

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 8 月 28 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22390275

研究課題名（和文） ヒト大脳の脳溝内機能解剖の解明

研究課題名（英文） Sulcal neuroanatomy of human brain

研究代表者

吉峰 俊樹 (YOSHIMINE TOSHIKI)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：00201046

研究成果の概要（和文）：脳溝自動抽出ソフトを利用して MRI データから中心溝形状を抽出し、3 次元の定量解析を行った。その結果、右利き健常者では中心溝前壁では手の領域の突出量、面積が左側で有意に大きいことを明らかにした。また手の領域の最内側の点が MRI 水平断像では位置が変わらないため、中心溝解析時の局所座標系原点として利用できることを見出した。また脳溝形態解析技術を電極シート製造に応用して、脳形状を自動抽出、型を 3 次元 CAD で設計、3D プリンタで迅速製造し、その型から個々人の脳にフィットするシリコン電極シートを作成する開発環境を確立した。これを利用して作成した 3 次元高密度電極を ALS 患者の臨床研究で利用した。

研究成果の概要（英文）：We performed 3 dimensional neuroanatomical analyses of the central sulcus. The shape of the central sulcus was delineated from MR images using automatic sulcus detection software. Protrusion and surface area of the hand knob was significantly larger in the left side of the anterior wall of the central sulcus. The most medial portion of the hand area was stable in the axial MR images, which was meant to be useful as the origin of the local coordinate system. We applied this technique to intracranial electrode sheet manufacturing. We established a manufacturing method of automatic brain surface detection, mold design using 3D CAD, rapid manufacturing of the mold using a 3D printer, and manufacturing silicone electrode sheet fitting to individual brain surfaces. A high density 3D electrode array made using this method was used for an ALS patient in our clinical research of brain machine interfaces.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
2011 年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
2012 年度	3,000,000	900,000	3,900,000
総計	14,900,000	4,470,000	19,370,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科

キーワード：脳溝、神経接続性、皮質脳波、コヒーレンス、ファイバートラッキング

1. 研究開始当初の背景

大脳皮質の機能解剖は、ペンフィールドが体性局在を示したことにはじまり、非侵襲的脳機能画像の進歩や、脳神経外科領域における硬膜下電極を用いた電気刺激や皮質脳波計測により、詳細な機能局在が明らかになっ

てきた。しかし、非侵襲的脳機能画像では十分な空間分解能が得られないため脳回表面と脳溝内の活動を明確に区別できず、また硬膜下電極においても脳表に留置するという手技上の問題から脳回表面での電気刺激や皮質脳波計測に限られてきた。その結果、ヒ

トにおける脳機能解剖は、脳溝内表面積が全脳表面積の約 70%と大きな割合を占めているのにもかかわらず、脳回表面に重点が置かれてきた。

一方で、私どもの硬膜下電極による BMI 研究では、中心溝内の信号を利用した場合に運動弁別の成績がよいという結果が得られており、さらに空間分解能を向上させた脳磁図や fMRI で、運動時や感覚刺激時に中心溝内で脳賦活が認められることが明らかとなってきた。これは、運動線維を形成する神経細胞が中心溝内に密に存在していることが理由の一つとして挙げられる。

このように中心溝内には今まで認識されていた以上に機能的な重要性を持っているが、今までヒトにおいてはその解析が困難であったことなどから重要視されておらず、未だ不明な点が多い。

2. 研究の目的

そこで、本研究では中心溝をはじめとする脳溝内に着目し、現在まで明らかとなつてこなかったヒト脳溝内の機能解剖を解明することを目的とする。

構造的な側面と機能的な側面から脳機能解剖を解明し体系化することを目指す。構造的な面としては、MRI の解剖画像から脳溝の三次元形状抽出による脳溝の深さ・長さ・角度などの形状の計測を行い、機能的結果と構造的結果を比較検討することで関連性を明らかにし、脳溝内の機能解剖を解明することを目指す。機能的な面では、脳溝内の活動を主に計測できる脳磁図を利用する。

