

令和元年6月7日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01963

研究課題名(和文) 自発脳波振動は運動誘発電位(MEP)の変動性を規定する：脳波-MEP連関の解明

研究課題名(英文) Amplitudes of motor evoked potentials are modulated by EEG oscillations

研究代表者

緒方 勝也 (Ogata, Katsuya)

九州大学・医学研究院・講師

研究者番号：50380613

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)：経頭蓋磁気刺激で一次運動野を刺激した際に誘発される運動誘発電位(MEP)は運動野興奮性の代表的な指標だが、その振幅は刺激毎に大きく変動する。運動野興奮性の神経基盤解明のため脳波-MEPの関連を評価した。脳波を記録しながら一次運動野に経頭蓋磁気刺激を繰り返し、刺激直前の脳波と運動誘発電位の関連を評価した。

脳波 - 帯域の振幅の変動に伴いMEP振幅が変動することが示された。すなわち - 帯域振幅が高い時MEP振幅が高くなることが示された。またこの関係は閉眼状態では得られたものの、閉眼状態では関係が不明瞭となった。状態依存的に脳波-MEPの関連が変化することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一次運動野に対する経頭蓋磁気刺激で得られる運動誘発電位(MEP)は刺激毎に大きく振幅が変動する。MEP振幅は広く一次運動野興奮性の指標として用いられるが、その変動により評価の感度が下がるため、MEP振幅変動またその主な要因と考えられる一次運動野興奮性変動の神経基盤解明はMEP計測全般に重要性がある。また安静時の皮質興奮性変動の機序は近年MRI研究などでも注目を集めており、本研究も安静時の皮質興奮性変動の神経基盤の解明に寄与するものと考えられる。今回得られた結果により脳波の周波数特異的なMEP振幅への影響が明らかとなり、更にこれまで注目されて来なかった開閉眼での効果が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Motor evoked potentials (MEPs) by transcranial magnetic stimulation (TMS) are often used to estimate the excitability of primary motor cortex (M1). However, MEP amplitudes fluctuate after every TMS. The underlying neural substrates are not fully understood, thus we analyzed the relationship of electroencephalography (EEG) and MEP amplitudes. EEGs were recorded while single pulse TMS were delivered, and MEPs were obtained after every TMS. EEGs before TMS were analyzed, and we revealed that - band powers are related to MEP amplitudes. When - power was higher at the time of TMS, the MEP amplitudes were larger. In addition, the EEG-MEP relationship were observed during eyes-open state, but not eyes-closed state. Therefore, we revealed that EEG-MEP relationship is observed in - band in a state dependent manner.

研究分野：臨床神経生理学

キーワード：経頭蓋磁気刺激 運動誘発電位 脳波 オシレーション 周波数分析

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 運動誘発電位(MEP)の変動性: MEPは経頭蓋磁気刺激(TMS)で一次運動野(M1)を刺激し、手指筋から複合筋電図反応を記録してその活動性を評価する。MEP振幅はM1興奮性の代表的な指標として、反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)などの非侵襲的脳刺激(NIBS)による効果判定に用いられている。近年、それらの効果に被験者間要因が大きく、レスポンスとノンレスポンスに分かれることが注目されている(Hamada et al: Cereb Cortex 23, 1593-1605, 2013)。またMEP振幅は刺激毎に変動する被験者内要因があることは古くから知られている。この変動は変動係数で20~100%に達し、NIBS前の条件の統制やNIBSの効果判定を不明瞭化する問題点が生じる。MEPの変動要因やその神経基盤を明らかにすることは、NIBS分野での新発見を提供するのみならず、被験者内要因を減らしてNIBSの感度を上げ、レスポンス、ノンレスポンスの弁別が可能となる。

