

平成 21 年 5 月 1 日現在

研究種目：基盤研究 (B)
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18300184
 研究課題名 (和文) 神経カラム電気刺激による視覚再建のための多角的アプローチ
 研究課題名 (英文) Multidisciplinary approach for visual restoration by electrical cortical stimulation

研究代表者
 吉峰 俊樹 (YOSHIMINE TOSHIKI)
 大阪大学・医学系研究科・教授
 研究者番号：00201046

研究成果の概要：

ラット視覚野に微小多極電極を刺入し、スパイク・局所集合電位解析を行い、神経ネットワークとその伝搬様式を明らかにした。

ヒト視覚野を経頭蓋磁気刺激(TMS)する時の脳内誘導電流をシミュレーションして、比較的限局した領域を刺激できることを明らかにした。ついでナビゲーションガイド下高頻度磁気刺激により誘発される人工視覚を定量的に解析し、TMSによる視覚機能評価法を開発した。

ヒト脳磁図、硬膜下電極にて視覚刺激に対する脳律動変化を計測解析し、脳律動にもとづいた視覚機能評価法を開発した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	9,000,000	2,700,000	11,700,000
2007年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2008年度	2,700,000	810,000	3,510,000
年度			
年度			
総計	15,200,000	4,560,000	19,760,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：視覚再建、皮質電気刺激、脳皮質インプラント、経頭蓋磁気刺激、脳磁図、硬膜下電極、脳律動変化

1. 研究開始当初の背景

1960年代後半に後天的盲目者の視覚野を電気刺激すると閃光点が誘発されることが報告され、視覚野電気刺激による視覚再建の研究が注目を浴びた。以来30年以上にわたり研究が続けられてきた。その後、コンピューターパワーの飛躍的向上に伴い、視覚喪失者においてCCDカメラの信号をコンピュータ処理し、脳表グリッド電極から1次視覚野を刺激し外界を認識できた成功例が報告され、

大きな反響を呼んだ。しかし、現在に至るまで、実用化はされておらず、至適な刺激部位、刺激周波数、刺激強度などまだ確立されていないことが多い。

2. 研究の目的

動物実験では脳内植え込み電極を用いて視覚野神経カラム電気刺激と通常の網膜光刺激とで賦活される視覚野神経活動の共通点・相違点を明らかにし、網膜光刺激に近い

視覚野神経カラム刺激方法を検索することにより、より自然な人工視覚実現のための刺激条件を確立することを目指す。

動物実験では実際に知覚される視覚の性状はわからないため、経頭蓋磁気刺激装置を用いてヒトで視覚野刺激を行い、得られる誘発視覚についてその性状・位置・時間等を定量的に計測・解析する。さらに脳磁図を用いて高い空間分解能をもった視覚野機能の評価法を確立する。

この動物・ヒトの両アプローチの結果に対して生理学的検討を加え、神経カラム刺激による視覚機能再建のメカニズムを追求し、より自然な人工視覚の再建方法を開発する。

3. 研究の方法

(1) 動物実験による視覚野のスパイク・局所集合電位解析

ラットの視覚野に微少多極電極を刺入し(図1)、スパイク活動と局所集合電位(LFP)をマルチチャンネル神経信号収集システムにて計測した(図2)。スパイク活動はJoint PSTH解析(図3)を用いて機能的ネットワークを調べた。またLFPの時空間分布を解析して神経活動の伝搬様式を調べた。以上を、外部からの光刺激と視覚野皮質への電気刺激で比較した。