また現在使用されている硬膜下電極は平面シート形状で電極密度も疎であることから脳溝内の脳信号計測に適しているとはいえない。その形状を 3 次元的に脳溝の形状に合わせて形成し、電極を高密度化することなどにより、より効率的に脳信号を得ることが出来るものとする。得られた知見から新たな硬膜下電極を試作し、さらにそれを適用することで新たな脳溝内機能の解明につながると考えられる。

3. 研究の方法

(1) 脳溝内形態解析

これまでに健常者 12 名を対象にして、thin slice MRI を計測し、脳溝自動抽出ソフトを利用して中心溝を抽出した(図 1)。脳溝形状に関しては、中心溝前壁の表面積、手の領域の最内側点・最外側点の位置、手の領域の突出量、手の領域の表面積などのパラメータを設定して、その座標値や左右差を比較した(図 2)。また中心溝の形状を 3 次元画像で比較検討した(図 1)。これらのデータの処理に関してはデータベースを作成し、数値統計解析が一括処理できる環境を確立した。抽出し

た脳溝データの 3 次元定量的解析には本研究費で購入した 3-Matic と Mimics を併用した。

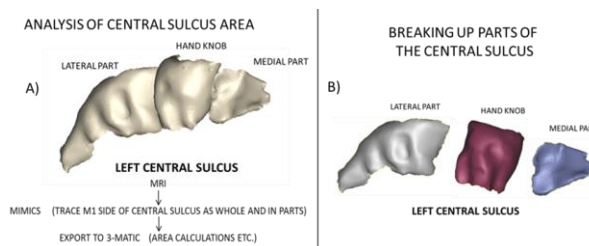


図 1. 脳溝の 3 次元形状抽出(左)、手の領域の 3 次元形状(右図の膾炙色部分)の抽出。被験者の MRI データから 3-Matic, Mimics を用いて抽出した。

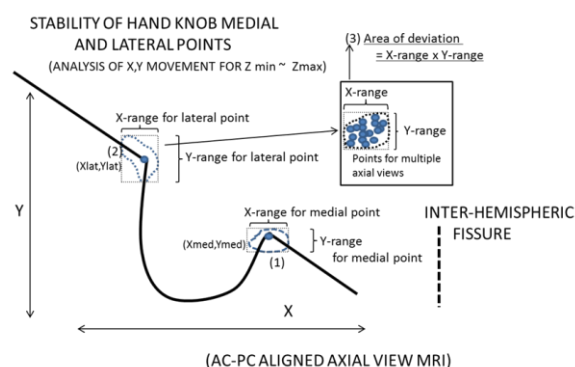


図 2. 中心溝 手の領域の最内側点、最外側点の決め方

(2) 脳磁図解析および皮質脳波解析

健常者 12 名を対象として 160ch 全頭型脳磁計を用いて単語黙読中の脳律動を計測し、beamforming 法を用いたグループ解析を行った。またグループ解析に sliding time window を導入して、high γ 帯域の同期反応の時間変化を詳細に調べた。

また硬膜下電極を留置したてんかん患者においても脳磁図計測、皮質脳波計測を行い、結果を比較検討した。

(3) 3 次元高密度脳溝内電極の開発環境確立

脳溝内形態解析で確立した脳溝抽出・形状処理技術を応用して、電極シートを rapid manufacturing する開発環境を確立した。脳溝形状を自動抽出し、型を 3 次元 CAD で設計した後に 3 次元プリンタで作成し、その型からシリコンシートを作成した。この開発環境には本研究費で購入した 3-Matic と Mimics を併用した。

この方法を用いた電極を試作し、その feasibility を確認した。次いで、ALS 患者の臨床研究に利用した。

4. 研究成果

(1) 脳溝内形態解析

中心溝前壁では、総面積、手の領域の突出量、手の領域の面積が左側が右側より有意に大きいことが明らかになった(図 3、図 4)。また手の領域では深部で凹凸が複雑になり、左側でより複雑になる傾向があった(図 5)。利き手の運動を制御する優位側の中心溝の表面積、特に手の運動野の表面積を、非優位側より大きくすることで、その処理能力・制御能力を向上させていることが示唆された。

