

## 論文の内容の要旨

論文題目 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

氏名 星野 英紀

序文：オシレーションは神経組織に固有な現象で、動物種を越えて、またさまざまな空間スケールで生じている。ヒトにおけるオシレーションは、脳表脳波における同期した活動が律動波として記録される。このうち、安静時に中心部の電極から生じる $\alpha$ 帯域および $\beta$ 帯域の活動は中心部脳律動と呼ばれており、運動の遂行や想像、観察などを行う際に減衰し、行動が終わると再び同期することが知られている。この現象は事象関連脱同期/同期(event-related desynchronization/ synchronization: ERD/ERS)と呼ばれ、例えば麻痺の患者に対して運動想像や観察による脳波の変化を利用したブレインコンピューターインターフェース(brain computer interface: BCI)技術のリハビリの分野への応用が期待されている。しかしながら、中心部脳律動の同期が果たす生理的役割や、その周波数帯域による機能的差異については不明な点が多い。古典的に安静時律動は、タスクに関わらない脳領域の活動を抑制するいわゆる「アイドリング」としての意味を持つとされるが、中心部脳律動に関しては運動野の活動に直接関連するという報告と、ミラーニューロンに関わる領域との関連を示唆する報告が併存している。さらに最近の研究では運動課題だけでなく注意や記憶保持などの認知的タスクによっても、中心部 $\alpha$ 律動( $\mu$ 波)の活動や脱同期が成績と関連することが報告されており、中心部脳律動が担う生理的意義について多岐にわたり議論されるようになってきている。

本研究は、このような中心部脳律動の変動に関わる神経機構の解明を目指して、近年、機器の開発および解析技術の向上により目覚ましく進歩してきている多次元脳機能イメージング法の1つである頭皮上脳波と機能的核磁気共鳴画像(functional magnetic resonance imaging: fMRI)を同時計測することにより、安静時の中心部脳律動の自発的変動と相関する脳活動を調べた。

方法：健常右利き成人被験者20名を対象に、閉眼状態で安静を保ち、覚醒を維持するよう指示し、20分間の脳波-fMRI同時計測を行った。体動やアーチファクト除去不良の5名を以下の解析から除外し、15名に関して以降の解析を行った。脳波生データからグラディエントアーチファクトおよび心拍に伴う(balistocardiogram: BCG)アーチファクトをテンプレート差分法により除去し、ラプラス誘導による空間的再リファレンス化を行った後、中心部電極データを

一定の時間窓ごとに高速フーリエ変換による時間周波数解析を行い、 $\mu$ 波および $\beta$ 波のパワー時系列を作成した。被験者それぞれに対し、この脳波パワーを血液動態関数による畳み込み積分を行い、中心部 $\mu$ 波および $\beta$ 波と相関するボールド信号(blood oxygenation level dependent: BOLD)を示す領域を一般的な fMRI 解析ソフトである statistical parametric mapping 8(SPM8)を用いて解析した。脳機能画像としては echo-planer imaging(EPI)法を用いた軸位断面の T2\*画像を撮像し、あらかじめ SPM8 を用いて時間的・空間的な前処理を行った後に解析に利用した。本研究では、中心部律動の $\mu$ 波および $\beta$ 波と負に相関する BOLD 信号を示す領域に着目した。次いで、これらの領域が中心部脳律動の自然変動に関与しているという仮説を立て、律動の同期性の変化によって活動の強さだけでなく領域間の機能的結合も変化すると考え、これらの領域を関心領域(voxels of interests: VOI)として、領域間機能連関解析手法である physiophysiological interaction(PPI) 解析を用いて検討を行った。

結果：左中心部脳律動の $\mu$ 波および $\beta$ 波に共通して BOLD 信号が負相関を示す領域として、左下前頭回(inferior frontal gyrus: IFG)が見出された。また、 $\beta$ 波特異的に負相関を示す領域として、左一次運動野(primary motor cortex:M1)が見出された。次に、これらの2つの領域を VOI とした機能結合解析および PPI 解析を行った。その結果、左 M1 と同側の一次体性感覚野(primary sensorimotor cortex:S1)は安静時に局所の運動感覚ネットワーク(sensorimotor network: SMN)を形成し、2領域間の結合の強さは $\beta$ 波のオシレーションによって、 $\beta$ 波が脱同期するほど強くなることがわかった。一方、左 IFG と同側の下頭頂小葉(inferior parietal lobule:IPL)は安静時に広域の前頭頭頂葉ネットワーク(frontoparietal network:FPN)を形成し、2領域間の結合の強さは $\mu$ 波および $\beta$ 波双方のオシレーションとも、同期するほど強くなることが分かった。両周波数帯の振幅と共通して変化する FPN の機能結合の強さは、周波数因子( $\mu/\beta$ )とパワー因子(大/小)の2要因分散分析により $\mu$ 波の主効果にのみ有意差を認め、 $\beta$ 波に比べて $\mu$ 波がより強く寄与していることが分かった。

考察：本研究の結果から、中心部脳律動の自発変動は少なくとも2つの異なる機能的ネットワークに対して、活動と領域間機能結合の両方に影響することが示された。このうち、局所回路である SMN 内の信号伝達は $\beta$ 波に特異的な調節を受けていることが分かった。一方、より広域の信号伝達が必要な FPN の間の結合の強さは $\mu$ 波と $\beta$ 波の両方と相関して変化するが、より $\mu$ 波の影響を強く受けることが分かった。これは、早い周波数の律動ほど短い距離間の伝達に関与し、遅い周波数の律動ほど長い距離間の伝達に関与するというオシレーションの原則に合致する。SMN は $\beta$ 律動の脱同期に合わせて、ネットワーク内の活動も機能結合も上がるのに対し、FPN は $\mu/\beta$ 律動の脱同期に合わせて、ネットワーク内の活動が上がるのに対し機能結合は相反

的に低下する。すなわち、FPN を形成する IFG と IPL は、安静時の  $\mu/\beta$  律動の同期が高い時に、活動は小さいが強く結びついている。このことは、 $\mu$  波の同期の強さが興奮性ニューロンの発火頻度を制御し、ニューロン間の発火タイミングを調節することにより積極的なトップダウン抑制に関わるという『抑制タイミング仮説』に合致し、IFG が IPL に対して安静時に中心部律動のパワー変化に合わせてトップダウン抑制を行っていることを示唆するものである。今回同定された中心部律動と関連した FPN は、ミラーニューロンの中心的な部位である腹側運動前野(BA44)よりも前方の BA45 に位置している。先行研究より、左の BA45 の障害で反響動作という前頭葉症状が生じるが、これは模倣行動の抑制の異常と考えられている。また、左 IPL の障害により構成運動失行が生じる。これは自発的に動くことができるにもかかわらず、意図した行為や模倣行動ができない状態である。このことから、左 IFG は IPL に対して模倣や意図しない行動に対して絶えずトップダウン抑制を行っており、中心部律動の同期性の減少に合わせて IFG から IPL への抑制が減少して IPL の活動が増加すると考えられる。IPL は運動開始の数秒前から活動し、運動の意図や理解に重要な役割を担うことが報告されており、このように中心部脳律動は2つの異なる周波数帯によって安静時から運動制御に関与していると考えられた。