(2) 脳波-MEP連関: MEP振幅の変動は全くのランダムではなく、1回前に得られたMEP振幅に相関があること、またTMS直前の背景脳波でMEP振幅の予測が可能であること(脳波-MEP連関)が我々の予備実験で示唆された。脳波-MEP連関は、TMS前の大脳皮質の状態がMEP振幅の高い時と低い時で異なることを示唆する。また、TMSの刺激強度でも脳波-MEP連関が変化し、通常計測に用いられる強度と、より低い安静時閾値強度とでは異なる神経基盤が存在する可能性が示唆された。従来、脳波-MEP連関は手指運動時に観察される事象関連脱同期(ERD)で示されるように、 $\beta$ 帯域のパワー値の低い時にM1が活性化し、MEP振幅が増大すると理解されてきた(Mäki & Ilmoniemi: Clin Neurophysiol, 121:492-501, 2010)。我々の予備実験では、脳波-MEP連関が単純な関係ではなく、様々な要因で変化し(state-dependent)、基礎となる神経基盤を解明するためには、より詳細な実験系の構築が必要であることを示唆する。これらの背景に基づき、脳波-MEP連関が影響される要因として本研究では2つを検討した。(1) 開閉眼状態: 開閉眼は視覚入力を制御し安静閉眼で後頭部 $\alpha$ 波が顕在化するなど視覚野への影響が主だが、近年の研究で視覚野のみならず大脳全体のネットワークにも影響が生じることが報告された。したがって本研究で評価する一次運動野の興奮性変動にも影響する可能性を考えた(2) TMS刺激強度: 高強度(1mV振幅を得る強度)と低強度(安静時閾値)で低強度では刺激の及ぶ範囲が直下のM1にほぼ限局するが、高強度では周囲の領域、特に運動前野(PM)に刺激が及ぶ。この場合、PMからM1の抑制性入力を介して、PMの脳波パワー値が高い、すなわち活動性が低いときにM1の脱抑制でMEP振幅が高くなる可能性が考えられた。

### 2. 研究の目的

脳波を計測しながら単発TMSを繰り返し、MEPを得る。その際のTMS直前の脳波とMEP振幅の関係(脳波-MEP連関)を刺激強度やコイルの方向で評価する。またその脳波-MEP連関が(1) 開閉眼条件 (2) TMS刺激強度、で変化するかを検討する。

### 3. 研究の方法

#### 実験 1. 開閉眼条件.

健常成人18名(男11、女7、平均年齢26.5歳)を対象とした。頭皮上より国際10-20法に従って19カ所の電極を設置した。また右手第一背側骨間筋に筋電図電極を置いた。被験者は安楽椅子で安静を保たせた。左M1上より単発TMSを行い、脳波の計測とMEP記録を行った。TMS刺激強度はMEP振幅が500-1500 $\mu$ V(約1mV)得られる強度( $SI_{1mV}$ )とした。被験者に音声で指示を出し、開眼、または閉眼状態を維持させた。各条件は30秒毎に切り替え、1セッション2分間の記録を行った。これを10-11セッション繰り返し、合計で開眼、閉眼条件それぞれで100回以上のMEP記録とその直前の脳波を得た。

解析には周波数分析を行った。TMSの時刻を基準として1秒前のデータを切り出した。脳波のアーチファクト除去のため独立成分分析を用い、筋電図や眼球運動などアーチファクトが大きな成分を除去した。さらに各エポックを視察し、アーチファクトが大きなエポックは解析より除外した。アーチファクト除去後、ウェーブレット変換で8-30Hz( $\alpha$ - $\beta$ 帯域)で1Hz毎時間は50ms毎にパワー値を計算した。約100回あるエポックをMEP振幅中央値を基準にMEP高振幅のエポック、低振幅のエポックで分け、それぞれのエポックを平均し、各周波数、時間の平均パワー値を計算した。さらにMEP高振幅エポックの平均脳波パワー値とMEP低振幅エポックの平均脳波パワー値の差を検討した。

統計には被験者内で平均脳波パワー値の差をペアt検定によるt値の最大値を用いて隣接する周波数、時間、電極でクラスタを形成。クラスタベース並べ替え法により有意検定を行った。 $P < 0.05$ を統計学的有意と判断した。これらの解析を開眼条件、閉眼条件それぞれで行った。

#### 実験 2. TMS刺激強度条件.

健常成人26名(男15、女11、平均年齢24.8歳)を対象とした。実験1と同様に脳波計測中に単発TMSを繰り返しMEPとTMS直前の脳波を計測、解析した。実験2においては実験1で開眼・閉眼で分けて記録、解析を行ったのに対してTMS強度の大小の条件で実験を行った。すなわちTMS強度を実験1と同じ $SI_{1mV}$ で計測する条件(高強度条件)、および安静時閾値(低強度条件)の2条件を設定した。計測においては1セッション2分間の間で刺激強度を2条件で

ランダムに組み合わせ、高強度条件 10 回、低強度条件 10 回の刺激と脳波・MEP の記録を得た。これを 10-11 セッション繰り返し合計で高強度条件 100 回、低強度条件 100 回の脳波・MEP の記録を得た。計測はすべて開眼条件で行った。

### 実験 3. 状態依存刺激による MEP 振幅の調整の試み

実験 1、2 の結果を踏まえて脳波 -低 帯域のパワー値が高い時に TMS を行うと MEP 振幅が高くなる結果が得られた。実験 1、2 ではオフライン解析だったのに対し、研究結果をオンラインでの刺激の制御に活用できるか検討した。

