

本田財団レポート No. 148

第 33 回本田賞授与式 記念講演（2012 年 11 月 19 日）

「ヒトの脳内水分子を活用したエコテクノロジー」

仏ニューロスピンの超高磁場 MRI 研究所長

デニ・ルビアン博士

Ecotechnology of the Water Molecule in the Human Brain

Commemorative lecture at the 33rd Honda Prize

Award Ceremony on the 19th November 2012

Dr. Denis Le Bihan

M.D., Ph.D., Founding Director of NeuroSpin, CEA Saclay

公益財団法人 **本田財団**
HONDA FOUNDATION

デニ・ルビアン博士

仏ニューロスピン超高磁場 MRI 研究所長

M.D., Ph.D., Founding Director of
NeuroSpin, CEA Saclay

Dr. Denis Le Bihan



■ 生まれ

1957年 7 月 30 日 仏ナンテール（フランス国籍）

■ 学 歴

医学（パリ大学）

1987年 仏放射線学委員認定

1984年 パリ大学医学博士

1981年～87年 脳神経外科・核医学科・放射線科研修医

物理学（パリ大学）

1987年 エコール・ポリテクニーク物理科学博士

1985年 核・素粒子物理学 DEA

1984年 基礎物理学 MA

1983年 基礎物理学 BS

人類生物学（パリ大学）

1979年 神経生理学・中枢神経系高等学位

1978年 生物数学・データ処理学・統計学 AEA

1977年 コンピュータ科学高等科卒

■ 職 歴

2007年～現在 仏ニューロスピン(NeuroSpin)超高磁場 MRI 研究所長

2005年～06年、08年～現在 京都大学医学研究科附属脳機能総合研究センター脳機能画像領域客員教授

2000年～現在 仏連邦脳機能画像研究所(パリ)所長

1999年～06年 CEA フレデリック・ジョリオ勤労病院(仏オレーヌ)解剖学・機能的神経画像研究所長

1997年～98年 同研究所副所長兼研究部門長

1994年～96年 同研究所研究方法論部門チーフ

1991年～96年 ジョージタウン大学病院(米ワシントン D.C.)放射線科臨床准教授

1989年～91年 同病院放射線科臨床助教授

1990年～94年 米国立衛生研究所(米メリーランド州ベセスダ)放射線診断研究部門チーフ

1987年～90年 同研究所臨床センター放射線診断科客員准教授

■ Born

July 30, 1957 in Nanterre, France (French citizenship)

■ Education and Training

Medicine (University of Paris):

1987 French Board Certification in Radiology.

1984 MD, Doctor in Medicine with Distinction, University of Paris.

1981-87 Residency in Neurosurgery, Nuclear Medicine and Radiology.

Physics (University of Paris):

1987 PhD in Physical Sciences, with High Distinction, Ecole Polytechnique.

1985 Extensive Studies Degree (DEA) in Nuclear and Elementary Particles Physics, with Distinction.

1984 Maitrise ("MA") in Fundamental Physics, with High Distinction.

1983 Licence ("BS") in Fundamental Physics, with High Distinction.

Human Biology (University of Paris):

1979 Higher Studies Degree in Neurophysiology and Central Nervous System Functional Exploration.

1978 Extensive Studies Degree (AEA) in Biomathematics, Data Processing and Statistics, with major in Mathematical Models in Medicine.

1977 Higher Studies Degree in Computer Sciences.

■ Employment History

NeuroSpin, CEA-Saclay, France 2007-present: Director

Kyoto University, Japan: 2005-06, 08-present: Invited Professor, Graduate School of Medicine, Human Brain Research Center.

Federative Research Institute on Functional Neuroimaging, Paris, France: 2000-present: Director

Service Hospitalier Frédéric Joliot, CEA, Orsay, France 1999-2006 : Director, Laboratory of Anatomical and Functional Neuroimaging 1997-98: Vice-Head and Research Director 1994-96: Chief, Research and Methodology Section.

Georgetown University Hospital, Washington, DC, USA, 1991-96: Clinical Associate Professor of Radiology, Dept. of Radiology, 1989-91: Clinical Assistant Professor of Radiology, Dept. of Radiology.

National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA 1990-94: Chief, Diagnostic Radiology Research Section (with Tenure) 1987-90: Visiting Associate, Diagnostic Radiology Department, Clinical Center.

■略 歴

ルビアン博士は、人間の脳機能の研究に用いられる新画像法開発に多大な貢献をしたことで国際的に高く評価されている。博士は、超高磁場磁気共鳴設備を持つ新研究所 NeuroSpin の創設者兼所長として、マウスから人までの脳を理解するために、超高磁場磁気共鳴画像(MRI)を用いて科学的、臨床的に応用・研究を進めている。また、MRI、画像、神経科学、放射線医学の分野で250超を寄稿(共著を含む)。仏科学アカデミー会員で、磁気共鳴医学国際協会の金賞(2001年)、全米科学アカデミー及び仏科学アカデミーの Lounsbery 賞(2003年)、仏学士院レイ D 賞(2003年・S. Dehaene 博士と共同)等を受賞。仏 National Order of Merit 騎士の称号も受けている。

■出版物

『Imagerie par Resonance Magnetique (Bases Physiques)』 Masson, Paris(1984年)

『Magnetic Resonance Imaging of Diffusion and Perfusion (Applications to Functional Imaging)』 Lippincott-Raven Press, N.Y.(1995年)

『Water, the forgotten biological molecule (福山秀直共著 2011年)』 Pan Stanford Publishing, Singapore

『Le cerveau de cristal, ce que la neuroimagerie nous révèle』 (in press, Odile Jacob)

■Biographical Sketch

Denis Le Bihan has achieved international recognition for his outstanding contributions to the development of new imaging methods allowing, in particular studying human brain function. His work has combined extremely innovative methods, developed for Magnetic Resonance Imaging (MRI) with the application of these methods to questions of the utmost scientific and clinical importance. He is a full member of the French Academy of Sciences and currently the Founding Director of NeuroSpin, a new Institute aimed at developing and using ultra high field Magnetic Resonance to understand the brain, from mouse to man. He has authored or co-authored over 250 articles, book chapters and review articles in the fields of MRI, imaging, neuroscience and radiology. For his contributions, he was awarded in 2001 the Gold Medal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. He is also the 2002 recipient of the Lounsbery Award from the National Academy of Sciences (USA) and French Academy of Sciences and a 2003 corecipient (with S. Dehaene) of the prestigious Louis D. Award of the Institut de France. He is Knight of the French National Order of Merit.

■Publications

Imagerie par Resonance Magnetique: Bases Physiques. Masson, Paris, 1984. *Magnetic Resonance Imaging of Diffusion and Perfusion: Applications to Functional Imaging.* Lippincott-Raven Press, NY, 1995. *Water, the forgotten biological molecule* (with H. Fukuyama), 2011, Pan Stanford Publishing, Singapore, *Le cerveau de cristal, ce que la neuroimagerie nous révèle* (in press, Odile Jacob)

ヒトの脳内水分子を活用したエコテクノロジー

デニ・ルビアン



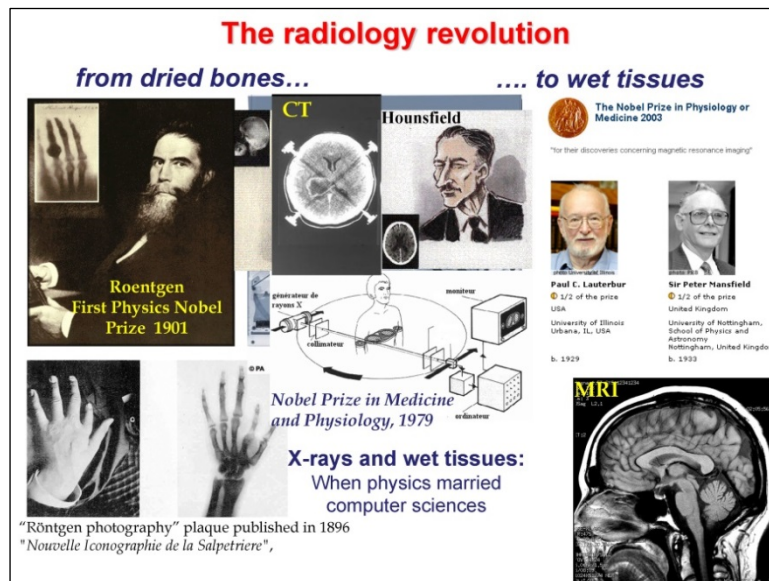
今回、このような栄えある賞を戴くことになり、たいへん光栄です。この賞はもちろん、今や社会的に重要な技術となった自分の研究業績に対するものだと思いますが、個人的には深い愛着を感じる日本という国から評価されたことを、何よりうれしく感じています。私には日本にたくさんの友人がいます。今日この場に駆けつけてくれた友人も少なくありません。また長女の Armelle もこの会場で見守ってくれています。あいにく妻の Christiane は、ちょうどロンドンの大学に行っている次女 Carolyn の卒業式が重なり、欠席せざるを得ませんでした。娘の幸せも尊重するために別行動をとることになったことをお許してください。

講演に先立ちまして、まずは石田理事長と本田財団の皆様、ならびに私をご選出いただいた選考委員会の皆様に深い感謝を捧げたいと思います。また今朝方、素晴らしい対談をしてくださった HONDA の伊東社長にも深く御礼申し上げます。

この賞は私個人の賞ではなく、私を支えてくれた家族、両親の賞だと思っています。残念ながら父は一ヶ月ほど前にこの世を去りましたが、私の受賞をととても喜んでくれていました。またこの賞は私の妻、娘たち、そして世界中にいる多くの研究仲間のものでもあります。

本日は私の主な仕事について、これまでどのような研究を行ってきたかについてお話したいと思います。私は本田賞の最大の特長は、エコテクノロジーというコンセプトを通じて技術者の仕事、発明、発見が社会に及ぼす恩恵を強調している点にあると考えています。何かを進歩させても、それを自分だけのために使うのは感心しません。発明者がもっとも喜びを感じるのは、少なくとも私の場合、その発明が社会に役立ったときです。ですから、本田賞の受賞は仕事上の大きな励みになりました。私の研究はまだ発展途上にあり、実現したいアイデアが山ほどあります。この賞は今後仕事を続けていく上で、大きなエネルギーになると思います。

■ 画像解析技術の歩み



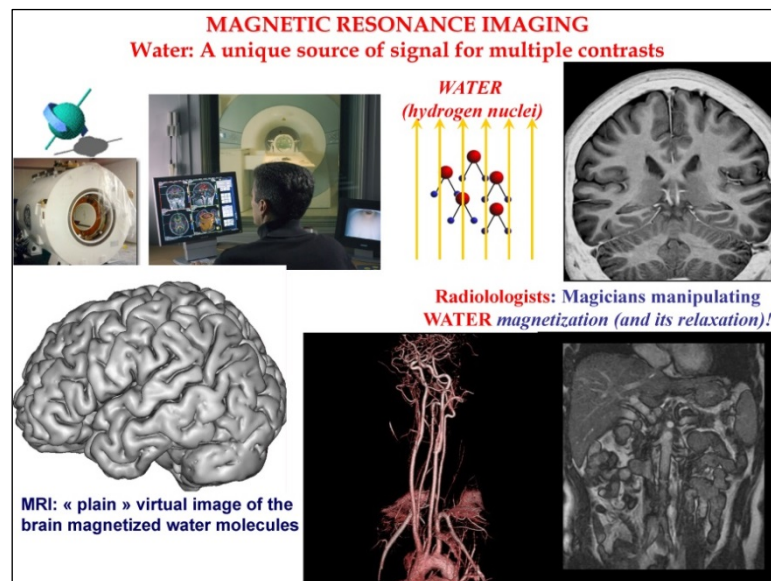
図－1

〈図－1〉 私の仕事は人体、主に脳の画像解析の領域に関わります。医療分野で画像解析の道を拓いたのは、X線の発見で1901年にノーベル物理学賞を受賞したレントゲン博士です。X線検査で体内の画像が得られるようになりましたが、画像に写るのは主に骨です。もちろん初めて体内を見られるようになったのですから、それだけで大発見ではあります。しかし、体の中の組織までは見られないという限界がありました。

X線に次ぐ大発見は、X線にコンピュータ画像解析装置を組み合わせたコンピュータ断層撮影、いわゆるCTスキャンの発明です。CTのおかげで体内の湿組織、つまり臓器が見られるようになりました。この功績により、発明者であるHounsfieldとCormackの両博士が1979年にノーベル賞を受賞しています。しかしCTの輪切り画像でも十分とは言えませんでした。CTスキャンで脳内の腫瘍は検知できても、脳の立体的な構造まで詳しく見ることはできないからです。

そこで開発されたのが、磁気共鳴画像法（Magnetic Resonance Imaging）、略してMRIです。発明者である化学者のLauterbur博士と物理学者のMansfield卿は、2003年にノーベル生理学・医学賞を受賞しています。MRIは組織の水分が多いほど強く信号を受けるため、大部分が水でできている脳については、特に詳細な立体情報を得られるようになりました。したがって、この1世紀にわたる画像診断の歩みとは、骨を構成するカルシウム電子に光を当てたX線から、水分子の核を構成する陽子（プロトン）に注目したMRIへの展開であり、放射線医療にとっては、水というものの重要性を認識する歩みであったと言えます。

