

研究報告書

「BMI 学習による神経可塑性変化の非侵襲多角計測」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 20 年 10 月～平成 26 年 3 月

研究者: 花川 隆

1. 研究のねらい

本研究計画の目的は、生体がブレイン・マシン・インターフェイス(BMI)に適応していく過程で、神経回路に生じる動的な可塑性の変化を非侵襲的に測定するための技術を確認し、効率的な BMI 装置と学習プログラムの設計に活かすと同時に、長期的に BMI を安心安全に使用していくための基盤を確立することである。BMI 研究における「学習」は、ニューラルネットワークなどによる機械学習を指す場合が多い。しかし、過去の侵襲的 BMI 研究は、BMI を学習する過程で動物の行動と神経活動にダイナミックな変化が生じることを明確に示している。この現象は、脳が BMI という「道具」をあたかも身体の延長であるかのように解釈し、制御していくために生じる使用依存性の神経可塑性の一種と解釈されているが、そのメカニズムは全く解明されていない(花川 2010 科学)。また、BMI の実用化を考える上で、この可塑性の適応が示唆するところには光と影がある。まず楽観的立場からは、必ずしも機械的に完璧なシステムでなくとも、脳可塑性をうまく利用した BMI が実用化できる可能性がある。さらに将来的には、運動による制御から非運動制御への連続適応変化(運動や道具の心内化)のメカニズムを利用し、人の思考過程とコンピューターを直接結ぶ認知的 BMI を実現することが可能になるかもしれない。ところが一方、実際に BMI を必要としている患者では、脳可塑性の異常のために BMI の学習が困難である可能性が指摘されている。また、BMI の長期使用に伴う異常適応により、書字や楽器演奏動作への異常適応によって生じる「局所ジストニア」類似疾患や感情・高次機能障害などが生じる理論的可能性がある。この問題は倫理的に重要であり、BMI の本格使用に備えて、基礎的知見の集積を開始すべき時期と考える。本研究では、申請者が開発してきた機能的 MRI と脳波・筋電図・経頭蓋磁気刺激の同時計測や拡散テンソルトラクトグラフィなどを組み合わせた神経回路の多角イメージング手法を用いて、BMI 操作や学習中の脳活動の動的変化を計測し、BMI 学習に関わる神経可塑性のメカニズムと BMI 操作や学習の特性を解明する。さらに同システムを応用して、神経変成疾患を有する障がい者における BMI 学習困難の可能性についてアプローチする。

2. 研究成果

(1) 概要

非侵襲 BMI の学習により誘導される脳可塑性の変化を測定するため、具体的な計測プラットフォームとして、脳波律動 BMI と機能的 MRI の同時計測系の開発を目指した。まず、大脳皮質運動野に由来する α 波帯域の脳波律動(μ 波)の脱同期現象を用いた脳波律動 BMI を実現した。左・右中心部(それぞれ C3・C4 電極)から測定した μ 波の運動想像などによる脱同期を周波数解析により検出し、コンピュータディスプレイ上に表示される指標の左右方向の動きを制御できる BMI を開発した。左運動野の興奮性を反映する C3 電極の脱同期に対して右方

向の動きを、右運動野の興奮性を反映する C4 電極の脱同期に対して左方向の動きを割当て、脳波リアルタイム判別による指標制御技術 (BMI) を実現した。

次に、機能的 MRI と脳波の同時計測技術を発展させ、世界にさきがけて、脳波律動 BMI と機能的 MRI の同時計測システムを開発した。機能的 MRI 撮像による脳波ノイズをオンラインで除去し、脳波律動を BMI によりリアルタイム判別した。このシステムにより、MRI 同時計測環境においても、視覚提示される指標の動きを、参加者の意図に応じて BMI 制御できるようになった。同時計測した機能的 MRI を解析したところ、BMI 制御に用いる脳波信号は運動野付近に限局する成分であるにも関わらず、脳波律動 BMI 制御が、大脳基底核、小脳など広汎な領域の脳活動の変化を伴うことが明らかになった。そこで、ドパミン欠乏により大脳基底核機能が低下しているパーキンソン病において、脳波律動 BMI 制御能力の病的変化を明らかにすることを目的とした臨床研究を実施した。有パーキンソン病参加者が、抗パーキンソン病薬剤 ON 状態と OFF 状態で BMI の制御を試みた。その結果、 μ 波 BMI の操作能力に、ドパミン依存性の基底核機能の状態が影響を与える可能性が示された。また、これら研究の過程で、健常者であっても脳波律動 BMI 操作能力に大きな個人差があることが明らかになり、BMI 操作能力の個人差の神経基盤について、多次元神経イメージングを用いた検討を行った。

