

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2020

課題番号：18H06087・19K21210

研究課題名（和文）ヒト脳内神経活動の有向ネットワークの変容と生理・病態との関連

研究課題名（英文）The change of neural directed network in human physiological and pathological states

研究代表者

宇佐美 清英 (Usami, Kiyohide)

京都大学・医学研究科・特定助教

研究者番号：20829204

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,700,000円

研究成果の概要（和文）：硬膜下電極を留置した患者に協力を得て、皮質単発電気刺激（SPES）を睡眠中に行い、刺激で誘発される皮質脳波信号を記録した。神経活動の指標となる高周波帯域活動の電極間の伝播を Event-Related causality（ERC）を用いて解析し、睡眠による脳葉依存性のヒト大脳皮質の有向ネットワークの生理的変容（深睡眠時は前頭葉から頭頂葉へ情報伝播する、REM睡眠時の伝播様式の特殊性がある）を明らかにした。本研究に使用した解析プログラムを視覚呼称課題時の神経活動伝播様式の解析にも応用した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳内有向ネットワークの生理的変容の一端を明らかにし、睡眠がヒト脳にもたらす影響の科学的解明に貢献した。さらに、本研究は、てんかんなどの病態脳のネットワーク変容を理解するうえでの基礎的データになると考えられた。また社会的意義としては、本研究をもとにシンポジウム講演、教育講演、総説の執筆を行い、幅広い領域へ睡眠を含む脳内ネットワークへの興味を喚起することに貢献できた。

研究成果の概要（英文）：We applied single-pulse electrical stimulation (SPES) to the cortices in patients implanted with subdural electrodes during sleep and recorded SPES-elicited electrical signals. Then the spread pattern of neuronal activities indexed by high-gamma activity were analyzed between electrodes by event-related causality (ERC) method. We observed greater propagation of activity from frontal to parietal lobe during slow-wave sleep, and decreased propagation within frontal lobe, but increased propagation within parietal lobe, during REM sleep. We applied the analysis program used for this study to the other study, revealing spread of neuronal signals during a picture naming task.

研究分野：神経生理学

キーワード：brain waves oscillation 意識 睡眠 electrocorticography high-gamma activity ネットワーク
解析 effective connectivity

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

Tononi は情報統合理論 (Tononi G., 2008 / 2016) において, ①情報が統合されること, ②多くの情報を表現できるたくさんのニューロンの状態が存在すること, がヒトの脳に意識が生まれる必要条件であると述べた. そして, 睡眠時, 特に深睡眠時にはニューロン同士の結合が分断され, それらの機能が失われて意識が消失する可能性を示した (Massimini M., 2005, Science). 我々も, 各睡眠段階 (覚醒, ノンレム睡眠, レム睡眠) でヒトの脳皮質に電気刺激 (single-pulse electrical stimulation: SPES) を加え, 近傍・遠隔の刺激部位と結合している皮質領域から記録される電氣的活動の記録を行い, その反応が睡眠段階で動的に変容し, 動態が脳葉により異なることをヒト脳で初めて明らかにした (Usami K., et al., 2015, Hum Brain Mapp). 一方, 睡眠時に強化される脳領域間の一方向性の結合もある (Staresina B.P., 2015, Nat Neurosci).

ゆえに, 睡眠に伴う特定の脳領域間の情報の流れ方の変化も意識の生成・消失に重要である可能性があるが, 未解明の部分が多かった. さらに, 脳内ネットワークに関連した疾患で, ニューロンの異常な発火活動が脳内を伝播していく「てんかん」では, 睡眠や発作焦点部位で発作様式が変わることがよく知られているもののその背景の病態生理の詳細は不明であった.

2. 研究の目的

上記の問いに基づき, ①覚醒・睡眠などの生理的状态によりヒト脳内の神経活動の流れ方 (有向ネットワーク) に違いはあるか? また, その違いは意識消失の基盤となるか? そして, ②てんかん発作様式の変容は有向ネットワークの変容と関連しているか? を解明するため, ヒト頭蓋内電極を用いて皮質単発電気刺激誘発性 (SPES) の信号を記録することにより, 覚醒・睡眠時のヒト脳の神経活動の流れ方 (有向ネットワーク) の変容を解析し, それと意識状態やてんかんネットワークの関連の解明を試みることを本研究の目的とした. SPES は難治性部分てんかん患者の術前評価目的など, 頭蓋内電極留置時のみ施行できるが, 覚醒・睡眠時に関わらず同一条件で施行できるため, その反応の変容の比較が容易であり, 本研究に適していると考えられた.