18 名の健常成人(男 15、女 3、平均 26.1 歳)を対象とした。実験 1、2 を基に刺激強度は高強度 (SI<sub>1mV</sub>)、開眼条件で計測した。脳波は C3 を含む電極で実験 1、2 とも結果が得られたので C3 を中心とする 5 電極より記録し、C3 とその周囲 4 電極の差分(Hjorth モンターージュによるラプシアンフィルタ)をとり、C3 電極を解析対象とした。1 秒間のデータを 0.1 秒毎に更新し C3 の信号を高速フーリエ変換でパワー値を計算した。準備段階で 1 分間記録した安静脳波のピーク周波数のパワー値をモニターした。パワー値が低い(およそ 10 パーセントイル)閾値を下回った時、もしくは高い(およそ 90 パーセントイル)を上回った時に TMS を行い MEP を得た。パワー値が高い時に TMS を行った MEP 振幅と低い時に TMS を行った MEP 振幅を比較した。

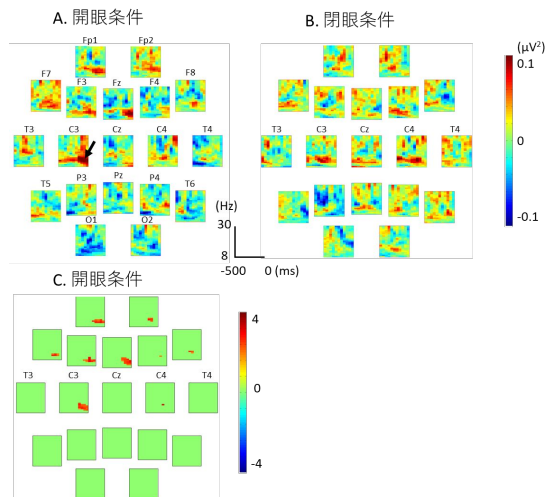


図 1. 実験 1 脳波トポマップ

## 4. 研究成果

### 実験 1. 開閉眼条件

図 1 に被験者全員の平均パワー値を示す。MEP 振幅が高い時の脳波パワー値と MEP 振幅が低い時の脳波パワー値の差分をとったところ、C3 から前頭部に広がる領域でパワー値が高い結果を得た。すなわち脳波パワー値が高い時に TMS を行う方が、脳波パワー値の低い時に TMS を行うより MEP 振幅が高くなる結果となった(図 1A)。この結果は開眼条件では明瞭だったが、閉眼条件では不明瞭だった(図 1B)。開眼条件では統計学的に有意なクラスターが得られた(図 1C)。周波数は 10-15 Hz で -200 ~ -50ms に広がるクラスターであった。閉眼条件ではそのようなクラスターは検出されなかった。

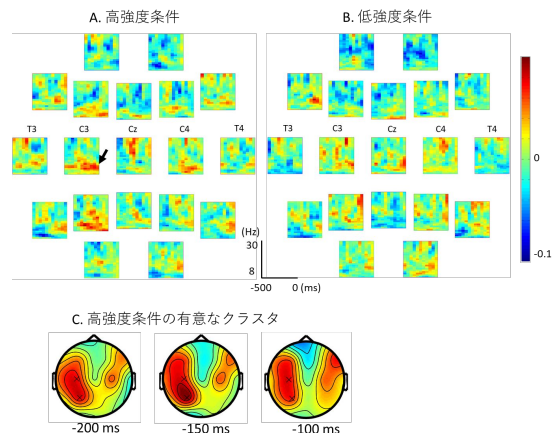


図 2. 実験 2 脳波トポマップ

### 実験 2. TMS 刺激強度条件

図 2 に被験者全員の平均パワー値を示す。実験 1 と同様に高強度条件で C3 を含む電極で MEP 振幅が高いエポックで脳波パワー値の高い結果を得た(図 2A)。クラスターベース並べ替え法では C3、C3 において -200 ~ -100 ms に分布する有意なクラスターが検出された(図 2C)。一方低強度条件では MEP 振幅が高いエポックと低いエポックの間で有意な差は得られなかった(図 2B)。

### 実験 3. 状態依存刺激による MEP 振幅調整

図 3A は代表例を示す。α 帯域それぞれでパワー値が高い時(黒)と低い時(赤)で適切に検出できたことを示す。

図 3B は被験者全員で脳波パワー値の高い時に TMS を行った時の MEP と脳波パワー値の低い時に TMS を行った際の MEP 振幅の関係を示す。α 帯域ではパワー値の高い時の TMS でより高い MEP 振幅を得たのに対し、β 帯域ではそのような効果は得られなかった。

