

# 研究報告書

## 「多チャンネル ECoG による言語機能関連 BMI の開発」

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: 鎌田 恭輔

### 1. 研究のねらい

硬膜下電極により計測できる脳表電位(ECoG)は、脳波、脳磁図(MEG)、機能 MRI(fMRI)に比して、高い信号強度と空間-時間分解能を有することが知られている。このため硬膜下電極による ECoG 信号を解読して brain-machine interface (BMI)操作に応用する研究に注目が集まっている。しかし、ヒト頭蓋内に長期間多くの電極を留置することは、被験者への負担・侵襲が大きいため、てんかん外科専門医などの限られた医師のみが診断目的で行うことができる。また感染のリスクもあるため倫理的観点からみても長期間の留置は現実的ではない。これに反して、より広い領域から高い信号・雑音比の脳情報を検出することも decoding 精度が高めると期待される。このため、電極留置前に BMI 遂行目的に合わせた脳部位を非侵襲的方法で同定し、必要領域近傍部に電極を留意することでより効率的な ECoG decoding と BMI との融合が可能になるものと期待できる。

この目的のためには、まず1, 硬膜下電極留置により、運動、言語機能マッピング(皮質電気刺激; ECS)、運動、言語、記憶関連課題により誘発される認知 ECoG 計測を行う。2, 同様の課題を用いて fMRI による非侵襲的脳機能局在を行い、結果は皮質電気刺激マッピングと比較検討を行う。3, ECoG は脳の電気活動を高い信号・雑音比と広い周波数帯域でとらえるため、高周波数帯域の分析( $\gamma$ 帯域の増加、 $\beta$ 帯域の減少)などを脳活動全体とそのネットワーク解析を行う。これには従来の加算波形だけではなく、時間-周波数解析を用いて部位別基礎周波数、位相の違いも検討する。4, 脳表の前頭-側頭葉全体を広く電極で覆うため脳表全体の電氣的活動変化を画像化することができる。また、その結果を脳機能画像法、脳表電気刺激により比較検討して、適切な高次認知機能誘発課題を作成していく。4, 広範な領域に留置している硬膜下電極の ECoG を用いてカーソルのコントロールから始め、P300 Speller を含む音声出力、文字提示などのコミュニケーション関連 BMI と融合を行う。5, BMI のコントロールに必要な電極数、位置、信号パターンを決定していく。6, ECoG による BMI コントロールに必要な条件をもとに、非侵襲的脳機能画像の結果との整合性を検討する。この結果 BMI に重要な脳領域の検出に適した課題、データ処理方法の改良を行う。

### 2. 研究成果

#### (1) 概要

48 例の難治性てんかん症例に 60-120 チャンネルの電極を埋めこみ ECoG 計測を行った。課題は異なる hand pose 運動課題、認知課題は単語、図形(弁別)、顔(認知)視覚認知、さらに“物語を聴く”-“Robik cube を解く”-“物語を読む” -“数を数える”課題を 15 秒間つづ繰り返しをリアルタイム脳機能マッピングに用いた。さらに提示図形の有無の判断する記銘課題を最後に行った。ECoG 計測は NeuroMaster(256ch: 日本光電)と gAMP(64ch., g-Tec)を購入して 1000Hz のサンプリング周波数以上のデータ取得を可能とした。さらに1コンピュータで刺激

