

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 9 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：平成 21 年度 ～ 平成 23 年度

課題番号：21390406

研究課題名（和文） 皮質電位時間-周波数相関解析による脳機能ネットワーク解明と出力デバイスとの融合

研究課題名（英文） Elucidation brain functional network of by temporal and spatial correlation analysis of ECoG and application for brain-machine interface

研究代表者 鎌田恭輔（ KYOUSUKE KAMADA ）

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：80372374

研究成果の概要（和文）：異なる視覚刺激を提示しながら広範に脳表を覆った頭蓋内電極より ElectroCorticogram (ECoG) を計測した。ECoG の加算平均、時間-周波数解析により、側頭葉底部では視覚刺激が単純であればあるほど後頭極側に γ 帯域成分が集積する傾向があった。顔刺激では右優位であり、かつ両側側頭葉底部の前外側に γ 帯域成分の増加が広がっていた。物品名称・記憶課題関連 ECoG の加算平均では、記憶課題の時に 600msec ほどの潜時に陽性-陰性波を認めた。時間-周波数解析では、記憶課題時に内側側頭葉に刺激提示後 500-600msec に 80-120Hz の γ 帯域成分が有意に上昇していた。この γ 帯域成分の上昇のある内側側頭葉に手術を行った 4 例全例で記憶力障害が出現した。記憶課題により誘発された内側側頭葉の γ 帯域成分は記憶機能と密接に関連しているものと考えられた。電極位置の標準化により文字認知では左紡錘状回-海馬傍回に、顔認知では右紡錘状回から下側頭回に γ 帯域成分が出現していた。本研究で示したように誘発 ECoG 計測を解析することにより、今後てんかん術前評価目的の新たなマッピング法として期待できるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：For careful interpretation of spatial and temporal changes of electrocorticogram (ECoG) with semantic tasks, we developed a software to visualize semantic-ECoG dynamics on individual brain. Twenty patients underwent implantation of subdural electrodes (more than 80 channels) bilaterally for diagnostic purpose of intractable epilepsy. Semantic-ECoG was recorded with word, figure and face recognition and memory tasks. The ECoG raw data was processed by averaging and time-frequency analysis and the functional profiles were projected on individual brain surface. Acquired ECoG was classified by Support Vector Machine and Sparse Logistic Regression to decode brain signals. Because of variations of electrode locations, we normalized the ECoG electrodes using SPM8. The basal temporal-occipital cortex was activated within 250 msec after visual object presentations. Face stimulation evoked significantly higher ECoG amplitudes than other stimuli. The hippocampus was dominantly activated than other brain areas by the memory task. Prediction rate of ECoG-classification reached 90%, which was sufficient for clinical use. Semantic-ECoG is a powerful technique to detect and decode the human brain functions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 21 年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
平成 22 年度	3,200,000	960,000	4,160,000
平成 23 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	9,500,000	2,850,000	12,350,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：機能脳神経外科学・脳機能画像

1. 研究開始当初の背景

ヒト高次脳機能は、複数箇所脳皮質領域が白質組織（軸索）による回路で形成され、各部位が独立、また関連した活動で成されている。特に言語・記憶機能はヒトにとって極めて重要な機能であり、これらの脳機能局在、ネットワーク解明は臨床医学のみならず、神経科学でも注目されている。近年は機能MRI(fMRI)、脳磁図(MEG)および近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)などの非侵襲的脳機能画像法により、ヒト言語機能を捉える試みがある。一方、脳神経外科では機能温存を考慮した脳病変摘出のためには、覚醒下手術やてんかん、腫瘍摘出術前に硬膜下電極留置を行う機会が増えている。臨床では電気刺激による脳機能マッピングが一般的であるが、現在のところ非侵襲的脳機能画像法の局在結果との検討はほとんどなされていない。

2. 研究の目的

言語・記憶関連脳皮質領域局在のための複数の言語・記憶関連課題を作製して認知fMRI,MEGを確立する。言語関連局在結果を覚醒下手術、硬膜下電極による皮質電気刺激で検証する。同様の課題で誘発されたECoGを解析して振幅、周波数、位相、潜時の検討と電極間の相互解析による皮質間脳機能ダイナミクスを捉える。特に海馬近傍部ECoGは現状では他の検査機器では計測が困難なため、記憶機能評価への応用を目指す。関連のある皮質間を結ぶ白質路をtractographyを用いて白質マッピングを行い、脳機能ネットワークを解明する。最終的にECoG解析によりヒト認知パターンを判読し、刺激入力と脳内情報の出力系であるBrain-computer interface (BCI)への融合を目標とする

