

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09349

研究課題名(和文) 脳磁計を用いた安静時および刺激誘発脳活動における脳内神経接続の測定に関する研究

研究課題名(英文) Measurement of neural connectivity at rest and during tasks by magnetoencephalography system

研究代表者

寶珠山 稔(Hoshiyama, Minoru)

名古屋大学・脳とこころの研究センター・教授

研究者番号：30270482

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：安静時および課題遂行時の誘発脳磁活動における神経接続性(connectivity)について脳磁計を用いて明らかにした。研究では、健常人の体性感覚、聴覚、運動の各課題遂行時の脳各皮質領域の接続性を最新の手法を用いて電流分布計算およびconnectivity解析した。病態の解析としては末梢神経障害(手根管症候群)および中枢性疾患(パーキンソン病)を対象に研究を実施した。一連の研究結果は11編の英文専門誌に掲載発表された。本研究によって脳磁場解析手法の確立と大脳皮質接続性の解析から病態の解明に寄与する成果を残すことができた。

本研究は臨床脳波解析に利用可能な手法であり今後の臨床応用が期待された。

研究成果の概要(英文)：Resting and task-related magnetic cortical fields were measured by a magnetoencephalographic system (MEG), and inter-cortical connectivity was analyzed in physiological and pathological conditions. Change in neural connectivity during somatosensory, auditory, and motor tasks were calculated using latest methods, dipole distribution and coherence/correlation analyses, in healthy subjects. Pathological neural connectivity was investigated in patients with peripheral neuropathy, such as median nerve neuropathy at the wrist, and in patients with central nervous system. Parkinson's disease. Present series of study resulted in 11 papers published in international journals. We believe that methods for analyzing inter-cortical connectivity during tasks and at rest have been established during our studies. Our methods could be applied to analysis using clinical electroencephalography recording. Application to clinical examination might be possible.

研究分野：臨床神経生理学

キーワード：脳磁図 誘発脳反応 皮質内接続 安静時脳活動

### 1. 研究開始当初の背景

大脳皮質の解剖学的な局所病変については核磁気共鳴画像 (MR 画像) により詳細な情報が得られるようになった。また、機能的 MR 画像 (functional MR 画像) の技術的進歩により、生理的脳活動部位とその異常についての詳細が研究されるに至っている。末梢神経および脊髄では神経の活動電位の伝播を表面電極により記録することができるが、これまでに脳内の神経伝導が直接計測されたのは皮質下の限られた部位においてのみであった。

大脳深部の神経神経伝導は軸型時期計測装置により理論的には可能であるものの、信号が小さく皮質に到達する直前の活動電位が得られるのみである。また、皮質に到達した後は伝導路の分岐が生じ並列的な反応が複数生じるため、通常の誘発脳反応の記録では反応が生じる順番や反応間の直列的接続の有無を同定することはできず、脳内の神経伝導速度の計測も困難である。

MR 画像により脳の生理的機能部位が明らかとなり皮質間の接続性の解明が重要視され、経頭蓋的皮質磁気刺激や硬膜外刺激および記録法により知見は蓄積されつつあるものの、非侵襲的手法による生理的な皮質間伝導について直接的計測は未だなされていない。申請者は、時間的分散の計測により脳反応成分の接続性を部分的に明らかにできることを見出した。しかし当時の MEG では内部雑音などにより更なる反応成分の抽出は困難であった。一方臨床的には、変性疾患、認知症、精神疾患および発達障害などの諸疾患の中には脳内の神経伝導性や皮質間接続性に異常が生じていると考えられる疾患がある。脳内神経伝導を明らかにすることで、病態の中核が明らかとなる疾患は少なくないと考えた。

### 2. 研究の目的

本研究では、刺激や課題により生じた脳活動の皮質間接続性 (connectivity) について電流源皮質分布 (dipole distribution) の解析から最新の手法をもって明らかにすることを目的とした。また、皮質間接続性は末梢神経入力や中枢神経での信号処理における病態によって変化するものと考えられ、末梢神経病変および中枢神経疾患患者を用いての計測も行った。

### 3. 研究の方法

研究の方法はいずれも所属施設の有する MEG は高密度 (頭皮上に 160 箇所) 脳磁計 (Magnetoencephalography, MEG) によって安静時あるいは課題中の脳磁場を計測し、生じた脳活動の時間経過パターン (周波数や脳活動パワーなど) を課題に関連する皮質間で比較し、皮質間の活動について連関が生じているかどうかにより接続性の有無を検出す

