

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500484

研究課題名(和文) ヒト皮質脳波信号処理に基づく運動・言語の高次脳機能発現メカニズムの研究

研究課題名(英文) Mechanism of higher brain function studied with human electrocorticograms

研究代表者

加藤 天美 (KATO, Amami)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：00233776

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトの高次脳機能は広い範囲の脳領域の協調により発現すると考えられているが、ヒトの能動的企図(チョイス)を包含する情報は驚くほど狭い領域の脳皮質活動に集約される可能性がある。本研究では、まず、fMRIを用いて単語レベルと文レベルの課題における、賦活部位を解析した。ついで、BMI技術による意思推定を目指し、皮質脳波からの黙読母音の判別を行った。その結果、それぞれの言語処理信号を分別するためには、1～数力所に限局した皮質領域信号で十分であることが判明した。脳機能の発現は、広い脳領域にわたる同時並行的・遂時的な情報処理を基盤としているが、企図形成に関与する皮質領域は限られていると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Higher brain function of human has been thought summation of regional cortical functions in a wide range of the brain. Therefore, decoding of human intention from electrocorticogram (ECoG) would require sampling of the electrical signals over wide range of the brain using grid electrodes. To investigate this hypothesis we conducted studies on brain areas associated with sentence processing using functional MRI and on the neural decoding of single vowels during covert articulation using ECoG. Our study, however, indicated that the discriminative information of ECoG, from which his intention of choice could be extrapolate, would be obtained from very limited number of electrodes on the specific cortical areas.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・融合脳計測科学

キーワード：高次脳機能 fMRI 皮質脳波 運動企図 発声企図 言語機能 BMI 脳機能賦活

1. 研究開始当初の背景

私どもは運動タスクや言語タスクにおける脳活動を脳磁計(MEG)で計測し、実際の運動や発声の前に生じる企図段階の脳活動を観察してきた。この活動は脳の機能局在に倣いつつも、大脳半球の側方あるいは左右両半球に対称に分布する。さらに、活動の極大時間にはずれが有ることも判明した。すなわち、脳機能の発現は、広い脳領域にわたる同時並行的あるいは遂時的な情報処理(プログラミング)を基盤としていることを明らかにした(Hirata M: Neuroimage 2007、23、Miyinari A: Brain Topogr 2006)。さらに、脳機能障害の原因となる脳腫瘍やてんかん、脳虚血など脳神経外科病態では、この賦活範囲がさらに拡大し、障害された脳機能の補完やダイナミックな可塑性と深く関わっていることを明らかにした(Kato A: ICS1300, Excerpta Medica 2007、Oshino S: Stroke 2008)。同様の現象は、fMRIやPETなど、他の機能画像研究でも多数の報告があり、妥当な結果と考えられる。

一方、BMIはヒトの高次脳活動を計測・解読し外部の計算機や機械と接続する技術であり、脳科学の応用技術として注目されている。私どもは、治療のため脳表にグリッド電極を挿入した脳神経外科患者を対象に、運動あるいは言語賦活時のヒトの皮質脳波解析から、運動開始あるいは言語表出前の能動的企図の解読を研究してきた。その結果、3種類の運動のいずれかを選ぶ運動タスクにおいては実際の運動直前に86.6±5.8%の高い確率で意図した運動の種類を読み取り(Yanagisawa T, NeuroImage 2009)、3種類の母音黙読タスクにおいては、少数の被検者に対する予備的検討ながら、チャンスレベル(33%)を大きく超える53-63%の判別性能を達成した(池田純起: 信学技報 2010)。

BMIの判別精度を向上させる試みにおいて、私どもはタスクによって広く賦活される脳皮質活動、すなわち、より多くの電極から脳皮質活動をサンプルし、大量の情報を処理すれば精度が向上するものと考えていた。しかし、賦活時の皮質脳波は多くの電極間でコヒーレンスが高く、独立性の小さい活動であることが判明した(Yanagisawa T, NeuroImage 2009)。各電極ごとの判別性能を視覚化したところ、運動タスクでは、中心溝内の1次運動野に置かれた数個の電極の判別性能が際だって高く、ある被検者における母音黙読タスクでは判別精度が高かったのは44個の電極のうち、特定の10個の電極であり、これらの位置はそれぞれ、A(前運動野/ワーキングメモリ野)、B(ブローカの運動性言語野)、C(口唇の1次運動野)、D(ウェルニッケの感覚性言語野)に相当することが分った。

