

機関番号：32657

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20530667

研究課題名（和文） 脳波、機能的 MRI 同時測定による P300 に対する多角的測定および解析

研究課題名（英文） Simultaneous EEG/fMRI measurement and event-related analysis for observation of the activation process of P300

研究代表者

王 力群 (WANG LIQUN)

東京電機大学・先端工学研究所・講師

研究者番号：40312037

研究成果の概要（和文）：本研究では EEG/fMRI 同時測定に必要な幾つかの実験的技術について検討し、事象関連パラダイムを用いた視覚誘発 P300 反応を対象とした多角的測定・解析を行った。具体的に独自の刺激提示と fMRI サンプリング時間を補間した測定スキームを考案した。EEG では潜時 280～450 ms（P3b 潜時帯）において、標準刺激反応より有意に増大した標的刺激反応を観測した。また EEG の時間的情報と fMRI の空間的情報を総合すると、後頭部・視覚野（視覚知覚）→腹側視覚経路（視覚情報処理）+側頭・頭頂連合野（論理思考・既存情報検索）→前頭前野・前頭連合野（注意向け・判断）の遷移・情報処理が推察される。

研究成果の概要（英文）：In this study, techniques to measure EEG and fMRI simultaneously were investigated, from which P300 responses evoked by visual stimuli were examined. A unique time scheme of stimulus presentation and fMRI sampling for the oddball paradigm was also designed. Comparing the grand average response of EEG evoked by target events with that evoked by standard events, a significant difference was found in latency range from 280 to 450 ms (P3b component, $P < 0.001$). In the group study of BOLD responses, significant activations appeared, and a temporal progression of the activations from the occipital visual cortex, via the temporoparietal and temporal regions to the prefrontal cortex was estimated based on the results of EEG topography during the period of P3b response.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	900,000	270,000	1,170,000
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：社会科学

科研費の分科・細目：心理学・実験心理学

キーワード：生理, P300, EEG/fMRI 同時測定, ヒト高次脳機能

1. 研究開始当初の背景

現在、ヒトの高次脳機能は盛んに議論され、

メディアの話題にもなっている。その根拠を提供しているのは 20 年も前から飛躍的に

発展してきた脳機能マッピング研究であり、主に2種の技術によって支えられている。それは脳神経細胞の電氣的活動に伴う電磁気信号を捉える方法と脳神経活動に付随して起きる血流・代謝の変化を測定する方法の二つになる。前者に代表されるのは脳波 (EEG: Electroencephalogram) や脳磁図 (MEG: Magnetoencephalograph) があり、後者には機能的MRI (fMRI: Functional magnetic resonance imaging) や陽電子断層法 (PET: Positron emission tomography), 近赤外分光法 (NIRS: Near infrared spectroscopy) がある。神経細胞の電氣的活動を測定する EEG や MEG は時間分解能が優れ、ミリ秒単位での測定が可能である。その反面、空間分解能は比較的 low、脳の表面に近い局所的な脳活動の測定に向いている。一方、fMRI は空間分解能に優れているが、約 100 ミリ秒以上にわたる反応を測定するため時間分解能に乏しい。そこで、両方の利点を取り入れ、EEG と fMRI の同時測定の方法を確立すれば、空間・時間の両面から高い分解能で同時にアプローチすることができ、高い時・空間分解能で脳機能を測定することが可能になる。これは従来の空間分解能、もしくは時間分解能のどちらかに特化した脳活動測定を打開し、静止画からハイビジョン動画に変わるように脳活動を観察することが可能になることに意味する。また、Event-related の手法で EEG と fMRI のデータを結びつけることにより、脳の情報処理過程の特定の部分に焦点をあわせ、また、脳の反応の中で興味ある部位に対し、動的に解析することが出来、脳内情報処理の流れや機能局所の連携、更に脳の制御についての検討をより簡単になる。

EEG/fMRI 同時測定法の開発はいくつかの難点に直面し、

- ① MRI は高周波、傾斜磁場、磁場の切り替えに伴い発生する強い成分が複雑なノイズが EEG に強く影響する。また、MRI の強磁場中で動脈血流による心拍性 (cardiobalistic) ノイズが存在する。このノイズは数 μV の誘発反

応よりも数段振幅が大きい。

- ② EEG は神経細胞の電氣活動を捉えるに対し、局部 fMRI 神経活動に伴った血流・代謝の変化を測定する方法であり、それぞれの測定信号と反応時間は完全に一致しない。などがあげられる。

