

機関番号：21102

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591027

研究課題名 (和文) 電気磁気生理学的手法による感覚皮質応答に関する研究

研究課題名 (英文) Research on somatosensory cortical responses by the electromagnetic recording method

研究代表者

尾崎 勇 (OZAKI ISAMU)

青森県立保健大学・健康科学部・教授

研究者番号：90241463

研究成果の概要 (和文) : 電気磁気生理学的手法を用いて、手指・手首への刺激に対する脳磁界を非侵襲的に計測し、ヒト一次感覚皮質の反応様式を調べた。皮質反応に先立ち、ヒトの視床から一次感覚皮質まで活動電位が伝播する様子を追跡し、平均伝導速度 29 m/s を求めることに世界で初めて成功した。また皮質活性化に重畳する 600 Hz 高周波信号は、一次感覚皮質における情報処理の初期段階として、抑制系介在ニューロンの活動を反映することを示した。

研究成果の概要 (英文) : Somatosensory cortical responses following electrical stimulation to the median nerve or finger were studied non-invasively by the electromagnetic recording method. We, for the first time, succeeded in visualizing impulse propagations along the fibers from the thalamus to the somatosensory cortex with the mean conduction velocity of 29 m/s. Also, we have shown that the 600 Hz high frequency oscillations (HFOs), overlying initial cortical activity, reflect the function of inhibitory interneurons as the initial step of somatosensory information processing in the primary somatosensory cortex.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：神経科学、脳磁界計測、高周波信号、体性感覚皮質、視床皮質線維、体部位再現地図

1. 研究開始当初の背景

ヒトの脳波は、運動準備電位や随伴性陰性変動(CNV)に代表される直流シフトから γ (40 Hz) oscillation のような交流まで、多彩な周波数成分から成り立っている。この 20 年

間、神経生理学者の関心は、自発脳波の徐波や誘発脳波に重畳する 100 Hz 以上の高周波成分に向いてきた。ヒト側頭葉から記録される自発脳波には、リップルと称される 300 Hz 前後

の高周波信号が重畳していることが明らかになっている。さらに、体性感覚刺激をトリガーとして加算平均して得られる体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potentials, SEP) あるいは誘発脳磁界 (somatosensory evoked fields, SEF)の初期皮質反応には、300 - 900 Hz の高周波振動 (High frequency oscillations, HF0s) が重畳することが知られている。このような SEP/SEF で観察される体性感覚 HF0s は、初期感覚皮質反応 N20/N20m とは違う振る舞いをすることから、パーキンソン病、ミオクローヌスてんかん、欠伸発作、偏頭痛、多発性硬化症などの臨床へも応用されている。しかし、その発生源については、未だに確定されてはいない。

2. 研究の目的

(1) ヒト体性感覚野において手指の体再現地図が大きいことを考慮して、従来の正中神経への電気刺激のほか、手指への電気刺激に伴う SEP/SEF の体性感覚 HF0s を記録・解析して、ウサギ、ラット、ブタ、サルなどの動物実験の結果との比較を目的とした。

(2) 従来の研究継続の一環として、単耳純音刺激に伴う同側一次聴覚野の初期反応の等周波数帯の検討を行なうとともに、複合音において基本周波数だけが欠落したいわゆる **missing fundamental** の聴覚誘発脳磁界の解析を第二の目的とした。

(3) 指の自発的な運動に対する伴う経皮的末梢神経電気刺激の影響について脳磁界により計測することを第三の目的とした。

3. 研究の方法

(1) 金沢市の横河電機株式会社ライフサイエンス事業部 MEG センターに設置されている、全頭部被覆型脳磁界測定装置 (160 チャンネル MEG Vision) を用いて実験を行なった。手指あるいは正中神経への電気刺激によって得られ

る SEF を比較検討した。正中神経 SEF では、刺激後 20 ミリ秒で出現する初期皮質反応 N20m 信号の解析範囲を刺激後 10~15 ミリ秒までさかのぼって分析し、N20m 信号に先行する微弱な M15m 信号の解析も行なった。

(2) 400 Hz あるいは 4000 Hz の純音を単耳に呈示して、聴覚誘発脳磁界を記録し、刺激同側の反応を中心に解析した。またピッチが高低と変化する倍音 (基本周波数 $f_0=1000$ Hz / $f_0=500$ Hz の組み合わせ、または $f_0=1000$ Hz / ($f_0=500$ Hz を欠く) **missing fundamental** の組み合わせ) に対する聴覚誘発脳磁界を記録して解析した。

