

論文の内容の要旨

論文題目：

皮質脳波・局所電場電位・単一ニューロン活動に基づく発声時脳活動の復号化に関する研究

氏名： 井林 賢志

【序文】

発声機能の再建によるコミュニケーション機能の回復は、喉頭全摘後や閉じ込め症候群などの患者の QOL 維持のために重要な課題である。発声は、非常に複雑で素早い運動制御を要する活動であり、呼吸器系や咽頭、上咽頭部の声道に存在する 100 以上の筋の協調運動によって実行される。これらの筋に対応した運動ユニットを構成するニューロンは、大脳半球外側にある腹側感覚運動皮質（vSMC: ventral sensory motor cortex）に局在していることが知られている。vSMC における機能局在に関する知見の多くは、Wilder Penfield らのホムンクルスモデルに強く影響されてきており、その結果、vSMC 上の背側から腹側にかけて口唇・発声・顎・舌・嚥下の機能が配列されているという観念が長くもたらされてきた。しかし近年になり、vSMC の機能は従来考えられていたよりも複雑であり、運動機能と感覚機能の境界は不明瞭で、発声に必要な調音器官（舌・顎・口唇・喉頭）の局在に関しては、それぞれの局在は入り組んだ形で重複しているとされるようになった。したがって、我々は同部位における緻密な情報処理を解読することで、発声機能の再建に近づくことができるのではないかと着目した。

一方、ブレインマシンインターフェース（BMI）は「脳と機械の間で直接信号をやりとりすることにより、失われた神経機能の代行や回復の促進に役立てようとする技術」として、近年開発が進んできた技術であり、頭蓋内に留置した電極によって計測された脳信号を用いて義肢の運動制御を行う、運動補助 BMI の研究が中でも発展している。BMI に使用される脳信号には、さまざまなものがあり、頭蓋内から取得するものと頭蓋外から取得するものがある。一般脳神経外科臨床においては、てんかん焦点診断や脳刺激療法を目的とした頭蓋内電極を留置する機会があるので、このような患者においては、頭蓋内から直接脳の電気生理活動を計測する機会が存在する。頭蓋内より計測される信号は、皮質脳波と局所電場電位およびそこから分離される単一ニューロン活動の 3 種類があり、それぞれが反映する細胞集団の規模と電気生理学的な意味合いは異なっている。これら 3 種の信号を同時に計測して BMI に用いた報告はこれまでに存在せず、我々は 3 種の信号を同時に計測する

ことができる電極を使用することで、発声時脳活動の復号化を試みた。

【目的】

本研究は、頭蓋内より計測される脳信号のうち、それぞれが反映する細胞集団の規模が異なる 3 種類の信号（皮質脳波・局所電場電位・単一ニューロン活動）を組み合わせることで、それぞれを単独で用いた場合に比べ発声時の神経活動の復号化精度が向上するという仮説を検証することを目的とした。発声時の神経活動を vSMC に留置した電極から計測し、3 種の信号を元に作成した特徴ベクトルによって発声した内容（母音 5 種）を予測することとした。復号化の精度は Sparse Logistic Regression (SLR) を用いた。判別成績の評価には交差検証法を適用することで汎化性能も考慮した判別成績として評価した。各信号を単独で用いた場合と、それぞれを組み合わせた場合の判別成績とを比較し、仮説を検証した。

【方法】

当院にて難治性てんかんの焦点診断目的に慢性頭蓋内電極を留置した患者のうち、我々の設計したハイブリッド型電極を腹側運動野近傍の皮質に留置した患者を対象とした。使用した電極の設計は、皿状電極 3 枚と針電極 6 本が組み合わさったもので、皿状電極で皮質脳波を、針電極で局所電場電位および単一ニューロン活動を計測した。ハイブリッド電極の留置は直視下にて行った。使用した課題は、画面上に表示された平仮名（5 個の母音と 10 個の子音）を 10 回ずつ発声するもので、その際の発声関連神経活動を各信号より抽出した。

まず、針電極の信号を高周波帯域通過フィルタしてのちに閾値を超える時点を発火点として活動電位を検出した。そののちに、クラスター分析にて単一ニューロン活動を抽出した。それぞれの単一ニューロン活動の発声関連スパイク時刻ヒストグラムを得た。

また、局所電場電位および皮質脳波電位に関しては、信号を離散フーリエ変換によって時間周波数変換し、発声関連スペクトル摂動を得た。

以上より得たスパイク時刻ヒストグラムのスパイク発火数と、各周波数帯域の事象関連スペクトル摂動のパワー値をそれぞれの信号の特徴ベクトルとし、発声された 5 つの母音の復号化を行った。復号化のための分類器は SLR を用いて作成し、各信号単独で復号化した場合と組み合わせで復号化した場合の識別精度を交差検証法にて判別した。

また、各電極の最適な信号組み合わせによる識別精度を、標準化脳上にプロットして留置部位と成績を視覚化した。さらに、計測された単一ニューロンの数と識別精度の相関を解析した。

