

博士論文

脳波-機能的 MRI 同時計測を用いた  
中心部脳律動の自発変動に関わる神経機構の研究

星野 英紀

## 目次

I .要旨	5
略語一覧	6
II .序文	7
II -1. 中心部脳律動とその生理学的特徴	7
II -2. 中心部脳律動の神経機構に関する先行研究	9
II -3. 研究の動機	11
II -4. MRI を用いた脳機能測定	12
II -5. これまでの中心部脳律動に関する EEG-fMRI 同時計測とその問題点	13
III . 研究目的	16
IV . 研究方法	17
IV -1. 被験者	17
IV -2. 課題概要	17
IV -3. EEG 記録	18
IV -4. MRI 撮像	19
IV -5. EEG データ処理	20
IV -6. fMRI データ処理	25

IV-7. 中心部脳律動と相関する脳領域の同定	28
IV-8. 関心領域法を用いた安静時脳機能結合解析	30
IV-9. <b>physiophysiological interaction(PPI)</b> 解析を用いた脳機能連関解析	31
IV-10. 中心部 $\mu$ 波・ $\beta$ 波に共通したネットワークに対する要因分析	33
V. 研究結果	34
V-1. 行動・生理データ	34
V-2. EEG-fMRI 脳機能画像解析結果	34
V-2-1. 中心部脳律動のパワー変動に相関した活動を示す脳領域	34
V-2-2. 中心部 $\mu$ 律動・ $\beta$ 律動双方の同期性変化と共振する 遠隔性前頭-頭頂葉ネットワーク ( <b>frontoparietal network:FPN</b> )	40
V-2-3. 中心部 $\beta$ 律動の同期変化に特異的な共振を示す 局所運動感覚ネットワーク ( <b>sensorimotor network: SMN</b> )	45
V-2-4. FPN における $\mu$ 波の優位性	47
V-2-5. 空間フィルターにおける活動部位の比較	50
VI. 考察	53
VI-1. 中心部脳律動の同期性と相関する脳領域	53
VI-2. M1・S1 を中心とした局所 SMN	54
VI-3. IFG・IPL を中心とした遠隔性 FPN	55

VI-4. 中心部脳律動における $\mu$ 波と $\beta$ 波の機能的差異	59
VI-5. 再リファレンス誘導選択の妥当性	62
VI-6 本研究の限界	63
VI-7 本研究の意義と今後の発展性	64
VII. 謝辞	65
VIII.引用文献	66

## I. 要旨

本研究は頭皮上脳波-MRI 同時計測法を用いて健常成人の安静時脳活動を測定し、中心部脳律動の自然変動と関連した脳活動および領域間機能結合を検討した。結果、左一次運動野(primary motor cortex:M1)で  $\beta$  波特異的に負相関の活動を示し、M1 と同側の一次体性感覚野の機能的脳結合が、 $\beta$  波の同期が弱い時に強くなることがわかった。一方、左下前頭回(inferior frontal gyrus: IFG)で中心部  $\alpha$  波 ( $\mu$  波) と  $\beta$  波に共通した負相関の活動を示し、IFG と同側の下頭頂小葉の機能的脳結合が、 $\mu$  波優位に同期が強くなると強まることがわかった。以上から、中心部脳律動の  $\mu$  波と  $\beta$  波は、安静時に各々異なるネットワークの活動および機能的脳結合の共振性に関与し、周波数特異的なネットワーク制御を行っていることが示唆された。

## 略語一覧

ASD: autism spectral disorder	自閉症スペクトラム障害
ATP: adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BA: Brodmann Area	ブロードマン領野領野
BCG: ballistocardiogram	心弾動図
BCI : brain machine interface	ブレインマシン・インターフェース
BOLD : blood oxygenation level dependent	ボールド効果
DBS : deep brain stimulation	深部脳電気刺激
DMN: default mode network	デフォルトモードネットワーク
ECoG: electrocorticography	皮質脳波
EEG: electroencephalography	脳波
EPI : echo planner imaging	エコープランナー撮像
ERD: event-related desynchronization	事象関連脱同期
ERP: event related potential	事象関連電位
ERS: event related synchronization	事象関連同期
FFT: fast Fourier transform	高速フーリエ変換
fMRI: functional MRI	機能的核磁気共鳴画像
ICA :independent component analysis	独立成分分析
IFG: inferior frontal gyrus	下前頭回
IPL: inferior parietal lobule	下頭頂小葉
LFP : local field potential	局所電場電位
M1: primary motor cortex	一次運動野
MNI: Montreal Neurological Institute	モントリオール神経研究所
MNS: mirror neuron system	ミラーニューロンシステム
MP-RAGE: magnetization-prepared rapid gradient echo	MP-RAGE 法
MRI: magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
PPI : physiophysiological interaction	生理-生理学的相互作用
rsfcMRI: resting state functional connectivity MRI	安静時機能結合 MRI
rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation	反復経頭蓋磁気刺激
S1: primary somatosensory area	一次体性感覚野
STN :subthalamic nucleus	視床下核
TE: echo time	エコー時間
TI: inversion time	反転時間
TR: repetition time	繰り返し時間
VOI: voxels of interests	関心ボクセル

## II. 序文

### II-1. 中心部脳律動とその生理学的特徴

脳における情報伝達はシナプスを介した化学電気信号を用いて行われるが、このような活動は無秩序に発生するわけではなく、一定の法則に従っている。その例が神経活動における振動(オシレーション)である。二光子顕微鏡を用いた光イメージングや広周波数帯域脳波などの観察技術の進歩により、神経活動のオシレーションは、ミクロからマクロレベルに至るまで、また動物種を越えて自発的な活動の中に観察できるようになった。オシレーションは睡眠中や麻酔下でも観察され、神経組織に固有な現象と考えられている。神経活動はこのような規則性を有することによって、伝達される情報の選択や統合が可能になる[1]。

ヒトにおけるオシレーションは、1929年に Berger が頭皮上からの脳波 (electroencephalography: EEG) で安静閉眼状態の後頭部に 8-12Hz の  $\alpha$  波を観察したのが最初である[2]。EEG は非侵襲的な神経生理学的検査手法であり、てんかんや意識障害など様々な疾患で日常的に臨床診断のツールとして汎用される一方、種々の認知活動によって時間的・空間的にその振幅の大きさや位相が変化することが知られており、これらは例えば事象関連電位 (event related

potential :ERP)として認知神経科学研究に応用されている。EEG で記録されるオシレーションは、多くの皮質錐体ニューロンの樹状突起で生じたシナプス後電位の加算総和であるため、逆位相の活動は相殺され、結果的にシナプス活動の同期状態を反映していると考えられる。これらのオシレーションは、主に安静時に出現するものと認知活動に伴って出現するものに大別される。近年、このようなオシレーションの変化を検知し、これをオンラインで解析し電気信号に変換することで人の意思や情報の仲介を行うブレイン・コンピュータ・インターフェース(brain computer interface: BCI) 技術が注目され、開発が進んでいる。

前述した後頭部  $\alpha$  波は安静時に出現し視覚刺激や覚醒度の変化により減衰することが知られるが、それとは別に解剖学的に運動感覚皮質の直上に位置する中心部電極から  $\alpha$  帯域( $\mu$ 波:8-13Hz) および  $\beta$  帯域(15-25Hz)の律動が記録される。これは中心部脳律動と呼ばれ、主として安静時に認められ後頭部  $\alpha$  波とは独立した律動と考えられている[3] [4]。中心部脳律動は運動の遂行により増強したり減衰したりすることが知られており、この現象は事象関連同期/脱同期(event-related synchronization/ desynchronization :ERS/ERD)と呼ばれる。ERS/ERD は実際の運動遂行時だけでなく、頭の中で運動しているところを想像したり他者の運動を観察したりする時にも生じることから、実際に体を動かすことが困難な運動麻痺のある患者において、こうした中心部脳律動の変動を利用した BCI



システムの開発が進められており、リハビリテーション分野への応用が期待されている[5][6]。

## II-2 中心部脳律動の神経機構に関する先行研究

中心部脳律動については1950年代より存在は知られていたが[3]、その生理学的意義については当初ほとんど注目されなかった。1990年代に入り、てんかん患者に対する皮質脳波(electrocorticography: ECoG)検査によって手の運動野ならびに運動前野から、安静時に $\alpha$ 波( $\mu$ 波)ならびに $\beta$ 波が記録され、それらが手の運動により減衰する(ERD)ことが報告された[7]。これらの律動波の生理学的意義については、閉眼によって増強し開眼によって減衰する後頭部 $\alpha$ 波と似た性質を示すことから、関係のない外部刺激に対する抑制を強めることにより関係のある刺激に対する情報処理を促進する、いわゆるゲート機能の役割を果たしていると考えられている[8]。運動時に中心部律動のERDは $\mu$ 波・ $\beta$ 波とも運動開始の数秒前からほぼ同時に起こるため、この脱同期性変化は運動準備に関わる脳活動と関連していると考えられている[9]。一方、運動終了後にERSが起こるタイミングは $\beta$ 波の方が $\mu$ 波よりも早くその活動が大きいことが知られており[10]、周波数帯域の差により生理的な機能に違いがあることも示唆される。また、

$\mu$  波は、運動課題以外にも、内的な注意づけや認知課題の負荷によって増強し [11]、 $\mu$  波の周波数に合わせた反復性経頭蓋磁気刺激(Repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS)を付加することにより、 $\mu$  波ならびに  $\mu$  波の ERD を増強させることを通じて認知課題の成績が上がることも報告されている[12]。また、安静時の後頭部  $\alpha$  波ならびに  $\mu$  波の振幅によって、Go-NoGo 課題時のタスクに対する成功/失敗が予測できるという報告もあり[13]、これらは中心部脳律動が単に運動関連皮質に対する抑制として働くだけでなく、認知的な情報処理の過程にも影響している可能性を示唆している[14]。

一方 Altschuler らは  $\mu$  波が他人の行動の観察によって減衰することに着目し、1996 年に Rizzolatti らが発見した、行動の実行だけでなく行動の観察時に発火する腹側前頭葉に存在するミラーニューロンの活動が  $\mu$  波のオシレーションに関与していることを提唱した。その後この説を支持する報告が次々になされた[15] [16]。ミラーニューロンが社会性や共感など脳高次機能と関連することが明らかになるのに合わせて、社会性の障害である自閉症スペクトラム障害(Autism spectrum disorder: ASD)では、健常者と比べて、運動の実行時には  $\mu$  波の ERD が同様に起こるのに対し、他人の運動を観察している時には ERD が生じにくいことが報告され[17]、中心部脳律動についての研究は運動から心の理論研究に至るまで多岐にわたって展開されることとなった。

## II-3 研究の動機

これまでに述べたように、中心部脳律動については EEG を用いた運動・認知課題研究によって様々な着眼点からその神経機構が調べられているが、その生理的な起源や機能についての理解は十分ではない。中心部律動は ECoG でも認められるが、EEG から記録される脳波活動は多くのニューロンの同期した活動の総和を見ているため、ECoG で認められる律動と空間的に同一のものを見ているとは限らない。このように頭皮上脳波は空間解像度の点で ECoG や核磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging: MRI)に比べて劣るため、これまで頭皮上脳波における律動について空間的にその詳細な神経機構を議論することは難しかった。こうした欠点を補うべく、近年、検査機器および解析手法の進歩に立脚し、異なるモダリティの検査を組み合わせた多次元脳機能イメージング手法が行われている。中でも、空間解像度の高い機能的 MRI(functional MRI: fMRI)と EEG の同時計測を行うことにより、EEG で計測される神経律動の信号源や伝播についての空間マッピングを非侵襲的に行うことが可能である。EEG-fMRI 同時計測は 1993 年にボストン大学の John Ives らによって初めて報告され[18]、その後 20 年余りの間に技術的に大きく進歩してきた。

本研究では、EEG-fMRI 同時計測を用いて中心部脳律動の神経機構を解明する

ことを目指した。中心部脳律動は乳児期早期から認められることが知られており[19]、この律動の持つ生理学的意義を検討することは、ヒトにおける原始的な神経ネットワークの理解にも役立つことが期待される。中心部律動が他の安静時律動に比べて特異的な点として、 $\alpha$  帯域 ( $\mu$  波) と  $\beta$  帯域の異なる 2 つの帯域ピークを持つことが挙げられるが、この周波数帯の違いによる神経機構の差異についてはこれまであまり検討されていなかった。本研究では、そうした周波数帯域の違いによる神経機構の差異についても着目し、併せて検討を行った。

#### II-4 MRI を用いた脳機能測定

本研究では、脳活動の測定のため、EEG とともに fMRI を用いた。fMRI は、脳局所の神経活動上昇に伴う脳血流量の急激な増大により生じる相対的な還元型ヘモグロビン濃度の低下がもたらす磁場の変化を信号としてとらえ、可視化する非侵襲的手法である[20]。ある認知活動の際に生じる神経活動に伴うアデノシン三リン酸(adenosine triphosphate: ATP)産生のため、エネルギーおよび酸素需要が増加した部位への局所血流量が増加する。その際に、酸素供給量を上回る血流量が供給されるため、神経活動部位周囲の領域では相対的に酸素を含む赤血球である酸化ヘモグロビン濃度が上昇する。酸化ヘモグロビンは反磁性体、

還元型ヘモグロビンは常磁性体と磁性が異なるため、還元型ヘモグロビン濃度の比率の低下は MR 信号の増強を引き起こす。この MR 信号変化を BOLD(blood oxygenation level dependent)効果と呼び、fMRI は BOLD 信号を脳活動の反映としてとらえ、画像化したものである。fMRI では BOLD 信号を鋭敏に捉えるために、連続高速撮像法である EPI(echo planner imaging)法が用いられる。

本研究では、安静時の中心部律動に関する神経機構を明らかにする上で、全脳を対象とし、また EEG よりも高い空間解像度を得る必要があるため、fMRI を用いて研究を行った。

## II-5 これまでの中心部律動に関する EEG-fMRI 同時計測とその問題点

中心部脳律動に着目した EEG-fMRI 同時計測は、2003 年に Laufs らにより安静時の後頭部および中心部電極の  $\alpha$  律動の振幅と前頭・頭頂部の BOLD 信号に負の相関を認めることが初めて報告された[21]。彼らは、この前頭頭頂部の活動を視覚的注意と関係している活動として考察した。その後、運動の実行、観察、想像などの課題による中心部律動の ERD の大きさと相関する脳部位についての報告が散見されるが、その責任部位については課題依存性に異なる。すなわち、運動実行課題による ERD は一次運動野、一次体性感覚野、運動前野など直接的

