

研究報告書

「非侵襲脳刺激による脳領域間の情報伝達効率の制御」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 25 年 10 月～平成 29 年 3 月

研究者: 森島陽介

1. 研究のねらい

適応的行動とは環境や他者とうまくやっていく能力である。この為、臨機応変に必要な認知プロセスを用いて適切な情報処理を行う必要がある。しかしながらどのように脳の中の情報処理が行われるのであろうか？脳内で情報処理を行うためには脳の領域間で情報の明け渡しを行う必要があり、このやり取りは一方通行ではなく、相互にやり取りをおこなうと考えられている。これまでの研究では複数の脳領域や神経細胞の相関のある活動変化を機能的結合と呼び、この機能的結合の上昇はその瞬間における認知プロセスを反映していると考えられてきた。機能的結合は認知課題遂行中の課題の成績とも相関があることが知られているが、これらの研究では相関関係を超えた因果律として証明はされていなかった。そこで申請者は脳波計測中に経頭蓋磁気刺激を与えることで刺激を与えた脳領域から他の領域へ影響を因果律のある形で証明した。しかしながら、このような研究アプローチでは neural correlates を捕らえるばかりで、どのような脳活動が適応的行動に本当に必要かを明らかにすることができない。

本研究課題では構成論的アプローチの考え方を認知神経科学の分野に導入し、特定の脳活動を創出したときの神経ネットワークの活動、ならびに行動を測定することで必須構成要素を同定するアプローチを取る。これにより、これまでの neural correlates を集める研究から必須構成要素を明らかにする研究へのパラダイムシフトを起こすための方法論の確立を目指す。具体的には経頭蓋電流刺激(transcranial electric current stimulation)装置を用いて、非侵襲的に特定の周波数のサイン波を与える事で、複数の脳領域に同期的な神経活動を創出し、その時の脳領域間の情報伝達効率の変化を測定する。これにより、機能的結合の調整に必須となる構成要素を明らかにする。また、並行して適応的行動に必要となる脳のネットワークの解析並びに新たな解析法の技術開発を行う。これらの新しい方法論を組み合わせることにより、認知課題遂行中に機能的結合を操作したときの行動変化を調べ、適応的行動必須となる構成要素を明らかにする。

2. 研究成果

(1) 概要

脳は非常に複雑なネットワークを形成し、そのネットワークで情報処理を行っている。脳はこれまでに蓄積してきた情報や、その時に外部から受け取る情報をその時々状況に応じて、取捨選択して、適応的な行動をつかさどっている。この情報処理のためには脳の領域間で効率の良い情報のやり取りを行う必要があると考えられているが、脳のネットワークの結合性を操作することで、脳のネットワークの機能的な変化が我々の行動を制御していることを証明した研究はいまだになかった。

本研究ではヒトの脳のネットワークを非侵襲的に操作するために、脳の神経振動(neural

oscillations)に着目することにした。脳の神経振動は1930年代にドイツのBergerによって初めて観察された。その後1990年代以降は神経振動が脳の領域間の情報伝達の基盤として働いているのではないかと考えられている。一方近年経頭蓋電流刺激といわれる、頭皮に電極を張り非侵襲的に脳活動を操作する手法がヒトでも用いられてきた。本研究ではこの経頭蓋電流刺激を用いて、同期的な脳活動を創出し、これに伴う脳領域間の情報伝達効率を測定し、脳領域間の機能的結合を制御する手法の新たに確立した。具体的には tACS(経頭蓋交流電流刺激)によって特定の周波数、位相差を持った同期的脳活動を導入し、その時の脳領域間の機能的結合を TMS-EEG 法によって測定した。

また、一方で脳のどのネットワークを操作すると行動に影響が出るかを調べるためには、健常や精神疾患の患者における脳のネットワーク変化をこれまで以上に明らかにする必要がある。このために、機能的 MRI のデータに構造方程式ベースの脳のネットワーク解析手法である Dynamic causal modelling を用いて脳のネットワークのどのような流れが行動・疾患と関連が起こるのかを明らかにした。

(2) 詳細

研究テーマA 「経頭蓋交流波刺激、経頭蓋磁気刺激、脳波の同時記録法(tACS-TMS-EEG 法)の確立」

本研究課題の中核的な手法となる tACS-TMS-EEG 法は、tACS 自身が比較的新しい手法であるために、実験系を新たに立ち上げる必要があった。tACS-TMS-EEG 法は tACS による神経振動を導入した結果を検証するために経頭蓋磁気刺激(TMS)によりプローブ刺激を与えて、その活動を脳波(EEG)によって検証する手法である(図1)。



図1 tACS-TMS-EEG 法概略

この手法を確立するうえで難点は大きく2つあり、1つ目は tACS によって引き起こされる脳波へのアーチファクトである。このアーチファクトは周期的でかつ非常に大きい振幅を持っているが、これは脳波を MRI 装置中で記録する際のアーチファクトの性質に非常に似ている。この点に着目して、これまで開発された MRI 装置中での脳波へのアーチファクトを除去するアルゴリズムを実装して我々のデータセットで試した。Niagy らの2005年の手法が我々の実験には適していることを見出し、tACS による脳波アーチファクト除去アルゴリズムを開発した(図1)。