多次元神経イメージングにより、脳灰白質や白質などの解剖構築情報や、神経回路の機能連関を反映する様々な種類の神経情報を縦断的に計測することができるようになった。多次元神経イメージングを、脳刺激などさまざまな実験条件に適応することにより、学習、脳刺激、BMI やニューロフィードバックが脳に長期的に与える影響を、多角的に評価できる手法として確立した。

(2) 詳細

研究テーマ A: 多角的神経回路イメージング技術の確立

BMI 学習による神経可塑的变化の計測に応用するための基盤技術として、多角的神経回路イメージング (多次元神経イメージング) のシステム構築と技術開発を行った。多次元神経イメージングとは、磁気共鳴画像 (MRI) を中心とする神経イメージング技術に、脳波 (EEG)、筋電図 (EMG) などの神経生理学的計測手法を取り込んで、可能な限り同時に多角計測を行い、得られたデータを統合的・時系列的に解析する技術である

(http://www.ncnp.go.jp/ibic/guide/guide_01.html)。同時多角計測により、脳灰白質容積や白質異方性などの解剖構築情報、神経ネットワークの機能連関 (原著論文 4) を反映する脳酸素・血流の動的变化情報、脳波律動などの電気的情報、神経伝達物質に関わる情報など、様々な種類の神経情報が得られるが、神経イメージング解析の標準空間に持ち込むことで、多様な神経情報をシームレスに扱うことが可能になる。多次元神経イメージングにより、学習、経頭蓋磁気刺激 (TMS)、経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) や、BMI ニューロフィードバックによる介入が脳に与える影響を、計測モダリティによる偏りなく評価できる。例えば、TMS による一次運動野刺激中に、脳刺激により誘発される活動を機能的 MRI と EMG の同時計測により評価するシステムを開発し (原著論文 3, 5 並びに Shitara et al. 2013 Front Hum Neurosci)、誘発活動が刺激直下の脳部位のみならず、解剖学的に線維連絡を持つ遠隔脳領域にも観測されることを明らかにした。また言語学習により灰白質容積と白質異方性の指標が連れ立って変化し、その変化が学習過程のみならず、学習後の忘却過程の成績変化とも相関するこ

とを世界で初めて明らかにした(原著論文 1、プレスリリース)。

研究テーマ B: 脳波律動 BMI の実現

まず、大脳中心部由来の α 波帯域の脳波律動 (μ 波) の脱同期現象を用いた BMI 技術を MRI 室外で実現した。研究参加者は、運動想像などを手がかりに、 μ 波脱同期を誘導するよう指示された。左・右中心部(それぞれ C3・C4 電極)から測定した μ 波の脱同期を、オンライン周波数解析により検出し、左運動野の興奮性を反映する C3 電極の脱同期に対して指標の右方向の動きを、右運動野の興奮性を反映する C4 電極の脱同期に対して指標の右方向の動きを割当て、脳波情報を用いてカーソルの制御をリアルタイムに行うことが可能になった。システムをさらに発展させ、脳波 BMI によりヴァーチャルリアリティ空間を仮想的に歩行できるシステムを開発した。

研究テーマ C&D: 脳波 BMI 操作・学習中の脳活動計測 & 脳波 BMI が誘導する長期神経可塑性の理解



機能的 MRI と脳波律動 BMI の同時記録による視覚ターゲット操作の実施例。

機能的 MRI と脳波の同時計測を行う技術(原著論文 2)を発展させ、世界にさきがけて、 μ 波の脱同期現象を利用した非侵襲 BMI と機能的 MRI の同時計測系を開発した(図)。BMI に用いる信号は運動野付近に限局する脳波成分から取得しているが、BMI 操作により運動野付近だけでなく、大脳基底核、小脳など広汎な領域の脳活動が変化することが明らかになった(DaSalla et al. SfN2012)。また、BMI 操作脳には大きな個人差があることが明らかになり、BMI の操作能力を支える神経基盤について、多次元イメージングを用いた検討を行い、大脳皮質の一部の容積が BMI 制御能力と相関すること明らかにした(Kasahara et al. in preparation)。さらに、BMI の長期使用と学習によって生じる、脳波律動 BMI 学習に伴う脳灰白質・白質構築、脳情報表現の可塑的変化の検討を実施した。

