

## 論文の内容の要旨

論文題目 聴覚ミスマッチ課題により誘発される高周波脳律動の解析

氏名 石下 洋平

### 【序文】

ヒトの聴覚情報処理は、一次聴覚野、側頭葉（特に上側頭回：STG）、前頭葉などからなる階層構造の中で段階的に行われていると考えられているが、各段階でどのように情報処理が行われているか、完全には明らかになっていない。これに迫るための電気生理学的なアプローチ法のひとつとして、ミスマッチ反応が研究されてきた。

ミスマッチ反応は、繰り返し標準刺激が呈示される中で稀に逸脱刺激が呈示される聴覚課題（オドボール課題）を課した際に、逸脱刺激に対する反応の加算平均から標準刺激に対する反応の加算平均を引いた差分として求められる。その発生機序は deviance detection モデルと adaptation モデルの間で議論が分かれている。

deviance detection モデルでは、標準刺激が繰り返し呈示されることによる文脈が形成され、稀に逸脱刺激が呈示された際にその文脈との比較が無意識下に行われることで、ミスマッチ反応が発生すると考えられている。つまり、逸脱刺激に対する反応の大きさが標準刺激に対するものより大きくなると考えられている。

一方、adaptation モデルでは、逸脱刺激に対する反応が大きくなるのではなく、標準刺激が繰り返されることでニューロンの順応が起こり、標準刺激に対する反応の平均が小さくなることがミスマッチ反応の本態であると考えられている。

これまで、ミスマッチ反応の研究は主に頭皮脳波を用いて行われてきたが、その信号雑音比と空間分解能の限界が、ミスマッチ反応の発生機序を明らかにできなかった原因に挙げられる。この弱点をカバーするのが、皮質脳波（ECoG）記録による高周波脳律動（HGA）の解析である。ECoG は脳表に直接留置した電極で皮質活動の計測を行うため、高い信号雑音比が得られる。さらに、HGA は電極直下の神経細胞集団の活動を反映することが知られており、電極密度に比例した高い空間分解能が得られる。

実際、HGA の解析を用いた最近のミスマッチ反応に関する侵襲的研究によって、それまで明らかにできなかった発生機序とその局在が徐々に明らかになってきている。すなわち、一次聴覚野では低次の adaptation の機序が主に働いており、前頭葉では局所的な逸脱刺激の検出に留ま

らず、伝えられた聴覚情報への意味付けを行うような、より高次の機序が働いていることが報告されている。しかし、聴覚情報処理機構の中でそれらの中間に位置する STG でどのような機序が働いているかは、侵襲的研究による検討が乏しく、いまだに明らかにされていない。頭皮脳波データによる過去の報告では、STG においては deviance detection の機序が主に寄与しているとするものが多いが、deviance detection と adaptation の両者が混在してミスマッチ反応の発生に寄与している可能性も考えられる。

## 【目的】

ミスマッチ反応の発生には、deviance detection と adaptation の両者の機序が部位によって様々程度に混在して寄与しており、特に STG においては、deviance detection が優位に寄与していることを仮説とし、これを検証することを目的として本研究を行った。

## 【方法】

当院で難治性てんかんの治療目的に頭蓋内電極留置術を施行した 10 名を対象に本研究を行った。

ミスマッチ反応の発生機序を分離するために、オドボール課題 (OD) と Many Standards 課題 (MS) の 2 つからなる聴覚ミスマッチパラダイムを用いながら ECoG 測定を行った。

OD においては、1000Hz(=F<sub>1</sub>)と 1200Hz(=F<sub>2</sub>)の 2 種類の高さの音を呈示した。F<sub>1</sub>の音は標準刺激として 90%の高頻度で呈示し、F<sub>2</sub>の音は逸脱刺激として、10%の低頻度で呈示した。

MS においては、700Hz から 1600Hz の間で 100Hz ごとに高さを変えた 10 種類の高さ (F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>もそれぞれ含む) の音を全て等頻度 (10%) で呈示した。両課題とも音刺激呈示の順序はランダムで、全ての音刺激は 50ms の長さで呈示し、刺激間隔は 500ms とした。

ECoG 記録にあたって使用した頭蓋内電極の電極間距離は、5mm もしくは 10mm であった。電極留置部位は、臨床的必要性に応じて個々に決定したが、全例で両側もしくは片側の前頭側頭葉を広く覆うように電極が留置された。留置した電極の位置情報は、術前に撮影した MRI と術後に撮影した CT を位置合わせすることで取得した。さらに、各電極の標準脳上での座標 (Montreal Neurological Institute (MNI) 座標) を取得することで、集団レベルでのミスマッチ反応とその発生機序の空間的広がり of 視覚化を可能とした。

HGA については、OD・MS を課しながら測定した ECoG 信号に 70-150Hz でバンドパスフィルターをかけた後にヒルベルト変換を行うことで、各タイムポイントにおける HGA を算出した。OD・MS の間で比較を行うため、得られた HGA を刺激前 100ms を基準として Z 標準化した。

