

機関番号：25403
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20560400
 研究課題名(和文) 脳磁界計測と経頭蓋磁気刺激を融合した脳機能ダイナミクス計測解析システムの開発
 研究課題名(英文) Development of measurement system for brain function dynamics by using magneto-encephalography and transcranial magnetic stimulation
 研究代表者
 樋脇 治 (HIWAKI OSAMU)
 広島市立大学・情報科学研究科・教授
 研究者番号：30264948

研究成果の概要(和文)：

本研究では、末梢神経の電気刺激により誘起される求心性信号と運動野の経頭蓋磁気刺激(TMS)により誘起される遠心性信号の機能ダイナミクスについて計測解析するために脳磁計を用いたシステムを開発した。このシステムを用いて、求心性信号と遠心性信号のダイナミックな連関について計測解析した結果、第一次感覚野の電流双極子の活動度や方向が求心性感覚信号の運動制御への関与を反映していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：

In this study, we developed a system for investigation of the relationship between the afferent signals elicited by an electrical stimulus of a peripheral nerve and the efferent signals produced by a transcranial magnetic stimulation (TMS) of the motor cortex by using magneto-encephalography (MEG). The dynamic relation between the afferent and efferent signals was investigated by using the system we developed. The results suggested that the activation and direction of the current dipole in the primary somatosensory cortex was related to the effect of the afferent signals on the motor function.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：生体工学

科研費の分科・細目：電気電子工学・計測工学

キーワード：経頭蓋磁気刺激、脳磁界、脳機能ダイナミクス

1. 研究開始当初の背景

経頭蓋磁気刺激(TMS)を用いることにより、大脳皮質の運動野内の神経細胞を非侵襲的に刺激することができる。TMSによる運動野の神経細胞の興奮により生じた遠心性運動指令は、皮質脊髄路を下降し支配筋に達し、運動誘発電位(MEP)を生じる。一方、末梢神経の電気刺激により感覚神経に生じた活動電位は求心性に伝わり第一次感覚野に達す

る。この第一次感覚野での神経細胞の活動は、体性感覚誘発磁界(SEF)と呼ばれる脳磁界として計測される。随意運動を行う筋活動は運動感覚系をはじめとする脳・脊髄の階層システムにより制御されているが、第一次運動野のTMSにより遠心性信号を生成するタイミングに合わせて求心性信号の感覚信号が第一次感覚野に到達するように末梢神経の電気刺激を行ったときのMEPの応答や脳磁界

を解析すれば随意運動に関する脳ダイナミクスを調べることができると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、経頭蓋磁気刺激と脳磁界計測を用いることにより随意運動に関連する脳機能ダイナミクスについて検討を行った。まず、末梢神経の電気刺激の後に第一次運動野の TMS を行なったときの運動感覚系の興奮特性について MEP の計測により解析を行った。次に、この運動感覚系の興奮特性の変化の成因について脳磁計により SEF を計測解析することにより検討を行った。

3. 研究の方法

被験者 5 人について実験を行った。直径 70mm の 8 字型コイルを用いてリクライニングチェアに仰臥位で座った被験者の頭部右半球を磁気刺激し、左手および左上腕の筋の筋電図を計測した。手の筋である第一背側骨間筋 (FDI)、短母指外転筋 (APB)、小指外転筋 (ADM)、および前腕の筋である腕橈骨筋 (BR)、長橈側手根伸筋 (ECRB)、尺側手根屈筋 (FCU) において銀塩化銀表面電極を用いて筋電図を計測した。被験者の頭部右半球上の 8 字型コイルの位置を TMS により左手親指が動く位置に我々が独自に開発した多関節アームシステムを用いて固定した。刺激強度は各被験者の運動閾値に設定した。左手首の正中神経上に設置した電気刺激用の双極電極により期間 200 μ s での電気刺激後に刺激間隔 (ISI) をあけて TMS を行った (図 1)。ISI は、0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 ms のそれぞれに設定した。それぞれの ISI について 10 回ずつ試行を行い、TMS 後 10 ~ 100 ms の積分筋電 (iEMG) を計算した。TMS により誘発される MEP に対する正中神経の電気刺激の影響を調べるために ISI が 0 ms のときの iEMG を対照として 5-50 ms の各 ISI の場合の iEMG について t-検定を行った。

