

2003年 12月 16日

人間科学研究科委員長 殿

亀山 未帆氏 博士学位申請論文審査報告書

亀山 未帆氏の学位申請論文を下記の審査委員会は、人間科学研究科の委嘱を受けて審査をしてきましたが2003年12月16日に審査を終了しましたので、ここにその結果をご報告します。

記

1. 申請者氏名

亀山 未帆

2. 論文題名

位相空間軌跡解析法を用いたマウス脳波及びヒト脳波の研究

3. 本文

審査を行なった学位論文の概要及びその内容に対するコメントは以下の通りである。本論文は序章以下第4章迄に分かれて記述されている。

3-1 序論

序論ではなぜ脳波による脳研究を行うかについて研究の歴史、神経生理学的基礎、脳波計の作動原理等を踏まえて本研究の目的について書かれている。すなわち、これまでヒトの脳波は皮質の電氣的活動を頭蓋骨や頭皮を介して頭皮上から検出しているために、空間分解能が劣り、空間分解能に優れた fMRI や PET ほどヒトの脳機能を解明する有効な手段とは考えられていなかった。また、脳波が皮質から頭皮上に到達するまでにはシグナルが減衰し、特に知覚、認知、思考など事象に関連した微小な電位変化を検出するのは困難であった。しかし、脳波は fMRI や PET が血流の変化から間接的に神経系の活動を捉えることとは異なり、直接的に神経系の電氣的活動を捉えることが可能である。また、脳波は時間分解能に優れ、時々刻々と変化する脳機能を捉えるには適しているという長所もある。そこでこの研究は、従来の脳波解析法の限界を越えて、脳波内に含まれているより多くの情報を抽出するための新しい解析法を導入することによって、脳波の脳機能解析法としての有効性の検討を目指している。ここに言う新しい解析法とは、脳波の振幅を横軸に、その時間微分を縦軸にプロットして得られた軌跡を基に脳機能を推定する方法である。この 2 次元空間を位相空間と呼びそこに展開された脳波は楕円状の軌跡の重ね合わせで示される。この解析法の有効性の検討のために、遺伝子欠損マウスの脳波解析とヒトの視覚情報処理時の脳波解析が選択されている。本章では非侵襲的計測法として見たとき、脳波解析法の限界について簡潔に要領よくまとめられている。その上で新しい解析法の提案を行ない、2 章以下でその有効性を検討している。

3-2 マウスにおける脳波解析

本章では、野生型マウスと遺伝子欠損型マウスの脳波を解析し得られた結果を、次の 2 点に焦点を絞り述べられている。即ち第一に、脳波が一遺伝子の欠

損を反映するのだろうか。第二に、新しい解析法が従来の解析法に比べての脳機能解析法としてより有効であるかどうか。である。

用いた遺伝子欠損マウスとしては、神経細胞内の情報伝達に關与するリン脂質加水分解酵素 PLC β 4 を欠損したマウスを用いている。この酵素はマウス視床に局在しているため、睡眠異常を起こすことが期待される。

第一の問題点については、レム睡眠時の脳波のピーク周波数に関して野生型マウスと PLC β 4 遺伝子欠損型マウスで顕著な差があることが示された。PLC β 4 遺伝子欠損型マウスではレム睡眠時に表れる単一振動の周波数は9 Hzで、野生型マウスに比べて2 Hz 上昇している。この PLC β 4 遺伝子欠損型マウスにみられたピーク周波数の上昇は、免疫組織化学、Ca²⁺イメージング、電気生理学的測定、視床回路網モデルを用いた数理シミュレーションによって、確かに正常では視床に局在しているはずの PLC β 4 が欠損したことによる影響であることが確かめられた。第二の問題点については、従来法の代表であるフーリエ解析でも野生型マウスと PLC β 4 遺伝子欠損型マウスの脳波に明瞭な差があることは示されている。しかし、フーリエスペクトルの差からは脳の活動度を定性的に述べることすら出来ない。一方、位相空間軌跡解析法でも野生型マウスと PLC β 4 遺伝子欠損型マウスの脳波に差があることが示された。この場合はさらに、位相空間上の軌跡パターンを3次元表示する脳ポテンシャルという概念を導入することによりその差の意味が考察され、これにより PLC β 4 遺伝子欠損型マウスだけに見られた覚醒からレム睡眠へ直接転移するという異常な睡眠行動の発現の原因が定性的にせよ理解された。この結果から脳波解析における周波数分析(フーリエ変換法)と軌跡解析のそれぞれの有効性が明白に示された。