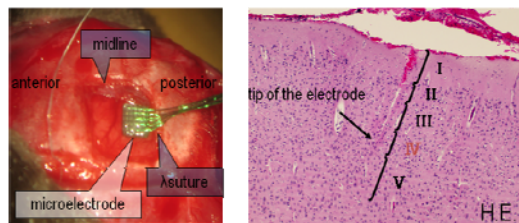


図1 ラット視覚野への微少多極電極刺入
左：微少多極電極刺入の術野、右：視覚野第4層への刺入の確認

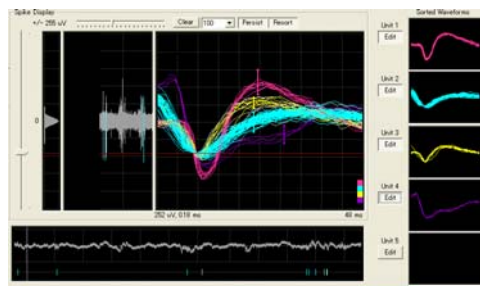


図2 マルチチャンネル神経信号収集システムによるスパイク活動とLFPの計測

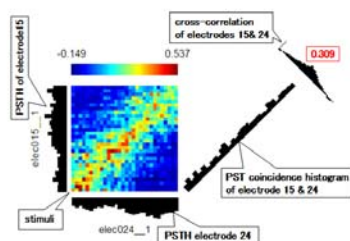


図3 Joint PSTH解析

(2) ヒト視覚野への高頻度TMSによる誘発視覚の定量解析

ヒト視覚野へのTMS時の脳内誘導電流を有限要素法を用いてシミュレーションを行い、刺激範囲の限局性を調べた。次いで健常者・視覚障害患者を対象として、ナビゲーションガイド下にヒト視覚野を高頻度TMSを行い、誘発される人工視覚を定量的に解析した。結果をもとに人工視覚治療前後の非侵襲的検査としての可能性を検討した。

(3) 脳磁図・硬膜下電極による光刺激に対する脳律動変化の解析

脳磁図・硬膜下電極を用いて、光刺激に対するヒト視覚野の脳律動変化を計測し、開口合成法や時間周波数解析により調べた。結果をもとに人工視覚治療前後の非侵襲的検査としての可能性を検討した。

4. 研究成果

(1) 動物実験による視覚野のスパイク・局所集合電位解析 (論文⑨)

微少多極電極とマルチチャンネル神経信号収集システムを用いた計測では、刺入電極の約30%という高い収率でスパイク活動を計測できた。

まず外部からの光刺激に対して神経活動計測おこなった。LFPの時空間解析では神経活動の伝搬様式をmsオーダーでとらえることができた。Joint PSTH解析から推定される機能的ネットワークは数学的にはスモールワールドネットワークに相当すると考えられた(図4)。これは本ネットワークモデルの妥当性を実証し、今後の人工視覚研究の発展にもつながる重要な成果と言える。

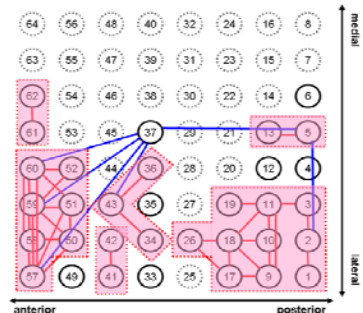


図4 Joint PSTH解析を用いた機能的ネットワーク

ついで外側膝状体や視覚野への電気刺激に対する誘発反応を、スパイク活動とLFPに関して計測した。誘発されるスパイク活動の空間分布と機能的ネットワークは光刺激の場合と類似していた(図5)。またLFPの空間分布や伝搬様式も光刺激の場合と類似していた(図6)。以上の結果から外側膝状体や視覚野への電気刺激により人工視覚が誘発できる可能性が示唆された。また本法を用いて今後至適刺激条件等を明らかにできると考えられた。このような解析手法はまだ世