力を支える神経基盤について、多次元イメージングを用いた検討を行い、大脳皮質の一部の容積が BMI 制御能力と相関すること明らかにした(Kasahara et al. in preparation)。さらに、BMI の長期使用と学習によって生じる、脳波律動 BMI 学習に伴う脳灰白質・白質構築、脳情報表現の可塑的変化の検討を実施した。

研究テーマ E(神経疾患における脳波 BMI 操作・学習能力の変化と脳波 BMI 中脳活動計測)

研究テーマ C&D から、脳波律動 BMI の操作には大脳皮質ばかりでなく、大脳基底核や小脳の機能が関わっていることが明らかになった。従来、BMI の臨床応用の対象疾患は、脳卒中、脊髄損傷、筋萎縮性側索硬化症などであり、基底核の機能が BMI の操作や学習に与える影響は検討されていない。そこで、ドパミン欠乏により大脳基底核機能が低下しているパーキンソン病を有する被験者に μ 波 BMI を応用し、レボドーパ ON 状態、OFF 状態で BMI 操作能力がどのように変化するかを検討した。結果、基底核機能の状態が、 μ 波 BMI の操作能力に影響を与える可能性が示された。

研究テーマ F: 脳刺激法の脳波律動 BCI/BMI 学習操作への影響

将来的に、BMI による神経可塑的変化を理解した上で、BMI 学習を促進する技術の開発に結びつけるため、経頭蓋直流電気刺激(tDCS)と経頭蓋磁気刺激法(TMS)による運動・認知機

能誘導法の開発研究、並びにその効果を多次元イメージングで検証するシステムの開発を行った(原著論文 3, 5 並びに Shitara et al. 2013 Front Hum Neurosci)。運動・認知機能誘導法として、tDCS を下肢の運動野に適応することにより、健常者(Tanaka, Hanakawa, et al. Exp Brain Res 2009)ならびに脳卒中患者(Tanaka, et al. Neurorehabil Neural Repair 2011)の下肢筋力を増強することができた。また、多次元計測の一環として機能的 MRI と tDCS を組み合わせ、機能的 MRI 情報を考慮することで認知能力を改善させることに成功した(Kasahara, et al. Neurosci Lett 2011)。具体的には、機能的 MRI で頭頂葉活動が左半球優位であった被験者に対して、左半球に促進性、右半球に抑制性の tDCS を与えると、かけ算の暗算(二桁 × 一桁)が早く行えるようになった。ただし、機能的 MRI で頭頂葉活動が両側性にみられた被験者には効果がなかった。

3. 今後の展開

多次元イメージング技術は、学習、脳刺激、BMI ニューロフィードバックなど脳に可塑性を誘導するさまざまな状況に応用可能であり、今後の研究を通じて BMI 学習を含む、行動学習能力を支える脳可塑性の神経メカニズムの理解に貢献すると期待している。また、脳波律動の脱同期を利用した BMI は、今世界で最も広く使われている非侵襲 BMI の一つであり、脳波律動 BMI 学習により誘導される神経可塑性の理解は、BMI 学習を考慮に入れた新世代の BMI の開発研究に大きな影響を与えている。また、多次元イメージング技術は、単に神経可塑的变化を計測するだけでなく、BMI によるニューロフィードバックや脳刺激と融合することで、高レベルの神経可塑性誘導技術となる可能性があると考えている。今後、多次元イメージング技術のさらなる改良と実世界応用領域の開拓を目指す。

4. 評価

(1) 自己評価

BMI 学習と脳の可塑性の関係を解明するための道具として、初期3年間に複数の非侵襲脳計測技術を有機的に組み合わせる多次元イメージング技術を確立し、国際学術誌に複数の論文を発表した。技術は脳機能測定だけにとどまらず、脳刺激と脳機能計測の融合技術として発展し、同一研究室が所有する技術としては世界的にも稀な多角的同時計測技術の開発に至った。また、脳波律動 BMI の開発は、当初予定を超えてヴァーチャルリアリティ環境による BMI 移動体験環境の構築に発展した。さらに、脳波律動 BMI と機能的 MRI の同時計測技術を3年程度で開発するという重要項目を予定通り達成し、最終的に、BMI による臨床研究を実施することができた。総じて、研究計画通りに順調に進展したと考える。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