な運動実行系の BOLD 信号と相関するという報告がある一方[22] [23]、運動想像や運動観察による ERD はミラーニューロンに関連する領野の BOLD 信号と正または負に相関することが報告されている[24] [25] [26]。ERD という現象は同期していた脳活動に関与するニューロン群の同期性が崩れた結果、課題に関連する脳部位が独立して活動する過程を見ているという考えも根強く、この考えが正しいければ、何か課題を行っている際の ERD に相関する脳部位は、中心部律動の生理的な神経基盤そのものと無関係に、課題遂行により結果的に活動の高まる部位を見ているに過ぎない。すなわち、安静時に優位に見られる脳波律動の生理学的な意味は、むしろその自発的なゆらぎの中にあると考えられる。そこで本研究では、課題を行っていない安静時に観察される中心部脳律動の示す自発的なゆらぎに着目した。安静時の同期した律動自体に意味があるとするれば、中心部脳律動の自発的な変動の中にその生理的な神経基盤が反映され、結果的に安静時の BOLD 信号のゆらぎと相関するという仮説を立てた。さらに、律動の同期性の変化は、関連する領野の活動の大きさだけでなく領野間の BOLD 信号の相関関係（脳領域間機能結合：後述）にも影響するという仮説に立脚した検討を行った。

このような研究の着眼に至った動機として、近年認知科学研究分野で注目されている安静時機能結合 MRI(resting state functional connectivity MRI: rsfcMRI)の

発見がある。fMRI 研究において、安静時の脳活動は当初課題時の活動から差し引かれるベースラインとしての意味しか持たなかったが、1995 年、Biswal らは、運動を行っていない安静時の BOLD 信号にも、一次運動野と補足運動野、視床、小脳など、運動に関わる領域の間に強い相関関係があることを見出した[27]。その後、Raichle らにより安静時に活動が高く課題時に活動が弱まる default mode network(DMN)の存在が報告されたことを契機に[28]、安静時の BOLD 信号の示す 0.1Hz 未満の緩徐なオシレーションが、機能的に結びついた脳の領域間で広範囲にわたって相関関係を保っており、共振性活動として同定されるようになった。すなわち、脳波のオシレーションが安静時にも認められるのと同様に、fMRI の BOLD 信号も安静時に同期した律動を形成している[29]。こうした BOLD 信号時系列の領域間における相関の強さを脳領域間機能結合と呼び、必ずしも解剖学的な線維連絡を持たない領域間でも複数のシナプスによる情報伝達を介した機能的なネットワークとしての意味を持ち、活動の増加・減少と共に fMRI 研究の主要な解析手法となっている。

このような解析手法の発展を契機にして、安静時の EEG・fMRI 同時計測による律動脳波と BOLD 信号のオシレーションの相関関係を検討した研究が報告されるようになってきたが[30] [31] [32] [33]、これらの先行研究の多くは後頭部  $\alpha$  波に焦点を当てているか、全脳について網羅的に検討したものであり、安静時

の中心部脳律動に焦点を当てた研究は知る限りこれまでにない。

### Ⅲ. 研究目的

本研究の目的は、中心部脳律動の安静状態における自発的な揺らぎに関わる神経機構を、健常成人被験者を対象として、EEG-fMRI 同時計測を用いて測定し検討することである。中心部脳律動の二つの周波数帯ピークである  $\mu$  波と  $\beta$  波に着目し、周波数ドメイン解析により得られたそれぞれの律動帯域の振幅の時系列変化と関連のある脳部位について検討した。続いて、 $\mu$  波と  $\beta$  波それぞれについて脳波の同期状態の違いにより領域間の共振性の変化するネットワークについて機能的脳結合解析を用いた検討を行った。特に、 $\mu$  波と  $\beta$  波の周波数の違いにより制御されるネットワークにどのような差があるかという点と、両周波数帯のオシレーションが共同して制御しているネットワークの存在に焦点を当てた。



## IV. 研究方法

### IV-1 被験者

過去に精神神経疾患の既往がない健常日本人右利き成人男女 20 名が研究に参加した。参加者のうち、4 人が脳波電極ならびに心電図電極のインピーダンス不良により、また 1 人が撮像中の頭部の過度の動きのため、その後の脳機能画像解析から除外された。したがって本研究では、残りの 15 名の被験者(男性 8 名、女性 7 名 年齢 21-43 歳 平均 27.8 歳)の実験解析結果を報告する。本研究は、ヘルシンキ宣言に準拠し、事前に国立精神神経医療研究センター倫理委員会による研究倫理審査の承認(承認番号 23-044)を得た上で行われた。被験者全員に対し、あらかじめ研究の目的、方法、危険性などにつき説明を行い、すべての被験者から書面で検査同意書を得た上で研究に参加してもらった。

### IV-2 課題概要

はじめに脳波キャップを装着し、MRI スキャナー(Siemens 社製、Trio, Germany)内へと移動した。本研究では安静時の脳の自発的な揺らぎに着目するため、被

験者には MRI スキャナー内で 20 分間、閉眼した状態で安静を保ち、覚醒を維持するように指示した。

### IV-3 EEG 記録

本研究では、MRI 対応 32 チャンネル脳波キャップ(Brain Products 社製、Germany、BR3-22-52-X1)およびアンプ (S/N AMP 0812954MR plus) を用いて脳波記録を行った。脳波電極は国際 10-20 法を拡張した拡張 10-20 法を基に配置し、基準電極を FCz とした (図 1)。また、眼球運動のモニターのために眼電図を記録し、心拍に伴うノイズ(IV-5 参照)を除去するため、背部に心電図電極を記録した。脳波の記録は Brainvision Recorder (Brain Products 社製)ソフトウェアを用いて行い、70Hz のローパスフィルターを用いて記録し、サンプリング周波数は 5000Hz とした。全ての電極のインピーダンスは 20k $\Omega$  以下となるように装着を試みたが、体動や MRI スキャナーへの移動に伴い、特に心電図電極の接地不良を示した被験者が 4 名おり、のちの解析から除外した。MRI スキャナー内での頭部の体動による脳波アーチファクト混入を防ぐため、バキュームクッションを用いて被験者の頭部をヘッドコイル内で固定した。

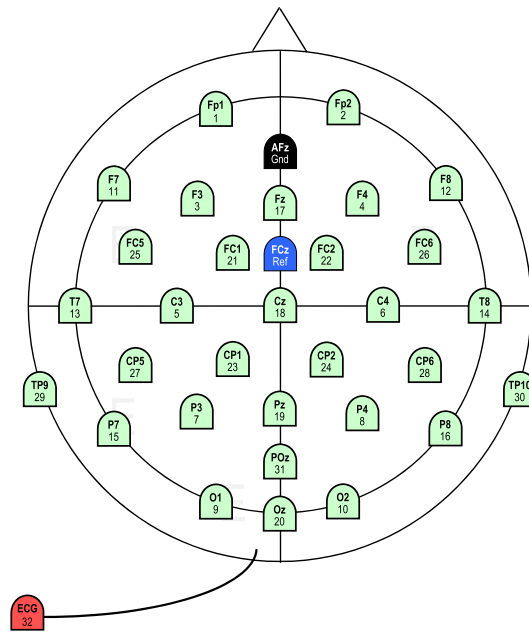


図 1 本研究に使用した脳波電極の配置

国際 10-20 法による電極配置を拡張した拡張 10-20 法によって配置した 32 電極を用いた。リファレンス電極には FCz(青)を用い、グラウンド電極として AFz(黒)を用いた。また、MRI 内での脳波記録に際するアーチファクト除去の目的で、背部に心電図 (赤) 電極を装着した。

#### IV-4 MRI 撮像

本研究では、国立精神・神経医療研究センターの所有する 3 テスラ MRI スキャナー(Siemens 社製、Trio、Germany)を使用した。脳解剖画像として T1 強調画像の撮像を行った。T1 強調画像の撮像は MP-RAGE(magnetization-prepared rapid gradient echo)法を用いて行い、撮像条件はスライス数 196 枚、繰り返し時間

(repetition time: TR) = 2000 ms、エコー時間(echo time:TE) = 4.4 ms、反転時間 (inversion time:TI) = 990 ms、フリップ角 = 80 度、ボクセルサイズ =  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  とした。脳機能画像として、gradient-echo echo-planer imaging (GE-EPI)法を用い、軸位断面像の T2\*強調画像の撮像を行った。EPI 画像は全脳を撮像範囲とし、撮影条件はスライス枚数 40 枚 (interleave 法)、スライス厚 3 mm、スライス間ギャップ = 0 mm、TR = 3000 ms、TE = 30 ms、フリップ角= 90 度、撮像面範囲 (Field of View:FoV) =  $192 \times 192 \text{ mm}^2$ 、撮像マトリクス=  $64 \times 64$ 、ボクセルサイズ =  $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$  とした。撮像中は MRI 内を暗くし、耳栓により聴覚刺激を遮断した。以上の設定で総数 404 スキャンの撮像を行い、磁化率の安定を図るために最初の 4 スキャンを後のデータ解析から外した。

#### IV-5 EEG データ処理

MRI 内部での脳波記録では、主に MR 磁場変動に伴うグラディエント・アーチファクトと、心拍動または動脈拍動に関連した BCG(ballistocardiogram)アーチファクトが問題となる。これらのアーチファクトは、EEG 解析ソフトである BrainAnalyzer2 (Brain Products)を用いて、以下のような方法でオフライン除去を行った[34] [35]。まず、MRI の撮像タイミングに合わせて作られたマーカーファ

イルを元に脳波データを MRI 繰り返し時間(repetition time :TR)である 3 秒ごとの時間窓データに分割する。MR 変動磁場によるアーチファクトは時間窓ごとに一定であると見なすことができるため、時間窓ごとのデータを平均することによりグラディエント・アーチファクトのテンプレートを作成できる。この際、MRI と EEG の記録時間が記録開始後に徐々にずれていくことを防ぐため、Syncbox (Brain Products)を用いて MR 撮像装置と EEG 撮像装置の時計を正確に同期させた。その後、各時間窓の生データから作成したテンプレートデータを差し引くことにより、アーチファクトを除去することができる。このようにしてグラディエント・アーチファクトを除去した後、アンチエイリアスフィルタとして 70Hz のローパスフィルタを用い、データを 250Hz へとダウンサンプリングを行った。

続いて BCG アーチファクト除去を行った。同時計測した心電図の各 R 波を肉眼的に同定し、R 波のピークに time lock した時間窓に分割し BCG アーチファクトのテンプレートを作成する。その後、時間窓ごとに生データからテンプレートのデータを差し引いてアーチファクトを除去する(図 2)。このような処理を各被験者の EEG データに対して行った(図 3)。

次に、アーチファクト除去処理により得られたデータに対して時間周波数解析を行った。本研究では一次運動感覚野の直上に位置する C3 および C4 電極の

$\alpha$  帯域(8-13Hz)および  $\beta$  帯域(15-25Hz)を関心領域および関心周波数とした。時間周波数解析を行う前に、空間的に近接した電極からの影響を最小限とし、より関心電極に限局した信号を抽出するためにラージラプラス誘導を用いた再リファレンス化を行った[36]。これは、C3 に近接する 4 電極(F3, Cz, P3, T7)および C4 に近接する 4 電極(F4, Cz, P4, T8)の信号をそれぞれ平均化して中心部電極との差分をとることにより再リファレンス化を行う方法であり、BCI 研究で一般的に用いられている[5]。EEG データは fMRI の反復時間に合わせて 3 秒ごとに離散化し、時間ごとの信号の周波数成分を抽出するため、高速フーリエ変換(fast Fourier transform: FFT)を用い、0.5Hz の周波数解像度で  $\alpha$  波(8-13Hz)および  $\beta$  波(15-25Hz)のパワーを抽出した。FFT は、3 秒ごとの時間窓を設定して周波数解析を行い、移動平均法を用いて平滑化した。関心となる EEG パワーの抽出方法を(図 4)に示す。

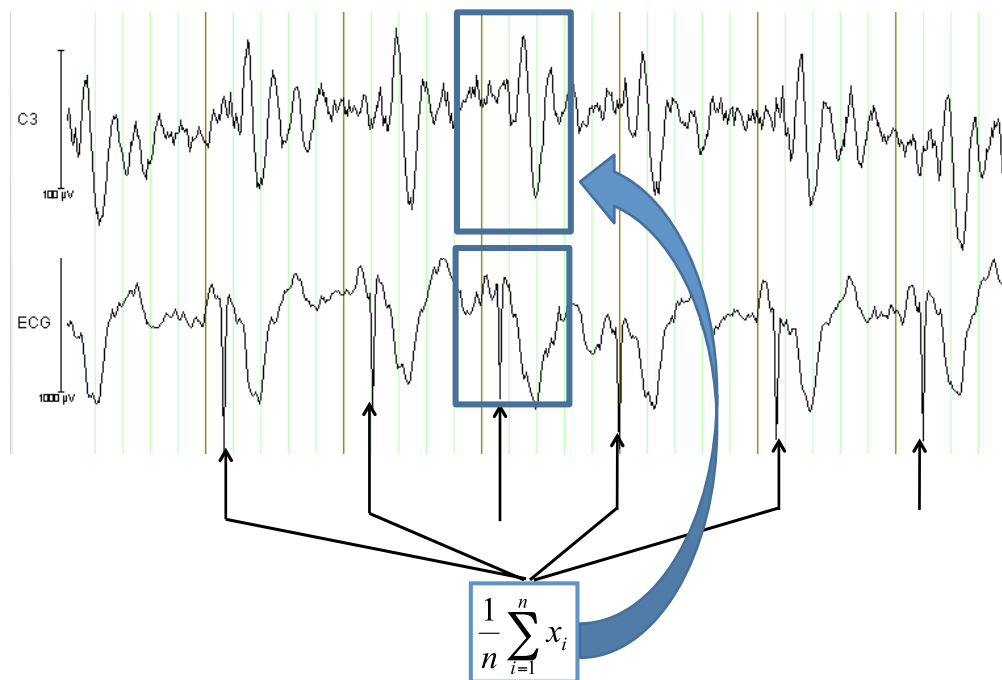
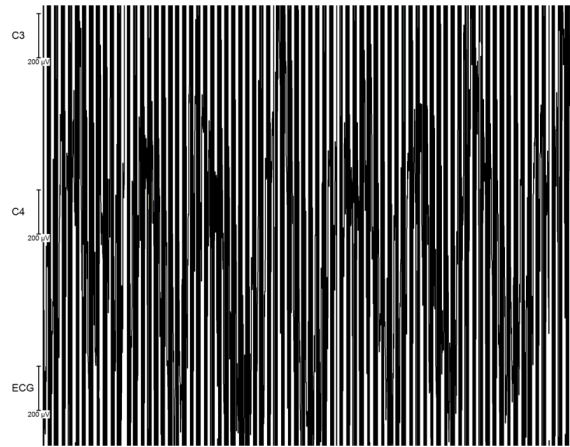


