

- Soblosky JS, Matthews MA, Davidson JF, Tabor SL, Garey ME. (1996) Traumatic brain injury of the forelimb and hindlimb sensorimotor areas in the rats: physiological, histological and behavioral correlates. *Behav Brain Res* 79:79–92.
- Sourek K, Travnicek V. (1970) General and local hypothermia of the brain in the treatment of intractable epilepsy. *J Neurosurg* 33: 253–259.
- Stacey WC, Litt B. (2008) Technology insight: neuroengineering and epilepsy-designing devices for seizure control. *Nat Clin Pract Neurol* 4:190–201.
- Tanaka N, Fujii M, Imoto H, Uchiyama J, Nakano K, Nomura S, Fujisawa H, Kunitsugu I, Saito T, Suzuki M. (2008) Effective suppression of hippocampal seizures in rats by direct hippocampal cooling with a Peltier chip. *J Neurosurg* 108:791–797.
- Traynelis SF, Dingledine R. (1988) Potassium-induced spontaneous electrographic seizures in the rat hippocampal slice. *J Neurophysiol* 59:259–276.
- Vastola EF, Homan R, Rosen A. (1969) Inhibition of focal seizures by moderate hypothermia. A clinical and experimental study. *Arch Neurol* 20:430–439.
- Volgushev M, Vidyasagar TR, Chistiakova M, Eysel UT. (2000) Synaptic transmission in the neocortex during reversible cooling. *Neuroscience* 98:9–22.
- Yang X-F, Rothman SM. (2001) Focal cooling rapidly terminates experimental neocortical seizures. *Ann Neurol* 49:721–726.
- Yang X-F, Kennedy BR, Lomber SG, Schmidt RE, Rothman SM. (2006) Cooling produces minimal neuropathology in neocortex and hippocampus. *Neurobiol Dis* 23:637–643.

症例 ◆ Case Report

難治性複雑部分発作を呈した島回部 psammomatous meningioma の1手術例*

井本 浩哉**, 藤井 正美**, 丸田 雄一**, 貞廣 浩和**, 出口 誠**, 石原 秀行**, 野村 真宏**, 鈴木 倫保**

Insular Psammomatous Meningioma Presenting Intractable Complex Partial Seizures

Hirochika IMOTO **, Masami FUJII **, Yuichi MARUTA **, Hirokazu SADAHIRO **, Makoto IDEGUCHI **, Hideyuki ISHIHARA **, Sadahiro NOMURA **, and Michiyasu SUZUKI **

Key words :

insular cortex, psammomatous meningioma, complex partial seizure, intractable epilepsy

We describe a 30-year-old female with intractable symptomatic epilepsy caused by an insular calcified mass, which was histologically proved as psammomatous meningioma. Seizures were described as consciousness impairment, motionless stare and automatism. After total removal of the tumor with a neuronavigation system and motor evoked potential (MEP) monitoring, seizures completely disappeared without neurological deficit. We emphasize that insular meningioma presents complex partial seizures which mimic medial temporal lobe epilepsy and seizures are controlled by total resection of the tumor.

(Received : February 28, 2012, Accepted : June 19, 2012)

No Shinkei Geka 40(9): 799 - 804, 2012

I. はじめに

てんかん症例において、発作が島回部より起始する場合、多彩な臨床症状を呈するために症候のみでの焦点診断は困難なことが多い。特に複雑部分発作が発作症状の主体である場合には、側頭葉てんかんと鑑別に苦慮する場合がある¹⁾。今回われわれは、側頭葉てんかんと同様な複雑部分発作を呈した島回部に主座をおく髄膜腫 (deep Sylvian meningioma) の1例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

II. 症 例

〈患者〉 30歳 女性

主 訴 意識減損を伴う無目的な行動

既往歴・家族歴 特記すべきことなし

現病歴 27歳時、妊娠30週頃から意識減損にはじまり、無動凝視、自動症(口部自動症、無目的な行動・発言)を呈する複雑部分発作が出現するようになった。妊娠36週に前医に紹介となったが、本人の希望により抗てんかん薬の内服は行われなかった。男児を出産後も発作を認めていたが、授乳のために抗てんかん薬の内服は行われな

*(2012. 2. 28 受稿, 2012. 6. 19 受理)

**山口大学大学院医学系研究科脳神経外科, Department of Neurosurgery, Yamaguchi University School of Medicine

〔連絡先〕 井本浩哉=山口大学大学院医学系研究科脳神経外科 (〒755-8505 宇部市南小串 1-1-1)

Corresponding author : Hirochika IMOTO, M.D., Department of Neurosurgery, Yamaguchi University School of Medicine, 1-1-1 Minami-kogushi, Ube-city, Yamaguchi 755-8505, JAPAN

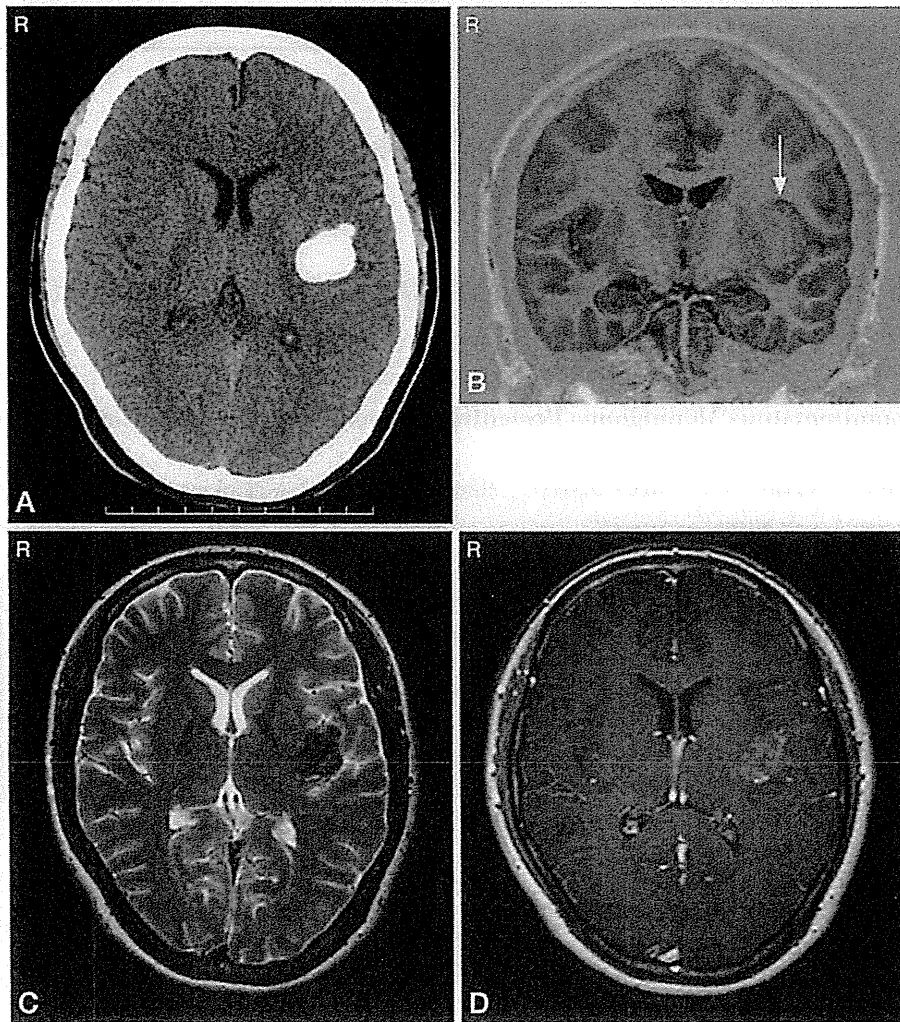


Fig. 1 Computed tomography (CT) and magnetic resonance image (MRI) on admission. A: CT, B: T1-weighted image, C: T2-weighted image, D: Gadolinium diethylene triamine pentaacetic acid (Gd-DTPA) enhanced T1-weighted image. CT shows a calcified mass in the deep sylvian fissure (A), and MRIs show the lesion slightly enhanced by Gd (D), however, there is no apparent edema around the lesion (C). The lesion (arrow) is close to the left hippocampus (B).

かった。しかし発作頻度が次第に増加したため、出産1年後より投薬加療が行われた。当初はゾニサミド、バルプロ酸で加療が開始され、発作が消失しないために各種抗てんかん薬が使用され、最終的には1日量としてカルバマゼピン400 mg、クロバザム10 mg、ラモトリジン100 mgの併用が行われたが、発作は残存した。前医初診時より画像上左島回部に石灰化病変を認めており、発作が難治に経過するためてんかん焦点との関与が

疑われ、同病変の精査および外科的治療目的で当科に紹介となった。

初診時所見 意識清明、神経学的に異常を認めなかった。発作型は前述のごとく、自動症、無動凝視、意識減損を主体とした複雑部分発作であった。入浴中や調理中にも発作があり、手指に切創を来すことがあった。発作の頻度は週に1~2回であり、1回の発作は約2分間持続し、発作後のもうろう状態は約5分程度であった。

検査所見 CTでは左島回部に石灰化腫瘤を認め、周囲の浮腫は認めなかった。MRIでもCTと同様の所見で、ほぼ全体が石灰化した腫瘍性病変を認め、内部は一部が不均一に淡く造影されるものの、全体的にはほぼ造影効果を認めなかった (Fig. 1)。病変部は島回のやや尾側に位置し、海馬と近接していた。海馬に萎縮や層構造異常などの明らかな異常は指摘できなかった。Tractographyを施行すると病変部は錐体路から離れており (Fig. 2)、またFDG-PET (^{18}F -fluorodeoxy glucose-positron emission tomography)では病変部のFDG集積は周囲と比較して極めて低く、また両側内側側頭葉のFDG集積低下は明らかではなかった (Fig. 3)。脳血管撮影を施行したが、腫瘍濃染像などの明らかな異常血管は認められなかった。また同時に施行したプロポフォール (7mg, 1mg/mL)を用いたワダテストでは、記憶、言語とも左側が優位半球であった。神経心理学的検査ではWechsler Adult Intelligence Scale, a revised form (WAIS-R)は言語性知能 (VIQ) 118, 動作性知能 (PIQ) 106, 全検査知能 (FSIQ) 114であった。記憶検査 (Wechsler Memory Scale, a revised form: WMS-R)は言語性記憶 121, 視覚性記憶 111, 一般記憶 121, 注意/集中力 105, 遅延再生 121であった。

発作間欠期頭皮上脳波では明らかでないかん性異常波を捉えることはできなかった。1週間の脳波ビデオ同時モニタリングでは、前述と同様に意識減損、無動凝視、自動症を呈する発作が認められたが、発作時脳波所見からは症状と同期したてんかん性異常放電の起始特定には至らなかった。

治療経過 発作型からは発作焦点として側頭葉が最も考えやすい所見であったが、①過去に、島回を発作焦点とする場合にも複雑部分発作を呈する報告があること、②本症例においても病変から海馬までの距離が近いこと、発作型も側頭葉てんかん類似の症状を呈していると考えて矛盾はないこと、③画像所見としてCT, MRIにて明らかに左島回に病変があること、④PETでの側頭葉集積低下が認められないことより、側頭葉よりも島回部の石灰化病変周囲にてんかん原性域が存在する可能性が高いと考え、左島回病変の摘出術を

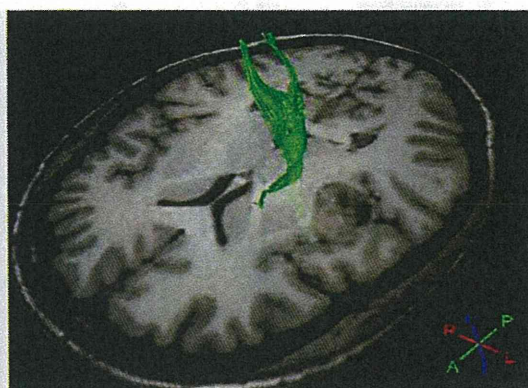


Fig. 2 Magnetic resonance image (MRI)-tractography: Pyramidal tract is displaced from the tumor.