界的にもあまり用いられておらず、本研究成果はその意味で皮質電気刺激による機能再建研究にとって非常に重要な成果と言える。

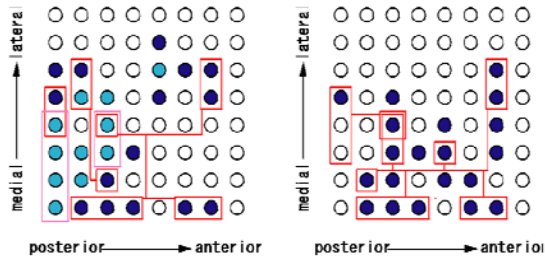


図 5 Joint PSTH を用いた機能的ネットワークの比較 左：光刺激、右：皮質電気刺激

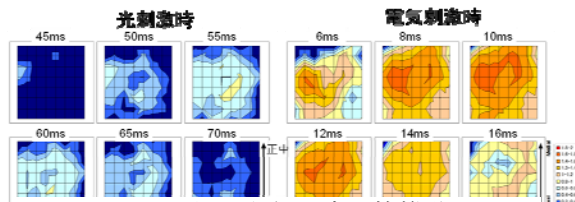


図 6 LFP の空間分布の時間的推移 左：光刺激時、右：外側膝状体電気刺激

(2) ヒト視覚野への高頻度 TMS による誘発視覚の定量解析

ヒト視覚野 TMS 時の脳内誘導電流シミュレーションでは、TMS にて誘導される脳内電流は広範囲に分布するが、刺激強度を調節すれば、一定値以上の誘導電流は比較的限局した空間分布を示すことが明らかになった (論文⑬) (図 7)。これにより刺激強度を適切に設定すれば、視覚野を限局して刺激できることが明らかになった。従来、TMS 刺激は広範囲に渡るため、賦活領域を限局することが困難との考えが支配的であったため、本成果はこの既存概念を打破する画期的成果と言える。

以上のシミュレーション結果をふまえて厳密に刺激強度を設定し、ナビゲーションガイド下に正確にヒト視覚野に対して高頻度 TMS を行い、誘発される人工視覚を定量的に解析した。その結果、健常者では刺激部位と誘発視覚の関係は機能解剖に合致し (図 8)、高頻度刺激でより高率に、有色の、複雑な形状をした誘発視覚が得られた (図 9)。視覚障害患者では残存する皮質機能部位に一致して誘発視覚が得られた (図 10)。しかし、患者毎に誘発される視覚の性状は異なっており、今後さらに多くの症例を調べる必要がある (学会②③、論文投稿準備中)。

高頻度 TMS は非侵襲的に安定して誘発視覚を得ることができるため、人工視覚治療前後の非侵襲的機能評価のみならず、新しい大脳視覚機能検査法として有用と考えられた。

また本成果にもとづき高頻度 TMS による人工視覚装置の国内特許を出願、公開された (財産権②)。

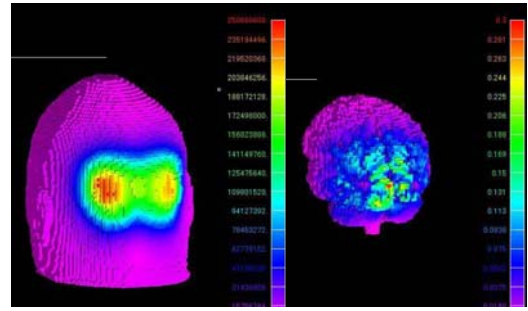


図 7 ヒト視覚野 TMS 時の脳内誘導電流シミュレーション 左：磁場分布、右：脳内誘導電流分布

刺激部位と誘発視覚の出現部位 (健常被験者 11 名の累計)