3-3 脳波の新しい解析法と脳ポテンシャルを用いた脳機能解析

第二章で示された脳波に新しい解析法を適用して得られる位相空間上の軌跡パターンから脳ポテンシャルを得る方法が示され、脳ポテンシャルが脳の何を表わしていると考えられるかについて論じている。ここでは位相空間上の軌跡パターンの意味を正確に把握するために、2次元の軌跡パターンから軌跡の密度情報を加えた3次元で表示することを提案している。この3次元構造では、軌跡の密度は穴の中を転がるボールの軌道に対応させることが出来、このことから軌跡密度の高いところほど穴の底にとどまる確率が高いと考えると2次元表示との対応がよく理解できる。この穴を物理的用語としてのポテンシャルに対応させた。例えば3次元でレム睡眠時の位相空間上の軌跡パターンを表示すると、くぼみの底から山が隆起した構造になっている。この中にボールを転がすと、ボールはくぼみの底から隆起した山と周辺によって囲まれた狭い軌道を転がる。このボールの動きは、レム睡眠時に外界から脳への入力遮断されるものの、脳の一部に蓄積された情報のみが処理されていることとよく対応している。同様に覚醒時の位相空間上の軌跡パターンを3次元で表示して、その中を転がるボールの軌道を見てみると、ボールはくぼみの構造の中を自由に転がっていると理解でき、覚醒時に脳が外界からの入力を活発に処理していることと対応している。以上より、新しく導入された脳ポテンシャルは脳の活性度に対応しているだろうと述べている。そして、レム睡眠時の3次元表示をアイドリング型脳ポテンシャルと名付け、覚醒時の3次元表示をドライビング型脳ポテンシャルと名付けている。さらに、マウスで示されたこれらの脳ポテンシャルはヒトの場合でも脳の活動度の評価に適用可能であるとしている。この脳ポテンシャルの概念は脳波の持つ情報が脳の活動状態に対応していることを示したものであり、脳機能を包括的に捉える最初の提案である。

3-4 ヒトにおける脳波解析

脳の活動度を表わす脳ポテンシャルを用いて、ヒトの脳で分割して処理された視覚対象の色や形等の視覚要素が正しく再統合される過程の記述が試みられている。実験は被験者の視野の大半を覆うことが可能なスクリーンに囲まれた部屋を用いて行なわれている。刺激は黒い背景に色のついた円を小さい円から徐々に拡大して、最終的にはスクリーンの全てを覆うほど大きくして見せ、その瞬間に形が消えるというものである。被験者が刺激の色と形の両方を見ているときと、刺激の色だけを見ているときの脳波を解析している。この結果、被験者が色と形の両方を見ているときは、全ての電極からのシグナルに於いてドライビング型脳ポテンシャルを示す傾向が見られ、脳は活動の高い状態にあると評価された。これに対し、被験者が色だけを見ているときは、電極によっては著しく脳の活性の低下を示すポテンシャルが示された。これはアイドリング型脳ポテンシャルよりは活動度が高く、ドライビング型より低い状態に対応するとしてスイング型脳ポテンシャルと名付けられて、ドライビング型とアイドリング型の中間に位置する脳の活性度を表わすと評価された。以上より、電極ごとに独立して脳波から脳の活性度の評価を可能にする新しい解析法は、ヒトの脳機能を表わすことが可能な手法であることが述べられている。さらにこの脳ポテンシャルは色彩嗜好と相関のある可能性も示唆された。

以上概略を述べたように、本論文はマウス脳波をより適確に解析するために新しい解析法と概念を提案するとともにその有効性をヒトの場合に拡張して示したことから、本論文には十分な新奇性、発見が含まれているので博士人間科学の学位に相当するとの結論に達した。

4. 亀山 未帆氏 博士学位申請論文審査委員会

主任審査員 早稲田大学 教授 理学博士（北海道大） 吉岡 亨 印

審査員 早稲田大学 教授 理学博士（東京大） 木村 一郎 印

審査員 早稲田大学 教授 博士（人間科学）早稲田大 齋藤 美穂 印

審査員 早稲田大学 教授 工学博士（早稲田大） 宗田 孝之 印

審査員 大阪大学 教授 医学博士（大阪大） 福田 淳 印

以上