さらに、MEP が正中神経の電気刺激により影響を受けたときの脳の活動状態を調べるために正中神経の電気刺激後の SEF を計測した。全頭型 160ch 脳磁計を用いてそれぞれ 400

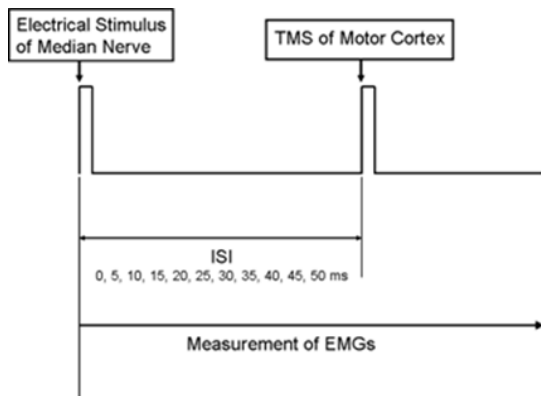


図1. TMSと末梢神経の電気刺激の時間間隔

回の試行を行い SEF の加算平均を計測した。脳の活動部位について等価電流双極子 (ECD) 推定を行った。

4. 研究成果

ひとりの被験者 A の ISI が 0, 10, 20, 30, 40, 50 ms のときに FDI において計測された MEP を図 2 に示す。図 2 より、TMS により誘発される MEP の振幅は一定の ISI のときに変化していることがわかる。特に、ISI が 20 ms のとき FDI の MEP はほとんど消失した。被験者 A の 6 つの筋での ISI に対する MEP の iEMG の変化を図 3 に示す。FDI の MEP は、ISI が 20 ms のときには減衰するが、ISI が 35 ms 以上になると増大した。この FDI の MEP に対する正中神経の電気刺激の抑制と増強の効果は他の被験者においても同様に観察された。すべての被験者での ISI に対する MEP の iEMG の変化を図 4 に示す。ISI が 0 ms のときを基準として正規化した結果、FDI の MEP の iEMG は、ISI が 5 ms のときには 0.95 ± 0.01 (mean \pm S. D.), 10 ms のときには 1.00 ± 0.09 , 15 ms のときには 0.96 ± 0.12 , 20 ms のときには 0.59 ± 0.16 , 25 ms のときには 0.99 ± 0.32 , 30 ms のときには 1.16 ± 0.18 , 35 ms のときには 1.30 ± 0.19 , 40 ms のときには 1.32 ± 0.15 , 45 ms のときには 1.28 ± 0.15 , 50 ms のときには 1.30 ± 0.21 となった。FDI の MEP は、ISI が 20 ms のとき有意に抑制 ($P < 0.01$) され、ISI が 35ms 以上のときは有意に増大 (35ms: $P < 0.05$, 40ms: $P < 0.01$, 45ms: $P < 0.01$, 50ms: $P < 0.05$) した。

被験者 A の左手首正中神経を電気刺激したときに 160 チャンネルの脳磁界センサで計測された SEF を図 5 に示す。潜時 20 ms と 35 ms に SEF の大きなピークが観察された。図 6 に

