

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2014～2016

課題番号：26282169

研究課題名（和文）非侵襲脳刺激による知覚運動連関にかかわる神経ダイナミクスと情報流の制御

研究課題名（英文）Controlling neural dynamics and information flow associated with perception-action coupling by using non-invasive brain stimulation

研究代表者

北城 圭一（Kitajo, Keiichi）

国立研究開発法人理化学研究所・脳科学総合研究センター・副チームリーダー

研究者番号：70302601

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では非侵襲脳刺激と脳波同時計測により知覚運動連関をはじめとする脳の大域的なダイナミクスの変調可能性とその機能的影響を検証した。具体的にはTMS（経頭蓋磁気刺激）とtES（経頭蓋電気刺激）により脳活動の大域的なダイナミクスとネットワークの変化を定量化した。反復TMSで周波数特異的な大域的な神経ダイナミクスとネットワークが制御可能なこと、及び、tESで振動ダイナミクスと脳機能の変調が可能になったことが明らかになった。これらの結果により脳の大域的な神経ダイナミクスと脳機能との因果関係が非侵襲刺激－脳波同時計測により操作的に検証が可能であることを示した。

研究成果の概要（英文）：We investigated if noninvasive brain stimulation can modulate large-scale brain dynamics and associated brain functions such as perception-action coupling by concurrent EEG recordings. Specifically, we investigated how TMS (transcranial magnetic stimulation) and tES (transcranial electrical stimulation) can modulate large-scale brain dynamics in the brain. We demonstrated that repetitive TMS can manipulate frequency-specific large-scale neural dynamics and networks. We also showed that tES can modulate oscillatory dynamics and associated brain functions. The results indicate that we can investigate causal relationships between large-scale neural dynamics and brain functions using non-invasive brain stimulation and concurrent EEG recordings.

研究分野：脳科学

キーワード：脳・神経 ネットワーク 神経ダイナミクス 非侵襲脳刺激 経頭蓋磁気刺激 経頭蓋電気刺激 振動 位相同期

1. 研究開始当初の背景

(1)我々が知覚運動応答をするためには感覚器からの情報を視覚野、体性感覚野、聴覚野等の機能分化したモジュールで処理し、リアルタイムで文脈に応じて柔軟に情報を統合して知覚と運動の連関を行う必要がある。これまで申請者は知覚運動連関課題において脳活動の大域的な振動同期ダイナミクスが果たす機能的な役割を検証してきた。これまでの結果は必要な脳部位間の大域的な脳波位相同期ダイナミクスにより情報統合のための機能的なネットワークが実現されていることを示唆している。しかし脳波、あるいは fMRI、その他単独の脳活動イメージング手法では脳のダイナミクスと脳機能の相関関係を示せるが、因果関係は示すことができない。

(2)近年、経頭蓋磁気刺激(TMS: Transcranial Magnetic Stimulation)を用いて大脳皮質の局所刺激による脳機能の変化を観察することにより、運動、知覚、認知等の高次脳機能の因果的解明が進んできた。また、脳波計測技術の発展によりヒトの TMS-脳波の同時計測が可能になった。これにより TMS は皮質局所部位の活動のみではなく、その部位と動的に結合しているネットワーク全体にも影響を与えることが明らかになりつつある。TMS は脳の振動同期ダイナミクスやそれともなう情報流を生成、崩壊させる操作手法としても用いることができ、脳のダイナミクスと脳機能との因果関係をみるために最適であると考えられるが、この観点からの研究は申請者らの知る限りほとんどなかった。さらに 2000 年代に入り、経頭蓋電気刺激 (tES : transcranial electrical stimulation) を用いて、脳機能を促進あるいは阻害できるとの知見が多く報告されている。しかし tES や TMS によりどのような神経活動の変化がおきるかについてはヒト、動物ともに計測上の困難さがありいまだに十分な知見がない。現象論的な機能変化のみではなく詳細なメカニズムの解明がまたれている。

2. 研究の目的

本研究では非侵襲脳刺激による脳の的大域的な神経ダイナミクスの変調可能性とその機能的影響を実証する。具体的には TMS、tES により引き起こされるヒト、サルの脳活動の大域的な振動同期ダイナミクスの変化を定量化し、脳の的大域的な神経ダイナミクスと知覚運動連関機能との因果関係の操作的に検証を目指す。

3. 研究の方法

(1)ヒトにおいて安静時、あるいは課題時の TMS、tES 時の脳波計測を行い、振動同期ダイナミクスの変化を検証する。特に反復 TMS、tACS(経頭蓋交流電気刺激)により位相ダイナミクスの制御可能かを重点的に検証する。