(3) 経皮的末梢神経電気刺激の前後で、刺激部位の指と刺激しない、隣接した指の伸展運動に伴う運動・感覚皮質起源の脳磁界を計測して、その影響を調べた。

4. 研究成果

(1) 正中神経 SEF の皮質反応 N20m に先行する M15m 信号はヒトの視床から皮質まで信号が伝播する活動電位を反映していることが明らかとなった (Kimura T, Ozaki I and Hashimoto I, Journal of Neuroscience, 2008)。このように大脳深部白質の機能を把握することに成功したことは、脳磁界計測の研究を飛躍的に発展させる可能性を秘めている。なぜなら脳機能マッピングによって大脳の諸領域のはたらきが明らかにされつつある一方、各領域間における情報の相反性伝播やハーモニックな共鳴プロセス自体に、神経系における情報処理の本質を求める立場があるからだ。ヒトの脳幹反応や白質伝播機能が磁界計測によってどこまで可能なのか、新たな研究テーマが萌芽しつつある。

また、皮質脳磁界反応はおよそ 100 Hz と 600 Hz の 2 種類の周波数帯に分類されること、また後者の高周波信号 (体性感覚 HF0s) はヒトの視床から伝播して皮質付近に到達す

る時間帯(早期成分)と皮質反応出現後の時間帯(後期成分)の二つに分かれることが判明した。また多くの臨床症例における誘発脳磁界や誘発脳波、動物実験で見られる後期HF0sの薬物投与による変化など、多岐にわたる文献的な考察の結果、後期HF0sは、一次感覚皮質における情報処理の初期段階を反映することから種々の神経疾患に臨床応用できると考えられた(Ozaki I and Hashimoto I, Clinical Neurophysiology, in press)。

(2) 音刺激の呈示が左右いずれの耳であっても、右半球では初期皮質反応は前外方へ移動しており、左半球では変化は少なかった。400 Hz と 4000 Hz 純音に対する反応解析結果から、Heschl 回の長軸に沿って、頭側に高音、尾側に低音の等周波数帯が並行して存在していること、左半球では等周波数帯の分布が不規則なことが示唆された(Jin CY, Ozaki I, et al., Neuroscience Research, 2008)。

複合音において基本周波数だけが欠落したいわゆる missing fundamental のピッチ知覚に關与する聴覚誘発脳磁界を解析した結果、missing fundamental の場合、基本周波数を伴う複合音刺激よりも物理的には刺激強度は小さいにも関わらず、奇異的に聴覚誘発脳磁界は大きいこと、またその聴覚野活動が遷延するという新知見を見いだした。

(3) 経皮的末梢神経電気刺激の前後で、刺激部位の指と刺激しない、隣接した指の伸展運動に伴う脳磁界を計測し比較検討した結果、運動関連脳磁界の運動野成分は刺激指では減少したものの、隣接した指では変化なかった。しかし、感覚野成分はいずれの指でも減少したことから、経皮的末梢神経電気刺激の効果は、感覚皮質では刺激指の体再現部位を凌駕して一次的に影響すること、運動皮質では刺激指の体再現部位に影響が限局することが明らかになった (Murakami T, Takino R,

Ozaki I, et al., Clinical Neurophysiology, 2010)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件)