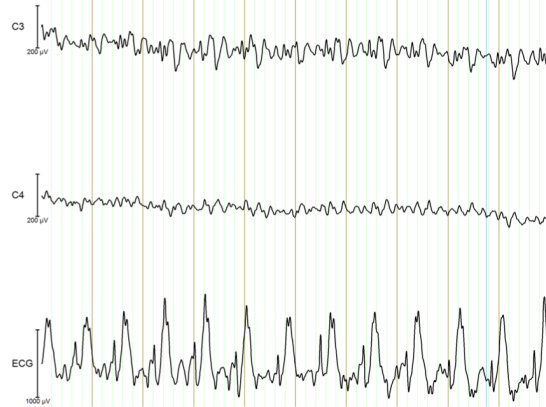
図 2 心拍に伴う BCG アーチファクトの除去方法

心拍に伴う BCG アーチファクトに対して、脳波と同時記録した心電図電極から R 波を肉眼的に 1 つ 1 つ同定し、各々の R 波ピークに time lock した時間窓データを作成する。それらを加算平均することにより BCG アーチファクト・テンプレートを作成し、各電極の生データから差し引くことによりアーチファクトを除去することができる。

Raw data



Gradient artifacts correction



BCG artifacts correction

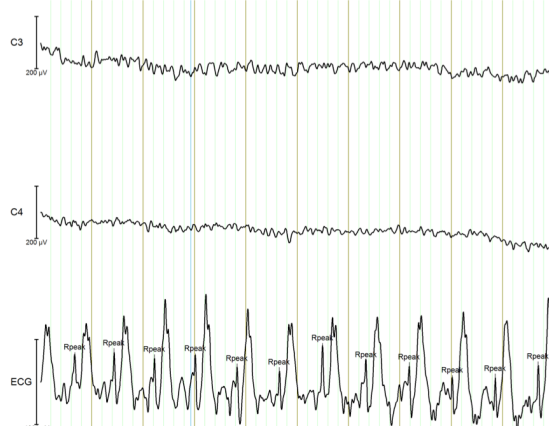


図 3 アーチファクト除去の実際

EEG-fMRI 同時計測によるグラディエント・アーチファクトおよび BCG アーチファクト除去の 1 例を示す。



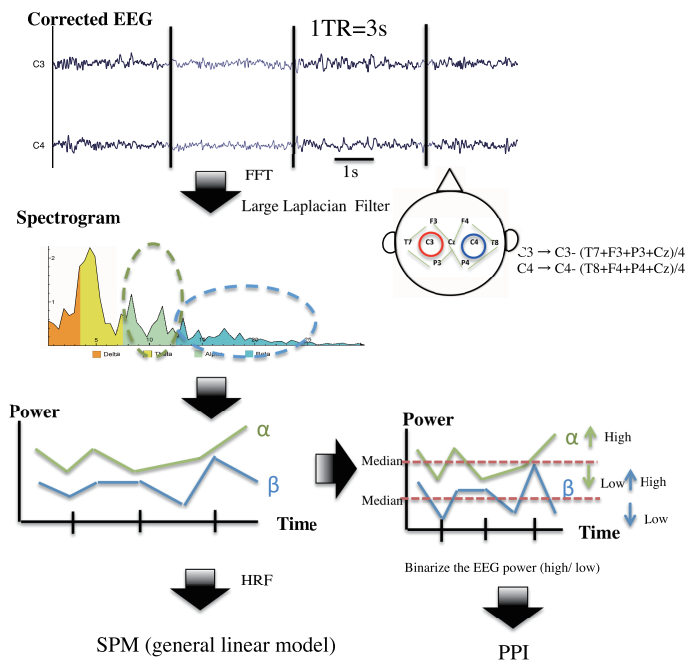


図 4 脳波データの抽出方法

アーチファクト除去を行った脳波の中心部電極(C3,C4)のデータをラージラプラス誘導による再リファレンス化を行った後、MRI の繰り返し時間(TR)にあわせて 3 秒ごとに分割し、その時間窓で時間周波数解析を行う。そのうち  $\alpha$  帯域( $\mu$ 波 : 8-12.5Hz)および  $\beta$  帯域(15-25Hz)のパワーを抽出し、3 秒ごとの時系列データを作成する。この時系列データを、パワー中央値を境として high power/low power の条件に 2 値化し、後の脳機能連関解析に用いた(IV-9 参照)。

#### IV-6 fMRI データ処理

本研究では、複数の被験者の EPI 画像の時系列データを 3 次元空間座標に落とし込み、ボクセル毎に集団解析を行うために、最初に各被験者の EPI 脳画像

データに対して以下に述べるような前処理を行った。これらの処理は MATLAB R2012a (Mathworks, Natick, MA, USA)および MATLAB 上で起動する画像解析ソフトウェアである Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8) (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) を用いて行った。

はじめに、interleave 法で撮像した MRI スライスの間隔ずれ補正のために slice timing correction を行った。本研究では全脳に着目しているため、中央のスライスに着目して撮像時刻補間を利用して補正を行った。

次に、頭部の動き補正であるリアラインメント (realignment)を行った。撮像中には体動や心拍などによる頭部の動きがみられるが、後の SPM8 によるボクセル毎の統計解析においては、ボクセル位置は変化しないことが前提のため、頭部の動きによるボクセル位置のずれを補正する必要がある。リアラインメント処理では、6 個のパラメーター(x 軸、y 軸、z 軸方向の平行移動、x 軸を中心とした回転(pitch)、y 軸を中心とした回転(roll)、z 軸を中心とした回転(yaw))に基づく最小 2 乗法を用いた剛体変換の操作を行う。さらに、動きの補正がなされた fMRI データをその後の処理のためにスライスし直す(reslice) 処理を行った。

つづいて、上記処理を行った EPI 画像に対して、解剖学的画像である T1 強調画像への重ね合わせ(coregistration)を行った。次に行う空間的標準化処理の際に T1 強調画像を用いるため、各被験者の T1 強調画像と EPI 画像の位置を一致さ

せる必要があるためである。被験者ごとの EPI 全画像データの全時系列平均画像を作成し、剛体変換を用いて被験者の T1 画像に重ね合わせた。

さらに、上記処理を行った EPI 画像データに対して、空間的標準化(spatial normalization)を行った。個人の脳は大きさや形が異なっており、異なる被験者のある解剖学的脳部位は同じ座標にあるボクセルに対応しているとは限らない。そのため、同じ座標にあるボクセルを被験者間で比較できるようにするために、各被験者間のデータを国際的に定義された標準脳に合わせ込む必要がある。本研究では、標準脳として SPM に付属する Montreal Neurological Institute (MNI) より供給された T1 強調画像を用いた。この空間的標準化では、まず各被験者の T1 強調画像を source image として、アフィン変換(剛体変換に拡大縮小およびシアーの変換を加えたもの)と非線形変換を用いて MNI 標準脳に合わせ込んだ。次に、この際の変換パラメータを、coregistration 処理を行った EPI 脳画像の全時系列データに適用し、全画像の標準化を行った。

最後に、空間的標準化処理を行った EPI 脳画像データに対して空間的平滑化(smoothing)を行った。この目的は、画像を滑らかにすることによりボクセル間で独立したノイズを取り除き、脳構造の個人差を緩和し、かつボクセル毎の BOLD 信号の分布がガウシアンランダム場理論の前提に合致するよう近づけることである。EPI 脳画像データに対し、x、y、z の 3 軸方向に半値幅を 8mm に設定し

た 3 次元ガウス型フィルターの畳み込み演算によって平滑化を行った。なお、脳活動に伴う信号変化はボクセルサイズに比べて十分に大きいため、平滑化における脳活動の減衰は十分小さいものと考えられる。

#### IV-7 中心部脳律動と相関する脳領域の同定

本研究では、前項目で前処理に用いた SPM8 を引き続き用いて、標準的な二段階解析法を用いた統計解析を行った。

はじめに、第一段階解析として、各被験者の前処理された画像の時系列データにボクセル毎の重回帰分析を適用した。ここで用いる信号変化のモデルとしては一般線形モデルを用い、IV-5 で時間周波数解析により得られた  $\mu$  波および中心部  $\beta$  波パワーの時系列データを従属変数とし、SPM8 に用意されている標準的な血液動態関数(hemodynamic response function: HRF)の畳み込み積分によって、 $\mu$  波および  $\beta$  波の時系列と相関した BOLD 信号を示す領域を算出した。安静時脳活動は全脳を関心対象としているが、実際には神経活動と関連した活動は大脳皮質に含まれるボクセルのみが対象となる。そのため、残差成分に含まれるノイズを取り除き検出感度を上げる目的で、白質および脳室の BOLD 信号時系列を独立変数として回帰モデルに組み入れた。白質および脳室の信号は、被験

者個人ごとに空間的標準化を行った T1 強調画像を用いて、それぞれの領域のマスク画像を SPM8 にて作成し、マスク画像内に含まれる全ボクセルの平均信号時系列を算出した。また、前処理にて得られた体動のリアライン・パラメータも独立変数として同様のモデルに組み入れた。ボクセル毎の重回帰分析により、各被験者の  $\mu$  波および  $\beta$  波のパワーに対する脳活動を示す偏回帰係数がそれぞれ算出され、本研究における関心コントラストである偏回帰係数のコントラストを作成した。

次に、第二段階解析（集団解析）として、第一段階解析で求めた関心コントラストが母集団全体に普遍的であるかどうかを検証するため、変量効果モデルに基づき被験者間での 1 標本  $t$  検定を用いた統計的推定を行った。まず、関心コントラストを、多重比較補正を用いない危険率(p 値) 0.1%で全脳のボクセル毎に検定を行い、有意な相関を認めたボクセルの集まりの大きさ（クラスターサイズ）について、危険率 5%で多重比較補正を行った。このようにして  $\mu$  波と  $\beta$  波それぞれのパワー時系列に相関する活動を示す領域が求められる。

次に、 $\mu$  波と  $\beta$  波のいずれかに特異的に相関を示す領域を全ボクセルで調べるため、前述の第一段階解析により作成した各被験者の  $\mu$  波および  $\beta$  波パワーの偏回帰係数コントラストに対して対応のある  $t$  検定を行い、全被験者に対して多重比較補正を用いない危険率 0.1%で統計検定を行った。

さらに、 $\mu$  波と  $\beta$  波に共通して相関する BOLD 信号を示す部位を探索するため、「すべての被験者の  $\mu$  波と  $\beta$  波に共通して相関を示す部位は存在しない」という帰無仮説 (Global 帰無仮説)を設定し、SPM8 に内装され Price と Friston によって導入された Conjunction 解析を用いることにより[37]、固定効果モデルで  $\mu$  波・ $\beta$  波パワーの両方に負相関する条件コントラストを用いた集団解析を行った。閾値は、多重比較補正を用いない危険率 0.1%で全ボクセルに対して統計検定を行った。

#### IV-8 関心領域法を用いた安静時脳機能結合解析

次に本研究では、中心部脳律動の同期性変化に伴う領域間の機能的結合の変化に着目した。まず、各被験者の  $\mu$  波および  $\beta$  波パワーの時系列データから、その中央値を境として同期状態と脱同期状態に二値化した。前項の解析で算出された  $\mu$  波および  $\beta$  波のパワーと相関する脳領域のクラスターの中で最も相関の高いボクセル座標を中心とした直径 6mm の球形領域を想定し、関心領域 (voxels of interests: VOI)として設定した。この VOI に対して時間的に高い相関関係の活動を持つ領域を全脳ボクセルにて探索し、安静時脳機能結合ネットワークを導出した。この解析も前項と同じく SPM8 を用いた二段階解析法を用いた。

第一段階では、IV-7 で行った解析と同じ要領で、ボクセル毎の重回帰分析により被験者ごとに VOI の BOLD 信号の時系列と相関する脳活動を示す偏回帰係数コントラストを作成した。本解析でも、白質、脳室の信号時系列と体動のリアライン・パラメータを独立変数としてモデルに組み入れた。次いで第二段階の解析として、母集団における普遍性を確かめるために、各被験者の関心コントラストを 1 標本  $t$  検定を用いて全ボクセルに対して統計推定を行った。本解析の閾値は、多重比較補正を用いた危険率 5% で検定を行った。

#### **IV-9 physiophysiological interaction(PPI)解析を用いた脳機能連関解析**

次に、律動振幅の変動と相関した活動を示す領域では、活動の変化に合わせて領野間の機能連関も変化するという仮説に基づき、脳波振幅の同期状態の変化に応じて VOI との機能的脳連関が変化する領野を探索するために、SPM8 に用意されている physiophysiological interaction(PPI)解析を応用した検討を行った。PPI 解析も引き続き同じ VOI を用いて行った。PPI は、関心領域 A と領域 B の活動の相関の強さの、生理(心理)的な文脈 C の条件の違いによる変化を線形モデル化した解析手法であり、条件 C1 および条件 C2 それぞれの状態において、A・B 2 領域の時系列データ間の回帰係数を算出し、その値が条件間で有意に変化する

る領域を全ボクセルにおいて検定したものである。本研究では、 $\mu$  波および  $\beta$  波の同期/脱同期状態を生理学的条件として設定し (high power vs low power)、SPM8 にて被験者ごとに計画行列の作成を行った (図 4)。この計画行列を用いて PPI 解析に必要なパラメータ設定を行った。PPI の統計解析についてもこれまでの解析と同様に 2 段階解析法を用いた。まず、第一段階解析として、被験者ごとにあるボクセル活動の時系列データ(y)が、VOI の信号時系列の主効果(Y)、脳波の同期状態 (条件) の主効果(P)、生理学的条件と VOI 信号の交互作用(P×Y) のいずれの項目にて説明可能であるかを一般線形モデルを用いた重回帰分析にて算出し、

$$y = \beta_1 * (P \times Y) + \beta_2 * Y + \beta_3 * P + \epsilon \quad (\epsilon : \text{残差})$$