ブレインマシンインタフェース(BMI)の実用に際しては、生体が学習を通じて BMI に適応することが必要であるが、同時に、生体に想定外の変化が起こることも予期される。本研究では、神経回路に生じる動的な可塑的变化を非侵襲的に測定する技術を確立し、効率的な BMI 装置と学習プログラムの設計に活かすと同時に、長期的に BMI を安心安全に使用する基盤の確立を試みた。研究の進捗は良好で、下記のような研究を着実に積み重ね、当該領域の一流

国際誌である Journal of Neuroscience をはじめ内外の学術雑誌に 42 の論文を発表し、外部発表の総数は 138 件を数える。また、領域内での研究協力、共同研究の柱として、また研究者の自発的な研究活動「自発脳活動研究会」の取りまとめ役として大きな貢献をなした。当初の提案課題は完遂されたと考えられる。

本研究では、機能的 MRI と脳波・筋電図・経頭蓋磁気刺激の同時計測や拡散テンソルトラクトグラフィなどを組み合わせた神経回路の多次元神経イメージング手法を用い、BMI 操作や学習中の脳活動の動的変化を計測、BMI 学習に関わる神経可塑性のメカニズムと BMI 操作や学習の特性を解明した。その過程で、機能的 MRI と脳波との同時計測技術を発展させ、世界にさきがけて、脳波律動 BMI と機能的 MRI の同時計測システムを開発した。パーキンソン病での臨床研究では、ドパミン依存性の基底核機能が μ 波 BMI の操作能力に影響を与えることを示した。このように、多次元神経イメージングにより、脳灰白質や白質などの解剖構築情報や、神経回路の機能連関を反映する様々な種類の神経情報を縦断的に計測し、BMI やニューロフィードバックが脳に長期的に与える影響を、多角的に評価できる手法として確立したことは現在進んでいる BMI の実用化に当たって、大きな貢献といえ、さらなる発展が期待される。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

- | |
|--|
| 1. Hosoda C, Tanaka K, Nariai T, Honda M, Hanakawa T. Dynamic neural network reorganization associated with second language vocabulary acquisition: a multimodal imaging study. <i>J Neurosci</i> 2013, 33(34), 13663–13762. |
| 2. Omata K, Hanakawa T, Morimoto M, Honda M. Spontaneous slow fluctuation of EEG alpha rhythm reflects activity in deep brain structures: A simultaneous EEG–fMRI study. <i>PLoSOne</i> 2013, 8(6), e66869. |
| 3. Shitara H, Shinozaki T, Takagishi K, Honda M, Hanakawa T. Time course and spatial distribution of fMRI signal changes during single-pulse transcranial magnetic stimulation to the primary motor cortex. <i>Neuroimage</i> 2011, 56(3), 1469–1479. |
| 4. Aso K, Hanakawa T, Aso T, Fukuyama H. Cerebro-cerebellar interactions underlying temporal information processing. <i>J Cogn Neurosci</i> 2010, 22(12), 2913–2925. |
| 5. Hanakawa T, Mima T, Matsumoto R, Abe M, Inouchi M, Urayama S, Anami K, Honda M, Fukuyama H. Stimulus-response profile during single-pulse transcranial magnetic stimulation to the primary motor cortex. <i>Cereb Cortex</i> 2009, 19(11), 2605–2615. |

(2) 特許出願

研究期間累積件数: 1 件

1.

発 明 者: 細田千尋、花川 隆、大須理英子

発明の名称: 性向判別装置、タスク実行支援装置、性向判別コンピュータープログラムおよびタスク実行支援コンピュータープログラム。

出 願 人: 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター、株式会社国際電気通信基礎技術研究所

出 願 日: 2012/12/7

出 願 番 号: 特願2012-268648号

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. Da Salla CS, Kasahara K, Honda M, Hanakawa T: fMRI correlates of mu rhythm activity during EEG-based brain-computer interface control. Neuroscience 2012, New Orleans, Oct 16, 2012. (学会発表)
2. Hanakawa T: Multimodal neuroimaging for exploring mechanisms underlying neuroplasticity. UK-Japan workshop in multimodal neuroimaging. The Royal Society, Chicley Hall, UK, February 28, 2012. (講演)
3. 花川 隆:脳と環境の新しいインターフェイスに潜む謎. 科学 2010, 80(4), 410-414. (総説)
4. Hanakawa T: Rostral premotor cortex as a gateway between the cognitive and motor networks. Neurosci Res 2011, 70(2): 144-54. (総説)
5. 外国語学習による脳の柔軟な変化を可視化—継続は力なりを脳画像で証明— (<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20130821/>) (プレスリリース)