施行した。

左前頭側頭開頭を行い、まずナビゲーション装置 (Medtronic Sofamor Danek 社製)を用いて病変部をマーキングした。また術中操作による運動麻痺を回避するため、電気刺激用の硬膜下電極 (12極グリッド, ユニークメディカル社製)を中心溝近傍に留置し、上肢 (母指球筋)筋電図導出の運動誘発電位 (motor evoked potential: MEP)モニタリングを行いながら手術を行った。病変の摘出が可能となるようにナビゲーションに従ってシルビウス裂を大きく開放し、島回を広く露出した。まず島回上で皮質脳波を記録すると、同病変およびその前頭側の島回にて棘波が観察された。病変と正常脳との境界は明瞭であり、癒着は認められなかったが、画像所見のごとく石灰化が主体の非常に固い病変であったため、適宜内減圧を行いながら摘出を行った。最終的に石灰化病変を全摘出し、さらに棘波がみられた島回部皮質を約1cmの範囲で摘出した。摘出後の皮質脳波では棘波の消失が確認された。

術後は発作を認めず、術中MEP所見に変化はなく、術後一過性に右上肢軽度脱力を来したものの軽快し、退院した。術後1年が経過し、内服を中止したが、てんかん発作は消失 (Engel分類 class I)、また明らかな神経脱落症状なく家事、仕事を行っている。高次脳機能に関してもWAIS-R (術前/術後)はVIQ 118/115, PIQ 106/110, FSIQ 114/114, WMS-R (術前/術後)は言語性記憶 121/129,

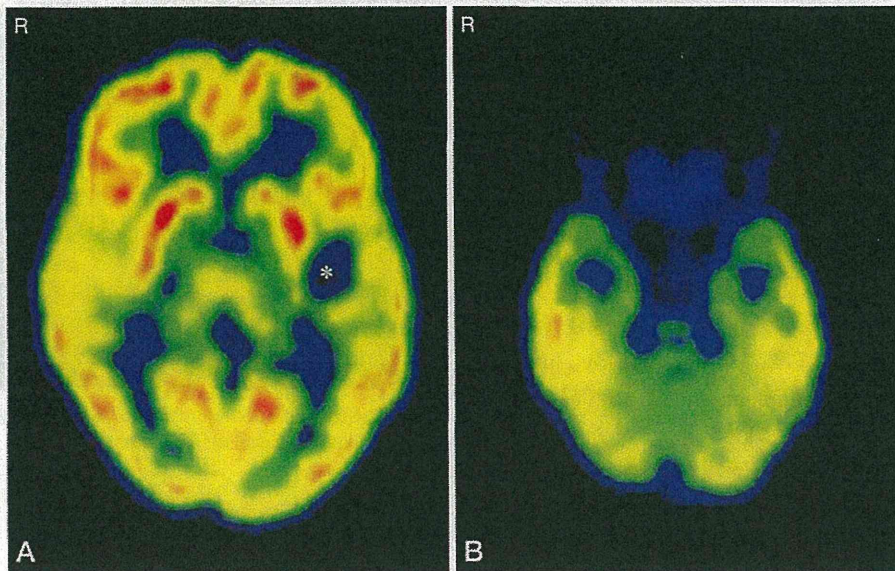


Fig. 3 ^{18}F -fluorodeoxy glucose-positron emission tomography (FDG-PET) showing the hypometabolic area in the calcified mass (white asterisk) (A) and no hypometabolic area in the mesial temporal lobe (B).

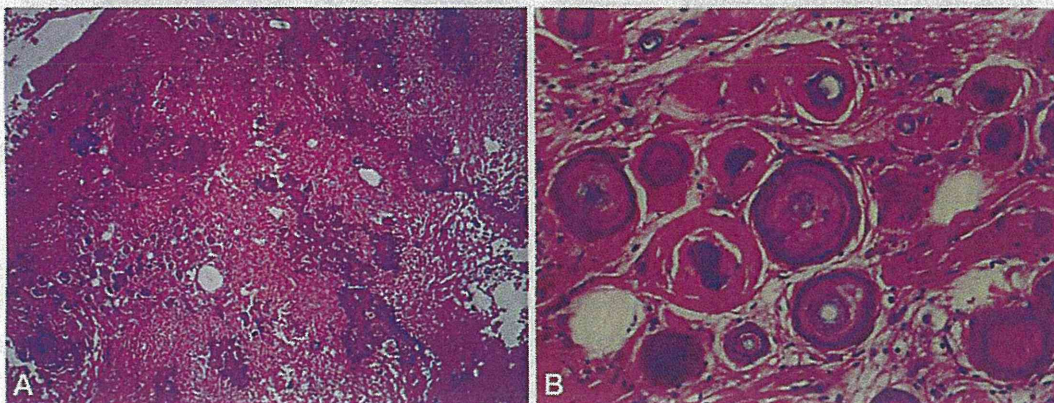


Fig. 4 Photomicrography showing multiple psammoma body. The tumor is diagnosed as psammomatous meningioma (hematoxylin and eosin stain, $\times 4$ (A), $\times 20$ (B)).

視覚性記憶 111/114, 一般記憶 121/129, 注意/集中力 105/121, 遅延再生 121/128 であり, 術前後に著変はない。また術後の脳波も正常範囲内である。

病理所見 石灰化病変は病理学的には psammoma body を多く認め, またその間にはいわゆる whorl formation を呈する細胞の集簇を認めた。悪性所見は認めず, psammomatous meningioma と診断した (Fig. 4)。切除した島回部皮質には明らかな異常は認められなかった。

III. 考 察

島回部起始のてんかん発作症候に関しては, 脳神経外科領域ではあまり詳細に検討されていない。Isnard らの島回部領域を発作焦点とするてんかん 5 例の詳細な研究によれば, 発作は喉頭圧迫感, 口および顔面の異常感覚, 嘔気/嘔吐, 唾液過多, 上腹部不快感からはじまり, 異常感覚の拡大, 構語障害, けいれんに至ることが典型的特徴

Table Reported cases of insular meningioma presenting complex partial seizure

Author (Year)	Age, Sex	Tissue type	Seizure type
Mori et al (1977)	23 yrs, M	transitional	LOC, generalized convulsion, psychomotor seizure
Saito et al (1979)	31 yrs, F	psammomatous	LOC, howling, scrabbling
Hirao et al (1986)	34 yrs, F	fibroblastic	LOC
Matsumoto et al (1995)	62 yrs, F	psammomatous	LOC
Mitsuyama et al (2000)	1 yr, M	fibrous	LOC, convulsion
Kumar et al (2009)	6 yrs, M	WHO grade I	laughter with bizarre movements of hands, transient loss of contact with surroundings, lip smacking

[Abbreviation] LOC: loss of consciousness

とされている⁹⁾。この報告で全例において異常感覚が出現したとされるのは、てんかん性異常波が中心後回の感覚皮質（特に舌、咽頭、顔面部分）に伝播したためと考えられる。また島回部の発作波が側頭葉や辺縁系に広がれば、側頭葉てんかん類似の複雑部分発作、前頭葉に広がれば、顔面を中心とした運動症状を呈するとされている。われわれの症例では腫瘍の前側頭寄りの皮質から発作波が起始し、辺縁系および側頭葉に伝播し、複雑部分発作を呈したことが推測される。

本症例と同様な島回部髄膜腫の過去の報告において、てんかん発作を呈したものは渉猟し得た限りでは18例^{1-5,7,8,10-17,19,20)}であった。複雑部分発作を思わせる症例は、意識消失とのみ記載があるものを含め、6例^{8,11,12,14,16,19)}である (Table)。さらに自動症の記載があるものは、1例¹¹⁾にすぎず、発作症候が十分検討されていないのが現状と考えられる。てんかん発作で発症した島回部髄膜腫では、われわれの症例のようにてんかん症候学を十分検討した上で、発作消失を目指した手術戦略が必要と考えられる。

さらに、島回部に病変を有することで生じた難治性てんかんの報告は、海綿状血管腫やlow grade gliomaなどの疾患でも見受けられるが、やはり詳細な発作症候が記載されているものは少ない。比較的詳細に発作症候を記載したのを見てみると、Duffauらは、難治性症候性てんかんを呈した島回部のlow grade glioma 11例を報告しており、1例で口部自動症を認め、また前兆として

既視感が4例にみられたとしている⁶⁾。またRoperらは、2例の島回部low grade gliomaのうち、1例は上腹部不快感を思わせる「のどに蝶がいる」という前兆を認めたと報告している¹⁸⁾。von Leheらは、24例の自験例を詳細に検討しており、内訳は脳腫瘍13例、海綿状血管腫2例、皮質形成異常6例、gliosis 3例であり、最も多い初発症状は内臓感覚異常や感情的な症状であるが、他の症状がない意識消失（複雑部分発作と考えられる）が3例（13%）存在したとしており²¹⁾、われわれの症例と同様の発作伝播形態が考えられる。

今回てんかんの焦点診断に難渋した理由の1つとして、頭皮上脳波ではまったく異常が捉えられなかったことが挙げられる。一般に、病変がある程度深部に存在する場合には、頭皮上脳波、脳磁図では明らかな異常を捉えられない可能性がある。Roperらもシルビウス裂内深部にてんかん原生域が存在する場合、頭皮上の脳波記録により異常波を検出することが困難と述べている¹⁸⁾。脳波異常が検出できない場合、今回の症例のように他のmodalityの組み合わせにより焦点診断を行う必要があると考えられる。仮に、他のmodalityを組み合わせても焦点診断に悩む場合には、侵襲的な検査にはなるが、積極的に頭蓋内電極留置によるモニタリングを考慮すべきであろう¹⁸⁾。

われわれの基本的な方針は、術中脳波で棘波などのてんかん性異常波が出現する部位は可及的に切除することとしているため、今回も棘波の出現する島回の一部切除を行った。しかし限局性病変

によるてんかん症例では、病変部の切除で発作消失が得られると報告されている^{2,3,11)}。また von Lehe らは島回部の lesionectomy では合併症のリスクを最小限にするため、島皮質の切除は2～3 mmにとどめることを推奨している²¹⁾。これらを考慮すると、今回の症例も主には髄膜腫の全摘出により発作を消失させることができたと考えられ、島回の切除は必ずしも必要ではなかったかもしれない。

島回部腫瘍の摘出に際しては、中大脳動脈およびその穿通枝を損傷しないことが重要である。そのため繊細な手術手技が求められるが、それ以外に術前にMRI-tractographyにより、錐体路の走行を確認しておくことや、術中ナビゲーションを用いた操作位置の確認およびMEP記録による運動機能の評価を行いながら手術操作を進めることが重要と考えられる。またてんかん発症の島回部腫瘍では術中皮質脳波記録を用いることも有用と考えられる。

IV. 結 語

側頭葉てんかんに類似する難治性複雑部分発作を呈した島回部 psammomatous meningioma において、腫瘍の全摘出により発作が消失した1例を報告した。てんかん発作を呈する島回部腫瘍の摘出手術に際しては、術前に発作症候を含め複数の検査手法を用いて発作焦点部位を推定し、術中は運動機能をモニタリングしながら、安全かつ発作消失を目指した手術戦略を立てることが重要である。