の残差  $\epsilon$  が最小になるように各係数を決定し、VOI と脳波のパワー条件の相互作用の項目である  $\beta_1$  の偏回帰係数コントラストを作成した。次に第二段階解析として、関心コントラストの普遍性を変量効果モデルに基づく被験者間の 1 標本  $t$  検定を用いた統計的推定にてテストした。すべての PPI 解析は、多重比較補正を用いない危険率(p 値) 0.5%で全脳のボクセル毎に相関の強さについてまず検定を行い、生き残ったボクセルのクラスターサイズについて、危険率(p 値)5%で多重比較補正を行い、有意水準を決定した。



#### IV-10 中心部 $\mu$ 波・ $\beta$ 波に共通したネットワークに対する要因分析

次に、これまでの解析で導出された中心部脳律動の  $\mu$  波と  $\beta$  波の双方ともに相関を示す神経ネットワークに対して、どちらの周波数帯の影響がより強いかを検討するため、以下に述べる解析を加えた。まず、IV-8 で2値化した  $\mu/\beta$  波の同期状態をもとに、1) high  $\mu$  かつ high  $\beta$ (以下 HH)、2) high  $\mu$  かつ low  $\beta$ (以下 HL)、3) low  $\mu$  かつ high  $\beta$ (以下 LH)、4) low  $\mu$  かつ low  $\beta$ (以下 LL)の4つの同期状態のパターンに分類した。被験者ごとに、神経ネットワーク内の関心のある2領域の活動が各同期状態でどの程度相関しているかを調べるために、条件ごとの2領域の BOLD 信号を散布図にプロットし、回帰直線を算出してその傾きである回帰係数を求めた。同期状態間の回帰係数の全被験者での差が、周波数要因 ( $\mu$ 、 $\beta$ )、同期性要因 (同期、脱同期)、周波数と同期性の交互作用のどの要因によるかを調べるために、繰り返しのある2要因分散分析を用いた検定を行った。各要因の主効果および交互作用の及ぼす影響については、いずれも危険率5%で検定を行い、2領域の機能結合に影響を与えている要因について分析した。

## V. 研究結果

### V-1. 行動・生理データ

脳波-fMRI 同時計測に参加した 20 名の被験者のうち、頭部の動きが顕著であった 1 名および心電図のインピーダンスが  $20\text{k}\Omega$  以上でアーチファクト補正が困難であった 4 名を統計解析から除外し、以下に示す脳機能画像解析結果は残りの 15 名の被験者データから得た。時間周波数解析により得られた中心部脳律動のパワー値（振幅の 2 乗）の左右の相関係数は、 $\mu$  波が  $r=0.59\pm 0.04$ 、 $\beta$  波が  $r=0.54\pm 0.04$  であった。また、 $\mu$  波と  $\beta$  波の相関係数は、左で  $r=0.450\pm 0.047$ 、右で  $0.486\pm 0.046$  といずれも中等度の相関を認めた。

### V-2 EEG-fMRI 脳機能画像解析結果

#### V-2-1. 中心部脳律動のパワー変動に相関した活動を示す脳領域

$\mu$  波および  $\beta$  波パワーの時系列と有意な正相関および負相関の活動を示す領域を、全脳ボクセルを対象として探索した。統計的に有意と認められる相関が

見られた部位を(図 5)および(表 1)に示す。左中心部 (C3 を中心としたラージラプリアン誘導) から得られた  $\mu$  波パワー時系列と BOLD 信号時系列との間に有意な負相関を示す領域が、左下頭頂小葉、左下前頭回に認められた。同様に、左中心部の  $\beta$  波パワー時系列との間の有意な負相関を示す領域が、両側中～下前頭回、両側一次運動野、一次体性感覚野から運動前野にかけての広い領域、さらに両側後頭葉に認められた。一方、正相関に関しては、 $\mu$  波では小脳に、 $\beta$  波では両側視床、小脳に認められた。右の中心部律動(C4)に関しては、 $\mu$  波では両側の補足運動野、一次運動野、下前頭回に負相関の領域を認め、 $\beta$  波では、左右の感覚運動皮質広範囲と下前頭回、楔前部に負の相関を認め、正相関に関しては左とほぼ同じ分布であった。左右の中心部脳律動の、それぞれの半球における特異的な活動を示す領域を検索するため、ペア  $t$  検定により危険率 0.1% で全ボクセルに対する検定を行ったが、両周波数帯とも相関に左右差を示す領域はなかった。

$\mu$  波および  $\beta$  波パワーそれぞれに対して負相関を示す領域に重なりが見られたため、Conjunction 解析を用いて  $\mu$  波および  $\beta$  波に共通して相関を示す活動を有する領域を検討した。その結果、(図 6-A)に示すように、左の  $\mu$  波と  $\beta$  波に共通して負相関する活動を示す脳部位が左下前頭回(inferior frontal gyrus:IFG)に見出された。右の中心部律動に対しても同様の Conjunction 解析を行ったところ、

(図 6-B)に示すように左 IFG、左一次体性感覚野、右一次運動野に共通する負相関を認めた。

次に、中心部脳律動の  $\mu$  波および  $\beta$  波のどちらか一方に特異的な相関を示す部位を検討するため、対応のある  $t$  検定を用いて  $\mu$  波パワーおよび  $\beta$  波パワーの偏回帰係数を比較したところ、左では(図 6-C)に示すように、左一次運動野(primary motor cortex:M1)に  $\beta$  波に特異的に負相関する領域を認めた。図 6(A)～(C)の結果を(表 2)にまとめた。一方、 $\mu$  波に特異的に相関活動を示す領域は見られなかった。右の中心部律動ではどちらの周波数帯域にも、特異的な相関活動を示す領域は見られなかった。

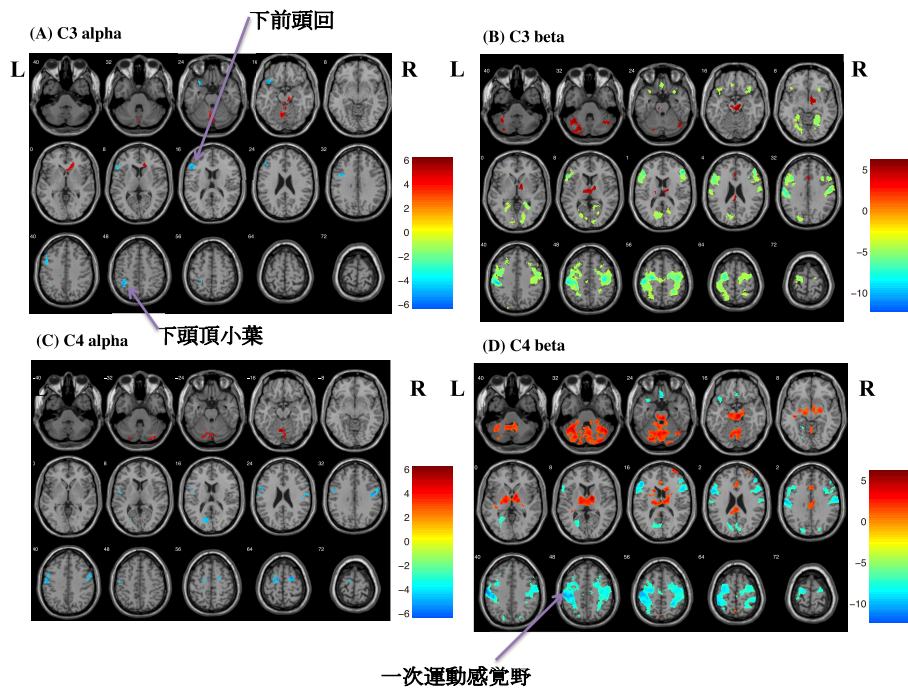


図 5. 中心部脳律動の自発変動と相関した活動を示す脳領域

左右の中心部  $\alpha$  波および  $\beta$  波パワーの自発変動と相関した脳活動領域をそれぞれ(A)-(D)に示す。各画像の左の数字は断面の  $z$  座標を表す。Lは左、Rは右を表す。左右の  $\beta$  波に対し、両側視床、脳幹、小脳に正相関がみられ、両側一次運動感覚野、運動前野、下前頭回に負相関がみられた。一方、左の  $\mu$  波に対しては小脳に正相関がみられ、下前頭回と下頭頂小葉に負相関が見られた。集団解析の統計検定には変量効果モデル1標本  $t$  検定を用いた。閾値水準は、危険率( $p$  値) 0.1%で全脳ボクセルごとに検定を行い、クラスターサイズについて危険率 5%で多重比較補正を行った。

Table 1. MNI coordinates and statistical details for brain regions correlated with intrinsic alpha/beta power time course.

Brain region	Hemisphere	Volume	MNI Coordinates of peak activation			t value of peak activation
			x	y	z	
<b>A- significant correlation with left central alpha power.</b>						
<Negative>						
Inferior frontal gyrus (IFG)	Left	263	-40	32	20	6.27
Inferior parietal lobule (IPL)	Left	140	-38	-52	48	6.08
<Positive>						
Cerebellum	Left	361	-2	-74	-28	6.17
<b>B- significant correlation with left central beta power.</b>						
<Negative>						
Middle frontal gyrus (MFG)	Right	729	50	38	22	12.11
Primary somatosensory area	Left	6487	-42	-26	40	10.19
Primary motor area	Right	3547	40	-16	50	9.08
IFG	Right	210	36	22	-18	7.90
Fusiform gyrus	Right	664	24	-62	-8	6.53
Lingual Gyrus	Left	325	-26	-68	-4	6.42
superior occipital cortex	Left	509	-22	-82	32	5.69
<Positive>						
Cerebellum	Left	177	-22	-74	-34	6.07
Cerebellum	Left	199	-44	-62	-36	5.92
Thalamus	Right	552	10	-20	-16	5.92
<b>C- significant correlation with right central alpha power.</b>						
<Negative>						
Supplementary motor area(SMA)	Right	105	22	-2	64	6.05
Primary motor area	Left	122	-44	-2	20	6.08
SMA	Left	136	-20	-4	62	5.63
Primary motor area	Right	146	46	-10	34	5.37
<b>D- significant correlation with right central beta power</b>						
<Negative>						
Primary somatosensory area	Left	5883	-60	-14	38	9.64
IFG(BA44)	Right	4501	50	16	18	7.89
IFG(BA45)	Right	163	48	38	26	7.26
Precuneus	Right	556	4	-68	22	7.90
<Positive>						
Thalamus	Right	7565	16	-4	8	9.77
Middle cingulate cortex	Right	382	6	-18	30	6.46
Anterior cingulate cortex	Right	189	4	30	22	5.49

Inferior frontal gyrus: 下前頭回 Inferior parietal lobule: 下頭頂小葉 Cerebellum: 小脳 Middle frontal gyrus: 中前頭回  
 Primary somatosensory area: 一次体性感覚野 Primary motor area: 一次運動野 Fusiform gyrus: 紡錘回 Lingual gyrus: 舌状回  
 Superior occipital cortex: 上後頭皮質 Thalamus: 視床 Supplementary motor area: 補足運動野 Precuneus: 楔前皮質  
 Middle cingulate cortex: 中帯状皮質 Anterior cingulate cortex: 前帯状皮質

## 表 1. 中心部脳律動と関連した活動を示す脳部位

図 5(A)-(D)の結果に示された領域に当たる脳部位 (Brodmann 領域と座標)、クラスターサイズ、活動ピークの t 値を記した。解剖学的脳部位に関しては、SPM で標準的なモントリオール神経学研究所(Montreal Neurological Institute(MNI)座標値として記載し、SPM の Anatomical toolbox を用いて解剖学的部位を推定した。

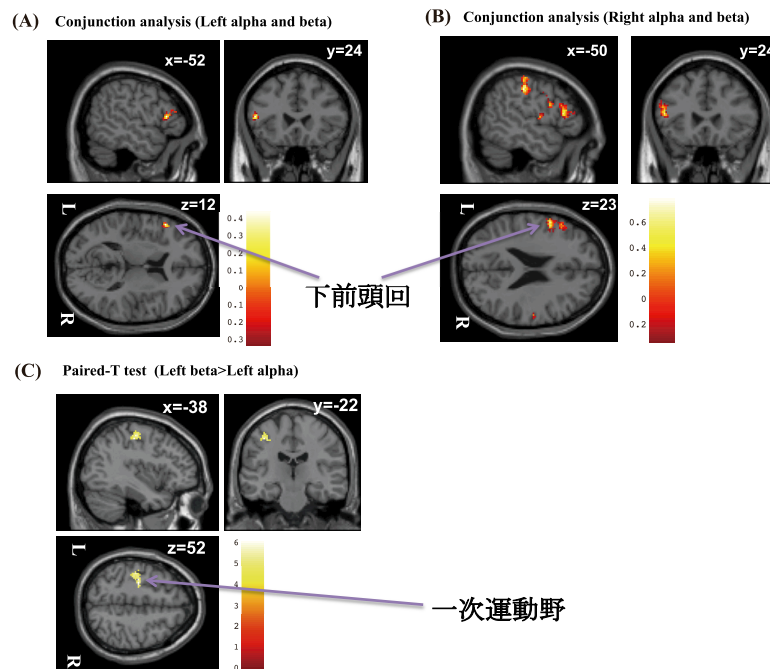


図 6. 中心部  $\mu$  波および  $\beta$  波に共通する活動および特異的活動

図 6-(A) 左中心部  $\mu$  波・ $\beta$  波パワー変動に共通して有意な負相関を示す領域

図 6-(B) 右中心部  $\mu$  波・ $\beta$  波パワー変動に共通して有意な負相関を示す領域

を示す。L は左、R は右を表す。統計検定には固定効果モデルによる集団解析による Conjunction 解析を用いた。閾値水準は、危険率(p 値) 0.1%でボクセルごとに全脳で検定を行った。左右の律動とも、左下前頭回に共通の負相関を認めた。

図 6 -(C) 左中心部律動のうち、 $\mu$  波に比べ  $\beta$  波パワーに特異的な負相関を示す領域を示す。左一次運動野に  $\beta$  波有意の負相関を認めた。統計検定には対応のある  $t$  検定を用いた。閾値水準は、危険率(p 値) 0.1%でボクセルごとに全脳で検定を行い、クラスターサイズについて危険率 5%で多重比較補正を行った。

Table 2.

