

単純フリッカー刺激に対する大脳の大細胞系選択的活性化

久米川 浩 一 仲 泊 聡 浅 川 晋 宏
堀 口 浩 史 中 野 匡

東京慈恵会医科大学眼科学講座

(受付 平成18年12月4日)

THE MAGNOCELLULAR PATHWAY SELECTIVE ACTIVITY IN THE HUMAN BRAIN WITH SIMPLE FLICKER STIMULATION

Koichi KUMEGAWA, Satoshi NAKADOMARI, Kunihiro ASAKAWA,
Hiroshi HORIGUCHI, and Tadashi NAKANO

Department of Ophthalmology, The Jikei University School of Medicine

We use flicker perimetry to examine vision in the Department of Ophthalmology. The stimulation of this perimetry is believed to activate the magnocellular pathway. However, little physiologic evidence of this response has been obtained in humans. Thus, we attempted to observe, with functional magnetic resonance imaging, the response of the magnocellular visual pathway associated with flicker stimulation, simulating this stimulation. We observed high activations at hMT+. Our results suggest that flicker stimulation activates the magnocellular pathway and confirm the theoretical basis of flicker perimetry.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2007; 122: 67-71)

Key words: simple flicker stimulation, magnocellular visual pathway, functional magnetic resonance imaging, hMT+

I. 緒 言

眼科臨床で使用される視野検査の1つに、フリッカー刺激を用いるフリッカー視野¹⁾²⁾がある。この視野検査は、視野の各部分においてフリッカー融合頻度 (critical fusion frequency, 以下, CFF) を測定する。CFFは、われわれが、点滅した光を、連続光と感じる時間周波数の臨界値である。フリッカー刺激は外側膝状体の大細胞層にあるニューロンを介した、いわゆる大細胞系視覚経路の反応を引き起こすと考えられている³⁾。大細胞系は、神経節細胞のなかでも数が少なく余剰性に乏しいため、障害を検出されやすく、緑内障の早期診断に有用であると報告されている⁴⁾。CFFは、視覚の時間分解能を評価する簡便な方法とし

て古くから用いられてきた。心理物理学的検討から大細胞系視覚経路の機能をよく反映するといわれている⁵⁾。しかしながら、フリッカー視野に用いられているフリッカー刺激がヒトの大細胞系視覚経路を賦活させているという証拠はまだ得られていない。そこで、この証拠を得るためにわれわれは本視野計で使用されている視標を模したフリッカー刺激を用いた機能的磁気共鳴画像 (functional magnetic resonance imaging, 以下, fMRI) 実験を行った。

II. 方 法

1. 被験者

視力、視野に異常を認めない3名 (32~44歳、平均年齢36.7歳)の男性ボランティアであった。

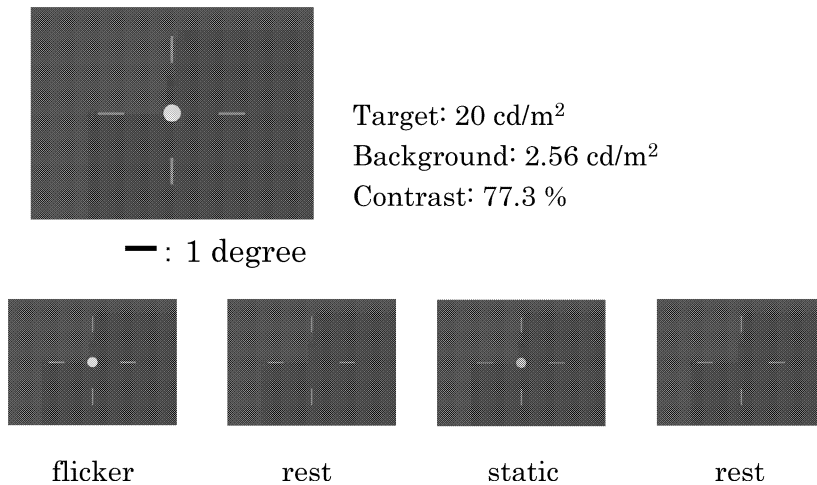


Fig. 1 Experimental paradigm

Our experiment involved 3 normal volunteers who passively viewed the visual stimuli, which were a small disc (0.6 degree) and a fixation cross. The luminance of the static disc was adjusted to be identical to that of the flickering disc with a luminance meter. Because the luminance of this target was limits of our device, its contrast was adjusted to be identical to the stimulation of flicker perimetry. The order of stimulus presentation for the 3 conditions was as follows. A flickering disc at 17 Hz and a static disc were presented for 10 seconds. A fixation cross was presented as a rest condition for 20 seconds between the flickering and static discs.