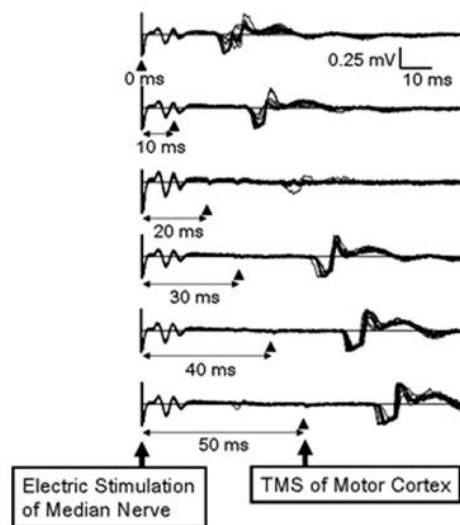


図2. 被験者AのFDIにおける正中神経の電気刺激後の筋電図

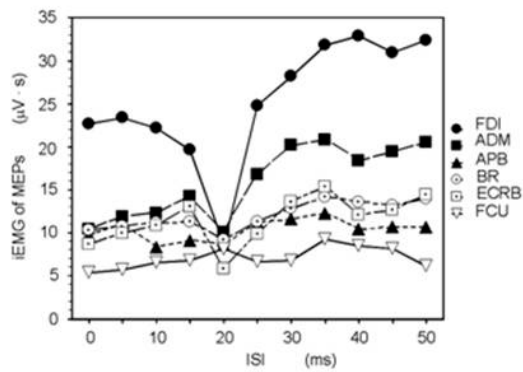


図3. 被験者AのISIに対する6つの筋におけるMEPのiEMGの変化

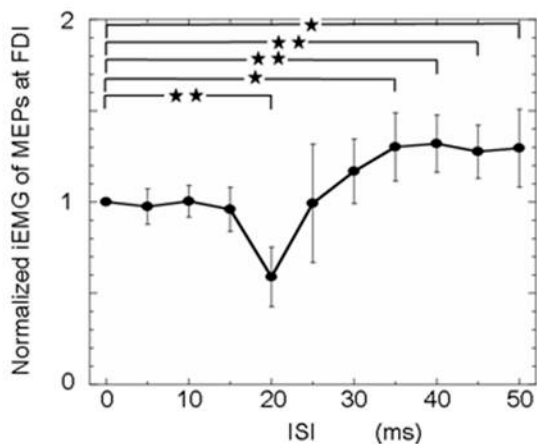


図4. すべての被験者についてのFDIにおけるMEPのiEMGのISIに対する変化 (ISIが0 msのときのMEPのiEMGを基準として正規化. Mean \pm S.D. *P < 0.05, **P < 0.01)

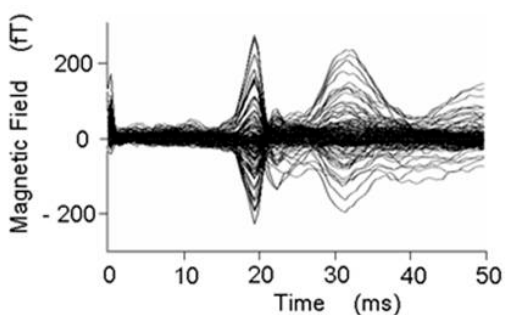


図5. 被験者AのSEF (160チャンネル全頭型脳磁計で計測した磁界を重畳して表示)

潜時 20 ms と 35 ms における SEF の等磁界線図を示す。潜時 20 ms と 35 ms の両方とも右半球に磁界の湧き出しと吸い込みが現れたが、潜時 35 ms のときの湧き出しと吸い込みの位置は潜時 20 ms の場合と逆転していた。図 7 に潜時 20 ms と 35ms の SEF の等価電流

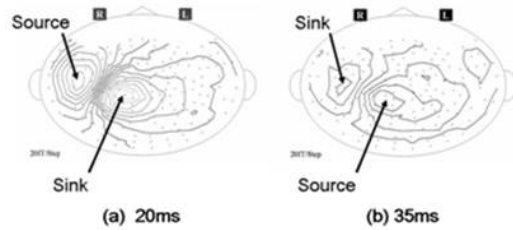


図6. 被験者AのSEFの等磁界線図 (a) 20 ms (b) 35 ms

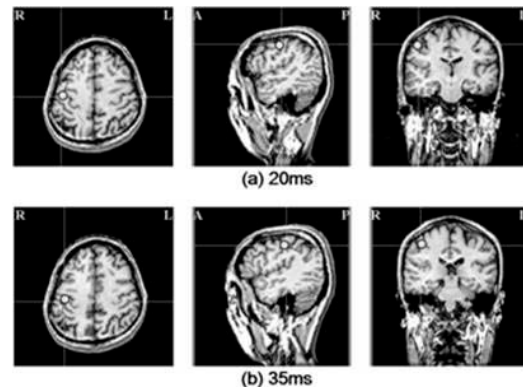


図7. 被験者AにおけるSEFの等価電流双極子 (a) 20 ms (b) 35 ms

双極子の位置を示す。潜時 20 ms と 35 ms の等価電流双極子の両方とも第一次体性感覚野内に推定された。潜時 20 ms での等価電流双極子は前向きであったのに対して、潜時 30 ms での等価電流双極子は潜時 20 ms の等価電流双極子のほぼ逆向きであった。