3. 研究の方法

本研究は多くの脳機能検出機器を使用し、かつ硬膜下電極留置した患者の電気刺激マッピング、ECoG計測を行うため2年間の症例蓄積と綿密なデータ解析が必要であった。脳磁図、機能MRIの計測、脳神経外科手術、ECoG計測と脳皮質・白質電気刺激による脳機能マッピング、およびBrain Computer interface(BCI)装置設定と患者と機会トレーニングを行った。ECoG計測：ECoG計測は1, 単語想起、2, 具象語/抽象語クラス分け、3, 物品名称、4, 表情認知、5, 記憶課題に加え、odd ball課題(P300)を行う。サンプリング周波数 1kHz で海馬を含む脳全体の

ECoGを計測し、100回ほどの刺激提示をした。ECoGは加算平均処理と時間-周波数解析を行い、電位変化・各脳部位における周波数ダイナミクスを表示した。これはPermutation testなどの統計処理を用いて有意な信号のみ抽出した。

取得した40症例のECoG計測症例の課題遂行時のECoGパターンをsimlink上で動作するBCI2000によるγ帯域変化等のパターン化を試みた。

さらに課題別のECoGの活動状態を自動判別を行うためにSupport vector machine (SVM), Sparse logistic regression(SLR)等のソフトウェアを応用した。これらのデータをMatlab上での処理が可能になるように変換プログラムを作成した。最終的に顔、文字、無意味図形に関する反応の違い、関連するECoGのチャンネルの判別の自動化を目指した。

4. 研究成果

視覚提示刺激に対する60-120Hzのγ帯域成分の経時的(150, 175, 300msec)、空間的な広がり可視化した。比較的単純な縞模様刺激では150-300msecの間後頭極に活動が局限していた。一方、顔刺激では150msecから両側側頭葉底部均等に活動、300msecになると縞模様刺激に比して右優位、かつ後頭極から前・外側の活動が強くなった。単語読みでは後頭極150msecにやや縞模様刺激より強いγ帯域成分の上昇を認め、最終的に300secでは優位半球(左)の活動が続いた。意味を有していないアラビア語刺激でははじめは単語刺激と同様の反応を認めたが、両側側頭葉底部の活動が続いた。しかし、その活動範囲は顔認知領域に比して内側・後方であった。すべての症例で縞模様刺激では150-300msecの間後頭極にのみ活動を認め、顔刺激では300msecほどから側頭葉底面外側にγ帯域成分が広がるのが特徴的であった。一方、単語読み課題では後頭極から側頭葉内側部に活動を認め、外側に広がる顔認知反応と活動パターンが明らかに異なっていた。

物品呼称課題と③記憶課題：左内側側頭葉にγナイフによるRadiosurgeryでRadiation necrosisを生じていたが、記憶力障害は認めない例を経験した。この患者の左側頭葉内側部では電氣的活動はほとんど認められなかった。Radiation necrosisのある左側からは電位変化はほとんど無かったが、右内側側頭葉では潜時600msec付近より陰性-陽性波が広範に出現していた。ほぼ類似した

視覚刺激にもかかわらず、物品名称課題ではほとんど誘発されないが、記憶課題による明らかに電位変化が顕在化した。記憶課題では潜時 500msec を中心として 80-120Hz の高周波帯域成分の有意な増加を認めていた。

γ 帯域成分が強く現れている側頭葉のてんかん外科手術を行った4例では、術後記銘力検査上有意に記憶機能低下を認めた。一方 γ 帯域成分集積の弱い側に外科手術例を行った4例では記憶機能は保たれた。内側側頭葉領域の γ 帯域成分の解析は記憶機能の側方性局在を示すものと期待できる。

ECoG クラス分け学習：異なる3種類の視覚刺激(chance rate: 33.3%)のをクラス分解解析を行った。予測正答率は Support Vector Machine では 91.1-97.7%、Sparse Logistic Regression は 80.2-89.3%であった。それぞれの計算時間は約2秒であった。

