

令和元年5月27日現在

機関番号：82404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K01855

研究課題名(和文) 脳波・脳磁図と機能的MRIを用いた脳損傷者の安静時機能的脳活動の解明

研究課題名(英文) Analysis of Resting State Functional Connectivity of Brain Injured Patients using f-MRI and Simultaneous EEG and MEG Recording

研究代表者

浦上 裕子 (Urakami, Yuko)

国立障害者リハビリテーションセンター(研究所)・病院 リハビリテーション部(研究所併任)・リハビリテーション部長

研究者番号：00465048

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：記憶障害を呈した脳損傷(頭部外傷)者10名と健常者を比較した。脳波・脳磁図、機能的MRIで記憶と関連する領域に有意差はなく、安静時活動と局在・記憶との間に有意な関連は認められなかった。統合失調症15名と健常者を機能的MRIで比較、右下側頭回後部と内側前頭前野の機能的結合が亢進、自閉症スペクトラム障害では補足運動野と側頭極間など症状と関連する複数部位で機能的結合が亢進、生物学的基盤の一部を反映する可能性がある。音楽教育を受けた学生は受けていない学生より音楽聴取時に脳磁図で左側頭部の活動が増強、活動が減少した。脳の可塑性を示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では損傷脳において、対象を限局し、関心領域を定めても、安静時活動と記憶との関連性を、脳波・脳磁図、機能的MRIを用いて示すことは困難であった。研究の方法や手法を再考する必要が生じた。一方で機能的MRIによる機能的結合は統合失調症と自閉症スペクトラム障害の生物学的基盤の一部を、脳磁図は音楽経験による脳の可塑性を定量化できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the relationship between activities of resting-state and memory of 10 patients with brain injury and normal volunteers using f-MRI and simultaneous EEG and MEG recordings. There were no differences between two groups. We added analysis of selected patients with focal injury, however, we could not obtain the significant results.

f-MRI showed increased functional connectivity in right inferior temporal and medial prefrontal area in 15 schizophrenic patients compared with normal volunteers, patients with Autism spectrum disorder showed significantly increased functional connectivity in supplementary motor area and temporal pole, which may describe the biological basis of the disease. MEG revealed significant increased gamma-activities and decreased alpha-activities in music school students compared with students outside music school. Using MEG, activities during resting-state and listening to the music may reveal the plasticity of the brain.

研究分野：臨床神経生理学

キーワード：安静時脳活動 機能的結合 脳波脳磁場同時記録 機能的MRI 脳損傷 統合失調症 自閉症スペクトラム障害 音楽

1. 研究開始当初の背景

安静時脳活動や課題遂行時の脳活動と認知機能(記憶)との関連についてはまだ十分に解明されていない。脳内では複数の部位が安静時、課題遂行時に時間的・空間的に複数のネットワークを形成しながら活動する。近年、機能的核磁気共鳴画像(fMRI)、脳波(EEG)、脳磁図(MEG)などの機能的神経画像法を用いて、安静時脳活動から機能的脳結合(Functional brain connectivity)を解明する研究が行われている。脳損傷や精神疾患では、安静時機能的脳結合やデフォルトモードネットワーク(DMN)の機能的な異常が指摘されている。一方でEEGは、視床・皮質路、皮質内活動の神経細胞のシナプス後電位、振動(oscillation)を定量化でき、MEGは高周波数帯域の活動を検出できる。ヒトにおける高周波数帯域の律動は皮質機能と密に関連し、記憶との関連が示唆されている。慢性期の活動の周波数は急性期の昏睡時間(意識障害)と関連し、昏睡時間が長いほど周波数も遅いという結果から、自発脳活動から脳損傷による意識障害、睡眠障害、認知障害の回復の神経基盤の一部をとらえられる可能性がある。

2. 研究の目的

(1) 機能的MRIと脳波脳磁場同時記録を用いて、安静時脳活動から脳損傷の認知行動障害の神経基盤を明らかにする。

(2) 脳波脳磁場同時記録を用いて、音楽教育によって引き起こされる脳の可塑性を明らかにする。

(3) 統合失調症と自閉症スペクトラム障害の患者における安静時機能的結合からデフォルトモードネットワーク(DMN)の機能や病態の神経基盤を明らかにする。

2. 研究の方法

(1) 機能的MRIと脳波脳磁場同時記録を用いた健常者と脳損傷者、精神疾患患者の安静時機能的脳活動の解明

損傷脳、健常者の安静時脳活動を、脳波脳磁場同時記録、機能的MRIを用いて解明する。機能的MRIを用いて内側前頭前野や辺縁系など記憶と関連する部位の機能的結合を、脳波脳磁場同時記録を用いて記録、想起時に活動する周波数帯域を明らかにする。記憶・認知・情動は、神経心理学的検査から定量化し、安静時脳活動との関連を検討する。安静時活動と記憶の関係性が認められるのであれば、回復期の経過を追い、回復の指標となるのか検討する。

