

研究報告書

「リアルタイム TMS 制御による脳情報処理の操作的検証」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成21年10月～平成25年3月

研究者: 北城 圭一

1. 研究のねらい

我々が感覚情報を処理して反応するためには感覚器からの連続的な情報を視覚野、体性感覚野、聴覚野等の機能分化した複数のモジュールで処理し、リアルタイムで文脈に応じて柔軟にモジュール間で情報を統合して知覚情報処理と運動出力を行う必要がある。これらの脳のモジュール群は神経活動パターンとして表現される動的神経回路を形成して機能的な情報処理を行っていると考えられる。これに関して、脳活動の振動同期ネットワークと脳機能との相関が実験研究報告により示唆されている。しかし脳の動作原理としての神経活動の振動同期は興味深い現象ではあるが脳機能に必須なものではなく随伴的なものであるとする意見もあり、脳機能と振動同期ネットワークの直接の因果関係はいまだに示されているとはいえない。これは脳活動のイメージング手法による研究の限界で、脳活動と脳機能の相関関係のみしか示すことができないためである。そこで、本研究では TMS によりリアルタイムでヒト大脳皮質の振動同期ネットワークに操作的に干渉することにより振動同期パターンを変化させ、脳波でそのパターンを同時測定し、振動同期ネットワーク活動と脳機能との因果関係を調べる。これにより脳活動の振動の位相同期という神経回路ダイナミクスが文脈依存的な知能、脳機能に必須な動作原理であるかについて検証する。

特にヒトの知覚的情報処理に関連する神経回路の振動の位相同期ダイナミクスに注目し、脳の動的ネットワークとして形成される機能的なモジュール群の振動活動を状態依存的にリアルタイムに制御し、位相同期ダイナミクスと知覚状態の因果関係を操作的に検証するシステム神経科学的手法を開発し、因果関係を実証することを目的とする。

2. 研究成果

(1) 概要

3つの研究テーマを主に進めた。

まず「リアルタイム脳波フィードバック TMS 制御システムの開発と TMS-脳波測定による脳状態依存的な振動位相リセットとその大域的伝搬パターンの解析」を行った。

リアルタイムでの脳波振動位相に応じて TMS を印加して位相同期状態を制御する脳波計測フィードバックシステムを構築した。このシステムを用いて、安静時に運動野、視覚野を刺激し自発活動の位相リセットを起こせること、さらに刺激部から他の部位への位相リセットの大域的な伝搬が起きることを示した。開眼時と閉眼時では位相リセットの大域的な伝搬度に差があり、開眼時には特にアルファ波でより広い部位への伝搬が観察されるなど、脳の状態依存的な振動同期ネットワークの接続性や位相反応特性を操作的に計測、解析する新しい手法として提案した。また TMS による脳の自発活動の振動同期ネットワークの位相の局所的、大域的な制御可能性を示した。

次に「連続 TMS による周波数特異的な脳活動振動位相の制御」を行った。

具体的には TMS-脳波システムを用いて2連発 TMS あるいは 5 連発の刺激を行う連続 TMS 実験を行った。左運動野、あるいは、視覚野の刺激で刺激周波数への引き込み度を定量化、解析した。その結果、刺激部位の脳波が TMS の周波数特異的に引き込まれ、その引き込みが大域的に伝搬することを明らかにした。連続 TMS により周波数ターゲット特異的に振動同期ネットワークの位相ダイナミクスに操作的に干渉、ネットワークの結合を計測したり、同期ダイナミクスを制御したりできることが明らかになった

さらに「TMS-脳波による脳左右半球間位相リセットの伝搬と仮現運動知覚バイアスとの関係の解析」を行った。水平、垂直運動を知覚する多義仮現運動刺激(Dynamical Dot Quartet)を用いて、被験者にできるだけ水平運動に知覚することを求める知覚バイアス課題を行った。水平、垂直運動の知覚時間の比として知覚バイアス度を定量化し、安静時の脳梁あるいは視床をまたぐガンマ帯域での位相同期ネットワークのリセット伝搬で示される半球間コネクティビティと相関があることを示した。TMS—脳波測定システムを用いてヒトの脳活動の位相同期ダイナミクスの機能的、因果的役割を個人差の観点から操作的に検証、説明できることが明らかになった。