また手の領域の最内側の点が MRI の水平断で位置が変わらないことから、中心溝解析時の局所座標系の原点とすると有用であると考えられた(図 6)。

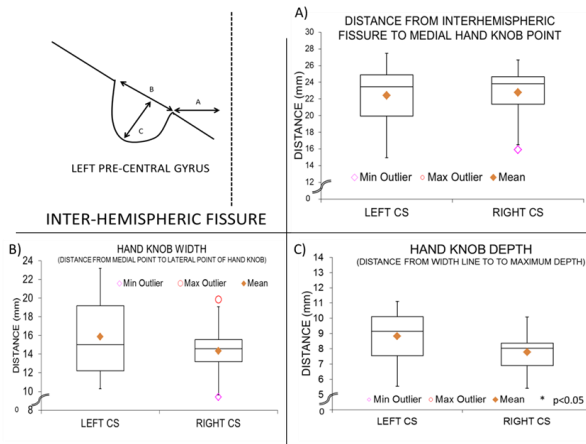


図 3. 手の領域の位置(A)、幅(B)、突出量(C)の左右差. 突出量のみが有意に左側が大きかった。

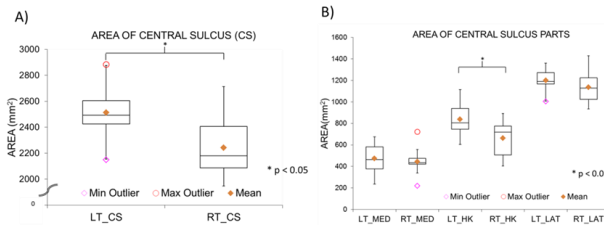


図 4. 中心溝前壁の表面積(A)と手の領域の表面積(B の中央)の左右差. 手の領域の表面積が左側で有意に大きかった。

MORPHOLOGY OF HAND KNOBS

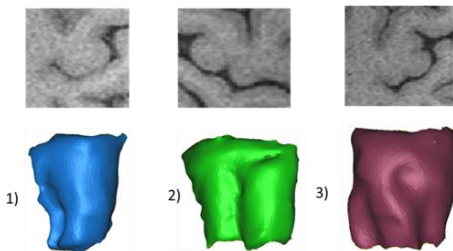


図 5. 中心溝前壁 手の領域の 3 次元形状. 浅い部分は単一のコブであるが、深部ではコブが 1 ~ 3 ヶに分かれていた。

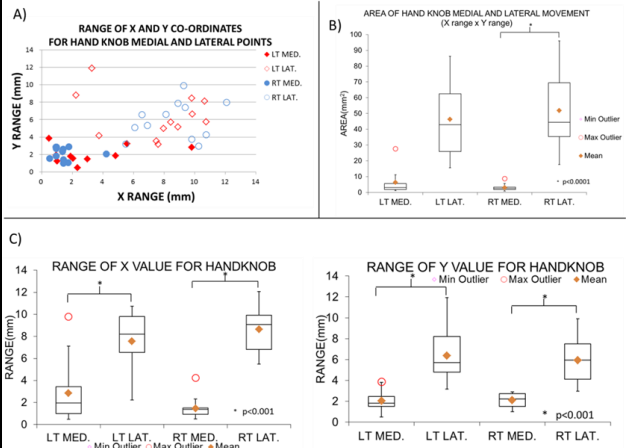


図 6. 中心溝前壁 手の領域の最内側点、最外側点の位置の変動. MRI 水平断像で観察したときの位置の変動をプロットした。

(2) 脳磁図解析および皮質脳波解析

従来 64ch 脳磁計で認められた $\theta \sim \text{low } \gamma$ 帯域の脳律動変化に加えて、160ch 脳磁計では high γ 帯域の同期反応を Broca 領域に限局性に認めた。sliding time window を用いた解析では、high γ 帯域の同期反応は 400-800ms で出現し、従来から言われている運動性言語野の活動時間帯とよく一致することが明らかになった(図 7)。

