

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590672

研究課題名(和文)脳磁図と磁気刺激による軽度認知機能障害の臨床検査法の開発

研究課題名(英文)Clinical examination of memory functions with magneto-neurophysiological methods.

研究代表者

依藤 史郎 (Yorifuji, Shiro)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80191675

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：脳磁図を用いて記憶機能の臨床検査法を開発する目的で、大脳皮質および海馬から記憶関連脳磁界反応を記録する方法を検討した。顔、文字、パターン、の画像呈示の5分後に既出と未出を混在させて呈示し、既出か否か答える課題を施行した。大脳皮質では下前頭葉と下頭頂小葉に反応が認められ、側方優位性が顔は右に、言語は左にそれぞれ認められた。海馬については、測定時間を長くすることで磁場変動を記録でき、側方性についても機能を反映した結果を示した。

以上、大脳皮質および海馬における記憶関連の脳磁場変化が、定量的に計測可能であり、軽度認知障害の早期発見や、治療効果の判定に利用できる臨床検査法になりうると考えられた。

研究成果の概要(英文)： We investigated memory related neuromagnetic responses in cerebrocortical and hippocampal areas for the purpose of development in clinical examination of memory function with magnetoencephalography. The memory task presentation consists of total 150 images of human faces, Japanese kana-words, patterns, and five minutes later, retrieval task was started with half mixture of already presented and new ones. Neuromagnetic responses were clearly noted in inferior frontal cortex and inferior parietal lobule with right side dominance in faces and left in Japanese words. In hippocampal area, neuromagnetic responses were also noted by elongation of recorded times, and laterality in functional dominance was clearly recognized with words and pattern images.

In conclusion, function of memory related brain areas can be measured quantitatively with magnetic encephalography, and our method could be useful in clinical field such as early detection of patients with cognitive impairment.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・病態検査学

キーワード：脳磁図 大脳皮質 海馬 記憶

## 1. 研究開始当初の背景

近年の高齢化の急速な進展に伴って認知症患者が急増しているが、認知症の中核的な症状である記憶機能に関する客観的な検査法がないのが現状であった。従来認知症の診療は少数の専門医が主に担当しており、予備群も含めて多数の患者からスクリーニングするには到底専門医だけでは数が足りず、迅速に的確な診断を行うことは不可能と考えられていた。

特に認知症予備群といわれる軽度認知障害(MIC)の存在が注目されるようになり、発症早期にスクリーニングして予備軍を見出し、進行を遅くする効果があると期待されている薬剤を用いて早期に治療を開始することで QOL を少しでも良い状態に保つことが望まれていた。

さらに認知症に対する薬剤が従来一種類であったが、数種類追加して開発されており、その効果を臨床検査として客観的に定量的に評価することも望まれていた。

これらの背景をふまえ記憶時に活動する脳の各部位を比較的容易に臨床検査としてスクリーニングし、定量化する検査方法を開発することが必要と考え今回の研究を計画した。

## 2. 研究の目的

認知症を早期発見することをめざし記憶機能の定量的な臨床検査法を開発するため、脳磁計を用いて大脳皮質および海馬から記憶関連脳磁界反応を記録することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 言語記憶時の海馬の脳磁界反応

対象は正常右利き被験者 11 名で、横河電機社製 160 チャンネル全頭型脳磁計を用いた。言語タスクは記憶タスクと想起タスクからなり、先に行う記憶タスク時には被験者に平仮名 3 から 5 文字の単語を 120 語見せ、次に 5 分後に想起タスクとして既出 60 語と新出 60 語の単語を見せて、既出か新出かを答える課題を行い、その間の脳活動を脳磁計で測定した。大脳皮質反応は画像呈示まえ 2000msec を対照とし 2000msec を解析した。海馬を含む内側部の反応は呈示前 1000msec を対照として、1000msec を解析に用いた。