すべての被験者において、書面でのインフォームドコンセントを得た後に実験を開始した。なお、本研究は、神奈川リハビリテーション病院倫理委員会によって承認され、その規定を遵守して行われた。

2. 視覚刺激および課題

被験者は、下記の視覚刺激 (Fig. 1) を観察した。

a) flicker 条件：固視用の十字の中心で、小さな円盤が 17Hz でフリッカーしている視覚刺激

b) static 条件：固視用の十字の中心で、小さな円盤が止まっている視覚刺激

c) rest 条件：一様輝度灰色背景上にある固視用の十字だけの条件

(視標輝度 20 cd/m², 背景輝度 2.56 cd/m², 輝度コントラスト 77.3%)

この flicker 条件と static 条件は、10 秒間ずつ提示され、この 2 条件の間に rest 条件がコントロール条件として 20 秒間提示された。static 条件の円盤は、輝度計によって測定した flicker 条件の円盤の輝度と等輝度になるように調整された。視覚刺激は、3 条件を、a), c), b), c) の順序で 8

回繰返し提示され、被験者はただ刺激を見ているように教示された。

また、hMT+ の位置は個体差が大きいため⁶⁾、その位置を分離同定するための fMRI 実験を行った。被験者は、15 秒ごとにあらゆる方向に動いたり、止まったりする複数のランダムドットを観察し撮像が行われた。

視覚刺激は、パーソナルコンピュータ (Windows XP) 上で、Visual Basic 6.0 (Microsoft), DirectX7.0 (Microsoft) を使用して作成された。被験者は、D-ILA 方式プロジェクター (DLA-G150CL, 日本ビクター株式会社, 日本) により、足元に設置した乳白色半透明アクリルスクリーンへ投影された視覚刺激を、眼前の反射鏡を介して観察した。

3. データ収集法

1) 機能画像

使用した MRI 装置は、磁場強度 1.5 テスラーの臨床機 (Siemens Magnetom, Vision Plus, Germany, Erlangen) で、撮像条件は、1 shot gradient echo EPI (echo planar imaging), repetition time (以下, TR): 5000 ms, echo time (以下,

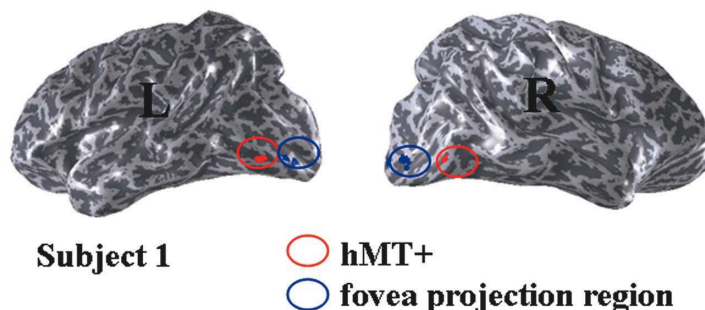


Fig. 2 Two regions of interest (ROIs) presented on 3D cortical surface of functional magnetic resonance imaging in subject 1
Red and blue discs show ROIs in our experiment as hMT+ and fovea projection region respectively. We set up these ROIs in all subjects.

TE) : 66 ms, flip angle : 90 deg, matrix : 64×64 , thickness : 3 mm, field of view (以下, fov) : 192 mm, parallel to anterior commissure–posterior commissure (以下, AC-PC) lineであった。撮像したスライス、後頭葉全体を含む AC-PC line に平行な水平断を選択した。100 回のイメージボリュームを記録し、最初の 4 回のイメージボリュームは解析に使用しなかった。

2) 構造画像

灰白質を定義する目的から、高解像度の T1 強調画像を撮像した。(3D-MP RAGE (magnetization prepared rapid gradient echo) dataset; TR : 9.7 ms, TE : 4 ms, flip angle : 12 deg, matrix : 256×256 , fov : 256×256 mm, Voxel dimension : $1 \times 1 \times 1$ mm, 190 slices, sagittal section)

また、機能画像と高解像度の構造画像を一致させるために必要な T1 強調画像を撮像した。撮像条件は、spin echo, TR : 580 ms, TE : 17 ms, flip angle : 55 deg, Voxel dimension : $1 \times 1 \times 3$ mm, Acquisition order : interleave, Averaging 2, Phase partial fourier : $7/8$, fov : 192 mm, 24 slices であった。

3) データ解析

高解像度の構造画像から、mrGray (<http://cnl.web.arizona.edu/mrgray.htm>) を用いて灰白質と白質を分離した⁷⁾。得られた機能画像データは DICOM (digital imaging and communications in medicine) 形式であり、このデータ形式を Analyze 形式に変換するとともに、解析前処理と