これらの難題に対し、最初の EEG/fMRI 同時測定では、多数の EEG チャンネルを使った空間フィルタで EEG 信号に重畳する MRI のノイズ除去が図られた。しかし、ノイズが強かつ成分複雑のため、ノイズ除去の効果は限度がある。脳波の成分を一部欠損してしまうか、残存するノイズの影響で、本来振幅 $10\mu\text{V}$ 前後にしかない P300 の反応が検出できなくなる。このような場合には、sparse sampling により、刺激をある時間与えたのちに MR のスキャンを始めることでノイズを避けることができ、MR スキャンの間にポーズ区間を設けた交互 (intervened) fMRI 法が報告された。しかし、fMRI が測定する BOLD 信号は代謝・血流の変化という神経活動に伴い時間応答が遅い、かつ Event-related の手法で測定する視覚刺激誘発 P300 の場合、単発性の刺激による誘発反応の計測では持続的刺激による定常応答より数倍も弱く、またはこの反応を fMRI のサンプリング時間内 (スキャンの間) に収めることがきわめて困難である。これらの問題を克服ために、これからもノイズ除去技術のみならず、脳波、BOLD 信号両方の信号ノイズ比を向上することが必要で、その意味では EEG/fMRI 同時測定法はまだ完成された方法ではない。測定機器・信号処理技術の開発とともに実験技術の改良も求められている。現在、P300 反応の EEG/fMRI 同時測定では、実験の容易さのためか聴覚刺激による研究が非常に多いのも現状である。

2. 研究の目的

本研究は、新しい手法である EEG/fMRI 同時測定の種類の実験的技術を組み合わせ、そ

の有用性を検証するため Event-related の手法で視覚刺激誘発 P300 反応を測定対象とした。実験データの提供という意味も含め、当初、研究例の少ない視覚性 P300 反応を測定した。さらに実験技術の新規な試みとして、スキャン区間のほかにポーズ区間にも刺激トリガを発生させ、スキャン時の刺激に誘発される EEG 信号を加算することで fMRI 撮像と同時刻の P300 反応を計測した。

3. 研究の方法

(1) 被験者

健常者 14 名(男性, 平均年齢 21.4 歳 \pm 1.29, 全員右利き, 矯正視力 1.0 以上) が被験者として実験に参加した。

(2) 刺激システムと視覚刺激

MRI からの同期したトリガ信号を刺激用 PC に入力した。刺激用 PC から発生した刺激信号は視野角 \pm 15 度のゴーグルスクリーンを使ったシステムにより被験者に提示した。視覚刺激は 3 種類の文字からなる。EEG 信号の基準時刻と文字の種類に応じたマーカ信号を構成し、EEG 収録用 PC に記録した。視覚パターンは黒地に灰色の英語大文字 C, P, T であり、P300 反応を得るために、提示確率をそれぞれ 56% (標準刺激), 22% (標的的刺激), 22% (新奇刺激) とした。合計 192 試行 (文字) がランダムな順序で提示された。

実験課題は odd-ball 検出である。被験者は MRI のベッド上に仰臥位をとり、安静開眼の状態ゴーグルスクリーン中央を占める文字刺激を注視した。被験者には、高頻度の標準刺激を無視し、低頻度で表れる標的的刺激に対して右手人差し指でボタン押しをするよう教示した。

(3) 実験プロトコル

本研究では、EEG と fMRI の同時測定において fMRI の BOLD 信号の検出と EEG 反応の計測時刻を一致させるため、BOLD 信号の時間遅れを考慮した交互法に準拠して、図 1 に示すような刺激提示と MR スキャンの時刻チャートを考案して実施した。使用した MRI 装置では、全頭 (19 スライス) のスキャンに

一回あたり 3 秒を要する。そこで 3 秒の長さのスキャン区間と、スキャンを行わない同じ長さのポーズ区間を交互に配置した (図 1a)。P300 誘発のための視覚刺激トリガは 3 秒間隔のペアとし、各々をスキャンと直前のポーズ区間に発生させた。さらに通常の交互法とは異なり、fMRI 撮像と同時刻の P300 波形を観測するため、EEG 信号をスキャン区間内のトリガで同期加算した。

全試行 (192) を通して高頻度、低頻度刺激をランダム化し、さらに区間内で様な時刻分布で提示されるようトリガの発生時刻を区間内で疑似ランダムとした (図 1b)。標的刺激は約 42 スキャン分あるが、42 回の刺激が脳内のスキャン方向にわたって様に発生することとなる。計測にあたっては、全試行を 6 ブロックに分け、ブロック間に 18 秒 (3 scan) の休みを設けた (図 1c)。ここで、1 ブロックは 32 セットの (ポーズ+スキャン) 区間からなる。全 6 ブロックの計測は約 20 分を要した。

