九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

脳の不思議を科学する

飛松, 省三
九州大学大学院医学研究院脳研臨床神経生理

https://doi.org/10.15017/4068636

出版情報：福岡醫學雜誌. 111 (2), pp.69-76, 2020-06-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

KYUSHU UNIVERSITY

総　　説

脳の不思議を科学する

九州大学大学院医学研究院脳研臨床神経生理

飛　松　省　三

はじめに

教授になって 20 年，あっという間に過ぎてしまった．その間，ヒトの脳の多様な機能を非侵襲的脳機能計測法で研究するという方針で教室運営をしてきた．そのため，九州大学医学研究院の中で，唯一，遺伝子・動物を扱わない，極めてまれな分野となった．本稿では，なぜヒトの脳機能を研究するのかという動機付けと，それを踏まえた当教室の研究の一部を紹介することで「脳の不思議を科学する」という主題に対する答えとする．

1．脳の不思議：解剖学的，機能的側面から

1）ヒトの脳は異常に発達

ヒトの脳は体重（対数）に比し，他の哺乳類に類をみないくらい大きい．Jerison[1] が 1973 年に考案した脳化指数（encephalization quotient, EQ）という概念を紹介する．脳の重さと体重から，式［EQ］=［定数］×［脳の重量］÷［体重］$^{2/3}$ で算出される値である．ネコの EQ を 1 とする算出式が一般的で，主な動物の EQ は，マウスは 0.5，イヌは 1.2，クジラは 1.8，チンパンジーは 2.2～2.5，バンドウイルカは 5.3，ヒトは 7.4～7.8 である．EQ は，その体重に見合った脳の大きさに比べてどのくらい大きい脳を持っているかを示している．ただし，それが等しければ同程度の知性であるという先験的な理由は乏しい．仮に知性を表すと単純化して考えると，ヒトはマウスの 15 倍程度の知性をもっていると考えられる．そうするとヒトの高次機能のモデルとしてマウスを使うのは，いささか飛躍し過ぎると躊躇してしまう．

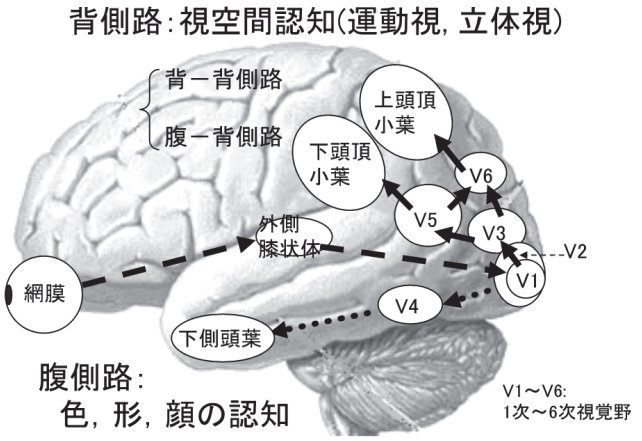
2）脳は遺伝子より環境因子

次に，遺伝子はどうであろうか？ヒトとチンパンジーは約 700 万年前に共通の祖先から分かれ，それぞれの進化をとげた．両者は，遺伝子の塩基配列は大きく違わないが（1.2%），姿かたちや，脳の大きさ，働きは大きく異なっている（チンパンジーの EQ は 2.5）．最近，ある研究グループがヒトとチンパンジーの脳における遺伝子発現を比較した結果，差を生み出す主な要因は，転写因子の発現状態・結合状態に起因すること，脳の領域間の差には，プロモーター領域におけるクロマチンのアセチル化の状態の違いが主に関与していることを見つけた[2]．さらに，ヒト特異的な発現変動している遺伝子群の半数以上が，海馬のニューロンやアストロサイトにおいて発現が上昇していた．遺伝子の専門家ではないが，遺伝子だけでなく，環境要因がヒトの脳の発達に関与しているのは間違いない．

3）ヒトの視覚チャネル

視覚に関連する脳領域は脳全体の 25%以上を占め，視覚情報は並列的に処理されている．すなわち，対象物の色，形，運動，奥行きなどのカテゴリーに対応する視覚系の機能分化はすでに網膜レベルからみら