して頭部の動き補正を、Statistical Parametric Mapping2 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm2/>) を用いて行った。fMRI 解析ソフトウェア、mrVISTA (Vision, Imaging Science and Technology Activities Department of psychology, Stanford Univ. <http://white.stanford.edu/software/>) を用いて、高解像度の構造画像上で、3 名の被験者それぞれにおいて、中心窩投射領域は後極外側面において 16 周期の周期性を有する領野で、また、hMT+ は、先行実験で同定した各被験者の hMT+ 付近で、8 周期の周期性を有する領野で定義した。3 名の被験者それぞれにおいて、定義した中心窩投射領域および、hMT+ に相当する領域からの平均信号を 60 秒ごとに加算平均し、被験者 3 名における平均時間反応曲線を求めた。

III. 結 果

被験者 1 の定義した中心窩投射領域および、hMT+ に相当する領域の 3D 表示を (Fig. 2) に示す。また、中心窩投射領域および、hMT+ に相当する領域の各被験者の各周波数における反応振幅 $\bar{A}(f)$ を求めた。反応振幅は以下の式で求められた。

$$\bar{A}(f) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |F(ri(t)), f|$$

なお、 $ri(t)$ は関心領域内の各ボクセルの信号変化率、 F はフーリエ変換、 N は関心領域内の総ボクセル数、 f は関心領域内の各周波数である。hMT+, 中心窩投射領域の関心領域における刺激

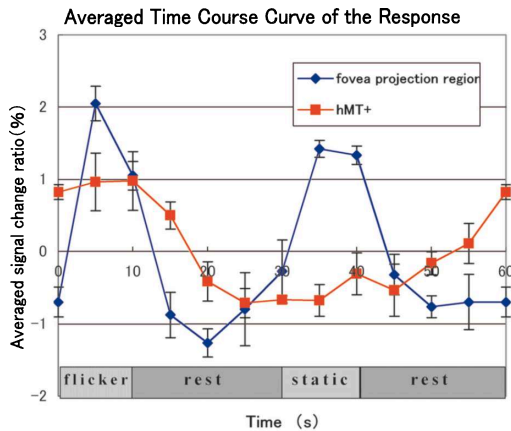


Fig. 3 Time course of response to the stimulus in flicker and static conditions

Activations in fovea projection region were elevated in both task stimuli (flicker and static conditions). On the other hand, activations in hMT+ were elevated just only in flicker condition. The error bar in this figure shows SE.

周期はそれぞれ 8Hz, 16Hz であり, これらの周期における反応振幅はそれ以外の周期の反応振幅と比較して高値であった。さらに刺激周期の反応振幅から, それ以外の周期の平均反応振幅を引いたものを, 刺激周期以外の周期のデータの標準偏差で割ることにより, 標準化スコアを得た, hMT+ の region of interest (以下, ROI) の標準化スコアは, 被験者 1~3 までそれぞれ, 5.50, 3.09, 3.21 であり, 60 秒周期において 1% 水準で有意であった。さらに中心窩投射領域の ROI では, それぞれ 3.96, 10.94, 9.57 であり, 30 秒周期において 1% 水準で有意であった。

次に, 被験者 3 名における平均反応曲線 (Fig. 3) に示す。中心窩投射領域における平均反応曲線は, flicker 条件と static 条件に一致したタイミングでピークを認めた。また, hMT+ における平均反応曲線は, flicker 条件に一致したタイミングでピークを認めた。

IV. 考 察

ヒトの視覚伝達路は, おもに小細胞系視覚経路と大細胞系視覚経路の 2 つの経路で構成されているといわれている⁸⁾。大細胞系視覚経路は, P α 細胞, 大細胞層を経て 1 次視覚野に至り, その後, 2 次視覚野の広線条領域を介して 3 次視覚野, 3 次

視覚野 A, hMT+⁹⁾ から頭頂葉にいたる経路である。ここでは, おもに視空間認知に関わる位置覚や運動知覚関連の情報処理が行われていると考えられている。

一方, サルの視覚野では, 1 次視覚野と 2 次視覚野, 2 次視覚野と 3 次視覚野というような隣接した視覚野において, 網膜部位再現構造が鏡面構造になっているということがわかっている¹⁰⁾。近年, この機能解剖学的な構造はヒトでも同様に存在しており, この観点からの視覚野の分離同定が, fMRI により実現している¹¹⁾¹²⁾。fMRI は, Ogawa ら¹³⁾ によって 1990 年に初めてその原理が報告されて以来, 急速に普及してきた非侵襲的脳機能画像法であり, ヒトの視覚中枢研究には不可欠なものとなっている。