(2) 音楽教育の経験によって生じる脳の可塑性を明らかにする。

健常大学生8名(音楽経験が乏しい:以下非音楽家)と音大生7名(以下音楽家)の、安静時、音楽聴取時、疑似演奏時の脳波・脳磁場同時計測を行ない、音楽教育によって生じる脳の可塑性を明らかにする。

(3) 統合失調症と自閉症スペクトラム障害者の安静時脳活動の解明

機能的MRIを用いて統合失調症患者と自閉症スペクトラム障害の患者の安静時活動と精神症状との関連を明らかにする。

4. 研究成果

研究代表者 浦上裕子

1) 損傷脳における安静時活動

臨床では、内側側頭葉や前頭前野など特定の領域の損傷によって特徴的な記憶障害が生じる。尾状核出血後に記憶障害が生じた2例の機能的MRIの安静時活動を共同研究者が解析したが、記憶障害と関連する領域に特徴的な結果を得ることができなかった。損傷脳と健常者の機能的脳結合に差異があるのかを検証するために、10名の頭部外傷患者と、年齢を一致させた健常者の脳波脳磁場同時記録を用いた安静時活動14名の頭部外傷者と、年齢を一致させた健常者の機能的MRIを用いた安静時活動を、共同研究者が解析したが、有意な所見が得られなかった。

これらの結果からは、症例数を増やすことによって新たな結果や知見が期待できるものではないと判断した。損傷脳の神経基盤を明らかにするためには、仮設や研究方法・解析の方法など根本から見直し、別の角度から検討する必要がある。

2) 経験によって生じる脳の可塑性を明らかにする

【仮説】長年の音楽教育によって安静時活動と課題遂行時の脳活動に変化が生じるのではないかと、明らかにするために、健常大学生8名(音楽経験が乏しい:以下非音楽家)と音大生7名(以下音楽家)の、安静時、音楽聴取時、疑似演奏時の脳波・脳磁場同時計測を行った。

【結果】音楽家と非音楽家との差異は、活動(8-13Hz)と活動(50-120Hz)に認められた。音楽家では音楽聴取時に、左側頭部(聴覚野を含む)の活動が有意($p < 0.05$)に減少、疑似演奏時に左頭頂部の活動が、音楽聴取時には左側頭部の活動が有意に増強した。音楽家の音楽聴取時の側頭葉の活動の有意な低下は、情動を内的に向かわせ、知覚統合する過程が、記憶や情動を統合する側頭葉内で行われている可能性が示唆された。頭頂葉(楔前部を含む)はデフォルトモードネットワークの中継点でもあり、エピソード記憶の想起などと関連する領域

であり、音楽家の疑似演奏時の活動の増強は、音楽経験によって培われた可能性を考えた。研究期間内に論文にできなかったが、現在論文執筆中であり、投稿予定である。

研究分担者：桐野衛二

3) 統合失調症と自閉症スペクトラム障害者の安静時脳活動の解明

統合失調症患者における機能的脳結合を安静時機能的MRI(rs-fMRI)と脳波の同時計測を用いて検討した。特に統合失調症において異常が報告されているdefault mode network(DMN)内のnodeに着目して、関心領域(ROI)を設定した。

【結果】14名の統合失調症患者群および15名の健常対照群を対象とした。すべての対象者において、rs-fMRIの撮像と同時にMRI内使用可能な脳波計による脳波計測を行った。rs-fMRIデータはConn toolboxを用いて解析し、ROI間のFC(機能的結合)を評価した。また、standardized low-resolution electromagnetic tomography(sLORETA)を用いて、脳波の各周波数帯域における皮質間のlagged coherenceを算出し、脳波上の機能的結合を検討した。DMN内では、rs-fMRIおよび脳波いずれにおいても群間にFCの有意差は認めなかった。一方、rs-fMRIにおいて統合失調症患者群は対照群と比較して、右下側頭回後部と内側前頭前野の間のFCが有意に亢進していた。DMNの内と外の間の連絡において、患者群ではFCが亢進していることを示唆するものと考えられた。しかし、統合失調症におけるDMN内のFCの異常について結論づけるには、rs-fMRIと脳波の同時計測のさらなる知見の集積が必要である。