硬膜下電極を留置したてんかん患者では脳磁図計測、皮質脳波計測双方で high γ 帯域の同期反応を Broca 領域に限局性に認め、この領域を皮質電気刺激すると失語症状が出現し、high γ 帯域の同期活動が運動性言語機能領域を正確に示すことが示唆された。

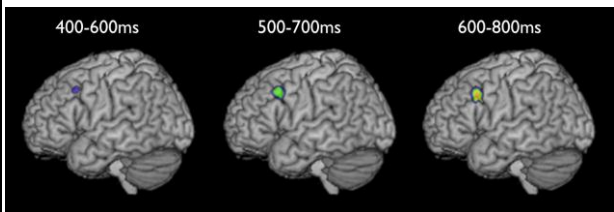


図 7. 単語黙読時の脳磁計測. high γ 活動を Broca 領域に認める。

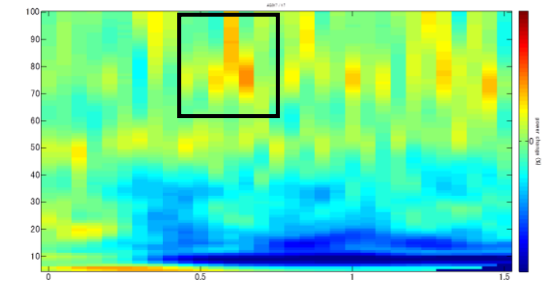


図 8. 単語黙読時の脳磁界の時間周波数解析 high γ 活動を 500-700ms に認める(四角で囲んだ部分)。

(3) 3次元高密度脳溝内電極の開発環境確立

まず、ヒトのMRIデータを用いて、3次元脳溝形状の高密度硬膜下電極の試作を行った。被験者のMRIから、まず脳溝抽出ソフトで中心溝を自動抽出した。これを、3次元のCADソフト3-Matic、Mimicsで整形処理し、型を3次元プリンターで作成し、この型を用いて立体形状の電極シートを試作した。このことにより、高密度で脳溝内に挿入することができる密着型の高密度（従来比16倍密度）電極の試作に初めて成功した(図9)。

次いで、ALS患者を対象としたBrain machine interfaceの臨床研究において、患者の脳表に留置するグリッド電極として、本電極を導入した。前述した方法で、患者の脳表形状にフィットする3次元高密度グリッド電極を作成し、患者に3週間埋め込んだ。患者はALSにより完全四肢麻痺の状態であったが、手の運動を想起すると、対側の中心前回の手の領域に明瞭な運動関連皮質電位ならびにhigh γ 活動を計測できた。

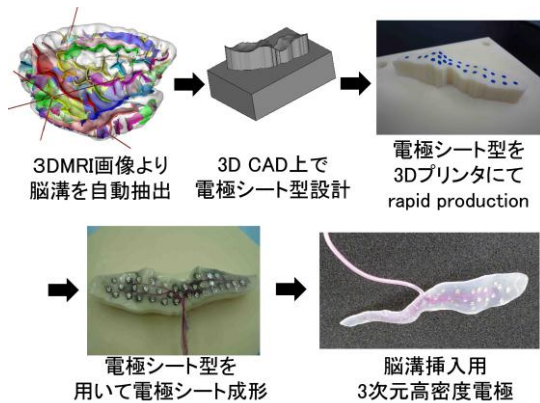


図9. 3次元高密度グリッド電極の試作過程

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53件)