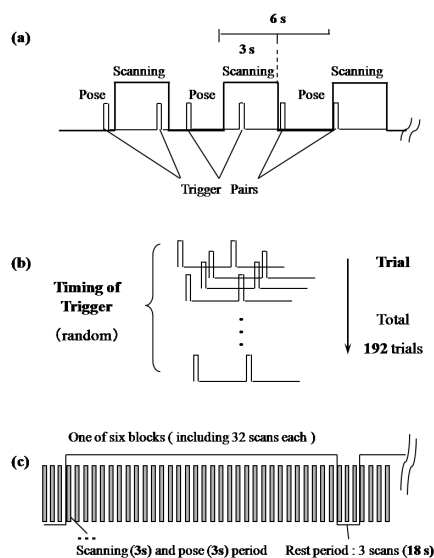


図 1 実験デザインと刺激提示パラダム。

(4) EEG/fMRI 測定

EEG 測定は 64-ch 装置 (BrainAmp MR, Brain Products 製) を用いた。同社標準の 64-ch 脳波キャップを使い、EEG 61 ch, レファレンス 1 ch, グランド 1 ch, 他に ECG 1ch, EOG

1chを備えている。EEG測定はMRI中で行い、サンプリング周波数5kHz、LPF(高域遮断)250Hz、HPF(低域遮断)0.016Hzとした。測定にはBrain Vision Recorder(Brain Products製)ソフトウェアを用いた。

fMRIは1.5T MRIスキャナー(STRATIS II Premium, 日立メディコ製)を用いた。実験中、被験者の動きを抑えるため、頭部を真空引き固定具で固定した。MRIの撮像条件は、FOV: 240.0 mm, TR/TE: 3000/47.2 ms, inter TR time: 3000 ms, total scan time: 1260 s, flip angle: 90 deg, slice thickness: 5.0 mm, slice gap: 0 mmとし、3990 slices (19 slice × 210 scan)の機能的画像(EPI)を撮像した。

(5) データ解析

EEGデータはBrain Vision analyzer (Brain Products製)を用いMRI撮像に伴うアーチファクトの除去、さらに心拍由来のアーチファクトの除去を行い、帯域フィルタの適用とともに500Hzまでダウンサンプリングした。つぎに、刺激提示を基準とする-100~1000msを解析区間として、刺激別にデータの切り出しを行った。その後、瞬目などのアーチファクトを含むセグメントを除外し加算平均を行った。加算後のEEGデータで、刺激提示から300ms近辺に明瞭な正電位が観測されたものをP300反応とした。P300が波形上に観測できなかった4名と、顕著な筋電ノイズにより加算平均回数が大幅に減少した1名のデータを除き、9名の測定データに対し、グラウンド平均を行った。さらにEEGトポグラフィを作成し、P300反応前後の時間的な変化を観察した。

fMRI解析は、P300の確認された9名のデータに対して行った。fMRI時間信号を刺激の種類により分別した後、Statistical Parametric Mapping Software (SPM99, Wellcome Department, UCL)によりEvent-related解析を行った。前処理としてスライス間の位置ずれ補正、標準脳(MNI)を用いた座標の正規化・標準化、空間フィルタ(Gaussian-Kernelフィルタ)を用いた平滑化によるSN比の向上を行った。次にBOLD信

号の時間変化とモデル関数の相関解析により閾値以上の輝度レベルをもつピクセルを選択し、それらに対して標的刺激と標準刺激の差が有意なボクセルを統計検定(片側t検定)により決定し賦活部位とした。なお、検定ではマスキング処理は行わず、関心領域(ROI)を全脳とした。これらの画像解析は各被験者に対するものと、全被験者についてのグループ解析を行った。

4. 研究成果

EEG/fMRI同時計測は利点を持ちながら、ノイズを除去する手法の開発をはじめ、EEGとBOLD信号の時間特性が異なることによる相互の対応関係などの問題がある。これらの問題に対応した刺激提示また測定タイミングなどの実験手法の開発や、同期測定に適応した解析手法の開発も必要不可欠である。