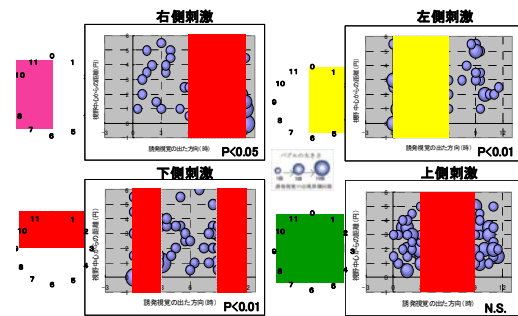


図 8 刺激部位と誘発視覚の出現部位との関係

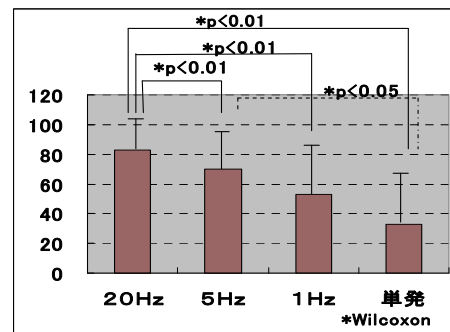


図 9 刺激頻度と誘発視覚の出現率の関係

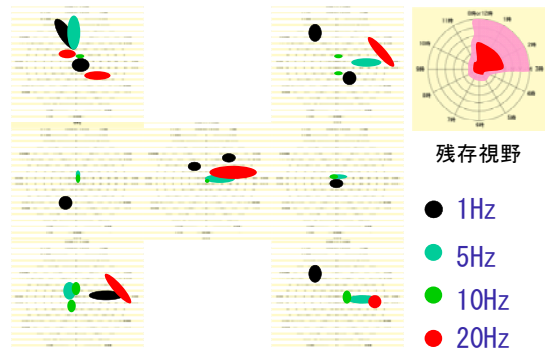


図 10 脳梗塞患者の誘発視覚

(3) 脳磁図・硬膜下電極による光刺激に対する脳律動変化の解析 (論文⑬、学会②④⑧)

現在困難とされている 1/4 視野レベルでの非侵襲的視覚機能評価法を確立するため、健常者に対して 1/4 視野 Pattern reversal 刺激時の脳磁図計測を行い、開口合成法にて標準脳上でグループ解析した。その結果、下/4 視野刺激では安定して視覚野反応を検出できたが、上 1/4 視野刺激では安定した反応を検出することが困難であった (図 11)。1/4 視野レベルの視覚機能評価は現有機器では困難であると考えられる一方で、上側視野障害はほとんど自覚症状がないことを考慮すると、ヒトでは上側視野に対する視覚処理は下側視野に比較して貧弱で、重要性も低いことが示唆された。

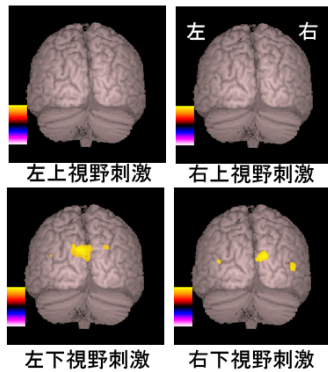


図 11 健常者に対する 1/4 視野刺激の開口合成脳磁図グループ解析の結果

視覚路近傍病変を有する患者に対して広視野角での Pattern reversal 刺激を行い、開口合成脳磁図にて脳律動変化を調べた。その結果、視覚刺激により γ 帯域の同期反応を後頭葉視覚野に認め、その局在は機能解剖学的に視野障害に合致し、さらに視野障害例では γ 律動が低下していた (図 12)。新しい視覚機能検査法としての有用性が実証された。現在、病変・治療が視覚路に関連する脳外科術前患者に対して術前視覚機能評価法として臨床での利用を開始している。

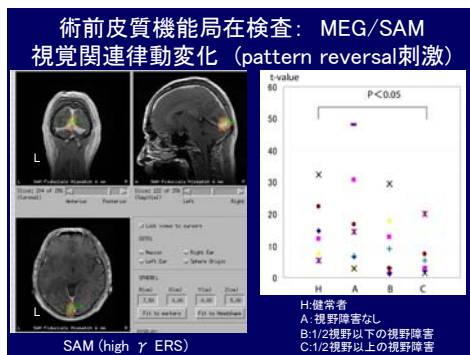


図 12 視覚路近傍病変を有する患者での開口合成脳磁図解析

また術中に硬膜下電極を後頭葉に留置し、視覚刺激に対する γ 帯域の同期反応を計測した。その結果、鳥距溝周囲の後頭極に明瞭な γ 帯域律動を認め、術中視覚機能評価とし