3. 研究の方法

皮質単発電気刺激 (SPES) に関する研究 (本学 IRB #443, C1212) に対して同意が得られた, 難治局に関連性てんかんの病変切除の術前評価目的で頭蓋内電極を留置された患者において, 覚醒・睡眠時の SPES 誘発性の皮質脳波データの解析を行った. 指標としては, 上記で述べた SPES がもたらす電極直下のニューロン発火の指標とされる 80 ~ 200 Hz の高周波活動 (high-gamma activity of cortico-cortical spectral response (CCSR^{HG}) (Usami K., 2015, Human Brain Mapp; Usami K., 2017, Sleep) に対して多チャンネル内の電気活動の有向ネットワークをみる解析手法である Event-related causality (ERC) を適用することで, ERC の睡眠段階や脳葉ごとの変動について検討した.

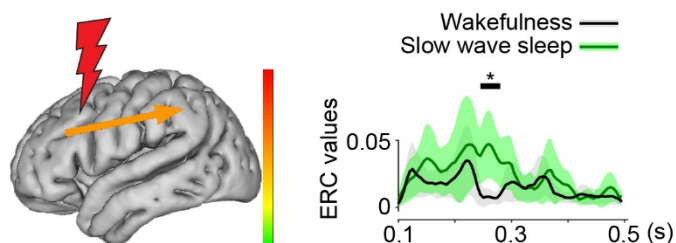


図1 (* $p < 0.05$, permutation test)

4. 研究成果

(1) てんかん非焦点において, ①前頭葉から頭頂葉への神経活動の伝播は覚醒時 (wakefulness) より深睡眠 (いわゆる徐波睡眠 slow wave sleep) 時に大きくなること (図1), ②レム睡眠 (REM sleep) 時には前頭葉内での伝播が少なくなり, 逆に頭頂葉内では伝播が多くなること (図2), を見出し, 国際睡眠専門誌 (Usami K., et al., 2019, Sleep) に投稿し受理された. 睡眠段階により神経活動の伝播様式は変化した. 以上から, 深睡眠時は前方から後方への神経活動の伝播が主体であり, 皮質ネットワークの変容を反映していると

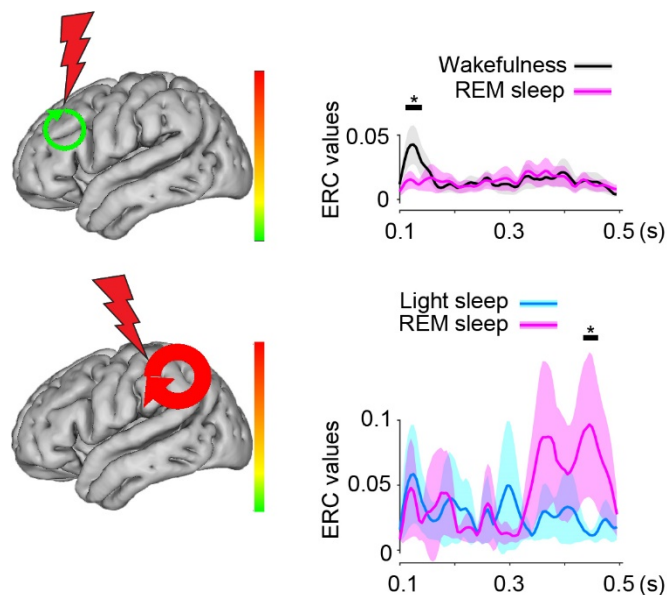


図2

考えられた。また、REM 睡眠は、脳波上は覚醒時と似ているものの、伝播様式の点では異なっており、“夢”との関連が疑われると考察した。

(2) 本研究に基づき、他施設で行われた、睡眠時のヒト脳皮質電気刺激介入によるネットワークの変容に関する研究や、皮質電気刺激や課題が電気刺激誘発性のてんかん性放電様活動に与える影響をみた研究に関し考察を加え、国際専門誌に論説 (Editorial) を投稿して受理された (Usami K., 2020, Clin Neurophysiol)。また、本邦のてんかん学会年次集会のシンポジウムでも睡眠と皮質興奮性に関する内容を発表し、さらに総説・他の論説を執筆した。さらに、国内の臨床神経生理を専門とする学会において睡眠脳波の判読に関する初学者向けの教育講演を行った。以上の中で、1. 皮質興奮性や情報伝播様式と睡眠段階には密接な関係があること、2. 臨床応用も鑑みて、皮質以外に深部核の関与を想定したうえでの更なる検討が必要と考えられることを示した。