サルでは, より受容野の大きな MST が MT とは別に分離同定されていて, これらには, 運動知覚に関連するニューロンが多数見つかっている。Huk らは, ヒトでもサルの MT と MST に相当する領域に分離することが可能だと述べている¹⁴⁾が, まだ明確でないため, ヒトでは両者を含め hMT+ と呼ばれている⁹⁾。Moving checker board¹⁵⁾, 単純なチェッカーボードの反転刺激¹⁶⁾によって, hMT+ に活動がみられることが, 知られている。

眼科臨床におけるフリッカー視野は, 従来の視野検査と異なり, 被験者は視標のちらつきを感じたときのみ応答する必要がある。今回の実験における static 条件は, flicker 条件と輝度を揃え, 被験者がちらつきを感じなくなった。つまり, 時間周波数が CFF を越えた状態を, 止まっている円盤で提示した, 疑似的に表現したものである。

今回の実験で, static 条件と比較して flicker 条件で, hMT+ においてより高い反応が観測されたことから, フリッカー視野で使われているフリッカー刺激が, ヒトの大細胞系視覚経路を賦活させていることが示唆された。このことは, 大細胞層の反応を選択的に評価しているといわれるフリッカー視野の理論的な裏づけになると思われる。

本研究の将来的な目標は, 視野変化を認める緑内障患者に臨床応用することである。患者の検査時間を短縮し, 負担を軽減するために, より効果的な視覚刺激および課題の改良が望まれる。その

ためには、正常脳による実験データの蓄積が必要である。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました東京慈恵会医科大学眼科学講座北原健二教授に、また本研究にあたり多大のご協力を頂いた東北大学電気通信研究所の栗木一郎氏、前田眼科医院の古田歩氏、情報通信研究機構未来 ICT 研究センターの宮内哲氏に深謝いたします。

文 献

- 1) 大鳥利文, 中尾雄三, 松本長太, 宇山令司, 宇山孝司, 田原恭治 ほか. 眼科臨床における視野測定の意義. 眼紀 1993; 44: 1087-106.
- 2) 松本長太. 2. 視野検査 6) 中心フリッカー値・フリッカー視野. 眼科: 視路疾患の診かた. 東京: 金原出版; 2006. p. 1467-74.
- 3) Regan D, LeeBB. A comparison of the 40 Hz response in man, and the properties of macaque ganglion cell. Vis Neurosci 1993; 10: 439-45.
- 4) Maddess T, Henry GH. Performance of non-linear visual units in ocular hypertension and glaucoma. Clin Vis Sci 1992; 7: 371-83.
- 5) 安間哲史, 山崎 淳, 山本憲明, 長坂智子, 村上京子. 視野の時間特性の臨床評価 (6). 受容野特性との関連. 日眼会誌 1987; 91: 1235.
- 6) Bundo M, Kaneoke Y, Inao S, Yoshida J, Nakamura A, Kakigi R. Human visual motion areas determined individually by magnetoencephalography and 3D magnetic resonance imaging. Human Brain Mapp 2000; 11: 33-45.
- 7) Teo P, Wandell BA. Creating connected representations of cortical gray matter for functional MRI visualization. IEEE Trans Med Imag 1997; 16: 852-63.
- 8) Mishkin M, Leslie G. Objective vision and spatial vision: two cortical pathways. Ungerleider and Kathleen A. Macko, Trends Neurosci 1983; 6: 414-7.
- 9) Wandell BA, Wade AR. Functional imaging of the visual pathways. Neurol Clin 2003; 21: 417-43.
- 10) S. ゼキ. 脳のヴェイジョン. 河内十郎(訳). 東京: 医学書院; 1995. p. 88-94.
- 11) Sereno MI, Dale AM, Reppas JB, Kwong KK, Belliveau JW, Brady TJ, et al. Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging. Science 1995; 268: 889-93.
- 12) Engel SA, Rumelhart DE, Wandell BA, Lee AT, Glover GH, Chichilnisky EJ, et al. fMRI of human visual cortex. Nature 1994; 369: 525.
- 13) Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 9868-72.
- 14) Huk AC, Dougherty RF, Heeger DJ. Retinotopy and functional subdivision of human areas MT and MST. J Neurosci 2002; 22: 7195-205.
- 15) Watson JD, Myers R, Frackowiak RS, Hajnal JV, Woods RP, Mazziotta JC, et al. Areas V5 of the human brain: evidence from a combined study using positron emission tomography and magnetic resonance imaging. Cerebral Cortex 1993; 3: 79-94.
- 16) Kumegawa K, Kitahara K, Nakano T, Kandatsu A, Nakadomari S, Takeuchi H, et al. Separation of the magnocellular activity from the parvocellular activity in the human lateral geniculate nucleus: a tentative fMRI study. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain (Sendai). 2002. 6.