

光透視による脳機能の無侵襲イメージングのための基礎的研究

学位論文内容の要旨

【背景・目的】 近年，光学技術の飛躍的進歩に伴い，光による生体情報計測や光CTの研究が盛んに行われるようになってきた．なかでも，近赤外光（波長700～1200nm）は，他の光の波長域に比べ生体透過性が比較的高いことが知られている．さらにこの波長域では，血中ヘモグロビン等の生体色素が，特有の吸光スペクトルを示す．したがって，近赤外光を用いた透視像から，体内機能情報を無侵襲的に計測できる可能性が考えられる．

そこで本研究では，光透視による生体の無侵襲イメージング手法を開発するとともに，新生児脳機能の無侵襲イメージングを目指し，本手法の可能性および特性について基礎的検討を行った．

【機能変化イメージングの原理】 近赤外光を通常の生体組織に照射した場合，透過光の減衰は，主として赤血球中のヘモグロビンの吸収による．したがって，酸素化および脱酸素化ヘモグロビンの吸光スペクトルの違いを利用して，生体組織の酸素化状態や血液量を評価することができる．この原理をtransillumination imaging技術に適用することにより，生体内の酸素化状態の変化や血液量の変化を透視像中にイメージングすることができると考えられる．

そこで，輸送方程式に基づく光伝搬理論及び多重散乱の影響をパラメータ化する二種の理論を用い，透過光量変化の理論解析を行った．その結果，どちらの理論を用いた場合も同様に，変化前後の透過光強度比の対数が散乱体内部の吸光度変化量に比例するという結論を得た．この結果より，生体組織のような強い散乱体内であっても，体内吸光度変化に比例した信号を二次元空間分布としてとらえ得ることを新たに見出した．

【透視イメージングの基礎特性】 本手法は，近赤外光を生体の一方から照射し，他方に透過してきた光強度の空間分布を撮像素子でとらえることを基本とする．生体組織の強い光散乱及び吸収により，組織の厚い部位では透過光を得るのが難しい．しかし，新生児頭部程度の厚みでは透過光が得られ，脳表など比較的表層付近における機能変化のイメージングの可能性が考えられる．そこで新生児頭部を念頭に，モデルファントムを用い本手法の基礎特性の評価を行った．モデルファントムには，100mm厚の水槽中にヒト脳白質を想定した散乱吸収物体の溶液を満たしたものを用いた．このファントム中に，完全吸収体に近い物質（黒色金属板）を入れ，水槽壁面の受光側から見た深さを変化させながら各深さにおける金属板のエッジ像を計測した．散乱により平滑化されたエッジ像を解析した結果，本手法の空間分解能は金属板の深さとほぼ同程度になることがわかった．

以上の実験的検討により，透過光の得られる生体部位の表層付近において，機能変化に伴う局所的な血液量変化および酸素化状態変化を，計測深さとほぼ同じ分解能で計測

できる可能性が得られた。

【脳内吸光度変化の検出】 生体へ入射する近赤外光の波長を変化させつつ透過像を得ることにより、生体機能の分光学的イメージングを行うことができると考えられる。そこで、その予備実験としてラット頭部の透過光スペクトルを計測した。得られたスペクトルは酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンのスペクトルの中間的特徴を持つものであった。このようにして我々の実験系において、ラット頭部の分光特性を計測し得ることがわかった。

これまでの研究において、ラット総頸動脈を閉塞することにより、頭部透過像中に局所的な透過光量変化をとらえ得ることが示されている。しかしこの変化は、頭部表面の血液量変化を反映したものにはすぎない可能性が高い。そこでまず、頭表ではなく脳内の吸光度変化を検出できるかどうか、実験的検討を行った。ラットの片側総頸動脈のうち外頸動脈をあらかじめ結紮して頭部表面の血液量変化を抑えた。そののち、内頸動脈から吸光物体を注入して脳内の吸光度を強制的に変化させ、透過像を得た。この結果より、脳内吸光度変化を確かに透過像中にとらえ得ることを確認した。また両側の外頸動脈を結紮した後に、左右の内頸動脈をそれぞれ閉塞および開放し、透過像の変化を調べた。その結果、脳の血液量や酸素化状態の局所的な変化を透過光量変化としてイメージングすることができた。以上のような実験的解析により、脳の局所的な循環状態変化を透視像中に検出できる可能性を実証した。