【結果】

単独の脳信号を用いた発声を復号化は、単一ニューロン活動を用いた場合、患者間・母音間で平均すると $37.7 \pm 11.4\%$ であった。また、計測された単一ニューロンの数と復号化精度は有意水準には達しなかったものの、正相関を呈した（ピアソンの相関係数 0.66, p 値=0.15）。局所電

場電位を用いた場合、患者間・母音間で平均すると $40.7 \pm 6.2\%$ であった。さらに、皮質脳波のみを用いた場合は、患者間・母音間で平均すると $41.0 \pm 5.6\%$ であった。

次に、脳信号を組み合わせて復号化を行った結果、単一ニューロン活動ならびに皮質脳波を組み合わせた場合で $52.0 \pm 10.5\%$ 、単一ニューロン活動ならびに局所電場電位を組み合わせた場合で $44.9 \pm 7.5\%$ 、皮質脳波と局所電場電位を組み合わせた場合で $48.9 \pm 9.1\%$ であった。また、3種類すべての信号を組み合わせた場合の復号化成績は $54.1 \pm 11.2\%$ であった。これら4種の組み合わせパターンと、3種類の脳信号をそれぞれ単独で用いた場合を合わせた7パターンの復号化精度を比較したところ、分散分析にて優位な群間差を認めた (ANOVA, F 値=2.8, p 値=0.0245)。

最も高い復号化精度を与える信号の組み合わせによる成績を患者間で平均すると、 $58.6 \pm 5.1\%$ であり、母音別では「あ」 $54.1 \pm 9.3\%$ 、「い」 $61.3 \pm 12.7\%$ 、「う」 $59.0 \pm 8.2\%$ 、「え」 $59.0 \pm 8.2\%$ 、「お」 $53.9 \pm 17.8\%$ であった。

【考察】

それぞれの脳信号単独で、有意水準を上回る復号化精度を達成し、また、異なる信号を組み合わせることで有意に復号化精度が向上することが示された。すべての患者において、複数の信号を組み合わせた場合に最も高い復号化精度が達成された。患者間で平均すると、単一の信号を用いる場合よりも2種類の信号を組み合わせた場合において復号化精度が改善する傾向を認めた。このうち、有意に改善を示した組み合わせは単一ニューロン活動と皮質脳波の組み合わせであった。これは、2種類の脳信号それぞれが反映する細胞集団のサイズが、この組み合わせにおいて最も差があるためであると考えられた。すなわち、両者が担う情報の冗長性が最小となる組み合わせであると考えられた。また、皮質脳波と局所電場電位の組み合わせは、有意ではないものの、組み合わせることでそれぞれ単独で用いるよりも高い復号化精度を達成した。この2種類の信号は主にシナプス電流に反映される細胞集団全体の挙動を反映するものとして認識されているが、皮質脳波が脳表より直下の脳活動全体を記録するのに対し、局所電場電位は深部電極周囲の細胞集団の活動を記録するという点で、計測される細胞集団のサイズや機能に違いがあると考えられた。これが、両者を組み合わせることによる復号化精度の底上げに寄与していたと考えられた。一方で、単一ニューロン活動と局所電場電位の組み合わせは、上記2つの組み合わせと比して、有意な精度向上を示さなかった。これは、前者がニューロンの発火頻度という離散的なデータを元としているのに対し後者はデジタル信号処理された連続的なタイムシリーズデータを元としているという差がある一方で、両者とも深部電極先端周囲から計測されるという点で信号に類似性があるためであると考えられた。

最後に、3種類すべての脳信号を組み合わせると、それぞれを単独で使用した場合に比して、有意な精度向上が見られた。この結果から、単一ニューロン活動・皮質脳波・局所電場電位

は発声に寄与する調音器官の運動制御のために相補的な情報処理を行っていると考えられた。

最も高い復号化精度を達成したのは電極重心が舌・口唇領野に存在した場合であったが、今後 BMI 実用化の際には術前 fMRI などを用いて留置部位を決定することで精度向上が期待され、小さい回頭で限局した領域に留置できるハイブリッド電極の特性も生かされと考えられた。また、長期記録の安定性が高い局所電場電位および皮質脳波と、高い精度に寄与するが安定性の弱い単一ニューロン活動の 3 者を併用することで、良質な Decoded Neurofeedback を実現することも考えられ、BMI の開発という観点からも本電極の存在意義は高い。

【結論】

頭蓋内より計測されるスケールのことなる 3 種類の脳信号（皮質脳波・局所電場電位・単一ニューロン活動）を組み合わせると、それぞれを単独で用いた場合に比べ発声の復号化精度が向上することが示された。これまでに、3 種の信号を同時に計測して発声の復号化に用いられた報告はなく、これら 3 種の信号が相補的に発声の情報処理を担うことを示すことができた。3 種の信号を同時に計測できるハイブリッド電極は、将来の BMI 技術開発にとって有用な技術となる可能性がある。