ヒトの高次脳機能の発現は広い脳領域にわたる情報処理を基盤としているにしても、企図形成に関与する皮質領域は限られており、その活動を明かにすることが高次脳機能発現メカニズムの理解に繋がると考え、本研究の企画に至った。

2. 研究の目的

ヒトの脳機能は広い範囲の脳領域の協調により発現すると考えられているが、私どもの予備的研究によれば、ヒトの能動的企図(チョイス)を包含する情報は驚くほど狭い領域の脳皮質活動に集約されることが示唆された(池田純起: 信学技報 2010、Yanagisawa T: Epilepsy Res 2009)。本研究では運動と言語賦活に注目し、いかなる領域が運動や言語企図の発現に寄与するのか、どのような活動によって能動的企図が形成されるのか、その条件はどのようなものかを追究し、ヒトの多様な高次脳機能発現のメカニズムを探る。さらに脳皮質活動を企図段階で捉え、運動のみならず、言語コミュニケーションなどを補助する脳-マシンインターフェイス(brain-machine interface (BMI))への応用検討を目的とした。

3. 研究の方法

(1) fMRIによる、単語ならびに文処理に関与する脳領域の研究

文の生成や理解に関わる処理(以下、sentence processing)には大きく分けてsyntactic processing(統語処理: 文の構造に関わる処理および動詞の屈折や助詞に関わる処理)と動詞の持つ情報の処理(項構造・意味役割: 例)「食べる」は[食べる人、食べられるもの]という意味役割を持つ二つの名詞句(項)を必要とする)が仮定されている。Syntactic processingは多くのlesion studyや健常者による脳機能画像研究により左下前頭回が関与することが指摘されている。また項構造や意味役割などの情報の処理には左頭頂-上側頭回後部が関与するという報告も散見される。しかし脳機能画像を用いた文処理の研究では複雑な文がタスクとして使用されているため、言語処理だけでなくワーキングメモリにも負荷がかかった結果を示している可能性がある。ヒト言語の基本的な文処理に関わる脳領域を明らかにするためには文処理に関与するより基本的な処理が仮定される課題、かつワーキングメモリに負荷がかからない課題を用いる必要がある。そこで本研究では文の基本となる処理を含んだ日本語の文完成課題を使用した。

(2) ヒト皮質脳波からの黙読母音の判別に関する研究

BMI技術による意思推定を目指した基礎研

究として、皮質脳波(ECoG)からの黙読母音の判別を行った。まず、ECoG電極が設置された2名の被験者(てんかん患者)に対する3母音の黙読タスクについて、黙読母音をオフラインでサポートベクターマシン(SVM)により判別した。特徴量として、正規化を行った15Hz以下のパワースペクトルを用いた。タスクの全試行数が少ないため、全電極のデータを判別に用いると過学習を起こす。そのため、電極一つ一つの判別性能を評価し、カラーマップを作成した。その結果から、判別性能が高い電極の集団を選択し、その領域内に存在する全電極の全組み合わせ(1個の場合、2個の場合...)における判別性能を改めて評価した。

4. 研究成果

(1) MRIによる、単語ならびに文処理に関する脳領域の研究

左下前頭回、左頭頂小葉に賦活を認めた。これらの領域は文完成課題に含まれる文処理に関与していることが示唆された。

さらに左下前頭回もしくは左頭頂-上側頭回後部に病変を持ち失語症を呈している患者で文処理障害を呈する割合と言語症状を調査した。左下前頭回を主な病巣とする患者5名中4名(80%)が文処理障害を呈しており、この領域が文処理に重要な役割を示していることが示唆された。左頭頂-上側頭回後部を主な病巣とする患者4名では文処理障害を呈していたのは1名(25%)であった。言語症状を分析すると、この症例は他の3名とは異なり動詞想起障害を呈していた。この領域が語彙の貯蔵に関与すると考えられていることと合わせると、語彙のうち動詞の情報が障害されると文処理障害につながることを示唆された。

以上から、左下前頭回は syntactic processing に、左頭頂-上側頭回後部は語彙の貯蔵がメインであるがその中の動詞の情報の処理に関与すると考えられる。このことは失語症患者の文処理障害を捉えるうえで重要な一側面であると思われた。