解析は空間フィルターを用いたグループ解析を行うとともに、バーチャルセンサーを海馬に設定した。

### (2) 三種類の画像呈示による記憶活動時の大脳皮質と海馬の反応

対象は正常右利き被験者 10 名で、使用機器は 160 チャンネル全頭型脳磁計を用いた。タスクに用いた画像は、顔と言葉とパターン図形の 3 種類で、記憶タスク時には各画像 50 ずつ合計 150 画像を見せ、5 分後に想起タスクを各種類の画像を既出 25 画像と新出 25 画像ずつ、合計 150 画像を見せて、既出と新出をボタン押しで答える課題を行い、その間の脳活動を脳磁計で測定した。

大脳皮質活動は空間フィルターを用い、画像呈示前 1000msec を対照とし、呈示後 200msec ごとに 2000msec まで解析した。次に海馬活動については、画像呈示前 1000msec を対照とし、呈示後 1000msec について  $\theta$  帯域と high  $\gamma$  帯域について解析した。

### (3) 磁気刺激の効果

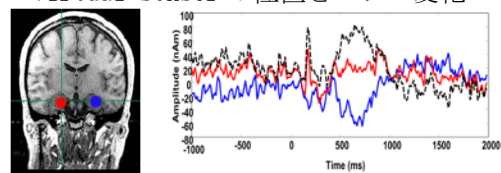
今回の検討で脳磁計測により得られた結果では、言語課題時には記憶関連活動は左下前頭回に 600msec を中心に認められたため、10 名の被験者に対して八の字コイルを用いてブレインサイトをを用いて脳の位置決めをした上で画像呈示後 400msec のタイミングで単発磁気刺激を行い、既出画像の正解率を検討した。

## 4. 研究成果

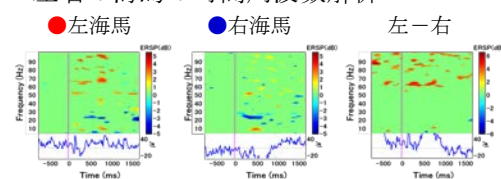
### (1) 言語記憶時の海馬の脳磁界反応

海馬の反応はバーチャルセンサーを海馬に想定し、磁場活動を計測したところ high  $\gamma$  帯域の事象関連同期が認められ、左優位な反応を 11 例中 6 例に認めた。言語中枢であるウェルニッケ野の活動とも側方性が一致していた。一方、バーチャルセンサーを左右の海馬に置いてパワー変化を測定し、時間周波数解析を行ったところ言語野がある左側で high  $\gamma$  帯域の事象関連同期が認められ、左から右を引くとより左側での反応が明瞭に認められた。

Virtual sensor の位置とパワー変化



左右の海馬の時間周波数解析

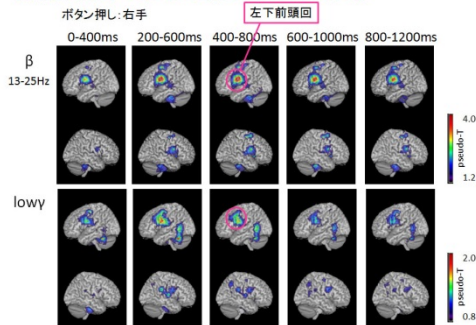


以上の結果は、海馬から出た磁場変化が脳磁計で計測できていることを示している。

(2) 三種類の画像呈示による記憶活動時の大脳皮質と海馬の反応

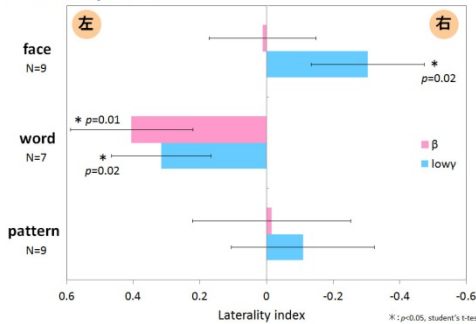
大脳皮質の活動については、顔画像の想起時には左下前頭回においてβ帯域の活動が400msecを中心に認められ、さらに右下頭頂小葉でlowγ帯域の活動を認めた。言語画像の想起時には、左下前頭回においてβおよびlowγ帯域の活動が600msecを中心に認めた。パターン画像の想起時にも言語と同じ時間帯に言語活動時よりもやや上方の左下前頭回に活動が認められた。