Corresponding author : Shozo Tobimatsu
Department of Orthoptics Faculty of Medicine, Fukuoka International University of Health and Welfare, 3-6-40 Momochihama, Sawara-Ku, Fukuoka, 814-0001, Japan
Tel : + 81-92-407-1906　Fax : + 81-92-832-1167
E-mail : tobi@neurophy.med.kyushu-u.ac.jp (or tobi@takagigakuen.ac.jp)



	色感受性	コントラスト感度	時間分解能	空間分解能
背側路	なし	高い	高い	低い
腹側路	あり	低い	低い	高い

図 1 並列的視覚情報処理
ヒトには背側路と腹側路がある．P 系と M 系（本文参照）により，色，形，顔認知と運動視，立体視が並列的に処理されている（文献 4）より一部改変して引用）．

れ，大細胞系（magnocellular system, M）と小細胞系（parvocellular system, P）により並列的に処理されている（図 1）[3)4)]．サルでは，M 系は LGN の大細胞層（magnocellular layers）を経由して 1 次視覚野（V1）の 4C α 層に投射し，頭頂連合野の 5 次視覚野（V5/MT）に至る背側視覚路を構成する．M 系は粗い形態視，運動視，立体視に重要である．一方，P 系は LGN の小細胞層（parvocellular layers）を経由して V1 の 4C β 層に投射し，下側頭連合野の 4 次視覚野（V4）に至る腹側視覚路を構成する．P 系は細かい形態視と色認知を司る．このような並列視覚路はヒトでも存在する．Livingstone と Hubel[3)] は，赤と緑のように対比の強い色で描いた図形でも等輝度にして明暗の差をなくすと，ヒトでも運動視や立体視が消失することを指摘した．これは M 系がコントラストのある白黒の刺激によく反応するのに，等輝度の色刺激には反応しないためである．また，ポジトロン CT による脳血流の測定でも色覚，動きが並列的に処理されていることが証明されている[5)]．さらに大脳局在病変により，色覚や運動知覚の障害が乖離する場合がある．両側後頭葉腹内側部の障害で大脳性色覚喪失が起こり，両側後頭・側頭葉外側部の障害で大脳性運動視喪失が生じる[5)]．このような臨床例があることはヒトの並列的情報処理の裏付けとなる．P 系と M 系の生理学的性質は異なるので，視覚刺激を工夫することにより，ボトムアップ的に網膜から高次視覚野までの機能を探索できる（図 2）[6)~9)]．ヒトの視機能の客観的機能評価法としては，視覚誘発電位（visual evoked potentials, VEP），事象関連電位（event-related potentials, ERP），ミスマッチ陰性電位（mismatch negativity, MMN）などが挙げられる[8)9)]．ちなみにネコの視力は 0.1 程度で，赤と緑を識別できないが，P 系に対する X 系，M 系に対する Y 系という視覚システムをもっている．

4）顔認知と文字認知

ヒトの言語野が左半球に存在することは 19 世紀後半に既に知られていた．驚くべき事に顔と文字認知の中枢が分かったのは比較的最近のことである．後頭・側頭葉の内腹側にある紡錘状回に顔領域があることを Kanwisher ら（1997）[10)] は報告した．遅れて，Cohen ら（2000）[11)] は文字の視覚処理回路には，左後頭側頭葉の腹側皮質にあることを示し，視覚性単語形状領域と名付けた．後天的な相貌失認は，両側もしくは右側の後頭葉や側頭葉の病変で発生し，顔認知では右半球優位性が示唆されている．一般的には，視

