

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K15338

研究課題名(和文)リアルタイム機能的MRI-脳波同時測定装置を用いた時間的空間的脳内神経回路解析

研究課題名(英文) Analysis of temporal and spatial brain circuit using real-time simultaneous electroencephalography and functional magnetic resonance imaging

研究代表者

渡辺 宏久 (WATANABE, Hirohisa)

名古屋大学・脳とこころの研究センター・特任教授

研究者番号：10378177

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、fMRIと脳波(EEG)を組み合わせたEEG-fMRIを用い、fMRIの有する高い空間分解能を活かした解析に加え、脳波の有する高い時間分解能を活かした解析を組み合わせ、ヒトの高次脳機能神経回路や精神症状をサブミリ秒で観察出来るシステムを構築した。我々の解析方法を用いることで、作業記憶課題を用いた脳活動の観察では、認知課題中に1秒未満で連続的に変化する脳活動を観察可能であった。またてんかん活動を観察しつつ同定した焦点は、手術により確認したそれと良く一致していた。我々の開発した解析手法は、高い空間分解能で1秒未満の連続的な脳活動変化を捉えられる。

研究成果の概要(英文)：We aim to resolve the spatiotemporal changes in brain activation using simultaneous electroencephalography (EEG) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) recordings. We proposed a method that employed whole scalp EEG data to generate regressors needed for the analysis of fMRI using the general linear model. Using simultaneous EEG-fMRI recordings from healthy subjects and patients with epilepsy, we obtained activation maps showing brain regions that were consistent with working memory task and suspected or confirmed sources of the epileptogenic activity. We also identified spatiotemporal activation patterns during epileptic spikes that include sequential activation of multiple brain regions involved, shifting location of the peak activation, and local spreading of activated regions. These findings demonstrated the efficacy of the method in resolving rapidly changing activation patterns with sub-second temporal resolution observed during cognitive task and epileptic spikes.

研究分野：神経内科学

キーワード：MRI 脳波 高次脳機能 リアルタイム 認知症 てんかん

### 1. 研究開始当初の背景

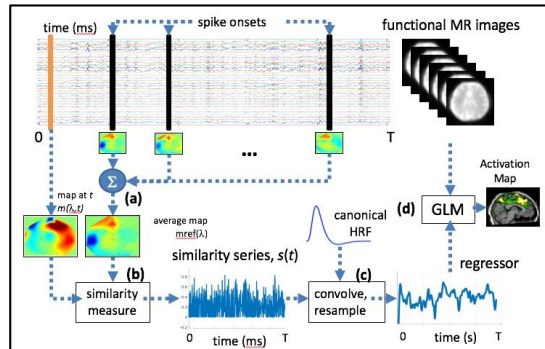
高次脳機能や精神症状の機序を解析することは、病態の理解を深め、病態機序に基づいたリハビリテーション方法や治療方法の開発において極めて重要である。特に安静時脳機能 MRI、拡散 MRI、PET など画像技術の発達、病態の責任領域の描出のみならず、領域間の結合を推定する上で大きな貢献を果たしている。しかし、時間軸の観点から見た領域間の結合関係は未解明である。リアルタイム機能的 MRI は撮像と同時に再構成画像を作成し機能的解析を行う手法で、この方法を利用する事により、人が何かを考えたり、感じたり、学んだりする際の脳活動、精神症状の推移をリアルタイムに可視化し、単に限局した部位の賦活に注目する従来の手法を進展させ、脳全体の神経ネットワークとしての機能パターン識別として動的に解析出来る手法へと変えることが期待される。我々の施設では、本手法を最新の Machine-learning 技術 (support machine vector システム) と併せる事で、より正確で、情報量の多いフィードバックシグナルとして活用することを可能としている。しかし、本手法を用いても脳活動の変化をミリ秒単位で捉えることは機能的 MRI では不可能である。一方、脳波-機能的 MRI 同時測定システムは、機能的 MRI 測定により血中酸素濃度依存的シグナル(BOLD) を高い空間分解で捉えると同時に脳波を評価することで神経の電気的な活動を高い時間分解能で捉えることが出来る。今回我々は、リアルタイム機能的 MRI と脳波-機能的 MRI 同時測定システムを併用する評価体系 (リアルタイム脳波-機能的 MRI) を構築する研究を立案した。これまで不明であった高次脳機能発現時や精神症状発現時の領域間の実際の活動状況や、症状発現時と非発現時の脳活動の違い、意識レベルが及ぼす影響など、従来不明であった病態解明に大きく寄与すると期待出来る。