【脳機能変化のイメージング】 次に、生理的な変化に基づく脳内吸光度変化をとらえられるかどうかを検討した。生理的な変化として感覚刺激による大脳体性感覚野の血液量増加を引き起こした。

実験に先立ち、刺激により神経活動が賦活される大脳皮質の領域を調べるため、ラット脳の大脳体性感覚誘発電位を調べた。その結果、左右の前肢の電気刺激に対し、頭頂付近左右の位置に局在した神経活動が誘発されることがわかった。

本手法によるイメージングの結果、ラット前肢の電気刺激に対応してラット頭部の透視像中に血液量変化と思われる局所的な透過光量変化を検出することに成功した。これら変化部位は先の実験において最大振幅誘発電位を検出した大脳の局所位置とほぼ一致するものであった。

次に、体躯上の刺激位置の違いに対応した神経活動賦活部位の違いを、本手法により分離識別できるかどうかを調べた。ラット髭根元を電気刺激した結果、大脳の体性感覚野中、前肢刺激の場合とは異なる位置に局在した吸光度変化を観測することができた。これらの変化部位は、誘発電位計測など電気的方法により調べられた体性感覚野内の各投射位置にほぼ対応していることが確かめられた。

本研究の原理によれば、散乱体内部の吸収係数変化を定量的に求めることができる。そこで、感覚刺激に伴う脳の局所的血液量変化を定量的にとらえ得るかどうか、実験的検討を行った。ラット脳のモデルファントムを用いた実験により、血液量変化に対応した吸収係数変化を定量化し得る可能性が確かめられた。

【まとめ】 光透視により生体内の機能的変化をイメージングする手法を開発した。本手法により、新生児程度の大きさの頭部であれば、脳表付近の吸光度変化を計測深さとほぼ同じ分解能でイメージングできる可能性が示唆された。また、ラットを用いた実験により、様々な生理的な変化に基づく体内の吸光度変化、特に大脳の機能的変化を透視像中に検出できることを実証した。さらに、このような変化を定量化し得ることを示した。これらの研究を通し、近赤外光を用いた透視によってヒト（特に新生児）脳内の種々の機能的変化を無侵襲的にイメージングできる可能性を明らかにした。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 清 水 孝 一

副 査 教 授 栗 城 眞 也

副 査 教 授 田 村 守 (電子科学研究所)

副 査 教 授 山 本 克 之

学 位 論 文 題 名

光透視による脳機能の無侵襲イメージングのための基礎的研究

近年、近赤外光を利用して生体の機能情報を得ようとする試みが盛んに行われている。光を用いることにより無侵襲的に体内の血流の変化を計測可能であることから、特に脳機能の解明への応用が期待されている。しかし、これまでの研究においては、脳全体あるいは脳の一部における平均的な機能変化を計測するにすぎなかった。本論文は、医療における重要度の高い脳機能の無侵襲イメージングを目指し、その実現に不可欠な種々の基礎的な検討を行ったものである。

本論文ではまず、散乱体中に存在する吸収体の吸光度変化に比例した信号を二次元空間分布としてとらえ得ることを理論的に明らかにし、生体機能イメージングの手法を提案している。次に、実際の生体において透視イメージングが可能かどうか検討を行い、新生児頭部程度の厚みを考慮したモデルファントムにてイメージングに十分な透過光が得られること、および透視像において計測深さとほぼ同等の値の空間分解能が得られることを明らかにしている。続いて、本手法により種々の脳機能変化をイメージング可能であることを動物実験で示している。特に体性感覚の電気刺激により引き起こされる脳局所部位の血液量変化を計測できることを実証している。これまでに光による脳機能変化の透視イメージングを行った報告はなく、提案手法の応用に新規性が認められる。また、透視像の解析により、脳表付近の血液量変化を定量化出来ることを指摘しており、今後の発展の可能性およびその方向性も示している。

これを要するに、著者は光透視イメージングに関する基礎的研究を行い、比較的簡易な方法で脳機能変化を画像化する手法を新たに提案するとともにその有効性を実証しており、医用生体工学の進歩に寄与するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（工学）の学位を授与される資格あるものと認める。