るものである (研究成果とともに記述)。

### 4. 研究成果

#### 1) 他者動作の観察時における人称の差に関する脳活動

他者動作が呈示された際にその人称を正しく認識することは、他者の動作の模倣や運動教示の理解に際して必要な機能である。他者動作の人称を認知できるかどうかにより運動訓練や教示方法を考慮する必要がある。他者動作の観察時に機能する脳内メカニズムには mirror neuron system (MNS) が知られているが、観察する動作の人称によって変化する脳活動についてとらえられた報告がない。研究では、人称の異なった手の運動を観察あるいは模倣させ、その際の脳活動が雲洞関連脳領域でどのように変化するかについて MEG を用いて検出した (図 1)。1 人称、2 人称あるいは鏡像の運動観察において異なった connectivity パターンが運動関連脳領域で生じていることを明らかにした。

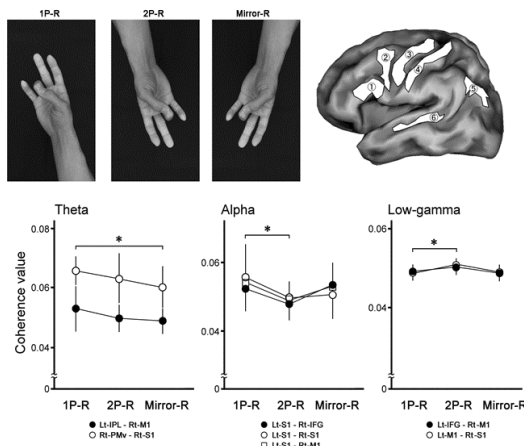
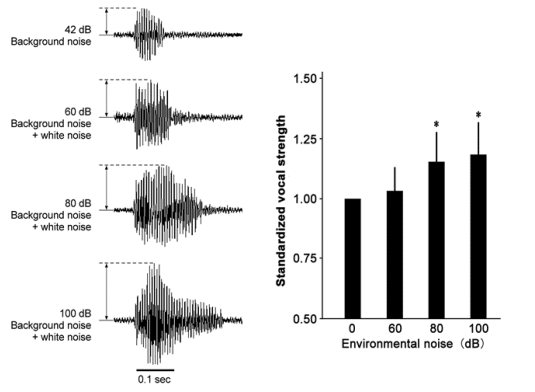


図 1: 上段左: 呈示した人称の異なる右手の運動 (1P-R: 1 人称、2P-R: 2 人称、Mirror-R: 鏡像)。上段右: 領域接続性 (connectivity) を観察した脳領域 (① inferior frontal gyrus: IFG, ② ventral premotor area: PM, ③ primary motor area: M1, ④ primary sensory area: S1, ⑤ inferior parietal lobule: IPL, ⑥ superior temporal sulcus: ST (Destrieux's parcellation による))。下段: 運動観察時の異なる人称により皮質間接続性に差が生じた。

#### 2) 運動準備における Feed-forward に関する脳内活動の検出

運動や企図の開始前にはそれらの雛形となる内的イメージ (feed-forward) が形成され、運動や思考の表出がなされる。統合失調症などの精神科疾患では内的イメージの形成プロセスに障害が生じていると報告されている。Feed-forward に関する実際の脳活動は特定されていないが、運動企図に関するネットワーク活動に含まれるものと推察される。本研究では、外的聴覚環境によって形成される発声音量の調節を利用し、feed-forward に関係す

ると考えられる脳活動を検出した (図 2)。



Frequency band (mean, Hz)	Sequence	Side	Cortical regions	r	p
Correlation between coherence value and vocalization strength					
15	Vocalization	Right	M1 - SMA	-0.652	<0.01
15	Vocalization	Left	PM - pIF	-0.445	<0.01
45	Vocalization	Left	PM - pST	-0.492	<0.01
90	Vocalization	Right	PM - pIE	-0.435	<0.01
Correlation between coherence value and environmental noise					
60	No vocalization	Right	M1 - pIE	-0.433	<0.01

図 2: 上段: 周囲の環境雑音の大きさによって発声音量は大きくなる (\* $p < 0.05$ )。発声音量や周囲雑音の大きさと有意に相関する皮質間接続性が検出された。左端列は脳活動の平均周波数を示す。