(2) 詳細

研究テーマA 「リアルタイム脳波フィードバック TMS 制御システムの開発と TMS—脳波測定による脳状態依存的な振動位相リセットとその大域的伝搬パターンの解析

リアルタイムで脳波フィードバックが可能な 64ch 脳波計と 19ch 脳波計を導入し TMS アーチファクトの少ない脳波取得システムの構築に成功した。このシステムを用いてリアルタイムでの脳波振動位相に応じて TMS を印加して位相同期状態を制御するフィードバックが可能になった。

このTMS-脳波測定システムを用いて、局所部位への単発TMSでの大域的な脳波位相制御の可能性を検証した。安静時に運動野TMS(95%運動閾値強度)または視覚野TMS(95%フォスフェン閾値強度)を行いながら脳波を測定した。その結果、単発TMSは脳波の振動の位相を特定位相にリセットすることを発見した。そこで、TMSによる脳波のリセット度をトライアルをまたいだ単一で電極での位相同期指標であるPLV(Phase locking value)で評価した。その結果、TMSは特にアルファ波、シータ波等の比較的低周波帯域での位相を強くリセットし、刺激部から他の部位への位相リセットの大域的な伝搬が起きることが明らかになった。開眼時と閉眼時では位相リセットの大域的な伝搬度に差があり、開眼時には特にアルファ波でより広い部位への伝搬が観察された。開眼時にはより敏感な知覚—運動連関のための大域的結合振動子ネットワークの存在が示唆される。脳の状態依存的な振動同期ネットワークのコネクティビティや位相反応特性を操作的に計測、解析する新しい手法として提案できる。またTMSによる脳の自発活動の振動同期ネットワークの位相の局所的、大域的な制御可能性を示したと言える。

さらにtransfer entropyを用いた情報流解析を位相時系列について行った。これによりTMS印加部位から他部位への方向性のある情報流をPLVのみではなく位相時系列のtransfer entropy解析により定量化でき、二つの方法の結果は一致することが明らかになっ

た。

研究テーマ B 「連続 TMS による周波数特異的な脳活動振動位相の制御」

TMS-脳波システムを用いて2連発 TMS を行い、2連発の周期に応じて脳波の振動位相が引き込まれることを示した。すなわち 133ms 間隔だと 6Hz シータ波、100ms 間隔だと 10Hz アルファ波での位相リセット度の上昇が単発 TMS に比較して観察された。さらに 4Hz、9Hz、16Hz で 5 連発の刺激を行う連続 TMS 実験を行った。左運動野、あるいは、視覚野の刺激で刺激周波数への引き込み度をトライアルをまたいだ PLV で評価した。その結果が刺激部位の脳波が TMS の周波数特異的に引き込まれることが明らかになった。また引き込みは大域的に伝搬することを明らかにした。刺激をやめるとこれらの引き込み現象は急速に消えることも明らかになった。以上の結果により周期的な連続 TMS により周波数ターゲット特異的に振動同期ネットワークの位相ダイナミクスに操作的に干渉し、ネットワークの結合を計測したり、制御したりできることが明らかになった。この手法により狙った周波数特異的に大域的に位相ダイナミクスをリアルタイムで制御できる。

研究テーマ C 「TMS-脳波による脳左右半球間位相リセットの伝搬と仮現運動知覚バイアスとの相関の解析」

TMS—脳波測定システムを用いてヒトの脳活動の位相同期ダイナミクスの機能的、因果的役割を個人差の観点から操作的に検証することを目指した。水平、垂直運動を知覚する多義仮現運動刺激 (Dynamical Dot Quartet) を用いて、21名の被験者でできるだけ水平運動に知覚することを求める知覚バイアス課題を行った。水平、垂直運動の知覚時間の比として知覚バイアス度を定量化し、大きな個人差があることを確認した。先行研究で DDQ 刺激の水平、垂直の運動知覚交替に関し、水平運動知覚時に MT+近辺で脳波の両半球のガンマ大域での同期度の向上が報告されている。そこで DDQ の知覚交替時の脳波位相同期度と知覚バイアスの個人差を我々は調べた。その結果、水平運動知覚時に垂直運動知覚時よりも左右半球 MT+近辺の脳波位相がよりガンマ帯域で同期する人ほど水平運動知覚バイアスがかかるといふ相関関係が明らかになった。さらに安静時に左右 MT+ 自発活動に TMS 振動を加えたときの対側 MT+ への位相リセットの伝搬を解析し、DDQ の知覚バイアスとの相関を調べた。その結果、DDQ 課題で水平運動知覚のバイアスがよりかかる人は TMS 振動によるガンマ帯域での位相リセットが左右半球をまたいで対側の MT+ により広がるとの相関関係が明らかになった。