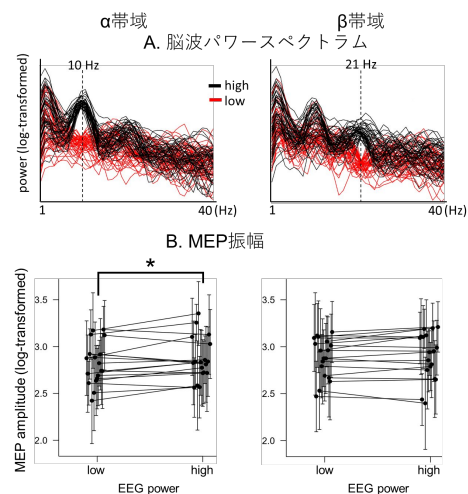


図 3. 実験 3 結果

以上の結果より脳波 -低 帯域(10-15 Hz)のパワー値が高い時に TMS を行うと高い MEP 振幅が得られることが明らかとなった。またこの関係は開眼条件、および 1mV 程度の振幅を得る刺激強度に依存していることが明らかとなった。これらの結果を踏まえて脳波のパワー値を統制することでより安定した MEP 振幅が得られることが期待される。また、

今回の脳波-MEP 連関の神経基盤を更に進めていくことで安静時の脳活動が持つ意義がより深く理解できるようになるだろう。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

[1]Hayashi R, Ogata K, Nakazono H, Tobimatsu S. Modified ischemic nerve block of the forearm: use for the induction of cortical plasticity in distal hand muscles. J Physiol (Lond) 2019 in press. doi:10.1113/JP277639.

[2]中園寿人, 緒方勝也, 飛松省三. 一次運動野に対する経頭蓋交流電気刺激のオフライン効果. 日本作業療法研究学会雑誌 2017;20:17-22.

[3]Motoyama T, Ogata K, Hoka S, Tobimatsu S. Frequency-dependent changes in sensorimotor and pain affective systems induced by empathy for pain. J Pain Res 2017;10:1317-26.

[4]Nakazono H, Ogata K, Kuroda T, Tobimatsu S. Phase and Frequency-Dependent Effects of Transcranial Alternating Current Stimulation on Motor Cortical Excitability. PLoS ONE 2016;11:e0162521. doi:10.1371/journal.pone.0162521.

〔学会発表〕(計 6 件)

[1] Ogata K, Nakazono H, Hayashi R, Tobimatsu S, Inhibitory effect of 20 Hz-tACS on MEPs with iTBS. 3rd International Brain Stimulation Conference. Vancouver, Canada. 2019

[2] 緒方勝也, 中園寿人, 林隆太郎, 上原平, 飛松省三. 20 Hz 経頭蓋交流電気刺激は間欠性シータバースト刺激の運動野への促進効果を干渉する. 第 48 回日本臨床神経生理学学会学術大会. 東京. 2018

[3] Ogata K, Nakazono H, Hayashi R, Tobimatsu S. Amplitudes of motor evoked potentials are modulated by preceding band oscillations: a closed-loop EEG-TMS study. 31st International Congress of Clinical Neurophysiology. Washington DC, USA.2018

[4] 緒方勝也, 中園寿人, 林隆太郎, 飛松省三. 波パワー値は MEP 振幅を予測する: オンライン脳波-TMS による研究. 第 47 回日本臨床神経生理学学会学術大会. 横浜. 2017

[5] 緒方勝也, 中園寿人, 林隆太郎, 飛松省三. 皮質脳波振動は MEP 振幅を予測する: 刺激範囲による影響. 第 46 回日本臨床神経生理学学会学術大会. 福島. 2016

[6] Ogata K, Nakazono H, Tobimatsu S. Ongoing EEG oscillations modulate MEP amplitudes: A possible mechanism of MEP variability. 2<sup>nd</sup> International Brain Stimulation Conference. Göttingen, Germany. 2016

〔図書〕(計 2 件)

[1]緒方勝也, 飛松省三. てんかんと脳波の基礎. Clinical Neuroscience 2017;35:813-815

[2]緒方勝也, 中園寿人, 飛松省三. 非侵襲的脳刺激法のトピックス. 福岡医誌 2017;108:183-93.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

## 6 . 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 中園 寿人

ローマ字氏名: NAKAZONO, Hisato

研究協力者氏名: 飛松 省三

ローマ字氏名: TOBIMATSU, Shozo

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。