### 2. 研究の目的

リアルタイム脳機能 MRI と脳波-脳機能 MRI 同時測定システムを融合し、空間的解析に加えて時間軸の解析も取り入れてヒトの高次脳機能神経回路や精神症状を経時的に解析出来るシステム構築を目指す。解析対象疾患は、パーキンソン病の幻視、脳腫瘍症例におけるワーキングメモリと言語機能とする。幻視は特にその変動の機序と、離れた領域間の動的連携の機序解明に迫る。ワーキングメモリと言語は、脳腫瘍例において術前、術後の変化を比較して、空間的・時間的ネットワークの代償機転を探索し、術中検証も行う。今回の研究を通じて高次脳機能や精神症状に関し、従来の責任領域オリエンテッド、もしくは責任領域間のスナップショット的解析 (静的症候学) の限界を超えたダイナミクス解析 (動的神経ネットワーク症候学) の確立へとつなげていく。

### 3. 研究の方法

3.0T MRI 装置を用い、名古屋大学脳とここの研究センターで運用中の脳波-機能的 MRI 同時測定システムを用いた。取得したデータを解析する際、一般線形モデル (general linear model, GLM) を用いた fMRI 解析に EEG により得られた時間的情報を回帰子として加えることで、1 秒未満の連続的な脳活動を取得する方法を開発し、画像化することを試みた。



本手法を用いることの妥当性を検証するために、1) 作業記憶ならびに意味記憶課題を用いた脳活動の観察ならびに、2) てんかん焦点診断に関する研究をそれぞれ行った。当初、脳腫瘍例における術前後を評価する予定であったが、本システムの特徴をより活かすことが出来る疾患としててんかんに着目して検討を行った。作業記憶課題としては、N-back 課題を、意味記憶課題としては、Pyramids and Palm Trees Test を用いた。てんかんの症例では、外科手術を予定した症例を対象とした。全例で安静時機能的 MRI を施行し、全ボクセル間で、高い相関を示す領域を抽出し、健常者データベースと対比した。また、MEG も併せて行った。

### 4. 研究成果

作業記憶課題では、fMRI データのみを用いた集団解析では、従来から良く知られている脳流域に有意な活動が観察された。

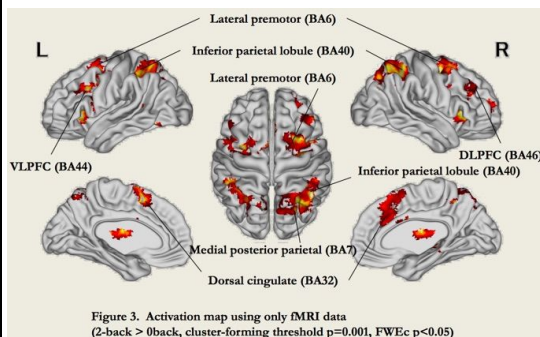
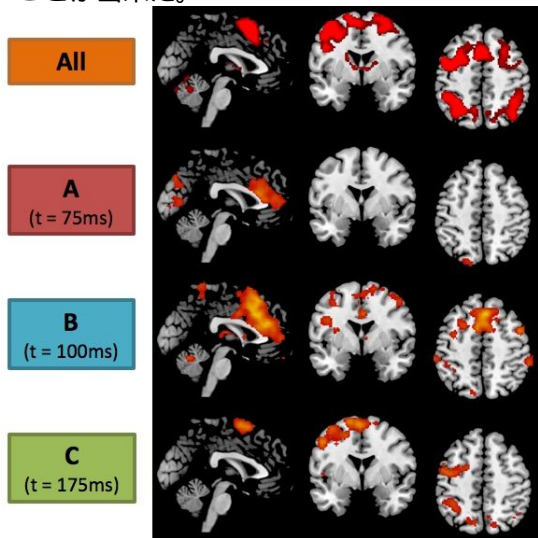


Figure 3. Activation map using only fMRI data (2-back > 0back, cluster-forming threshold p=0.001, FWEc p<0.05)

一方で、EEG データの時間的情報を回帰子として加えた EEG-fMRI 解析では、認知課題中に 1 秒未満で連続的に変化する脳活動を観察出来、その活動範囲は、fMRI で観察された領域内であった。下図に、その時間的な推移を示す。興味深いことに、全ての領域が同時

に賦活されているのではなく、時間的な歳を持って、脳活動が推移している様子を見出すことが出来た。



さらに、活動量、活動時間、活動様式は個人差が大きいことも併せて見出した。ワーキングメモリは、脳の複数の共通領域を利用するものの、各被験者の課題毎の方略の違いによって、活動順序が異なっていることを反映している所見と考えられた。