仮現運動の水平運動知覚に必要な左右の高次視覚野の情報統合が安静時の脳梁あるいは視床をまたぐガンマ帯域での位相同期ネットワークのコネクティビティで説明されることを解明した。

3. 今後の展開

TMS-EEG による位相リセットの伝搬解析は脳機能に関連した位相同期ネットワークのコネクティビティや情報統合能を操作的にみる新手法として有効である。この手法を用いて知覚、認知課題に応じた状態依存的な変化の解析を目指す。

さらに両半球の脳波位相同期状態をリアルタイムフィードバックしてTMSを印加することによりDDQの知覚の制御が可能かを操作的に検証中である。これにより脳の位相同期ダイナミクスをリアルタイムに制御し、知覚にバイアスをかけることができるかを検証し、両者の因果関係の解明を目指している。

4. 自己評価

位相リセットの伝搬様相を解析することにより周波数特異的な位相同期ネットワークのコネクティビティの解析方法を確立することができた。操作的な手法により位相同期ネットワークを制御、及び、コネクティビティの解析の方法論を確立できた点は大きな進歩であったと考える。またリアルタイムフィードバックによる位相同期ダイナミクスの制御システムは確立した。しかし具体的な知覚課題を用いた実証はこれからであり、研究の最終的なねらいである位相同期ダイナミクスと知覚状態の因果関係を操作的に実証したい。

5. 研究総括の見解

課題目標はほぼ達成された。理論と実験を組み合わせ、操作的神経科学について一步を進めた点が評価される。

脳は感覚情報を処理し、運動情報を作り出すが、その過程で脳内の処理モジュール群は神経活動パターンとして表現される動的神経回路を形成し、機能的な情報処理を行なう。これらの処理はニューロン群のスパイク信号の縦列的な時系列で表現されることが多いが、一方で、脳内ニューロン群の並列的な処理の間の位相関係も重要である。脳イメージング研究が進むとともに、脳領域活動間の同期・脱同期についてのデータが蓄積され、脳活動の振動同期ネットワークと脳機能との相関が示唆された。本研究は、これらの相関の背景にある因果関係を、脳に外乱を与えた場合の位相変化を指標として検証することを試みた。

安静時に運動野、視覚野を磁気刺激し自発活動を位相リセットできること、位相リセットが刺激部から大域的に伝搬することを示し、脳の状態依存的な振動同期ネットワークのコネクティビティや位相反応特性を操作的に計測・解析する新しい手法として提案した。次に、TMS-脳波システムを用いて2-5連発のTMS刺激により、刺激部位の脳波がTMSに周波数特異的に引き込まれ、その引き込みが大域的に伝搬することを示した。さらに、多義仮現運動視覚刺激を用いて知覚バイアス度を定量化し、これが、脳梁をまたぐ安静時ガンマ帯域での位相同期ネットワークのリセット伝搬で示される半球間コネクティビティと相関することを示した。

このようにTMS-脳波測定システムを用いてヒト脳活動の位相同期ダイナミクスの機能的、因果的役割を操作的に検証、説明できることを示し、操作的神経科学の例示を行った点に大きな寄与を認める。

6. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. 著者. 発表論文タイトル. 掲載誌名. 発行年, 巻号, 始頁-終頁, その他
Kitajo K, Nakagawa Y, Uno Y, Miyota R, Shimono M, Yamanaka K, Yamaguchi Y, A

manipulative approach to neural dynamics by combined TMS-EEG. Advances in Cognitive Neurodynamics III in press.

2. Kawasaki M, Mizuno Y, Kitajo K, Manipulative evaluation of alpha bottom-up networks in the resting-state by combined TMS-EEG. Converging Clinical and Engineering Research on Neurorehabilitation, Biosystems & Biorobotics 1, 589-592, 2013.

3. Mizuno Y, Kawasaki M, Kitajo K, Individual evaluation of interhemispheric neural synchrony mediating perceptual bias in apparent motion perception - A TMS-EEG study and applications in rehabilitation. Converging Clinical and Engineering Research on Neurorehabilitation, Biosystems & Biorobotics 1, 635-639, 2013.