提示、データ保存、リアルタイムデータ処理が可能なシステムを構築した。(1) 言語課題 fMRI と ECS との結果を比較して fMRI 信頼性について検討を行った。(2) ECoG は高周波律動 (60-120Hz; HGA) が統計学的に有意な領域、潜時を解析した。判別関数は Linear Discrimination Analysis (LDA)、Support Vector Machine (SVM)を用いた。(3) SPM8を用いて個人 MRI 脳を標準化し、その変換関数を用いて個人頭部 CT(電極)に同様の座標変換を行った(Normalization)。Normalization の結果から判別への重み付けを行うことで判別精度の向上を検討した。この Normalization 法で ECoG と文字読み fMRI を標準脳上に重畳して、fMRI 活動と HGA ダイナミクスとの関係を調べた。(4) 記憶課題を含めた高次脳機能関連 HGA ダイナミクスを可視化した。[結果] (1)文字読み fMRI はすべて前頭葉優位に活動を認めた。ECS による前頭葉 fMRI の比較では、fMRI の感度 86%、特異度 60%程度であった。(2) 一次運動野周辺電極を用いて LDA による hand pose の判別では、92%の精度であった。側頭葉底部の3電極の HGA の増加に着目して視覚反応判別を行ったところ“仮名” 88%、“顔” 82%、“アラビア語” 57%であった。精度向上のため、normalization 結果から8つの特徴量を設定したところ仮名・“顔”・“アラビア語 (chance rate 33.3%)では 80%以上の正答率となった。Normalization による重み付けは decoding 精度の向上に寄与するものと考えられた。(3) HGA-normalization と同様の課題による fMRI の比較検討では、前頭葉と側頭葉言語野の HGA-fMRI ダイナミクスを比較した。文字提示後上側頭回が活動した後 400-600msec に Inferior frontal gyrus(IFG)に HGA が現れるのが特徴的であった。しかし、図形名称課題では IFG にはほとんど活動を認めなかった。それぞれ特徴的な経時的、空間的 HGA 変化を認めた。特に fMRI 活動を強く認めた前頭葉は HGA が、側頭葉に比して刺激提示後 1500msec まで長く出現していた。(4) 記憶課題に関連した HGA は左右に分離して検出された症例は10例あった。HGA のある側の海馬を切除した4例中3例で記憶力障害が出現した。一方、HGA のない側の手術した6例ではすべて記憶力障害は現れなかった。記憶課題により誘発された側頭葉内側部 HGA は記憶機能予後を強く予測する指標となる可能性がある。

## (2) 詳細

### 研究内容1: ECoG による高次脳機能マッピング

頭蓋内脳表電極留置を用いて、単純・複雑な視覚刺激の認知課題により誘発される皮質電位(認知 ECoG)計測を試みた。認知 ECoG の刺激別による ECoG 反応パターンの違いを解読し、言語機能関連 BMI 開発に応用を目指す。視覚刺激はモノクロのストライプ、単語、図形(弁別・記憶課題)、顔(認知)を用いた。SPM8を用いて個人 MRI 脳を標準化し、その変換関数を用いて個人頭部 CT(電極)に同様の座標変換を行った。この ECoG 標準化により高密度電極分布表示し認知課題別の HGA のダイナミクスプレートを作成した。また、視覚・聴覚刺激、トリガータイミング、ECoG 計測、特徴量抽出、クラス分けをリアルタイム処理を行う closed loop の神経機能解読装置を作成した。自動判別関数は LDA, SVM を用いた。

結果:輝度を揃えた異なる視覚刺激では、側頭葉底部の電極で最も異なる反応を認めた。ストライプでは後頭極付近のみ、顔認知では側頭葉底部を広く、かつ外側にまで HGA が広がる。文字読みでは後頭極-側頭葉内側部への HGA の広がりを認めた。左右に電極留置した患者では顔認知では右底部、文字認知では左底部が有意な HGA を認めた(図 1)。標準脳では文字提示後上側頭回に 400-600msec に HGA が現れ、600msec 付近で Inferior frontal

gyrus(IFG)に活動が移るのが典型的であった(図2)。しかし、図形名称課題ではIFGにほとん

図1

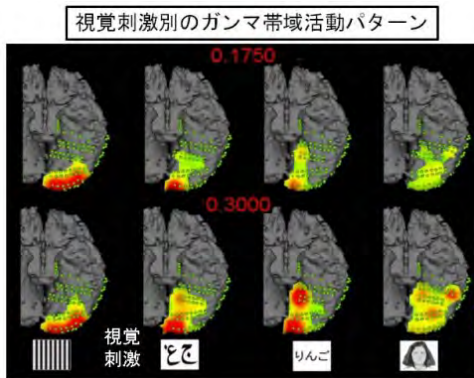
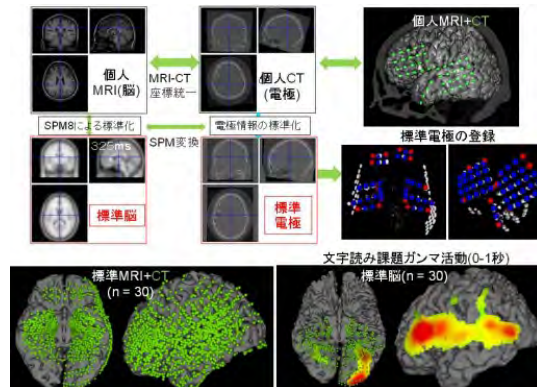