本研究での結果により TMS により誘発される MEP は末梢神経の電気刺激により影響を受けることが示された。TMS により FDI で観察される MEP は TMS 直前の末梢神経の電気刺激により有意に変化した。すなわち、FDI の MEP は、末梢神経の電気刺激と TMS の間隔が 20ms のときは減衰し、35, 40, 45, ms のときには増大した。この現象が生じたときの脳の活動状態を調べるために手首正中神経の電気刺激を行ったときの SEF を計測した。図 5 のように SEF の最初の大きなピークが潜時 20 ms に観察された。この潜時 20 ms のピークは、末梢の電気刺激で生じた求心性信号が第一次体性感覚野に到達した時点で生じたものと考えられる。そのため、末梢神経の電気刺激後 20 ms で TMS を行ったときに観察された MEP の減衰は求心性信号が第一次感覚野に到達したと同時に第一次運動野の TMS が行われたために生じたと考えられる。第一次感覚野の直接的な電気刺激は、手の運動に対して抑制的に働くことが報告されている。このことより、本研究で見られた MEP が抑制された現象は、求心性信号により生じた第一次体性感

覚野の興奮が第一次運動野からの運動指令の出力に対して抑制的に働いたために生じたと考えられる。図5に示した潜時35msで生じたSEFのピークは、末梢の電気刺激で生じた求心性信号が第一次体性感覚野に到達した後に生じたものと考えられる。したがって、末梢神経の電気刺激後35msでTMSを行ったときに観察されたMEPの増大は求心性信号が第一次感覚野に到達した後に第一次運動野のTMSが行われたために生じたと考えられる。脳磁計により計測したSEFの等価電流双極子は潜時20ms, 35msともに第一次体性感覚野に推定されたがその向きは互いに逆向きであった。以上のことより、第一次体性感覚野内に生じる電流双極子の向きが運動指令を出力する第一次運動野の機能と関連していると考えられる。すなわち、第一次体性感覚野内の電流双極子の向きが前向きの状態にあるときは第一次運動野の興奮性は抑制され、第一次体性感覚野内の電流双極子の向きが後向きの状態にあるときは第一次運動野の興奮性は増強されると考えられる。

以上のように、本研究では、末梢神経の電気刺激後のTMSにより生じるMEPの計測と脳磁計によるSEFの計測を併用することにより運動系の脳機能ダイナミクスを調べることができることを示した。

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 福田浩士、小田垣雅人、樋脇治、手指の到達運動における外部力場の安定性の差異に対する運動適応、生体医工学、49(1)、pp. 100-107 (2011) 査読有
- ② Hiroshi Fukuda, Masato Odagaki, Osamu Hiwaki, Identification of Stimulated Sites Using Artificial Neural Networks Based on Transcranial Magnetic Stimulation-Elicited Motor Evoked Potentials and Finger Forces, 130(12), pp. 2204-2209 (2010) 査読有
- ③ Hiroshi Fukuda, Masato Odagaki, Osamu Hiwaki, Identification of stimulated sites using artificial neural networks based on transcranial magnetic stimulation-elicited motor evoked potentials and finger forces, IEEJ Transactions on Electronics, Information and Systems, 130(12), pp. 2204-2209 (2010) 査読有
- ④ Osamu Hiwaki, Tomonori Inoue, A Method for Estimation of Stimulated Brain Sites Based on Columnar Structure of

Cerebral Cortex in Transcranial Magnetic Stimulation, Journal of Applied Physics, 105(7), pp.07B303 (2009) 査読有

- ⑤ Hiroshi Fukuda, Masato Odagaki, Osamu Hiwaki, Brain Activity during Bilateral Rapid Alternate Finger Tapping Measured with Magnetoencephalography, Journal of Applied Physics, 105(7), pp.07B313 (2009) 査読有
- ⑥ Masato Odagaki, Hiroshi Fukuda, Osamu Hiwaki, Effect of Transcranial Magnetic Stimulation on Force of Finger Pinch, Journal of Applied Physics, 105(7), pp.07B307 (2009) 査読有
- ⑦ Masato Odagaki, Sanae Ohishi, Hiroshi Fukuda, Osamu Hiwaki, Influence of Transcranial Magnetic Stimulation on Muscle Activity during Finger Movement, IEEJ Transactions on Electrical and Electronic Engineering, 4(1), pp. 121-124 (2009) 査読有
- ⑧ 福田浩士、小田垣雅人、樋脇治、両手指の連打タッピング運動における高密度脳電位計測、生体医工学、46(6)、pp. 684-689 (2008) 査読有
- ⑨ Masato Odagaki, Sanae Ohishi, Hiroshi Fukuda, Osamu Hiwaki, Suppression of Electromyogram of Hand Muscle Elicited by Transcranial Magnetic Stimulation Over the Primary Motor Cortex, IEEE Transactions on Magnetics, 44(11), pp. 4445-4548 (2008) 査読有
- ⑩ Osamu Hiwaki, Masato Odagaki, Hiroshi Fukuda, Atsushi Kodabashi, Toshiro Fujimoto, Modification of Motor Evoked Potentials Caused by Electrical Peripheral Nerve Stimulation in Transcranial Magnetic Stimulation, IEEE Transactions on Magnetics, 44(11), pp. 4440-44443 (2008) 査読有
- ⑪ Hiroshi Fukuda, Masato Odagaki, Osamu Hiwaki, Atsushi Kodabashi, Toshiro Fujimoto, Estimation Method on Multiple Sources of MEG Based on the Columnar Structure of the Cerebral Cortex, IEEE Transactions on Magnetics, 44(11), pp. 4425-44431 (2008) 査読有