Brain region	Hemisphere	Volume	MNI Coordinates of peak activation			z value of peak activation
			x	y	z	
A-Conjunction Analysis: C3 alpha & C3 beta						
IFG (BA45)	Left	58	-52	24	12	5.30
B-Conjunction Analysis: C4 alpha & C4 beta						
Primary somatosensory area(BA1)	Left	331	-52	-20	56	6.13
IFG	Left	348	-54	8	26	6.03
Primary motor area	Right	109	52	-10	38	4.96
C- Regions more significantly correlated with left beta power than left alpha power.						
Primary motor area	Left	213	-38	-20	54	4.35

表 2. 中心部  $\mu$  波・ $\beta$  波に共通した相関を示す脳部位および特異的な相関を示す脳部位

図 6(A)-(C)の結果に示された領域に当たる脳部位 (Brodmann 領域と座標)、クラスターサイズ、活動ピークボクセルの t 値を記した。解剖学的脳部位に関しては、SPM で標準的なモントリオール神経学研究所 (Montreal Neurological Institute(MNI)座標値として記載し、SPM の Anatomical toolbox を用いて推定した。

## V-2-2. 中心部 $\mu$ 律動・ $\beta$ 律動双方の同期性変化と共振する

### 遠隔性前頭-頭頂葉ネットワーク (frontoparietal network:FPN)

V-2-1 で得られた結果から、次に中心部脳律動の同期性の変化と連動して共振性が変化する機能的脳結合を探索した。関心領域として、前項の結果を基にし



て、左の  $\mu$  波および  $\beta$  波のパワー時系列の両方に負相関を示す IFG (Brodmann Area (BA) 45:  $x=-52$   $y=24$   $z=12$ ) および左中心部  $\beta$  波のパワー時系列に特異的に負相関を示す M1 ( $x=-38$   $y=-22$   $z=52$ ) の 2 領域を選択した。まず、IFG を VOI とした安静時機能結合解析で、対側の中前頭回から IFG および同側下頭頂小葉 (inferior parietal lobule: IPL) に有意な相関を認めた(図 7-A、表 3-A)。次に  $\mu$  波・ $\beta$  波パワー時系列データを同期状態(パワー大)と脱同期状態(パワー小)に 2 値化して後の PPI 解析に使用するデザインマトリクスを作成した。次いで VOI との偏回帰係数が脳波律動の同期状態の条件によって有意に変化する領域を PPI 解析を用いて全脳を対象として探索した。その結果、IFG の BOLD 信号と相関して変動する活動のうち、同側の IPL および対側の IFG に、 $\mu$  波・ $\beta$  波いずれも同期が強い時(パワー大)に有意に IFG との機能連関が高まる領域を発見した(図 7-B-D、表 3-B)。これらの結果から、左右の IFG および IPL はお互いに機能的ネットワークを形成しており (frontoparietal network: FPN)、安静時に活動が中心部  $\alpha$  /  $\beta$  波パワーと負相関し、さらに相互領域間の機能結合の強さが中心部脳律動の同期状態とともに変化することがわかった。これらの関係を(図 8)に示した。

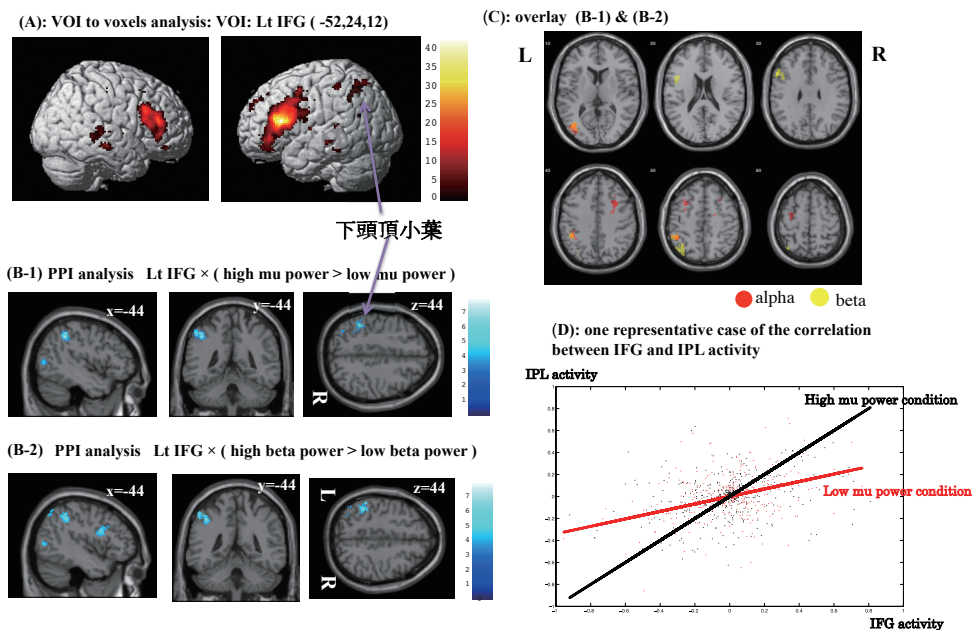


図 7. 中心部  $\mu$ ・ $\beta$  波と関連する遠隔性前頭頭頂葉ネットワーク (FPN)

図 7-(A) 左 IFG (BA45)を関心領域とした VOI 解析の結果を示す。両側腹側前頭前野、運動前野、左 IPL に BOLD 信号の相関する領域を認める。閾値は多重比較補正を用いた危険率 5%で全ボクセルに対して検定を行った。

図 7-(B-1), (B-2) 図 7-(A)と同じ部位を VOI とした PPI 解析の結果を示す。L は左、R は右を表す。 $\mu$  波/ $\beta$  波とも、パワーが大きい時に同側 IPL との機能連関が高まる。検定は多重比較補正を用いない危険率 0.5%で全ボクセルに対して行い、検出されたクラスターに対して多重比較補正を用いた危険率 5%で統計解析を行った。この 2 つの結果を重ね合わせたものを図 7-(C)に示す。各画像の左の数字は断面の z 座標を表す。

図 7-(D) IFG と IPL の BOLD 信号の相関が、 $\mu$  波パワー状態の変化によって有意に変化している 1 例を示す。 $\mu$  波パワーが高い条件で、IFG と IPL の BOLD 信号の相関が高くなっている。

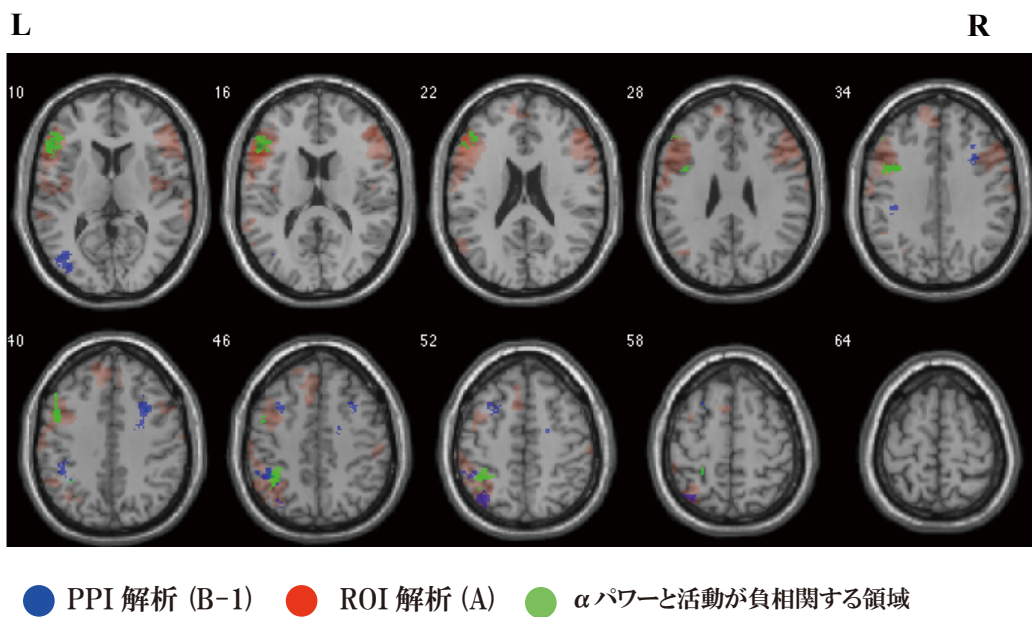


図 8. 中心部  $\mu \cdot \beta$  波と関連する遠隔性前頭頭頂葉ネットワーク (FPN)

図 7-A, 図 7-B-1 および  $\mu$  波と負相関する領域(図 5-(A)の青色部位に相当)について重ね合わせを行った。各画像の左の数字は断面の  $z$  座標を表す。下前頭回と下頭頂小葉が中心部  $\mu$  波の変動に関連したネットワークを形成していることがわかる。

Table 3. MNI coordinates and statistical details for regions showing significant connectivities with each ROIs

Brain region	Hemisphere	Volume	MNI Coordinates of peak activation			t value of peak activation
			x	y	z	
<b>A-Regions which show positive BOLD signal correlation with Lt IFG (-52,24,12)</b>						
IFG	Left	2556	-52	32	22	28.65
IFG	Right	1121	54	34	20	18.65
superial medial gyrus	Left	142	-6	42	42	11.40
IPL	Left	135	-40	-56	50	10.05
<b>B-1 - PPI Lt IFG × (high alpha&gt;low alpha)</b>						
Superior frontal gyrus	Right	262	32	12	38	8.08
IPL	Left	228	-42	-44	44	7.19
Middle occipital gyrus	Left	260	-38	-76	6	5.45
Premotor area	Left	220	-30	-14	60	4.71
<b>B-2 - PPI Lt IFG × (high beta&gt;low beta)</b>						
Superior parietal lobule	Left	246	-34	-62	54	6.84
Middle occipital gyrus	Left	214	-38	-72	10	6.14
IPL	Left	226	-42	-40	42	6.04
IFG	Left	250	-56	18	30	5.94

superior frontal gyrus: 上前頭回 Middle occipital gyrus: 中後頭回 Premotor area: 運動前野  
 Superior parietal lobule: 上頭頂小葉

### 表 3. 機能的脳結合解析により同定された関心領域と相関を示す脳領域

図 7 の結果に示された領域に当たる脳部位 (Brodmann 領域と座標)、クラスターサイズ、活動ピークボクセルの t 値を記した。解剖学的脳部位に関しては MNI 座標値として記載し、SPM の Anatomical toolbox を用いて推定した。

### V-2-3. 中心部 $\beta$ 律動の同期変化に特異的な共振を示す

#### 局所運動感覚ネットワーク (sensorimotor network: SMN)

次に、前項の解析にて  $\mu$  波に比べて  $\beta$  波に特異的な相関を示した左 M1 に VOI をとって同様の安静時機能結合解析を行ったところ、対側 M1、両側一次体性感覚野 (primary somatosensory area: S1)、補足運動野、運動前野に相関を認めた (図 9-A)。これらの領域は、前述した Biswal らが安静時に見出した sensorimotor network (SMN) にほぼ一致した分布である [27]。さらに、 $\beta$  波の同期状態の変化によって M1 との偏回帰係数が有意に変化する領域を検出する PPI 解析を行ったところ、同側の S1 に  $\beta$  波の脱同期状態 (パワー小) で有意に機能連関が高まる領域が見出された (図 9-B, C、表 4)。このような M1 との機能連関が変化する領域は  $\mu$  波の同期性の変化に対しては見られなかった。

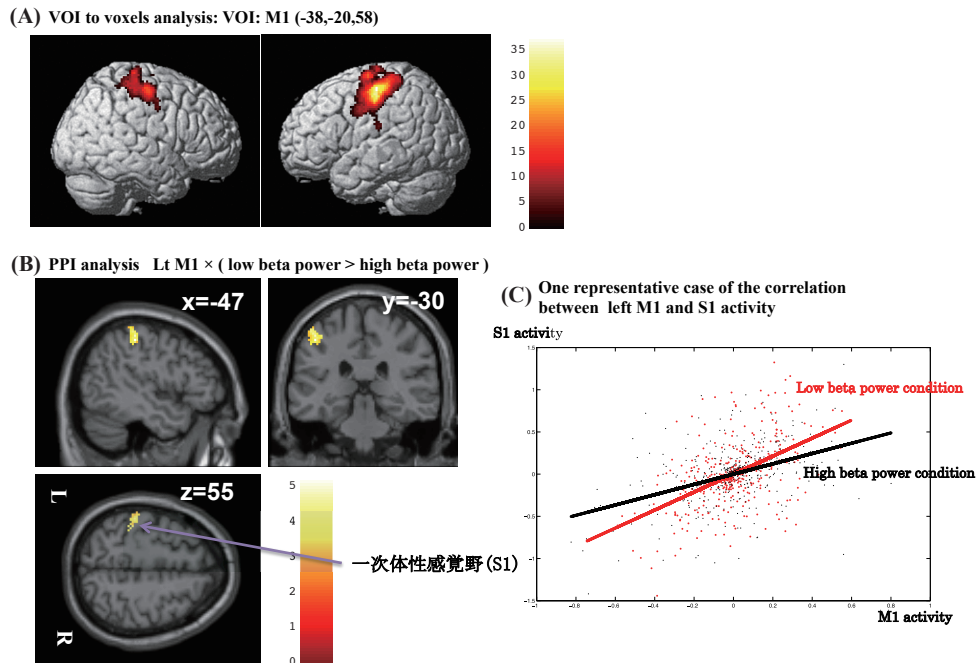


図 9. 中心部  $\beta$  波に特異的に関連する局所運動感覚ネットワーク (SMN)

図 9-(A): 左一次運動野(M1:x=-38 y=-22 z=52)を関心領域とした VOI 解析の結果を示す。対側の一次運動野、両側の運動前野および一次体性感覚野(S1)に BOLD 信号の相関する領域を認める。多重比較補正を用いた危険率 5%で全ボクセルに対して検定を行った。

図 9-(B): 上記と同様、左 M1 を VOI とした PPI 解析の結果を示す。L は左、R は右を表す。VOI と同側の S1 に、 $\beta$  波が脱同期した時に VOI との機能連関が高まる領域を認めた。検定は多重比較補正を用いない危険率 0.5%で全ボクセルに対して行い、検出されたクラスターに対して、多重比較補正を用いた危険率 5%の統計解析を行った。

図 9-(C): M1 と S1 の BOLD 信号の相関が、中心部  $\beta$  波パワー状態の変化によって有意に変化している 1 例を示す。 $\beta$  波パワーが低い条件で、M1 と S1 の BOLD 信号の相関が高くなっている。

Table 4.