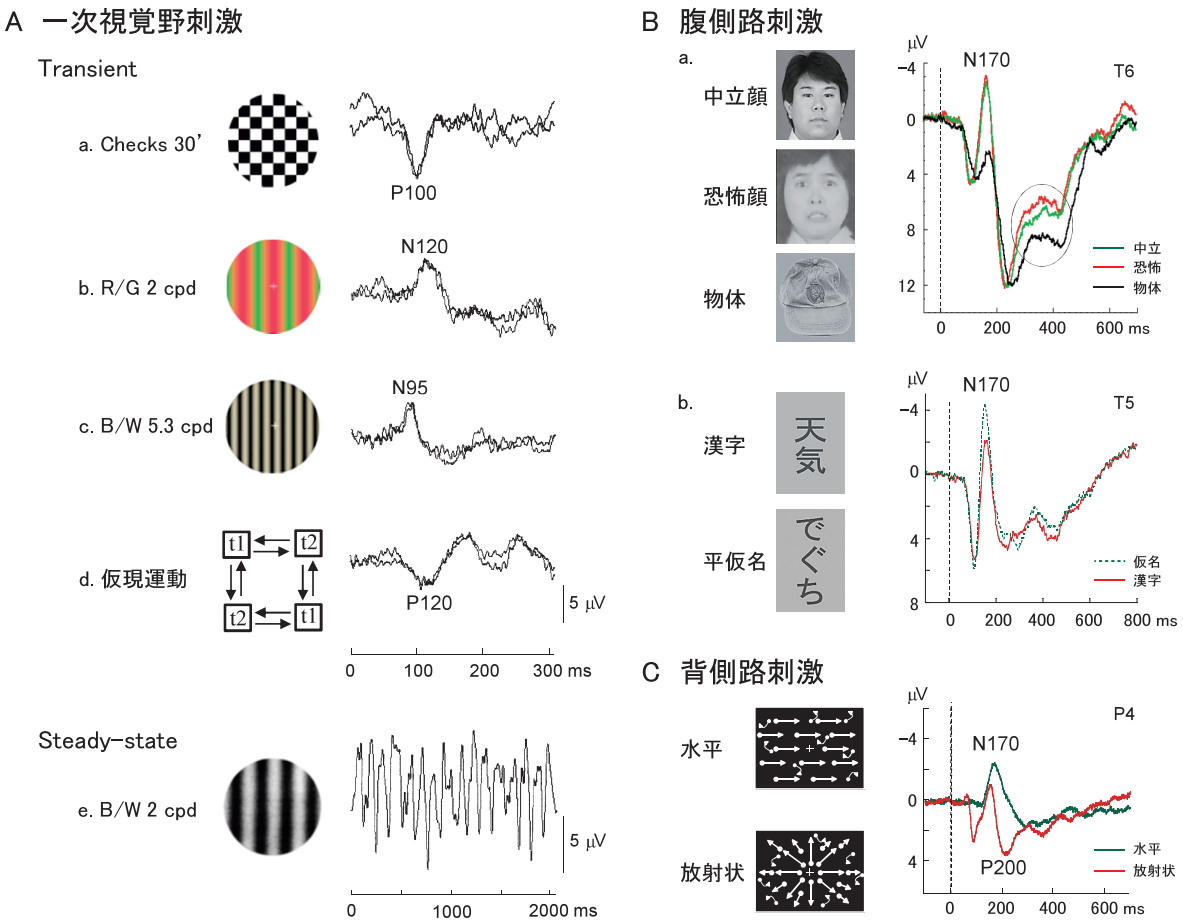


図 2　多モダリティー VEP（A）と高次視覚野 VEP（B，C）
1 次視覚野の機能を詳細に評価するためには多モダリティー VEP が有用である（A）．格子縞（a），等輝度赤緑正弦波格子（b），白黒輝度正弦波格子（c），仮現運動刺激（d）を用いると P100，N120，N95，P120 がそれぞれ記録される．また，刺激頻度 4Hz による定常状態型 VEP も記録する（e）．高次視覚野の腹側路（B）と背側路（C）の機能を評価するには，顔や言語刺激，コヒーレント運動が有用である．顔写真を呈示すると N170 が後側頭部（右側優位）で記録される（a）．それに引き続く緩徐陰性成分（270-390 ms，楕円で囲まれた部位）は表情認知に関連する．一方，漢字や平仮名を呈示すると N170 が後側頭部（左側優位）で記録される（b）．水平（HO）および放射状（OF）方向の共同運動刺激では，頭頂部からそれぞれ N170，P200 が記録される（C）．N170 は HO，OF ともに記録されるため，非特異的運動認知を反映するが，P200 は OF 特異的な反応である（文献 8）より引用）．