(2)特許出願

研究期間累積件数:0件

(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)

学会発表

Keiichi Kitajo, State-dependent directed information flow in the human brain - Workshop: A TMS-EEG manipulative approach -, Measuring Consciousness - Theory and Experiments, March, 2013 (invited)

Masahiro Kawasaki, Yuji Mizuno, Keiichi Kitajo, Manipulative evaluation of alpha bottom-up networks in the resting-state by combined TMS-EEG. International Conference of NeuroRehabilitation (ICNR) 2012, Toledo, Spain, November 2012.

Yuji Mizuno, Masahiro Kawasaki, Keiichi Kitajo, Individual evaluation of interhemispheric neural synchrony mediating perceptual bias in apparent motion perception - A TMS-EEG study and applications in rehabilitation -. International Conference of NeuroRehabilitation (ICNR) 2012, Toledo, Spain, November, 2012.

Masahiro Kawasaki, Yuji Mizuno, Keiichi Kitajo, Directional flow of TMS-induced phase perturbation across low frequency neural synchrony networks in the resting state. The 42nd Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, USA, October, 2012.

Yuji Mizuno, Masahiro Kawasaki, Keiichi Kitajo, Individual differences in inter-hemispheric neural synchrony and apparent motion perception in humans. The 42nd Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, USA, October, 2012.

Hirromichi Suetani, Keiichi Kitajo, Network consistency of coupled neurons: A numerical simulation study. The 35th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Nagoya, Japan, September, 2012.

Masahiro Kawasaki, Keiichi Kitajo, Dynamic coordination of human EEG oscillations for working memory manipulation revealed by single-shot TMS. 8th FENS Forum of Neuroscience, Barcelona, Spain, July 2012.

Keiichi Kitajo, Tadashi Kitahara, Yumi Nakagawa, Masahiro Kawasaki, Frequency-specific directed information flow in the human brain – A TMS-EEG manipulative approach -. 8th FENS Forum of Neuroscience, Barcelona, Spain, July 2012.

Keiichi Kitajo, Manipulation and control of neural synchrony by TMS. 6th Motor Control Workshop (MC2012), Okazaki, Japan, 2012. (invited)

Keiichi Kitajo, Tadashi Kitahara, Yumi Nakagawa, State-dependent directed information flow across synchrony networks in the human brain. The 18th Annual Meeting of Human Brain Mapping, Beijing, China, June, 2012.

Keiichi Kitajo, Yumi Nakagawa, Yutaka Uno, Yoko Yamaguchi, Phase control of human brain activity by single-shot TMS. The 41st Annual Meeting of Society for Neuroscience, Washington DC, USA, November, 2011.

Keiichi Kitajo, Yumi Nakagawa, Yutaka Uno, Ryohei Miyota, Masanori Shimono, Kentaro Yamanaka, Yoko Yamaguchi, State-dependency in large scale propagation of phase reset of ongoing activity. The 34th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Yokohama, Japan, September, 2011.

Keiichi Kitajo, Yumi Nakagawa, Yutaka Uno, Ryohei Miyota, Masanori Shimono, Kentaro Yamanaka, Yoko Yamaguchi, A manipulative approach to neural dynamics by combined TMS-EEG. The 3rd International Conference on Cognitive Neurodynamics, Niseko, Japan, June, 2011.

Keiichi Kitajo, Stochastic resonance and noise-enhanced phenomena in the human brain. SIAM Conference on Applications of Dynamical Systems 2011, Snowbird, USA, May, 2011. (invited)

Keiichi Kitajo, Yumi Nakagawa, Yutaka Uno, Ryohei Miyota, Masanori Shimono, Kentaro Yamanaka, Yoko Yamaguchi, State-dependent synchrony networks in humans revealed by TMS-EEG recordings. The 40th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA, November, 2010.



Keiichi Kitajo, Manipulative approaches to neural synchrony and perception in humans. Neuro2010, Kobe, Japan, September, 2010. (invited)

Keiichi Kitajo, Phase synchronization and stochastic resonance in the human brain. Winter School on Neural Computation, Phoenix Park, Pyeongchang, Korea, January, 2010. (invited)

Keiichi Kitajo, Ryohei Miyota, Masanori Shimono, Kentaro Yamanaka, Yoko Yamaguchi, Frequency-specific and state-dependent cortical network connectivity revealed by TMS-EEG recordings in humans. The 39th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Chicago, USA, October, 2009.