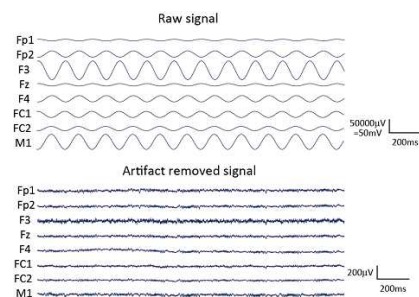


図2 tACSによるアーチファクト除去例(上)アーチファクト除去前では振幅50mVを超えるものもある(下)アーチファクト除去後は通常の脳波の振幅の活動(50µV程度)が観察される

2つ目の問題点は脳波を記録する際に脳波記録電極に干渉することなく電気刺激電極を配置する必要があり、これを実現するために蓄積した実験ノウハウをプロトコール論文として発表した(Fehér and Morishima, 2016)。以上により、本研究課題

の基盤技術となる tACS-TMS-EEG 法を確立することができた。

研究テーマ B 「tACS-TMS-EEG 法を用いた脳のネットワーク操作の手法の確立」

本研究で確立した tACS-TMS-EEG 法を用いて、神経振動導入した際の脳のネットワーク変化を調べた。ここでは大きく分けて 2 つの実験を行った。1 つ目の実験では、tACS による脳活動調節のメカニズム自身が不明な点が多く、前頭前野にどのように調節しているかによって脳の興奮性がどのように変化するかを調べた。前頭前野で多いといわれるシータ帯である 6Hz の交流波電気刺激を前頭前野に与えて、電流の各位相 (90 度、180 度、270 度、360 度) のタイミングで磁気刺激を与えて、脳のネットワークの状態を測定した。すると、これまで考えられてきたメカニズムと異なり、tACS の電流と脳の興奮性の位相は同一ではなく、約 45 度ほどずれてくることが分かってきた (図 3)。また、コントロール条件として頭頂皮質に tACS を与えて、前頭前野に磁気刺激を与えた実験を行った。この実験では磁気刺激の部位に tACS を与えていないので、磁気刺激のタイミング依存的なネットワーク変化は起こらないはずである。この予想通り、頭頂皮質刺激実験では、位相依存的な変化が見られなかった。これにより tACS によるネットワーク変化は、データプロセスの過程で生じたアーチファクトではなくて、実際の脳のネットワーク変化によるものであると結論付けられる。現在はこれらの結果をまとめて論文投稿中である。

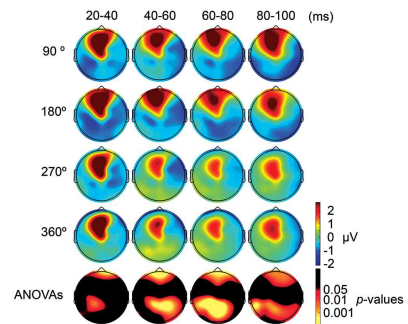


図 3 前頭前野 tACS 中の位相依存的な脳のネットワークの変化 (1-4 段目) 6Hz 交流波刺激中の各位相のタイミングに磁気刺激を与えた時の脳波電位の変化 (5 段目) 位相依存的な変化のある部位 (ANOVA, $p < 0.05$)

研究テーマ C 「脳のネットワーク解析による適応的行動のメカニズム解析」

テーマ A,B では脳のネットワークを操作することに主眼を置いているが、特定の行動もしくは疾患の状態を変化・改善するにあたり、どのネットワークを操作したらよいのかという知見はまだ十分とは言えない。そこで、様々な行動における脳のネットワーク変化を調べた。ここでは特に dynamic causal modelling (DCM) と呼ばれる、脳の機能的 MRI のデータに対して、構造方程式モデルを仮定して、脳の領域間の方向性を持った因果律を数学的に推定する手法を用いた。

一つ目の実験では我々が他者に対して利他的な行動をとるときに、以前に助けられた場合 (互惠性) と相手の痛みにも共感する場合 (共感性) の 2 種類の操作を行い、その人の利他的行動がどちらの動機に基づいて行われたかを、DCM によって得られた脳領域間の結合定数に機械学習を適応することで約 78% の予測率で予測を行う事が出来た (Hein, Morishima et al., Science, 2016)。これらは、脳のネットワークの変化が利他的行動と言う非常に複雑な行動に寄与している事を示す知見となった。

別の実験では恐怖症の患者に薬剤投与中の脳活動を機能的 MRI で取得し、DCM 解析を用いることで、コルチゾール治療は視床-扁桃体のネットワークの活動を抑制することを明らか

にした(Nakatani et al., Neuropsychopharmacology, 2016)。その他、不利益をこうむっても不正があった時に正直に告白する人と、不利益を被る場合は不正を告白しない人では前頭前野のネットワークの使い方が異なる事を明らかにした(Dogan, Morishima, et al., Scientific Reports, 2016)。