### 3) 慢性痛の脳内反応に関する定量的指標の測定

慢性疼痛や異常感覚は他覚的に計測することが難しく、患者の苦痛の理解とともに病態の把握を難しくしている。暗転した磁気シールドルーム内で安静開眼時の脳磁場を計測することにより、皮質各部位の接続性を検出し持続的な脳活動の異常の検出が試みられている。本研究では coherence 値による慢性痛み指標のシミュレーション式の作成を行い、健常対照者と比較した (図 3)。慢性痛の程度は帯状回と島皮質の connectivity 値により指標となることが示された。

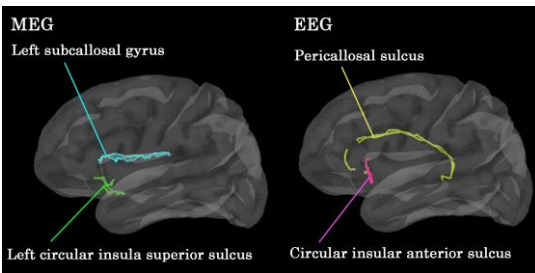


図 3: 慢性疼痛患者における疼痛程度と皮質間接続性との関連領域。MEG 測定では、左側の帯状回下部と島皮質前部、EEG 測定では傍帯状回と島皮質前部に CRPS 患者の自覚的疼痛 (疼痛 VAS) と相関の高い皮質間連関が認められた。

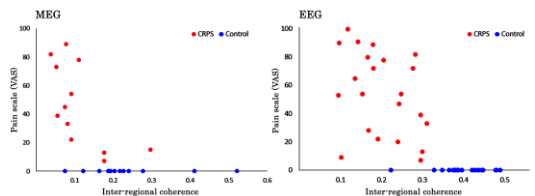


図 4: 図 1 と同領域間の自覚的疼痛 (VAS) と皮質領域間 coherence 値との相関。脳磁場および脳波ともに CRPS 症例 (●) において疼痛が強いほど皮質領域間 coherence 値は低下していた (●: 疼痛の無い健常被験者)

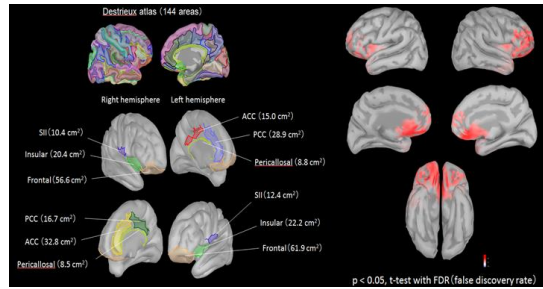


図 5: 大脳皮質の小分割領域 (Destrieux atlas、左上段) と疼痛 VAS と皮質小領域間の connectivity に高い相関が得られた領域 (左中・下段)。右: 自覚的疼痛の強い患者 (n=20, VAS>50) と低い患者 (n=20, VAS≤49) との間で  $\alpha$  周波数帯域の電流分布に差が認められた脳領域 (p<0.05, t-test with FDR)

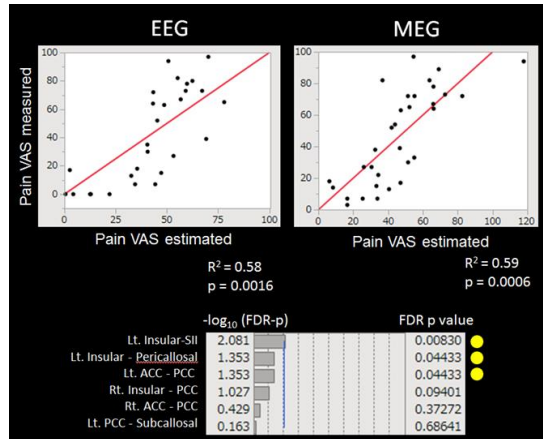


図 6: 自覚的疼痛 (Pain VAS) と皮質領域間 coherence 値から作成された予測による推定 Pain VAS との相関 (上段)、および式を構成する皮質間 coherence (下段)。

### 4) 正中神経障害 (手根管症候群) 患者による感覚運動野の脱抑制性変化

正中神経の手首部での絞扼性圧迫虚血 (entrapment) によって生じる手根管症候群は手指 (母指から第 4 指半側) の感覚障害および支配筋の筋力低下を生じる。正中神経刺激を連続して行うことで得られる体性感覚誘発脳磁場 (somato-sensory evoked magnetic field, SEF) の大きさは、先行する刺激によって生じる抑制反応によって変化し、刺激間隔を変えることで回復曲線が得られる (Fig. 1)。回復曲線は CTS 群で早期の回復 (少ない抑制反応) が認められ、末梢神経病変による感覚皮質の脱抑制を示す所見と考えられた。この変化は末梢からの感覚信号の減少による代償性反応と考えられ末梢神経病変による可塑的变化と考えられた。研究では、手術治療後の自覚的症候との対応や長期間経過後の変化を継続して観察していた。

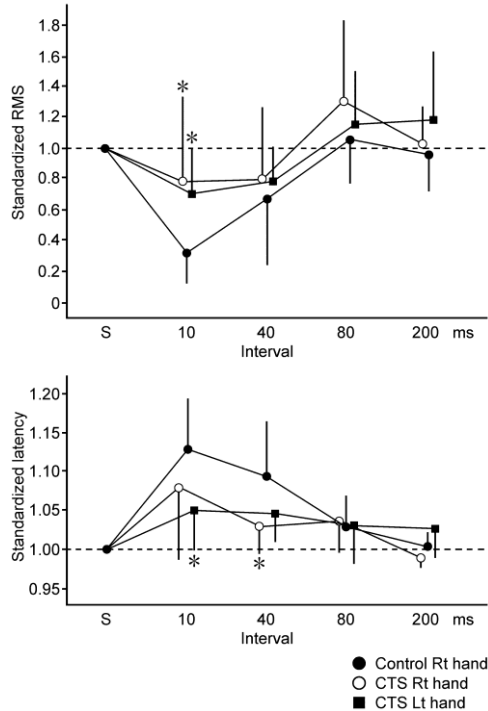


図 5: 連続する 2 回の正中神経刺激による体性感覚誘発脳磁場 (SEF) のうち、2 回目の刺激後 20ms に生じる成分 (N20m) の大きさ (RMS、上図) と潜時 (下図)。2 回の刺激の間隔 (Interval) を変えることで回復曲線が得られる。健常手に比較し、CTS を生じている正中神経では、刺激間隔が短い場合 (10ms) に N20m 成分の抑制が少なく、RMS のグラフが上方に位置し、反応が生じる潜時も短かった (\* $p < 0.05$ , Tukey-Kramer test)

##### 5) 複数モダリティー刺激による誘発脳反応と皮質間連絡路の検出

ヒトの脳内の感覚情報処理反応を複数のモダリティー (聴覚と視覚) 刺激で計測し、誘発脳反応の干渉から multi-modal neuron の存在を明らかにした。誘発脳反応は前意識的脳反応と考えられる mismatch negativity (MMN) に着目し、感覚情報処理の早期に刺激モダリティー間の相互干渉が前頭葉に生じることを見出した (図 6)。

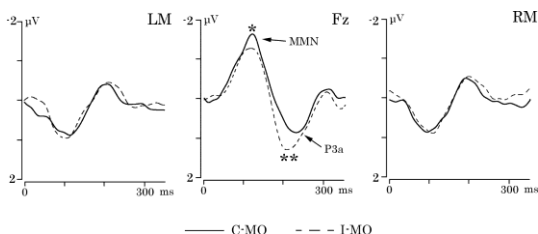


図 6: 左 (LM) および右 (RM) 乳様突起、前頭正中中部より導出した聴覚刺激による MMN。視覚刺激による mismatch 課題遂行中 (点線) と対照課題 (実線) での聴覚 MMN の比較。異なる mismatch 課題を二重課題として行わせた場合、MMN 反応の減衰が前頭葉導出 MMN で認められた。

本研究では、課題遂行時および安静時にお

いて大脳皮質活動が脳内ネットワークの形成とその変化によってダイナミックに生じていることを明らかにした。これらは、生理的な脳機能を明らかにするばかりではなく、脳機能障害の理解、脳機能障害からの回復過程、認知症に代表される退行的機能障害、および慢性痛や空間認知障害などの機能的異常に基づく脳病態の理解を進める上で重要な知見と考えられた。

本研究期間には 11 編の国際英文雑誌に成果を報告することができ、研究目的の一応の達成を得た。しかし、脳機能についての研究は、新しい解析手法が見出されるごとに新発見が得られるという進歩の著しい分野であり、研究目的が全て達成され明らかになったものではなく、むしろ本研究の遂行によって脳機能の新たな側面が明らかになった点多かった。今後の研究課題として検討すべきものと考えられた。