Brain region	Hemisphere	Volume	MNI Coordinates of peak activation			z value of peak activation
			x	y	z	
A- Regions which show positive BOLD signal correlation with Lt M1 (-38,-20,58)						
Primary motor area	Left	4965	-48	-18	48	24.37
Supramarginal gyrus	Left	51	-50	-22	24	9.60
B- PPI Lt M1 ×(low beta >high beta )						
Primary somatosensory cortex(BA2)	Left	202	-54	30	53	4.58
Supramarginal gyrus: 緑上回						

#### 表 4. 機能的脳結合解析により同定された関心領域と相関を示す脳領域

図 9 の結果に示された領域に当たる脳部位 (Brodmann 領域と座標)、クラスターサイズ、活動ピークボクセルの t 値を記した。解剖学的脳部位に関しては MNI 座標値として記載し、SPM の Anatomical toolbox を用いて推定した。

#### V-2-4 FPN における $\mu$ 波の優位性

これまで見てきたように、中心部の  $\beta$  律動は局所の SMN と遠隔性の FPN の両方の活動および機能連関に影響を与えていると考えられるのに対し、 $\mu$  律動は遠隔性の FPN のみとの関連が示唆された。このことは、中心部の  $\mu$  律動と  $\beta$  律動の制御がある程度独立した神経生理機構に立脚していることを示唆する。

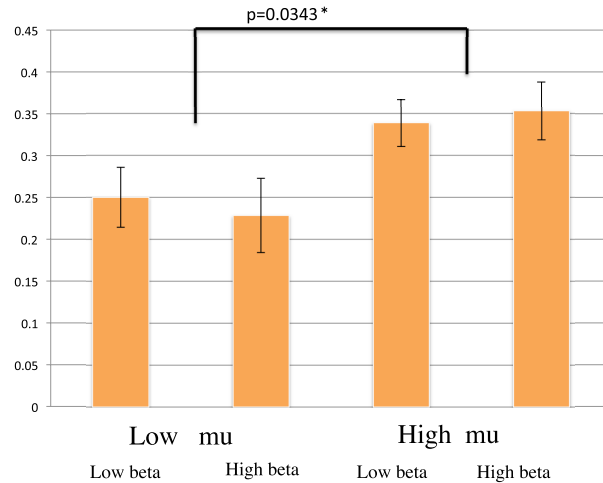
一方で、 $\mu$  律動と  $\beta$  律動を制御する神経生理機構がお互いに影響している可能性もある。異なる脳波律動周波数間の干渉あるいは相互作用は「周波数間カップリング (interfrequency coupling)」として知られており [38]、今回の中心部  $\mu$  律動と  $\beta$  律動の検討の範囲内では  $\alpha$ - $\beta$  カップリングが生じている可能性がある。そこで、IV-10 で分類したように脳波パワーを 4 つの状態(HH, HL, LH, LL)に分け、 $\mu \cdot \beta$  それぞれの同期状態が FPN の脳機能連関に与える影響について検討した。

本解析に使用する BOLD 信号の関心領域としては、前頭部はこれまでの解析の VOI と同様に IFG(x=-52, y=24, z=12)、頭頂部は V-2-2 の PPI 解析で  $\mu \cdot \beta$  波に共通した相関を認めた IPL(x=-42, y=-42, z=44)を中心とした直径 6mm の球形領域を設定した。被験者ごとに、4 つの同期性条件それぞれに対する IFG と IPL の BOLD 信号の散布図を作成し、回帰直線の傾きである回帰係数を求めた。全ての被験者に対して条件ごとの回帰係数の差を、周波数要因( $\mu$ 、 $\beta$ )および同期性要因(同期、脱同期)の繰り返しのある 2 因子分散分析を用いて検索した。その結果、 $\mu$  波の主効果に関して  $F(2,56)=4.71, p=0.0343$  と有意差がみられた。一方、 $\beta$  波の主効果に関しては  $F(2,56)=1.3, p=0.2588$  と有意差はみられず、 $\mu$  波と  $\beta$  波の交互作用に関しても  $F(2,56)=0.22, p=0.6393$  と有意差は見られなかった(図 10)。

この結果から、FPN の領域間の機能的脳連関は、 $\mu$  波に強く影響されることが分かった。ここまで、中心部脳律動が制御しているネットワークを(図 11)にま



とめた。



	平方和	自由度	平均平方和	F値	有意確率
$\mu$ の主効果	0.18302	1	0.18302	4.71	0.0343
$\beta$ の主効果	0.05062	1	0.05062	1.3	0.2588
交互作用	0.00864	1	0.00864	0.22	0.6393
誤差	2.17808	56	0.03889		

図 10. 左 IFG および左 IPL の脳機能結合の強さに寄与する  $\mu$  波の優位

被験者ごとに各条件の 2 領域の BOLD 信号をプロットし、回帰直線を算出して回帰係数を求める。全被験者の、条件による回帰係数の差を周波数要因 ( $\mu$ 、 $\beta$ ) および同期性要因 (同期、脱同期) の 2 要因分散分析にて検定を行った。その結果、危険率 5% で  $\mu$  波の主効果のみ有意差を認めた。

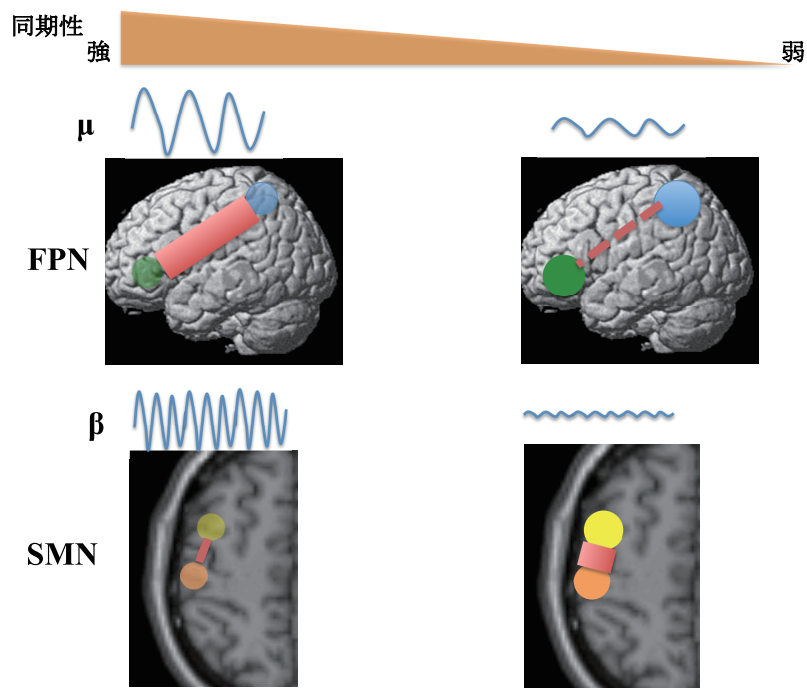


図 11. 中心部脳律動が制御する 2 つのネットワーク

$\mu$  波、 $\beta$  波の同期性と空間ネットワークの関係性を模式的に記す。赤線の太さが結合の強さを表し、各部位の円径が活動の大きさを表す。FPN と SMN では、律動の同期性とネットワーク結合の強さの関係が相反的であることが分かる。

#### V-2-5 空間フィルターにおける活動部位の比較

本研究のこれまでの解析は、関心電極の脳波に対する周辺電極からの影響を最小限にするため、先行 BCI 研究に従い、関心電極の信号から周囲の電極の信号の平均を差分するラプラス変換を用いて再リファレンス化を行った[39]。しかし、

脳波の振幅は常にリファレンス電極との電位差という相対的な値であるということに留意が必要である。そこで、中心部脳律動の振幅と BOLD の相関関係に与えるリファレンス設定の影響を知るため、C3 電極に対する 2 つの再リファレンス方法を比較、検討した。すなわち、1) 通常用いられるラージラプラシアン誘導 ( $C3 - (T7 + P3 + Cz + F3) / 4$ ) を用いる方法、と 2) より狭い領域のスモールラプラシアン誘導 ( $C3 - (FC5 + FC1 + CP5 + CP1) / 4$ ) を用いる方法、である。危険率 0.1% の集団解析による検定の結果、両方法で得られた  $\alpha$  波パワー時系列と負相関する領域を (図 12) に重ねて示した。各被験者に対して両方法で得られた偏回帰係数コントラストを対応のある  $t$  検定を用いて危険率 0.1% で検定した結果、どちらの誘導方法に対しても有意に相関が変化する領域はなく、誘導による差はみられなかった。

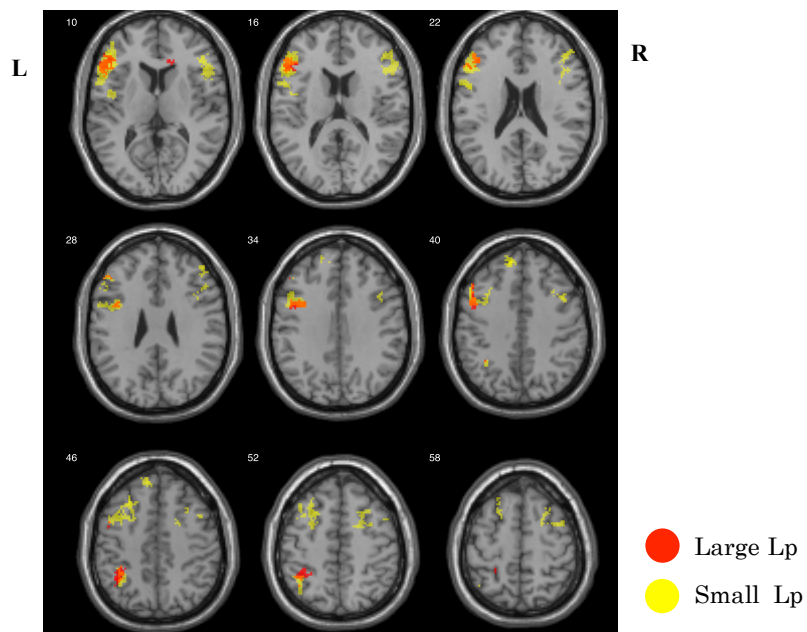


図 12. 空間フィルターにおける活動部位の比較

ラプラス変換に使用する空間フィルターの違いによる左  $\mu$  波と負相関する領域の比較を示した。各画像の左の数字は断面の  $z$  座標を表す。L は左、R は右を表す。閾値はともに多重比較補正を用いない危険率 0.1%とした。スモールラプラシアンフィルタ(黄色)を使用した場合と、ラージラプラシアンフィルタ(赤色)を使用した場合で有意差のある活動部位は認められず、FPN に共通した相関領域を認めた。

## VI. 考察

本研究では、中心部脳律動の安静状態における自発的な変動に対して、IPL と IFG(BA 45)が形成する広域の機能的ネットワークの活動およびネットワーク内の安静時機能結合の強さが中心部脳律動の同期性変化と連動して変わることを初めて明らかにした。また、中心部脳律動の2つの周波数帯域である $\mu$ 波と $\beta$ 波を比較し、 $\beta$ 波特異的に、M1 と S1 の局在性の神経ネットワークの活動および機能連関が変動することを初めて明らかにした。

### VI-1 中心部脳律動パワーと相関する脳領域

(図4)の結果から、中心部脳律動と相関する脳領域については、左右の律動間で差がなく、ほぼ左右対称性であることがわかった。全脳で見ると、視床や脳幹などの皮質下との正相関も、大脳皮質上の負相関も $\beta$ 波に対して広範囲に見られた。また、(図6)に示すConjunction解析および対応のある $t$ 検定の結果からは、左半球ではM1の活動が帯域により差がみられることがわかった一方、左のIFGでは、左右の中心部律動とも、その両方の帯域に共通して負相関する活動を示す領域が発見された。

## VI-2 M1・S1を中心とした局所 SMN

中心部律動は解剖学的には中心溝直上の電極から記録される律動波であるが、本研究結果からは、 $\mu$ 波に対して M1 および S1 の BOLD 信号の直接的な相関は見られなかった。これは、運動観察時の ERD に対する EEG-fMRI による先行研究でも報告されている[25]。一方、左 M1 は  $\beta$  帯域の律動のパワーに特異的な負の相関関係を示した。運動課題による ERD に対する先行研究では、中心部脳律動の  $\beta$  帯域は中心溝の前方に起源があることが報告されており[40]、また運動時の  $\beta$  波の ERD の程度と M1 の活動が相関する報告も見られることから[22, 41]、本研究の結果は、この関係が安静時の  $\beta$  波の自発変動においても当てはまることを示したものと見える。さらに機能的脳結合解析で、M1 と S1 の機能的結合が  $\beta$  波の同期状態と連動して変化することがわかった。すなわち、 $\beta$  帯域のパワーが減少し脱同期すると、M1 の活動は増加し SMN 内の連関は強くなる。このことから、 $\beta$  波の脱同期にあわせて局所の SMN の活動が増加し、情報伝達が促進されると考えられ、逆に安静時に  $\beta$  波が SMN に対して直接的に抑制的に働いていると考えられる。

パーキンソン病などの運動障害を来す疾患において、基底核回路や運動皮質に異常な  $\beta$  律動が増加しているという報告がある[42] [43] [44]。実際、パーキン

ソン病治療のための深部脳電気刺激法(deep brain stimulation: DBS)で基底核に電極埋め込みを行った患者での視床下核(subthalamic nucleus: STN)からの LFP 記録では、未治療患者では  $\beta$  波の増大が認められ、L ドーパの治療によって  $\beta$  波は減少して  $\theta$  波と  $\gamma$  波が増大する。このことは、運動に関わる皮質基底核ループの情報伝達に  $\beta$  波が中心的に関わっていることを支持する。

### VI-3 IFG・IPL を中心とした遠隔性 FPN

一方、Conjunction 解析の結果から、左 IFG(BA45)は、 $\mu$  波・ $\beta$  波の両周波数帯ともに中心部律動パワーと有意な負相関を示すことを見出した。この領域は左半球にも関わらず右の中心部脳律動とも相関を示した。このことは、この領域が安静時中心部律動の変動の制御に中核的な役割を果たしている可能性を示唆する。この領域を関心領域として行った解析の結果から、左 IFG と同側の IPL は安静時に互いに強い機能結合を示す安静時脳機能ネットワークを形成しており、さらに PPI の結果から、2 領域間の機能連関も中心部律動の変動と関連していることがわかった。このような広域の FPN の活動と機能連関の関係性は  $\mu$  波と  $\beta$  波に共通してみられたが、V-2-4 における 2 因子分散分析の結果から、FPN の結合性は  $\mu$  波のオシレーションに主に影響を受けることがわかった。