図2



ど活動は認めなかった。それぞれ特徴的な

経時的、空間的 HGA 変化を認めた。側頭葉底部の電極を用いた視覚課題クラス分けは、側頭葉底部の3電極の HGA の増加に着目して視覚反応判別を行ったところ“仮名” 88%、“顔” 82%，“アラビア語” 57%であった。精度向上のため、normalization 結果から8つの特徴量を設定したところ“仮名” 95%，“顔” 88%，“アラビア語” 88%と向上した。

また、Primary motor cortex 上の電極を用いて3種類の hand pose クラス分けにおいても90%以上の正答率であった。解析時間は1-2秒を要した。

### 研究テーマ2: 標準化 ECoG-HA と fMRI-BOLD との比較

次に脳機能研究では最もポピュラーな手法である fMRI と ECoG による電気生理現象を比較した。標準脳において言語課題 fMRI の有意な Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) の上昇のある ECoG 電極を選択して、HGA と BOLD を比較した。両者間には正の相関 ( $R=0.57$ ) を認め、前頭葉と側頭葉 ECoG 電極間では HGA のピーク値は違いなかった。しかし、前頭葉では HGA が側頭葉(600ms 以内)に比して 1000-1500ms と有意に長く時間現れていた(図3)。

文字読み課題下の前頭葉-側頭葉  
ガンマ帯域成分(HGA)ダイナミクスの違い

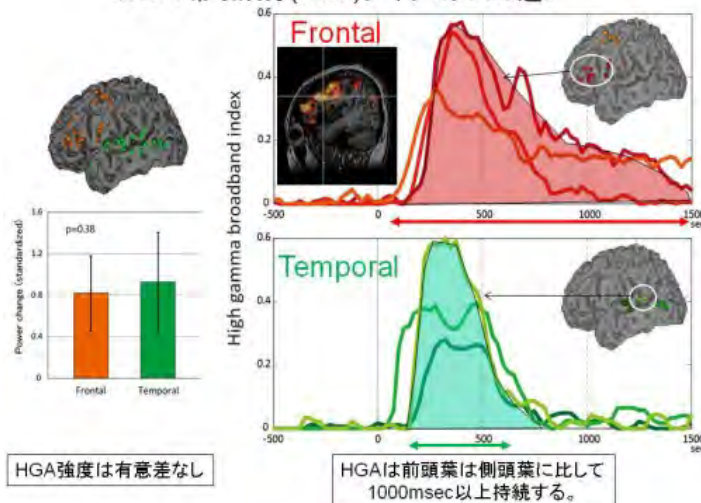


図3

この違いはfMRI解析上で前頭葉活動が側頭葉に比して活動が強い、優位性を示唆する所見であった。fMRIによるBOLD信号の脳機能解析への応用は、実際の電気的活動のダイナミクスを考慮することが重要かつ、さらに正確な脳信号解読につながると期待できる。

### 研究テーマ3: 記憶課題 ECoG の画像化と検証

ECoG は内側側頭葉活動を検出できる唯一の方法である。記憶課題負荷下で内側側頭葉部:海馬、海馬傍回近傍部に潜時 600ms 付近に HGA を認めた。この HGA の出現している海馬側を手術した患者は4例全例で記憶力障害が出現した。一方、HGA の出現していない側の手術例 5 例では記憶力障害は現れなかった。海馬 HGA は記憶機能と強く関連している可能性があった。さらに記憶課題において提示図であると被験者が判断したときに、特異的に HGA が上昇していた(図 4)。一方、聴覚 P300 を行ったが HGA は出現せず、海馬 HGA は注意というよりも、記憶力と強く関連していることが示唆された。P300 の起源は海馬にあるとの報告があるが、我々の検討では記憶課題でのみ海馬に HGA を認めた。HGA 以外の周波数帯域の検討を今後行う予定である。また、判断に関連して HGA が海馬で増加することで、被験者の認知状態を解読することができる可能性がある。