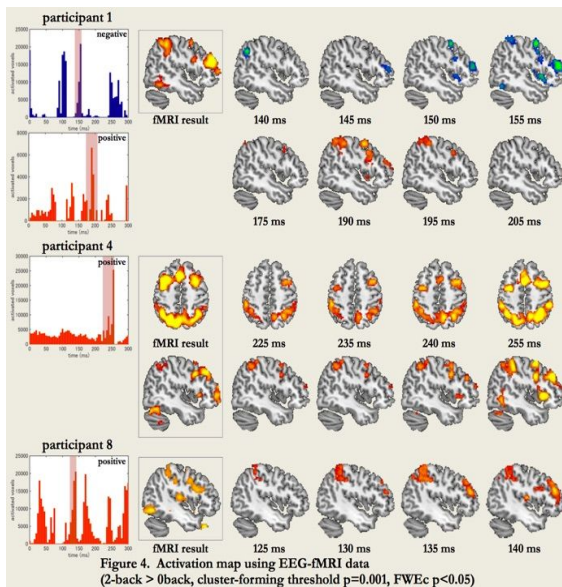
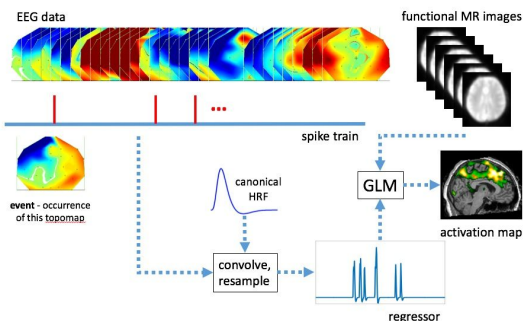


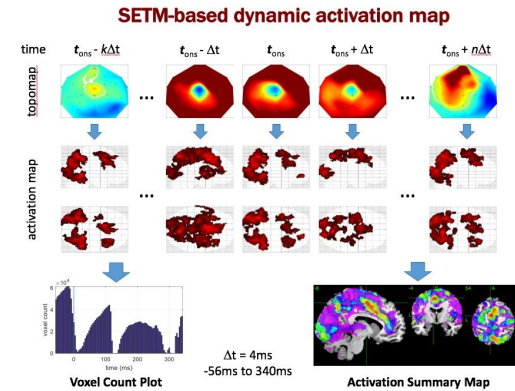
Figure 4. Activation map using EEG-fMRI data (2-back > 0back, cluster-forming threshold  $p=0.001$ , FWEc  $p<0.05$ )

また、てんかんにおいては、4 ミリセカンドレベルの脳活動を観察出来るシステムとして、Scalp EEG topographic map (SETM) based approach を開発した。

#### Scalp EEG topographic map (SETM) based approach

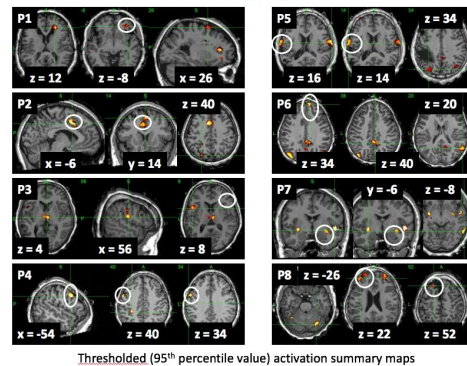


本方法を用いることで、てんかん症例において、一例一例の脳活動の推移を観察出来、



さらに、それらをサマリーマップとしてまとめることで、焦点発作の同定が容易になることを見出した。

#### SETM-based: Overall epileptic foci detection



Thresholded (95<sup>th</sup> percentile value) activation summary maps

SETM 法により見出した焦点は、手術により確認した焦点と高い一致率を示し、従来行われていた Event related based の解析方法よりも優れていた。以上から、我々の開発した解析手法でサブミリ秒のダイナミックなてんかん活動様式を見出すことに成功し、さらに同定したてんかんの焦点が手術により確認したそれと良く一致することを確認した。

これらの、ワーキングメモリータスクおよび、てんかんからみた EEG-fMRI 同時計測結果は、我々の開発した解析手法を応用することで、高い空間分解能で1秒未満の連続的な脳活動変化を捉えられることを示すものである。ワーキングメモリ課題負荷時に、このような時間的空間的な活動推移のあることを初めて指摘した報告であり、今後、様々な認知機能評価に応用出来る可能性があるとともに、ニューロフィードバックをかけた時の変化を評価することにより、従来に比して効率的かつ、直接的なリハビリテーション方法開発にもつながることが期待される。さらに、パーキンソン病における幻視のように、症候が、具体的に動く、変化する病態解明にもその役割は大きいものと考えられる。