##### 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 11 件)

1. Kawamura M, Mizuno J, Hoshiyama M. Feed-forward-related neural activity for vocalization: A pilot study using Magnetoencephalography. *Neurol Psychiat Brain Res*, 2018 27: 21–26. doi.org/10.1016/j.npbr.2017.12.006 (査読有)
2. Mizuno J, Kawamura M, Hoshiyama M. Brain Activity on Observation of Another Person's Action: A Magnetoencephalographic Study. *Motor Control*. 2018 Feb 28:1-14. doi: 10.1123/mc.2017-0053. (査読有)
3. Bagarinao E, Maesawa S, Ito Y, Usui N, Natsume J, Watanabe H, Hoshiyama M, Wakabayashi T, Sobue G, Naganawa S, Isoda H. Detecting sub-second changes in brain activation patterns during interictal epileptic spike using simultaneous EEG-fMRI. *Clin Neurophysiol*. 2017 Nov 27;129(2):377-389. doi: 10.1016/j.clinph.2017.11.018. (査読有)
4. Bagarinao E, Watanabe H, Maesawa S, Mori D, Hara K, Kawabata K, Yoneyama N, Ohdake R, Imai K, Masuda M, Yokoi T, Ogura A, Wakabayashi T, Kuzuya M, Ozaki N, Hoshiyama M, Isoda H, Naganawa S, Sobue G. An unbiased data-driven age-related structural brain parcellation for the identification of

- intrinsic brain volume changes over the adult lifespan. *Neuroimage*. 2018 Apr 1;169:134-144. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.12.014. (査読有)
5. Fujisawa Y, Minato T, Uemura JI, **Hoshiyama M**, Watanabe H, Hirayama M. Association between changes in visual evoked magnetic fields and non-motor features in Parkinson's disease. *Nagoya J Med Sci*. 2017 Feb;79(2):147-155. doi: 10.18999/nagjms.79.2.147. (査読有)
6. Oyama S, Shimoda S, Alnajjar FS, Iwatsuki K, **Hoshiyama M**, Tanaka H, Hirata H. Biomechanical Reconstruction Using the Tacit Learning System: Intuitive Control of Prosthetic Hand Rotation. *Front Neurobot*. 2016 Nov 29;10:19. eCollection 2016. (査読有)
7. Obayashi Y, Uemura JI, **Hoshiyama M**. Functional inter-cortical connectivity among motor-related cortices during motor imagery: A magnetoencephalographic study. *Somatosens Mot Res*. 2017 Mar;34(1):1-8. doi: 10.1080/08990220.2016.1257985. (査読有)
8. Tsujikawa K, Senda J, Yasui K, Hasegawa Y, **Hoshiyama M**, Katsuno M, Sobue G. Distinctive distribution of brain volume reductions in MELAS and mitochondrial DNA A3243G mutation carriers: A voxel-based morphometric study. *Mitochondrion*. 2016 Sep;30:229-35. doi: 10.1016/j.mito.2016.08.011. (査読有)
9. Iwatsuki K, Yoshida A, Shinohara T, Nakano T, Uemura J, Goto S, Hirayama M, **Hoshiyama M**, Hirata H. Recovery function of somatosensory evoked brain response in patients with carpal tunnel syndrome: A magnetoencephalographic study. *Clin Neurophysiol*. 2016 Aug;127(8):2733-8. doi: 10.1016/j.clinph.2016.05.273. (査読有)
10. Nakagawa Y, **Hoshiyama M**. Influence of observing another person's action on self-generated performance in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry*. 2015;20(4):349-60. doi: 10.1080/13546805.2015.1044081. (査読有)
11. Goto S, Fujisawa Y, Uemura J, Yamada S, **Hoshiyama M**, Hirayama M. Disinhibitory shift of recovery curve of somatosensory-evoked response in elderly: A magnetoencephalographic study. *Clin Neurophysiol*. 2015 Jun;126(6):1228-33. doi: 10.1016/j.clinph.2014.09.018. (査読有)

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/noutokokoro/list.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

寶珠山 稔 (HOSHIYAMA, Minoru)

名古屋大学・脳とこころの研究センター・教授

研究者番号： 30270482