上記の主要な目的以外に関連した成果として以下のものがある。

(3) 睡眠段階や部位による徐波と高周波の周波数帯域間の活動相関の変化に関して検討し、深い睡眠中のノンレム睡眠では全体に上昇し、夢を見やすいと言われているレム睡眠では脳の後方領域で上昇することを示し投稿準備中である (十川ら)。

(4) 今回の研究と関連して作成した解析プログラムを利用して、慢性硬膜下電極留置症例における視覚課題時の神経活動 (高周波帯域活動) に関して、ヒト脳内有向ネットワークの視覚刺激の生物・非生物による違いに関して解析を行った。その結果、外側後頭葉 (LO: lateral occipital)・腹側側頭後頭葉 (VTO: ventral temporo-occipital) では生物・非生物 (living・non-living) で伝播様式に違いがあること、特に生物の情報処理は複数の場所のネットワークを通じて効率的に行われていることを見出し、学会発表した (図3 赤: LO オレンジ: VTO)。

現在解析を進め投稿準備中である。

以上、ヒト大脳皮質の有向ネットワークの生理的変容の一端を覚醒時活動や睡眠の立場から明らかにできた。またこれを踏まえて研究方法の発展性、臨床応用をどうするべきかについても考察し、社会に発信できた。

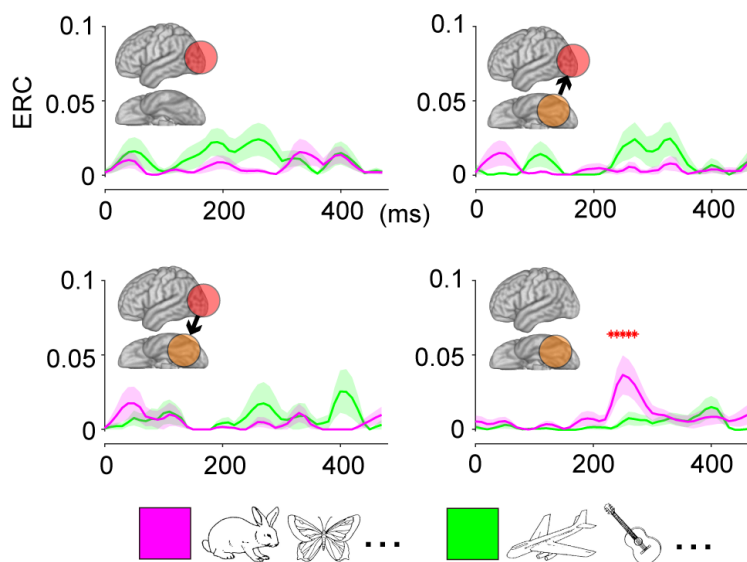


図3

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Usami Kiyohide, Kinoshita Masako	4. 巻 130
2. 論文標題 Mental activation to overcome electrically induced cortical hyperexcitability	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 2164 ~ 2165
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clinph.2019.08.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Usami Kiyohide	4. 巻 131
2. 論文標題 Does single stimulus elucidate the complex mystery of sleep?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 463 ~ 464
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clinph.2019.11.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 宇佐美 清英	4. 巻 270
2. 論文標題 てんかん診断における検査法Update	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 529 ~ 536
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kiyohide Usami, Anna Korzeniewska, Riki Matsumoto, Katsuya Kobayashi, Takefumi Hitomi, Masao Matsuhashi, Takeharu Kunieda, Nobuhiro Mikuni, Takayuki Kikuchi, Kazumichi Yoshida, Susumu Miyamoto, Ryosuke Takahashi, Akio Ikeda, Nathan E. Crone	4. 巻 -
2. 論文標題 The neural tides of sleep and consciousness revealed by single-pulse electrical brain stimulation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sleep	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/sleep/zsz050.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 宇佐美 清英, 池田 昭夫	4. 巻 26
2. 論文標題 てんかん 長期処方自体の薬物療法を支える薬剤師になるための慢性疾患治療薬の使い分けと患者モニタリング	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 調剤と薬局	6. 最初と最後の頁 244-249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 宇佐美 清英	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 高齢者てんかんの治療	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inoue T, Kobayashi K, Matsumoto R, Inouchi M, Togo M, Togawa J, Usami K, Shimotake A, Matsubashi M, Kikuchi T, Yoshida K, Kawawaki H, Sawamoto N, Kunieda T, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A.	4. 巻 131