1. Hirata M, Yoshimine T, Clinical application of neuromagnetic recordings: from functional imaging to neural decoding, IEICE Trans Electron, 96-C(3):313-319, 2013
2. Yanagisawa T, Yamashita O, Hirata M, Kishima H, Saitoh Y, Goto T, Yoshimine T, Kamitani Y, Regulation of motor representation by phase-amplitude coupling in the sensorimotor cortex, J Neurosci, 32(44):15467-15475, 2012
3. Sugata H, Goto T, Hirata M, Yanagisawa T, Shayne M, Matsushita K, Yoshimine T, Yorifuji S, Neural decoding of unilateral upper limb movements using single trial MEG signals, Brain Res, 1468:29-37, 2012

4. Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Maruo T, Hui Ming Khoo, Shimosegawa E, Hatazawa J, Kato A, Yoshimine T, Altered extrafocal iomazenil activity in mesial temporal lobe epilepsy, Epilepsy Res, 103(2-3):195-204, 2012
5. Matsuzaki J, Kagitani-Shimono K, Goto T, Sanefuji W, Yamamoto T, Sakai S, Uchida H, Hirata M, Mohri I, Yorifuji S, Taniike M, Differential responses of primary auditory cortex in autistic spectrum disorder with auditory hypersensitivity, Neuroreport, 23:113-118, 2012
6. Sugata H, Goto T, Hirata M, Yanagisawa T, Shayne M, Matsushita K, Yoshimine T, Yorifuji S, Movement-related neuromagnetic fields and decoding performances of single trial classifications in unilateral upper limb movements, Neuroreport, 23(1):16-20, 2012
7. Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Kishima H, Matsushita K, Goto T, Fukuma R, Yokoi H, Kamitani Y, Yoshimine T, Electrocorticographic control of a prosthetic arm in paralyzed patients, Annal Neurol, 71(3):353-361, 2011
8. Yoshida T, Sueishi K, Iwata A, Matsushita K, Hirata M, Suzuki T, A high-linearity low-noise amplifier with variable bandwidth for neural recording systems, Jap J Applied Physics, 50 04DE07, 2011
9. Hirata M, Matsushita K, Yanagisawa T, Goto T, Morris S, Yokoi H, Suzuki T, Yoshida T, Sato F, Kawato M, Yoshimine T, Motor restoration based on the brain machine interface using brain surface electrodes: real time robot control and a fully-implantable wireless system, Advanced robotics, 26:399-408, 2011
10. Hirata M, Matsushita K, Suzuki T, Yoshida T, Sato F, Morris S, Yanagisawa T, Goto T, Kawato M, Yoshimine T, A fully-implantable wireless system for human brain-machine interfaces using brain surface electrodes: W-HERBS, IEICE Trans Commun, E94-B(9):2448-2453, 2011
11. Maruo T, Saitoh Y, Hosomi K, Kishima H, Shimokawa T, Hirata M, Goto T, Morris S, Harada Y, Yanagisawa T, Aly MM, Yoshimine T, Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus improves temperature sensation in patients with Parkinson's disease, Pain, 152(4):860-5, 2011
12. Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Goto T, Kishima H, Fukuma R, Yokoi H, Kamitani Y, Yoshimine T, Real-time control

of a prosthetic hand using human electrocorticograms, *J Neurosurg*, 114(6):1715-22, 2011

13. Goto T, Hirata M, Umekawa Y, Yanagisawa T, Shayne M, Saitoh Y, Kishima H, Yorifuji S, Yoshimine T,

Frequency-dependent spatiotemporal distribution of cerebral oscillatory changes during silent reading: a magnetoencephalographic group analysis, *Neuroimage*, 54(1):560-567, 2011

14. Tani N, Hirata M, Motoki Y, Saitoh Y, Yanagisawa T, Goto T, Hosomi K, Kozu A, Yorifuji S, Yoshimine T, Quantitative analysis of phosphene induced by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation, *Brain stimulation*, 4(1):28-37, 2011

15. Barnes G, Hillebrand A, Hirata M, Magnetoencephalogram. Scholarpedia, <http://www.scholarpedia.org/article/Magnetoencephalogram>, 5(7):3172, 2010