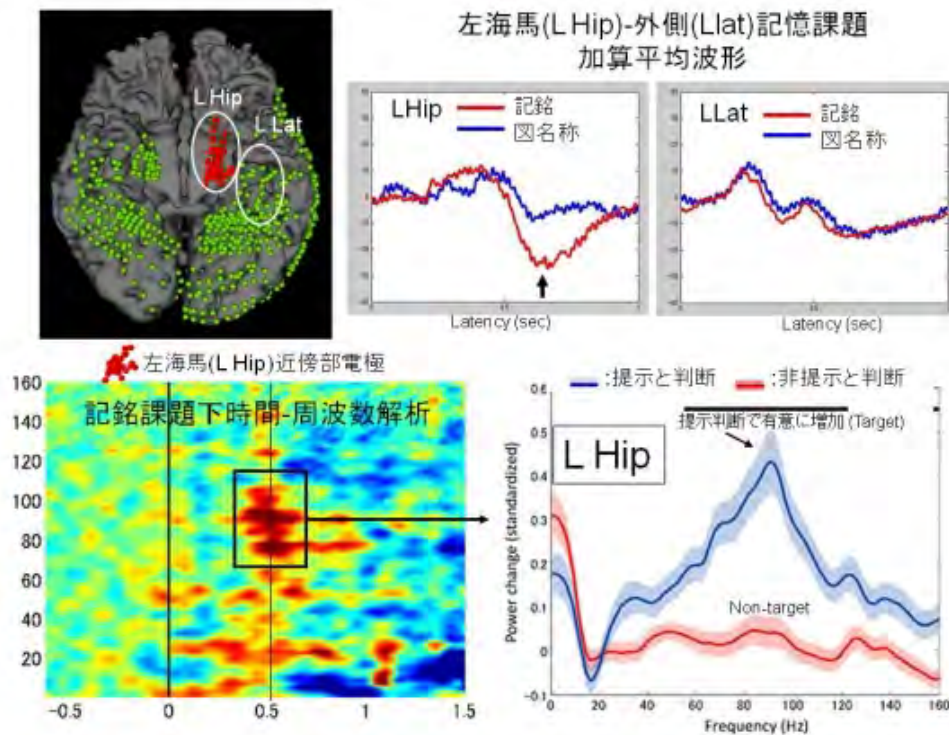


図4

### 3. 今後の展開

HGA は脳機能ダイナミクスを解明する上で極めて有用な情報を提供することが証明できた。コンピュータ、ソフトウェア等の進歩に伴う計測・解析技術を応用することで HGA に着目した Real-time brain mapping ソフトウェアを臨床応用につなげていく(図6)。

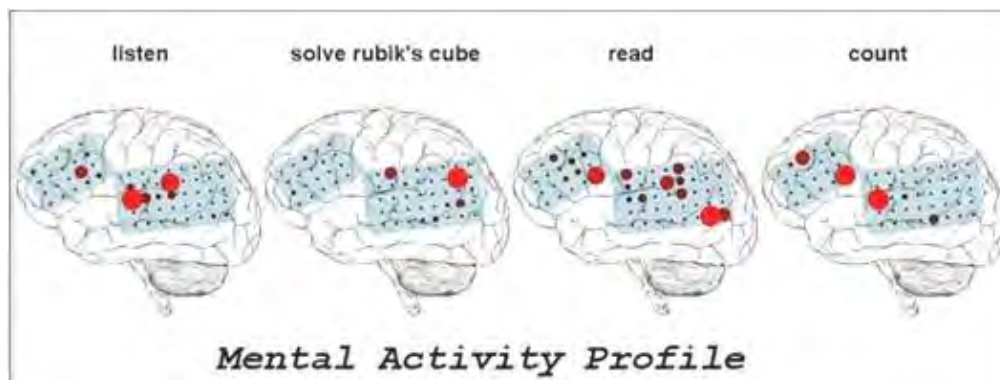


図6

本研究を介して、外部との研究交流が確立してきた。

g-Tech 社(オーストリア)とリアルタイムマッピング、decoding 可能なシステム、装置の共同開発中を開始した。また、AJS(日本)と脳表の脳機能、脳血流画像解析ソフトの共同開発中である。

### 4. 自己評価

本研究では多チャンネル ECoG による言語機能関連 BMI の開発を目指してきた。まず ECS により fMRI は感度はいまだ正常脳機能を正確に反映するには至っていないことを証明できた。次に様々な視覚刺激を提示した ECoG を時間-周波数解析による患者毎の HGA ダイナミクスを画像化した。さらに空間分解能の向上が倫理上困難であった ECoG 電極位置を標準化することで高密度の ECoG テンプレートの作成ができた。このテンプレートを用いることで脳機能解読精度が向上した。さらに fMRI-HGA の標準化により、文字認知課題における HGA ダイナミクスと fMRI 信号の広がりについて解明した。また、脳深部である内側側頭葉が関連している記憶関連機能の検出に成功した。今まで海馬、海馬傍回の記憶関連機能に関する報告はなく、この記憶関連機能に関する潜時、周波数、ダイポール、電流方向などの詳細な検討が神経科学上も極めて貴重である。さらに、HGA に着目したリアルタイムマッピングシステムによりさらに脳機能ダイナミクスを詳細に捉えることが可能となる。高速の判別関数、脳機能テンプレートを用いることで、リアルタイム脳機能解読に結びつく可能性が期待できる。