これまでの中心部脳律動に関する先行研究では、Broca 野を中心とした腹側運動前野の後部領域が中心部律動の起源であるとする主張がある[45] [46]。この領域はいわゆる「ミラーニューロンシステム(mirror neuron system: MNS)」の一部として良く知られており、手や口の運動の観察、実行により活性化され[47] [48]、運動制御に深く関わる事が報告されている[46]。ミラーニューロンに関しては、その後の研究から Broca 野だけでなく頭頂間溝とその下に広がる縁上回前部にも存在し、前頭葉と頭頂葉を中心とした MNS を形成し、相互に情報の伝達をしていることが明らかになっている[49]。MNS の機能的な意味として、他者の動作の意図を素早く自動的に理解する上で重要であると考えられている。すなわち、感覚・知覚系から受ける外部刺激の入力と、それを内的プロセスを参照して生成される運動・行為という出力に直接結びつけるシステムである。

MNS に関するメタアナリシス研究と比較すると[50]、本研究の結果として見出された中心部脳律動と負相関する活動は、頭頂葉に関しては C3 の  $\mu$  律動との相関部位が MNS とほぼ一致しているのに対し、前頭葉に関しては MNS の中心とされる BA44 よりも、より吻側部の BA45 に位置する。BA44 は有意味な動作や目標のある動作条件でより強く活性化することが知られており[51] [52]、逆に新奇な動作や無意味な動作では活動しない[53]。それに対して抽象的な情報処理に関しては、下前頭回のより前方の領域が関与していることが示唆されている[54]。



本結果は、タスクの介在しない安静時の自発律動は、MNS そのものよりも、さらに広域のネットワークの活動と関連していることを表している。

さらに、本研究の結果は、中心部脳律動の同期性が強い時に IPL および IFG の活動はともに低活動であるのに対し、両部位間の機能連関はむしろ強まっていることを示している。これは、V-1 で見出された局所の SMN と比較すると、同期性が崩れると活動が増加するという点では共通しているが、ネットワーク間の機能連関に関しては相反的である。この相反性に関しては以下のような解釈が可能である。M1 と S1 は解剖学的に直接繋がっている領域であり、局所の SMN における  $\beta$  律動は、このネットワークに対して直接的に情報遮断を行い、各々の活動を抑制していると考えられる。一方、FPN の機能連関の強さと中心部  $\alpha$  律動の同期性は正の相関を持つことから、このネットワークは  $\mu$  律動の果たす機能を反映していると考えられる。 $\alpha$  波の生理的な意義に関して、Klimesch らにより「抑制タイミング仮説 (inhibition timing hypothesis)」が提唱されている [14]。これは、 $\alpha$  波が興奮性ニューロンの発火頻度を制御しており、振幅が小さい時には興奮性ニューロンの発火頻度が増加し、一方振幅が大きい時は興奮性ニューロンの発火頻度は減少するが、ニューロン間の発火タイミングがより同期することにより、タスクに関係のない情報処理を top-down で積極的に抑制して効率的な情報伝達を行うことができるという考え方である。この説に従うと、

IFG は  $\mu$  波の振幅が大きい時には IPL に対して top-down の抑制を行いつつ効率的に情報を送っているため、発火頻度は低くても機能連関はむしろ高まっていると考えることができる。

IPL の運動制御に対する役割としては、近年、経頭蓋磁気刺激(transcranial magnetic stimulation: TMS)を用いた研究から、補足運動野などによる実際の運動のプランニングの 1 秒以上前に運動の意思・欲求にかかわって活動を始めることが報告されている[55]。運動課題時に実際の運動の約 2 秒前から ERD が生じることを見ると[56]、 $\mu$  波の脱同期により IFG の IPL に対する top-down の抑制が減じて IPL の活動が増加し、運動の準備が開始されると推察される。

$\alpha$  律動に関連した FPN の果たす役割に関しては、損傷脳の研究からも有意義な知見が得られる。すなわち、左 IPL の損傷により観念運動失行が生じるが、これは自発運動が可能であるが意図的な動きや模倣的な動きができない状態である。一方、左 IFG (BA45)の損傷により、意図しないで模倣をしてしまう反響動作(echopraxia)という状態が生じる[57]。本研究結果による中心部脳律動と関連した脳部位は、これらの模倣動作（運動）の障害の責任部位と一致する。模倣は視覚などの感覚情報を運動に変換し、内的な運動パターンを学習する上で重要な役割を果たすことから、この FPN は、安静時において外界の刺激から適切な模倣を経て運動を引き出す、いわゆる模倣制御のネットワークとして働いて

いる可能性がある。IFG が障害されると安静時の IFG から IPL への top-down inhibition が障害され、頭頂葉への抑制がかからなくなるため模倣を抑制することができない。一方、IPL の障害では、運動の意図の生成や感覚刺激を運動に変換する系が障害されるため、意図した運動や模倣運動ができないのではないかと考えられる。

本研究において興味深いのは、このような中心部脳律動と FPN の相関関係は、閉眼時の視覚刺激のない状態でも保存されることである。先行研究では、中心部脳律動の減衰と前頭-頭頂葉ネットワークの相関については、MNS との関連から視覚運動性の情報処理と関連づけて議論されていた[8]。近年、先天盲者を対象とした研究により感覚モダリティーによらず MNS が活性化することが報告されており[58]、本研究結果もこれを支持し、中心部律動と相関する FPN はこのような視覚運動経路とは関係なく保存されることを示唆している。

#### VI-4 中心部脳律動における $\mu$ 波と $\beta$ 波の機能的差異

1980 年代に von der Malsburg が提唱し、Crick と Koch により広まった binding 仮説によると[59]、空間的に別の場所にある別々の機能を担うニューロン群の発火が時間的に同期することが情報の統合に重要であると考えられている。この

ような同期した神経活動は、分子レベルのセル・アセンブリ[60]から fMRI における BOLD 信号の安静時ゆらぎに至るまで、さまざまな時間・空間的解像度において共通して見られる現象である。脳波や局所電場電位 (local field potential: LFP) を用いた研究においても、主周波数の異なる 2 つのオシレーションが時間差なく、もしくは一定の位相差で同期して活動するコヒーレンス解析や、ある周波数の振幅がゆっくりとオシレーションするクロス周波数カップリングが、さまざまな認知活動に関係していることが示されている。

Buzsaki によると、低周波のオシレーションは長い時間幅の情報処理に関わり、より離れた領野間の伝達に適している一方、高周波のオシレーションは短い時間幅の情報処理に関わり、より選択的なニューロングループ間の情報伝達をコードしていると考えられている[61]。本研究の結果もこれを支持するものである。すなわち、 $\mu$  波の同期性は広域の FPN による、弱いが機能的にカップリングした活動と相関している。一方、それよりも局所のネットワークである SMN では、より高周波である  $\beta$  波の活動とのみ相関して変動する。本研究では  $\beta$  律動に関しても FPN との相関が見られたことから、中心部  $\beta$  律動に関しては両方のネットワークと関係していると考えられる。運動課題の際に ERD が  $\mu$  波と  $\beta$  波でほぼ同時に起こるのに対し ERS が  $\beta$  波で早く大きく生じるという事実は、ERD が  $\mu$  波と  $\beta$  波が共通にネットワーク制御を行っている FPN と関係している

のに対して、ERS がより狭い領野間をコードしている SMN を制御する  $\beta$  波の再同期と関連するからではないかと考えられる。SMN を制御している  $\beta$  律動と FPN を制御している  $\beta$  律動が、例えば  $\beta$  の中でも低い周波数帯と高周波数帯で異なっているという可能性もあるが、今回の研究ではその点は不明である。一般的に  $\beta$  波における ERD/ERS は 20Hz をピークにおきると言われているが、特に二峰性であるという報告はない。 $\beta$  律動における関連するネットワークを規定する要素に関しては今度の検討課題である。

$\mu$  律動に関しては、認知課題研究によって注意や記憶の保持に関与しているという報告がある[62, 63]。VI-3 でも述べたように、 $\mu$  律動は top-down の抑制を伴った神経活動と関連していると考えられるが、このような抑制性の広域の前頭-頭頂葉ネットワークで最も良くその機能が知られているのが、前頭眼野と IPL を中心とした背側注意ネットワークである[64]。本研究において同定された FPN は、独立成分分析 (independent component analysis: ICA) によって分離される注意ネットワークとは、特にその前頭葉の領域の分布が異なっている[65]。しかしながら、抑制機能が前頭葉における主要な役割の 1 つであることを考えると、安静時には複数の前頭葉-頭頂葉ネットワークが並行に働いており、中心部  $\alpha$  波の変動はそれら複数のネットワークの影響を受けている可能性もあると考えられる。

## VI-5 再リファレンス誘導選択の妥当性

本研究では、脳波撮像に伴うリファレンス位置による脳波パワーへの影響および周囲の電極からの信号の影響を考慮して、事前に脳波データをラージラプラス変換にて再リファレンス化を行った。これは、中心部律動を用いた BCI 研究においては一般的な方法である[5, 39]。しかしながら、BCI ではタスクに伴う ERD という比較的大きなスケールの律動変化を見ているのに対して本研究では安静時のわずかな律動を見ているため、リファレンスの取り方による影響を受けやすい可能性がある。そのため本研究では、ラプラス変換に使用する電極の違いを考慮し考慮し、中心部電極 (C3,C4)の最周囲の 4 電極を使用したスモールラプラス変換も行い BOLD 信号との相関を比較した。その結果、2つの方法で相関部位に差はみられなかった。特に中心部  $\alpha$  波に関しては空間的な近傍である M1 や S1 には相関した活動が見られなかったが、これはリファレンス化の方法によるものではないと考えられた。

## VI-6. 本研究の限界

本研究は安静時の自発的な中心部脳律動の変化と BOLD 信号の変動の相関性に焦点を当てたが、特に  $\mu$  波に関しては、覚醒度、注意要素などにより変動することが知られており、同じ安静状態であってもそれらの影響を除外することはできない。すなわち、安静時脳活動研究においては被験者間要因においても、また被験者内要因においてもデータにバラツキが生じることに注意すべきである。また、ラプラス誘導による再リファレンス化を行ったとしても、1つの脳波電極の信号は空間的に周囲の電極からの影響を全く除外することはできない。さらに、EEG-fMRI における技術的な問題として、fMRI の1枚の撮像に2-3秒の時間がかかるため脳波におけるミリ秒単位の短い周期での変化は見ることはできない。同時計測はお互いの欠点を補完する画期的な神経生理学的手法ではあるが、逆にお互いの長所を弱くしてしまう trade-off について十分認識すべきである。しかしながら、これらのジレンマは、例えばマルチバンド撮像法の使用に伴う TR 短縮の実現や、high resolution EEG の普及に伴う脳波の高空間解像度化により近い将来克服されることが期待される。

本研究には、多くの fMRI の機能的脳結合研究が抱える問題がある。それは、本研究で導出された中心部脳律動と関連した BOLD 信号および BOLD 信号の機

能連関は、中心部脳律動の起源とは限らないことである。すなわち、本研究で見ている関係は相関関係であり因果関係ではない。また、特に解剖学的な連関を持たない領域間にみられる機能的脳結合に関しては、その生理学的な意味の解釈が難しい。

## VI-7. 本研究の意義と今後の発展性

本研究では、EEG-fMRI 同時計測を用いて、頭皮上脳波でみられる安静時の中心部脳律動の変動が、fMRI で見られる BOLD 信号の大きさに加え、領域間の機能的脳結合に対しても影響することを初めて見出した。また、これまで機能的な差異について詳細にわかっていなかった  $\mu$  律動と中心部  $\beta$  律動について、そのコードしている共通のネットワーク (FPN) と  $\beta$  波固有のネットワーク (SMN) が存在することを初めて明らかにした。本研究により明らかになった中心部脳律動の生理的な機序から、中心部脳律動を利用したより精度の高い BCI システムの開発に役立つことが期待される。また、これまでにパーキンソン病などの運動障害を来す疾患や自閉症などの精神疾患における安静時律動の異常も報告されていることから、今後、例えばチック症や動作性ジストニアなどの運動過剰を示す疾患において、安静時の中心部脳律動の自発変動や課題時の ERD や ERS



のパターンを調べることにより、律動の異常と運動症状の関係から病態の一端の解明に寄与することが期待される。

また、脳の異常放電を原因とするてんかんでは、間欠期の棘波や徐波といった律動が遠隔領域を巻き込んだ異常なネットワークを形成していることが報告されており[66]、fMRI の機能結合解析と相性が良いと思われる。このような律動と関連する巨視的な機能的ネットワークの動態について調べることは、てんかんの焦点同定にとどまらず、てんかん患者において生じる認知異常についてのネットワーク解明や、そこからさらに外科治療適応を決定するための有力なツールにもなり得るとと思われる。

## VII. 謝辞

本研究の遂行にあたり、多大なご指導、ご助言を賜りました国立精神・神経研究センター脳病態統合イメージングセンター先進脳画像研究部 花川 隆部長、同センター神経研究所疾病研究第七部 本田 学部長、福島県立医大神経内科学講座 阿部 十也博士、浜松医科大学メディカルフォトニクス研究センター 小俣 圭博士に深謝いたします。

## VIII. 引用文献

- [1] G. Buzsaki, C. A. Anastassiou, and C. Koch, "The origin of extracellular fields and currents--EEG, ECoG, LFP and spikes," *Nat Rev Neurosci*, vol. 13, no. 6, pp. 407-20, Jun, 2012.
- [2] B. H., *Arch Psychiat*, vol. 87, pp. 527, 1929.
- [3] H. Gastaut, "[Electrocorticographic study of the reactivity of rolandic rhythm]," *Rev Neurol (Paris)*, vol. 87, no. 2, pp. 176-82, 1952.
- [4] R. Salmelin, and R. Hari, "Spatiotemporal characteristics of sensorimotor neuromagnetic rhythms related to thumb movement," *Neuroscience*, vol. 60, no. 2, pp. 537-50, May, 1994.
- [5] B. Blankertz, C. Sannelli, S. Halder, E. M. Hammer, A. Kubler, K. R. Muller, G. Curio, and T. Dickhaus, "Neurophysiological predictor of SMR-based BCI performance," *Neuroimage*, vol. 51, no. 4, pp. 1303-9, Jul 15, 2010.
- [6] J. J. Shih, D. J. Krusienski, and J. R. Wolpaw, "Brain-computer interfaces in medicine," *Mayo Clin Proc*, vol. 87, no. 3, pp. 268-79, Mar, 2012.
- [7] G. Pfurtscheller, A. Stancak, Jr., and C. Neuper, "Event-related synchronization (ERS) in the alpha band--an electrophysiological correlate of cortical idling: a review," *Int J Psychophysiol*, vol. 24, no. 1-2, pp. 39-46, Nov, 1996.
- [8] J. A. Pineda, "The functional significance of mu rhythms: translating "seeing" and "hearing" into "doing"," *Brain Res Brain Res Rev*, vol. 50, no. 1, pp. 57-68, Dec 1, 2005.
- [9] W. Szurhaj, P. Derambure, E. Labyt, F. Cassim, J. L. Bourriez, J. Isnard, J. D. Guieu, and F. Mauguiere, "Basic mechanisms of central rhythms reactivity to preparation and execution of a voluntary movement: a stereoelectroencephalographic study," *Clin Neurophysiol*, vol. 114, no. 1, pp. 107-19, Jan, 2003.
- [10] A. Stancak, Jr., and G. Pfurtscheller, "Desynchronization and recovery of beta rhythms during brisk and slow self-paced finger movements in man," *Neurosci Lett*, vol. 196, no. 1-2, pp. 21-4, Aug 18, 1995.