て有用であることが実証された (図 13)。

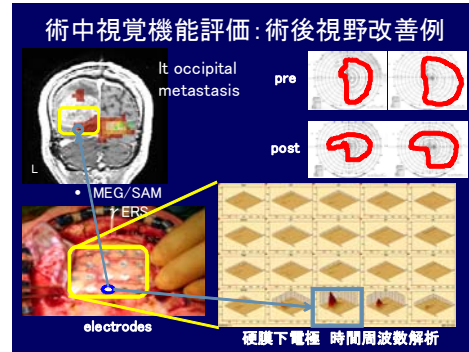


図 13 硬膜下電極を用いた脳律動計測による術中視覚機能評価

これらの成果を臨床応用するため、視覚野 γ 帯域律動変化を指標とした視覚機能温存手術のための術中マルチディスプレイモニタリングシステムを開発した。

またさらに精密な評価を可能にするため、高密度硬膜下電極を考案し、国内特許を申請し (財産権①)、公開された。さらに現在米国特許出願中である (財産権③)。

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 18 件)

- ① Ryouhei Ishii, Leonides Canuet, Anthony Herdman, Atsuko Gunji, Masao Iwase, Hidetoshi Takahashi, Takayuki Nakahachi, Masayuki Hirata, Stephen E. Robinson, Christo Pantev, Masatoshi Takeda, Cortical oscillatory power changes during auditory oddball task revealed by spatially filtered magnetoencephalography. *Clinical Neurophysiology*, 120(3) 497-504, 2009 査読有
- ② Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Kato A, Shibuya D, Kamitani Y, Yoshimine T. Neural decoding using gyral and intrasulcal electrocorticograms. *Neuroimage*. 45(4):1099-106. 2009 査読有
- ③ 魚川江津子, 平田雅之、木曾加奈子、依藤史郎。SAM/BESAを併用した暗算時の脳内局所律動変化の解析 —そろばん熟練者と非熟練者の比較—, *臨床脳波*, 50:291-296 2008 査読無
- ④ 柳澤琢史, 平田雅之、齋藤洋一、福間良平、後藤哲、貴島晴彦、押野悟、細見晃一、神谷之康、吉峰俊樹。皮質脳波を用いた脳・コンピュータ連結 機能的脳神経外科 47 :130-133 2008 査読有
- ⑤ Goto T, Saitoh Y, Hashimoto N, Hirata M, Kishima H, Oshino S, Tani N, Hosomi K, Kakigi R, Yoshimine T. Diffusion tensor fiber tracking in patients with central post-stroke pain; correlation with efficacy of repetitive tran

