

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：82404

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K13113

研究課題名(和文) 意識内容の表出が困難な患者の意識状態とその脳内機構の解析

研究課題名(英文) Neural basis for contents and levels of consciousness in patients with disorders of consciousness.

研究代表者

神作 憲司 (Kansaku, Kenji)

国立障害者リハビリテーションセンター(研究所)・研究所 脳機能系障害研究部・研究室長

研究者番号：60399318

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、これまで困難であった意識内容の表出が困難な患者の意識状態を評価し、その背景にある脳内機構を明らかとすることを目的とする。
意識内容に着目した研究では、意識障害の患者を対象としfMRI信号を計測解析することで、言語処理に関わる脳機能の段階的評価を行い、またブレイン-マシン・インターフェイス技術を用いることで、一部の無反応覚醒症候群患者の意志表出を可能とした。また覚醒度に着目した研究では、脳波信号から覚醒度を推定する手法を開発し、健常者を対象として、この開発した手法により導出された指標の変化率と、主観的な眠気の指標であるカロリンスカ眠気尺度の変化率との間に強い相関があることを見出した。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to evaluate contents and levels of consciousness in patients with disorders of consciousness, and further to elucidate neural mechanisms of these patients.
To evaluate contents of consciousness, we applied language tasks (passive listening of stories) and recorded fMRI signals from unresponsive wakefulness syndrome (UWS) patients. We found that a few of the patients activated the posterior language areas, suggesting that these patients may comprehend speech. We also used brain-machine interface technologies, and found a patient who successfully operated the system. Further, in order to evaluate arousal levels of consciousness, we investigated physiological markers of relative change of subjective sleepiness by EEG measures. We found a strong correlation between the change of score calculated by the proposed method and the change of Karolinska Sleepiness Scale that assess subjective sleepiness.

研究分野：神経生理学, システム神経科学

キーワード：コミュニケーション 意識内容

1. 背景

脳神経科学や神経画像法の進歩によりヒトの脳内機構に関する理解が深まってきたが、意識については未だ捉え難い側面も多い。

従来、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の完全閉じ込め状態等により外界とのコミュニケーションが完全に遮断された意識内容の表出が困難な患者の意識状態については、その評価が大変困難であった。しかし近年、遷延性意識障害にある重度の患者 (植物状態もしくは無反応覚醒症候群 (UWS)) から、課題に応じた機能的磁気共鳴画像 (fMRI) 信号の変化が得られることが報告された (Science, 2006)。さらに、研究代表者である神作らも、ブレイン・マシン・インターフェイス (BMI) 技術の研究開発を行い (Clin Neurophys, 2009, 2015; Neurosci Res, 2010; Front Neurol, 2012; Front Neurosci, 2013)、これらの技術を用いて ALS 患者等を対象とした臨床研究を進める中で (Clin Neurophys, 2011, 2014)、完全閉じ込め状態にある ALS 患者であっても、BMI 技術を駆使することにより Yes、No 等の単純な意図の表出が可能であることを示した (Soc Neurosci Abst, 2014, 2015)。Plum と Posner が 1980 年に意識の 2 つの構成要素は「覚醒」と「意識内容」と述べ、意識に対するこの捉え方が広く用いられているが、これらの研究は、BMI 技術を用いることで、意図の表出が困難な患者の意識内容の解析が可能となることを示唆する。

また近年、意識とは何かを神経画像手法のデータなどから再考する試みがなされており、神経細胞のネットワークの複雑さと情報統合能力から意識を説明しようとする試み等が注目されている (Science, 1998; BMC Neurosci, 2004)。この Tononi らのグループは、脳波で主に覚醒に着目した解析を行い、遷延性意識障害のうちいわゆる植物状態の患者と最小意識状態の患者とで、その覚醒度の違いが脳波信号に表現されているということを発見し報告した (Brain, 2011)。

しかしながらこれまで、意識の 2 つの構成要素である「意識内容」と「覚醒度」の双方に着目して重度障害者の意識状態とその背景にある脳内機構を客観的に解析しようとする試みはほとんどなされていない。

2. 目的

本研究では、これまで困難であった、ALS の完全閉じ込め状態等により意識内容の表出が困難な患者の意識状態の評価とその背景にある脳内機構を明らかとすることを目的とする。

近年脳神経科学、神経画像法、さらには BMI 技術の進歩等により、意識内容の表出が困難な患者の脳情報が抽出できるようになってきた。本研究では、特に最先端の BMI 技術等を駆使することで、これまで明らかでなかった意識内容の表出が困難な患者の意識状態

を、意識内容と覚醒度に着目して解析し、さらにその背景にある脳内機構を解析する。これにより、患者の意識状態に応じた適切なコミュニケーション補助が行える可能性があり、さらには意識とは何かという問いに対する手がかりが与えられる可能性がある。

3. 方法

3.1 遷延性意識障害者の意識内容の評価

3.1.1 遷延性意識障害者の言語理解に関連する脳領域の評価

遷延性意識障害にある重度の患者 (植物状態もしくは無反応覚醒症候群 (UWS)) を対象として、言語理解に関係する脳領域を可視化するために fMRI による計測を行った。