覚的な文字認識と顔認識の能力は互いに独立したものであると推測されている．顔認識は，コミュニケーションを行う上で不可欠な能力であり，出生後早期に獲得される．対照的に，読字は教育によって数年経ってから習得される．さらに，言葉と顔の進化の状況は根本的に異なる．読字は数千年前に導入された比較的最近の発明である．この進化の時間経過は，顔認識の場合とは明らかに異なる．そこで，一部の研究者は，強い左側方性を呈する言語を獲得した結果として，顔処理における左右差が生じると理論付けている[12]．つまり，顔と文字を認識するための神経回路が独立して発達したわけではなく，まず文字認識の左半球優位性が出現した後に，顔の右半球優位性が引き起こされることを示唆している．私達の最近の脳磁図研究でも，この仮説を示唆する結果を得た[13]．

2. 脳の不思議：視覚情報処理の破綻と神経精神疾患

1）色感受性てんかんの存在

視覚チャネルのサブシステム機能を VEP で捉えようという試みの中で[14]，思わぬイベントに遭遇した．いわゆる「ポケモン・アニメ事件」（1997 年 12 月 16 日）である．ポケモン視聴者の間で，気分不良，意識

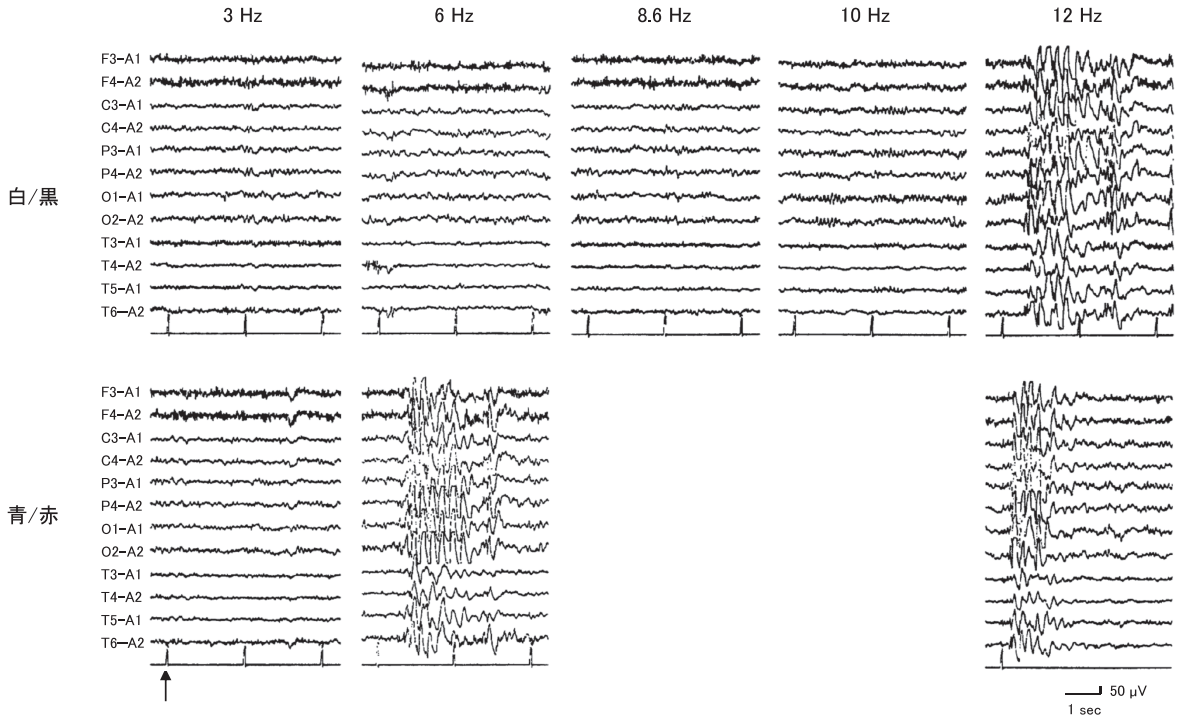


図 3 光突発反応に対するポケモン画像の刺激頻度の影響
12 歳，男児の脳波．青/赤 12 Hz 刺激のみならず，6 Hz 刺激でも光突発反応が出現する．一方，光刺激では 12 Hz 刺激のみしか突発波が出現しない（文献 16）より一部改変して引用）．