我々は、ODにおけるF<sub>2</sub>により誘発されたHGAからODにおけるF<sub>1</sub>により誘発されたHGAを引いた差分をMismatch Oscillation (MMO)と定義した。そして、MMOの発生に寄与する機序として、deviance detectionとadaptationの成分に加えて、tone differenceの成分を併せて考慮した。なぜなら、電極の位置による周波数選択的な応答の違いがMMOの発生に影響している可能性があるからである。3つの発生機序をそれぞれ、 $\Delta Pd$  (deviance detection)、 $\Delta Pa$  (adaptation)、 $\Delta Pt$  (tone difference)と以後表記する。これらは、OD・MSのそれぞれにおいて呈示されるF<sub>1</sub>・F<sub>2</sub>のそれぞれによって誘発されるHGAを適切に比較することにより計算した。

全ての統計解析にあたっては、 $p < 0.01$ を有意水準とし、適宜Bonferroni補正を行った。

### 【結果】

10名の患者において、9名の左半球・7名の右半球に、それぞれ計1360電極・440電極を留置した。

まずは各患者において、個人レベルでのMMO、 $\Delta Pd$ 、 $\Delta Pa$ 、 $\Delta Pt$ の計算を行い、その空間的分布の把握を行った。有意なMMOを認めた電極の数は59(左/右:39/20)であり、うち45(31/14:75%)電極はSTG上の電極であった。 $\Delta Pd$ については、34(21/13)電極で有意差を認め、うち25(18/7:74%)電極がSTGに局在していた。一方で、 $\Delta Pa$ は4(2/2:7%)電極のみで有意差を認めた。 $\Delta Pt$ は、全ての電極で有意差を認めず、外側皮質における周波数局在はMMOの発生に寄与しないことが示された。

次に、それぞれの発生機序のMMO発生に対する寄与度を計算した。有意なMMOを認めた59電極において、皮質局在に関わらず、3つの発生機序それぞれの平均値の時系列データを計算した。さらに、ミスマッチ反応の潜時である100-200msにおける積分値を3つの発生機序それぞれについて求め、分散分析を行った。その結果、 $\Delta Pd$ 、 $\Delta Pa$ 、 $\Delta Pt$ の間で群間有意差を認め、事後解析で、 $\Delta Pd$ の寄与度が有意に $\Delta Pa$ 、 $\Delta Pt$ より高かった。MMOの発生に対してdeviance detectionの機序が主に寄与していることが示された。

最後に電極のMNI座標を取得し、MMO、 $\Delta Pd$ 、 $\Delta Pa$ 、 $\Delta Pt$ の局在を標準脳上で視覚化した。有意なMMOを認めた電極は、STG後方部分を中心に局在していた。さらに、 $\Delta Pd$ の局在は大部分MMOの局在と一致していた。一方で、 $\Delta Pa$ は4電極のみで有意差を認めた。これらはいずれもシルビウス裂遠位端縁にある電極であった。MMOとその発生機序の空間分布は左右でほとんど同様の傾向を認めた。

### 【考察】

我々は、聴覚ミスマッチパラダイムを用いてヒト ECoG 測定による HGA の解析を行い、

MMO の発生機序を分離し定量化することで、それぞれの発生機序の寄与度と局在を明らかにした。MMO は両側 STG 後方を中心に局在し、その主な発生機序は **deviance detection** であった。STG 後方において、無意識下に前後の文脈との比較を行い、逸脱に関する情報をより上位の階層へ伝える、という比較的高次の機能が働いていることはこれまではっきりと示されていなかった事実である。

同時に **adaptation** の機序も STG のシルビウス裂遠位端縁の限られた電極で捉えた。過去の研究から一次聴覚野で **adaptation** の機序が主に働いていることが示されている。一次聴覚野はシルビウス裂深部の側頭平面に位置するが、その中心部から外側に向けて、コア・ベルト・パラベルト領域が存在する。本研究において、一部の電極で **adaptation** の成分を外側皮質で捉えたのは、パラベルト領域の外側方向への広がり個人差によると推測される。

### **【結論】**

我々は、両側 STG 後方にミスマッチ反応が局在しており、その発生に寄与する主な機序が **deviance detection** であることを示した。同時に STG のシルビウス裂遠位端縁の限られた範囲で **adaptation** の要素も捉えた。STG は聴覚情報処理の中で、一次聴覚野と前頭葉をつなぐ働きをされると考えられている。本研究は、**deviance detection** というやや高次の機能が STG 後方で既に行われており、ミスマッチ反応の発生に主要な役割を果たしていることを示す最初のヒト ECoG 研究である。本研究の成果は、ヒト聴覚情報処理の神経回路を明らかにするために重要な役割を果たすものであると考えられる。