言語課題の記憶想起時の脳活動



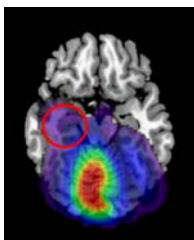
優位に活動する側方性を laterality index を求めて検討したところ顔画像は右側、言語画像は左側が優位に活動していたが、パターン画像では優位な側方性は認めなかった。

Laterality index

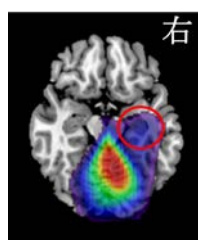


次に海馬については、顔画像呈示ではθ帯域とhighγ帯域ともに側方性は明らかでなく、言語画像は両帯域とも左側が活動しており、パターン画像についてはθ帯域とhighγ帯域の活動が右側優位にみられた。

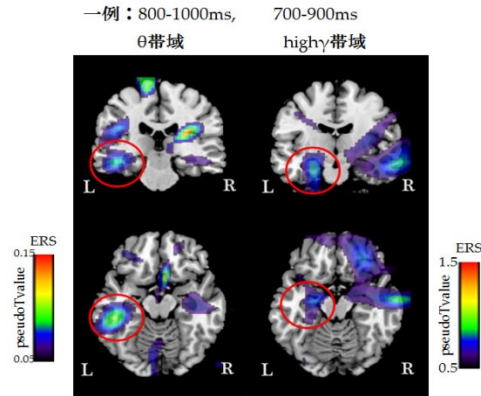
言語画像時の high γ



パターン活動時の high γ



記憶単語想起時の海馬の反応



(3) 磁気刺激の効果

下前頭回に相当する部位を磁気刺激した際に痛みにより既定の呈示回数を施行できない被験者が多く、統計的な解析が困難であった。施行出来た被験者については、正解率は明らかに改善したとは言えない結果であった。この点については、今後の検討課題と考えている。

(4) 結果のまとめ

今回の脳磁計測による研究により記憶課題時の脳活動を時間的・空間的に明らかにすることができた。特に各個人の海馬の活動をバーチャルセンサーを用いることによりパワー値の時間変化として定量的に記録することが出来ることが示され、臨床応用に向けて有望な結果が得られたものと考えている。

今回は主として若年の正常被験者を中心に得られた結果であり、今後多数の高齢正常被験者についてデータを集め、軽度認知障害のスクリーニングに有用な基礎データをとる必要があると考えている。

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7件)

・ Goto T, Hirata M, Umekawa Y, Yanagisawa T, Morris Shayne, Saitoh Y, Kishima H, Yorifuji S, Yoshimine T. Frequency-dependent Spatio-temporal Distribution of Cerebral Oscillatory Changes during Silent Reading: A Magnetoencephalographic Group Analysis. NeuroImage 54:560-567,2011

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

・ Sugata H, Goto T, Hirata M, Yanagisawa T, Morris Shayne, Matsushita K, Yoshimine T, Yorifuji S. Movement-related neuromagnetic fields and performances of single trial classifications. *NeuroReport* 23(1):16-20,2012

・ Sugata H, Goto T, Hirata M, Yanagisawa T, Morris Shayne, Matsushita K, Yoshimine T, Yorifuji S. Neural decoding of unilateral upper limb movements using single trial MEG signals. *Brain Research* 1468:29-37,2012

・ Hosokawa S, Hirata M, Goto T, Yanagisawa T, Sugata H, Araki T, Okamura Y, Hasegawa Y, Shinshi M, Yorifuji S. Cerebellar-related long latency motor response in upper limb musculature by transcranial magnetic stimulation of the cerebellum. *Neuroreport* 25(6):353-7, 2014

・ 依藤史郎, 荒木俊彦, 平田雅之. 磁気刺激検査・脳磁図の現状と新たな展開 臨床検査 57:1085-1089, 2013

・ 依藤史郎 磁気を用いた神経生理検査の開発研究 臨床検査学教育(in press)