文 献

- 1) Barcia-Goyanes JJ, Calvo-Garre W : Meningiomas without arachnoid attachment. *Acta Neurochir (Wien)* 3 : 241-247, 1953
- 2) Chang JH, Kim JA, Chang JW, Park YG, Kim TS : Sylvian meningioma without dural attachment in adult. *J Neurooncol* 74 : 43-45, 2005
- 3) Chiocca EA, Boviatsis EJ, Westmark RM, Richardson EP : Deep sylvian fissure meningioma without dural attachment in an adult : case report. *Neurosurgery* 35 : 944-946, 1994
- 4) Cho BK, Wang KC, Chang KH, Chi JG : Deep sylvian meningioma in a child. *Child's Nerv Syst* 6 : 228-230, 1990
- 5) Cushing H, Eisenhardt L : *Meningiomas. Their classification, regional behavior, life history, and surgical end results.* Hafner Publishing Company, New York, 1969, pp133-168
- 6) Duffau H, Capelle L, Lopes M, Bitar A, Sichez JP, van Effenterre R : Medically intractable epilepsy from insular low-grade gliomas : improvement after an extended lesionectomy. *Acta Neurochir (Wien)* 144 : 563-573, 2002
- 7) Graziani N, Donnet A, Vincentelli F, Dechambenoit G, Grisoli F : Deep sylvian meningioma. Apropos of a case. Review of the literature [in French]. *Neurochirurgie* 38 : 179-182, 1992
- 8) 平尾正人, 岡 伸夫, 平島 豊, 堀江幸男, 高久 晃 : Deep sylvian meningioma の1 治験例. *No Shinkei Geka* 14 : 1471-1478, 1986
- 9) Isnard J, Guénot M, Sindou M, Mauguère F : Clinical manifestations of insular lobe seizures : a stereo-electroencephalographic study. *Epilepsia* 45 : 1079-1090, 2004
- 10) Kaplan SS, Ojemann JG, Park TS : Pediatric sylvian fissure meningioma. *Pediatr Neurosurg* 36 : 275-276, 2002
- 11) Kumar GSS, Rajshekhar V : Deep sylvian meningioma : a case report and review of literature. *Childs Nerv Syst* 25 : 129-132, 2009
- 12) 松本茂男, 山本豊城, 伴 貞彦, 佐藤慎一, 新宮 正, 吉田真三, 徳野達也, 中沢和智, 幸 茂男, 白根博文 : 側頭葉てんかんで発症した deep sylvian meningioma の1 例. *No To Shinkei* 47 : 503-508, 1995
- 13) McIver JJ, Scheithauer BW, Atkinson JLD : Deep sylvian fissure chordoid meningioma : case report. *Neurosurgery* 57 : E1064, 2005
- 14) 光山哲滝, 糟谷英俊, 久保長生, 平澤研一, 堀 智勝 : 1歳8カ月の左シルビウス裂内髄膜腫. *No Shinkei Geka* 28 : 459-464, 2000
- 15) 宮原宏輔, 市川輝夫, 柳下三郎, 向原茂雄, 岡田 富, 郭 樟吾, 谷野 慎, 瓜生康浩, 藤津和彦, 新野 史 : 硬膜付着をもたないシルビウス裂内髄膜腫の1 手術例. *No Shinkei Geka* 39 : 1067-1072, 2011
- 16) 森 信太郎, 石原博文, 曾我部貴士, 児玉安紀, 日比野弘道, 石川 進, 魚住 徹, 今田寛睦, 瀬川芳久 : Deep sylvian meningioma の1 例. *No Shinkei Geka* 5 : 385-392, 1977
- 17) Okamoto S, Handa H, Yamashita J, Tokuriki Y : Deep sylvian meningiomas. *Surg Neurol* 23 : 303-308, 1985
- 18) Roper SN, Levesque MF, Sutherling WW, Engel JJ : Surgical treatment of partial epilepsy arising from the insular cortex. *J Neurosurg* 79 : 266-269, 1993
- 19) 斉藤 晃, 水野恵文, 足立 泰, 伊藤忠弘 : Deep sylvian psammomeningioma の1 例. *No To Shinkei* 31 : 79-83, 1979
- 20) Silbergeld D, Berger M, Griffin B : Sylvian fissure meningioma in a child : case report and review of the literature. *Pediatr Neurosci* 14 : 50-53, 1988
- 21) von Lehe M, Wellmer J, Urbach H, Schramm J, Elger CE, Clusmann H : Insular lesionectomy for refractory epilepsy : management and outcome. *Brain* 132 : 1048-1056, 2009

神経工学の潮流

正員 高橋 宏知^{*a)} 正員 神保 泰彦^{**}

Trends in Neural Engineering

Hirokazu Takahashi^{*a)}, Member, Yasuhiko Jimbo^{**}, Member

(2012年12月15日受付)

The Moore's law predicting that the number of transistors on integrated circuits doubles every 18 months since 1970's has been underlying industrial innovation. In the field of neuroscience, a similar trend is observed for the number of simultaneously recorded neuronal cells, which has doubled every 7.4 years since the late 1950's. Neural engineering has emerged from the confluence of these two technological trends and has significantly promoted a number of progresses in our understanding of the brain and the developments of neural prosthesis. In the present paper, we introduce how innovative instrumentation engineering and information technologies have brought benefits in our daily physiological experiments and sometimes led to major discoveries in a discontinuous manner. Furthermore, increasing capacity to acquire and analyze massive data may change not only treatments of neural data, but also scientific approaches in neuroscience.

キーワード: 脳, ニューロン, 同期, 微小電極アレイ, 機械学習

Keywords: Brain, neuron, synchronization, microelectrode array, machine learning

1. はじめに

ムーアの法則⁽¹⁾にしたがって, コンピュータの中央演算素子 (CPU) のトランジスタ数は, 1.5年ごとに倍増し, 1970年初頭には数1000だったが, 現在では 10^9 に達している。このトレンドに沿って, コンピュータの性能も記憶容量も向上を続けている。それに伴い, 実験で取得できるデータ量は増え, 計算負荷が大きい解析手法も容易に利用できるようになった。

さらに, 神経科学業界には, もう一つのムーアの法則がある。1950年代末に, 数個の神経細胞の活動が同時計測されて以来, 脳内で同時計測された神経細胞数は, 7.4年ごとに倍増している⁽²⁾。現在では, 数100個の神経細胞の活動が多点同時計測されている。このトレンドに沿えば, 2025年には同時計測できる細胞数は 10^3 個になる。さらに, 2230年には 10^{11} 個, すなわち, 脳内の全神経細胞から同時計測

できるようになる。

神経工学の研究者は, 脳の計測技術を開発すること, 脳の計算原理を解明すること, さらにそれを工学的に応用することを目指している。その研究の発展は, 上記の二つのムーアの法則に支えられてきた。計測技術や解析技術の革新は, 新たな研究の潮流を作り, 新たな知見を創出してきた。本稿では, それらの具体例を示しながら, 神経工学分野のこれまでと現状の研究を紹介し, 今後を展望する。

2. 神経活動の計測

〈2.1〉 *in vivo* 実験 著者らは, 図1のような電極アレイを用いて, 動物の脳内の神経活動を計測してきた。図1(a)の電極は, 直径 $100\ \mu\text{m}$ のタングステン棒の先端を電解研磨で直径数 μm まで鋭くし, 先端以外を高分子材料で絶縁している⁽³⁾。先端付近の神経細胞が発生する活動電位を計測できる。このようなタングステン微小電極は, 1950年代に確立され⁽⁴⁾, 現在でも愛用されている。また, タングステン細線をテフロンで被覆した直径 $50\ \mu\text{m}$ 程度のワイヤでも代用できる (California Fine Wire, Co.)。図1(b)の電極アレイは, $4\ \text{mm}$ 角に 10×10 の計測点を有する。脳表から $0.5\ \text{mm}$ から $1.5\ \text{mm}$ の深さに刺入し, 神経活動を計測する。電極材料はシリコンで, 先端部には白金がめっきされている。この電極アレイは, 1988年にNormannらによりユタ大学で開発されたため⁽⁵⁾, 通称, ユタ電極と呼ばれている。現在, ユタ電極は

a) Correspondence to: Hirokazu Takahashi. E-mail: takahashi@i.u-tokyo.ac.jp

* 東京大学先端科学技術研究センター
〒153-8904 東京都目黒区駒場 4-6-1
Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo

** 東京大学大学院新領域創成科学研究科
〒277-8561 千葉県柏市柏の葉 5-1-5
Graduate School of Frontier Sciences, the University of Tokyo
5-1-5, Kashiwa-no-ha, Kashiwa-shi, Chiba 277-8561, Japan

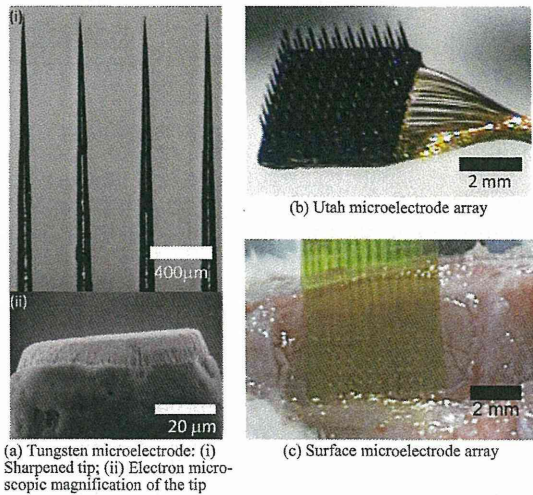
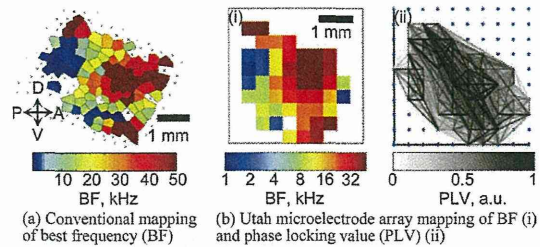


Fig. 1. Microelectrode arrays for in vivo experiments

Blackrock Microsystems 社から市販されている。図 1(c)の表面電極アレイは、5 mm×4 mm に 10×7 の計測点を有し、大脳皮質表面で神経活動を計測する⁽⁶⁾。同アレイは、柔軟なポリイミド基板上に、電極パターンが金で形成されている。このような表面電極アレイも、現在では、Neuronexus 社や Multichannel Systems 社などから市販されている。これらの他にも、先端を細くしたシリコン基板上に複数の計測点を有する刺入型電極アレイ (通称、シリコンプローブ) も 1990 年代にミシガン大学を中心に開発され⁽⁷⁾、現在では各社から市販されている。このように、微小電極アレイは、神経活動パターンを取得する重要な実験ツールとして確立されている⁽⁸⁾。

脳の神経反応は部位ごとに異なる。特に大脳皮質では、神経反応を系統的に精査すると機能マップが得られることがある。このような機能マップは、学習や経験に応じて、ダイナミックに変化することも知られている。したがって、機能マップは、大脳皮質の情報処理において、主要な役割を担っていると考えられ、その発見以来、神経科学分野では盛んに研究されてきた⁽⁹⁾。例えば、聴皮質には周波数マップがあり、部位ごとに選択的に反応する音の周波数が系統的に変化する。図 2(a)は、ラットの聴皮質において、伝統的なタングステン微小電極で得た周波数マップである⁽¹⁰⁾。聴皮質の中心部は高い周波数に、周辺部は低い周波数に選択的に反応する。このようなマップを得るために、典型的な実験では、一匹のラットの聴皮質から約 150 点で計測する。1 計測点につき約 30 分の計測時間を要するので、4 計測点からなる電極アレイを用いても、このマップを得るために約 20 時間も要する。一方、図 2(b) (i) に示したラット聴皮質の周波数マップはユタ電極による計測で得た。同図は、図 2(a) のマッピングより粗いが、一般的な周波数マップの特徴は認められる。なお、この図を得るために要する実験時間は 30 分である。また、100 点の計測点で同時計測できると、図 2(b) (ii) のように、各計測点間の同期パターンから、



Abbreviations: A, anterior; P, posterior; D, dorsal; V, ventral.

Fig. 2. Neural mapping in the auditory cortex

機能ネットワークを同定できるようになる。著者らの最近の研究から、この機能ネットワークには、刺激音の情報、学習・経験内容など、様々な情報が反映されていることがわかってきた⁽¹¹⁾⁽¹²⁾。

微小電極アレイを利用すれば、機能マップも同期活動も、従来手法より格段に容易に精査できるようになった。しかし、これらの重要性は、微小電極アレイが普及する前から認識されてきた。その点では、革命的な知見が得られたわけではない。革命的な知見を創出する実験手法は、従来手法とは、異なるスケールの現象を調べる。

例えば、現在、急速に普及している実験手法として、二光子励起顕微鏡が挙げられる⁽¹³⁾。この方法を用いると、組織表面から数百 μm の深さで顕微鏡像を低侵襲で取得できる。蛍光イメージングと併用すれば、*in vivo* の大脳皮質において、神経細胞のカルシウム応答を計測できる。この手法の画期的な点は、視野内の全神経細胞のカルシウム応答を多点同時計測できることである。最近の研究では、二光子励起蛍光顕微鏡によるカルシウムイメージングで、聴皮質内の隣接するニューロンの応答特性が調べられている⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾。その結果、隣接する神経細胞でも、反応特性は互いに全く異なることが明らかにされた。つまり、聴皮質の周波数マップの秩序は、500 μm 程度の計測スケールでは存在するが、単一細胞レベルのミクロな視点では存在しない。さらに、音への反応特性に基づいて、解析対象とした全神経細胞を分類したところ、音に反応しない細胞が 25%、音に反応はするものの選択性がない細胞が 33% に上った。逆に、明確な周波数選択性を示す細胞は 25% 程度しかなかった。これまで、微小電極で調べられ、情報処理の基盤と信じられてきた周波数マップは、25% と少数派のニューロンのスパースな活動に基づいていたわけである。このような事実が明らかになると、すべての神経細胞からの同時計測がますます重要になる。

このように、従来よりも高精度に大量のデータを取得できるようになったこともあり、最近の研究は、神経細胞の豊かな多様性に注目することが多い⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾。それに伴い、神経活動の同期現象ではなく、「非同期現象」も、注目を集めるようになってきた。神経細胞が互いに非同期化すれば、各細胞の多様化が助長されるはずである⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾。