3. 今後の展開

本研究では脳の領域間の伝達に特に寄与していると考えられているシータ帯に着目したが、今後はシータ帯のみならず、他の帯域が脳領域間の情報伝達にどのような形で寄与しているかを明らかにしていきたい。そして、この手法を進めて、脳のネットワークの機能的な変化が我々の認知プロセスを制御している事を明らかにしていきたいと考えている。この手法がロバストな手法として確立できれば、将来的には脳のネットワークを改善することによる、精神神経疾患の新たな治療として展開できればと思う。

4. 評価

(1) 自己評価

(研究者)

本研究課題はヒトの脳のネットワークを制御する基盤技術の構築とヒトの認知プロセスの神経メカニズムの解析を目標に行った。計画書で設定した目標の多くは順調に達成し成果を上げることができた。ただ、新しい手法の確立と提案であるがゆえに、追加の検証実験・解析を行っており論文の発表と言う面では想定よりも時間がかかっているが、新しい分野を開拓するための生みの苦しみとして一步一步進めている。この手法が受け入れられれば、脳のネットワークの特性やその認知プロセスとの関わりを様々な形で調べることが出来るようになり、今後は順調に研究を進め・発展させていけると確信している。

研究費は実験系構築のための大型備品、実験を補佐するスタッフの雇用に充てた。このような研究実施体制・環境を構築することが出来たので、効率よく研究課題を遂行することが出来たと考えられる。

科学技術への貢献としては、ヒトで脳のネットワークを制御するという新しいアプローチを確立したことは、実験結果のみならず、コンセプトレベルでの非常に大きな影響があると考えられる。また、社会・経済への貢献としては将来的には脳のネットワークの改善による精神疾患の治療の可能性を拓く第一歩として貢献できたと考えられる。

(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)。

(研究総括)

経頭蓋電流刺激を用いて、同期的な脳活動を創出し、これに伴う脳領域間の情報伝達効率を測定し、脳領域間の機能的結合を制御する手法を確立した。また、機能的MRIのデータに構造方程式ベースの脳のネットワーク解析手法であるDynamic causal modellingを用いて脳のネットワークのどのような流れが行動・疾患と関連が起るのかを解明した。このようにヒトの脳のネットワークを非侵襲的に操作する技術を、1つ1つ積み上げていることを高く評価する。

この基盤技術により、将来の非侵襲での脳の解析、治療への期待は大きい。用いる技術において、他のさきがけ研究者との共通点が少なく、領域活動の効果が十分でなかったのではないかとと思われるが、今後も、他分野の研究者への説明や理解を求めていっていただきたい。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

- | |
|---|
| 1. Masahito Nakataki, Leila M. Soravia, Simon Schwab, Helge Horn, Thomas Dierks, Werner Strik, Roland Wiest, Markus Heinrichs, Dominique J.-F. de Quervain, Andrea Federspiel, Yosuke Morishima
“Glucocorticoid administration improves aberrant fear processing networks in spider phobia”
Neuropsychopharmacology, advanced online published |
| 2. Azade Dogan, Yosuke Morishima , Felix Heise, Carmen Tanner, Rajna Gibson, Alexander F. Wagner, Philippe N. Tobler “Prefrontal connections express individual differences in intrinsic resistance to trading off honesty values against economic benefits” Scientific Reports, Vol. 6, 33263 |
| 3. Grit Hein, Yosuke Morishima , Susanne Leiberg, Sunhae Sul, Ernst Fehr
“The brain’s functional network architecture reveals human motives” Science, Vol. 351, pp. 1074–1078, 2016 |
| 4. Kristoffer D Feher, Yosuke Morishima
“Concurrent electroencephalography recording during transcranial alternating current stimulation” Journal of Visualized Experiments, Issue 107, 2016 |
| 5. Simon Schwab, Thomas Koenig, Yosuke Morishima , Thomas Dierks, Andrea Federspiel, Kay Jann “Discovering frequency sensitive thalamic nuclei from EEG microstate informed resting state fMRI” Neuroimage, Vol. 118, pp. 368–375, 2015 |

(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)

著書

1. Yosuke Morishima “Prefrontal anatomical architecture and top-down behavioral control in human and non-human primates” Brain Evolution by Design, Springer, in press

2. 森島陽介「利他愛」日本語総説 生体の科学 2015年2月号

学会発表

1. Yosuke Morishima “Control of effective connectivity through transcranial alternating current stimulation” 第38回 日本神経科学学会大会 シンポジウム 2015年7月28日

2. Yosuke Morishima “Functional architecture of brain networks reveals (mal)adaptive processing of social information” 第39回 日本神経科学学会大会 シンポジウム 2016年7月22日

3.Kristoffer D. Fehér, Yosuke Morishima “Synchronized tACS entrained oscillatory activity modulates long-range neuronal transmission efficacy” 6th International Conference on Transcranial Brain Stimulation, 2016/9/22

4.森島陽介「経頭蓋電流刺激の基礎、経頭蓋交流刺激と脳波の同時記録による神経ネットワークの解析」第45回臨床神経生理学学会 エキスパートレクチャー 2015年11月6日