- scranial magnetic stimulation. Pain. 140(3):509-518, 2008 査読有
- ⑥ Oshino S, Kato A, Hirata M, Kishima H, Saitoh Y, Fujinaka T, Yoshimine T. Ipsilateral motor-related Hyper-activity in patients with cerebral occlusive vascular disease. Stroke, 39(10):2769-2775, 2008 査読有
- ⑦ Hosomi K, Saitoh Y, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Shimokawa T, Yoshimine T. Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain. Clin Neurophysiol. 119(5):993-1001. 2008 査読有
- ⑧ 吉峰俊樹, 岩月幸一, 平田雅之, 貴島晴彦, 加藤天美, 種子田護 ヒト脳の可塑性と再生・再建, 脳 21 11:130-142, 2008 査読無
- ⑨ 平田雅之, 頭蓋内電極を用いたブレインマシンインターフェースの現状, 計測と制御 47:537-540 2008 査読有
- ⑩ Araki T, Hirata M, Tani N, Sawai H, Miyoshi T, Yoshimine T, Yorifuji S. Spatio-temporal analysis of light-evoked responses of rat visual cortical neurons by using a 64-microelectrode array. Clinical Neurophysiology 119:e87 2008 査読有
- ⑪ 平田雅之, 柳澤琢史, 齋藤洋一, 後藤哲, 加藤天美, 横井浩史, 神谷之康, 吉峰俊樹 ブレイン・マシン・インターフェースの臨床応用:皮質脳波を用いた運動機能再建, 脳 21 11(2):15-20, 2008 査読無
- ⑫ 柳澤琢史, 齋藤洋一, 平田雅之, 山下宙人, 神谷之康, 押野悟, 貴島晴彦, 谷直樹, 細見晃一, 後藤哲, 佐藤雅昭, 柿木隆介, 吉峰俊樹, 幻肢痛に対する大脳皮質刺激療法のメカニズム解析, Pain Research, 23:27-34, 2007 査読有
- ⑬ 平田雅之, 柳澤琢史, 後藤哲, 澁谷大輔, 加藤天美, 齋藤洋一, 神谷之康, 吉峰俊樹, 局所脳律動変化にもとづいた脳機能マッピングと脳機能再建への応用, 機能的脳神経外科, 46:129-134, 2007 査読無
- ⑭ 平田雅之, 柳澤琢史, 澁谷大輔, 齋藤洋一, 加藤天美, 神谷之康, 吉峰俊樹, 皮質脳波を用いたbrain mappingとneural decoding, 信学技報 52:105-108, 2007 査読無
- ⑮ Hirata M, Koreeda S, Sakihara K, Kato A, Yoshimine T, Yorifuji S. Effects of the emotional connotations in words on the frontal areas--a spatially filtered MEG study. Neuroimage 35(1):420-429, 2007 査読有
- ⑯ Oshino S, Kato A, Wakayama A, Taniguchi M, Hirata M, Yoshimine T. Magnetoencephalographic analysis of cortical oscillatory activity in patients with brain tumors: Synthetic aperture magnetometry (SAM) functional imaging of delta band activity. Neuroimage. Feb 1;34(3):957-64, 2007 査読有
- ⑰ Sakihara K, Hirata M, Nakagawa S, Fujiwara N, Sekino M, Ueno S, Ihara A, Yorifuji S. Late response evoked by cerebellar stimuli: effect of optokinetic stimulation. Neuroreport. Jun 11;18(9):891-4, 2007 査読有
- ⑱ Sekino M, Hirata M, Sakihara K, Yorifuji S, Ueno S. Intensity and Localization of Eddy Currents in Transcranial Magnetic Stimulation to the Cerebellum IEEE Trans Magn 42(10):3575-77 2006 査読有
- [学会発表] (計 18 件)
- ① Hirata M, Neural processing of mental calculation: comparison between abacus experts and nonexperts, the Society for Neuroscience's 38th annual meeting, 2008年11月19日
- ② 平田雅之, 脳磁図、皮質電位、ファイバートラッキング、経頭蓋磁気刺激を用いた術前術中視覚機能評価, 第38回日本臨床神経生理学学会・学術大会, 2008年11月14日、神戸
- ③ 平田雅之, ブレインマシンインターフェースを用いた運動機能再建, 平成20年度情報処理学会関西支部支部大会, 2008年10月24日、京都
- ④ 平田雅之, てんかん外科のための皮質電気刺激と皮質脳波律動変化を併用した脳機能マッピング, 第42回日本てんかん学会2008年10月19日、東京
- ⑤ 平田雅之, 皮質脳波を用いたBrain machine interfaceによるリアルタイムロボット制御:現状と今後の展望, 日本脳神経外科学会第67回学術総会, 2008年10月1日、東京
- ⑥ 平田雅之, 脳表脳波計測に基づく運動制御の実時間復号化, 第23回生体・理工学シンポジウム2009年9月28日、名古屋
- ⑦ Hirata M, Real time decoding of motor control using electrocorticograms Satellite symposium of biomag2008 2008年8月25日、札幌
- ⑧ 平田雅之, 脳磁図、皮質電位、ファイバートラッキング、経頭蓋磁気刺激を用いた術前術中視覚機能評価, 第8回日本脳神経外科術中画像研究会2008年7月26日、名古屋
- ⑨ 平田雅之, Neural processing of mental calculation: comparison between abacus experts and non-experts 第31回日本神経科学大会, 2008年7月10日、東京
- ⑩ 平田雅之, 臨床神経生理学分野における医工連携の重要性, 第23回日本生体磁気学会 2008年6月13日、東京
- ⑪ 荒木俊彦, 皮質刺入型多点電極アレイを用いた光刺激に対するラット視覚野の反応, 第37回日本臨床神経生理学学会学術大会2007年11月22日宇都宮
- ⑫ 甲津彩子, Pattern Reversal 刺激に