(2)サルにおいては多層の同時記録が可能な電極を用いた侵襲計測により神経発火と局所場電位の計測をしながらの脳刺激実験を目指す。

4. 研究成果

(1)ヒト反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)(図1)を行いながらの脳波計測実験系を構築し、計測に成功した。TMS 印加時には脳波にアーチファクトが混入する。このアーチファクトを電極ケーブルの配置で低減し、さらにオフラインでの独立成分解析と線形補間を組み合わせた信号処理手法でのアーチファクト除去に成功した。15名の被験者で安静時での 5 Hz, 11Hz, 23Hz での視覚野、運動野の反復 TMS により刺激周波数に対応した脳波位相が引き込まれ、制御可能であることが明らかになった(図2)。また、この位相引き込みは大域的に伝搬することを示した。この大域的な伝搬は視覚野刺激の方が顕著であった。これは知覚運動連関の入力領野(視覚野)と出力領野(運動野)のネットワーク特性の違いを反映すると思われる。さらに、刺激時に位相振幅カップリングが過渡的に上昇することも明らかになった。位相振幅カップリングは局所的な情報処理と大域的な情報処理を結びつけるダイナミクスである。これらの結果から、rTMS は局所、大域的なネットワーク上の情報流とダイナミクスを制御可能で、知覚運動連関等の脳機能の機構的しくみの理解を進める上で有効なツールとなることが実証できた。

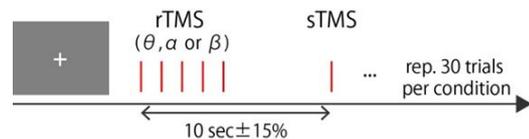


図1 反復または単発 TMS 実験のパラダイム。5 連発刺激または単発刺激を 30 試行運動野と視覚野に印加した。

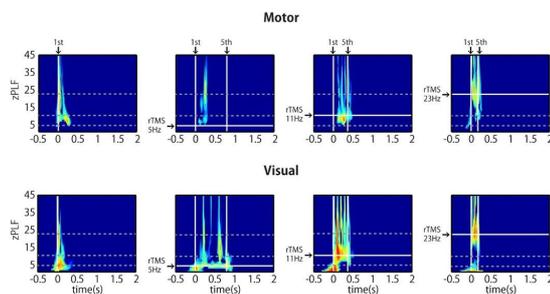


図2 rTMS による位相引き込み度 PLF (Phase Locking factor) の被験者平均(N=15)。運動野刺激と視覚野刺激で刺激周波数での PLF の上昇が周波数、部位特異的に観察された。

(2)視覚または聴覚ワーキングメモリ課題での単発 TMS-脳波データの解析により、課題依

存性の位相同期ネットワーク変調を操作的に検出できることが明らかになった。前頭葉刺激よりは感覚領野刺激での大域的な位相同期ネットワーク形成が顕著であったことから、ボトムネットワークの重要性が示唆された。

(3) 20分間の前頭葉をターゲットとした tACS 前後で3分間の計算課題: 内田クレペリンテスト、を行い、計算課題時の脳波解析を行った。tACS は 6Hz、または、35Hz で印加した。6Hz での刺激後には計算課題時の前頭様上での電極の 6Hz 周りでシータ波パワーが増加し、計算課題のパフォーマンスも上昇した。課題と無関係と思われる 35Hz ではこのような変化はみられなかった。tACS は関連する脳領域の振動ダイナミクスに関連するネットワークに一過的な変化を起こし、脳機能を変調する手法として有効であることが明らかになった。

(4) サルの実験については、前頭葉に多層の同時記録が可能な電極を埋め込み、局所場電位と神経発火の記録に成功した。局所場電位と層をまたぐ位相振幅カップリングや発火タイミングの局所場電位の位相による変調の定量化に成功した。経頭蓋電気刺激、磁気刺激の試行錯誤を行ったが、神経活動の記録には至らなかった。侵襲型の電極で頭蓋骨内外を電的に短絡しながら計測する場合の非侵襲脳刺激の影響がヒトでの非侵襲計測状況は異なることが今後の課題として明らかになった。

(5) 以上により、非侵襲脳刺激により脳の大域的な神経ダイナミクスと脳機能との因果関係を操作的に検証可能なことを実証した。

## 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 3 件)

Eri Miyachi, Keiichi Kitajo, Masahiro Kawasaki, TMS-induced theta phase synchrony reveals a bottom-up network in working memory, *Neuroscience Letters*, 査読有、Vol.622, 2016, pp.10-14. doi: 10.1016/j.neulet.2016.04.008