被験者は UWS 患者 3 名 (男性 1 名) とし、言語課題には、研究代表者の神作らが以前開発した手法 (Cereb Cortex, 2000) を改変して用いた。実験 1 では 20 秒ごとに読み上げ音声の提示と音声提示なしの条件を 4 回繰り返した。実験 2 では言語とは関係ない音に対する脳活動を除くために、20 秒ごとに読み上げ音声とその逆再生の音声を提示する条件を 4 回繰り返した (図 1)。

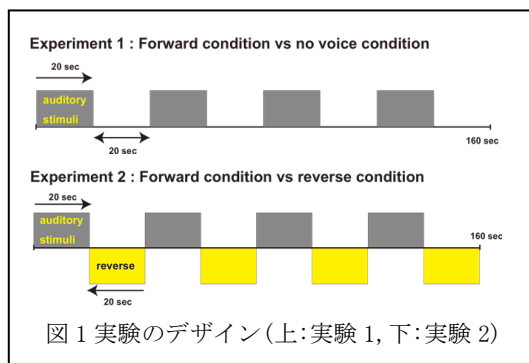


図 1 実験のデザイン(上:実験 1, 下:実験 2)

3.1.2 遷延性意識障害者による BMI の試用

UWS 患者における定常視覚誘発電位 (SSVEP) 方式の BMI システムの使用可能性について検討した。被験者は UWS 患者 4 名 (男性 1 名) で、口頭での指示に続いて、視覚刺激として提示された LED に注意を向ける、ないし無視をするように求められた。その際に後頭の電極 (Oz) から脳波の計測を行い、パワースペクトル密度 (PSD) を計算し、それにもとづいて本システムを用いた際の操作精度を評価した。

3.2 脳波による覚醒度の評価手法の開発

被験者は健常者 8 名 (男性 7 人、年齢 27-38 歳) とし、閉眼した状態で脳波を 5 分間記録し、この計測を 1 時間間隔で計 7 回行った。計測は当研究所開発の固体ゲル電極を用い後頭領域 (Oz) から行った。各脳波記録の前後に、KSS スコアを用いて主観的な眠気を自己評価し、記録の前後の KSS を平均した値を採用し脳波と対応させ評価した。

脳波信号の解析では、 δ 、 θ 、 α 、 β 、low- γ 、および high- γ のパワー値を算出し、こ

れを用いて $\alpha - \theta + \beta$ を計算し、さらにこれを全 band のパワー値の合計で割った値を今回の客観的指標とした (EEG sleepiness score: EEG-S スコア)。そして、主観的な眠気を表す KSS の値と、EEG-S スコアとの間で相関解析を行った。

4. 研究成果

4.1 遷延性意識障害者の意識内容の評価

4.1.1 遷延性意識障害者の言語理解に関連する脳領域の評価

実験1では、3人中2人の被験者において、一次聴覚野、上側頭回 (STG) に有意な活動が観察された。実験2では、1名の被験者では、後部言語野、すなわち左中側頭回 (MTG) および側頭頂皮質 (TPC) において有意な活動が観察された。この結果から両方の実験で活動が観察されなかった被験者はヒトの声を認識できておらず、実験1でのみ活性化を示した患者はヒトの声を認識し、両方の実験で活性化を示した患者は発話を理解していると考えられた。今回用いた言語課題が、遷延性意識障害者の言語理解のレベルを評価するのに有用であることが示唆される。

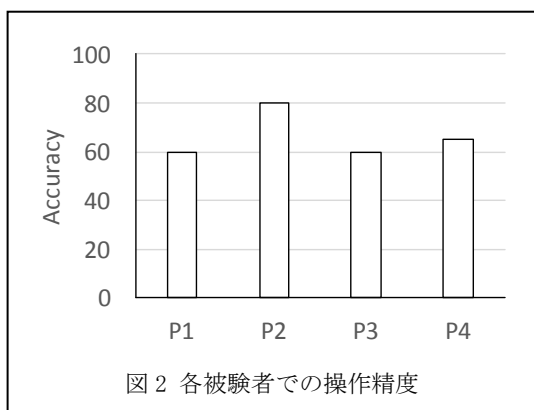


図2 各被験者での操作精度

4.1.2 遷延性意識障害者による BMI の試用

実験の結果、BMI 機器操作の平均精度は 66.3% であった。4 人の被験者のうち 3 人で平均精度が 70% 以下であったが、残り 1 名は高い精度 (80%) を達成した (図 2)。

このことから UWS 患者には SSVEP 方式の BMI システムを高い精度で動作させることができる患者が含まれること、本システムが患者からの反応を検出することが可能であることが示唆される。

4.2 脳波による覚醒度の評価手法の開発

全被験者の KSS スコアと EEG-S スコアとの間で相関が認められた ($r = 0.31$, $p = 0.012$)。さらに、KSS スコアの変化に対する EEG-S スコアの変化をプロットしたところ、これらの各スコアの変化値の間に、非常に強い相関が見出された ($r = 0.61$, $p = 0.00000040$)。