- ① Jin CY, Ozaki I, Suzuki Y, Baba M, Hashimoto I. Dynamic movement of N100m current sources in auditory evoked fields: Comparison of ipsilateral versus contralateral responses in human auditory cortex. Neuroscience Research, 査読有, 2008; 60: 397-405.
- ② Kimura T, Ozaki I, Hashimoto I. Impulse Propagation along thalamocortical fibers can be detected magnetically outside the human brain. Journal of Neuroscience, 査読有, 2008; 28(47): 12535-12538.
- ③ 高田博仁, 尾崎 勇. 後角病変と後索病変の鑑別における SEP の有用性. 頸髄症例の検討から. 臨床脳波, 査読無 2008; 50(1): 10 - 17.
- ④ 尾崎 勇, 鈴木千恵子. 体性感覚誘発電位(SEP)の臨床応用. 臨床神経生理学 査読有, 2008; 36 : 145-160.
- ⑤ 尾崎 勇, 橋本 勲. ヒト体性感覚野からの高周波振動と臨床応用. 臨床検査, 査読無, 2009; 53(9): 1041-1048.
- ⑥ 尾崎 勇, 多喜乃亮介, 橋本 勲. ヒト聴覚野の等周波数帯. 臨床検査, 査読無, 2009; 53(9): 1065-1072.
- ⑦ 木村 友昭, 尾崎 勇, 橋本 勲. 脳深部白質からの磁場信号の計測. 臨床検査, 査読無, 2009; 53(9): 1079-1083.
- ⑧ 木村 友昭, 尾崎 勇, 橋本 勲. ヒト大脳白質からの磁場信号の計測. 日本生体磁気学会誌, 査読無, 2009; 22(1): 182-183.
- ⑨ Murakami T, Takino R, Ozaki I, Kimura T, Iguchi Y, Hashimoto I.

- High-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) differentially modulates sensorimotor cortices: an MEG study. *Clinical Neurophysiology*, 査読有, 2010; 121(6):939-944.
- ⑩ Fukushima M, Ozaki I, Kobayashi T, Jung J. Awareness and somatosensory event-related potentials following near threshold stimuli. *Clinical Neurophysiology*, 査読有, 2010; 121(7):22.
- ⑪ 井口義信、尾崎 勇、橋本 勲. 注意の焦点の脳内表現: 体性感覚野と聴覚野における短期可塑性. *認知神経科学*, 査読有, 2011; 13(1): 1 - 14.
- ⑫ 木村友昭, 尾崎 勇, 多喜乃亮介, 井口義信, 橋本 勲. 機械的触覚逸脱刺激によるミスマッチ反応~MEGを用いた検討~ *日本生体磁気学会誌*, 査読無, 2011; 24(1): 206 - 207.
- ⑬ 多喜乃亮介, 尾崎 勇, 木村友昭, 井口義信, 橋本 勲. Missing fundamental のピッチを聴くときには、聴覚皮質の活動が遷延する. *日本生体磁気学会誌*, 査読無, 2011; 24 (1):188 - 189.
- ⑭ 井口義信, 星詳子, 多喜乃亮介, 木村友昭, 黄田育宏, 尾崎 勇, 橋本 勲. 触覚の周波数判別を妨害する聴覚雑音入力の抑制. *日本生体磁気学会誌*, 査読無, 2011; 24 (1): 208 - 209.
- ⑮ Ozaki I, Hashimoto I. Exploring the physiology and function of high-frequency oscillations (HFOs) from the somatosensory cortex. *Clinical Neurophysiology*, 査読有, (in press), doi:10.1016/.clinph.2011.05.023
- [学会発表] (計 13 件)
- ① 鈴木千恵子, 尾崎 勇, 富山誠彦, 瓦林毅, 東海林幹夫. 低酸素脳症の体性感覚誘発電位~中潜時成分と予後についての検討. 第 49 回日本神経学会総会. 2008 年 5 月 15 日~5 月 17 日, 神奈川県横浜市 (パシフィコ横浜).
- ② 上野 沙奈絵, 菊知 充, 坪川 恒久, 川渕 泰之, 下道 喜代美, 尾崎 勇, 橋本 勲. 仮現運動刺激を用いた視角誘発磁場に現われる加齢変化. 第38回日本臨床神経生理学会学術大会. 2008年11月12日~14日. 兵庫県神戸市(神戸国際会議場).
- ③ 木村友昭, 尾崎 勇, 橋本勲. 大脳白質からの磁場信号の計測. 第24回日本生体磁気学会大会. 2009年5月28日~29日. 石川県金沢市 (金沢市文化ホール)
- ④ Kikuchi M, Tsubokawa T, Ozaki I, Minabe Y, Hashimoto I. Visual-evoked magnetic fields in early stage of Alzheimer's disease: An optic flow stimulation study. 第 18 回国際脳電磁図トポグラフィ研究会議 ISBET 2009. 2009 年 9 月 30 日 - 10 月 2 日. 京都府京都市(京都市国際交流会館).
- ⑤ 尾崎 勇. 体性感覚野の高周波振動 (HFOs) について. 「シンポジウム 21: 大脳感覚野・運動野の内因性リズムの意味: 高周波振動(HFOs)」. 第 39 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2009 年 11 月 18 日~20 日. 福岡県北九州市 (北九州国際会議場, 西日本総合展示場)
- ⑥ 福島 真人, 尾崎 勇, 小林 哲生. 鄭址旭. 体性感覚刺激への気づきと誘発電位. 第 39 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2009 年 11 月 18 日~20 日 福岡県北九州市 (北九州国際会議場, 西日本総合展示場).