伴う視覚野の脳律動変化、第37回日本臨床神経生理学学会学術大会 2007年11月22日、宇都宮

- ⑬ 平田雅之、ナビゲーション誘導下反復的経頭蓋刺激による誘発視覚の定量的解析、第37回日本臨床神経生理学学会学術大会 2007年11月21日、宇都宮
- ⑭ 平田雅之、皮質脳波を用いたbrain mappingとneural decoding、ニューロコンピューティング研究会 2007年10月19日、仙台
- ⑮ Hirata M、Functional brain mapping using electrocorticographic oscillatory changes, 2nd Congress of the International Society of Reconstructive Neurosurgery and 5th Scientific Meeting of the Neuro-rehabilitation and Reconstructive Neurosurgery Committee of the World Federation of Neurosurgical Societies, Sept 13-16, 2007 Taipei
- ⑯ 谷直樹、病変を持つ症例に対する pattern reversal 刺激を用いた視覚関連局所脳律動変化の解析、第22回日本生体磁気学会大会 2007年6月21日、岡崎
- ⑰ 平田雅之、ナビゲーション誘導下反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)による誘発視覚の定量的解析、第22回日本生体磁気学会大会、2007年6月22日、岡崎
- ⑱ Hirata M、Functional brain mapping and restoration using event-related oscillatory changes. 6th Congress of the Asian Society for Stereotactic, Functional and Computer Assisted Neurosurgery May 24, 2007 Mt. Fuji

〔図書〕(計1件)

- ① Kato A, Oshino S, Hirata M, Kishima H, Yanagisawa T, Taniguchi M, Hosomi K, Goto T, Yoshimine T, Okinaga T, Shimono K, Imai K. Motor control and epilepsy-Functional restoration after surgical treatment for intractable epilepsy- Proceedings of JEPICC2007 pp139-149

〔産業財産権〕

- 出願状況(計3件)
- ① 名称: 頭蓋内電極構造体およびその製造方法
発明者: 平田雅之、吉峰俊樹、齋藤洋一、柳澤琢史、後藤哲
権利者: 大阪大学
種類: 特許権
番号: 特願2007-216461
出願年月日: 2007年8月22日
特許出願公開番号: 特開2009-45368
公開日: 2009年3月5日
国内外の別: 国内
- ② 名称: 磁気刺激パターン生成装置、磁気刺激装置、その制御プログラムおよび該制御プログラムを記録したコンピュータ読

み取り可能な記録媒体、磁気刺激生成システムならびに制御方法

発明者: 平田雅之、加藤天美、田野保雄、不二門尚、吉峰俊樹

権利者: 大阪大学
種類: 特許権
番号: 特2006-341894
出願年月日: 2006年12月19日
特許出願公開番号: 特開2008-149028
公開日: 2008年7月3日
国内外の別: 国内

③ 名称: INTRACRANIAL ELECTRODE AND METHOD FOR PRODUCING SAME

発明者: Hirata M, Yoshimine T, Saitoh Y, Yanagisawa T, Goto T, Watanabe Y, Saito T

権利者: 大阪大学
種類: 特許権
番号: 12/378,695
出願年月日: 2009年2月19日
国内外の別: 米国

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉峰 俊樹 (YOSHIMINE TOSHIKI)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号: 00201046

(2) 研究分担者

平田 雅之 (HIRATA MASAYUKI)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号: 30372626
依藤 史郎 (YORIFUJI SHIRO)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号: 80191675
関野 正樹 (SEKINO MASAKI)
東京大学・新領域創成科学研究科・助教
研究者番号: 20401036

(3) 連携研究者

田野 保雄 (TANO YASUO)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号: 80093433
不二門 尚 (HUJIKADO HISASHI)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号: 50243233
齋藤 洋一 (SAITOH YOUICHI)
大阪大学・医学系研究科・准教授
研究者番号: 20252661
貴島 晴彦 (KISHIMA HARUHIKO)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号: 10332743
八木 哲也 (YAGI TETSUYA)
大阪大学・工学系研究科・教授
研究者番号: 50183976
三好 智満 (MIYOSHI TOMOMITSU)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号: 70314309
加藤 天美 (KATO AMAMI)
近畿大学・医学部・教授
研究者番号: 00233776