今回開発した手法を用いることで、覚醒度の変化を継続した脳波計測によって捉えられることが示唆された。こうした手法を用い

ることで、意識の表出が困難な患者においても、覚醒度が高い状態で BMI を使用するなどが可能となると考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

1. Utsumi, K., Takano, K., Okahara, Y., Komori, T., Onodera, O., Kansaku, K. Operation of a P300-based brain-computer interface in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Scientific Reports*, 8:1753, 2018. doi: 10.1038/s41598-018-20125-6
2. Onishi, A., Takano, K., Kawase, T., Ora, H., Kansaku, K. Affective stimuli for an auditory P300 brain-computer interface. *Frontiers in Neuroscience*, 11:522, 2017. doi: 10.3389/fnins.2017.00522
3. Okahara, Y., Takano, K., Komori, T., Nagao, M., Iwadate, Y., Kansaku, K. Operation of a P300-based brain-computer interface by patients with spinocerebellar ataxia. *Clinical Neurophysiology Practice*, 2:147-153, 2017. doi: 10.1016/j.cnp.2017.06.004
4. Kawase, T., Sakurada, T., Koike, Y., Kansaku, K. A hybrid BMI-based exoskeleton for paresis: EMG control for assisting arm movements. *Journal of Neural Engineering*, 14(1):016015, 2017. doi: 10.1088/1741-2552/aa525f
5. 神作憲司. ブレイン-マシン・インターフェイス技術によるコミュニケーション支援. *ノーマライゼーション-障害者の福祉*. 36(4): 16-19, 2016.
6. Ora, H., Wada, M., Salat, D., Kansaku, K. Arm crossing updates brain functional connectivity of the left posterior parietal cortex. *Scientific Reports*, 6:28105, 2016. doi: 10.1038/srep28105

[学会発表] (計 10 件)

1. Takano, K., Morita-Hayashi, N., Ora, H., Kansaku, K. Decoded neurofeedback training for steady-state visual evoked field. *Real-time functional imaging and neurofeedback conference 2017*. Nov-Dec 2017; Nara, Japan.
2. Utsumi, K., Okahara, Y., Takano, K., Komori, T., Onodera, O., Kansaku, K. P300-based brain-machine interface applied to patients with Duchenne

- muscular dystrophy. Real-time functional imaging and neurofeedback conference 2017. Nov-Dec 2017; Nara, Japan.
3. Morita-Hayashi, N., Takano, K., Ora, H., Kansaku, K. Decoded neurofeedback training for steady-state visual evoked field in patients with spinal cord injury. Real-time functional imaging and neurofeedback conference 2017. Nov-Dec 2017; Nara, Japan.
 4. 神作憲司. 神経難病へのブレイン-マシン・インターフェイス (BMI) の応用. 第 7 回神経難病リハビリテーション研究会. 2017 年 11 月; 大宮.
 5. 神作憲司. ブレイン-マシン・インタフェースによるコミュニケーションと運動の補助. 第 109 回 ロボット工学セミナー・臨床応用から理解するリハビリテーション・ロボティクス. 2017 年 10 月; 東京.
 6. 高野弘二、小松知章、神作憲司. BMI 型環境制御装置「B-assist」の開発とそのユーザビリティ評価. LIFE2017・オーガナイズドセッション「ブレインマシンインターフェイスによる機能支援」. 2017 年 9 月; 東京
 7. Utsumi, K., Takano, K., Onodera, O., Kansaku, K. EEG evaluation of relative change of subjective sleepiness. The 94th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. March 2017; Hamamatsu, Japan.
 8. 神作憲司. 脳波による BMI 技術: 社会への実装に向けて. 第 19 回日本ヒト脳機能マッピング学会・シンポジウム. 2017 年 3 月; 京都.
 9. Okahara, Y., Utsumi, K., Takano, K., Odaka, K., Uchino, Y., Kansaku, K. Speech comprehension in patients with persistent vegetative state: a neuroimaging approach. The 46th Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Nov 2016; San Diego, USA.
 10. 岡原陽二、宇津見宏太、高野弘二、内野福生、岩立康男、神作憲司. 無反応覚醒症候群における感覚性言語中枢の神経画像評価. 第 75 回 日本脳神経外科学会総会. 2016 年 9 月/10 月; 福岡

なし

[産業財産権]

なし

[その他]

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

神作 憲司 (Kansaku Kenji) 国立障害者リハビリテーションセンター・研究所 脳機能系障害研究部・脳神経科学研究室長

研究者番号: 60399318

(2) 研究分担者

高野 弘二 (Takano Kouji) 国立障害者リハビリテーションセンター・研究所 脳機能系障害研究部・脳神経科学研究室・研究員

研究者番号: 00510588

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

岡原 陽二 (Okahara Yoji) 国立障害者リハビリテーションセンター・研究所 脳機能系障害研究部・外来研究員

宇津見 宏太 (Utsumi Kota) 国立障害者リハビリテーションセンター・研究所 脳機能系障害研究部・外来研究員

川瀬 利弘 (Kawase Toshihiro) 国立障害者リハビリテーションセンター・研究所 脳機能系障害研究部・外来研究員