北城圭一、ヒトの脳刺激研究の可能性、査読無、こころまでわかった! 脳とこころ、こころの科学増刊号、2016、pp.80-85

Keiichi Kitajo, Yuka O. Okazaki, TMS-EEG for probing distinct modes of neural dynamics in the human brain, *Advances in Cognitive Neurodynamics*, 査読有、(V), 2016, pp.211-216, doi: 10.1007/978-981-10-0207-6\_30

[学会発表](計 14 件)

北城圭一、桂川 需、Manipulative approaches to nonlinear neural oscillations in the human brain. 第94回日本生理学会大会(招待講演)、2017年3月30日、浜松アクティビティコンgresセンター(静岡県・浜松市)

Sarah Glim, Yuka O. Okazaki, Yumi Nakagawa, Takashi Hanakawa, Yuji Mizuno, Keiichi Kitajo, TMS enhances phase-amplitude coupling of neural oscillations. 2nd International Brain Stimulation Conference (国際学会)、2017年3月7日、Barcelona, Spain.

Motomu Katsurakawa, Keiichi Kitajo, Theta transcranial alternating stimulation (tACS) enhanced neural oscillations mediating arithmetic calculation, The 31st International Congress of Psychology (国際学会)、2016年7月27日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

北城圭一、脳のネットワークダイナミクスの基礎とリハビリテーション応用、第9回「脳神経科学東京セミナー(招待講演)、2016年4月17日、ビジョンセンター東京(東京都・中央区)

Keiichi Kitajo, Manipulative approaches to nonlinear neural dynamics using non-invasive brain stimulation and concurrent EEG recordings in humans. 15th China-Japan-Korea Joint Workshop on Neurobiology and Neuroinformatics (招待講演)(国際学会)、2015年12月21日、Busan, Korea.

北城圭一、ヒトの脳活動の非線形ダイナミクスの機能的役割の因果的検証、第29回心理学研究室セミナー(招待講演)、2015年12月2日、東京大学(東京都・文京区)

Keiichi Kitajo, Functional significance of large-scale neural synchrony in stroke and healthy populations. 1st International Symposium on Neurodegeneration and Dementia (招待講演)(国際学会)、2015年11月27日、Busan, Korea,

北城圭一、脳活動位相同期ダイナミクスの非侵襲脳刺激による研究、NCNP 脳病態統合イメージングセンター先進脳画像研究部第1回 神経活動ダイナミクス勉強会(招待講演)、2015年9月14日、国立精神神経医療研究センター(東京都・小平市)

北城圭一、経頭蓋磁気刺激によるヒトの脳活動の振動同期と情報流の変調、第38回日本神経科学大会(招待講演)、2015年7

月 28 日、神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)

野々村聡、梶原隆文、北城圭一、鮫島和行、外側前頭前野の層間における位相-振幅-スパイクカップリング、第38回日本神経科学大会、2015年7月30日、神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)

Keiichi Kitajo, Yuka Okazaki, TMS-EEG for probing distinct modes of neural dynamics in the human brain. The 5th International Conference on Cognitive Neurodynamics (招待講演)(国際学会)、2015年6月5日、Sanya, China.

北城圭一、視覚システムにおける神経振動同期ダイナミクスの機能的役割の操作的研究、生理学研究所研究会「視知覚の現象・機能・メカニズム - 生理学的、心理物理学的、計算論的アプローチ」(招待講演)、2015年6月12日、生理学研究所(愛知県・岡崎市)

北城圭一、脳のリズム活動の機能的役割：その基礎と臨床応用、第7回脳神経科学東京セミナー、2015年4月5日、東京工科大学(東京都・大田区)

Yumi Nakagawa, Yuka Okazaki, Takashi Hanakawa, Yuji Mizuno, Keiichi Kitajo, Repetitive TMS-modulated local and global phase dynamics of human brain activity. 1st International Brain Stimulation Conference, 2015年3月3日、Singapore.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織  
(1) 研究代表者  
北城圭一(KITAJO, Keiichi)  
理化学研究所脳科学総合研究センター・副チーフリーダー  
研究者番号：70302601

(2) 研究分担者  
鮫島和行(SAMEJIMA, Kazuyuki)  
玉川大学脳科学研究所・教授  
研究者番号：30395131

川崎真弘(KAWASAKI, Masahiro)  
筑波大学・システム情報系・助教  
研究者番号：40513370

(3) 連携研究者  
( )

研究者番号：

(4) 研究協力者  
( )