上述の難点に対し、本研究では、EEG/fMRIの同時計測により、脳内の認知的活動を異なるモダリティで測定する実験技術の改良を行った。具体的にスキャンを行わないポーズ区間を設け、ポーズ区間に発生させた刺激によるP300反応が作るBOLD信号の検出を試みた。以上に加え、スキャン区間にもポーズ区間と同じタイミングで刺激を発生し、スキャン区間に同期したEEG信号を検出した。これによりMRスキャンノイズは重畳するが、BOLD信号が顕著になり、それを観察する時間と同時刻のEEG反応波形を観測することを意図した。以上の試みにより、EEGではP3300を含む幾つかの明瞭な反応ピークが観察でき、さらに、標的刺激では標準刺激より有意に増大したP3b反応成分を特定することができた。

(1) EEG波形とトポグラフィ

EEG波形上にP300反応が視認された9名の被験者の総平均波形を、標準、標的、新奇刺激に対して図2に示す。P300は後頭と頭頂の電極(P3, P4, P1, P2, Pz, O1, O2, Oz)で明瞭に観察された。

図2の例では、180~280msにP3の早期成分、280~380msに後期成分であるP3bが見

られる。P 3b 成分は 280~450ms において、標的刺激が標準刺激よりも有意に大きかったが ($p < 0.001$)、早期成分は刺激による差異がなかった。上述の結果から観察された P3b は、対象である標的刺激の識別を行い、またボタンを押すという明示的な行動を行うために、対象への認識や深い注意がなされていることの現れと考えられる。

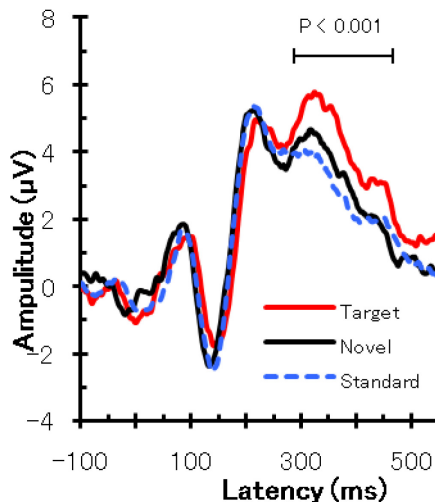


図 2 P8 (右後頭・側頭部) 電極における EEG 被験者総平均波形 (n=9). 標的 (赤色), 標準 (青色), 新奇 (黒色) 刺激に対する反応を示す. 棒は標的と標準刺激間で有意差 ($p < 0.001$) のある潜時.

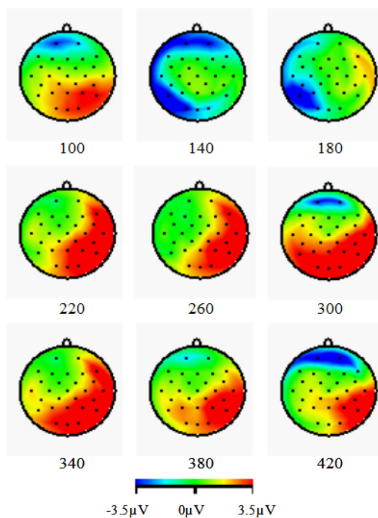


図 3 標的の刺激提示後 100~420 ms までの被験者総平均トポグラフィマップ (n=9). 正 (赤), 負 (青) 電位の遷移を示す.

図 3 には潜時 100~420 ms の範囲のトポグラフィマップを示す. 上記の P3 早期成分の潜時では右側頭・頭頂を中心に、後方は後頭まで前方は前頭前野にかけて正の電位が分布することが分かる. 標的の刺激と標準刺激間で差異のあった P3b 成分の潜時では、正の電位が後頭部→頭頂・側頭部→前頭前野と遷移する時間変化が見られた. 早期 P3 成分, P3b ともピーク近傍から後半の潜時では右側優位の傾向が見られる.

(2) fMRI による賦活部位

P300 の確認された被験者 9 人のうち、体動などのアーチファクトの大きな 1 名を除いてグループ検定 (8 名) を行った結果、Talairach 座標で同定し、P300 に関連する賦活部位が種々の領域で認められた (図 4). 検出された主な賦活部位は下記の通りである.

- ・ 視覚野, 視覚連合野 (BA18-19)
- ・ 頭頂・側頭連合野 (BA7/39/40)
- ・ 前頭葉 (BA6), 前頭前野 (BA44/45/46)

それらの領域には後頭葉, 頭頂葉, 頭頂・側頭結合部, 側頭葉, 前頭葉が含まれる. これらの活動のうち、後頭葉, 前頭葉は左右両側性であるが、その他は右側が優位であった.