[学会発表] (計27件)

- ① 井盛健詞、福田浩士、小田垣雅人、樋脇治、手指の二点間到達運動についてのトルク変化最小モデルによるシミュレーション解析、第33回日本生体医工学会中国四国支部大会、2010年9月24日、岡山大学
- ② 小田垣雅人、福田浩士、樋脇治、手指の位置を保持するタスクにおける経頭蓋磁気刺激の運

- 動制御モデル、第 25 回生体・生理工学シンポジウム、2010 年 9 月 23 日、岡山大学
- ③ 小田垣雅人、福田浩士、樋脇治、手指の位置を保持する運動制御システムにおける TMS のダイナミクスモデル、第 25 回日本生体磁気学会大会、2010 年 7 月 29 日、さわやかちば県民プラザ
- ④ Osamu Hiwaki, Masato Odagaki, Hiroshi Fukuda, Dynamics model of motor control system for finger movement accompanied by transcranial magnetic stimulation, NEUROSCIENCE2010, 2010 年 11 月 13 日, San Diego Convention Center
- ⑤ Osamu Hiwaki, Masato Odagaki, Hiroshi Fukuda, Trajectory control model of finger movement after transcranial magnetic stimulation, NEURO2010(第 33 回日本神経科学大会), 2010 年 9 月 2 日, 神戸コンベンションセンター
- ⑥ Hiroshi Fukuda, Masato Odagaki, Osamu Hiwaki, Stimulation study for voluntary movement of human thumb by minimum torque change model, 第 49 回日本生体医工学会大会, 2010 年 6 月 25 日, 大阪国際交流センター
- ⑦ Masato Odagaki, Hiroshi Fukuda, Osamu Hiwaki, Response of finger movement to transcranial magnetic stimulation in maintenance of constant finger force, 第 49 回日本生体医工学会大会, 2010 年 6 月 25 日, 大阪国際交流センター
- ⑧ Masato Odagaki, Tomonori Inoue, Taro Ikeda, Hiroshi Fukuda, Osamu Hiwaki, Precise Coil Positioning System Using Multi-articular Arm for Location of Stimulated Brain Area in Transcranial Magnetic Stimulation, The 4th International IEEE EMBS Neural Engineering Conference, 2009 年 4 月 29 日, Sheraton at Antalya トルコ
- ⑨ Hiroshi Fukuda, Masato Odagaki, Osamu Hiwaki, A neural network for estimation of coil position in transcranial magnetic stimulation, 2009 年 4 月 29 日, Sheraton at Antalya トルコ
- ⑩ Osamu Hiwaki, Masato Odagaki, Hiroshi Fukuda, Effects of Transcranial Magnetic Stimulation on Voluntary Thumb Movement, 2009 年 4 月 29 日, Sheraton at Antalya トルコ
- ⑪ 小田垣雅人、福田浩士、樋脇治、手指のピンチ動作における筋の最大随意収縮に対する経頭蓋磁気刺激の影響、第 48 回日本生体医工学会大会、2009 年 4 月 23 日、タワーホール船堀
- ⑫ 福田浩士、堀泰基、小田垣雅人、樋脇治、経頭蓋磁気刺激に誘発される筋活動と指力の解析、第 48 回日本生体医工学会大会、2009 年 4 月 23 日、タワーホール船堀
- ⑬ 小田垣雅人、福田浩士、樋脇治、大脳皮質の構造に基づく神経興奮特性により推定した経頭蓋磁気刺激強度についての検討、第 24 回日本生体磁気学会大会、2009 年 5 月 28 日、金沢市文化ホール
- ⑭ 福田浩士、小田垣雅人、樋脇治、ニューラルネットワークを用いた経頭蓋磁気刺激における運動誘発電位の判別分析、第 24 回日本生体磁気学会大会、2009 年 5 月 28 日、金沢市文化ホール
- ⑮ 樋脇治、小田垣雅人、福田浩士、手指の連続随意運動に対する第一次運動野の経頭蓋磁気刺激の効果、第 24 回日本生体磁気学会大会、2009 年 5 月 28 日、金沢市文化ホール
- ⑯ Osamu Hiwaki, Masato Odagaki, Hiroshi Fukuda, Change of continuous voluntary finger movement caused by transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex, 第 32 回日本神経科学大会, 2009 年 9 月 16 日, 名古屋国際会議場
- ⑰ 小田垣雅人、福田浩士、樋脇治、第一次運動野の経頭蓋磁気刺激に対する手指の等張性随意運動の応答、第 32 回日本生体医工学会中国四国支部大会、2009 年 11 月 28 日、広島国際大学 国際教育センター
- ⑱ 福田浩士、小田垣雅人、高田橋篤史、藤元登四郎、樋脇治、大脳皮質の錐体細胞の方向を考慮した最小ノルム法による MEG 電流現推定、第 32 回日本生体医工学会中国四国支部大会、2009 年 11 月 28 日、広島国際大学 国際教育センター
- ⑲ Masato Odagaki, Hiroshi Fukuda, Osamu Hiwaki, Effect of transcranial magnetic stimulation on isotonic finger muscle contraction, 11th Joint MMM-Intermag Conference 2010, 2010 年 1 月 18 日, Marriott Washington アメリカ合衆国
- ⑳ Osamu Hiwaki, Masato Odagaki, Hiroshi Fukuda, Atsushi Kodabashi, Toshiro Fujimoto, Study on sensory-motor interaction by measurement of SEFs and MEPs elicited with TMS and peripheral nerve stimulation, International Conference on Biomagnetism 2008, 2008 年 8 月 27 日, ロイトン札幌
- ㉑ Hiroshi Fukuda, Masato Odagaki, Osamu Hiwaki, Atsushi Kodabashi, Toshiro Fujimoto, Estimation method for MEG source distribution using spatial interpolation of magnetic sensors, International Conference on Biomagnetism 2008, 2008 年 8 月 27 日
- ㉒ Masato Odagaki, Sanae Ohishi, Hiroshi Fukuda, Osamu Hiwaki, Effects of

