモグロビンの変化(a)チャンネル15の測定結果, (b)チャンネル14の測定結果.

### 3.2 実空間における計測

#### 3.2.1 実験の概要

実空間における、異なる見えの色に対する脳活動計測を試みた。計測の様子を図5に示す。

実験装置は実空間の部屋で、様々な物が置かれており、いろいろな色相で満たされている。被験者の正面の壁の奥には、刺激を呈示するモニターが設置された部屋があり、被験者は壁に空けられた視角で縦3度、横4度の長方形の開口Tを通して、刺激画面を見ることになる。刺激は2種類で、中央に固視点の設定された黒色刺激と、周波数が5Hzで点滅している白黒のチェッカーボードパターンである。白色部分の測色値は、輝度が10cd/m<sup>2</sup>で色度が(x, y) = (0.29, 0.32)であった。被験者は片眼で刺激を観察しているので、被験者には図中 T の部分にチェッカーボードパターンが張り付いているように見える。

被験者室の照明色は、白色と緑色照明の2条件である。開口の横壁の測色値は、白色照明下における輝度、色度がそれぞれ14cd/m<sup>2</sup>, (x, y) = (0.34, 0.38)であり、緑色照明下では14cd/m<sup>2</sup>, (x, y) = (0.26, 0.61)であった。実験開始後の20秒間は、レスト区間として固視点の設定された黒色刺激が呈示された。その後フリッカー刺激が33秒間呈示され、レスト区間が30秒間呈示される組み合わせが4回連続で繰り返された。ファイバーの配置は図3(a)と同じであった。

実験では、脳計測実験前に、チェッカーボードの白色部分のカラーネーミングによる判定も行なった。



図5 実空間実験の様子

#### 3.2.2 実験結果

被験者6名のカラーネーミングの平均値は、白色照明下においては、色みが4%, 白みが41%, 黒みが55%であった。緑色照明下では、色みと白み、黒みがそれぞれ35%と31%, 34%で、色みは赤色であった。即ち白色照明下における刺激の見えの色は白と黒のチェッカーボードパターンであるが、緑色照明下においては赤と黒のパターンとして観察されていたことになる。

緑色照明下におけるNIRSの計測結果を図6に示す。結果は加算やベースライン補正などを施していないローデータであり、太線がoxyHbの変化を示し、細線がdeoxyHbの変化を示している。グラフ上方の矢印が、フリッカーパターンが呈示された区間を示している。フリッカーパターンが呈示されている区間でoxyHbが上昇し、レスト区間で減少しているという傾向がある。これは刺激に対して脳が活動している状態を計測できたことを示唆している。

刺激の輝度は両照明色下において等価である。従ってNIRSで計測した刺激の性質が、輝度によるV1領域の活動であれば、どちらの照明下においても計測結果は同じになることと予測される。そこで、白色照明下と緑色照明下のフリッカー刺激に対する脳活動量比較を試みた。データの処理としては、まず、フリッカー刺激が呈示される前3秒と後2秒の合計5秒間の平均を

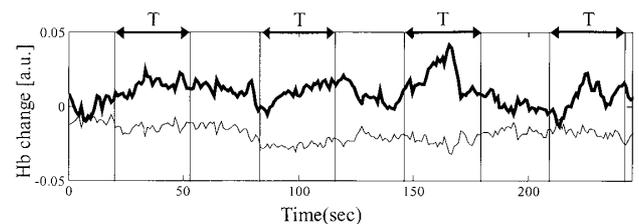


図6 緑照明下におけるチャンネル17のヘモグロビンの変化

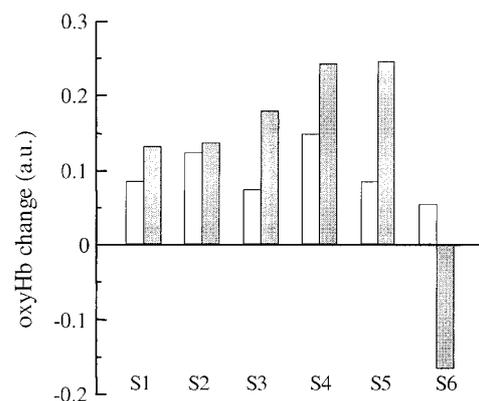


図7 白色照明下と緑色照明下の脳活動量の比較

ベースライン, 0値と置き直した. そしてフリッカー刺激の呈示時間である33秒間の積分値を求め, それら4回分の和を求めた.

結果を図7に示す. 横軸は6人の被験者に対応している. 白抜きのバーが白色照明下の結果を, 黒塗りのバーが緑色照明下の結果を示している. 変化量の絶対値は意味を持たないため, 被験者間の比較は意味を持たないことに注意したい. 結果から, いずれの被験者も緑色照明下における脳活動量の変化量が白色照明下よりも大きくなるという傾向を示している. これは, 輝度にのみ反応するだけではなく, 刺激の別の要素にも反応を示している可能性があることを示している. ここで考えられる要素としては, 照明色の違いによる見えの白み, 黒み, 色みがあり, 特に黒みと色みが大きく異なっている. 物理的な値への反応ではなく, 見えについての反応が取り出せる可能性を示唆している.

#### 4. まとめ

NIRS計測の可能性について紹介したが, 他にもNIRS計測の可能性を示唆する実験がある.

NIRSの計測において視覚野の反応の有無を判断するには, 点滅刺激が採用される<sup>4)</sup>. NIRSによる計測結果で, 高橋らは, 1から15Hzの5種類の周波数に対する脳活動をNIRSにより測定した結果, 7.5Hzに活動のピークがあることを報告している<sup>5)</sup>. またGriffinらは, 刺激の空間周波数において8.5cpdのグレーティングよりも2.5cpdの方が, 脳活動の変化幅が大きくなることを報告している<sup>6)</sup>. この刺激は, 後頭葉のみに大きな変化を生じさせることから, 視覚野の神経活動を直接的に刺激していると考えられる. fMRIの計測結果によると, 第一次視覚野には, 時間変化の長短に反応を示す細胞が並んでいる領域が確認されている<sup>7)</sup>. NIRSによる後頭葉の計測結果は, この時間周波数変化に対する反応である可能性が高い.