以上より、我々は、EEG-fMRI を用いて、1) 新機軸の高次脳機能リハビリテーション開

発に資する、2) 時間軸を考慮した高次脳機能の病態解明に資する、さらには 3) 脳腫瘍やてんかんなどの正確かつ安全な手術方法開発に資する、解析方法を開発出来たと考えている。今後、発達と加齢、さらには幅広い疾患において未解明の病態解明研究に応用していく予定である。

#### 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6件)全て査読有

1. Masuda M, Senda J, Watanabe H, Epifanio B, Tanaka Y, Imai K, Riku Y, Li Y, Nakamura R, Ito M, Ishigaki S, Atsuta N, Koike H, Katsuno M, Hattori N, Naganawa S, Sobue G. (2016). Involvement of the caudate nucleus head and its networks in sporadic amyotrophic lateral sclerosis frontotemporal dementia continuum. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 17, 571-579.

2. Riku Y, Watanabe H, Yoshida M, Mimuro M, Iwasaki Y, Masuda M, Ishigaki S, Katsuno M, Sobue G. (2016) Marked Involvement of the Striatal Efferent System in TAR DNA-Binding Protein 43 kDa-Related Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* [Epub ahead of print] doi: 10.1093/jnen/nlw053

3. Maesawa S, Bagarinao E, Fujii M, Futamura M, Wakabayashi T. Use of Network Analysis to Establish Neurosurgical Parameters in Gliomas and Epilepsy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016 Apr 15;56(4):158-69.

4. Maesawa S, Bagarinao E, Fujii M, Futamura M, Motomura K, Watanabe H, Mori D, Sobue G, Wakabayashi T. Evaluation of resting state networks in patients with gliomas: connectivity changes in the unaffected side and its relation to cognitive function. *PLoS One*. 2015;10:e0118072.

5. Tsuboi T, Watanabe H, Tanaka Y, Ohdake R, Yoneyama N, Hara K, Nakamura R, Watanabe H, Senda J, Atsuta N, Ito M, Hirayama M, Yamamoto M, Fujimoto Y, Kajita Y, Wakabayashi T, Sobue G. Distinct phenotypes of speech and voice disorders in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Aug;86(8):856-64.

6. Tsuboi T, Watanabe H, Tanaka Y, Ohdake R, Yoneyama N, Hara K, Ito M, Hirayama M, Yamamoto M, Fujimoto Y, Kajita Y, Wakabayashi T, Sobue G. Characteristic laryngoscopic findings in Parkinson's disease patients after subthalamic nucleus deep brain stimulation and its correlation with voice disorder. *J Neural Transm (Vienna)*. 2015 Dec;122(12):1663-72.

[学会発表](計4件)

1. Bagarinao E, Maesawa S, Ito Y, Watanabe H, Isoda H. Detecting subsecond activation changes during interictal epileptic spike using simultaneous EEG-fMRI, 22nd Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Jun 26-30, 2016, Geneva, Switzerland

2. Mizuno K, Bagarinao E, Maesawa S, Tohira S, Watanabe H, Nakai T, Isoda H. Sequential activation in sub-second range during working memory task: A simultaneous EEG-fMRI study. 22nd Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Jun 26-30, 2016, Geneva, Switzerland

3. Bagarinao E, Maesawa S, Watanabe H, Isoda H. Detecting activation patterns from functional MRI datasets with undetermined event onsets using support vector machines, 45th Annual meeting of the Society for Neuroscience, Oct 17-21, 2015, Chicago, IL, USA

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

渡辺 宏久 (WATANABE, Hirohisa)  
名古屋大学脳とこころの研究センター・  
特任教授  
研究者番号: 10378177

##### (2) 研究分担者

祖父江 元 (SOBUE, Gen)  
名古屋大学・医学系研究科・特任教授  
研究者番号: 20148315

伊藤 瑞規 (ITO, Mizuki)  
名古屋大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号: 50437042

前澤 聡 (MAESAWA, Satoshi)  
名古屋大学・脳とこころの研究センター・  
特任准教授  
研究者番号: 90566960

バガリナオ エピファニオ (BAGARINAO,

Epifanio)  
名古屋大学脳とこころの研究センター・  
特任准教授  
研究者番号：00443218

(3)連携研究者

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

森 大輔 (MORI, Daisuke)  
名古屋大学・脳とこころの研究センター・  
特任准教授  
研究者番号：00381997

田邊 宏樹 (TANABE, Hiroki)  
名古屋大学・環境科学研究科・教授  
研究者番号：20414021