Keiichi Kitajo, Ryohei Miyota, Masanori Shimono, Kentaro Yamanaka, Yoko Yamaguchi, State-dependent cortical synchronization networks revealed by TMS-EEG recordings. The 2nd International Conference on Cognitive Neurodynamics, Hangzhou, China, November, 2009.(invited)

北城圭一: ヒトの脳の情報流の操作的解明. 第三回神経ダイナミクス研究会, 山口, 2013,3. (invited)

中川佑美,花川隆,水野佑治,北城圭一:連続経頭蓋磁気刺激によるヒト脳活動の周波数特異的な引き込み.脳と心のメカニズム第13回冬のワークショップ,北海道,2013,1.

水野佑治,川崎真弘,北城圭一:仮現運動知覚課題を用いた左右半球間の情報統合と位相同期の個人差の検討.脳と心のメカニズム第13回冬のワークショップ,北海道,2013,1.

Masahiro Kawasaki, Yuji Mizuno, Keiichi Kitajo, Resting-state brain oscillatory networks revealed by TMS-induced EEG phase perturbation. 第27回生体生理工学シンポジウム, 札幌, 2012, 9.

水野佑治, 川崎真弘, 北城圭一: 仮現運動知覚と脳の左右半球コネクティビティとの関連性-TMS-EEGによる個人差の検討-. 2012年度包括型脳科学研究推進支援ネットワーク, 夏のワークショップ, 仙台, 2012, 7.

川崎真弘, 北城圭一: TMSによるワーキングメモリ操作時の前頭-感覚野の位相同期の変化. 日本認知心理学会第10回大会, 岡山, 2012, 6.

北城圭一: 脳の振動同期ダイナミクス解析とその応用可能性. 第三回神経ダイナミクス研究会, 函館, 2012, 3. (invited)



北城圭一：ヒトの脳での同期ダイナミクスとノイズ誘起現象. 研究集会「非線形現象の解析・モデル化・制御」, 鹿児島, 2012, 3. (invited)

宇野裕, 中川佑美, 山口陽子, 北城圭一: クラスタ統計量を用いた Phase Locking Value の条件間差のノンパラメトリック検定. 脳と心のメカニズム, 包括脳科学研究推進支援ネットワーク, 夏のワークショップ, 神戸, 2011, 8.

北城圭一: ヒトの脳での確率共振とノイズ誘起現象. 京都力学系学際セミナー, 京都, 2011, 7.(invited)

北城圭一: 脳の因果性の操作的解明 - TMS-EEG アプローチの観点から-. ニューロ・リハ・ロボ+Brain-IS 合同研究会, 北九州, 2011, 6. (invited)

北城圭一: ヒトの知覚情報処理の操作的検証. 第9回認知科学セミナー, 横浜, 2011,5. (invited)

北城圭一: 経頭蓋磁気刺激による神経因果的アプローチ. 第二回神経ダイナミクス研究会, 福岡, 2011,1. (invited)

北城圭一, 中川佑美, 山口陽子: Phase control of human brain activity. ヒトの脳活動の位相制御. 脳と心のメカニズム 第 11 回 冬のワークショップ, ルスツ, 2011, 1.

北城圭一: 知覚と脳の振動同期ダイナミクス, 「ライフサイエンス」講義, 芝浦工業大学システム工学部, さいたま, 2010, 10. (invited)

北城圭一: ヒトの神経活動の振動同期と知覚の因果関係の操作的解明. 第22回埼玉大学脳科学セミナー, さいたま, 2010, 10. (invited)

北城圭一: ヒトの脳のリズム回路の多層構造の操作的解明. 包括型脳科学研究推進支援ネットワーク・夏のワークショップ, 札幌, 2010, 7..

北城圭一: ヒトの神経活動の振動同期と知覚の操作的解明. 芝浦工大 SIT 総合研究所・脳科学・ライフテクノロジー寄付研究センターキックオフシンポジウム, 東京, 2010, 7. (invited)

北城圭一: ヒトにおける神経ダイナミクスと知覚のリアルタイムコントロール - TMS-EEG アプローチ -. 第一回神経ダイナミクス研究会, 北九州, 2010, 2. (invited)

北城圭一: 経頭蓋磁気刺激と脳波測定による脳の振動同期ダイナミクスとその機能の操作的解明. 近畿大学理工学部物理学コースセミナー, 東大阪, 2010, 1. (invited)

北城圭一: 脳の振動、同期、ノイズと知覚、意識との関連. 近畿大学理工学部物理学コースセミナー, 東大阪市, 2010.1.(invited)