2. 論文標題 Engagement of cortico-cortical and cortico-subcortical networks in a patient with epileptic spasms: An integrated neurophysiological study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Neurophysiol.	6. 最初と最後の頁 2255-2264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinph.2020.04.167.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 宇佐美 清英, 松本 理器, Anna Korzeniewska, 下竹 昭寛, 中江 卓郎, 松橋 眞生, 菊池 隆幸, 吉田 和道, 國枝 武治, 高橋 良輔, Nathan Crone, Lambon Ralph Matthew, 池田 昭夫
2. 発表標題 生物・非生物の視覚刺激は脳後方で異なる神経活動伝播をもたらす
3. 学会等名 第50回日本臨床神経生理学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宇佐美 清英
2. 発表標題 ベーシックレクチャー11 睡眠脳波の判読
3. 学会等名 第50回日本臨床神経生理学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宇佐美 清英
2. 発表標題 睡眠によっててんかん原性はどのように変容するのか 広域周波数帯脳波活動の解析による検討
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宇佐美 清英, 松本 理器, Anna Korzeniewska, 下竹 昭寛, 中江 卓郎, 松橋 眞生, 菊池 隆幸, 吉田 和道, 國枝 武治, 高橋 良輔, Nathan Crone, Matthew Lambon-Ralph, 池田 昭夫
2. 発表標題 視覚性物品呼称課題時の側頭葉底面と後頭葉の相互作用 硬膜下電極の高周波活動を用いた有向ネットワーク解析
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shunsuke Kajikawa, Kyoko Kanazawa, Masaya Togo, Kiyohide Usami, Akihiro Shimotake, Takefumi Hitomi, Takeharu Kunieda, Ryosuke Takahashi, Masao Matsuhashi, Akio Ikeda
2. 発表標題 Method to identify the onset of ictal HF0s: Differences between short term-Fourier transform (STFT) and temporal spectral evolution (TSE)
3. 学会等名 2020 Annual Meeting and Courses American Clinical Neurophysiology Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高谷 美和, 松橋 眞生, 音成 秀一郎, 十河 正弥, 宇佐美 清英, 下竹 昭寛, 人見 健文, 松本 理器, 高橋 良輔, 池田 昭夫
2. 発表標題 頭皮上脳波のRed slowの視察的検索から定量的検索への移行の試み
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾谷 真弓, 下竹 昭寛, 八木田 薫, 十河 正弥, 本多 正幸, 宇佐美 清英, 人見 健文, 松橋 眞生, 高橋 良輔, 池田 昭夫
2. 発表標題 長時間ビデオ脳波モニタリング中のスマートフォン使用の注意点-漏電による滑走電流の影響-
3. 学会等名 第49回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 戸島 麻耶, 人見 健文, 大井 和起, 音成 秀一郎, 小林 勝哉, 宇佐美 清英, 下竹 昭寛, 松橋 眞生, 高橋 良輔, 池田 昭夫
2. 発表標題 巨大体性感覚誘発電位(giant SEP)のP25成分における高周波振動(HFO)の臨床的意義
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 戸島 麻耶, 松橋 眞生, 人見 健文, 大井 和起, 小林 勝哉, 宇佐美 清英, 下竹 昭寛, 高橋 良輔, 池田 昭夫
2. 発表標題 良性成人型家族性ミオクローヌステんかん(BAFME)の病態抽出: 主成分分析による巨大体性感覚誘発電位(giant SEP)の検討
3. 学会等名 第49回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宇佐美 清英
2. 発表標題 Functional Brain Mapping by ECoG-Recent Development :ECoGによる脳機能マッピング -この1年の動向-
3. 学会等名 第52回日本てんかん学会学術集会 プレコンgresシンポジウム 第1回Advanced ECoG/EEG Analysis in Epilepsy (AEEE) 研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関