(2) ヒト皮質脳波からの黙読母音の判別に関する研究

ある被験者では、一次運動野の口周辺の領域に設置されている電極が53%の判別性能を示し、別の被験者では、ブローカ野周辺に設置されている3個の電極と、ウェルニッケ野周辺の電極1つを組み合わせた場合に、最高の63%の判別性能を示した。すなわち、全被験者において、チャンスレベル(33%)を大きく超える、53-63%の判別性能を得た。

脳機能の発現は、広い脳領域にわたる同時並行的あるいは遂時的な情報処理を基盤としているが、これらの研究結果から、企図形

成に關与する皮質領域は限られていることが判明した。

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 16件)

Ikeda S, Shibata T, Nakano N, Okada R, Tsuyuguchi N, Ikeda K, Kato A: Neural Decoding of Single Vowels during Covert Articulation using Electrocorticography. Front Hum Neurosci 8: epub ahead 125-, 2014 査読あり

Nakano N, Fukawa N, Nakagawa N, Nakanishi K, Tsuji K, Yabuuchi T, Iwakura N, Kato A: Endovascular microcatheter provocation test for the diagnosis of glossopharyngeal neuralgia. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg 2014 epub ahead 査読あり

Okuda T, Ymashita J, Fujita M, Yoshioka H, Tsaka T, Kato A: The chicken egg and skull model of endoscopic endonasal transsphenoidal surgery improves trainee drilling skills. Acta Neurochir 2014 epub ahead 査読あり

Hayashi H, Okamoto I, Tanizaki J, Tanaka K, Okuda T, Kato A, Nishimura Y, Nakagawa K: Cystic brain metastasis in non-small cell lung cancer with ALK rearrangement. J Clin Oncol 2014 epub ahead 査読あり

Okada R, Okuda T, Nakano N, Nishimatsu K, Fukushima H, Onoda M, Otsuki T, Ishii K, Murakami T, Kato A: Brain areas associated with sentence processing: a functional MRI study and a lesion study. J Neuroling 26:470-478, 2013 査読あり

Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Maruo T, Khoo HM, Shimosegawa E, Hatazawa J, Kato A, Yoshimine T: Altered extrafoliar iomazenil activity in mesial temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res 103: 195-204, 2012 査読あり

Iwatani Y, Kagitani-Shimono K, Tominaga K, Okinaga T, Kishima H, Kato

A, Nagai T, Ozono K: High-frequency oscillations on scalp EEG predicting the epileptogenic zone in symptomatic West syndrome. *Epilepsy Res*, 102: 60-70, 2012 査読あり

Okuda T, Yoshioka H, Kato A: Fluorescence-guided surgery for glioblastoma multiforme using high-dose fluorescein sodium with excitation and barrier filters. *J Clin Neurosci* 19: 1719-1722, 2012 査読あり

Iwatani Y, Kagitani-Shimono K, Tominaga K, Okinaga T, Mohri I, Kishima H, Kato A, Sanefuji W, Yamamoto T, Tatsumi A, Murata E, Taniike M, Nagai T, Ozono K: Long-term developmental outcome in patients with West syndrome after epilepsy surgery. *Brain Dev.* 34: 731-738, 2012 査読あり

Nakanishi K, Uchiyama T, Nakano N, Fukawa N, Yamada K, Yabuuchi T, Iwakura N, Kato A: Spinal syringomyelia following subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurosci* 19 594-597, 2012 査読あり

Uchiyama T, Nakanishi K, Fukawa N, Yoshioka H, Murakami S, Nakano N, Kato A: Neuromodulation Using Intrathecal Baclofen Therapy for Spasticity and Dystonia. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52: 463-469, 2012 査読あり

Nakano N, Tanada M, Watanabe A, Kato A: Computed Three-Dimensional Atlas of Subthalamic Nucleus and Its Adjacent Structures for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *ISRN Neurology Volume 2012 (2012)*, Article ID 592678, 13 pages doi:10.5402/2012/592678, 2012 査読あり

Hashimoto N, Rabo CS, Okita Y, Kinoshita M, Kagawa N, Fujimoto Y, Morii E, Kishima H, Maruno M, Kato A, Yoshimine T: Slower growth of skull base meningiomas compared with non-skull base meningiomas based on volumetric and biological studies. *J Neurosurg* 116: 574-580, 2011 査読あり

Nakanishi K, Nakano N, Uchiyama T, Kato A: Hemiparesis caused by cervical spontaneous spinal epidural hematoma; Report of 3 cases. *Adv Orthop.* 2011; 516382 2011 DOI:10.4061/2011/516382, 2011 査読あり