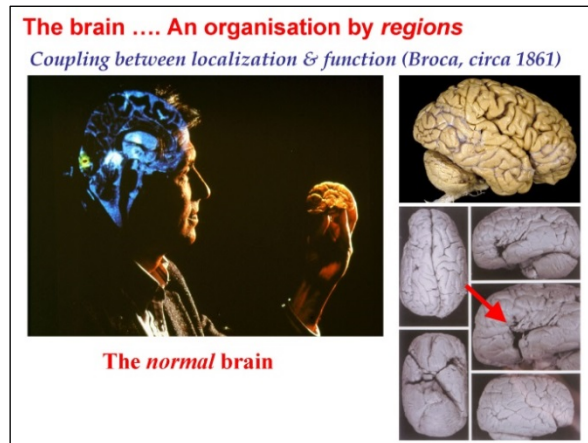
■ MRI の原理とその特性



図－2

〈図－2〉 では、MRI とはどういう技術でしょうか。MRI では磁石で体内の水分子を磁化し、そこに発生する非常に強力な磁場の力で画像を得ます。より正確には、水素の原子核を構成するプロトンを磁化します。脳内水分子の磁化と言っても、白質、灰白質、血管、外皮など、場所により度合いが異なります。水分子の磁化の度合いを電波により巧みに操作することによって、放射線技師はまるでマジシャンのごとく、各組織の画像を異なる濃淡で自在に描き出します。

さらに技術者が改良を重ね、MRI で大動脈から脳につながる血管の様子を撮影できるようになりました。高速画像処理を使えば、画像から心臓の鼓動や呼吸の様子もわかります。もちろん、私の研究テーマである、脳に関する詳しい情報も得ることができます。しかし画像は本物の脳ではなく、あくまでも脳内の水分子を写した映像に過ぎません。つまり私たちが見ているのは、磁気というフィルターを通した脳のコピーに過ぎない、ということです。自分の手元にあるのは本物の脳ではない。常にこのことを忘れず、対象を慎重に扱わねばなりません。

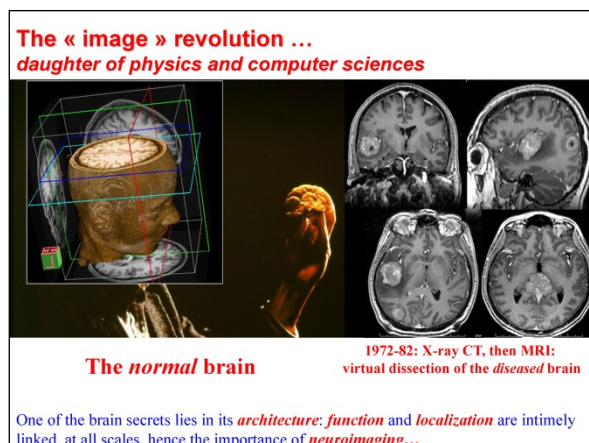


図－3

〈図－3〉 それでは、本物の脳とはどういうものでしょうか。私たちは誰でも脳を持っていますが、まったく同一の脳というのはありません。重さは1 kgを少し超えるくらいです。フランスにBrocaという外科医がいました。Broca医師には、Leborneさんという失語症の男性患者がいました。「お名前は？」と訊くと「タン、タン、タン」としか答えません。「今年は何年ですか？」と訊いても答えは「タン、タン、タン」。だから彼のあだ名はタンさんでした。間もなくLeborneさんが亡くなると、Broca医師は彼の脳を調べ、2つの発見をしました。

脳は2つの半球で出来ています。Broca医師は、患者の言語障害が左半球の病変に起因すると直感しました。これが第一の発見です。第二の発見は、その病変が脳の前頭部にあったという事実です。Broca医師は、もし病変が脳の他の部位で起こっていれば、言語障害ではなく別の障害が発生していただろうと推測しました。

これはとても先見性に満ちた考え方でした。その後150年以上経ちますが、脳科学はこのアイディアを基本線として発展してきたのです。実際、死者の脳を取り出し、病気を脳の特定の部位の損傷に結びつけることで多くのことがわかってきました。しかしもちろん、病気でない、健康な脳の提供者を見つけることは不可能です！

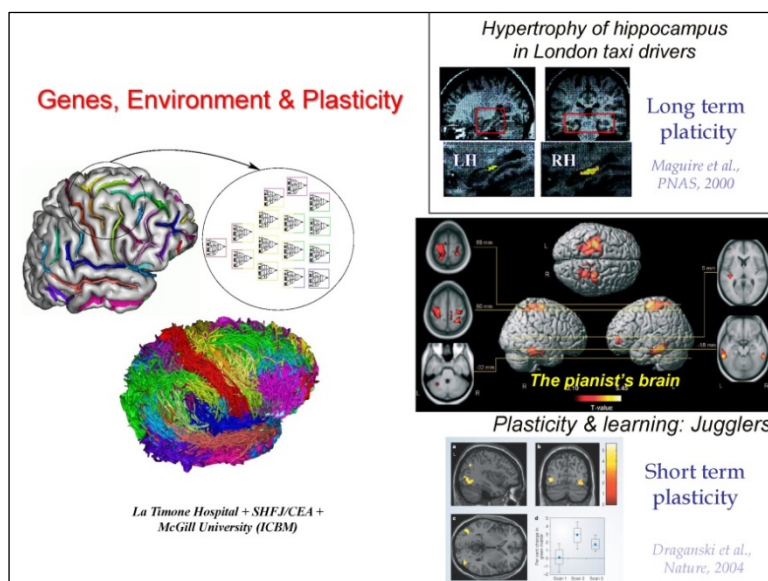


図－4

〈図－4〉 そんな中、CT スキャンと MRI の登場で状況は一変しました。生きた患者の脳画像を撮影できるようになったのです。これは医療分野にとっても大きな革新となりました。

CTやMRIの画像診断を使えば、患者や健常者へ開頭手術をしなくても、中の様子がわかります。さらに、失われた機能と病変の位置を関連づける研究も大幅に進展しました。今から 30 年ほど前、脳研究の可能性は大きく膨らんだのです。

■ MRI で分かる脳の可塑性



図－5

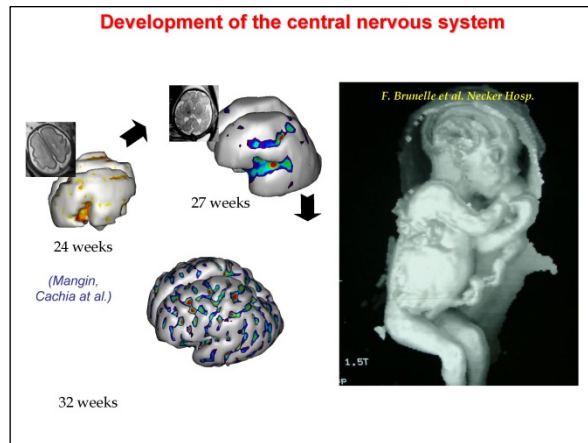
〈図－5〉 いくつかの画像をお見せしましょう。私たちの脳はたいへんよく似たかたちをしていますが、詳しく見ていくと、人によって大きく異なる部分もあります。左側にある構造体の、赤線のところに注目してください。この位置と形状は人によって違い、だいたい 1.5 cm くらいの差があります。違う理由はまだわかっていません。遺伝子が関与している可能性があります。脳形成時の器質的な問題である可能性もあります。将来 MRI 技術の更なる進歩が、解明の手がかりを与えてくれるでしょう。

次の例は、ロンドンのタクシー運転手の脳を調べたものです。ロンドンのタクシー運転手は非常に高等な技術を有しています。もちろん日本のタクシー運転手の方が優秀ですが。それはともかく、彼らは実際にロンドンの街に出る前に、2年間の訓練を受けます。右上の画像の赤く囲んだ部分を見てください。これは海馬と呼ばれる脳のGPSに相当する組織ですが、ロンドンの運転手の海馬は普通の人の海馬より大きいことがわかりました。これが意味することは、運転手として高度な運転技術や入り組んだ道順を学んだことで、彼らの海馬領域が増えたということです。ところがいつも決まった経路を運転しているバスの運転手の海馬は、普通の人と変わりありません。

次はピアニストの脳です。私自身アマチュアピアニストですが、ピアニストというのも研究対象として非常に興味深い「動物」です。右側中央の画像を一目見ても、一般的な脳との差がわかりませんが、専用のコンピュータソフトで解析すると、ピアニストの脳には一般人の脳よりもわずかに厚くなっている部位があるのです。例えば、ピアニストにとって右手と左手の連携はとても重要であり、その機能に関連した部位では灰白質やニューロンが他の人より多くなっています。これらの事実から人は、その職業や生き方の違いによって、自分の脳を作りあげている面があると言えます。

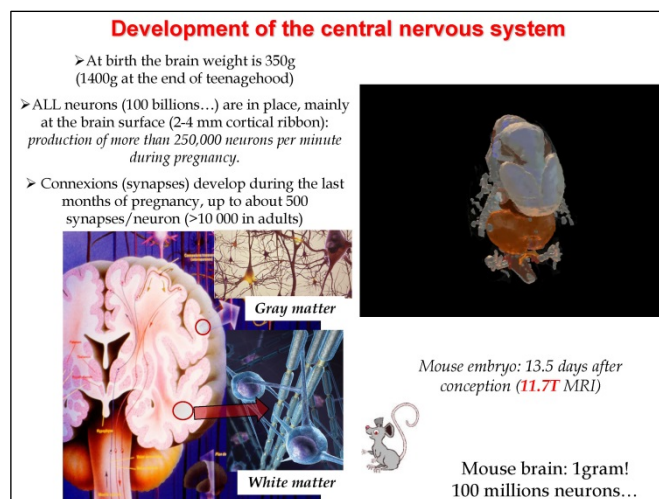
次にその変化が実は非常に速く行われることを示す事例をご覧ください。この学生たちは数週間ジャグリングの訓練を受けたのですが、そのわずかの間にまるで運動で筋肉が発達するのと同じように、脳の特定の部位が発達を遂げました（右下）。発達したのは空間内で運動を司る機能を担う部位でした。

脳というのはこのように作り変わる、可塑的な器官なのです。脳が可塑的であることは、とりわけ子宮内で胎児の脳の発達が始まる際に重要になります。MRIは電離放射線を使わないので、妊婦のMRI画像を撮っても危険はありません。



図－6

〈図－6〉 どうして専門家は、胚や胎児の MRI 解析に関心を持つのでしょうか。この画像は妊娠期間 39 週のうち、第 24 週、第 27 週、第 32 週に撮影したものです。脳の発達とともに、脳がどんどん複雑な構造体になっていく様子がおわかりになると思います。



図－7

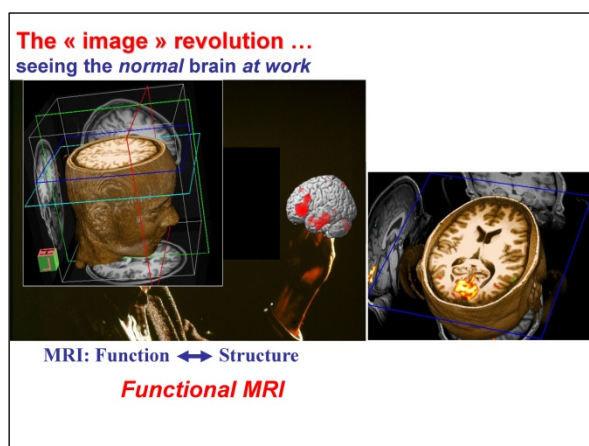
〈図－7〉 左側は、脳組織のイメージです。脳はニューロンという神経細胞で出来ています。母親の胎内にいる間、胎児のニューロンは毎分 25 万個という目まぐるしいスピードで増え続けます。そしてヒトは最終的に、1,000 億個のニューロンを持って誕生します。誕生後、ヒトのニューロンは日々減っていきます。つまり量的には、生まれたてのときが最大なのです。こうした膨大な数のニューロンは最初、脳の中心部で作られます。初期の脳は水の入った管のような形状になっていて、ニューロンは管の外縁部、すなわち脳の表面で増殖します。そこで作られたニューロンは、最終的に脳の表面となる部位へと移動していきます。膨大な数のニューロンを収容するために、脳はこのようにさらに複雑になっていきます。これが脳形成の基本的なプロセスです。ニューロンの発生と移動を海岸線の形成に例えると、多くの海岸線が国土を取り囲んでいる日本と似ています。すべてのニューロンが移動すると、最終的には厚さ 2～4 mm ほどのリボン状の束となって、脳の表面を確定します（灰白質）。灰白質の内側には、それより白く見える白質と呼ばれる構造があり、ニュー

ーロンとニューロンを接続する神経線維（軸索）で出来ています。

MRI を使うと、ネズミ胚の画像を撮って胚の立体構造を詳しく調べることができます。胚から胎児へ成長する際の、脳の発達の様子も撮影可能です。右側はヒトではなくネズミの胎児の画像です。ネズミの妊娠期間は 21 日ですが、この画像は 11 日目のもので、私は MRI を通じてこのような画像を何度も目の当たりにしていますが、いつも感嘆させられます。