頭蓋内電極を用いた脳機能マッピングは現在のところ脳皮質電気刺激法が Gold-standard である。しかし、この電気刺激法では刺激強度、時間の制限、けいれん発作誘発のリスクを伴うため、できる限り刺激頻度を減らし、検査時間を短時間にするのが最も患者の負担軽減につながる。本研究では異なる視覚刺激を提示しながら広範に脳表を覆った頭蓋内電極より ECoG を計測した。さらに ECoG の加算平均、時間-周波数解析結果を患者毎脳表に投射するソフトウェアを作成した。側頭葉底部では視覚刺激が単純であればあるほど、後頭極側に γ 帯域成分が局在する傾向があった。一方複雑な刺激になると反応する領域が広がっていた。顔刺激では右優位であり、かつ両側側頭葉底部の前外側に活動が強くなっていた。物品名称・記憶課題関連 ECoG の加算平均では、記憶課題時に 600msec ほどの潜時に陽性-陰性波を認めた。さらに時間-周波数解析では、記憶課題時に内側側頭葉に刺激提示後 500-600msec に 80-120Hz の γ 帯域成分が有意に上昇していた。この γ 帯域成分の上昇のある内側側頭葉に手術を行った4例全例で記銘力障害が出現し、上昇のない側の手術をした4例では記銘力を含む高次脳機能障害の出現はなかった。記憶課題により誘発された内側側頭葉の γ 帯域成分は記憶機能と密接に関連しているものと考えられた。電極位置の標準化は視覚刺激による側頭葉底部の典型的な反応パターンを可視化することを可能とした。文字認知では左紡錘状回-海馬傍回、顔認知では右紡錘状回から下側頭回に γ 帯域成分が出現していた。

[考察と今後]

近年頭蓋内電極による γ 帯域成分の変化に着目した報告が散見される。これらの検討では主に運動、文字読みなどに関連した γ 帯

域成分のダイナミクスに着目している。特に文字読み課題では文字提示後約 500msec 後に左下前頭回、運動野近傍に γ 帯域成分の増加を認めるとされている。Sinai らは脳皮質電気刺激マッピングで抑制される言語関連機能と γ 帯域成分局在を検討し、その局在感度は 84%と高いことを報告している⁴。しかし、側頭葉底面、および内側側頭葉領域の γ 帯域成分ダイナミクスに関する検討は未だ十分に行われていない。

海馬を中心とした内側側頭葉の活動に関しては、Halgren らが P300 由来の電位変化を頭蓋内電極を用いて海馬から検出した⁵。しかし、海馬周辺から得られた電位変化と脳機能との関連に関しては言及していない。その後の誘発電位の研究では内側側頭葉前部での N400、海馬での P600 が認識記憶に関連しているとされているとの報告もある⁶。本検討では記憶課題に伴い誘発された γ 帯域成分の局在と手術による機能変化を比較することで、記憶機能を正確に電位変化として捉えることができた。記憶機能の側方性は極めて重要であるにも関わらず、Wada test による記憶機能検査を参考としているのが現状であった。本検査法、およびその結果は記憶機能の局在、ダイナミクスを解明する上でも極めて重要である。また、これらのヒト高次脳機能解析が Support Vector Machine のようなコンピュータ学習を応用することで、より客観的な行われることも期待できる。

特に顔認知では右側優位、かつ紡錘状回外側、および下側頭回に γ 帯域成分の広がり特徴的であった。側頭葉底部の機能分布に関する検討は functional MRI で行われている。Puri らのは側頭葉底部外側は顔認知で強く活動する Fusiform Face Area (FFA)、さらに内側部は物品認知などに関連する Parahippocampal Place Area (PPA) と分類している。我々の検討では FFA と PPA の局在を電気生理学的に検証することができた。今後本方法を用いることにより電気的活動の空間的広がりに加え、周波数帯域別の変化およびそれぞれの時間的ダイナミクスをより詳細に解明することができる。頭蓋内電極を用いた脳機能マッピングは現在のところ脳皮質電気刺激法が Gold-standard である。しかし、この電気刺激法では刺激強度、時間の制限、けいれん発作誘発のリスクを伴うため、できる限り刺激頻度を減らし、検査時間を短時間にするのが最も患者の負担軽減につながる。本研究で施行した認知課題誘発 ECoG の計測、データ処理、画像化は今後脳皮質電気刺激法の代替法となり得る。また、内側側頭葉活動を捉えることで記憶機能の評価に応用できる可能性もある。さらに標準化 ECoG 法により、ヒト脳機能ダイナミクスを詳細に検討することができ神経科学への貢献も期

待できる。

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 12 件)

- ①Kunii N, Kamada k, Ota T, Kawai K, Saito N, Correspondence:Kamada K
A detailed analysis of functional magnetic resonance imaging in the frontal language area: A comparative study with extraoperative electrocortical stimulation. *Neurosurgery* 査読有 69(3) 590-597 2011
- ②鎌田恭輔 DTI-based tractographyによる白質マッピングの脳神経外科手術への応用 脳神経外科ジャーナル「微小脳神経外科解剖」査読有 20(Suppl2) 111-117 2011
- ③鎌田恭輔 各種疾患 脳腫瘍 脳腫瘍手術におけるfunctional neuronavigation Annual Review 神経2011 212-220 2011
- ④鎌田恭輔 海外で知られているレベチラセタムの臨床特性を本邦の現地臨床に適用可能か? *Brain and Nerve* 査読有 63(3) 247-254 2011
- ⑤鎌田恭輔 私の手術論 脳機能の可視化への挑戦 脳神経外科速報 査読有 21 1184-11932011
- ⑥Ota T, Kamada K, Kawai K, Yumoto M, Aoki S, Saito N Refined analysis of complex language representations by non-invasive neuroimaging techniques *British Journal of Neurosurgery* 査読有 25(2) 197-202 2011.
doi:10.3109/02688697.2010.505986
- ⑦Kuroda Y, Kamada K, Hayashi Y, Imura M, Oshiro O Multimodal Neurosurgery force feedback system based on mesh fusion modeling *Biocybernetics and biomedical engineering* 査読有 31(2) 33-50 2011
- ⑧Kunii N, Ota T, Kin T, Kamada K, Morita A, Kawahara N, Saito N
Angiographic classification of tumor attachment of meningiomas at the cerebellopontine angle 査読有 57(1) 114-121 2011.
DOI: 10.1016/j.wneu.2010.09.020
- ⑨Anei R, Hayashi Y, Hiroshima S, Mitsui N, Orimoto R, Uemori G, Saito M, Sato M, Wada H, Hodozuka A, Kamada K
Hydrocephalus due to diffuse villous hyperplasia of the choroid plexus -case report *Neuro Med Chir(Tokyo)* 査読有 51(6) 437-441 2011

⑩Koga T, Shin M, Maruyama K, Kamada K, Ota T, Itoh D, Kunii N, Ino K, Aoki S, Masutani Y, Igaki H, Onoe T, Saito N. Integration of Corticospinal Tractography Reduces Motor Complications After Radiosurgery *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 査読有 1-5 2011.

doi:10.1016/j.ijrobp.2011.05.036

[学会発表] (計 17 件)

- ①鎌田恭輔 脳皮質電位による言語・記憶機能野とてんかん焦点局在の解析 てんかん治療研究振興財団 第 23 回研究報告会 2012/3/9 京都市
- ②鎌田恭輔 ECoG による認知情報デコーディング 平成 23 年度 統計数理研究所共同研究集会「招待講演」 2011/11/27 立川市
- ③鎌田恭輔 脳機能画像、脳皮質電位の臨床応用 日本脳神経外科学会第 70 回学術総会 2011/10/14 横浜市
- ④鎌田恭輔 脳皮質電位と脳磁図によるヒト認知機能ダイナミクス 第 34 回日本神経科学大会 2011/9/17 横浜市
- ⑤鎌田恭輔 ECoG 時間一周波数解析によるてんかん原性発射の機械的ネットワークの画像化 第 13 回日本ヒト脳機能マッピング学会 2011/9/1 京都市
- ⑥鎌田恭輔 機能画像・モニタリングを融合脳機能温存・虚血回避を目指した手術 第 40 回日本脳卒中の外科学会「招待講演」 2011.07.31 京都市
- ⑦鎌田恭輔 画像 Fusion 技術を応用した血管壁特性の検出法の現状 第 40 回日本脳卒中の外科学会「招待講演」 2011.07.30 京都市
- ⑧鎌田恭輔 脳科学と外科の融合による神経機能の画像化 第 64 回新潟画像医学研究会「招待講演」 2011.06.18 新潟市
- ⑨鎌田恭輔 脳機能・術中画像による手術支援 第 31 回日本脳神経外科コンgres総会「招待講演」 2011.05.07 横浜市
- ⑩鎌田恭輔 脳機能温存手術 第 3 回福岡脳神経先端治療研究会「招待講演」 2011.04.22 福岡市

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：

国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.asahikawa-med.ac.jp/dept/mc/neuro/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鎌田恭輔（ KYOUSUKE KAMADA ）

研究者番号：80372374

(2) 研究分担者

（ ）

研究者番号：

(3) 連携研究者

（ ）

研究者番号：