[学会発表] (計10件)

・ Hosokawa S, Goto T, Hirata M, Yorifuji S. The long latency motor response in the upper limbs muscle evoked by transcranial magnetic stimulation on the cerebellum. The 18th International conference on Biomagnetism, Paris, Aug 26-30, 2012

・ Ihara A, Fujimaki N, Wei Q, Soshi T, Mimura T, Yorifuji S, Hirata M, Goto T, Yoshimine T, Umehara H. Enhancing language comprehension with noninvasive brain stimulation. The 18th International conference on Biomagnetism, Paris, Aug 26-30, 2012

・ 平田雅之, 後藤 哲, 石澤 望, 菅田陽怜, 吉峰俊樹, 依藤史郎 脳磁計測を用いた言語活動の high  $\gamma$  律動解析 第27回日本生体磁気学会, 東京, 5月31日~6月1日, 2012

・ 長谷川侑香, 後藤哲, 平田雅之, 柳澤琢史, 石澤望, 菅田陽怜, 荒木俊彦, 細川祥代, 岡村友美子, 進士美沙子, 依藤史郎 動詞想起課題の言語活動時における high  $\gamma$  帯域の事象関連同期 第42回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京, 11月8日~10日, 2012

・ 進士美沙子, 後藤哲, 柳澤琢史, 平田雅之, 菅田陽怜, 荒木俊彦, 細川祥代, 岡村友美子, 長谷川侑香, 依藤史郎. 経頭蓋磁気刺激を用いた言語優位半球の同定 第42回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京, 11月8日~10日, 2012

・ 依藤史郎, 村岡美由紀, 後藤哲, 平田雅之, 柳澤琢史, 岡村友美子, 長谷川侑香, 進士美沙子, 細川祥代, 菅田陽怜, 荒木俊彦. 記憶に関する脳磁図計測 —記憶に関するスクリーニング検査法をめざして— 第59回日本臨床検査医学会学術集会, 京都, 11月29日~12月2日, 2012

・ Hirata M, Shinshi M, Yanagisawa T, Goto T, Sugata H, Araki T, Hosokawa S, Okamura Y, Hasegawa Y, Ihara A, Yoshimine T, Yorifuji S. Combined use of MEG and TMS to improve the noninvasive evaluation of language dominance. International Society for the Advancement of Clinical Magnetoencephalography Meeting 2013, Sapporo, Aug 28-30,2013

・ 長谷川侑香, 平田雅之, 柳澤琢史, 後藤哲, 石澤望, 菅田陽怜, 荒木俊彦, 岡村友美子, 進士美沙子, 依藤史郎 動詞想起課題の言語活動時における脳律動変化 第28回日本生体磁気学会, 新潟, 6月7日~8日, 2013

・ 依藤史郎, 神山みずほ, 岸栄理子, 平田雅之, 柳澤琢史, 菅田陽怜, 荒木俊彦, 岡村友美子, 進士美沙子, 長谷川侑香 脳磁図による記憶関連脳活動の計測 —記憶機能の臨床検査法の開発をめざして— 第60回日本臨床検査医学会, 神戸, 10月31日~11月3日, 2013

・ Yorifuji S, Hirata M, Yanagisawa T, Kishi E, Kohyama M, Araki T, Sugata H. High gamma oscillatory changes of magnetic fields in hippocampus detected by memory task using magnetoencephalography. The 30th International Congress of Clinical Neurophysiology 2014, Berlin, Mar 20-24,2014

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

依藤 史郎 (YORIFUJI, Shiro)  
大阪大学・医学系研究科・教授  
研究者番号：80191675

### (2) 研究分担者

平田 雅之 (HIRATA, Masayuki)  
大阪大学・医学系研究科・准教授  
研究者番号：30372626

後藤 哲 (Goto Tetsu)  
大阪大学・医学系研究科・助教  
研究者番号：80533801  
(平成23年度のみ)

柳澤 琢史 (YANAGISAWA, Takufumi)  
大阪大学・医学系研究科・助教  
研究者番号：90533802  
(平成24年度、25年度)