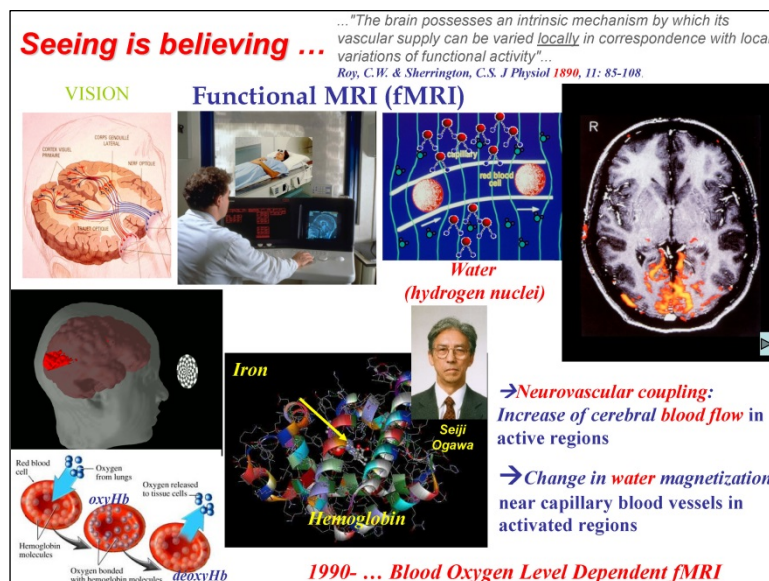
■ BOLD 法による機能的 MRI と脳機能解析

ここまでの説明で、MRI が与えてくれる解剖学的な情報についてはお分かりいただけたと思います。では、脳の機能に関する情報はどうなっているのでしょうか。みなさんがスクリーンをご覧になっている、私の話をお聞きになっている、その間にもみなさんの脳の中では非常に多くのことが起きています。そのような脳の機能的側面を、画像化することは可能でしょうか。これまで何年もの間、脳の機能を調べる方法は神経外科手術中の患者の目を覚まさせ、電極で脳のある部位に刺激を与えることでした。ふざけているわけではありません。これは手術の際、治療する箇所を正確に把握して機能損失を防ぐために、今も行われている方法です。脳は痛みにあまり敏感ではないので、患者の目は局部麻酔により覚めていますが、痛みはありません。



図－8

〈図－8〉 頭蓋骨を開かずに脳の活動を観察することは、医学界における長年の夢でした。現在の MRI 解析は、そうした脳の活動を画像化するところまで発展を遂げています。それを可能にしたのが「機能的 MRI」(Functional MRI、略称 fMRI) と呼ばれる画像解析技術です。図をご覧いただくと、ヒトが何かを見ているとき、脳の後ろ側にある視覚野という部分が活発になっているのがわかります。脳をカメラに見立てれば、私たちの目（レンズ）で捉えた世界は、この視覚野にイメージとして投影されるのです。では、こうした画像をどうやって作っているのでしょうか。



図－9

〈図－9〉 ここで機能的 MRI の開発者である、小川教授のお仕事をご紹介できる名誉に恵まれました。彼は機能的 MRI という新たな技術、コンセプトを発明したパイオニアです。小川先生は、MRI で脳血流の変化を計測できれば脳機能を可視化できるのではないか、という仮説を立てられました。脳活動と血流変化に着目する考え方自体は古くからあります。既に 1890 年代、Roy 博士と Sherrington 博士の論文の中で、脳内で活動の盛んな部位では、エネルギー需要と血流量の増大が見られることが報告されています。これは東京のようなものです。活動の盛んな東京には、多くのタクシーが入ってくるのと同じ理屈です。脳内の血流変化を見ることができれば、おそらく脳部位の活性も可視化できるはずです。

小川先生が着目したのは、MRI は血流の変化に非常に敏感だという点です。血に含まれる赤血球はヘモグロビンを含んでおり、ヘモグロビンが血を赤く見せています。ヘモグロビンは鉄原子を含む複雑な構造を持っていて、肺から各臓器に酸素を供給する役割を担う分子です。この鉄原子はヘモグロビンの酸素負荷量に応じて磁化します。言い換えれば、MRI の磁場の中でヘモグロビンを含んだ赤血球が毛細血管を通るとき、赤血球は血流に応じて磁場を変化させる、小さな磁石になるということです。そして近くにいる水分子も、周囲の磁場変化に敏感なため、血液の変化に応じて自分たちの磁場も変化させます。これはわずかな変化ですが、コンピュータソフトを使えば、活発化した血管近傍で磁化した水に現れる磁気的変化をデータに取り込んで、画像化することができます。みなさんが MRI の中でスクリーンをご覧になると、みなさんの視覚野において水の磁気に変化します。MRI を使えば、この光景が手に取るように目撃できるはずです。この血流変化を MRI の眼とする小川先生の素晴らしい着想は、BOLD(Blood Oxygenation Level Dependent)法として確立され、この方法を使った機能的 MRI として結実しました。機能的 MRI は今や世界各地で活躍しています。

■ 機能的 MRI の応用

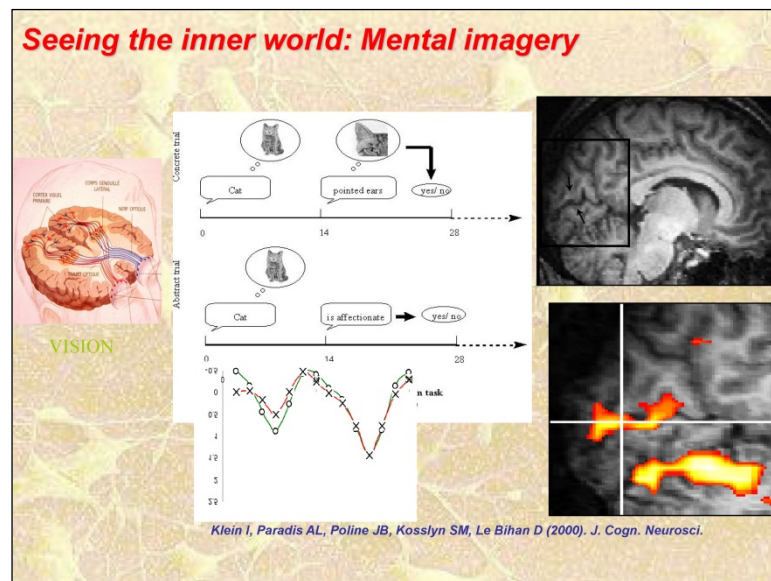


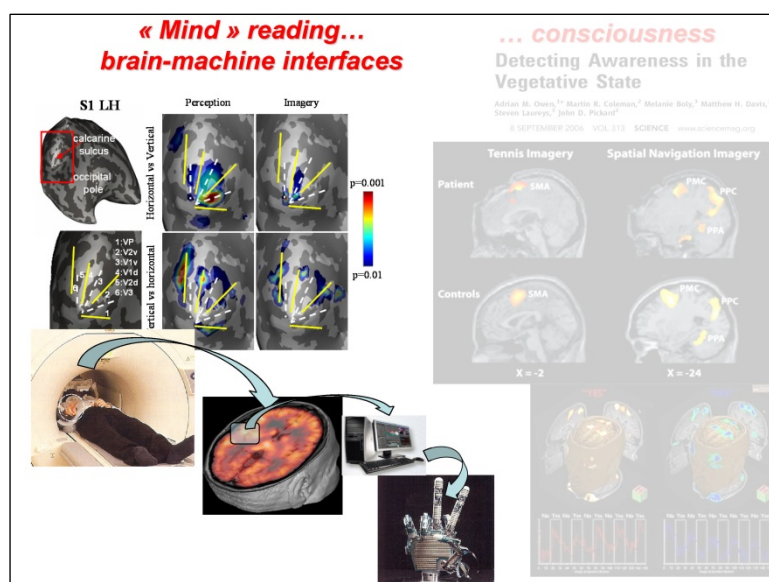
図-10

〈図-10〉 それでは、機能的 MRI の応用例をいくつかご紹介しましょう。先ほどヒトが何かを見ると、脳の後ろ側が活性化すると申し上げましたが、今度は目を閉じて、そしてネコを思い浮かべてください。ここで問題は、そのネコは脳のどこにいるのか、ということです。その答えが MRI によって得られます。暗い磁場装置内にいる実験協力者に向かって「ネコを思い浮かべてください」と頼みます。実験協力者はネコを思い浮かべます。その結果、何が分かるでしょう。これは脳の後ろ側にある視覚野を拡大した写真ですが（右下）、ネコを実際に見なくても、思い浮かべただけで脳内の水分子に磁気的変化が起きているのがわかります。これが何を意味するかと言えば、脳のこの部位はヒトが外界を見るときに使われている部位ですが、それと同じ部位が想像の世界で「見る」ときにも使われている、ということなのです。これは大発見でした。例えばここで「そのネコは先のとがった耳でしたか？」と続けて質問した場合、協力者は自分の想像した絵をもう一度思い浮かべます。そのときその人の脳の水分子には、先ほどよりも大きな磁気的変化の生じることが、グラフから観察できるのです（中央下）。

では、見るという経験を持たない、先天的に目の見えない人の場合はどうなのだろうというのが、当然次におこる疑問です。この点は、今日会場にもいらしている定藤教授が実験で確かめました。目の見えない人の脳にも視覚野があります。目の見えない人はそれを使っているのでしょうか。定藤教授はこの実験に MRI を使っていないのですが、それは今問題ではありません。注目すべきは実験結果の方です。先天的に目の見えない人が指を使って点字を読んでいるとき、彼らの視覚野は活性化しているのです。つまり彼らは文字通り、指で「見ている」ということが確かめられたのです。この結果を、自然な脳回路のリサイクルができていて結構じゃないかと考えて済ますこともできますが、私は別の仮説を持っています。私の考えでは、脳内には遺伝的に基本的機能の定まった微量な回路が存在し、その回路の接続の仕方によって、人それぞれ使い方が異なっているだけなのです。つまり、目の見えない人も健常者と同じ機能回路を持っており、しかもその回路は正常に機

能しています。しかし彼らは視覚的信号が受信できないため、回路と器官との連絡の取り方が健常者の場合と異なっているわけです。健常者の場合、モノを見る回路は眼と連絡しています。これが目の見えない人の場合、視覚回路は眼ではなく、指による触覚や聴覚などと連絡しているのです。ちょうど最近、イスラエルの研究グループからこういう主旨の論文が出ました。目の見えない人に音を聞いて映像を思い浮かべる訓練を行ったところ、脳では音に関わる回路が局部的に活性化しているのですが、同時に視覚野も活性化しているというのです。これは本当に素晴らしい発見ではないでしょうか。

私たちの研究はさらに進んで、読心の領域へ近づきました。私たちの視覚野は、「網膜」と同じです。それはカメラに少し似ているのですが、上に見えたものが視覚野では下へ行き、左に見えたものが右に行くのです。通常私たちの脳は、垂直の棒を見ればそれに合った方法で視覚野を活性化します。水平の棒を見れば、別の方法で活性化します。その活性の仕方の違いが、MRI 画像から読み取れるのです。

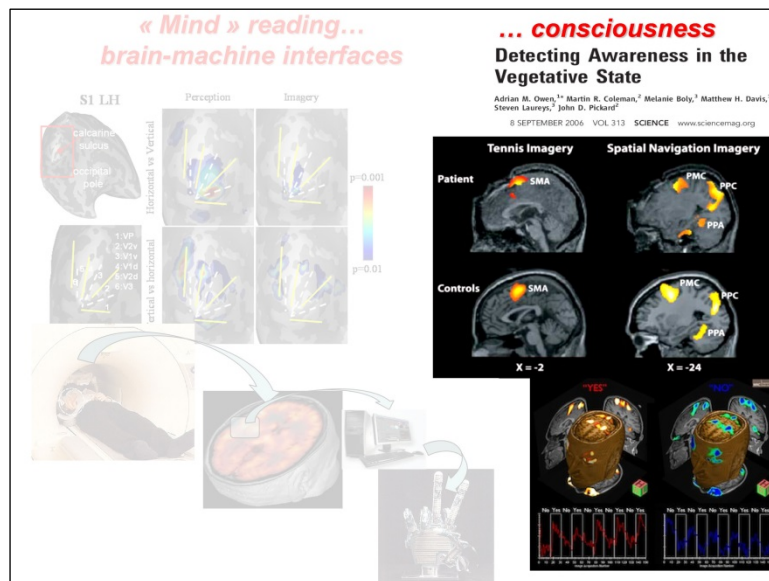


図－11

〈図－11〉 私たちの実験では、協力者に完全な暗闇に入ってもらい、垂直または水平の光る棒を頭に思い浮かべてほしいと依頼しました。どちらを思い浮かべているかは私たちに告げずに、という条件付きです。左上の画像から分かるように、私たちは協力者がどちらを思い浮かべているかを、高い確率で言い当てることができたのです。もっと最近では、NeuroSpin の Bertrand Thirion 博士と Stanislas Dehaene 博士と共同で、協力者に文字を思い浮かべてもらう実験を行いました。暗室内の協力者に対して「大文字の H、M、または R を思い浮かべてください」と依頼します。私たちは MRI 画像の解析から、協力者の思い浮かべている文字を非常に正確に推測することができました。つまり簡単なレベルの読心に成功したわけです。