障害，けいれん等の健康被害が全国的に発生し，総計 685 人が各地の救急医療機関を受診し，大騒ぎとなった．ポケモン事件の原因となったテレビ映像（パカパカ手法：青/赤 12 Hz 反復点滅刺激）は光感受性発作を誘発する強力な刺激映像である．この健康被害者の中には，ルーチン脳波検査（光刺激，過呼吸を含む）で全くてんかん発作波を認めない症例がいた．つまり，単なる白黒の光刺激ではなく色（波長）感受性てんかんが存在することが示唆された[15]．また，青/赤反復点滅刺激は光刺激より低頻度でも突発波の賦活効果があり，脳には強い影響を与えるものと考えられた（図 3）[15]．網膜では赤/青や赤/緑の組み合わせは，対立関係にないが，脳の視覚野では，赤/緑は抑制関係，赤/青は捉通関係となり，三原色の認知が行われる．ポケモン事件の患者さんの病態生理を脳波で検討し，「Chromatic sensitive epilepsy」という新しい疾患概念を Annals of Neurology に報告した[16]．その後，健常若年者において色感受性の病態生理を VEP で検討した．ポケモン刺激は青/赤 12 Hz でかつ青が赤より明るかったことが，光感受性を増悪させたと考えられる[17]．V1 は色–輝度の組み合わせで興奮性が変化し，10 代で顕著であったことは，思春期に光/色感受性が多いことに一致する．同様の事件は 2012 年のロンドンオリンピックのプロモーションビデオ（五大陸を表す 5 つの色）でも発生している．

2）認知症はなぜ迷子になるのか

アルツハイマー病（Alzheimer disease, AD）では視空間認知障害があり，迷子や運転ミスの頻度が高いことはよく知られている[18]．自己運動知覚に関係した放射状方向の動き（optic flow, OF）の処理が悪化しているのではないかと考え，AD と軽度認知障害（mild cognitive impairment, MCI），健常高齢者で水平方向運動（horizontal movement, HO）と OF について，VEP を比較した[19]．AD では健常高齢者に比べて，両刺激で誘発される N170（5 次視覚野由来）と OF のみで誘発される P200（下頭頂小葉由来）の潜時が延長していた．一方，MCI では健常高齢者に比べて，P200 潜時のみが特異的に延長していた．さらに，MCI で OF 刺激による誘発電位が特異的に障害されるかどうかを検討した[20]．種々の視覚刺激（白黒，赤緑の

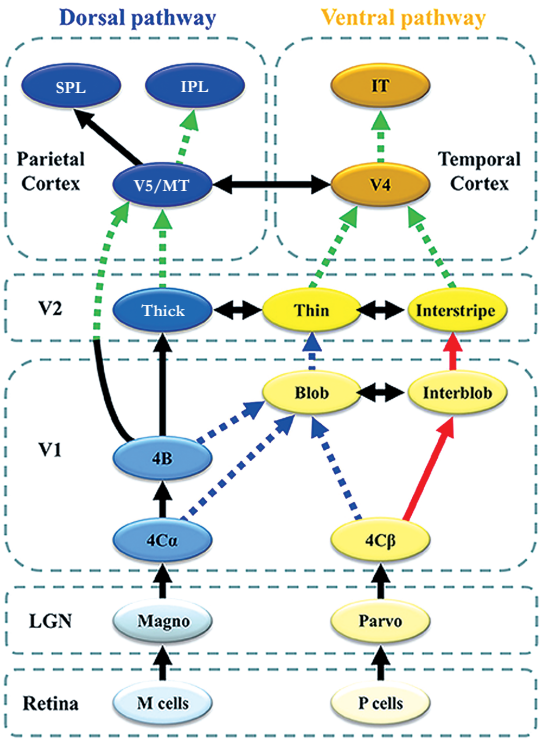


図 4　ASD の視覚ネットワークにおける機能的結合性の変容（コネクトパチー）
ASD の病態は単一の脳領域の障害ではなく，複数の脳領域間の複雑な機能的・構造的な脳内ネットワークの障害が本質であることを示した模式図．赤色の太実線矢印は，1 次視覚野内での情報処理の亢進状態（あるいは過剰結合）を示すが，青色の破線矢印は機能低下（あるいは過小結合）を示す．緑の破線矢印は低次と高次レベルの視覚領域間の局所情報の全体的統合度の障害（あるいは長距離の機能結合度の低下）を示す（文献 28）より一部改変して引用）．