16. Kishima H, Saitoh Y, Oshino S, Hosomi K, Ali M, Maruo T, Hirata M, Goto T, Yanagisawa T, Sumitani M, Osaki Y, Hatazawa J, Yoshimine T, Modulation of neuronal activity after spinal cord stimulation for neuropathic pain: H(2) (15)O PET study, *Neuroimage*, 49(3):2564-2569, 2010

17. Ihara A, Hirata M, Fujimaki N, Goto T, Umekawa Y, Fujita N, Terazono Y, Matani A, Wei Q, Yoshimine T, Yorifuji S, Murata T, Neuroimaging study on brain asymmetries in situs inversus totalis, *J Neurol Sci*, 288(1-2):72-78, 2010

18. Hirata M, Goto T, Barnes G, Umekawa Y, Yanagisawa T, Kato A, Oshino T, Kishima H, Hashimoto N, Saitoh Y, Tani N, Yorifuji S, Yoshimine T, Language dominance and mapping based on neuromagnetic oscillatory changes: comparison with invasive procedures, *J Neurosurg*, 112(3):528-538, 2010

[学会発表] (計 29 件)

1. Yoshimine T, Current status and problems of neurosurgery in Asia, Japan-Asia Neurosurgical Forum, Fukuoka(Japan), 2013/3/9

2. Yoshimine T, Clinical BMI Roadmap in Japan, 2013 International Workshop on Clinical Brain Neural Machine Interface Systems, Houston, Texas, 2013/2/25

3. Yoshimine T, Connectivity changes in the epileptic brain, 6th Asian Epilepsy Surgery Congress, Busan(Korea), 2012/11/9

4. Yoshimine T, Neural Decoding of Cortical Motor Function in Chronically Paralyzed Patients, Neural Decoding of Cortical Motor Function in Chronically Paralyzed Patients, Taipei(Taiwan), 2012/4/13

5. Hirata M, Clinical application of neuromagnetic recordings: from functional mapping to brain-machine interfaces, 2013 Neurology & Neurosurgery Forum, Taipei (Taiwan), 2013/1/13

6. Hirata M, Yanagisawa T, Matsushita K, Sugata H, Morris S, Kageyama Y, Kishima H, Saitoh Y, Kamitani Y, Suzuki T, Yokoi H, Nishimura Y, Yoshida T, Sato F, Kawato M, Yoshimine T, Towards clinical application of brain-machine interfaces based on electrocorticograms, The International Symposium on Clinical Application of Brain-Machine Interface (BMI), Osaka (Japan), 2012/10/20

7. Hirata M, Shayne M, Contour Fitting High Density Personalized 3 Dimensional Cortical Electrodes, Materialize World Conference 2012, Leuven (Belgium) ,2012/4/18

8. Hirata M, A Fully-Implantable Wireless System for Human Brain-Machine Interfaces using Brain Surface Electrodes: W-HERBS, Bielefeld University-Osaka University Workshop 2012, Osaka ,2012/3/21

9. Hirata M, Human Brain-Machine Interfaces using Brain Surface Electrodes, Workshop on Cognitive Neuroscience Robotics, Genova (Italy) ,2012/3/13

10. Hirata M, Matsushita K, Suzuki T, Yoshida T, Sato F, Morris S, Yanagisawa T, Goto T, Kawato M, Yoshimine T, A Fully-implantable Wireless System for Human Brain-Machine Interfaces using Brain Surface Electrodes: W-HERBS, The 41st annual meeting of Society for Neuroscience, Washington ,2011/11/13

11. Hirata M, Connecting Robot to Brain, The 4th Symposium on Cognitive Neuroscience Robotics, 大阪,2011/5/13

12. Hirata M, Human brain-machine interface (BMI), Osaka-UW Workshop 2011, Seattle ,2011/03/17-18

13. Hirata M, Yanagisawa T, Goto T, Matsushita K, Suzuki T, Yokoi H, O Sakura, Yoshida T, Sato F, Fujii N, Ushiba J, Saitoh Y, Sawada J, Kishima H, Kamitani Y, Yoshimine T, An integrative BMI approach for functional restoration using human electrocorticograms, The 40th annual

meeting of Society for Neuroscience, San Diego, 2010/11/17

14. Hirata M, Goto T, Yanagisawa T, Inui M, Kishima H, Saitoh Y, Hosomi K, Maruo T, Shayne M, Yorifuji S, Yoshimine T, Neurophysiological approach to language function based on event-related oscillatory changes: from functional mapping to brain-machine interface, 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, 2010/10/30

15. Hirata M, Connecting Robot and Brain, Bielefeld-Osaka Workshop 2010, Bielefeld, Germany, 2010/10/12

16. Hirata M, Brain-machine interface using human brain surface electrodes, Bielefeld-Osaka Workshop 2010, Bielefeld, Germany, 2010/10/11

[図書] (計2件)

1. Hirata M, Yanagisawa T, Matsushita K, Sugata H, Kamitani Y, Suzuki T, Yokoi H, Goto T, Morris S, Saitoh Y, Kishima H, Kawato M, Yoshimine T, (Chapter 36) Brain-Machine Interface Using Brain Surface Electrodes: Real-Time Robotic Control and a Fully Implantable Wireless System, Ed. JingLong Wu Okayama University, IGI Global Proof, Technological Advancements in Biomedicine for Healthcare Applications, pp362-374, 2012

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

1. 名称: 体内埋込装置のケーシングと体内埋込装置、および体内埋込装置のケーシングの製造方法、および体内埋込装置を用いた治療支援方法

発明者: 平田雅之、吉峰俊樹、松下光次郎、後藤哲、柳澤琢史、鈴木隆文、吉村眞一

権利者: 国立大学法人大阪大学、国立大学法人東京大学、株式会社飛鳥電機株式会社

種類: PCT 出願の米国移行

番号: 米国出願番号 13/510, 841

出願年月日: 2012/5/18

国内外の別: 国外

○取得状況 (計2件)

1. 名称: 頭蓋内電極構造体およびその製造方法

発明者: 平田雅之、吉峰俊樹、齋藤洋一、柳澤琢史、後藤哲

権利者: 国立大学法人大阪大学

種類: 登録

番号: 特許 5126710

取得年月日: 2012/11/9

国内外の別: 国内

2. 名称: Machine Control Device, Machine System, Machine Control Method, and Recording Medium Storing Machine Control Program

発明者: Hirata M, Yanagisawa T, Kamitani Y, Yokoi H, Yoshimine T, Goto T, Fukuma R, Kato R

権利者: Osaka University, ATR, The University of Tokyo

種類: 登録

番号: US8396546

取得年月日: 2013/3/12

国内外の別: 国外

[その他]

大阪大学大学院 医学系研究科 脳神経外科学講座ホームページ

<http://www.nsurg.med.osaka-u.ac.jp/school/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉峰 俊樹 (YOSHIMINE TOSHIKI)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号: 00201046

(2) 研究分担者

平田 雅之 (HIRATA MASAYUKI)

大阪大学・医学系研究科・特任准教授

研究者番号: 30372626

MORRIS SHAYNE. J

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号: 70542116

柳澤 琢史 (YANAGISAWA TAKUFUMI)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号: 90533802

貴島 晴彦 (KISHIMA HARUHIKO)

大阪大学・医学系研究科・講師

研究者番号: 10332743

齋藤 洋一 (SAITOH YOUICHI)

大阪大学・教授

研究者番号: 20252661

橋本 直哉 (HASHIMOTO NAOYA)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号: 90315945

後藤 哲 (GOTOU TETHU)

大阪大学・医学系研究科・助教

(H22年まで分担者として参画)

(3) 連携研究者

松下光次郎 (KOJIRO MATSUSHITA)

大阪大学・医学系研究科・特任助教

研究者番号: 30531793