

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 30 日現在

機関番号：82404

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500473

研究課題名(和文)脳損傷後の意識、睡眠、認知の神経基盤と回復に関する研究

研究課題名(英文)Consciousness, Sleep and Cognition -Neural Mechanism and Rehabilitation

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)・病院第一診療部・医長(研究所併任)

研究者番号：00465048

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円、(間接経費) 780,000円

研究成果の概要(和文)：脳損傷後の認知行動障害を「意識、睡眠、認知」の3つの側面からとらえ、臨床尺度、脳波脳磁場同時記録を用いてそれぞれの神経基盤を多面的に明らかにした。脳損傷後の回復期には意識を構成する注意、知覚、記憶、情動などの機能障害が改善し、紡錘波の周波数・振幅・大脳皮質内活動源の大きさが増加した。紡錘波は脳の可塑性を反映する。音楽聴取時の脳波変化を解明した。音楽を聴いている間は、安静時より活動が減少し、音楽家では前頭部の活動が非音楽家と比べて有意に減少した。活動は、長期記憶、作動記憶、潜在記憶や、意識が自己内面にむかう自己意識や注意などより高次な脳内神経活動やDMN活動状態の一面をとらえている。

研究成果の概要(英文)：This research has clarified the behavior-cognitive dysfunctions after brain injury in the aspects of consciousness, sleep and cognition using simultaneous EEG and MEG recordings and clinical assessments. 1. In the sub-acute stage of brain injury, attention, sensory, memory and emotional dysfunctions improve, and frequency, amplitude, cortical activation strengths of spindle activity have also improved. Spindle activity may reflect the plasticity of brain function. 2. We have clarified the underlying neural networks during music perception in musicians and non-musicians using EEG. A gamma-activity decreased during perception of the music, especially in the prefrontal cortex in musicians; it is strongly related to the integration of recognition and emotion which reflects the processing of music in a highly integrated consciousness level and one aspect of DMN (Default mode network).

研究分野：神経・筋肉生理学

科研費の分科・細目：脳機能イメージング

キーワード：脳機能イメージング 脳損傷 回復 脳波脳磁場同時記録 意識 睡眠 認知 活動

1. 研究開始当初の背景

脳損傷後には、さまざまな認知行動障害が出現し、日常生活活動や社会参加の制約となる。認知行動障害は、意識・睡眠・認知機能との関連が深い。脳損傷後の認知行動障害を「意識、睡眠、認知」の3つの側面からとらえ、それぞれの神経基盤と回復過程を多面的に明らかにすることによって、脳損傷患者の理解や新たなリハビリテーション(リハ)の方法の開発につながる可能性がある。

脳損傷後にはしばしば睡眠障害(過眠・不眠・睡眠覚醒障害など)が出現する。

研究代表者は、非侵襲的脳機能イメージング(脳波・脳磁場同時記録)を用いて、睡眠紡錘波の頭皮上分布と大脳皮質内機構との関連を解明した。この実績を応用して、頭部外傷や脳血管障害者の睡眠紡錘波の特徴から、脳損傷後の「睡眠障害」の神経基盤の一部を解明する。

臨床評価尺度と非侵襲的脳機能イメージングを用いた結果は、回復期の認知行動障害の変化と帰結に与える影響を考察し、治療的介入やリハの方法を考えるうえで有益であり、脳損傷患者の社会参加の促進につながる事が期待できる。

2. 研究の目的

脳損傷後の認知行動障害を「意識、睡眠、認知」の3つの側面からとらえ、臨床評価尺度、非侵襲的脳機能イメージング(脳波・脳磁場同時記録)を用いて、健常者と脳損傷患者の「意識」「睡眠」「認知」それぞれの神経基盤と回復過程を多面的に明らかにする。

国内外の脳波や睡眠の最先端の研究者と脳機能イメージングを用いた「意識、睡眠、認知」に関する神経生理学的知見、情報交換やディスカッションを行なった結果を総説としてまとめ、全体を概観する。

3. 研究の方法

(1) 脳波脳磁場同時記録(60ch EEG, 306ch MEG)を用いて、健常者、外傷性脳損傷者、脳血管障害者の「睡眠紡錘波」の頭皮上分布と大脳皮質内との関連を明らかにし、びまん性軸索損傷患者の回復期における経時的な変化を定量化し、神経心理学的検査結果と比較し、脳損傷による大脳皮質内の障害とその可塑性を明らかにする。

(2) 「安静時・音楽聴取時・音楽イメージ時の脳活動」を、脳波脳磁場同時記録を用いて定量化し、音楽聴取時の「意識」と「認知」の脳内神経基盤を解明する。

(3) 「意識、睡眠、認知」に関する神経生理学的知見を総説にまとめる。

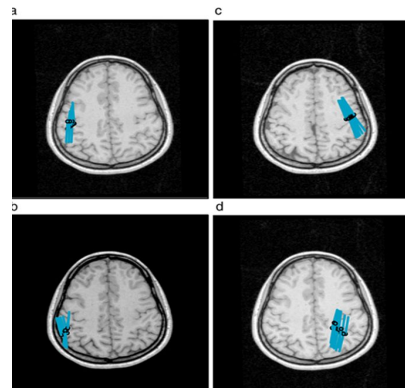
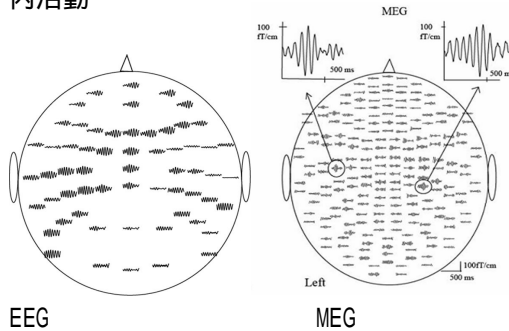
4. 研究成果

(1) 脳波脳磁場同時記録を用いた睡眠紡錘波の大脳皮質内活動は、左右中心溝前後の4つの領域に同定され、これらの活動が頭皮上分布を形成していた(図1)。

(2) 外傷性脳損傷や脳血管障害で睡眠紡錘波の頭皮上分布に左右差が出現する場合、左右半球間の活動領域や活動源の大きさの左右差として表現された。脳損傷による機能障害が睡眠紡錘波の皮質内活動の差としてあらわすことが可能である。

(3) びまん性軸索損傷者の受傷から3~12ヶ月の間の睡眠紡錘波の周波数・振幅・大脳皮質内活動は、認知機能(記憶・注意・遂行機能障害など)の回復とともに増加した。睡眠紡錘波は脳の回復を示すひとつの指標となる可能性がある(図2)。

図1. 14Hz 紡錘波の頭皮上分布と大脳皮質内活動

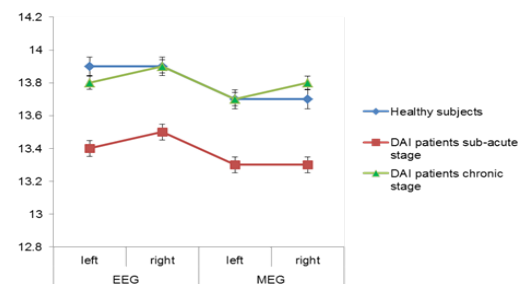


MEGの睡眠紡錘波の頭皮上分布は左右中心溝前後の4つの領域の大脳皮質内活動で構成されている。(Urakami 2008)

図2. 4つの領域における健常者、びまん性軸索損傷者(DAI)の亜急性期、慢性期における紡錘波の周波数、振幅、大脳皮質内活動

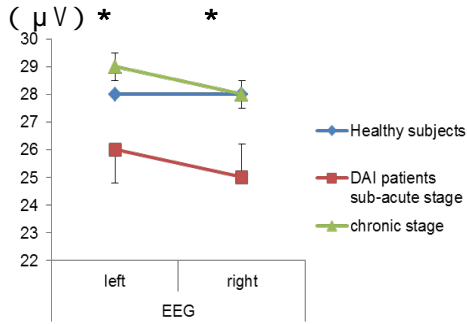
a. 紡錘波の周波数

(Hz) * * * *



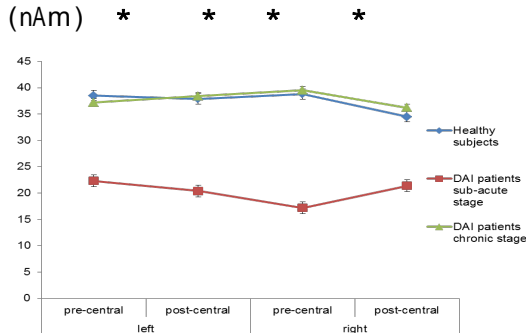
青線: 健常者, 赤線: DAI(亜急性期), 緑線: DAI(慢性期)
*P<0.05 DAIの周波数は慢性期に有意に増加した。

b. DAI 患者の紡錘波の振幅の変化



*P<0.05 DAI の振幅は慢性期に有意に増加した。

c. DAI 患者の紡錘波の MEG における大脳皮質内活動の変化



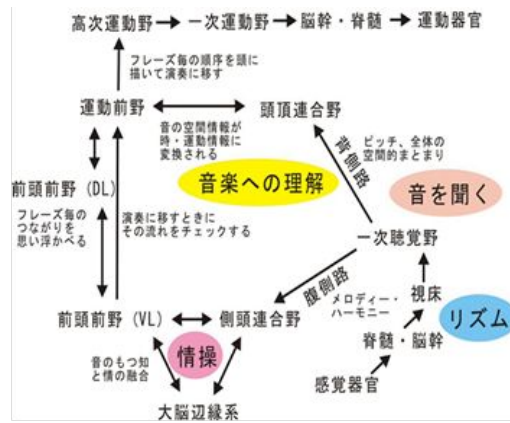
*P<0.05 DAI の MEG における 4 つの領域の大脳皮質内活動の大きさも慢性期に有意に増加した。(Urakami 2012)

(4) 健常者 11 名 (音楽家 6 名、非音楽家 5 名) の安静時、音楽聴取時 (音楽 1: ドボルザーク作曲交響曲第 9 番「新世界より」の第 2 楽章「家路から」の冒頭 2 分 30 秒; 音楽 2: 合唱曲モーツァルトの「レクイエム」D-minor (K626) “デーセス・イーレ”「怒りの日」の冒頭 2 分 30 秒) イメージ時 (閉眼で聴いた音楽をイメージする) の脳活動を、脳波磁場同時記録 (60ch EEG, 306ch MEG) を用いて定量化した。Morlet Wavelet による時間周波数解析を行い、各周波数帯域の平均信号強度を Root Mean Square とし、求め成分比較を行った。音楽聴取時は無音安静閉眼時に比べ、 α , β , γ 活動に有意な減少を認めた。活動の減少が最も大きく、全脳部位で有意に減少した (図 4)。音楽家は音楽聴取時・イメージ時ともに前頭部活動が減少、非音楽家はイメージ時には前頭部活動が増加した (図 5)。音楽家と非音楽家の活動の差は、音楽という経験による意識や注意、情動の統合や潜在記憶の差を反映する可能性がある。

(5) 外傷性脳損傷患者 10 名と健常者の音楽聴取時の脳波変化の差を比較検討した。記憶・注意障害などの認知機能障害が残存する慢性期の脳外傷者を対象とした。脳外傷者の活動も音楽聴取時には減少する傾向にあったが、安静時と比べて有意差はなかった。

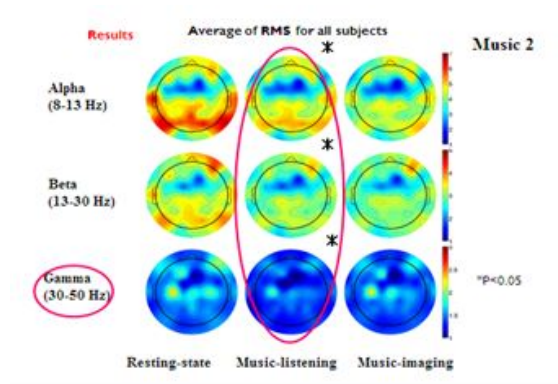
健常者は音楽聴取時に前頭部で有意に活動が減少するが、脳外傷者では前頭部で有意な変化が認められなかった。この結果は、脳外傷者は注意障害・記憶障害のために、聴いた音楽を意識・情動・潜在記憶と連合して前頭葉で統合できないことを反映している可能性がある (図 6: 論文執筆中)。

図 3. 音楽聴取時の脳内神経基盤



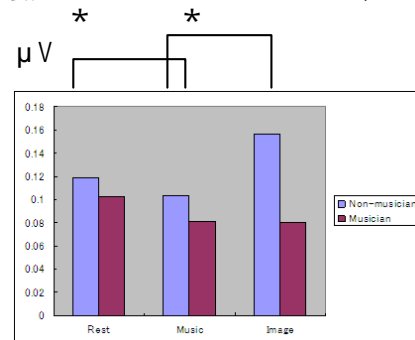
(2013 川村)

図 4. 健常者 11 名の安静時、音楽聴取時、イメージ時の脳波活動 (音楽 2)



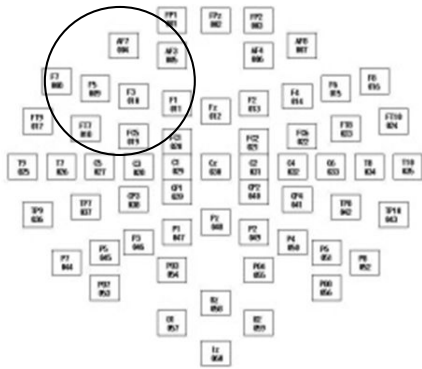
安静時 音楽聴取時 イメージ時
音楽聴取時には安静時と比べて全脳部位で活動が有意に減少した。(浦上ら 2013)

図 5. 音楽家と非音楽家の左前頭部の活動の差

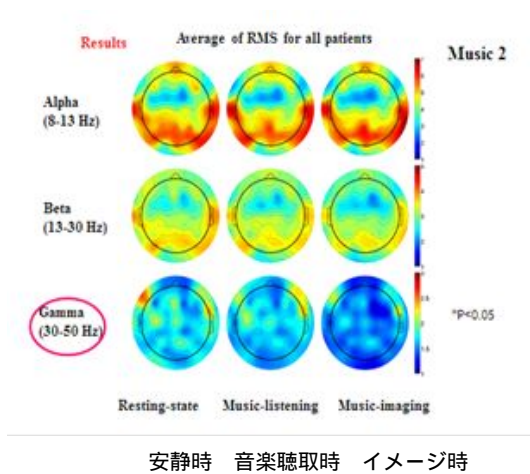


安静時 音楽聴取時 イメージ時 *P<0.05
音楽 1 聴取時、音楽家と非音楽家には、安静時、音楽聴取時、イメージ時の活動に、左前頭部に有意差を認めた。(浦上ら 2013)

60ch EEG 電極配置図
円内が左前頭部として選択したチャンネル



右
図 6. 脳外傷者 10 名の安静時, 音楽聴取時, イメージ時の脳波活動 (音楽 2)



脳外傷者では、音楽聴取時に安静時と比べて活動に有意差は認められなかった。(浦上ら 2013 投稿中)

(6) 「意識・睡眠・認知」に関する総説、著書、研究報告書を作成した。(Urakami Y. Consciousness, Sleep and Cognition-Neural mechanism and rehabilitation. 2014)

睡眠紡錘波の神経生理学的発現機構

入眠により脳幹網様体ニューロンの活動が減少し、紡錘波の振動発現が起こり、視床網様核に脱分極が起こり視床皮質核に周期的な過分極を、一方で同時に大脳皮質錐体細胞に同期して興奮性シナプス後電位を誘発する。その結果頭皮上脳波で 10~14Hz の紡錘波として記録される。

研究協力者(Prof. George Kostopoulos, Prof. Andreas Ioanides)とともに、紡錘波と K complex の発現に関する最新の知見を、Advances in Clinical Neurophysiology of Chapter 4 にまとめた。

K complex の後に出現する紡錘波の周波数は前の紡錘波より速い。K complex が覚醒反応を示すのであれば、K complex と K

complex との間に出現する要素は覚醒時の波形である。この間に出現する紡錘波は睡眠を維持する機構を反映する神経基盤をあらわしている可能性がある(Kostopoulos G. 2011, 2012 研究協力者)

昏睡と紡錘波

意識障害時の睡眠 覚醒リズムの障害, spindle-coma(生理的な睡眠と昏睡の混在、橋の赤核や紡錘波発現にかかわる視床皮質路は保たれているが、覚醒を維持する中脳のレベルの上行性脳幹網様体賦活系の障害により覚醒ができない状態)についてまとめた。

脳損傷後の紡錘波

回復期から慢性期にかけて紡錘波の振幅、周波数などが、脳損傷後の回復とともに増加する。紡錘波の振動発現が神経細胞の可塑性や記憶の強化を制御することからも、脳損傷後の紡錘波の変化は脳機能の可塑性と一致して変化する可能性がある。

びまん性軸索損傷者の慢性期の脳波活動の特徴をまとめた(Urakami Y. Journal of Neurology & Neurophysiology 2013)。急性期に昏睡時期が長い者や脳波異常を合併する者で、慢性期の活動の周波数が遅かった。活動も、意識のアイドリング、注意、抑制と密接な関連があり、今後さらに検討を加える予定である。

記憶と睡眠、紡錘波との関連

睡眠により新しい記憶が強化され古い記憶と統合される。紡錘波は陳述記憶の整理を含む記憶機能と密接に関連する。記憶と紡錘波はその発現にかかわる神経基盤は視床、上行性脳幹網様体賦活系において一部共通の回路を共有している。

脳損傷後の回復期には、意識レベルや意識を構成する注意、知覚、記憶、見当識、情動などの機能障害が改善する。脳損傷後の睡眠効率の低下は記憶などの認知機能の低下をひきおこす。しかし、回復とともに睡眠効率が改善、記憶も改善する。この間に紡錘波の周波数・振幅・大脳皮質内活動源の大きさが増加することは、脳損傷による機能回復、特に記憶との関連が深い。紡錘波は急性期の昏睡の予後だけではなく、回復期の脳の可塑性を示す可能性がある(Urakami Y. Clin EEG and Neurosci 2012)。

睡眠が記憶や学習を促進、固定することから、脳損傷後の睡眠の改善(覚醒~睡眠のリズム, 睡眠段階の長さ、睡眠効率など)も、記憶や学習の促進、固定に関与しているものと考えられる。

神経疾患と紡錘波

統合失調症では視床網様核や GABA 作動性ニューロンの障害から、睡眠依存性の陳述記憶の強化に支障をきたすことがある。

てんかん患者の紡錘波は 3Kz 棘徐波結合と一部共通した回路をもっており、前頭葉もその発現に関与している。

紡錘波の機能的脳イメージング

睡眠第2段階の睡眠紡錘波を f-MRI (機能的核磁気共鳴画像), MRS (核磁気スペクトロスコピー), DTI (拡散テンソルイメージ) などの機能的脳イメージングを用いて定量化した研究報告についての概説をまとめた (Urakami Y. Recent Patents on Medical Imaging 2013)。睡眠中には脳の複数の領域間での機能的連結が低下し、安静時の課題遂行時にも低下している領域があり、それらの複数の領域とも密接に関連する。

これらの機能的脳イメージングを用いて昏睡や睡眠時の脳内ネットワークを定量化することにより、今後、脳損傷後の予後や回復を予測することが可能になる可能性がある。

神経ネットワーク(デフォルトモードネットワーク DMN: Default mode network) との関連

安静時に比べて、課題遂行時には脳活動が低下している部位があり、複数の脳部位の活動が強く相関しており、アイドリング様の活動をしており、DMN と定義されている。睡眠時には、DMN と海馬体とのコネクティビティが強まり、睡眠中に海馬と皮質間の情報の流れが変化し記憶固定に結びつく可能性がある。

われわれの結果では音楽聴取時においても、複数の脳部位で活動が減少しており、DMN とのコネクティビティの関連性が示唆される。

安静時、睡眠時、音楽聴取時、イメージ時などそれぞれの定常状態における脳機能的結合を、脳波活動から定量化することにより、脳内の神経基盤の一部を解明できる可能性があることを本研究では提示した。

音楽と脳

理化学研究所脳信号情報処理チーム研究協力者 (Prof. Andrzej Cichocki, 鷺沢嘉一氏) とともに、脳波・脳磁場同時記録を用いて音楽聴取時の脳内神経基盤を解明した。

音楽はホルモン系や自律神経系にポジティブな効果を及ぼすだけでなく、認知機能全般や情動・気分状態にも変化をきたす。音楽活動は、局在的な皮質領域の活動ではなく、聴覚的・視覚的認知、意識、注意、記憶、情動など、脳のすべての認知・精神活動が統合されたものと考えられる。演奏、歌唱のときにはこれに運動機能が加わる。

音楽を聴いている間は、安静時より活動が減少し、特に音楽家では前頭部の活動が非音楽家と比べて有意に減少する。

音楽家が音楽を聴いた時と同様の活動パターンで音楽をイメージしていることは、聴いた音楽を思い出そうとする顕在記憶から潜在記憶の中に「加工して」とりこみ、それを「前意識的」に再生している過程を反映し、これに対して非音楽家は、顕在記憶にたくわえられた音楽を「意識的」にとり出そうとする結果、前頭部の活動が増

強すると解釈することもできる。

本研究結果は、熟練した瞑想家の瞑想中の右前頭部の活動の減少にも似ている。音楽を聴いている間にみられる活動に関しては、長期記憶、作動記憶、潜在記憶や、意識が自己内面にむかう自己意識や注意などより高次な脳内神経活動や DMN 活動状態の一面をとらえている可能性がある

外傷性脳損傷患者において、このような活動の変化が健常者のように有意におこらなかったことは、記憶や注意などの障害により、音楽を聴くことにより、意識が自己内面にむかう自己意識や注意などより高次な脳内神経活動の変化が起こりにくくなっていることを反映する(論文執筆中)。外傷性脳損傷患者の注意や記憶の回復に伴って、活動がどのように変化するかについては今後さらに解明を続けていく予定である。

本研究では、活動が音楽聴取時に重要な役割を果たし、意識・注意・記憶と関連が深いことを示した。本研究結果では、活動以外に活動や活動にも有意差が認められたが、その意義については今後さらに検討を重ねる予定である。意識を含む広い概念の中で機能的脳結合に焦点をあてるのが、音楽が脳機能に及ぼす促進的な効果の一部の解明につながる重要な視点と考える。

音楽を聴くことにより人間の認知・行動機能が全般的に複雑かつ動的な反応を示す。アルツハイマー病の患者、頭部外傷患者では短期記憶は障害されても、潜在記憶である意味記憶や手続き記憶は保たれることが多い。音楽を聴くことで潜在記憶が再生され、情動、自己意識、注意にポジティブな変化をもたらす可能性がある。音楽認知に記憶がはたす役割や、音楽が脳に及ぼす促進的な役割が明らかになれば、音楽はニューロリハビリテーションの分野にも貢献することが期待される。

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 7 件) 査読あり 7 件

浦上裕子, 川村光毅, 鷺沢嘉一, 日吉和子, Andrzej Cichocki. 音楽認知における活動の意義 意識・認知との関連から - 臨床神経生理学 41.4.209 - 219.2013

Yuko Urakami, Koki Kawamura, Yoshikazu Washizawa, Andrzej Cichocki.

Electroencephalographic Gamma-band Activity and Music Perception in Musicians and Non-Musicians. Act Nerv Super 55(4) 101-132. 2013

Yuko Urakami . Electrophysiologic Evaluation of Diffuse Axonal Injury After Traumatic Brain Injury. Journal of Neurology

& Neurophysiology 2013 (DOI:
http://dx.doi.org/10.4172/2155-9562.1000157)

Yuko Urakami, Review Article
Neuroimaging of Consciousness and Sleep
Spindles. Recent Patents on Medical Imaging,
Bentham Open, Oak Park, 1. 2013

H. Kawano, J. Kimura-Kuroda, Y. Komuta,
N. Yoshioka N, Li, K. Kawamura, Y. Li Y,
Raisman G. Role of the lesion scar in the
response to damage and repair of the central
nervous system. Cell Tissue Res. 349(1)
169-180. 2012. (DOI : 10. 1007/s00441
-012-1336-5)

Yuko Urakami. Relationship Between Sleep
Spindles and Clinical Outcome in Patients with
Traumatic Brain Injury: A Simultaneous EEG
and MEG. Clin EEG and Neurosci 43(1) 39-47,
2012.

浦上裕子. 脳損傷後の睡眠紡錘波の神経
生理学的意義について. 臨床神経生理
学.39.6. 517-520 , 2011 .

〔学会発表〕(計 15 件) うち招待講演 5 件

Yuko Urakami, Koki Kawamura, Yoshikazu
Washizawa, Andrzej Cichocki. Gamma-
activity in the Frontal Lobe; Represent
Self-Consciousness and Sustained Attention of
Musicians and Traumatic Brain Injured
Patients. C.I.A.N.S International Conference,
Venice, Italy. 2014-3.29 (Invited)

浦上裕子, 川村光毅. 音楽と情動～脳波
を用いて. 第 3 回日本情動学会. 京都
2013-12-7

浦上裕子, 川村光毅, 鷺沢嘉一, 日吉和子,
Andrzej Cichocki. 脳外傷者の音楽認知にお
ける 活動の意義 意識・認知との関連
から音楽聴取時の脳内神経基盤の解明. 第
43 回日本臨床神経生理学会学術大会. 高知
2013-11-8/11-10

Yuko Urakami. Gamma-band activity; Role
of Music Perception in the Brain. International
Integrated Neuroscience Forum. New-Delhi,
India 2013-09-14/09-15. (Invited)

Yuko Urakami, Yoshikazu Washizawa, Koki
Kawamura, Kazuko Hiyoshi, Andrzej Cichocki.
Gamma-band synchrony: Role of Music
Perception in the Brain. 19th Annual Meeting
of the Organization for Human Brain
Mapping(OHBM) Seattle, USA,
2013-06-16/06-21.

Yuko Urakami. A Neural Basis of Sleep
Spindles As a biomarker of Brain Function
Plasticity. International Conference on
Integrated on Psychiatry and Clinical
Psychology 2012 Indian Psychiatry and
Psychology. Agra, India, 2012-12-03/12-04.
(Invited)

浦上裕子, 川村光毅, 鷺沢嘉一, 日吉和子,
Andrzej Cichocki. 音楽聴取時の脳内神経基
盤の解明. 第 42 回日本臨床神経生理学会学

術大会. 東京・新宿, 2012-11-8/11-10.

川村光毅 脳と音楽 音楽療法セミナー
日本臨床心理研究所セミナー 2012-8-4(招
待講演)

Andres Ioannides, Lichan Liu, Yuko
Urakami, George Kostopoulos. Spindles and
brain activity in the spindle frequency range
during human stage 2 sleep. 18th Annual
Meeting of the Organization for Human Brain
Mapping(OHBM). Beijing, China,
2012-06-10/06-14.

〔図書〕(計 3 件)

Yuko Urakami. 研究報告書「Consciousness,
Sleep and Cognition-Neural mechanism and
rehabilitation」National Rehabilitation Center
for Persons with Disabilities 2014.03

Yuko Urakami, Andreas A. Ioannides,
George K. Kostopoulos. Chapter 4. Sleep
Spindles –As a biomarker of brain function
and plasticity. Advances in Clinical
Neurophysiology, Ihsan M. Ajeena (eds). ISBN
978-953-51-0806-1.73-108.2012

川村光毅. 視・聴覚機能と芸術 Othello
(drama, Shakespeare) Otello (Opera, Verdi) In:
芸術する脳、特別号、2012 pp54. 東京芸術大学
内「芸術する脳を考える会」2012 年 10 月

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ

脳と心と音楽(仲間とともに)

http://www.actioforma.net/kokikawa/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浦上裕子

国立障害者リハビリテーションセンター(研
究所)・病院第一診療部(併任研究所)・医長
研究者番号: 00465048

(2) 研究分担者

川村光毅

慶応義塾大学・医学部・名誉教授

研究者番号: 40048286

(3) 連携研究者

中里信和

東北大学・医学部てんかん学・教授

研究者番号: 80207753