- ⑦ Ozaki I. Magnetic fields of the human brain accompanying voluntary finger movement: in comparison with fMRI and NIRS. 日英ワークショップ：脳機能に関するマルチモーダル計測 (英国大使館主催). 2010年1月27-28日. 東京都千代田区(英国大使館新館ニューホール).
- ⑧ 尾崎 勇, 福島真人, 小林哲生, 鄭 址旭. 閾値レベルの体性感覚刺激による事象関連脳電位. 第9回釧路ニューロサイエンスワークショップ. 2010年7月2日～3日. 北海道釧路市(釧路プリンスホテル).
- ⑨ 斉藤優子, 岩部達也, 尾崎 勇. Fast pain 刺激に伴う自律神経活動の変化について. 第46回脊髄・末梢神経・筋疾患懇話会. 2010年8月26日. 青森県青森市 (ホテル青森).
- ⑩ 尾崎 勇. 脳磁図研究～最近の話題～. ワークショップ 3「夢と理想の Multimodal Imaging」. 第27回日本脳電磁図トポグラフィ研究会(JSBET). 2010年11月18日-19日. 宮城県松島町(ホテル松島大観荘).
- ⑪ Ozaki I. Human tonotopic maps studied by magnetoencephalography. Symposium S15. Auditory system, 第29回国際臨床神経生理学学会 (ICCN2010, 29th International Congress of Clinical Neurophysiology), 2010年10月29日-11月1日. 兵庫県神戸市(神戸国際会議場).
- ⑫ Fukushima M, Ozaki I, Kobayashi T, Jung J. Awareness and somatosensory event-related potentials following near threshold stimuli. 第29回国際臨床神経生理学学会 (ICCN2010, 29th International Congress of Clinical

Neurophysiology), 2010年10月29日-11月1日. 兵庫県神戸市(神戸国際会議場).

- ⑬ Iguchi Y, Y. Hoshi Y, Takino R, Kimura T, Ozaki I, Kida I, Tsubokawa T, Hashimoto I. Subjective distinctness of tactile sensation is represented in the activity of human secondary somatosensory cortex (SII). 第29回国際臨床神経生理学学会 (ICCN2010, 29th International Congress of Clinical Neurophysiology), 2010年10月29日-11月1日. 兵庫県神戸市(神戸国際会議場).

[図書] (計3件)

- ① Kobayashi T, Ozaki I, Nagata K (edited): Brain Topography and Multimodal Imaging. Kyoto University Press, Kyoto, Japan, ISBN 978-4-87698-799-3, 2009.(総ページ数 263 ページ)
- ② 中川雅文, 尾崎 勇 (監訳), (Aage R. Moller 著); 脳の可塑性。可塑性のメカニズムと神経系の障害。医歯薬出版, 東京, ISBN 978-4-263-21337-7, 2009. (総ページ数 225 ページ)
- ③ 尾崎 勇(翻訳): 第5章 静止膜電位と活動電位. ガイトン 生理学 (原書第11版, 御手洗玄洋 総監訳). ISBN978-4-86034-724-6. p62-p77 (総ページ数 1177). エルゼビア・ジャパン, 東京, 2010.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

尾崎 勇 (OZAKI ISAMU)
青森県立保健大学・健康科学部・教授
研究者番号：90241463

(2) 研究協力者

橋本 勳 (HASHIMOTO Isao)
金沢工業大学・客員教授

木村 友昭 (KIMURA Tomoaki)
東京有明医療大学・保健医療学部・准教授
研究者番号:50269289

井口義信 (IGUCHI Yoshinobu)
東京都医学総合研究所・ヒト統合脳機能
プロジェクト・研究員
研究者番号:10342916

多喜乃亮介 (TAKINO Ryoosuke)
白梅学園大学・子ども学部・教授
研究者番号:50197240