Sanada Y, Fujinaka T, Yoshimine T, Kato A: Optimal Reconstruction with Hydroxyapatite Cement for Bony defect after Frontotemporal Craniotomy. *J Clin Neurosci* 18: 280-282, 2011 査読あり

Taniguchi M, Kato A, Taki T, Tsuzuki T, Yoshimine T, Kohmura E: Microsurgical Maneuvers under Side-Viewing Endoscope in the Treatment of Skull Base Lesions. *Skull Base* 21: 115-122, 2011 査読あり

[学会発表](計 50件)

1. 加藤天美: てんかん外科の適応と実際. 第10回 Hyogo Neuroscience Seminar, 2014/2/22 神戸
2. 加藤天美: てんかん診療における脳神経外科の役割. 静岡県中部 脳神経外科 - てんかん治療を考える会, 2014/1/24 静岡
3. 加藤天美: てんかん診療ネットワークのめざすところ. てんかん病診連携懇話会, 2014/1/23 堺
4. 加藤天美: 当院における VNS の経験, てんかん外科と迷走神経刺激療法-京滋地区講演会, 2013/11/29 京都
5. 加藤天美: 症候性てんかん診療アップデート. Epilepsy Symposium for Neurosurgeon 2013, 2013/11/16 札幌
6. Kato A: Vagus nerve stimulation -Mechanism of action-. 6th Asian Epilepsy Surgery Congress. 2013/11/10 Busan, Korea
7. 加藤天美: 症候性てんかんの病態と治療, 第72回日本脳神経外科学会 2013/10/17 横浜
8. 加藤天美: 症候性てんかんの病態と治療, Neurosurgery Meeting 2013/10/5 東京
9. 加藤天美: 症候性てんかんの治療. 貝塚市医師会学術講演会. 2013/9/26 貝塚
10. Kato A: Vagus nerve stimulation -Mechanism of action-. WFNS2013 2013/9/11, Seoul, Korea
11. 加藤天美: てんかん外科について-迷走神経刺激術を中心に-. 成人のためのてんかん治療フォーラム, 2013/9/7 名古屋