NIRSによる色に関する計測例として, ストループ効果のタスク中の全頭計測があり<sup>8)</sup>, 左右の前頭前野と左右の後頭葉での脳活動変化が確認されている. しかし, 文字の意味と色が同じであるコントロール条件と, それらが異なる条件間の比較では, 前頭葉では優位な差が示されたが, 後頭葉では優位な差は示されなかった. 視覚刺激は, 被験者の応答時間などから, おおよそ1.1Hzの時間変化で呈示されていた. このことから, 視覚野の脳活動変化は, 周波数1.1Hzの視覚刺激への反応の結果であることが分かる. また視覚刺激の呈示

時間変化に対しては後頭葉での測定が可能で, 色などを考える思考タスクでは前頭葉での測定が可能であることを示している.

NIRSの計測においては, 同じ刺激を使用し試行を重ねる毎に, 脳活動の変化幅が小さくなる傾向が見られる. fMRIの計測によると, 視覚野において平均輝度への順応や刺激のコントラストに対して順化する細胞が確認されている<sup>7)</sup>. これらの細胞の順応結果が, NIRSによる後頭葉測定時の脳活動の変化幅の減少をもたらしている可能性がある. 一方, 前頭葉における図形認識や計算の思考に関する計測結果でも, 思考回数の増加に伴い変化量が減少していく傾向が報告されている<sup>9)</sup>. ここでは, 問題を解いた後の確認作業や, 問題に対する攻略法が確立できたなどの, 被験者の具体的な内観報告と脳活動変化が一致している. 付加の高いタスクにおける前頭葉計測の場合には, 思考と計測結果に対応があることが示されている.

NIRS計測の多くは, 本実験例のようにoxyHbの変化から脳活動を分析している. しかし, 少数ではあるが, deoxyHbで脳活動を分析する報告もある<sup>9)</sup>. fMRIのBOLD信号として知られているように, 神経活動に伴う酸素消費で, まずdeoxyHbが増加し, 次いでoxyHbが増加していくと考えられる. NIRSによる計測の可能性を考える上で, これら両者の関係性などを分析していくことも有効なのではないかと考えられる. 例えば, ノイズの少ない前頭葉のように, 思考が直接的に変化として取り出せる場合には, deoxyHbによる短い時間応答変化やヘモグロビン変化量のやや細かな分析が, またノイズの多い視覚野のような感覚反応に対する場合はoxyHbによる反応の有無やヘモグロビン変化量の分析が, 現段階では有効なのではないかと考えられる.

以上のように, NIRSの計測では徐々にその有効性が示されている. しかし, NIRSの装置は, 深度方向に高い空間分解能が得られないため脳機能マッピング装置として扱うには, 不十分である. また, 視覚野においては観察環境が複雑になるほど応答に対する解釈が難しくなるため, 現在は人の視覚や色覚機能を解明するツールとしては活用できていない. 他の脳機能計測装置で測定可能な脳機能であれば, NIRSで測定するメリットは無いように思える. NIRSの脳機能研究における位置付けとしては, 何が測定できるのか, 利点を生かせるのかなど, 未だ検討中の段階である. 本稿で紹介した実験も, NIRSの利点を生かした上で, NIRSで何

が測定可能であるかを模索中であり、筆者としても今後NIRSによる研究がどのように発展していくのが楽しみである。

#### 参考文献

- 1) F. F. Jobsis: "Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters" , Science, 198, 1264-1267, 1977.
- 2) S. Wray, M. Cope, D. T. Delpy, J. S. Wyatt and E. O. R. Reynolds: "Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and hemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation" , Biochimica et Biophysica Acta, 933, 184-192, 1988.
- 3) R. Yamauchi, H. Shinoda, H. Eda: "The brain activity for chromatic stimuli measured by the near-infrared spectroscopy (NIRS) in the natural viewing condition" , Proceedings of 10th congress of the international colour association, AIC, 175-178, 2005.
- 4) A. Villringer, J. Planck, C. Hock, L. Schleinkofer and U. Dirnagl: "Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults" , Neuroscience Letter, 154, 101-104, 1993.
- 5) K. Takahashi, S. Ogata, Y. Atsumi, R. Yamamoto, S. Shiotsuka, A. Maki, Y. Yamashita, T. Yamamoto, H. Koizumi, H. Hirasawa and M. Igawa: " Activation of the visual cortex imaged by 24-channel near-infrared spectroscopy" , J. of Biomedical Optics, 5, 93-96, 2000.
- 6) M. Griffin, D. Prior, C. E. Cooper, A. J. Wilkins and C. E. Elwell: "Near infrared spectroscopy as a non-invasive assessment of cortical abnormality in migraine" , Advances in experimental medicine and biology, 578, 203-211, 2006.
- 7) 田中啓治：理研研究年報, 659-663, 平成16年度.
- 8) M. L. Schroeter, S. Zysset, T. Kupka, F. Kruggel and D. Y. von Cramon: "Near-infrared spectroscopy can detect brain activity during a color-word matching stroop task in an event-related design" , Human Brain Mapping, 17, 61-71, 2002.
- 9) 岡本尚子, 江田英雄, 山内留美, 前迫孝憲, 小池敏英, 黒田恭史: "立体構成課題における前頭前野の酸素消費の特徴について", 臨床脳波, 48, 364-370, 2006.