これはたいへん有用な利用法が考えられる分野です。例えば私は、ASIMO のパフォーマンスに感動しましたが、ASIMO のような高性能ロボットに人間の思考を読ませて操縦できたらどうでしょう。身体障害者への利用を考えた場合、そうした技術は彼らの生活を一変させるでしょう。現在

の MRI では扱うのに重すぎますが、脳波計のように小型・軽量化すれば、彼らの脳の活動をモニターしてロボットや人工の手に信号を送り、人間の手足に代わって行動させることができます。



図－12

〈図－12〉 機能的 MRI の応用はさらに広がっています。右上にあるのは、昏睡状態にある若いご婦人の脳です。彼女は交通事故により昏睡状態となったため、動くことも刺激に反応することもできません。私の同僚の Owen 博士から、彼女を MRI 装置に入れて意識を解析してみたらどうかと提案されました。そこでこの女性に MRI 装置に入ってもらい、「お名前は？」と話かけました。昏睡している彼女からは、もちろん身体的反応はありません。しかし MRI 画像上では、言語機能を司るブローカ野と呼ばれる部位が活性化していたのです！つまり彼女は質問を理解し、脳の中で返事をしていたのです。続いて「ご自分がテニスをしているところを思い浮かべられますか？」と問いかけました。やはり昏睡している彼女から返事はありません。しかし画像上では、健常者がテニスをしている自分を思い浮かべるとき活性化するのと同じ部位が、活性化していました。さらに「ご自分が家の中で動いていて、いろいろなものを見ている様子を思い浮かべられますか？」と問いかけると、やはり直接返事はないものの、健常者の場合と同じ脳回路のネットワークが活性化したのです。小川先生の BOLD 法を利用した機能的 MRI は、医師が昏睡状態の患者とコミュニケーションを図れる可能性を大いに押し広げました。しかしすべての昏睡患者とは言えません。なぜならいまのところ、15～20%の患者でしか効果を発揮していないからです。

患者とのコミュニケーションは次のようなかたちで進めます。例えば、「私の質問にイエスと答えたいときは、テニスをしているところを思い浮かべてください。ノーと答えたいときは、家の中を動き回っているところを思い浮かべてください」と決めるのです。MRI 画像上の変化を見れば、即座にどちらの返事かわかります。この方法を使って本を書いている昏睡患者がいると聞いたことがあります。

■ 拡散 MRI の誕生

1905 - Einstein's "miraculous" year:
famous articles which changed the way we see the world

- ✓ "On a Heuristic Point of View on the Creation and Conversion of Light" (17 March 1905)
(Photo-Electric Effect) → **Nobel prize in physics, 1921**
- ✓ "On the Electrodynamics of Moving Bodies" (30 June 1905)
- ✓ "Does the inertia of a body depend on its energy content?" (27 September 1905)
(Theory of Special Relativity) → **$E = mc^2$**
- ✓ "Investigation on the Theory of the Brownian Movement: On the motion of small particles suspended in liquids at rest ..." (11 May 1905)
- ✓ "A new determination of molecular dimensions" (PhD thesis, 30 April 1905)
(Molecular-Kinetic Theory of Heat) → **diffusion theory**

Albert Einstein, Circa 1905

図－13

〈図－13〉 では次に、私自身が発明した拡散 MRI（diffusion MRI）についてご説明したいと思います。拡散 MRI への端緒が開かれたのは非常に古く、アインシュタインの業績にさかのぼります。1905 年、アインシュタインは数種類の論文を発表しました。ひとつは、後にそれがもとでノーベル賞を受けることになる光電効果に関する論文、ひとつは有名な $E = mc^2$ 関係式を含む特殊相対性理論についての論文です。同時にこのとき彼は、分子の拡散をテーマとする物理博士号の卒業論文をまとめていました。まず、この拡散という現象について説明しましょう。

DIFFUSION: From osmosis ...

Diffusion of (red) wine...
... in water

J. van't Hoff.
Won the Nobel Prize in Chemistry for the Law of Osmotic pressure in 1901

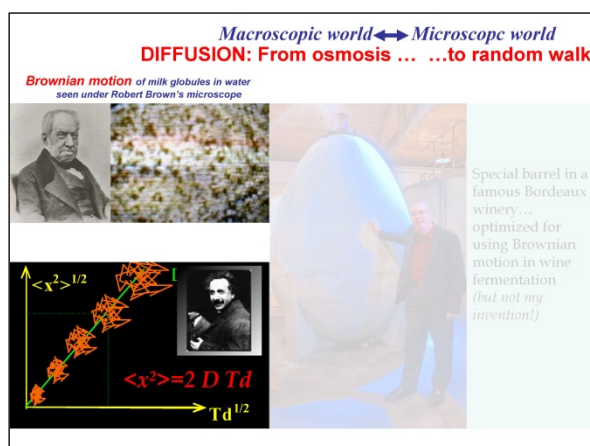
$$\pi = \frac{RT}{N} v$$

Disclaimer: Do not try this experiment at home (especially in FRANCE)
(does not work with transparent Sake...)

図－14

〈図－14〉 アインシュタイン以前、拡散はこれに関した業績で J. van't Hoff 博士がノーベル化学賞を受けており、最先端の科学領域と考えられていました。色の違う、例えば赤ワインと水を混ぜると、一定の時間をおいて完全に混ざり合います。この混ざり合いを、当時は「拡散」と呼んでいたのです。この現象を表す公式が書かれましたが、どうして起こるかという理由は分かっていませんでした。実はこれは、ブラウン運動のためです。ブラウン運動は、植物学者の Brown 氏が、水中に流出した花粉の微粒子を顕微鏡で観察していた際、微粒子が常時振動しているのを見て発見

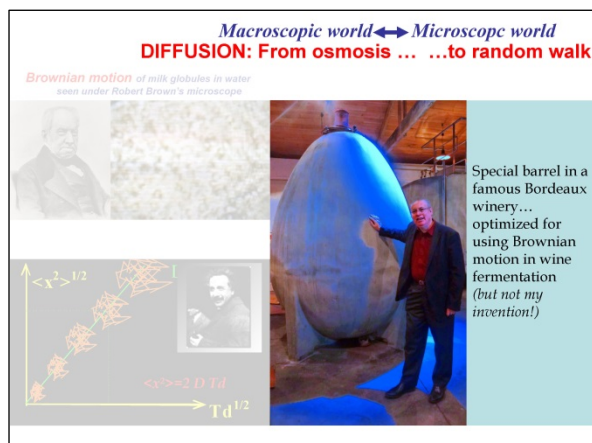
した物理現象です。あらゆる原子や分子は、ブラウン運動を行っています。しかし原子の存在が発見されたのは、以後の 1905 年のことです。



図－15

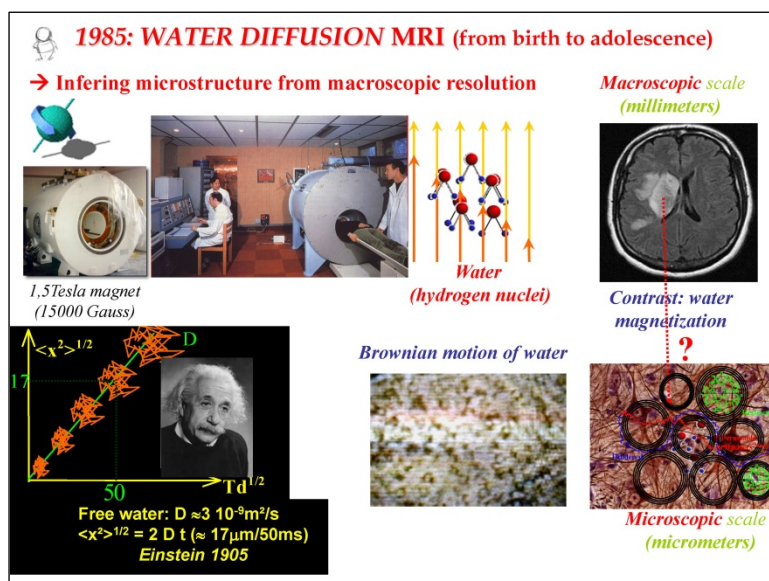
〈図－15〉 みなさんがワインを少しばかり飲みすぎたとしましょう。すると、みなさんは千鳥足になります。これと同様の不規則な運動のことを、物理化学の世界では「ランダムウォーク」と表現します。アインシュタインは、拡散がなぜ起こるかの説明として、原子や分子のランダムウォークという考え方を導入し、分子の変位を時間と関連付ける関係式を作り上げました（左下）。

アインシュタインの公式が拡散を予測できるとしたら、原子と分子の存在や、それらが拡散運動を引き起こしていることも説明できます。分子に短い時間しか与えなければ、分子はあまり遠くへ行きません。もっと長い時間放置すれば、分子はもっと遠くへ遠くへと移動するはずです。ところが、個々の分子はより遠くへ移動しますが、何百万という分子の平均的中心を見てみると、分子はあまり移動せず、ほぼもと居た場所にとどまっているのです。これがアインシュタインの拡散理論です。



図－16

〈図－16〉 ブラウン運動はいろいろなところで利用されています。例えば去年、私はボルドーの高名なワイナリーを訪れたのですが、そこのオーナーがえらく値の張る樽を使っているのを見て驚きました。この樽はワインのブラウン運動を改善して、さらに良質のワインを産み出すはずなのですが、私にはとてもうまくいくように見えませんでした。でも主人は効果を疑っていないようでした。これがマーケティングの力でしょうか。

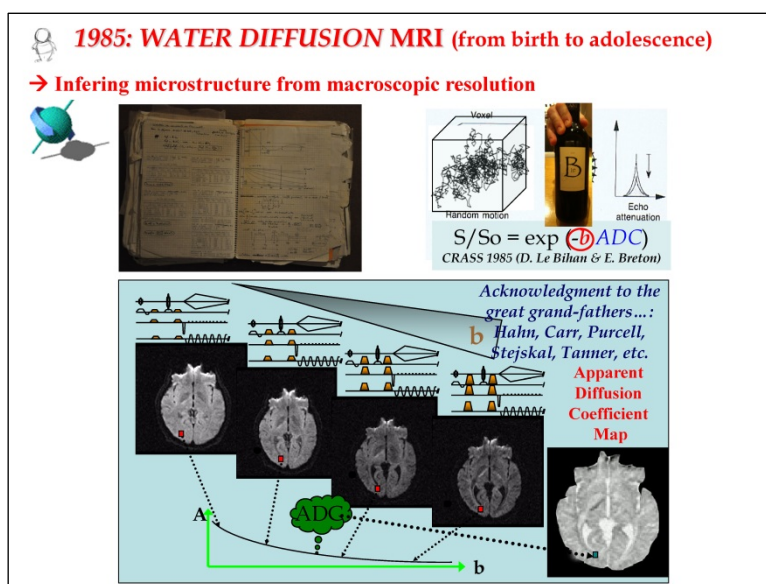


図－17

〈図－17〉 それはともかく、1985年頃、アインシュタインが原子と分子の存在を証明するのに拡散現象を用いたように、拡散現象をMRIに応用できるのではないかという考えが浮かびました。私の問題意識は、「病変の存在は分かる(右上)、医者でなくてもここに異常があるということは分かる。でも画像の精度はミリ単位に過ぎない。これでは組織の中で、言い換えればミリの100倍も1,000倍も小さな細胞のレベルで何が起きているかわからない。それを知りたい」というものでした。

そこで考えたのは、おそらく組織や病変内の水分子が拡散するときに、膜組織や繊維のような障害物にぶつかっているはずだということです。それならば、分子をスパイに見立てて拡散の様子を

観察することができれば、そこから分子の出会った障害物に関する情報を得られるはずです。そこで私はアインシュタインの拡散方程式を利用して、MRI の実験を行いました。幸運なことに、そのとき MRI を使った、脳温度 37°C で 5 万分の 1 秒間磁気を加えるという条件下において、水分子は見事に 15 マイクロメートル(μm)、すなわち 100 万分の 15 メートルの単位で拡散したのです。私たちは組織内の細胞のサイズについて、正しい尺度を選んだようでした。拡散 MRI の基本にあるのは、たとえミリ単位という粗い解像度の画像でも、体内組織の微視的構造に関する情報を得られるという考え方です。

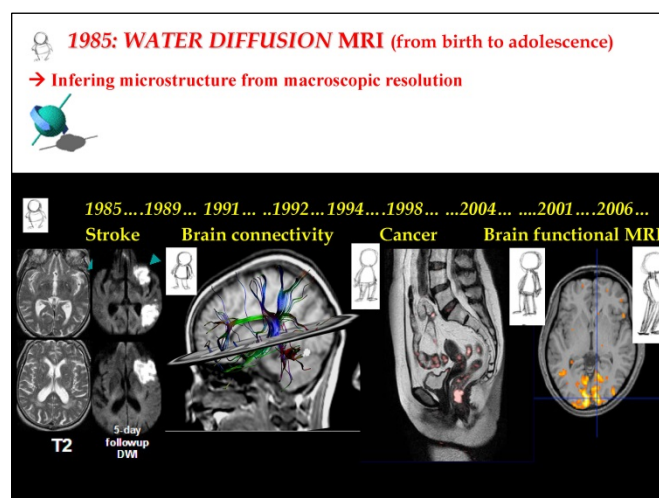


図－18

〈図－18〉 このようにして拡散 MRI は始まったわけですが、物理的詳細にはこれ以上立ち入りません。ただ、通常の MRI においては非常に強力で均一な磁場を使わなければなりません。拡散 MRI では水分子のランダムウォークを記録するために、磁場を左右または上下方向にずらす必要があることを強調しておきたいと思います。そして空間内の磁場を変えたときに分子が拡散によって動くなれば、何らかの方法でこのときの分子の変位を記録することができるはずです。1985 年に、私と同僚の Eric Breton 博士はこの「何らかの方法」を、拡散方程式に変数“b”を導入し式を単純化するという形で発表しました。実はこの“b”は、私の名字の Bihan からとられています。みんなそれと知らずに日々使っています。拡散を記述するこの方程式のベースになっているのは、1965 年という早い時期に Stejskal 博士と Tanner 博士によって提案されたアイデアです。私はそれを、MRI で使えるように改良しました。そして拡散 MRI は体内の臓器、とりわけ脳の構造を各地点の拡散係数によって、色別に表示できる初めての方法として世に出ることとなりました。

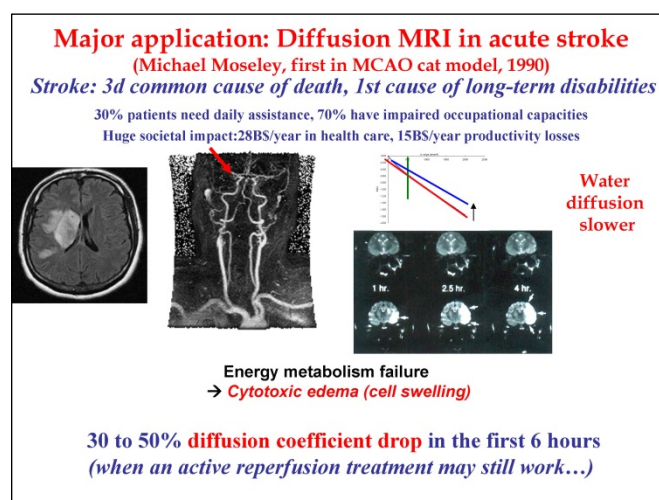
下の図は、通常の MRI で撮った脳の断層図です。例えば左から右に空間の磁場を変化させると、MRI 信号は拡散により低下します。低下の度合いは脳内の各地点で異なるため、各地点で水分子のブラウン運動を反映した画像が得られるのです。

■ 拡散 MRI の応用①：急性脳梗塞診断



図－19

〈図－19〉 では、拡散 MRI 画像は何に利用できるのでしょうか。例えば、急性期の脳梗塞の診断に使えますし、脳神経の複雑な接続回路のマッピング化もできます。さらにガンの診断に利用できるなど、応用先はたくさん考えられるのです。



図－20

〈図－20〉 最初の急性期の脳梗塞診断についてですが、図－17 でお見せした患者の病変とはこの脳梗塞でした（左）。脳動脈が血の塊で詰まっていて、血液の供給が受けられないこの部位のニューロンが死滅し始めています。脳梗塞は一般的な死因において第3位、長期障害の要因にあっては第1位に来る病気です。患者の30%は日常的な介護を必要とし、70%は就労困難者です。これは彼らに対する医療費の増大という問題だけでなく、社会における生産性の損失でもあります。脳梗塞とはそれほどに恐ろしい病気なのです。

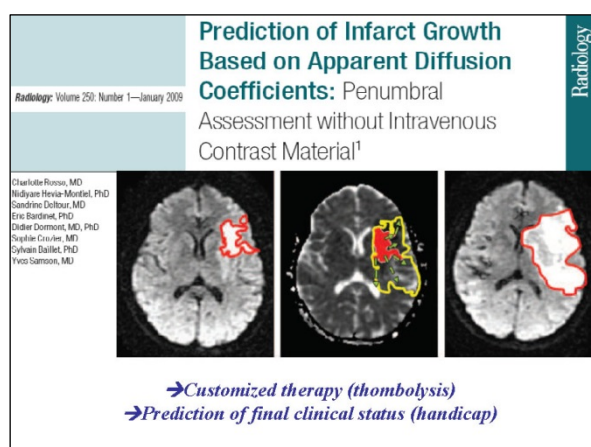
1990年アメリカで、私の友人の Michael Moseley 博士がネコの脳梗塞の事例をモデル化し、拡散 MRI を使って、水の拡散係数が急性虚血期に低下することを発見しました（右）。ニューロンが

死滅しつつある脳の部位では、水分子の拡散が遅くなっているわけです。当時は拡散 MRI を開発したばかりで、私は初期の頃から医療現場に携わっていたため、このような初期の画像を入手できました。現在ではごく普通に拡散 MRI 画像が利用されていますが、当時は急性脳梗塞の診断を治療可能な段階で行える手段がありませんでした。CT スキャンでは診断に何時間もかかってしまって、治療には間に合わなかったのです。

みなさんも話すのが困難、手足がうまく動かせない、体調が悪くめまいがする、異常に激しい頭痛がするといった症状を感じられたら、脳梗塞の可能性がありますのですぐお医者さんに相談してください。脳梗塞の場合、毎分数百万個のニューロンが死んでいきます。発作が起きて6時間たてば、もう手遅れです。ニューロンは一度死んでしまうと二度と生き返りません。しかし救急病院で緊急 MRI 診断を受ければ、即効的に血の塊を溶かす薬を処方できるので、みなさんのニューロンも、そして命も助かる可能性が高くなります。ニューロンに血とブドウ糖が行き届くようになれば、発作の症状は瞬く間に消えます。患者は劇的に回復するのです。

このように拡散 MRI 診断は命を救う技術なのですが、実際にその恩恵を受けているのは脳梗塞患者のわずか1%に過ぎません。日本やフランスのような先進国には、MRI 施設も救急医療機関も揃っていますが、問題は当の患者が脳梗塞を自覚していない点です。今後は、こうした知識の人々への啓蒙が急務と言えます。教育や啓蒙によって発明や新技術のメリットを社会に還元するというのは、まさに本田賞の理念にかなう行為だと思います。

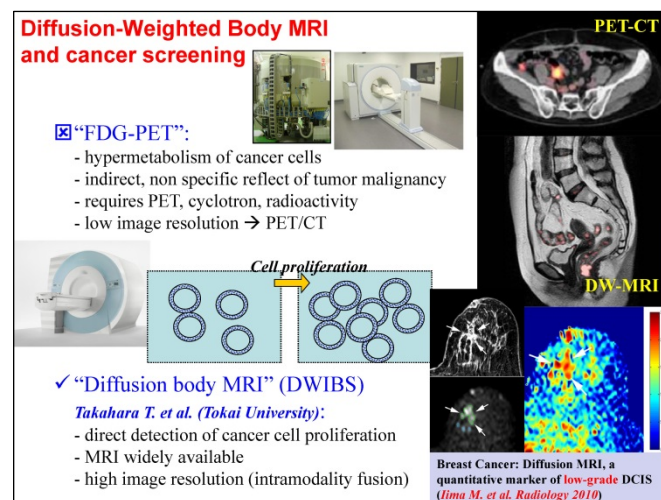
その点で、多数の救命に役立つこの技術を本田財団が評価してくださったことを、非常に光栄に思います。そして同時に、今よりもっと多くの命を救っていきたいと思っています。



図－21

〈図－21〉 拡散 MRI は、脳梗塞の症状が時間と共にどのように進行していくかの推定にも利用されます。この画像の脳梗塞の場合、数日以内に致命的なレベルに達するという予測結果が出ました（右端）。これはすぐに治療しなければいけません。逆に症状はもう進行せず、目立った症状が出ていなければ、現状以上の処置は不要と判断される患者もいます。いずれにしても、拡散 MRI は緊急時の治療方針を立てる上で重要なツールとなっています。

■ 拡散 MRI の応用②：ガン診断



図－22

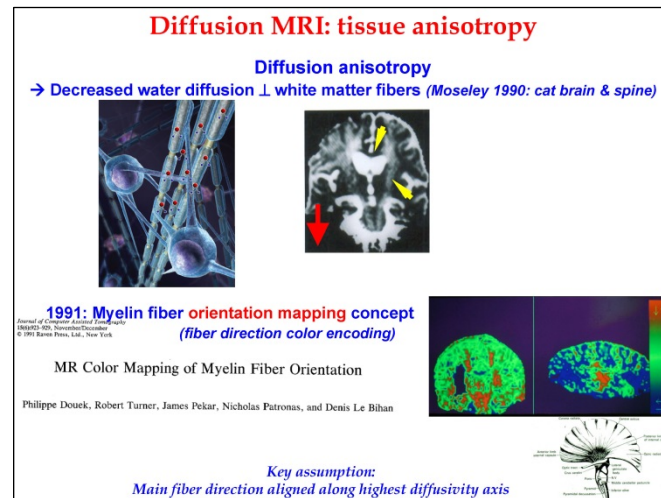
〈図－22〉 拡散MRIは、ガン診断の分野にも非常に大きな影響を与えています。ガンの診断は容易ではありません。通常のガン診断には、MRIではなくフルオロデオキシグルコース（FDG）という薬剤を使う、ポジトロン断層法（PET）という撮影法が用いられています。この方法は、ガン化またはガン転移した部位はFDGに含まれる糖を多く代謝するという特徴を利用しています。しかしPETは特異度^{※1}が低く、検知部位がガンでない、単なる炎症でも陽性反応を示してしまう点が課題でした。さらに画像解像度も低いため、PETとCTを組み合わせたPET-CT装置を用いて、双方の画像を融合させました。組み合わせの結果は良好です。このようにいくつかの限界はありますが、FDG-PETは医療技術としては十分役立つ技法だと思います。そこへ日本の高原教授が、私の拡散MRIでガン細胞の増殖している部位を撮影すると、水分子のブラウン運動が低下していることを発見しました。MRIは画像が鮮明なため、PETに代わってガンの診断や観察において主流となりつつあります。

拡散 MRI は、ガンにおける化学療法の効果判定にも利用できます。薬によっては、ガン患者に投与しても効き目がないケースがあります。通常では、薬が効いているかいないかの判定には数週間から数か月かかりますが、それでは手遅れになってしまうかもしれません。しかし拡散 MRI を使えば、かなり早い段階で判定できます。もし薬の効果がなければ、別の薬に切り替えることができます。

私は京都大学の飯間博士と協力して、マンモグラフィで乳ガンと診断された部位の中に、拡散MRIで確認すると実際はガンでないものが含まれていることを突き止めました。そうした場合患者は、無駄に手術や強度の抗ガン治療を受けることになります。ガンであっても、その進行が遅く、継続的な診察のみ行えばいい場合も同様です。つまり、これらのケースで胸部を摘出する必要はなかったのです。この結果は、「疑わしきはガンと思え」になりがちなガン診療の考え方そのものに、大きな転換を迫るものだと思います。

※1 臨床検査の性格を決める指標の1つ。ある検査において陰性のものを正しく陰性と判定する確率。

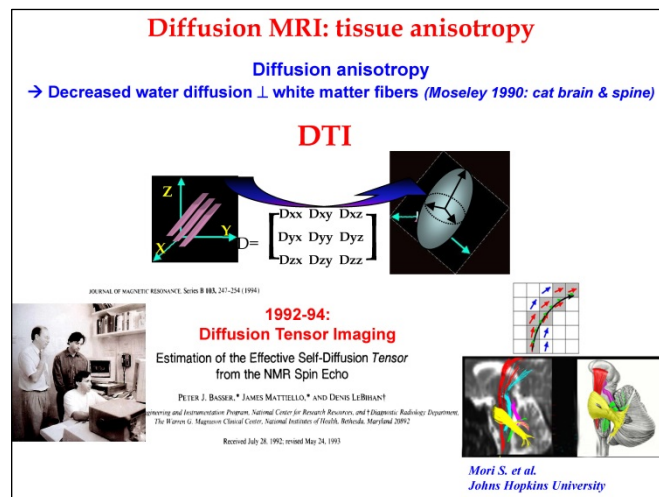
■ 拡散 MRI の応用③：脳神経回路のマッピング



図－23

〈図－23〉 さらに拡散 MRI を使うと、脳神経の複雑な接続のしくみを調べることもできます。先ほど白質の実体は、ニューロン同士を接続する神経線維だと申し上げました。P.17 でもご紹介した Moseley 博士は、水分子のブラウン運動は神経線維の配列方向で速く、線維に直交する方向で遅くなるという性質を発見しました（拡散の異方性）。高速道路上のクルマの流れを思い浮かべてください。クルマは走行車線に沿って走りますが、車線を横切る方向には走りません。

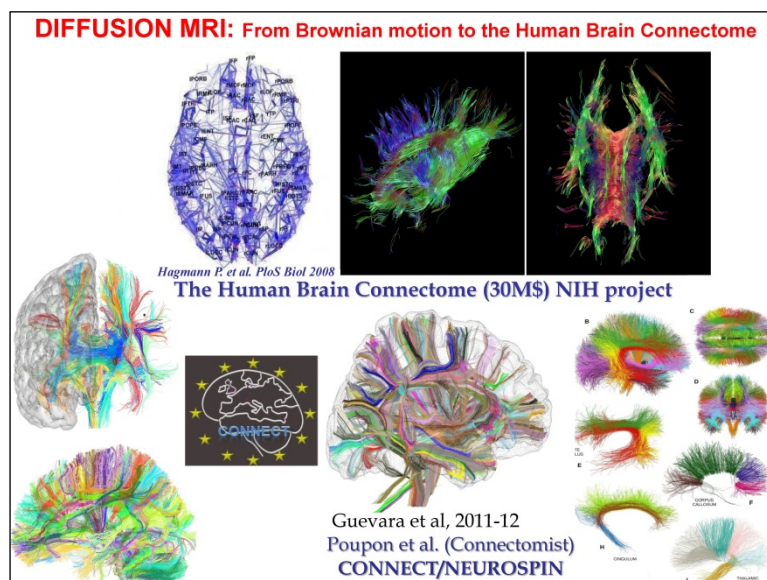
1991 年にアメリカにいたとき、教え子の Philippe Douek 博士と共同で、水分子の拡散をこの両方向で計測し、神経線維の配列方向を割り出す研究を行いました。線維に直交する方向が赤、線維と平行な方向が青、その中間が緑です（右下）。これは解像度の粗い当時の画像ですが、拡散 MRI によって神経線維の方向を示した画像が得られることを、このとき初めて実証できたのです。



図－24

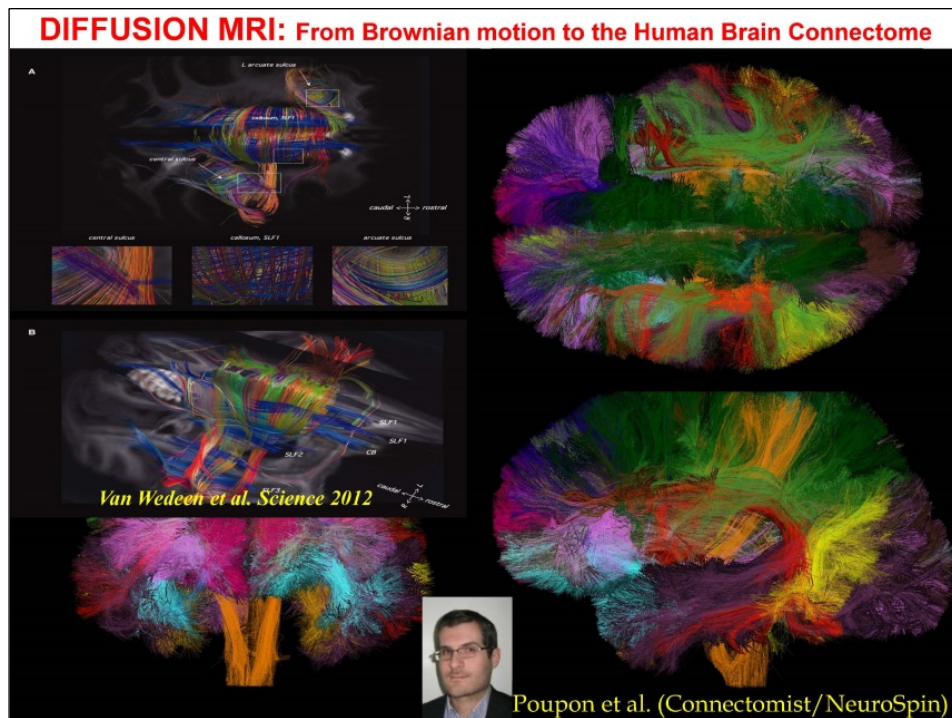
〈図－24〉 私はそのすぐ後に、1992年の白黒写真に写っている Peter Basser、James Mattiello の両博士と共同で、空間内の方向付けに優れている拡散 MRI の特性を利用した、拡張テンソル画像法（Diffusion Tensor Imaging）という技法を開発しました。この技法を使えば、各地点における脳神経線維の位置情報を取得できます。

1998 年になると、拡散 MRI 画像上の各地点をすべて接続して、線維のネットワークを立体画像化する段階へ進みました。これを最初に提案したのは、アメリカのジョンズホプキンス大の森進教授です。森教授は特殊な数学アルゴリズムを用いて点と点を接続し、脳回路の立体画像が合成できることを示しました（右下）。



図－25

〈図－25〉 このゴージャスな画像をご覧ください（上）。これらはヒトの脳回路の一例です。アメリカの国立衛生研究所（NIH）では総予算 3,000 億ドルを投じて、脳内の神経回路を網羅した世界初の地図製作プロジェクトを実施中です。欧州はそこまで資金がありませんので予算規模は 200 億ドルですが、同様の Connect Project というプロジェクトを実施し、80 あるテーマの中で一番最初に完成させました（下）。



図－26

〈図－26〉 この驚くべき画像は、NeuroSpin の Cyril Poupon 博士の手になる、脳神経回路図です（右）。これは芸術作品ではなく、健常者の脳内画像から作りだしたものです。ヒトの脳の中には、実際このように神経線維が張り巡らされているのです。このような画像は 15 分もあれば撮影できます。協力者に MRI 装置内に入ってもらい、しばし待ちます（なんなら寝ていても構いません）。それだけで 15 分後には、微細な接続構造を描出するのに必要な画像が得られるのです。MIT の Van Wende 博士は、数か月前に発表した論文で、脳の配線はコンピュータの配線に似ていると述べています（左）。脳線維はリボン状に束ねられていますが、この線維束の接続具合、あるいは経時的な接続の消滅が脳の可塑性に関係しているのではないか、という推論です。

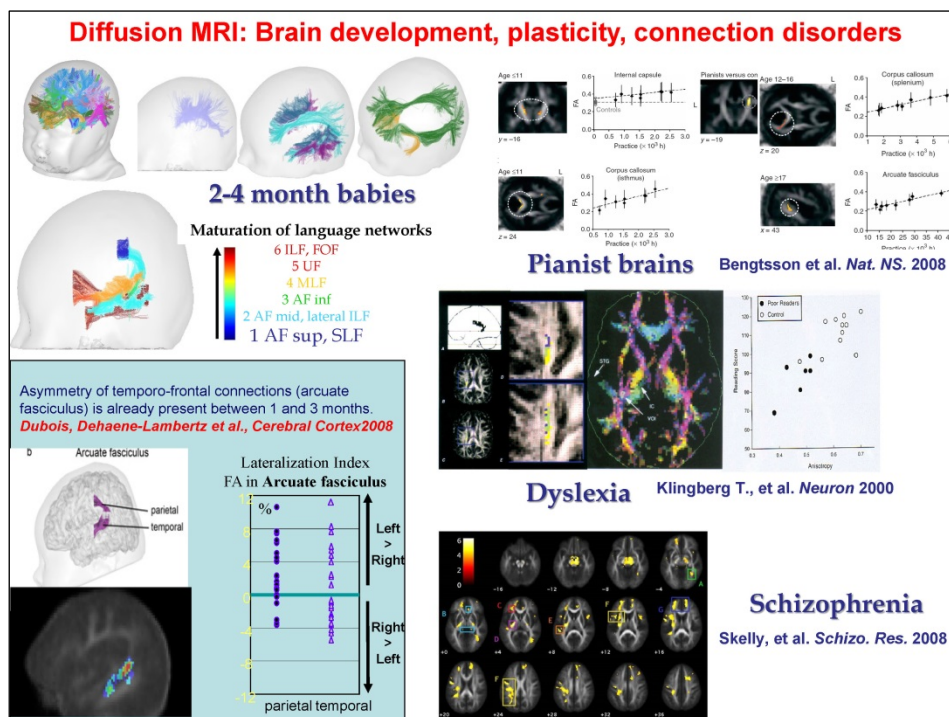


図-27

〈図-27〉 脳の可塑性についても、拡散 MRI で作られた脳回路図を例にとって説明しましょう。先ほど、言語機能は左脳にあると申し上げました。生後 2～4 か月の赤ちゃんは話せません。しかしこうした赤ちゃんの脳を調べると、神経回路は左右対称になっていないことがわかります(左上)。左脳での線維の成長の方が盛んで、これは赤ちゃんがしゃべる準備をしているのだと考えられます。

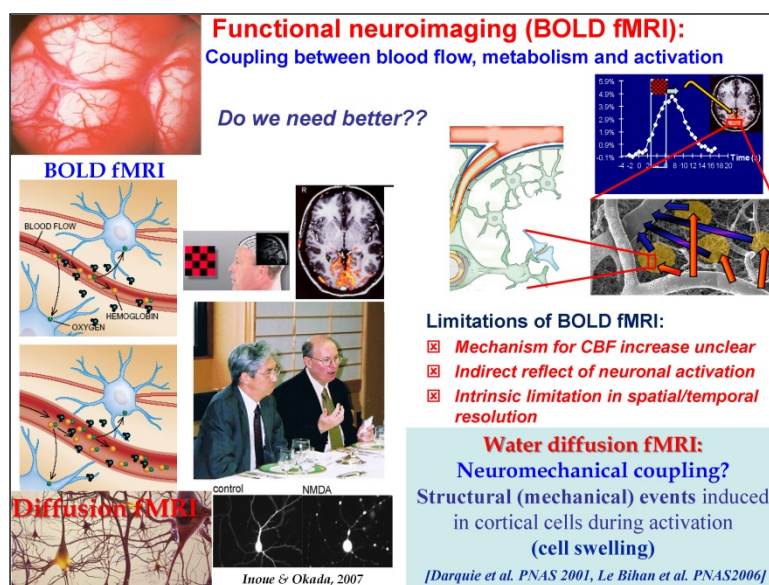
こちらは私の教え子だった Jessica Dubois 博士の仕事です(右上)。対象はまたもピアニスト。ピアニストの脳回路の発達度合いは、その人の練習時間量に依存することがわかりました。子どものときは、数千時間の練習で神経細胞の接続が大きく作り変わりますが、11～17 歳になると、それ以上の時間を費やさないと接続に有為の変化が見られません。これが大人になれば、脳回路の作り換えにはさらに長い時間がかかります。ピアノがうまくなりたいなら、なるべく小さいときに習い始めた方がいいというのが私のアドバイスです。

次は失読症(ディスレクシア)の事例ですが、この病気は脳の神経接続に何らかの不具合があることがわかっています。右側中央の画像は失語症患者の脳内画像ですが、言語や読み書きに関する部位の接続が正常でないことを示しています。しかしリハビリをして正常に読めるようになると、脳神経の接続も改善するのです。こうした研究からも、脳の神経接続は各機能の働きや脳の可塑性に関係があることが分かります。

右下は統合失調症の事例です。この病気も、脳神経の接続の不調に起因することが最近証明されました。統合失調症の患者は、よく幻聴を経験するとお聞きになったことがあると思います。機能的 MRI で画像を撮るとわかりますが、彼らの脳では実際に音を聞く反応が出ています。これは驚くべき結果ではありません。健常者の場合、何かを話せば、それは自分が発した声であり他人のものではないと認識できます。しかし思考を司る前頭部と、「内なる声」を発する側頭部の接続に不具合があると(視覚野における脳内イメージのように)、まるで映像と音がずれた映画を見ている

ように、実際の発語とそれが聞こえるまでの間にずれが発生し、不快感を覚えます。これは仮説ですが、自閉症や他の精神疾患も、脳のある領域と別の領域がうまく同期していないことが原因ではないかと、私は考えています。

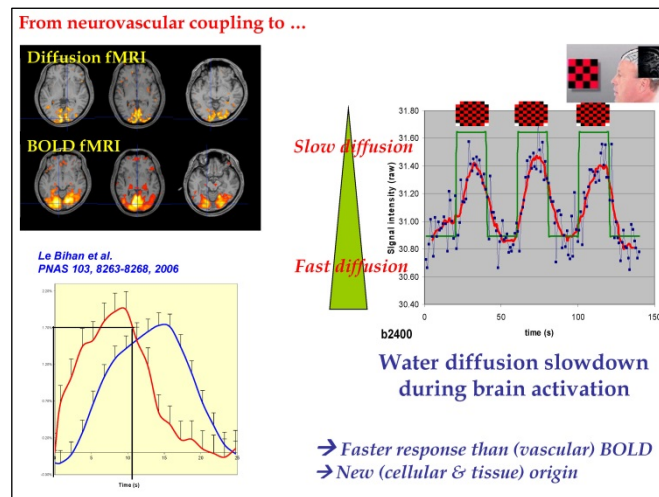
■ 拡散 MRI の応用④：水拡散 fMRI



図－28

〈図－28〉 最後に紹介したい拡散 MRI の応用分野は、脳機能の解析に関わります。さきほど、小川先生が開発された素晴らしい機能的 MRI をご紹介しました。それで完璧なら、なぜその上を目指す必要があるのかと思われるかもしれませんが。機能的 MRI は優れた撮影法なのですが、限界もあるのです。この撮影法は、血流量の変化から脳の働きを観測します。直接ニューロンを見ているわけではないので、脳を間接的に観測しているに過ぎません。さらに、血流量の変化とニューロンの活動をリンクさせるメカニズムはまだ確立されていないのです。また、異なる機能を担う脳の2つの領域が同一の血管を使っている場合、現状の機能的 MRI では血流の変化がどちらの領域に起因するか、特定できないという限界もあるのです。

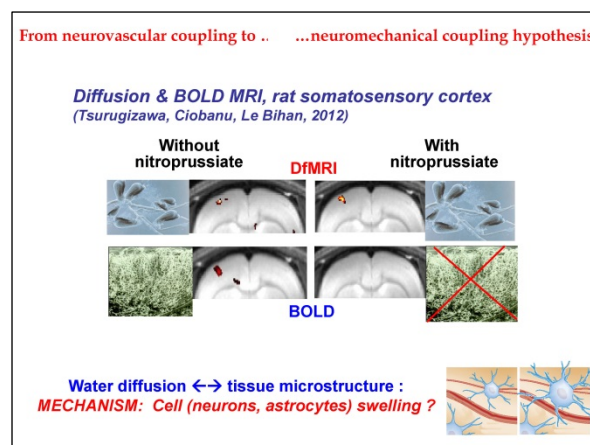
小川先生と何度も議論を重ね、私は拡散 MRI を組み合わせることを提案しました。ニューロンは活性化すると形態を変えます。少し膨張するのです。既に申し上げた通り、拡散 MRI は組織の構造的把握に秀でています。したがって、機能的 MRI に拡散 MRI を組み合わせれば、ニューロンの活動をうまく把握できるようになるはずだというのが、私の仮説でした。つまり、ニューロンの活性化に関して、血流の変化ではなく、細胞の膨張を通じて組織の変化を把握するというアプローチです（水拡散 fMRI）。



図－29

〈図－29〉 この仮説に基づく実験は、京都大学で最初に行いました。左上の画像の中で、上側が水拡散 fMRI、下側が BOLD fMRI の画像です。どちらも視覚野の画像でよく撮れています。視覚野は、点滅するものを見ているときに激しく活性化します。BOLD fMRI では、刺激に対する反応として磁力の変化が見てとれました。ところが反応のピークが現れたのは、刺激の終了後です。これは BOLD fMRI が血流の変化を見ているためです。血流の変化は、ニューロンの活動より遅れて起こるのです。

右の水拡散 fMRI のグラフから分かるのは、被験者の視覚野が活性化すると、ほぼ同時に水の拡散速度が下がっています。逆に絵を視界から外すと、拡散速度は上昇します。ここで大事な点は、BOLD fMRI に比べて反応曲線の変化が速いということです。これは水の拡散が非常に高速で、反応のピークは刺激の直後に起こることを意味しており、私たちがニューロン活動を調べる上で求めているものでした。



図－30

〈図－30〉 このアプローチから分かるのは、水拡散 fMRI は BOLD 法と大きく異なっていて、血管と関係しているのではなく、組織内の何か別のものと関係しているということです。このことは最近、釣木澤博士と NeuroSpin で行った、ネズミの脳を使った実験でも裏付けられました。ネ

ズミの前肢を刺激した場合、水拡散 fMRI でも BOLD fMRI でも脳の反応が記録されます。ところが血流の上昇を抑制するニトロプルシドという薬をネズミに与えみると、血流が関係する BOLD fMRI 画像には反応が出ませんが、水拡散 fMRI 画像には前回と同じ反応を記録しました。

この実験から、水拡散 MRI は血流に関わる現象ではなく、脳細胞と直接リンクした脳活動の画像化を可能にしてくれる新しい技術だということが分かります。

■ 水の重要性和謎

Water (the Blue Gold): a strange small molecule ...

'Water is H₂O, hydrogen two parts, oxygen one, but there is also a third thing, that makes it water and nobody knows what it is.'
D H Lawrence (1885-1930)



➤ Some puzzling properties of water:

- ✓ Water has unusually high melting point and boiling point
- ✓ Large heat capacity → thermal regulation
- ✓ High latent heat of evaporation → large evaporative cooling.
- ✓ Excellent solvent (ionic compounds and salts)
- ✓ Unique hydration properties towards biological macromolecules (particularly proteins and nucleic acids) → 3D structure and function

Water has always been associated with life (or death from drought, famine, triggering wars, or flooding), a key element of major religions

H₂O is going to play a much bigger role than CO₂ in the 21st century!

図－31

〈図－31〉 我々は、水分子のブラウン運動からどのように発展していくのでしょうか。それには水という存在を考える必要が出てきます。水は変幻自在な性質を持った、素晴らしくも複雑怪奇な分子です。詳細は申し上げませんが、ひとつだけ不運にも有名な水の性質があります。それは「氷が水に浮く」という、一見なんでもない現象です。でもこれは、本来あり得ない現象なのです。他の液体が冷やされて氷になった場合は、より密度が高い氷は底に沈んでいきます。しかし水は真逆です。これがなければタイタニックの悲劇も起こらなかったかもしれません。最新の科学はこの謎を解き明かしつつありますが、それでも水にまつわるミステリーはまだたくさん残されています。

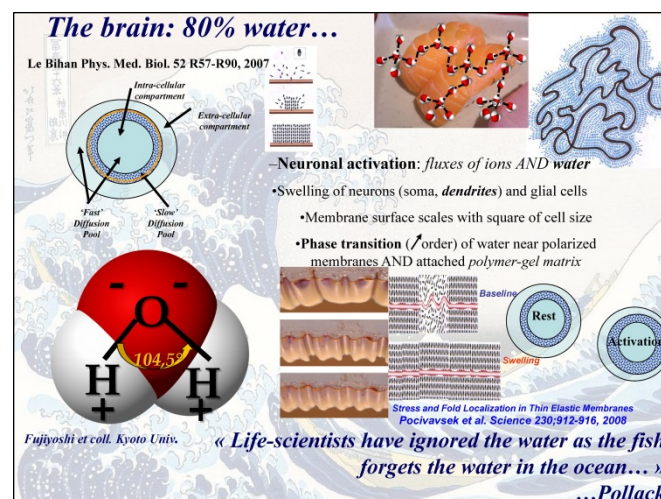
水は生命にとって、あるいは逆に生命の死にとって非常に重要な存在です。みなさんがとりわけよくご承知のように、津波というかたちになれば、水は命を脅かす存在ともなります。しかし逆に水が不足しても、生命への不安をかきたてることがあります。私たちはいつも二酸化炭素のことを気にしています。水と二酸化炭素は小さい分子で、大きさもほぼ同じですが、今後 30 年、50 年という未来を見通したとき、むしろ水こそが大問題になると、私は確信しています。どちらにせよ、水も二酸化炭素もこの惑星の気候変動によって、その運命は大きく左右されるでしょう。



図－32

〈図－32〉 京都では水を祀る寺院があるほどに、水は重要な存在です。清水寺の水はその清らかさで特に有名です。この世の中にはさまざまな水があって、京都の水はパリの水と同じではありません。水を飲むことは脳に良いはずですが。多くの寺院では、水は心を浄めるものと考えられています。酒を造るにもきれいで良質な水が欠かせません。着物もいい水がなければ作れないでしょう。古来、着物の色あいを定着させるのに川の水の質が非常に重要とされています。

これほど重要な水に対して、自然はいろいろな仕掛けを施しているようです。例えば、蓮の葉の表面はいつもきれいです。これは葉の表面の構造に秘密があります。他の植物の葉では水はそのまま滑り落ち、チリを取り払ってくれません（右中イラスト）。しかし蓮の葉では、水が葉の上で塊となり、チリなどを巻き込んで落下します（右下イラスト）。この原理は、高層ビルの自浄機能付き窓ガラスなどに応用されています。

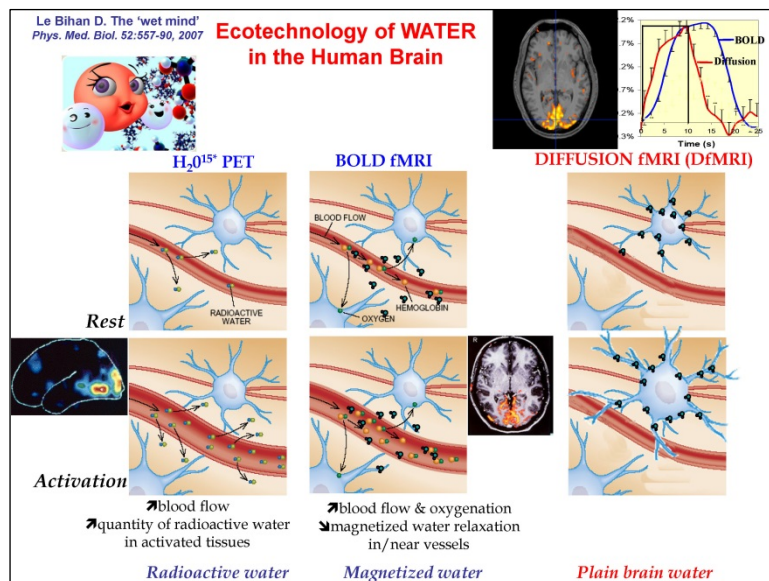


図－33

〈図－33〉 脳は 80%が水で出来ています。脳内にある 10 個の分子のうち、9 個は水分子です。この絵が何かおわかりになると思います（右上）。そう、握り寿司です。ネタの新鮮さはどうやって分かるのでしょうか。箸でネタを軽く押せば、新鮮なネタからは水が滲み出ます。魚はとうに死ん

でいるのに、どうしてでしょうか。これは数時間後でも、水分子が魚のタンパク質にくっついてい
るからです。ここから分かるのは、水が細胞内で自由に振る舞えないことです。水の分子は何らか
の構造体、この場合で言えばタンパク質と結合する性質を持っているのです。

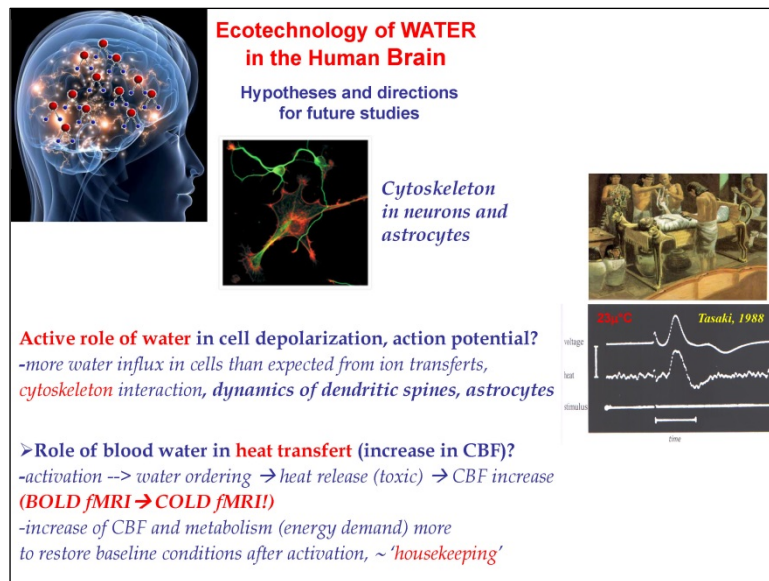
私が言わんとしているのは、水の分子は脳の特定の領域で細胞膜の表面にくっついてい
るから、動きが鈍いのではないか、ということです。細胞膜が膨張すると細胞膜の表面積が増え、より多く
の水が表面に付着できます。この考えは、刺激で活性化した部位で水のブラウン運動が遅くなる現
象をよく説明できます。つまり活性化に伴って細胞膜が膨張するから、周りの水の動きが鈍るの
です。こうした話でも分かるように、私たちは脳機能における水の働きというものに、もっと注意を
払うべきだと思います。



図－34

〈図－34〉 以上述べたことを要約すれば、BOLD fMRI でも水拡散 fMRI でも、脳機能を詳しく
観察することができます。しかし、双方の構造は全く異なっているのです。水分子は美しい画像を
与えてくれるだけの存在ではないと、私は信じています。つまり、水分子は脳機能において非常に
重要な役割を担っており、私たちの脳、私たちの思考というのは大いに水分子に依存していると言
えるのではないのでしょうか。

■ 拡散 MRI から導き出される仮説

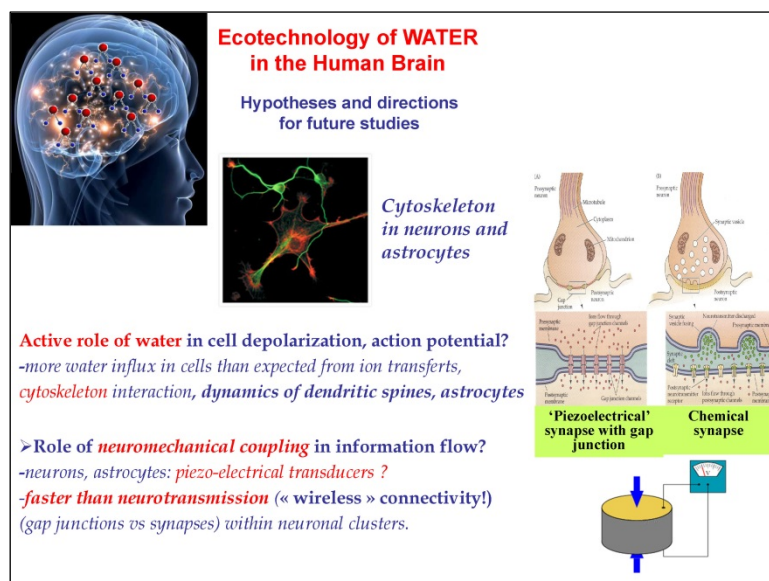


図－35

〈図－35〉 ではここで、拡散 MRI の成果をもとにしたいくつかの仮説を紹介してみたいと思います。

ほとんどの人は気付いていませんが、脳ではダイナミックな変化が絶えず起こっていて、それを理解する鍵は水分子にあります。ニューロンには樹枝状突起と呼ばれる突起がありますが、これはダンスするように常に揺れ動いています。この動きは、ニューロンがその機能を果たすうえで不可欠なのです。拡散 MRI は、こうした細かな脳細胞のダンスも捉えることができると私は考えています。