その一方で、側頭葉底部を中心とした視覚課題には、各文字、図形などを具体的に解読するまでには至らなかった。側頭葉のみならず後頭葉の信号検出も必要も考慮されるが、その倫理的観点から現段階では不可能である。この限界を超えるためには、現在脳波を基本として用いられてい P300 speller システムと ECoG を融合することが、臨床応用への早く結びつくものと考えた。

## 5. 研究総括の見解

課題目標は概ね達成された。ECoG 電極による表面電位について膨大なデータを用い、精度の検証、侵襲型 BMI の開発に大きな寄与をなしたと考えられ、高く評価したい。

硬膜下電極により計測する脳表電位(ECoG)は、脳波、脳磁図、fMRI に比して、高い信号強度と空間-時間分解能を有し、BMI 操作に有利であるが、ヒト頭蓋内に長期間多くの電極を留置することは、被験者への負担・侵襲が大きく、感染のリスクもある。一方で、広い領域から高い信号・雑音比の脳情報を検出することにより解読精度が高まることが期待される。本研究では、脳外科医である当該研究者が、治療の目的で、手術部位の同定のために ECoG 電極を用いた際に得られたデータを活用し、これまで通常使われているfMRIと比較し、その妥当性を検討した。

高い信号・雑音比を得るために、高周波数帯域の分析( $\gamma$ 帯域の増加、 $\beta$ 帯域の減少)により、脳活動全体とそのネットワーク解析を行い、BMIのコントロールに必要な電極数、位置、信号パターンを決定し、ECoGによるBMIコントロールに必要な条件をもとに、非侵襲的脳機能画像の結果との整合性を検討した。個体差を克服するために、SPM8を用いて個人MRI脳を標準化し、その変換関数を用いて個人頭部CT(電極)に同様の座標変換を行い、判別への重み付けを行い、判別精度を向上させた。これらの結果により、ECoGの有用性が示された。特に標準化による重みづけはデコーダ性能の向上に寄与することが示された。硬膜下電極と比較すると、他の侵襲型電極は脳内に電極を刺入するため、リスクが大きい。硬膜下電極を用いるECoGが、これらの方法に匹敵する精度を持つことが示されたことにより、BMIに侵襲的手法を用いる必要がある場合、硬膜下電極が強い選択肢となる。

以上、本研究は硬膜下電極を用いる脳表電位について、新しい技術を開発しながら、系統的な検証を行い、BMIに活用するための重要なデータを提供した点に大きな意義がある。

## 6. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表 \*: Corresponding author

1: Kunii N, Kamada K\*, Ota T, Kawai K, Saito N. Characteristic profiles of high gamma activity and blood oxygenation level-dependent responses in various language areas. *Neuroimage*. 2013 Jan 15;65:242-9.

2: Kunii N, Kamada K\*, Ota T, Greenblatt RE, Kawai K, Saito N. The dynamics of language-related high-gamma activity assessed on a spatially-normalized brain. *Clin Neurophysiol*. 2013 Jan;124(1):91-100.

3: Kunii N, Kamada K\*, Ota T, Kawai K, Saito N. A detailed analysis of functional magnetic resonance imaging in the frontal language area: a comparative study with extraoperative electrocortical stimulation. *Neurosurgery*. 2011 Sep;69(3):590-6; discussion 596-7.

4: Kin T, Shin M, Oyama H, Kamada K, Kunimatsu A, Momose T, Saito N. Impact of multiorgan fusion imaging and interactive 3-dimensional visualization for intraventricular neuroendoscopic surgery. *Neurosurgery*. 2011 Sep;69(1 Suppl Operative) 40-8.

5: Koga T, Shin M, Maruyama K, Kamada K, Ota T, Itoh D, Kunii N, Ino K, Aoki S, Masutani Y, Igaki H, Onoe T, Saito N. Integration of corticospinal tractography reduces motor complications after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.



2012 May 1;83(1):129-33.

(2)特許出願

研究期間累積件数:1件

1.発明者: 鎌田 恭輔  
発明の名称: 電極付きフェンスポスト  
出願人: 旭川医科大学  
出願日: 2012/5/9  
出願番号: 2012-107219

(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)