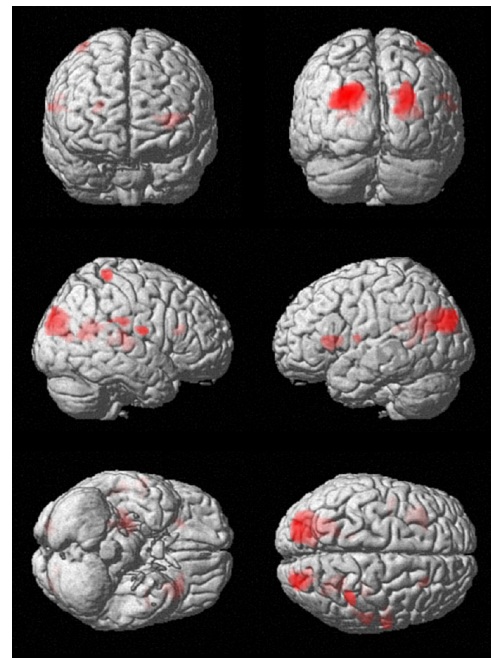


図 4 P300 反応に対する fMRI-BOLD 信号の賦活部位 (n=8, $p < 0.01$, uncorrected). 標的の刺激 - 標準刺激に対する活動を示している.

EEGの時間的情報とfMRIの空間的情報を総合すると、後頭部・視覚野(視覚知覚)→腹側視覚経路(視覚情報処理)+側頭・頭頂連合野(論理思考・既存情報検索)→前頭前野・前頭連合野(注意向け・判断)の時間推移・情報処理が推察される。視覚刺激により引き起こしたP300は視覚認識・パターンマッチング→注意喚起・注意向け→行動プロセス発動, 判別・判断という流れが起きたと示唆された。

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5件)

- ① Li-qun WANG, Shinya KURIKI, Development of simultaneous measurement techniques for event-related fMRI and EEG and observation of the activation process of P300. 2010 3rd International Conference on Biomedical Engineering and Informatics (BMEI 2010), 査読有, V1: 194-198, 2010
- ② Keiichi SAITO, Li-qun WANG, Functional Magnetic Resonance Imaging Analysis of Brain Activation. Biomedical Soft Computing and Human Sciences, 査読有, 15 (2) : 107-113, 2010
- ③ 王 力群, 栗城眞也, 事象関連fMRIとEEGの同時測定による視覚性P300の脳内過程の観察, 生体医工学, 査読有, 48 (2) : 213-219, 2010
- ④ Li-qun Wang, An Analysis of Logical Process of 3D Virtual Imaging Creation-A Parametric fMRI Study. Proceedings of the 7th International Symposium on Noninvasive Functional Source Imaging of the Brain and Heart & 7th International Conference on Bioelectromagnetism. 査読有, CD-ROM, 2009
- ⑤ Li Y, Wang LQ, Hu Y, Localizing P300 generators in high-density event-related potential with fMRI. Med. Sci. Monit., 査読有, 15: 47-53, 2009

[学会発表] (計4件)

- ① 王 力群, 栗城眞也, fMRIを用いた音階錯聴現象における脳内過程の特定, 千葉大学フロンティアメディカル工学研究開発センター 第8回シンポジウム, 2011/02/18,

千葉市

- ② Li-qun WANG, Shinya KURIKI, Development of simultaneous measurement techniques for event-related fMRI and EEG and observation of the activation process of P300. 2010 3rd International Conference on Biomedical Engineering and Informatics, 2010/10/16-18, Yantai, China, 2010
- ③ 王 力群, 栗城眞也, 事象関連fMRIとEEGの同時測定技術の開発とP300の脳内過程の観察, 生体医工学シンポジウム 2009, 2009/09/18-19, 千葉市
- ④ Li-qun Wang, An Analysis of Logical Process of 3D Virtual Imaging Creation- A Parametric fMRI Study. the 7th International Symposium on Noninvasive Functional Source Imaging of the Brain and Heart & 7th International Conference on Bioelectromagnetism. 2009/05/29 -31, Rome, Italy

6. 研究組織

(1)研究代表者

王 力群 (WANG LIQUN)
東京電機大学・先端工学研究所・講師
研究者番号: 4 0 3 1 2 0 3 7

(2)研究分担者

根本 幾 (NEMOTO IKU)
東京電機大学・情報環境学部・教授
研究者番号: 4 0 1 0 5 6 7 2