単純な縞模様，顔，文字，OF）を与え（図 2 参照），障害されているのは高次視覚野だけなのかを検討した．一次視覚野に対する反応として，赤緑刺激を提示したが健常者と健忘性 MCI では機能の差はなかった．また，運動系の一次視覚野の機能をみても，特に差はなく，要素的な視覚刺激を用いた場合には，MCI の一次視覚野には問題ないことがわかった．高次視覚野に対する反応として，顔刺激を与え腹側路の反応をみたが，顔の表情に関係なく N170 が出現した．しかしながら，潜時は遅延しており，側頭葉に行く経路に障害を認めた．次に漢字・仮名に対する反応をみたところ，漢字に対する N170 は出現したが，仮名に対する反応については出現が遅れていた．漢字は下側頭葉が障害されると反応が遅れるが，仮名では反応の遅れが生じない．漢字は意味的で，仮名は音韻的な文字であることから，処理する経路が異なる[21]．仮名は頭頂葉に行く経路との関連が考えられ，障害されることが推測された．最後に OF を行ったところ，MCI で P200 潜時が遅れており，異常がみられた．また，OF-VEP は MCI と健常高齢者を高精度に識別できること，短期記憶能力の程度と相関があることがわかった[20]．これらの結果から，われわれは OF 刺激の反応をみることが MCI の診断に有用ではないかと考えている．国際的には放射状 OF 刺激を用いた VEP が AD による MCI の早期診断バイオマーカーとして最も有用であると思われる[22]．

3）自閉症はコネクトパチーである

自閉症スペクトラム（autism spectrum disorder, ASD）は，社会的コミュニケーションの困難と限定された反復的な行動や興味，活動が表れる障害である．相手の顔を認識すること，表情を理解すること，相手の表情を見て行動することが苦手であると言われている．私達は協力の得られる高機能自閉症（high-functioning ASD, HF-ASD）（多くはアスペルガー症候群）において，その社会性の障害を視覚認知の観点から，ERP で研究してきた[23)~27)]．その結果をまとめると，1）HF-ASD では視覚情報の自動処理過程は保たれるが，トップダウン的処理に障害がある[23]．2）V1 での M 系機能は温存されているが，色処理系の P 系障害があることが初めて示された[24]．3）閾上刺激の顔認知障害だけでなく，情動顔に対する無意識的な閾下顔処理の異常があり，それが社会性コミュニケーションの障害に寄与している[25]．4）OF 認知が選択的に障害されていたことから，腹-腹側系（下頭頂小葉）の障害がある[26]．5）V1 における色処

理系の機能低下はあるが，形態処理系の機能亢進を認めた．また，V4 での顔認知の異常があり，多階層レベルでの腹側系障害が示唆された[27]．私達の一連の研究成果及び文献的考察から，ASD で生じている視覚ネットワーク異常に関する新しいモデルを発表した．つまり，ASD の病態は単一の脳領域の障害ではなく，複数の脳領域間の複雑な機能的・構造的な脳内ネットワークの障害が本質であることを示し，ASD は「コネクトパチー」であるという新しい疾患概念を提唱した（図 4）[28]．

おわりに

ヒトの脳は，遺伝子のみでは規定されない特殊な臓器である．しかも体重の 2%しかない脳が全エネルギーの 20%を消費している贅沢な臓器でもある．ヒトの脳機能の不思議に魅了されて，今まで研究してきた．視覚刺激の工夫と非侵襲的脳機能計測法を用いて，低次視覚野から高次視覚野までの視覚情報処理過程が統合的に研究できるようになった．これにより健常者の脳機能や神経精神疾患における「脳の不思議」の一端が明らかにできた．なお，本総説の内容の一部は 2020 年 2 月 20 日の最終講義「脳の不思議を科学する」で紹介した．