- [11] N. R. Cooper, R. J. Croft, S. J. Dominey, A. P. Burgess, and J. H. Gruzelier, "Paradox lost? Exploring the role of alpha oscillations during externally vs. internally directed attention and the implications for idling and inhibition hypotheses," *Int J Psychophysiol*, vol. 47, no. 1, pp. 65-74, Jan, 2003.
- [12] W. Klimesch, P. Sauseng, and C. Gerloff, "Enhancing cognitive performance with repetitive transcranial magnetic stimulation at human individual alpha frequency," *Eur J Neurosci*, vol. 17, no. 5, pp. 1129-33, Mar, 2003.
- [13] A. Mazaheri, I. L. Nieuwenhuis, H. van Dijk, and O. Jensen, "Prestimulus alpha and mu activity predicts failure to inhibit motor responses," *Hum Brain Mapp*, vol. 30, no. 6, pp. 1791-800, Jun, 2009.
- [14] W. Klimesch, P. Sauseng, and S. Hanslmayr, "EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis," *Brain Res Rev*, vol. 53, no. 1, pp. 63-88, Jan, 2007.
- [15] R. Hari, S. Levanen, and T. Raij, "Timing of human cortical functions during cognition: role of MEG," *Trends Cogn Sci*, vol. 4, no. 12, pp. 455-462, Dec 1, 2000.
- [16] S. Cochin, C. Barthelemy, S. Roux, and J. Martineau, "Observation and execution of movement: similarities demonstrated by quantified electroencephalography," *Eur J Neurosci*, vol. 11, no. 5, pp. 1839-42, May, 1999.
- [17] L. M. Oberman, E. M. Hubbard, J. P. McCleery, E. L. Altschuler, V. S. Ramachandran, and J. A. Pineda, "EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders," *Brain Res Cogn Brain Res*, vol. 24, no. 2, pp. 190-8, Jul, 2005.
- [18] J. R. Ives, S. Warach, F. Schmitt, R. R. Edelman, and D. L. Schomer, "Monitoring the patient's EEG during echo planar MRI," *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, vol. 87, no. 6, pp. 417-20, Dec, 1993.
- [19] P. J. Marshall, and A. N. Meltzoff, "Neural mirroring systems: exploring the EEG mu rhythm in human infancy," *Dev Cogn Neurosci*, vol. 1, no. 2, pp. 110-23, Apr, 2011.
- [20] S. Ogawa, R. S. Menon, D. W. Tank, S. G. Kim, H. Merkle, J. M. Ellermann, and K. Ugurbil, "Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A

- comparison of signal characteristics with a biophysical model,” *Biophys J*, vol. 64, no. 3, pp. 803-12, Mar, 1993.
- [21] H. Laufs, A. Kleinschmidt, A. Beyerle, E. Eger, A. Salek-Haddadi, C. Preibisch, and K. Krakow, “EEG-correlated fMRI of human alpha activity,” *NeuroImage*, vol. 19, no. 4, pp. 1463-1476, 2003.
- [22] P. Ritter, M. Moosmann, and A. Villringer, “Rolandic alpha and beta EEG rhythms' strengths are inversely related to fMRI-BOLD signal in primary somatosensory and motor cortex,” *Hum Brain Mapp*, vol. 30, no. 4, pp. 1168-87, Apr, 2009.
- [23] H. Yuan, T. Liu, R. Szarkowski, C. Rios, J. Ashe, and B. He, “Negative covariation between task-related responses in alpha/beta-band activity and BOLD in human sensorimotor cortex: an EEG and fMRI study of motor imagery and movements,” *Neuroimage*, vol. 49, no. 3, pp. 2596-606, Feb 1, 2010.
- [24] E. Formaggio, S. F. Storti, R. Cerini, A. Fiaschi, and P. Manganotti, “Brain oscillatory activity during motor imagery in EEG-fMRI coregistration,” *Magn Reson Imaging*, vol. 28, no. 10, pp. 1403-12, Dec, 2010.
- [25] D. Arnstein, F. Cui, C. Keysers, N. M. Maurits, and V. Gazzola, “mu-suppression during action observation and execution correlates with BOLD in dorsal premotor, inferior parietal, and SI cortices,” *J Neurosci*, vol. 31, no. 40, pp. 14243-9, Oct 5, 2011.
- [26] T. Sasaoka, H. Mizuhara, and T. Inui, “Dynamic parieto-premotor network for mental image transformation revealed by simultaneous EEG and fMRI measurement,” *J Cogn Neurosci*, vol. 26, no. 2, pp. 232-46, Feb, 2014.
- [27] B. Biswal, F. Z. Yetkin, V. M. Haughton, and J. S. Hyde, “Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI,” *Magn Reson Med*, vol. 34, no. 4, pp. 537-41, Oct, 1995.
- [28] M. E. Raichle, A. M. MacLeod, A. Z. Snyder, W. J. Powers, D. A. Gusnard, and G. L. Shulman, “A default mode of brain function,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 98, no. 2, pp. 676-82, Jan 16, 2001.
- [29] M. D. Fox, and M. E. Raichle, “Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging,” *Nat Rev Neurosci*, vol. 8, no. 9, pp. 700-11, Sep, 2007.

- [30] D. Mantini, M. G. Perrucci, C. Del Gratta, G. L. Romani, and M. Corbetta, "Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 104, no. 32, pp. 13170-5, Aug 7, 2007.
- [31] E. Tagliazucchi, F. von Wegner, A. Morzelewski, V. Brodbeck, and H. Laufs, "Dynamic BOLD functional connectivity in humans and its electrophysiological correlates," *Front Hum Neurosci*, vol. 6, pp. 339, 2012.
- [32] R. Scheeringa, K. M. Petersson, A. Kleinschmidt, O. Jensen, and M. C. Bastiaansen, "EEG alpha power modulation of fMRI resting-state connectivity," *Brain Connect*, vol. 2, no. 5, pp. 254-64, 2012.
- [33] K. Omata, T. Hanakawa, M. Morimoto, and M. Honda, "Spontaneous Slow Fluctuation of EEG Alpha Rhythm Reflects Activity in Deep-Brain Structures: A Simultaneous EEG-fMRI Study," *PLoS One*, vol. 8, no. 6, pp. e66869, 2013.
- [34] P. J. Allen, O. Josephs, and R. Turner, "A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI," *Neuroimage*, vol. 12, no. 2, pp. 230-9, Aug, 2000.
- [35] P. J. Allen, G. Polizzi, K. Krakow, D. R. Fish, and L. Lemieux, "Identification of EEG events in the MR scanner: the problem of pulse artifact and a method for its subtraction," *Neuroimage*, vol. 8, no. 3, pp. 229-39, Oct, 1998.
- [36] C. Andrew, and G. Pfurtscheller, "On the existence of different alpha band rhythms in the hand area of man," *Neurosci Lett*, vol. 222, no. 2, pp. 103-6, Jan 31, 1997.
- [37] C. J. Price, C. J. Moore, and K. J. Friston, "Subtractions, conjunctions, and interactions in experimental design of activation studies," *Hum Brain Mapp*, vol. 5, no. 4, pp. 264-72, 1997.
- [38] R. Scheeringa, P. Fries, K. M. Petersson, R. Oostenveld, I. Grothe, D. G. Norris, P. Hagoort, and M. C. Bastiaansen, "Neuronal dynamics underlying high- and low-frequency EEG oscillations contribute independently to the human BOLD signal," *Neuron*, vol. 69, no. 3, pp. 572-83, Feb 10, 2011.
- [39] J. Kayser, and C. E. Tenke, "Principal components analysis of Laplacian waveforms as a generic method for identifying ERP generator patterns: I. Evaluation with auditory oddball tasks," *Clin*

- Neurophysiol*, vol. 117, no. 2, pp. 348-68, Feb, 2006.
- [40] G. Pfurtscheller, and C. Andrew, "Event-Related changes of band power and coherence: methodology and interpretation," *J Clin Neurophysiol*, vol. 16, no. 6, pp. 512-9, Nov, 1999.
- [41] M. T. Jurkiewicz, W. C. Gaetz, A. C. Bostan, and D. Cheyne, "Post-movement beta rebound is generated in motor cortex: evidence from neuromagnetic recordings," *Neuroimage*, vol. 32, no. 3, pp. 1281-9, Sep, 2006.
- [42] A. Schnitzler, and J. Gross, "Normal and pathological oscillatory communication in the brain," *Nat Rev Neurosci*, vol. 6, no. 4, pp. 285-96, Apr, 2005.
- [43] P. Brown, "Abnormal oscillatory synchronisation in the motor system leads to impaired movement," *Curr Opin Neurobiol*, vol. 17, no. 6, pp. 656-64, Dec, 2007.
- [44] B. Pollok, V. Krause, W. Martsch, C. Wach, A. Schnitzler, and M. Sudmeyer, "Motor-cortical oscillations in early stages of Parkinson's disease," *J Physiol*, vol. 590, no. Pt 13, pp. 3203-12, Jul 1, 2012.
- [45] M. Iacoboni, and M. Dapretto, "The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction," *Nat Rev Neurosci*, vol. 7, no. 12, pp. 942-51, Dec, 2006.
- [46] V. Gazzola, and C. Keysers, "The observation and execution of actions share motor and somatosensory voxels in all tested subjects: single-subject analyses of unsmoothed fMRI data," *Cereb Cortex*, vol. 19, no. 6, pp. 1239-55, Jun, 2009.
- [47] N. Nishitani, and R. Hari, "Temporal dynamics of cortical representation for action," *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 97, no. 2, pp. 913-8, Jan 18, 2000.
- [48] N. Nishitani, and R. Hari, "Viewing lip forms: cortical dynamics," *Neuron*, vol. 36, no. 6, pp. 1211-20, Dec 19, 2002.
- [49] M. Iacoboni, and J. C. Mazziotta, "Mirror neuron system: basic findings and clinical applications," *Ann Neurol*, vol. 62, no. 3, pp. 213-8, Sep, 2007.
- [50] P. Molenberghs, R. Cunnington, and J. B. Mattingley, "Brain regions with mirror properties: a meta-analysis of 125 human fMRI studies," *Neurosci Biobehav Rev*, vol. 36, no. 1, pp. 341-9, Jan, 2012.
- [51] L. Koski, A. Wohlschlager, H. Bekkering, R. P. Woods, M. C. Dubeau,

- J. C. Mazziotta, and M. Iacoboni, "Modulation of motor and premotor activity during imitation of target-directed actions," *Cereb Cortex*, vol. 12, no. 8, pp. 847-55, Aug, 2002.
- [52] G. Rizzolatti, and C. Sinigaglia, "The functional role of the parieto-frontal mirror circuit: interpretations and misinterpretations," *Nat Rev Neurosci*, vol. 11, no. 4, pp. 264-74, Apr, 2010.
- [53] M. Brass, R. M. Schmitt, S. Spengler, and G. Gergely, "Investigating action understanding: inferential processes versus action simulation," *Curr Biol*, vol. 17, no. 24, pp. 2117-21, Dec 18, 2007.
- [54] J. M. Kilner, "More than one pathway to action understanding," *Trends Cogn Sci*, vol. 15, no. 8, pp. 352-7, Aug, 2011.
- [55] M. Desmurget, K. T. Reilly, N. Richard, A. Szathmari, C. Mottolese, and A. Sirigu, "Movement intention after parietal cortex stimulation in humans," *Science*, vol. 324, no. 5928, pp. 811-3, May 8, 2009.
- [56] G. Pfurtscheller, "Functional brain imaging based on ERD/ERS," *Vision Res*, vol. 41, no. 10-11, pp. 1257-60, 2001.
- [57] N. Bien, A. Roebroek, R. Goebel, and A. T. Sack, "The brain's intention to imitate: the neurobiology of intentional versus automatic imitation," *Cereb Cortex*, vol. 19, no. 10, pp. 2338-51, Oct, 2009.
- [58] E. Ricciardi, D. Bonino, L. Sani, T. Vecchi, M. Guazzelli, J. V. Haxby, L. Fadiga, and P. Pietrini, "Do we really need vision? How blind people "see" the actions of others," *J Neurosci*, vol. 29, no. 31, pp. 9719-24, Aug 5, 2009.
- [59] F. Crick, and C. Koch, "The problem of consciousness," *Sci Am*, vol. 267, no. 3, pp. 152-9, Sep, 1992.
- [60] F. Varela, J. P. Lachaux, E. Rodriguez, and J. Martinerie, "The brainweb: phase synchronization and large-scale integration," *Nat Rev Neurosci*, vol. 2, no. 4, pp. 229-39, Apr, 2001.
- [61] G. Buzsaki, and A. Draguhn, "Neuronal oscillations in cortical networks," *Science*, vol. 304, no. 5679, pp. 1926-9, Jun 25, 2004.
- [62] K. L. Anderson, and M. Ding, "Attentional modulation of the somatosensory mu rhythm," *Neuroscience*, vol. 180, pp. 165-80, Apr 28, 2011.
- [63] S. Palva, S. Kulashekhar, M. Hamalainen, and J. M. Palva, "Localization of cortical phase and amplitude dynamics during visual working memory encoding and retention," *J Neurosci*, vol. 31, no. 13,

pp. 5013-25, Mar 30, 2011.

- [64] M. Corbetta, and G. L. Shulman, "Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain," *Nat Rev Neurosci*, vol. 3, no. 3, pp. 201-15, Mar, 2002.
- [65] V. D. Calhoun, K. A. Kiehl, and G. D. Pearlson, "Modulation of temporally coherent brain networks estimated using ICA at rest and during cognitive tasks," *Hum Brain Mapp*, vol. 29, no. 7, pp. 828-38, Jul, 2008.
- [66] F. Pittau, C. Grova, F. Moeller, F. Dubeau, and J. Gotman, "Patterns of altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy," *Epilepsia*, vol. 53, no. 6, pp. 1013-23, Jun, 2012.