- 屋
12. 加藤天美: 症候性てんかんの病態と治療, 第3回 Epilepsy Expert Meeting, 2013/5/24 名古屋
 13. 加藤天美: 脳の機能イメージング. 第2回脳イメージング研究会, 2013/4/18 大阪
 14. 加藤天美: 大阪てんかん診療ネットワーク構築を目指して. 第1回大阪てんかん診療ネットワーク研究会, 2013/3/20 大阪
 15. 加藤天美: てんかんの診療連携. 岸和田市医師会学術講演会, 2013/2/14 岸和田
 16. 加藤天美: 迷走神経刺激療法メカニズム. 第2回トランスレーショナルてんかん研究会. 2012/11/30 新潟
 17. 加藤天美: 機能的脳疾患医療応用の検討. CREST-H24- 公開シンポジウム. 2012/11/30 東京
 18. 加藤天美: 症候性てんかんへの脳外科的アプローチ. 旭川神経疾患勉強会. 2012/11/22 旭川
 19. 加藤天美: 小児難治てんかんの外科治療. 脳神経外科セミナー. 2012/11/14 東京
 20. Kato A: Development of hospital network for epilepsy surgery using commercial web-based TV conference system. 5th Congress of Asian Epilepsy Surgery Society, 2012/11/13 Hong Kong, China
 21. Kato A: Standard setting for epilepsy surgery. 5th Congress of Asian Epilepsy Surgery Society, 2012/11/13 Hong Kong, China
 22. 加藤天美: てんかんの病診連携. 第1回てんかんセンター懇話会. 2012/10/31 大阪
 23. 加藤天美: 迷走神経刺激療法メカニズム. 第71回日本脳神経外科学会. 2012/10/18 大阪
 24. 加藤天美: てんかんの診断から最新の治療まで- 脳神経外科の立場から. 日医生涯教育協力講座セミナー. 2012/10/13 大阪
 25. 加藤天美: ~各診療科の立場からてんかん診療連携を考える~ 脳神経外科の立場から. 第46回日本てんかん学会. 2012/10/11 東京
 26. 加藤天美: 機能的脳半球切除術により退行・自閉症を回避しえた片側巨脳症の長期追跡例. 第46回日本てんかん学会. 2012/10/11 東京
 27. 加藤天美: 症候性てんかんの病態と治療. 神戸てんかんカンファレンス. 2012/10/4 神戸
 28. 加藤天美: 症候性てんかんのマネジメント. 函館てんかんフォーラム. 2012/9/21 函館
 29. 加藤天美: 症候性てんかんの病態と治療. 第33回三重てんかん研究会. 2012/9/13 津
 30. 加藤天美: てんかん外科治療のエビデンス -脳梁離断術か迷走神経刺激術か. 第30回四国小児神経症例検討会. 2012/9/3 松山
 31. 加藤天美: 難治性てんかんに対する外科治療. 第3回泉州脳神経 Colloquia. 2012/8/30 泉佐野
 32. 加藤天美: 脳神経外科てんかん診療-最近のトピックス-. 脳神経外科のためのてんかん最新治療講演会. 2012/8/24 岡山
 33. 加藤天美: 高齢者てんかんのマネジメント. てんかん学術勉強会. 2012/8/9 富田林
 34. 加藤天美: 症候性てんかんとその治療. 第18回神経と親しむ会. 2012/7/14 高槻
 35. 加藤天美: 脳神経外科てんかん診療の最近のトピックス. 日医生涯教育協力講座セミナー. 2012/7/7 山梨
 36. 加藤天美: てんかんの診断と治療: 発作型、薬物治療、運転免許、妊娠など. 第6回りんくうブレインセミナー. 2012/5/23 泉佐野
 37. 加藤天美 広域震災時の学会対応: 第32回日本脳神経外科コンgres. 2012/5/11 横浜
 38. Kato A: Vagus nerve stimulation -Mechanism of action-. Joint Neurosurgical Convention 2013. 2012/5/11. Hawaii, U.S.A.
 39. 加藤天美: てんかんの薬物療法-脳血管障害を中心に-. 第37回日本脳卒中学会総会. 2012/4/26 福岡
 40. 加藤天美: 外傷後てんかん. 第35回日本脳神経外傷学会, 2012/3/9 東京
 41. 加藤天美: 迷走神経刺激療法メカニズム. 第20回九州山口てんかん外科研究会. 2012/3/2 福岡.
 42. 加藤天美: 症候性てんかんの病態と治療. 三河てんかん研究会. 2012/2/14. 名古屋
 43. 加藤天美: 地域におけるてんかん診療. 大阪狭山市医師会学術講演会 2012/2/16 大阪狭山
 44. 加藤天美: 難治性てんかんに対する外科治療-とくに脳梁離断と迷走神経刺激術について. 第192回大阪小児科医学会, 2011/12/3 大阪
 45. 加藤天美: てんかん治療医を増やすために何をなすべきか -脳神経外科の立

- 場から-. 第 45 回日本てんかん学会, 2011/10/6 新潟
46. 加藤天美: てんかん治療の進歩. 第2回 Ichihara Stroke Conference, 2011/9/26 市原
47. 加藤天美: 脳神経外科医のためのてんかん薬物治療. 第1回脳神経外科医のためのてんかん治療フォーラム, 2011/9/11 札幌
48. 加藤天美 難治性てんかんに対する脳神経外科的アプローチ 第32回宮崎てんかん懇話会, 2011/7/1 宮崎
49. 加藤天美: 難治性てんかんの外科治療. 第8回広島けいれんフォーラム, 2011/6/24 広島
50. 加藤天美: 機能的脳神経外科. 第28回脳神経外科生涯教育研修会, 2011/6/19 東京

〔図書〕(計 2件)

Doi K, Sato M, Miyashita M, Sato K, Isono M, Terao K, Sanada A, Kato A: Surgical management of petrous apex cholesteatoma: Our experience of 15 cases. in Takahashi H ed. "Cholesteatoma and ear surgery: An update" pp.139-141, Kugler Publications, ISBN 9062992374, 9789062992379 2013

Okuda T, Kato A: Chapter 8: Surgical Treatment for Multiple Brain Metastases. in Lichtor T ed. "Clinical Management and Evolving Novel Therapeutic Strategies for Patients with Brain Tumors, pp183-192, InTech, 2013, DOI: 10.5772/52353

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.kindai.ac.jp/nouge/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

加藤 天美 (KATO Amami)
近畿大学・医学部・教授
研究者番号：00233776

(2)研究分担者

柴田 智広 (SHIBATA Tomohiro)
奈良先端科学技術大学院大学・
情報科学研究科・准教授
研究者番号：40359873

(3)連携研究者

中野 直樹 (NAKANO Naoki)
近畿大学・医学部・講師