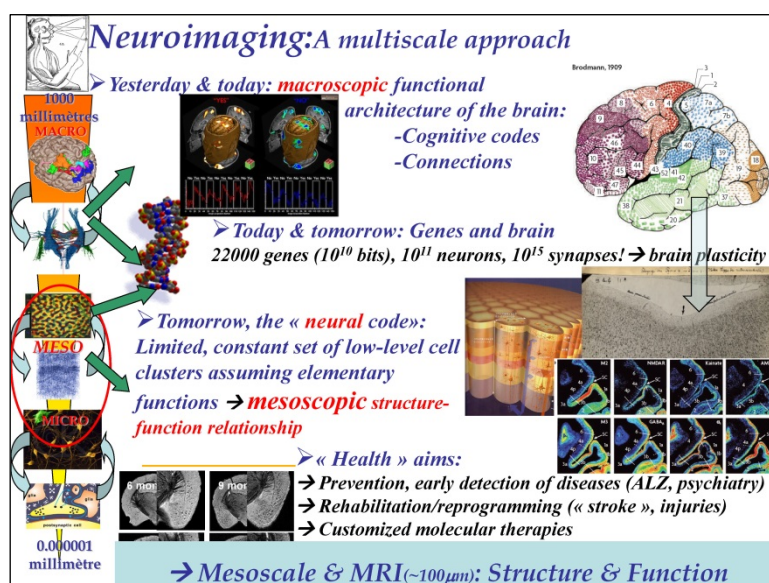
もうひとつ、先ほど私は BOLD fMRI で観察している活性に伴う血流の増加がどうして起こるのか、はっきりした理由はわかっていないと申し上げました。古代エジプト人は、ミイラを作るとき脳を捨てました。脳のことを体内の熱を逃がす単なるラジエータだと考えていたからです。彼らは感情の源は心臓だと考えていました。「冷血」(cold blood) という表現はここから来ています。水は確かに、熱伝達に関わる特別な機能を備えているようなのです。血流の増大は、活性化して高熱化した部位の熱を下げるために、大量の血中水がそこへ流れ込むせいではないかと考えられています。今朝 ASIMO と会いましたが、ASIMO は「考える」ために大量のエネルギーを使うので、ASIMO の「脳」を冷ますファンを備えていました。ヒトの脳内の冷却に水が使われていることは、田崎博士の計測結果からも明らかです(右グラフ)。ですから私はよく、BOLD fMRI は活性化した脳組織を冷やす血流変化を利用しているのだから、“COLD” fMRI に名前を変えた方がいいのではと、小川先生をからかうのです。



図－36

〈図－36〉 ここで最後の仮説です。それは刺激に伴うニューロンの形態変化は情報の変換、もしくは伝達に関係しているのではないかと、いうものです。東京の混んだ地下鉄に乗っているとき、誰かがくしゃみやせきをすれば、周りの人は何かを感じるはずで、おそらく脳内でも同様のことが起こっています。ニューロンでも星状細胞（アストロサイト）でもいいのですが、脳内細胞は活性化すると常時かたちを変えています。そうすると、周囲の細胞も「何かが起こった」と感じて、活性化するので。これはクォーツ時計の圧力変換機と同じしくみです。つまり、機械的変動を電位に変換しているのです。この活性化の連鎖は非常に高速で、シナプスでの神経伝達物質の放出による伝達よりも高速です。私はこの活性化の連鎖を「無線接続」と呼んでいます。直に接しているニューロン同士は、局所的に通信することができます。しかし処理した情報を遠くのニューロン群に伝えたい場合、ニューロンは神経伝達という方法で情報を伝えます。神経伝達は、離れた相手に情報を送るには効率的な方法ですが、情報処理のスピードの点では遅くなるため、同一のニューロン群内部では使われていないのかもしれない。

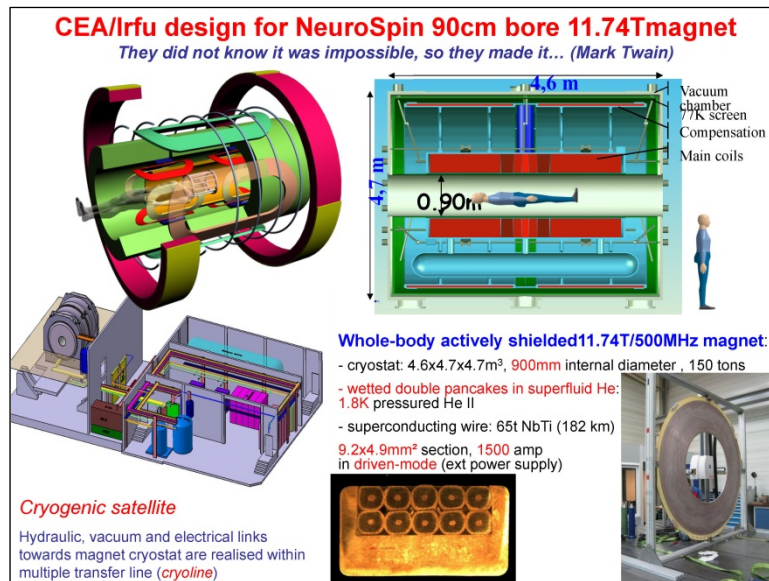
■ MRI の未来



図－37

〈図－37〉 私のお話も終わりに近づいてきました。最後に MRI に何ができて、これからどうしたいのかについて、私の展望をお話したいと思います。ご紹介したように、小川先生の機能的 MRI は、昏睡状態の患者の脳を含めた脳機能を画像化することができます。そして拡散 MRI を使えば、脳内の配線、神経細胞の接続状態を見ることができます。しかし道のりはまだ長いのです。私たちの遺伝子の数はわずか 20,000 個ですが、ニューロンは 1,000 億個もあります。この 1,000 億のそれぞれが 10,000 個以上の別のニューロンに接続しています。この複雑高度な接続により、脳はその可塑性を維持しています。私はこれから脳を考える上で、新しい尺度が必要だと感じています。

遺伝子に遺伝子コードがあるならば、ニューロンにもニューロンコードがあるのではないかと、というのが私の考えです。脳の表面、皮質上にはニューロンが島のように密集した領域（クラスター）がいくつかあり、遺伝子が決定する特別な仕事に従事しています。この仕事は一夜にして改変できるようにはなっていませんが、ニューロンが形成する小さなクラスターでは、ニューロン同士の接続が時間的にも空間的にも常に変化し続けています。これが高度な認知機能を可能にする、脳の可塑性の源です。脳が可塑的だから、同じ人間でもフランス語を話す人間も、日本語や英語を話す人間もいるのです。脳の可塑性をもっと深く解明するには、ニューロンの島を詳しく見る生体内の顕微鏡ともいべき装置、仕掛けが必要になってきます。そこで私が「メソスケール」と呼んでいる新たな縮尺で、脳を見る必要を感じるのです。メソスケールのニューロンコードが分かれば、アルツハイマー病などの精神疾患の解明が進むと思います。あるいは、脳の既定のプログラムを書き換える方法も考案できるかもしれません。



図一38

〈図一38〉 MRI でこのように微小なスケールの世界を撮影するには、MRI の解像度を上げる必要があります。そのためには、現在よりもさらに強力な磁場を使うしかありません。これが小川先生のスピーチに出てきた超伝導磁石です（上）。ありがたいことに、CEA にはジュネーブの LHC 加速器でヒッグス粒子の発見のために使われている磁石を作った、天才的物理学者たちがいます。同じ技術で、MRI 用の強力な磁石も作れるのです。この人たちは、フランスのカダラッシュという場所で実施される ITER（国際熱核融合実験炉）プロジェクト用の特殊磁石も設計しています。この CEA がホストを務める ITER の取り組みについては、機構長が日本人の本島修博士なので、ご存知の方もいらっしゃると思います。

現在製作している新型磁石は、直径が約 5 m もある巨大なものです。私たちがフランス人だからでしょうか、このかたちがパンケーキのように見えるので、そのように呼んでいます（右下）。これが 170 個ほども使われると聞きました。ニオブチタン超伝導材を使ったワイヤーは日本製です。これをアメリカに送って、10 本を 4 mm×9 mm 幅の U 字型の溝に入れ込みます。コイルの配置誤差はわずか 25 μm（マイクロメートル）ほどの精密さで、これを総延長 182 km 分ほど巻き上げて超伝導磁石を作ります。できたパンケーキ型磁石をすべて並べると、磁力は 8,000 トンにもなり、引きつけられた物体は微動だにしくなくなります。私たち CEA の仲間は、フランスのベルフォールが拠点の Alstom 社と一緒に、こうした最先端の磁石を製作しているのです。



図－39

〈図－39〉 こうした強力な電磁石を使えば、全身の精密な MRI 画像を撮影して、さらに詳しく脳機能の秘密、生育や加齢に伴う病気の秘密に迫っていけると考えています。日本もフランスも高齢化社会を迎え、リハビリや精神医療面でさまざまな課題に直面しています。こういうときこそ、人々の交流を通じて異文化の相互理解を進め、お互いを尊重しあうという本田財団の精神が重要になると思います。例えば、拡散 MRI が人の意識と周囲のものをつなぐ応用先として、自動車運転のインターフェイスも考えられます。みなさんはハンドルに指一本触れず思いのままにクルマを操縦できたら、とお思いになったことはありませんか。これは特に身体障害者の方々にとっては夢の乗り物でしょう。いつかは断言できませんが、こうした夢は必ず叶うと思っています。その夢に拡散 MRI が多少なりとも貢献できたなら、これにまさる喜びはありません。

■ おわりに



図－40

〈図－40〉 これが NeuroSpin です。冒頭に申し上げた通り、多くの仲間のサポートがなければ、拡散 MRI がここまで発展することはなかったと思います。それこそスライド 10 枚分は挙げるべきお名前がありますが、このスライドにその中のほんの一部を挙げさせていただきました。最後に、いくつかのお名前とともにごく簡単に、拡散 MRI の歩みを振り返りたいと思います。

MRI の研究を始めたのは、私がフランスにいたときでした。神経科医の Boussier 教授に数名の専門家をご紹介いただき、拡散について本格的に学び始めました。拡散 MRI に辿りついたのは、物理の博士課程学生であり研修医でもあった頃の話です。その後アメリカに渡りました。Robert Turner 博士や Peter Basser 博士といった、偉大な先輩たちと拡張テンソル画像の開発ができたのは、本当に幸運だったと思います。フランスに戻ると、今度は日本の人々、特に京都大学の福山秀直教授、麻生俊彦助教、浦山慎一助教、河野理博士ほか、たくさんの人たちの協力で水拡散 fMRI の開発に取り組みました。また臨床分野において、脳だけでなく全身の診断に拡散 MRI を使っておられる、富樫かおり教授と飯間麻美博士にも、感謝の意を述べたいと思います。

もちろん、大勢の CEA の方々にも私のプロジェクトにお力添えいただきました。NeuroSpin の設立を考えていたとき、当時の私の上司である Andre Syrota 教授はすぐ構想に賛成され、実現を後押ししてくださいました。CEA 長官の Bernard Bigot 氏は、私たちを統括される立場でしたが、その当時から現在に至るまで積極的に私たちをサポートしてくださっています。今日ここにおられる Gilles Bloch 博士は、MRI と磁気共鳴分光法の専門家であり、私たちの仕事の良き理解者です。また昔の同僚でもあります。そしてもちろん、私の研究仲間全員の貢献も忘れることはできません。機会があれば、みなさんもぜひ NeuroSpin にお越しください。最後になりましたが、改めまして本賞を与えてくださった本田財団に深謝いたします。この賞は私の宝です。本当にありがとうございました。

■ このレポートは本田財団のホームページに掲載されております。

講演録を私的以外に使用される場合は、事前に当財団の許可を得てください。

⟨MEMO⟩



公益財団法人 **本田財団**
HONDA FOUNDATION

発行責任者 松 澤 聡
Editor in chief Satoshi Matsuzawa

104-0028 東京都中央区八重洲 2-6-20 ホンダ八重洲ビル

Tel. 03-3274-5125 Fax. 03-3274-5103

6-20, Yaesu 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-0028 Japan

Tel. +81 3 3274-5125 Fax. +81 3 3274-5103

<http://www.hondafoundation.jp>