【結果】自閉症スペクトラム障害(ASD群)は健常群と比較して、補足運動野と側頭極間の機能的結合が有意に亢進、小脳と大脳の複数部位の間でASD群は、機能的結合が有意に亢進していた。右中前頭回-左側坐核でASD群の機能的結合が有意に減衰していた。補足運動野は前頭葉内側ネットワークの中核であり、感覚入力、統合、選択、模倣、発語、情動認知、行動の意識的制御にかかわっている。小脳は小脳視床皮質回路を介して皮質の社会脳と連絡している。側坐核は扁桃核・中脳辺縁系ドーパミン作動領域・視床内側背側核・前頭前野などの領域と関連している。ASDの病態と関連する脳部位の機能的結合の異常が示された。

研究分担者：鷺沢嘉一

音楽鑑賞時の脳波情報を用いて、情動との関連を検討し、音楽推薦を行うシステムを提案した。脳波を用いたニューロフィードバックの可能性を示唆するものである。

5. 主な発表論文等

- 1) Yuko Urakami. Music training is associated with magnetoencephalographic gamma- and alpha-band oscillation binding with attention and consciousness. *Activitas Nervosa Superior Rediviva*. 2019 in press 査読あり
- 2) Kirino E, Tanaka S, Fukuta M, Inami R, Arai H, Inoue R, Aoki S: Simultaneous rsfMRI and EEG Recordings of Functional Connectivity in Patients with Schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 71(4): 262-270, 2017. 査読あり
- 3) 糸賀弘樹, 鷺沢嘉一, “ニューラルネットワークを用いた自発脳活動解析による音楽ジャンルの推定,” 信学技報, IEICE-116, no. 476, pp.119-122, 2017. 査読あり
- 4) 桐野衛二 精神医学のフロンティア 機能的MRIと脳波の安静時同時計測による統合失調症患者の脳内機能的連絡の検討 精神神経学雑誌 12011.990~996. 2018 査読あり
- 5) 桐野衛二, 田中昌司, 福田麻由子, 稲見理絵, 井上令一, 新井平伊: 統合失調症におけるdefault mode networkのfMRIと脳波の同時計測を用いた検討. 日本薬物脳波学会雑誌 17(1):33-41, 2017 査読あり
- 6) 桐野衛二, 田中昌司, 福田麻由子, 稲見理絵, 新井平伊, 井上令一: 成人自閉症スペクトラム障害患者におけるfunctional connectivityのrs-fMRIを用いた検討. 日本薬物脳波学会雑誌 18(1): (印刷中) 査読あり

学会発表

- 1) Yuko Urakami. Music training is associated with magnetoencephalographic gamma- and alpha-band oscillation binding with attention and consciousness. 8th International Congress of Pathophysiology. 2018/9/5-8, Bratislava, Slovakia.
- 2) Hiroki Itoga, Yoshikazu Washizawa and Yuko Urakami. EEG based automatic music recommendation system using ranking deep artificial neural network. 8th International Congress of Pathophysiology. 2018/9/5-8, Bratislava, Slovakia.
- 3) 糸賀弘樹 鷺沢嘉一 脳波情報に基づく音楽推奨システム 電子情報通信学会信号処理研究会シンポジウム 2017.
- 4) Hiroki Itoga, Yoshikazu Washizawa and Yuko Urakami. Ranking deep neural network for automatic music recommendation system using EEG Proceedings of RISP International Workshop on Nonlinear Circuits, Communications and Signal Processing 2018 (NCSP2018)

〔雑誌論文〕(計 6 件)

〔学会発表〕(計 4 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

1) Yuko Urakami. Music training is associated with magnetoencephalographic gamma- and alpha-band oscillation binding with attention and consciousness. Pathophysiology 25.3.p192. 2018.

2) Hiroki Itoga, Yoshikazu Washizawa and Yuko Urakami. EEG based automatic music recommendation system using ranking deep artificial neural network. Pathophysiology 25.3.p207. 2018.

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：鷺沢 嘉一

ローマ字氏名：(WASHIZAWA, Yoshikazu)

所属研究機関名：電気通信大学

部局名：大学院情報理工学研究科

職名：准教授

研究者番号(8桁)：10419880

研究分担者氏名：桐野 衛二

ローマ字氏名：(KIRINO, Eiji)

所属研究機関名：順天堂大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号(8桁)：90276460

(2)研究協力者

研究協力者氏名：田中昌司

ローマ字氏名：(TANAKA, Shoji)

研究協力者：川村光毅

ローマ字氏名：(KAWAMURA, Koki)

研究協力者：アンジェイ・チホツキ

ローマ字氏名：(ANDRZJ, Cichocki)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。