謝辞

ご支援いただいた臨床神経生理学教室関係者に深謝する．

参 考 文 献

1） Jerison HJ : Evolution of the Brain and Intelligence. New York : Academic Press, 1973.
2） Xu C, Li Q, Efimova O, He L, Tatsumoto S, Stepanova V, Oishi T, Udono T, Yamaguchi K, Shigenobu S, Kakita A, Nawa H, Khaitovich P and Go Y : Human-specific features of spatial gene expression and regulation in eight brain regions. Genome Res. 28 : 097-1110, 2018.
3) Livingstone M and Hubel D : Segregation of form, color, movement, and depth : anatomy, physiology, and perception. Science 240 : 740-749, 1988.
4） Yamasaki T and Tobimatsu S : Electrophysiological biomarkers for improved etiological diagnosis of cognitive impairment. Curr Biomark Find. 4 : 69-79, 2014.
5） Zeki SM : A vision of the brain. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1993.
6) Tobimatsu S and Celesia GG : Studies of human visual pathophysiology with visual evoked potentials. Clin Neurophysiol. 117 : 1414-1433, 2006.
7） 飛松省三：視覚認知に対するボトムアップ的アプローチ．認知神経科学 9：182-188，2007.
8） 飛松省三：視覚誘発電位．Clinical Neuroscience 30：916-920，2012.
9) 飛松省三：脳を診る：並列的視覚情報処理の基礎と疾患への応用．認知神経科学，21（3・4）：179-187，2019.
10） Kanwisher N, Mcdermott J and Chun MM : 1997. The fusiform face area : A module in human extrastriate cortex specialized for face perception. J Neurosci. 17 : 4302-4311, 1997.
11） Cohen L, Dehaene S, Naccache L, Lehericy S, Dehaene-Lambertz G, Henaff MA and Michel F : The visual word form area : spatial and temporal characterization of an initial stage of reading in normal subjects and posterior split-brain patients. Brain, 123 (Pt 2) : 291-307, 2000.
12） Dundas EM, Plaut DC and Behrmann M : An ERP investigation of the co-development of hemispheric lateralization of face and word recognition. Neuropsychologia, 61 : 315-323, 2014.
13） Inamizu S, Yamada E, Ogata K, Uehara T, Kira J-I, Tobimatsu S : Neuromagnetic correlates of hemispheric specialization for face and word recognition. Neurosci Res, In press.
14） Tobimatsu S and Kato M : Multimodality visual evoked potentials in evaluating visual dysfunction in optic neuritis. Neurology 50 : 715-718, 1988.
15） 飛松省三：ポケモン発作の発症機序．福岡医誌 289：287-291，1998.
16) Tobimatsu S, Zhang Y-M, Tomoda Y, Mitsudome A and Kato M : Chromatic sensitive epilepsy - A variant of photosensitive epilepsy. Ann Neurol. 45 : 790-793, 1999.
17） Yamasaki T, Goto Y, Kinukawa N and Tobimatsu S : Neural basis of photo/chromatic sensitivity in adolescence, Epilepsia 49 : 1611-1618, 2008.
18） Yamasaki T and Tobimatsu S : Driving ability in Alzheimer disease spectrum : Neural basis, assessment, and

potential use of optic flow event-related potentials. Front Neurol, 07 Spetember 2018, doi : 10.3389/fneur.2018.00750.
19) Yamasaki T, Goto Y, Ohyagi Y, Monji A, Munetsuna S, Minohara M, Minohara K, Kira JI, Kanba S and Tobimatsu S : Selective impairment of optic flow perception in amnestic mild cognitive impairment : evidence from event-related potentials. J Alzheimer's Dis. 28 : 695-708, 2012.
20) Yamasaki T, Horie S, Ohyagi Y, Tanaka E, Nakamura N, Goto Y, Kanba S, Kira JI, and Tobimatsu S : A potential VEP biomarker for mild cognitive impairment : Evidence from selective deficit of higher-level dorsal pathway. J Alzheimer's Dis. 53 : 661-676, 2016.
21) Horie S, Yamasaki T, Okamoto T, Kan S, Ogata K, Miyauchi S and Tobimatsu S : Distinct role of spatial frequency in dissociative reading of ideograms and phonograms : An fMRI study. NeuroImage 63 : 979-988, 2012.
22) 飛松省三：認知症の電気生理学的早期診断バイオマーカー．分子精神医学 18：185-187，2018.
23) Maekawa T, Tobimatsu S, Inada N, Oribe N, Onitsuka T, Kanba S and Kamio Y : Top-down and bottom-up visual information processing of non-social stimuli in high-functioning autism spectrum disorder. Res Autism Spectr Disord. 5 : 201-209, 2011.
24) Fujita T, Yamasaki T, Kamio Y, Hirose S and Tobimatsu S. Parvocellular pathway impairment in autism spectrum disorder : Evidence from visual evoked potentials. Res Autism Spectr Disord 5 : 277-285, 2011.
25) Fujita T, Kamio Y, Yamasaki T, Yasumoto S, Hirose S and Tobimatsu S : Altered automatic face processing in individuals with high-functioning autism spectrum disorders : Evidence from visual evoked potentials. Res Autism Spectr Disord. 7 : 710-720, 2013.
26) Yamasaki T, Fujita T, Ogata K, Goto Y, Munetsuna S, Kamio Y and Tobimatsu S : Electrophysiological evidence for selective impairment of optic flow perception in autism spectrum disorder. Res Autism Spectr Disord. 5 : 400-407, 2011.
27) Yamasaki T, Maekawa T, Miyanaga Y, Takahashi K, Takamiya N, Ogata K and Tobimatsu S : Enhanced fine-form perception does not contribute to gestalt face perception in autism spectrum disorder. PLoS ONE 2017 Feb 1 ; 12(2) : e0170239.
28) Yamasaki T, Maekawa T, Fujita T and Tobimatsu S : Connectopathy in autism spectrum disorders : A review of evidence from visual evoked potentials and diffusion magnetic resonance imaging. Front Neurosci. 09 November 2017.

（特に重要な文献については，番号をゴシック体で表記している．）

著者プロフィール

飛松　省三（とびまつ　しょうぞう）
福岡国際医療福祉大学視能訓練学科教授．医学博士
◆略歴　1955 年生まれ．1979 年九州大学医学部卒業．九州大学医学部附属病院研修医を経て 1983 年九州大学医学部脳研神経内科助手．1985 年医学博士（九州大学）．同年シカゴ・ロヨラ大学医学部神経内科客員研究員．1987 年九州大学医学部脳研生理助手．1991 年脳研臨床神経生理講師．1999 年九州大学大学院医学系研究科脳研臨床神経生理教授．2000 年九州大学大学院医学研究院脳研臨床神経生理教授．2020 年より現職．
◆研究テーマ　非侵襲的脳機能計測法を用いたヒトの感覚・運動情報処理機構の解析，高次脳機能の脳内基盤の解明 .
◆趣味　水泳，食べ歩き

Unlocking the Mysteries of the Human Brain

Shozo Tobimatsu

Department of Clinical Neurophysiology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Abstract

The neocortex of the human brain is highly developed compared with those of the other mammals. For instance, the logarithm of human brain weight is non-linear to the logarithm of body weight. Human has specialized brain areas that process the face and language. To unlock the complex functions of the human brain, it is necessary to explore the human brain non-invasively. So far, high-density electroencephalo-graphy (EEG), magnetoencephalography (MEG) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) are available in the field of Clinical Neurophysiology.

More than 25% of information from the real world is processed by the visual system. Human visual system consists of multiple, parallel channels which process different information, and each channel constitutes a set of sequential processes. There are two major visual streams ; The magnocellular (M) and parvocellular (P) pathways. The M pathway is fast conducting and specialized for processing transient information. Thus, the M pathway is most sensitive to stimuli with low spatial and high temporal frequencies and provides information on motion and stereopsis. The P pathway is more sensitive to higher spatial and lower temporal frequencies and processes color information and face perception.

Once the functions of the parallel visual pathways are disrupted or modulated by the disease pathology, higher cognitive functions are significantly altered. My interest is to solve the mystery of the human brain with scientific approach. Thus, I have been studying the mechanisms of the neuropsychiatric diseases. Accordingly, the possible pathophysiological mechanisms of chromatic sensitive epilepsy, mild cognitive impairment and autism spectrum disorder have been established in terms of the altered parallel visual processing.

Key words : Electrodiagnosis, Parallel visual pathways, Optimal visual stimuli, Evoked potentials, Neuropsychiatric diseases