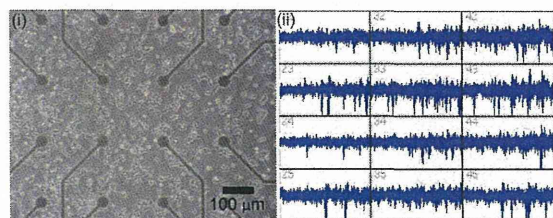
計測スケールが変われば、神経活動を解析する視点も一変する。様々な計測スケールの現象を統合するために、今

後の計測技術の革新に期待したい。

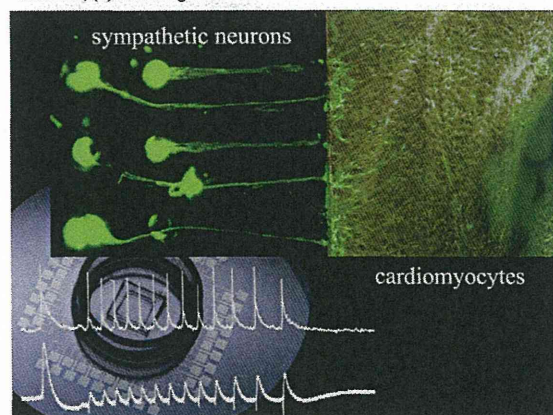
(2・2) *in vitro* 実験 脳内に電極アレイを埋め込もうとすると、様々な問題が生じる。例えば、電極数が増えると、配線の取り回しが難しい。また、電極の埋植時には、頭蓋骨や脳の複雑な構造を考慮しなければならない。当然のことながら、電極刺入時に組織を傷つけると、神経反応そのものが消失する。その点、*in vitro* 実験は、シャーレに電極アレイを作りこむことで、これらの問題の多くを解決できる。したがって、*in vitro* 実験で用いられる微小電極アレイの計測点の数は、*in vivo* 実験のムーアの法則より 10 年程度先行している。

動物の胎児の脳を取り出し、酵素で分解した後、シャーレ上に播種・培養すると、神経細胞は自己組織的にネットワークを形成する。このような神経細胞の初代分散培養は、神経回路形成の研究モデルとして注目されてきた⁽²⁰⁾⁽²¹⁾。また、電気刺激を繰り返し与えると、神経活動パターンを変化させることから、脳の可塑性のモデルとしても利用されてきた^{(22)~(24)}。これらの現象は、図 3(a)のように、微小電極アレイ上で神経細胞を培養することにより、比較的容易に精査できる。なお、このような実験手法は、1980 年代にはすでに確立されている⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾。

最近の著者らの研究では、図 3(b)のように、微小電極アレイ上での生体機能の再構成を試みている⁽²⁷⁾。例えば、交感神経細胞と心筋細胞を共培養すれば、心拍のリズム制御系を *in vitro* 再構成できる。この実験では、交感神経細胞が心筋細胞へシナプス結合を形成すること、さらに、交感神経



(a) Dissociate primary culture on the microelectrode array (MEA): (i) Culture under test; (ii) Neural signals from MEA.



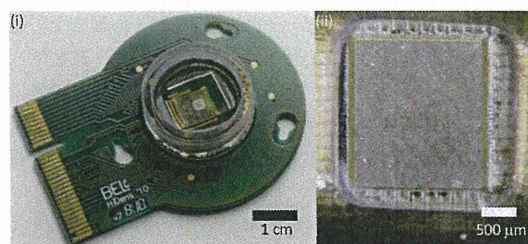
(b) Co-culture of sympathetic neurons and myocardial cells for reconstruction of heartbeat rhythm control system *in vitro*.

Fig. 3. Microelectrode arrays for *in vitro* experiments

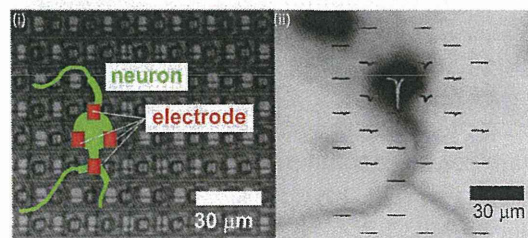
細胞への電気刺激により、心拍が制御できることが確認されている。このような *in vitro* 再構成技術は、生命現象の理解に資するばかりでなく、創薬の研究ツールとしても期待できる。

ただし、微小電極アレイは実験手法として普及しているが、一般的には、その空間分解能は数 100 μm 程度と必ずしも高くない。図 3(a)から推測できるように、一つの電極は複数の細胞の活動を計測し得るし、電極から離れた細胞は計測対象とはならない。

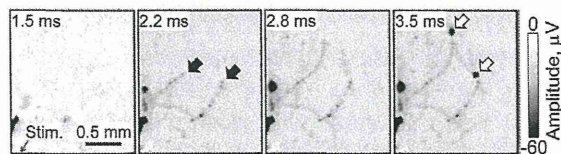
伝統的な微小電極アレイに代わる新しい計測技術として、CMOS 技術を利用した高密度電極アレイが、国内外の複数の研究グループで開発されている⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾。図 4(a)は、Hierlemann らにより開発された CMOS 電極アレイである⁽²⁹⁾。同アレイは、1.8 mm 角の計測領域に、11,011 個の電極を有する。各電極の直径は 7 μm 、電極間距離は 17 μm 、サンプリング周波数は 20 kHz と、計測の時空間分解能は極めて高い。神経細胞の直径は数 10 μm と CMOS アレイの電極間距離と同等なため、図 4(b)のように、複数の電極で 1 細胞を計測できる⁽³⁰⁾。さらに、図 4(c)に示すように、活動電位が軸索を伝播する様子も可視化できる⁽³¹⁾。このように、計測の空間分解能が一桁向上すると、従来手法とは全く異質の情報得られるようになる。



(a) High density CMOS electrode array: (i) Whole view; (ii) Magnification of measurement region



(b) Mapping of single neuron activity. (i) Size of neurons with respect to a grid of electrode array. (ii) Simultaneous recording of extracellular potentials around a test neuron with GFP expression.



(c) Visualization of action potential propagation on CMOS array. At a given post-stimulus latency, each inset shows the maximum amplitude measured since an electrical stimulus pulse was applied. The stimulus pulse was applied at the lower left shown at 1.5 ms. Black arrows at 2.2 ms are putative tracks of action potential propagation. White arrows at 3.5 ms are putative responses from cell bodies.

Fig. 4. CMOS array for neural recording *in vitro*

ところで、最近の研究では、軸索は活動電位を伝える単純なケーブルではなく、情報処理に本質的な影響を与えていることが示唆されている。例えば、活動電位の振幅は、シナプス伝達物質の放出量に関連がある^{(32)~(34)}。また、活動電位の伝播速度が可塑的に変化することも報告されている⁽³⁵⁾。これらの研究を進展させるためにも、超高時間空間分解能を有する計測手段は、今後、ますます重要になる。

3. 神経活動パターンの解析

〈3・1〉 神経活動のデコーディング 脳活動から情報を抽出できれば、工学的に応用できる可能性がある。例えば、意志情報を抽出できれば、重篤な運動障害を負う身体障害者のコミュニケーション手段になり得る。このようなシステムは、ブレイン-コンピュータ・インターフェイス (BCI)、あるいは、ブレイン-マシン・インターフェイス (BMI) と呼ばれている⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾。また、被験者の嗜好性や意志決定プロセスを抽出できれば、マーケティングにも利用できる。このような試みをニューロ・マーケティングと呼ぶ⁽³⁸⁾。

BCI では、神経活動から信頼できる特徴量を選択することが肝要である。研究初期の BCI では、頭皮上の脳波から、頭皮上緩電位 (slow cortical potential; SCP)、事象関連電位 (P300)、感覚野・運動野上の脳波律動などが用いられた。しかし、脳波は、神経細胞集団の同期した活動であり、その計測は、信号源の大脳皮質から 1 cm 程度離れた頭皮上の電極によるため、得られる情報量は限られている。典型的な脳波 BCI では、最大で一分間に 25 bits (25 個の二択の質問に対する回答に相当する) 程度の情報を得られる⁽³⁷⁾。なお、25 bit の情報量は、文字にするとアルファベットで 5 文字程度に相当する。

BCI/BMI 用の信号源として、100 個程度の計測点からなる微小電極アレイを用いると、得られる情報量は飛躍的に増える。例えば、運動野に電極アレイを刺入し、100 個程度の神経細胞から多点同時計測すると、手の軌道を予測できるようになる⁽³⁹⁾。この原理を利用すれば、思考でロボットハンドを動かせる。思考によるロボット制御は、2000 年にサルの実験での成功例が報告された後、2006 年には脊損による四肢麻痺患者での臨床例が報告されている⁽⁴⁰⁾。情報の抽出方法を工夫すると、1 秒当たり最大 6.5 bits もの情報を抽出できるようになる。これは、1 分当たり、約 80 文字、または、約 15 個の英単語に相当する⁽⁴¹⁾。

BCI/BMI システムの性能は、神経活動からの情報抽出方法、すなわち、デコーディングに依存する。研究初期の BCI では、神経活動から抽出する特徴量の次元数も小さく、したがって、そのデコーディングに要する計算量も少なかった。しかし、計測点数の増加に伴い、複雑な時空間的な神経活動パターンが解析対象になった。その結果、デコーディングに用いる入力データの特徴量の次元数が増え、計算量も膨大になる。また、高次元の入力データでは、全要素が、デコーディングに有用であるとは限らない。抽出したい情報とは関連ない神経活動も含まれている。これらも考慮し

てしまうと、デコーディング性能はむしろ低下してしまう。この問題は、データの次元数が増えるほど深刻になる。デコーディング性能の向上は、計算機の性能と解析アルゴリズムの発展に懸かっている。計算機の性能は、冒頭で述べたように、ムーアの法則に沿って発展している。また、機械学習分野でも、最近のアルゴリズムの進化は目覚ましい。

特に、神経活動のデコーディングでは、fMRI による研究が注目されている⁽⁴²⁾。これらの研究では、視覚情報を提示したときの脳活動を fMRI で取得し、脳活動から提示画像を再構成する。fMRI のデータは、脳を数ミリ角の微小領域 (ボクセル) に分割し、ボクセルごとに神経活動に伴うボールド信号 (血流の局所変化) を得る。一般的な fMRI 計測では、10 万ボクセル程度のボールド信号を約 1 Hz で取得する。したがって、デコーディングに用いる入力データは、極めて高次元になり、どのボクセルに所望の情報が含まれているか検討もつかない。そのような fMRI の高次元の入力データに対して、宮脇らは、スパースロジスティック回帰 (SLR) という識別器を用いて、10×10 のピクセルからなる提示画像を再構成することに成功した⁽⁴³⁾。なお、SLR は、入力ベクトルのうち、学習への寄与が少ない要素にかかる重みをゼロにすることで、入力ベクトルを次元圧縮する⁽⁴⁴⁾。

〈3・2〉 データ駆動型の研究手法 SLR によるデコーディングの画期的な特長は、高次元入力データにおいて、識別精度という客観的な指標を用いて、情報の在り処を同定できることである。例えば、提示画像が幾何学模様の場合、SLR は、識別に有用な要素として、低次視覚野のボクセルを選択する。このような識別器を利用することにより、新しい研究スタイルが確立できる可能性がある⁽⁴⁵⁾。伝統的な神経科学は仮説立証を基本としており、研究者が緻密な仮説を立て、それを実験データで立証してきた。今後は、膨大なデータを取得した後、データから仮説を導き、それを再検証する手法もあり得る。

ただし、当然のことながら、データ駆動型の仮説導出には問題点もある。デコーディングは、神経集団の活動に含まれる情報を明示的に扱える一方で、その表現方法に生理学的な裏付けはない。一例として、著者らがユタ電極で得た聴皮質の神経活動パターンのデコーディングを考えよう⁽¹²⁾。図 5(a) (i) は、16 kHz の純音と 40 kHz の純音を提示したときに、high- γ 帯域 (60~80 Hz) の局所電場電位のパワーの空間分布を示す。周波数ごとに明確なパターンの差異が認められる。このパターンを入力ベクトルとすると、次元数は 100 (電極数) になる。一方、図 5(b) (i) は、位相同期パターンである。位相同期は、全計測点ペアで定義されるため、その次元数は $4950 (= {}_{100}C_2)$ になる。一見したところ、周波数に依存したパターンの差異は明確ではない。これらを SLR でデコーディングしてみると、パワーの分布パターンでも、位相同期パターンでも、同程度に高い識別精度を得られる。特徴量をパワーとした場合、SLR において、16 kHz の識別に貢献する計測点は、図 5(a) (ii) に示すように、周波数マップ上の 16 kHz に選択的に反応する部位の周辺だった。これ

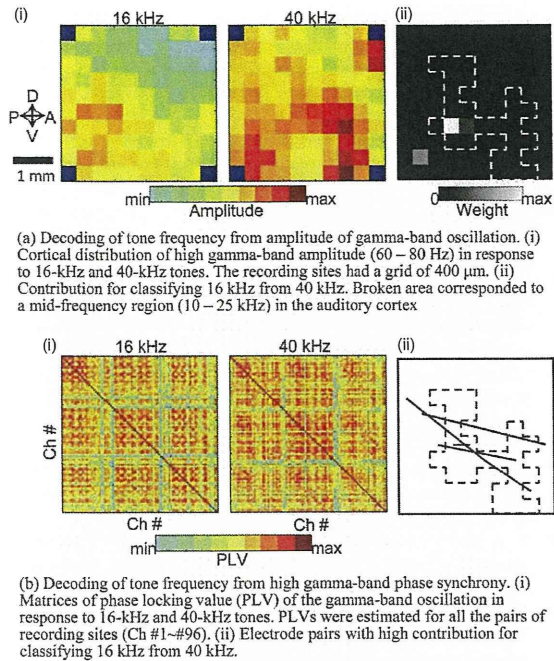


Fig. 5. Neural decoding in the auditory cortex

は、生理学的に妥当な結果である。しかし、位相同期の場合、図 5(b) (ii)に示すように、そのような明確な対応関係は認められなかった。この結果から、位相同期による情報表現は、空間的に分散していると議論できる。その一方で、ここで抽出された位相同期パターンが、生理学的なメカニズムを反映していない可能性もある。情報表現が高い冗長性を示す場合、SLR で選択された要素を精査する価値があるかは疑わしい。例えば、顔の情報は、顔情報に選択的な高次視覚野以外からも得られる⁽⁴⁶⁾。したがって、データ駆動型の仮説導出には、データに含まれる本質的な情報を対象とすることが重要である。

デコーディングによるデータ駆動型の研究手法と相補的なアプローチとして、エンコーディングモデルによる視覚情報の再構成も試みられている⁽⁴⁷⁾。デコーディングでは、神経活動パターンから視覚情報を予測する識別器を構成した。エンコーディングモデルは、その逆で、視覚情報から神経活動パターンを予測する。例えば、提示画像を多数の空間フィルタで分解し、その出力の線形和で fMRI の各ボクセルのボード信号を予測できると仮定する。このエンコーディングモデルが適切に脳の情報処理を反映していれば、任意の画像に対して、脳活動を予測できるようになる。

西本らは、このアプローチにより、fMRI で計測した神経活動から動画の再構成を報告している⁽⁴⁸⁾。この研究のエンコーディングモデルには、6000 以上の非線形な時空間フィルタ (運動エネルギーフィルタ) を用いている。エンコーディングモデルは、2 時間の動画とそれらを提示したときに fMRI で計測した脳活動から構築される。さらに、インターネットから 1 秒の動画クリップを 1800 万個も集め、各クリ

ップで誘発される脳活動をエンコーディングモデルで予測し、それらのデータベースを構築する。このデータベースが視覚情報の再構成に用いられる。すなわち、未知の動画を提示したときに得られた脳活動は、データベース内の脳活動と比較される。その結果、類似した脳活動が検索され、それに対応する動画が出力される。エンコーディングモデルやデータベースの構築といった研究アプローチは、高性能な計算機なしには実現できないことは言うまでもない。

4. おわりに

本稿では、神経科学・神経工学分野の研究が、二つのムーアの法則に沿った技術革新により、どのように変遷してきたかを解説した。革新的な実験手法は、従来手法とは質の異なるデータを提供し、しばしば、不連続的に革命的な知見を創出する。また、技術革新は、研究のアプローチも変容させる。今後も、工学と情報技術の発展が、脳の計算原理の解明とその応用に欠かせないことは疑いない。これらの先端技術を十分に活かすためには、常識に囚われない工学系研究者の豊かな発想が重要である。

文 献

- (1) G. E. Moore : "Cramming more components onto integrated circuits", Electronics, Vol.38 (1965)
- (2) I. H. Stevenson and K. P. Kording : "How advances in neural recording affect data analysis", Nature Neuroscience, Vol.14, No.2, pp.139-142 (2011)
- (3) H. Takahashi, J. Suzurikawa, M. Nakao, F. Mase, and K. Kaga : "Easy-to-prepare assembly array of tungsten microelectrodes", IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol.52, No.5, pp.952-956 (2005)
- (4) D. H. Hubel : "Tungsten Microelectrode for Recording from Single Units", Science, Vol.125, No.3247, pp.549-550 (1957)
- (5) P. K. Campbell, K. E. Jones, R. J. Huber, K. W. Horch, and R. A. Normann : "A silicon-based, three-dimensional neural interface: manufacturing processes for an intracortical electrode array", IEEE Trans. Biomedical Engineering, Vol.38, No.8, pp.758-768 (1991)
- (6) H. Takahashi, T. Ejiri, M. Nakao, N. Nakamura, K. Kaga, and T. Herve : "Microelectrode array on folding polyimide ribbon for epidural mapping of functional evoked potentials", IEEE Trans. Biomedical Engineering, Vol.50, No.4, pp.510-516 (2003)
- (7) A. C. Hoogerwerf and K. D. Wise : "A 3-dimensional microelectrode array for chronic neural recording", IEEE Trans. Biomedical Engineering, Vol.41, No.12, pp.1136-1146 (1994)
- (8) K. D. Wise : "Integrated sensors, MEMS, and microsystems: Reflections on a fantastic voyage", Sensors and Actuators A: Physical, Vol.136, No.1, pp.39-50 (2007)
- (9) V. B. Mountcastle : "The columnar organization of the neocortex", Brain Vol.120, No.4, pp.701-722 (1997)
- (10) H. Takahashi, R. Yokota, A. Funamizu, H. Kose, and R. Kanzaki : "Learning-stage-dependent, field-specific, map plasticity in the rat auditory cortex during appetitive operant conditioning", Neuroscience, Vol.199, pp.243-258 (2011)
- (11) 野田貴大・神崎亮平・高橋宏知 : 「聴覚野における音脈パターンの機能的ネットワークの下部構造」, 電学論 C, Vol.132, No.7, pp.1079-1087 (2012-7)
- (12) 磯口知世・阿久津完・野田貴大・神崎亮平・高橋宏知 : 「聴皮質の定常的な神経活動における音情報のデコーディング」, 電学論 C, Vol.132, No.10, pp.1608-1616 (2012-10)
- (13) K. Svoboda and R. Yasuda : "Principles of two-photon excitation microscopy and its applications to neuroscience", Neuron, Vol.50, No.6, pp.823-839 (2006)
- (14) S. Bandyopadhyay, S. A. Shamma, and P. O. Kanold : "Dichotomy of

- functional organization in the mouse auditory cortex", *Nature Neuroscience*, Vol.13, No.3, pp.361-368 (2010)
- (15) G. Rothschild, I. Nelken, and A. Mizrahi : "Functional organization and population dynamics in the mouse primary auditory cortex", *Nature Neuroscience*, Vol.13, No.3, pp.353-360 (2010)
- (16) 高橋宏知 : 「脳の情報表現における集団のなかの個性」, *日本神経回路学会誌*, Vol.17, No.3, pp.112-123 (2010)
- (17) R. Yokota, K. Aihara, R. Kanzaki, and H. Takahashi : "Tonotopic-column-dependent variability of neural encoding in the auditory cortex of rats", *Neuroscience*, Vol.223, pp.377-387 (2012)
- (18) A. S. Ecker, P. Berens, G. A. Keliris, M. Bethge, N. K. Logothetis, and A. S. Tolias : "Decorrelated neuronal firing in cortical microcircuits", *Science*, Vol.327, No.584, pp.584-587 (2010)
- (19) A. Renart, J. de la Rocha, P. Bartho, L. Hollender, N. Parga, A. Reyes, and K. D. Harris : "The asynchronous state in cortical circuits", *Science*, Vol.327, No.587, pp.587-590 (2010)
- (20) D. A. Wagenaar, J. Pine, and S. M. Potter : "An extremely rich repertoire of bursting patterns during the development of cortical cultures", *BMC Neuroscience*, Vol.7, No.11 (2006)
- (21) J. J. Sun, W. Kilb, and H. J. Luhmann : "Self-organization of repetitive spike patterns in developing neuronal networks in vitro", *European Journal of Neuroscience*, Vol.32, pp.1289-1299 (2010)
- (22) Y. Jimbo, T. Tateno, and H. Robinson : "Simultaneous induction of pathway-specific potentiation and depression in networks of cortical neurons", *Biophysical Journal*, Vol.76, pp.670-678 (1999)
- (23) Y. Jimbo, A. Kawana, P. Parodi, and V. Torre : "The dynamics of a neuronal culture of dissociated cortical neurons of neonatal rats", *Biological Cybernetics*, Vol.83, pp.1-20 (2000)
- (24) G. Shahaf and S. Marom : "Learning in networks of cortical neurons", *Journal of Neuroscience*, Vol.21, No.22, pp.8782-8788 (2001)
- (25) G. W. Gross : "Simultaneous single unit recording in vitro with a photoetched laser deinsulated gold multimicroelectrode surface", *IEEE Trans. Biomedical Engineering*, Vol.26, No.5, pp.273-279 (1979)
- (26) J. Pine : "Recording action potentials from cultured neurons with extracellular microcircuit electrodes", *Journal of Neuroscience Methods*, Vol.2, No.1, pp.19-31 (1980)
- (27) A. Takeuchi, S. Nakafutami, H. Tani, M. Mori, Y. Takayama, H. Moriguchi, K. Kotani, K. Miwa, J. K. Lee, M. Noshiro, and Y. Jimbo : "Device for co-culture of sympathetic neurons and cardiomyocytes using microfabrication", *Lab on a Chip*, Vol.11, No.13, pp.2268-2275 (2011)
- (28) L. Berdoncini, K. Infeld, A. Maccione, M. Tedesco, S. Neukom, M. Koudelka-Hep, and S. Martinoia : "Active pixel sensor array for high spatio-temporal resolution electrophysiological recordings from single cell to large scale neuronal networks", *Lab on a Chip*, Vol.9, No.18, pp.2644-2651 (2009)
- (29) U. Frey, J. Sedivy, F. Heer, R. Pedron, M. Ballini, J. Mueller, D. Bakkum, S. Hafizovic, F. D. Faraci, F. Greve, K. U. Kirstein, and A. Hierlemann : "Switch-Matrix-Based High-Density Microelectrode Array in CMOS Technology", *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, Vol.45, No.2, pp.467-482 (2010)
- (30) D. J. Bakkum, U. Frey, J. Mueller, M. Fiscella, B. Roscic, H. Takahashi, and A. Hierlemann : "Capabilities of a High-Density CMOS Microelectrode Array to Identify, Record, and Stimulate Individual Neurons in Cultured Networks", *Proceedings of the 8th International Meeting on Substrate-Integrated Micro Electrode Arrays*, pp.206-207 (2012)
- (31) D. J. Bakkum, U. Frey, J. Mueller, M. Fiscella, H. Takahashi, and A. Hierlemann : "Novel neuronal cellular and network measurements enabled by a high-density 11,011-electrode CMOS array", *Proceedings of the 7th International Meeting on Substrate-Integrated Micro Electrode Arrays*, pp.324-326 (2010)
- (32) Y. Shu, A. Hasenstaub, A. Duque, Y. Yu, and D. A. McCormick : "Modulation of intracellular synaptic potentials by presynaptic somatic membrane potential", *Nature*, Vol.441, No.7094, pp.761-765 (2006)
- (33) H. Alle and J. R. Geiger : "Combined analog and action potential coding in hippocampal mossy fibers", *Science*, Vol.311, No.5765, pp.1290-1293 (2006)
- (34) T. Sasaki, N. Matsuki, and Y. Ikegaya : "Action-potential modulation during axonal conduction", *Science*, Vol.331, No.599, pp.599-601 (2011)
- (35) D. J. Bakkum, Z. C. Chao, and S. M. Potter : "Long-term activity-dependent plasticity of action potential propagation delay and amplitude in cortical networks", *PLoS One*, Vol.3, e2088 (2008)
- (36) J. R. Wolpaw, N. Birbaumer, W. J. Heetderks, D. J. McFarland, P. H. Peckham, G. Schalk, E. Donchin, L. A. Quatrano, C. J. Robinson, and T. M. Vaughan : "Brain-computer interface technology: A review of the first international meeting", *IEEE Trans. Rehabilitation Engineering*, Vol.8, No.2, pp.164-173 (2000)
- (37) J. R. Wolpaw, N. Birbaumer, D. J. McFarland, G. Pfurtscheller, and T. M. Vaughan : "Brain-computer interfaces for communication and control", *Clinical Neurophysiology*, Vol.113, No.6, pp.767-791 (2002)
- (38) D. Ariely and G. S. Berns : "SCIENCE AND SOCIETY Neuroimaging: the hope and hype of neuroimaging in business", *Nature Reviews Neuroscience*, Vol.11, No.4, pp.284-292 (2010)
- (39) J. Wessberg, C. R. Stambaugh, J. D. Kralik, P. D. Beck, M. Laubach, J. K. Chapin, J. Kim, S. J. Biggs, M. A. Srinivasan, and M. A. Nicolelis : "Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates", *Nature*, Vol.408, No.6810, pp.361-365 (2000)
- (40) L. R. Hochberg, M. D. Serruya, G. M. Friehs, J. A. Mukand, M. Saleh, A. H. Caplan, A. Branner, D. Chen, R. D. Penn, and J. P. Donoghue : "Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia", *Nature*, Vol.442, No.7099, pp.164-171 (2006)
- (41) G. Santhanam, S. I. Ryu, B. M. Yu, A. Afshar, and K. V. Shenoy : "A high-performance brain-computer interface", *Nature*, Vol.442, No.7099, pp.195-198 (2006)
- (42) K. A. Norman, S. M. Polyn, G. J. Detre, and J. V. Haxby : "Beyond mind-reading: multi-voxel pattern analysis of fMRI data", *Trends in Cognitive Sciences*, Vol.10, No.9, pp.424-430 (2006)
- (43) Y. Miyawaki, H. Uchida, O. Yamashita, M. A. Sato, Y. Morito, H. C. Tanabe, N. Sadato, and Y. Kamitani : "Visual image reconstruction from human brain activity using a combination of multiscale local image decoders", *Neuron*, Vol.60, pp.915-929 (2008)
- (44) O. Yamashita, M. A. Sato, T. Yoshioka, F. Tong, and Y. Kamitani : "Sparse estimation automatically selects voxels relevant for the decoding of fMRI activity patterns", *Neuroimage*, Vol.42, pp.1414-1429 (2008)
- (45) A. Funamizu, R. Kanzaki, and H. Takahashi : "Distributed representation of tone frequency in highly decodable spatio-temporal activity in the auditory cortex", *Neural Networks*, Vol.24, No.4, pp.321-332 (2011)
- (46) J. V. Haxby, M. I. Gobbini, M. L. Furey, A. Ishai, J. L. Schouten, and P. Pietrini : "Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex", *Science*, Vol.293, No.2425, pp.2425-2430 (2001)
- (47) K. N. Kay, T. Naselaris, R. J. Prenger, and J. L. Gallant : "Identifying natural images from human brain activity", *Nature*, Vol.452, pp.352-355 (2008)
- (48) S. Nishimoto, A. T. Vu, T. Naselaris, Y. Benjamini, B. Yu, and J. L. Gallant : "Reconstructing visual experiences from brain activity evoked by natural movies", *Current Biology*, Vol.21, No.19, pp.1641-1646 (2011)

高橋宏知 (正員) 2003年東京大学大学院工学系研究科(産業機械工学専攻)博士課程を修了。博士(工学)。同年、東京大学大学院工学系研究科(産業機械工学専攻)助手、2004年、同情報理工学系研究科(知能機械情報学専攻)講師。2006年、現職の東京大学先端科学技術研究センター講師。2008~2012年、科学技術振興機構さきがけ研究者。福祉工学、感覚代行デバイスの開発、聴覚生理学など、医学・工学の境界領域の研究に従事。日本生体医工学会、米国神経科学会等各会員。



神保泰彦 (正員) 1988年東京大学大学院工学系研究科修了、工学博士。同年 NTT 基礎研究所研究員、1992~1993年、フランス CNRS 客員研究員(Unité de Neurocybernetique Cellulaire, Marseille)。2003年、東京大学大学院工学系研究科助教授、2006年より同新領域創成科学研究科教授。工学技術を利用した生体現象の理解と医療応用に関する研究に従事。IEEE、生体医工学会各会員。



ラット大脳皮質の局所電場電位における 迷走神経刺激による同期度の変化

非会員 狩野竜示* 非会員 宇佐美 憲一**

非会員 野田 貴大* 非会員 磯口知世*

非会員 川合謙介** 非会員 神崎 亮平*** 会員 高橋宏知*,***,****

Vagus nerve stimulation induced synchrony modulation of local field potential in the rat cerebral cortex.

Ryuji Kano*, Non-member, Kenichi Usami**, Non-member,
Takahiro Noda*, Non-member, Tomoyo Isoguchi*, Non-member,

Kensuke Kawai**, Non-member, Ryohei Kanzaki***, Non-member, Hirokazu Takahashi*,***, Member

Vagus Nerve Stimulation (VNS) is a surgical treatment for intractable epilepsy. Therapeutic mechanisms of VNS have not been elucidated. Although one of the putative mechanisms of VNS is desynchronization among cortical neurons, it is difficult to detect such acute neuronal dynamics by scalp-recording electroencephalography (EEG). Some animal studies have shown that VNS induces decrease in spike rates and that VNS evokes desynchronization of MUA, yet neuronal dynamics at a local network level, i.e., on the order of a few mm, have not been fully characterized. In this study, we measured the local field potential (LFP) with high-spatial resolution using a microelectrode array from adult rat temporal cortices and analyzed VNS-evoked phase modulation at a local network level. We used phase locking value (PLV) as an index of synchronization, and found that VNS induced increase in PLV of temporal cerebral cortex at Gamma bands. Thus, VNS elicits synchronization of LFP at Gamma band.

キーワード：迷走神経刺激，大脳皮質，局所電場電位，多点電極，ラット

(vagus nerve stimulation, cerebral cortex, local field potential, microelectrode array, rat)

a) Correspondence to: Hirokazu Takahashi. E-mail: takahashi@i.u-tokyo.ac.jp

* 東京大学大学院情報理工学系研究科知能機械情報学専攻
〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

Department of Mechano-informatics, Graduate School of
Information Science and Technology, The University of Tokyo
7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

** 東京大学先大学院医学系研究科脳神経外科学
〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine,
The University of Tokyo

*** 東京大学先端科学技術研究センター
〒153-8904 東京都目黒区駒場4-6-1

Research Center for Advanced Science and Technology, The
University of Tokyo

4-6-1, Komaba, Meguro-ku, Tokyo 153-8904, Japan

**** 科学技術振興機構 さきがけ

〒332-0012 埼玉県川口市本町 4-1-8

PRESTO, JST

4-1-8, Honcho Kawaguchi, Saitama, Japan 332-0012

1. 序論

迷走神経刺激療法 (Vagus nerve stimulation: VNS) は、てんかんに対する緩和的治療である。体内植込型の刺激発生装置を用いて迷走神経を電気刺激することにより、てんかん発作を軽減させる。てんかん治療にはまず、抗てんかん薬が用いられるが、約 3 割は投薬で発作を制御できない難治性てんかんである。VNS は難治性てんかんに対する次なる治療の選択肢の一つである。1990 年代に行われた無作為化臨床試験によってその有効性が確立され^{(1)~(3)}、これまでに全世界ですでに累計 6 万件以上の植込が行われている。

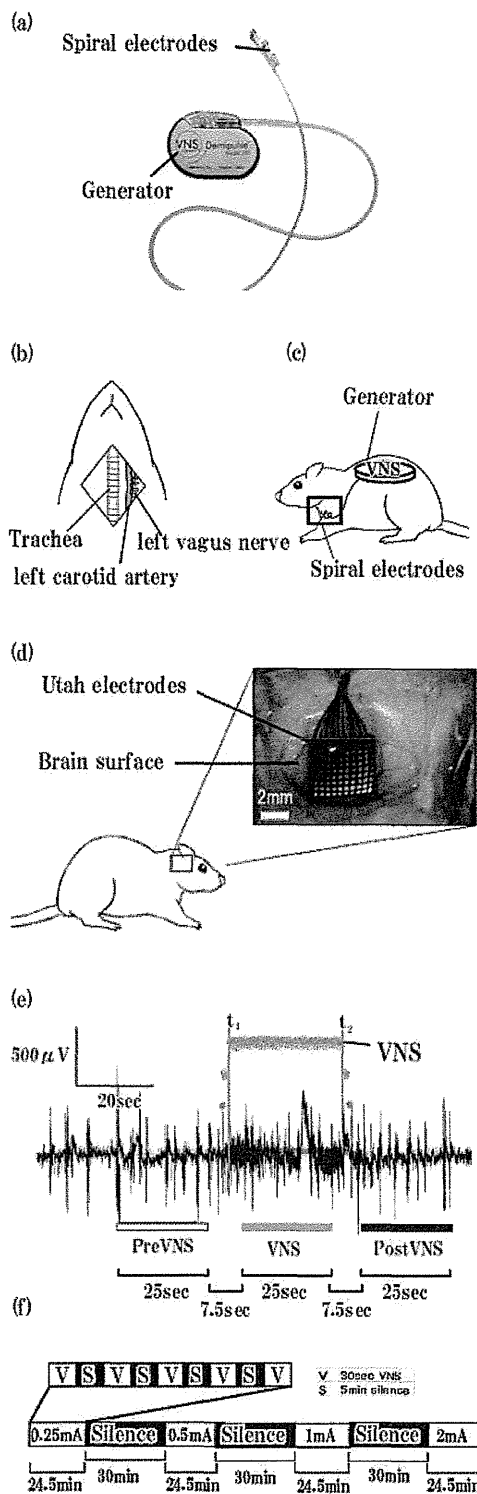


Fig. 1. Experimental procedure.

(a) Vagus nerve stimulation device used in the experiments. (Cyberonics) (b) Anatomical landmarks of vagus nerve in rats. Spiral electrodes are wrapped around the left vagus nerve. (c) Implantation of VNS generator. The generator is implanted subcutaneously on the dorsal side of rats. (d) Cortical mapping of neural activities using microelectrode array. The figure shows the array inserted in the temporal cortex. (e) LFP used in analyses. LFP was divided into 3 separate periods: PreVNS, VNS, and PosVNS, which are 25 seconds before, during, and after VNS, respectively. VNS was effective between t_1 and t_2 in the inset. (f) Test trial. In each trial, VNS with durations of 30 sec were presented 5 times with inter-stimulus interval of 5 min. A new trial with a different stimulation current was followed after a 30-min rest period. (g) Waveform of VNS. Biphasic current pulse was used. In the phase "A" in the inset, afferent pathways were activated, while a pulse in the phase "B" was below the threshold for activation of efferent pathways.

一方、VNS の作用機序には未解明の点が多い。VNS のてんかん抑制効果には、慢性効果と急性効果がある。慢性効果では継続的に VNS を使用することにより、数か月・数年の単位で異常脳波の出現や発作頻度が減少する⁽³⁾。また、そのときの脳波変化として非レム睡眠期の δ 波と θ 波の増加、覚醒時とレム睡眠期の α 波の増加が報告されている⁽⁴⁾。急性効果では、てんかん発作開始直後に VNS を施すことにより、発作が抑制される。VNS 刺激直後の大脳皮質の電気生理学的な現象として、複数ニューロンのマルチユニット活動 (multi-unit activity; MUA) では、スパイク頻度や発火コヒーレンスの減少が報告されている⁽⁵⁾⁽⁶⁾。一方、脳波 (EEG) では、VNS 刺激時と非刺激時の差異はないとされている⁽⁷⁾。しかし、ヒトの脳波計測は、脳表の電場を cm 単位で計測しており、局所的な神経活動の同期を適切には評価できない。

VNS は、弧束核や青斑核を介して、ノルアドレナリン作動系やセロトニン作動系を修飾し、皮質の局所的な神経活動の同期を調節することで、てんかん発作の抑制に関わっていると考えられている⁽⁸⁾⁽⁹⁾。また、てんかん発作には、視床・皮質間の異常な相互作用の関与が示唆されている⁽¹⁰⁾⁻⁽¹²⁾。視床から皮質への入力は、脳表から深さ 500 μm 程度の 4 層へ投射している。そこで本研究では、mm 単位の空間分解能を持つ微小多点電極をラット脳皮質 4 層に刺入し、局所電場電位 (local field potential; LFP) と MUA の

計測を行うことで、VNS が局所的な神経活動の同期に与える影響を評価した。

また、VNS の電気刺激に使われるパラメータは、電流値、刺激頻度、パルス幅などがある。特に電流値は臨床においてもっとも調整を行うパラメータである。そこで、本稿では、特に電流値に着目して、その変化が LFP に対してどのような効果をもたらすかを検証した。

2. 方法

〈2・1〉 電気生理計測 全ての動物実験は、「東京大学動物実験マニュアル」に則って行った。6 匹の 11 週齢オスのウィスター・ラット(体重 270~330 g) を使用した。実験台にラットを固定し、イソフルラン麻酔下で手術操作を行った。麻酔濃度は、導入時には 3.0~3.5%、維持時には 1.5~2.0% とした。局所麻酔として、切開する頭皮下にリドカイン塩酸塩を注入した後、右側頭部の頭皮及び筋肉を除去し、右側頭骨をドリルで除去し、硬膜を剥がすことで脳表(右側頭葉)を露出した(Fig. 1.(d))。頭蓋内圧の上昇を防ぐため、後頭部に小切開を置き、頸髄後部の硬膜を切開して脳脊髄液を持続的に排出させた。頭頂部(矢状縫合の左側)に直径 1 mm の穴をドリルで開け、ソケット電極を接続してこれをリファレンスとし、頸部皮下に針状電極を刺入してこれをグラウンドとした。露出させた脳に剣山型の微小電極アレイ(Blackrock Microsystems, ICS-96)を、700 μm 程度の深さに刺入した。同電極は、400 μm 間隔で 96 点の計測点をもつ。計測される信号は LFP と MUA で、それぞれ、サンプリング周波数 1 kHz と 30 kHz で記録した。

〈2・2〉 聴皮質の同定方法 各計測点で、純音刺激に対する周波数選択性を評価し、聴覚皮質と非聴覚皮質を判別した。刺激音として 15 msec の持続時間の純音(立ち上がり、立下りはそれぞれ 5 msec)を提示した。純音の周波数は、1.6 - 64 kHz の範囲で 18 種類、音圧は 20 - 80 dB の範囲を 10dB 間隔で計 7 種類提示した。周波数-音圧平面上に、各刺激音に誘発される MUA の発火数の分布を求め、そのうち最も低い音圧で発火させられる周波数、すなわち特徴周波数(Characteristic Frequency; CF)を求めた。そして、CF の定義された電極点を聴覚皮質とした。

〈2・3〉 VNS 刺激 Fig. 1 (a)に、本実験で用いた迷走神経刺激装置(Cyberonics, Texas, VNS Therapy system model 103)の写真を示す。同装置は、らせん電極とパルスジェネレータから成る。計測一週間前にらせん電極を左迷走神経に留置し、パルスジェネレータを背側の皮下に埋設した(Fig. 1 (b-c))。

VNS の電気刺激パルスは、電荷がーか所に集積して神経線維を損傷しないよう、2 相性となっている(Fig. 1(g))。一相目の刺激は短時間高振幅で、二相目の刺激は長時間低振幅とすることで、上行性にのみ活動電位を誘発する。

刺激のパラメータとして、電流値を、0.25 mA, 0.5 mA, 1.0 mA, 2.0 mA と 4 通りに変化させ、周波数を 10 Hz とした。各試行では、電流値を固定して、刺激時間は 30 秒、

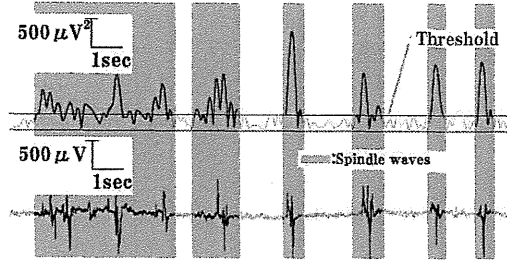


Fig.2. Spindle waves and non-spindle waves.

Lower and upper insets represent LFP and the instantaneous amplitude of filtered waves (8-13Hz). The period when the instantaneous amplitude surpassed the threshold is defined as spindle times.

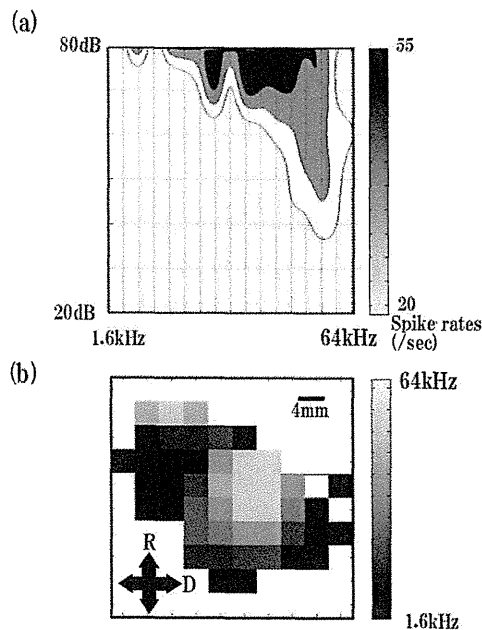


Fig.3. Physiological characterization of auditory cortex.

(a) Representative tuning curve. The gray level shows the spike rates per seconds in response to various test tones with a given pair of frequency and intensity. (b) Tonotopic map. The gray level shows a characteristic frequency at a given recording site.

刺激間隔は 5 分間とし、合計 5 回刺激した。一つの試行が終わってから、30 分後、電流値を変えて、次の試行を開始した (Fig.1 (f))。

〈2・5〉 信号解析-スピンドル 解析対象をスピンドル波形が観測されない時間に限定するために、スピンドル波が発生している時間とそうでない時間を以下の方法で区分した。まず、スピンドルの周波数帯域である 11 - 16 Hz において、バンドパスフィルタをかけ、ヒルベルト変換を施すことにより、各時刻の瞬時振幅を導出した。その後、ス

スピンドルが出ていないと明らかに認識される時刻において、瞬時振幅の平均と分散を求め、そこから導出される Z スコアが 3 以上の波形の点をスピンドル時間と定めた。さらにスピンドル波間の時間が 250 msec 以下である場合には、その間の時間帯もスピンドルとして処理した(Fig.2)。

〈2・6〉 信号解析-PLV 同期度の指標として位相同期度 (Phase Locking Value; PLV) を用いた。まず、計測信号にバンドパスフィルター、ヒルベルト変換を順次かけ、各時刻の瞬時位相を求める。2チャンネル間 (ch1, ch2) の瞬時位相の位相差を $\Delta\phi = (\Phi_{ch1} - \Phi_{ch2})$ 、時間長を T とすると、PLV は式 (1) で定義される。

$$PLV(ch1, ch2) = \left| \frac{1}{T} \sum_t e^{i(\Phi_{ch1} - \Phi_{ch2})} \right| \dots\dots(1)$$

この PLV を、聴覚皮質と同定された N 個の計測点全ての組み合わせ ($N \times (N-1) / 2$) で導出し、その平均を同期度の指標として今回用いた(式(2))。

$$\frac{2}{N(N-1)} \sum_{ch1} \sum_{ch2} PLV(ch1, ch2) \dots\dots(2)$$

VNS 作用直前 (PreVNS)、VNS 作用中 (VNS)、VNS 作用直後 (PostVNS) で、それぞれ PLV を 25 秒間にわたり、計算した (Fig.1 (e))。ただし、スピンドルと判断された部分は PLV の計算には含めなかった。PLV の計算は 8 種類の帯域において行った: Slow 波, 0.5~1 Hz; δ 波, 1~4 Hz; θ 波, 4~8 Hz; α 波, 8~13 Hz; Low β 波, 13~21 Hz; High β 波, 21~30 Hz; Low γ 波, 30~45 Hz; High γ 波, 55~80 Hz。

〈2・7〉 信号解析-パワースペクトル PLV の変化が、VNS 刺激による LFP パワーの変動に付随しないこと示すため、パワースペクトルを導出した。導出に用いた時間は PLV と同様に、PreVNS、VNS、PostVNS である。パワースペクトルは帯域ごとに積分し、周波数単位で平均した値 (mV^2) を求めた。

3. 結果

〈3・1〉 聴覚皮質の同定 Fig. 3 (a) は、ある計測点における各刺激音に対する発火頻度 (1/sec) を、濃淡で示している。同計測点は 40 kHz の CF をもつことがわかる。Fig. 3 (b) は、このようにして各計測点で求めた CF をもとに描いた周波数局在地図である。

〈3・2〉 PLV に対する VNS の影響 Fig.4 (a) に、任意の点 (*) を基点とした聴覚皮質内の他の計測点との PLV 値をグレースケールで示す。基点からの距離を d とすると、d が大きくなるにつれ、PLV 値が下がっている。Fig.4 (b) に、0.5 mA、10 Hz の VNS による PLV の変化量を、帯域ごとに示す。全帯域で同期度の増加が見られ、特に Low γ 、High γ バンドで有意に増大した ($p < 0.05$)。

〈3・3〉 パワースペクトル Fig.4. (c) より、PreVNS に

比べ、PostVNS のパワースペクトルは、 α 、Low γ 、High γ 帯域で有意に減少した ($p < 0.05$)。このことから PLV の上昇は、VNS による活動強度の増加に起因しないことが示唆される。

〈3・4〉 PLV と距離の関係 次に、基点からの距離に依存した PLV の変化を調べた。基点には、CF の定義された全ての計測点を用いた。電極間距離を、0 - 3.6 mm の範囲で 0.4 mm 間隔ごとに 9 群に分け、CF の定義された計測点間のうち、各距離群に含まれる全ての組み合わせの PLV 平均値を計算した。Fig. 4 (a) と同様に、Fig.4 (d, e) は、d に対する PLV の変化量を帯域ごとに示している (Fig.4 (d-e))。エラーバーは 6 個体の標準偏差である。同図より、PLV は中距離 (1.0 - 1.2mm 程度) で極大となった。この傾向は α 帯域、Low β 帯域でも観察されるが、低周波の δ 帯域では観察されなかった。

〈3・5〉 PLV と電流値の関係 VNS の電流値をパラメータとしたとき、VNS による PLV の変化を調べたところ、Low γ 帯、と High γ 帯において、0.5 mA から 2.0 mA のとき、PLV は有意に増加した。また、その最大の変化は、0.5 mA のときに得られた (Fig.4(f))。

4. 考察

〈4・1〉 PLV 値の増加の原因 LFP の各帯域の振幅が小さいと、瞬時位相が不明瞭になり、その結果として、PLV 値も減少するため、振幅と位相は正の相関関係になる場合がある。しかし、本実験の結果では VNS 刺激後には、パワースペクトルの値は増加しておらず、周波数帯によっては、逆に有意に減少した。したがって、この同期度の増加は、LFP の振幅の増加とは無関係である。

〈4・2〉 麻酔の影響 本研究はイソフルラン麻酔下のラットで行った。PLV 増減の一因に、VNS による麻酔深度への影響が考えられる。しかし、Fig.4 (f) は、電流値をパラメータとした時に、最大電流値の 2.0 mA ではなく、0.5mA の時に、PLV の増加が最大となることを示している。VNS の刺激が麻酔の深度に影響を与えたとするならば、電流値がもっとも強いときにその傾向が顕著になるはずである。したがって、麻酔深度が PLV の変化に影響を与えた可能性は低いと考える。

〈4・3〉 同期度の上昇とてんかんの関係 てんかん発作は、脳の神経活動が異常に同期する疾患である。VNS がてんかんを抑制することを考えると、神経活動の同期度は低下することが予想されるが、今回の実験結果では LFP の同期度は VNS により上昇した。これと似たような現象として、一部の抗てんかん薬は GABA 受容体を活性化させ、GABA 作動性の抑制性介在ニューロンの活動を亢進させて錐体細胞の活動を抑制するが、これは脳波上では γ 帯域の同期となって現れる⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾。VNS が抗てんかん薬と同様に GABA 受容体を亢進させていると仮定すると、VNS は神経集団を γ 帯域で同期させつつ、細胞単位では脱同期を起こすことでてんかん発作を抑制しているという作用機序が示唆され

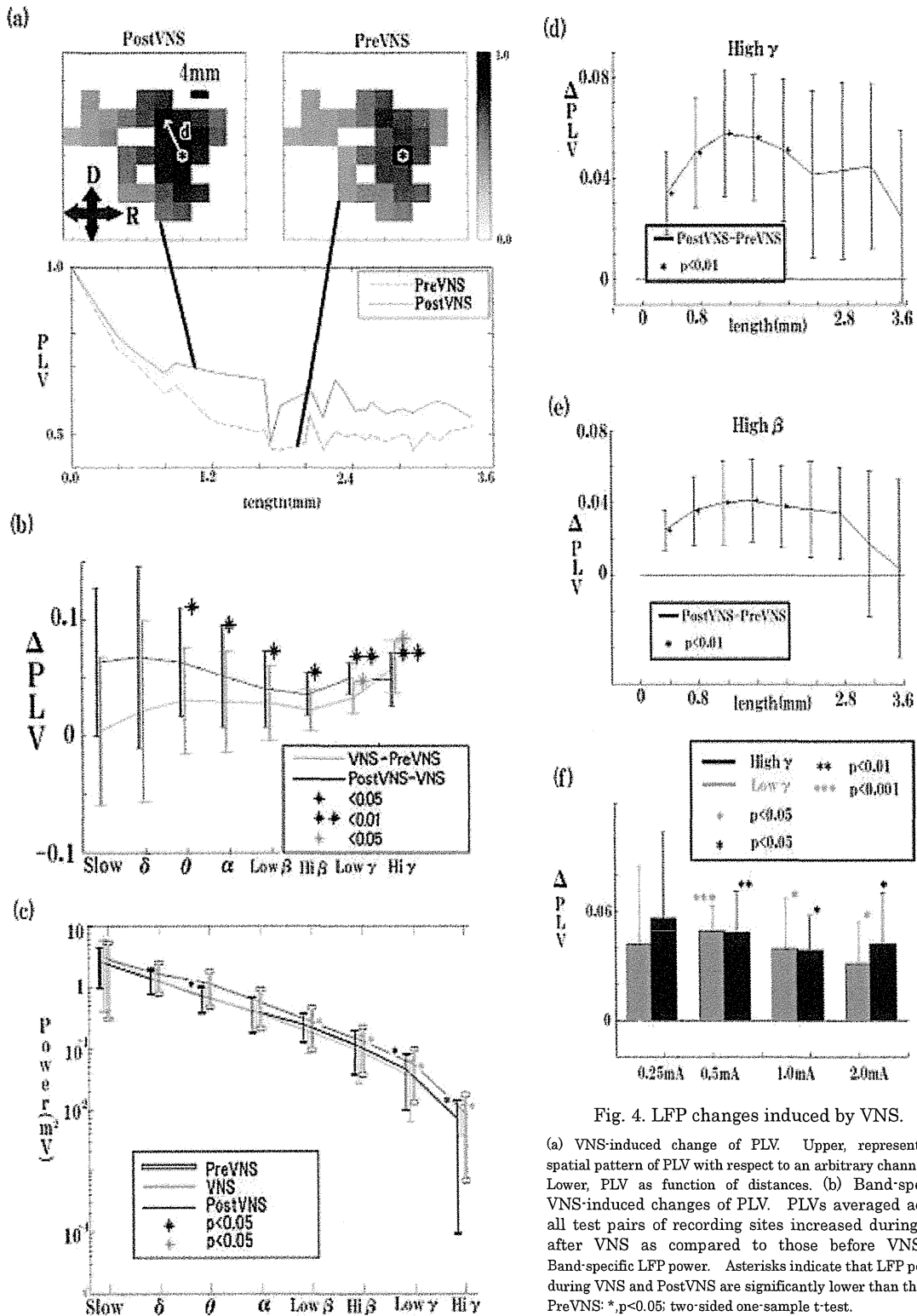


Fig. 4. LFP changes induced by VNS.

(a) VNS-induced change of PLV. Upper, representative spatial pattern of PLV with respect to an arbitrary channel (*). Lower, PLV as function of distances. (b) Band-specific VNS-induced changes of PLV. PLVs averaged across all test pairs of recording sites increased during and after VNS as compared to those before VNS. (c) Band-specific LFP power. Asterisks indicate that LFP powers during VNS and PostVNS are significantly lower than those of PreVNS: * $p < 0.05$; two-sided one-sample t-test.

(d, e) VNS-induced increase of PLV in high gamma (d) and high beta bands (e) as a function of distance of a test pair of recording sites. (f) VNS effects as a function of stimulation current. PLVs of low and high gamma bands increased after VNS in a current dependent manner. Asterisks indicates that PLV are significantly larger for PostVNS than PreVNS: *, $p < 0.05$; one-sided two-sample t-test.

る。

〈4・4〉 PLV と電流値の関係 Fig. 4(f)の結果から、0.5 mA の VNS 刺激時に PLV の上昇が最も高かった。0.5 mA 以上にしたときに逆に PLV の上昇が減少した原因の一つとして、迷走神経中の C 線維の活性化が考えられる。C 線維は電流値が高いほど活動電位が発生し、その際脳波においては脱同期がみられるということが知られているからである⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾。

5. 結論

本研究は、VNS が LFP に与える影響を調べた。麻酔下のラットで、側頭葉の LFP を多点同時計測し、VNS 前後で、LFP のパワーと同期度を比較した。その結果、VNS は、LFP のパワーを増大させることなく、 γ 帯域における同期度を増加させることがわかった。このような同期の変化は、1 mm 程度離れた電極間で最も顕著に認められた。また、VNS が PLV の変化に及ぼす影響は、刺激強度が 0.5 mA のときに最大になった。これらの知見は、VNS の生理学的作用の解明に加え、臨床的なパラメータ設定にも有用であると考えられる。

文 献

- (1) The Vagus.Nerve.Stimulation.Study.Group. : "A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures", *Neurology*, 45, p.224-230 (1995)
- (2) A. Handforth, et al : "vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial", *Neurology*, 51, p.48-55 (1998)
- (3) Morris, G. L., 3rd & Mueller, W. M. : "Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy", *Neurology*, 53, pp.1731-1735 (1999)
- (4) P. Rizzo, M. Beelke, F. De Carli, P. Canovaro, L. Nobili, et al: "Modifications of sleep EEG induced by chronic vagus nerve stimulation in patients affected by refractory epilepsy", *Clin Neurophysiol*, 115, pp.658-64 (2004)
- (5) B. Koo : "EEG changes with vagus nerve stimulation", *Journal of Clinical Neurophysiology*, 18, pp.434-441 (2001)
- (6) J. A. Nichols, A. R. Nichols, S. M. Smirkanis, N. D. Engineer, M. P. Kilgard and M. Atzori. : "Vagus nerve stimulation modulates cortical synchrony and excitability through the activation of muscarinic receptors", *Neuroscience*, 189, pp.207-214 (2011)
- (7) Hammond, E. J., Uthman B.M., Reid, S.A. & Wilder, B.J.: "Electrophysiological studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: I EEG effects", *Epilepsia*, 33, pp.1013-1020 (1992)
- (8) SE. Krahl, KB Clark, DC. Smith, RA, Browning: "Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation", *Epilepsia*, 39, 7, pp.709-714 (1998)
- (9) P. Rutecki: "Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation", *Epilepsia*, 31, pp.S1-S6 (1990)
- (10) M. Steriade, D. Contreras : "Relations between cortical and thalamic cellular events during transition from sleep patterns to paroxysmal activity", *J. Neurosci.*, 15, pp.623-642 (1995)
- (11) D. Pinault, et al : "Intracellular recordings in thalamic neurons during spontaneous spike and wave discharges in rats with absence epilepsy", *J. Physiol. (Lond.)* 509, pp.449-456 (1998)
- (12) J. T. Paz, A. S. Bryant, K. Peng, L. Fenno, O. Yizhar, W. N. Frankel, K. Deisseroth, J. R. Huguenard : "A new mode of corticothalamic transmission revealed in the Gria4(-/-) model of absence epilepsy", *Nature Neuroscience*, 14, pp.1167-73 (2011)
- (13) S. R. Cobb, E. H. Buhl : "Synchronization of neuronal activity in hippocampus by individual GABAergic interneurons", *Nature*, 378, pp.75-78 (1995)
- (14) K. Schindler, C. E. Elger : "Increasing synchronization may promote seizure termination: Evidence from status epilepticus", *Clinical Neurophysiology*, 118, pp.1955-1968 (2007)
- (15) A. Groves, J. Brwon : "Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects", *Neuroscience*, 29, 3, pp.493-500 (2005)
- (16) D. Woodbury, J. Woodbury : "Effects of vagal stimulation on experimentally induced seizures in rats", *Epilepsia*, 31, pp.S7-S19 (1990)

The propagation of high amplitude electrocorticogram toward an epileptic seizure onset

Hayeong Lee¹, Kensuke Kawai¹, Ryohei Kanzaki¹, Hirokazu Takahashi^{1,2}

1 The University of Tokyo, Tokyo, Japan; 2 PRESTO, JST, Tokyo, Japan
hayeong@brain.imi.i.u-tokyo.ac.jp

Abstract: Synchronization in epileptic brain network reflects mechanisms of ictogenesis. We analyzed ECoG of epileptic patients based on the neuronal avalanche; the pattern reflects propagation of synchronized peaks in the cerebral cortex. We found that the branching parameter, which indicates development of neuronal avalanche, became larger toward a seizure onset in some patients. This result suggests that the propagation becomes more divergent toward a seizure onset.

Keywords: Epilepsy, Seizure prediction, Neuronal Avalanche, Cerebral cortex, Electrocorticogram

1. はじめに

てんかん患者のうち、25%は有効な治療法がないと報告されている¹⁾。てんかん発作の予測は、このように有効な治療法がない患者に対して、新たな治療法の開発につながると期待されている。現在まで、てんかんの診断に使われる脳波(EEG; Electroencephalogram)や皮質脳波(ECoG; Electrocorticogram)を利用して、多くのでんかん発作予測手法が提案されている²⁾。しかし、提案された手法は、治療へ応用できるほどの予測能力を示さないことが現状である²⁾、³⁾。

効果的な予測手法は、てんかん発作の生成にいたるまでのメカニズムを反映しなければならない。てんかん発作にいたるまで、脳神経ネットワークにおける同期現象の変化を調べる研究がなされている⁴⁾。たとえば、てんかん患者の頭蓋骨内電極から計測された多点 EEG において、発作の直前に特定のペア間の同期が下がることが報告されている⁵⁾。このような研究は、発作にいたるまでの変化が、局所的だけではなく、脳全体の大域的な変化も示していることを示唆する。このような大域的な変化を調べることにより、従来の予測手法より優れた手法を開発できる可能性がある。

本研究では、大域的な変化として、てんかん発作にいたるまで高振幅脳波の伝播に着目した。伝播を評価する手段として、神経活動の雪崩現象(Neuronal avalanche)を導入した⁶⁾、⁷⁾。神経活動の雪崩現象は、新皮質で観測された多チャンネル LFP(Local Field Potential)のピークで観測される現象である⁶⁾、⁷⁾。神経活動の雪崩現象には2つの大きな特徴がある。一つは、多チャンネルにおける、連続したピークの群を雪崩として定義したときに、雪崩の大きさ s と大きさ s の雪崩が出現する頻度 $D(s)$ の間で式(1)のような、べき則と呼ばれる関係がなりたつことである。

$$D(s) \propto s^{-\alpha} \quad (\alpha > 0) \quad (1)$$

二つは、雪崩の発展を観察すると、発散も収束もしな

い臨界状態にあることである。

著者らは、てんかん患者の皮質脳波を、神経活動の雪崩現象の手法で解析を行い、発作に向けた伝播の様子を調べた。これまでに、著者らは、2人の患者に対して、神経活動の雪崩現象を調べ、高エネルギー脳波の場合に脳波が発散する傾向がある可能性を示した⁸⁾、⁹⁾。本研究では、これらの研究を進展させ、厳密に高エネルギー脳波を定義のもと、さらに、高振幅脳波の抽出方法に様々な条件を加え解析を行った。

2. 方法

2.1 被験者

本研究では、難治性てんかん患者の皮質脳波を解析した。同脳波は、診断用に埋めこめられた多チャンネル頭蓋骨内電極から計測した。Table 1 に本研究の被験者のデータを示す。すべての被験者は側頭葉てんかんの患者である。各被験者に対して、てんかん発作を含む約 10 時間のデータの解析を行った。サンプリング周波数は 400Hz である。

Table 1: Patient characteristics

Patients	Focal point	Type	# of Channel
1	Left temporal tip, uncus	SGTC	90
2	Left medial temporal lobe	CPS	86
3	Right temporal lobe	CPS	120

2.2 神経活動の雪崩現象