transcranial magnetic stimulation on hand electromyogram and finger trajectory, International Conference on Biomagnetism 2008, 2008年8月27日, ロイトン札幌

- ⑳ 樋脇治、小田垣雅人、福田浩士、高田橋篤史、藤元登四郎、体性感覚刺激と経頭蓋磁気刺激を用いた運動誘発電位計測と体性感覚誘発磁界計測による感覚運動連関についての検討、第23回日本生体磁気学会大会、2008年6月13日、早稲田大学国際会議場
- ㉑ 小田垣雅人、福田浩士、樋脇治、手指の筋電図および自発運動に対する経頭蓋磁気刺激の効果、第23回日本生体磁気学会大会、2008年6月12日、早稲田大学国際会議場
- ㉒ 福田浩士、小田垣雅人、樋脇治、高田橋篤史、藤元登四郎、大脳皮質の機能的円柱構造を反映したMEGの電流双極子分布推定法、第23回日本生体磁気学会大会、2008年6月12日、早稲田大学国際会議場
- ㉓ 樋脇治、小田垣雅人、大石沙苗、福田浩士、経頭蓋磁気刺激の手指随意運動に対する抑制効果、第31回日本神経科学大会、2008年7月11日、東京国際フォーラム
- ㉔ 小田垣雅人、大石沙苗、福田浩士、樋脇治、大脳皮質一次運動野への経頭蓋磁気刺激が手指の随意運動に与える影響、第47回日本生体医工学会大会、2008年5月10日、神戸国際会議場

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称：脳機能解析装置

発明者：樋脇治

権利者：広島市

種類：特許

番号：特願 2008-257509 号

出願年月日：2008年10月2日

国内外の別：国内

○取得状況 (計0件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

樋脇 治 (HIWAKI OSAMU)

広島市立大学・情報科学研究科・教授

研究者番号：30264948

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし