

京都大学教育研究振興財団助成事業  
成 果 報 告 書

平成 30 年 3 月 26 日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会 長 辻 井 昭 雄 様

所属部局・研究科 医学研究科 てんかん・運動異常生理学講座

職 名 客員研究員

氏 名 宇佐美 清英

助成の種類	平成27年度 ・ 若手研究者在外研究支援 ・ 在外研究長期助成		
研究課題名	皮質単発電気刺激を用いた、生理的・病的状態での神経ネットワークの変容の解		
受入機関	Department of Neurology, Johns Hopkins University, MD, USA		
渡航期間	平成 27年 10月 1日 ~ 平成 29年 12月 31日 (助成対象渡航期間 平成 27年 10月 1日 ~ 平成 28年 9月 30日)		
成果の概要	タイトルは「成果の概要／報告者名」として、A4版2000字程度・和文で作成し、添付して下さい。「成果の概要」以外に添付する資料 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有( )		
会計報告	交付を受けた助成金額	3,000,000 円	
	使用した助成金額	3,000,000 円	
	返納すべき助成金額	0 円	
	助成金の使途内訳	渡航費	89,810 円
		宿泊費など	2,910,190 円
当財団の助成について	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 留学に際して生活の場を海外に移すということだけでも、特に渡航前後1, 2か月の間は、想像していた以上に精神面での負担がありました。しかし、助成をいただいて金銭的に大きな安心感を得ることができ、より研究活動に専念できましたので深謝申し上げます。他国と比較すると、日本から海外に研究留学する人が少なくなっており、留学を目指す人にとっての情報源が益々先細っていくと思われまます。そのため、研究成果の報告以外にも、実際の経験を文書や情報交換会などで伝えていく仕組みがあればよいのではないのでしょうか。		

成果の概要／宇佐美清英

単発電気刺激 single-pulse electrical stimulation (SPES)をヒトの大脳皮質に与えることで、近傍・遠隔の刺激部位と結合している皮質領域から皮質-皮質間誘発電位 cortico-cortical evoked potential (CCEP)、皮質-皮質間周波数スペクトル反応 cortico-cortical spectral response (CCSR)を高い安全性で記録できることが知られている。CCEPは入力によって誘発された後シナプス電位を、CCSRの中でも 60 Hz を超える高ガンマ帯域活動 high-gamma activity の成分 (CCSR<sup>HG</sup>) は電極直下の神経細胞の発火率を反映すると考えられている。CCEP/CCSR<sup>HG</sup>を外的入力に対する皮質反応の電気生理学的な動的指標として解析することで、ヒトの生理学的・病的ネットワークの変容を解明できると考え、以下の研究を行った。

## 1. 『遠隔領域からの入力で誘発されるヒト皮質の反応は局所の $\alpha/\beta$ 律動によって変化する』

**背景** ヒト大脳皮質の各領域は、他の複数の機能的に多様な領域から入力を受け情報を処理している。ヒト大脳皮質でみられる 8-13 Hz の  $\alpha$  律動、13-20 Hz の  $\beta$  律動は、局所の皮質において情報処理のゲーティング（情報を受け入れる、あるいは遮断する）を担っているとされている。しかし、これらの  $\alpha/\beta$  律動が、他の皮質領域からの入力に対する皮質の反応にどのような影響を及ぼすかは不明のままであった。

**方法** 難治局在関連性てんかんの病変切除の術前評価目的で硬膜下電極を留置された 5 人の患者に同意を得て、覚醒時に SPES を行い、刺激部位と有意な結合があると判断される遠隔領域を同定した。そしてその領域の各電極の  $\alpha/\beta$  律動のパワー・位相が、誘発される CCEP/CCSR に与える影響を検討した。

**結果** 5 人中 4 人の患者で、遠隔の SPES によって誘発された CCEP の振幅は、 $\alpha/\beta$  律動のパワーによって再現性をもって変化した。具体的には、SPES の直前-110~-10 ms の  $\alpha/\beta$  のパワーが大きいくほど CCEP の振幅が大きくなった。この効果は有意な CCEP が見られた電極の一部 (0-33%) で見られた。一方、 $\alpha/\beta$  律動の位相が CCEP の振幅に影響を及ぼすことは稀であった。また、 $\alpha/\beta$  律動が CCSR に影響を及ぼすこともほとんどなかった。

**考察**  $\alpha/\beta$  律動は、局所の情報処理のゲーティングを行うという可能性のほかに、遠隔領域からの入力に対する反応性を変化させる可能性がある。

\* 本研究は 2018 年 1 月に国際神経科学専門誌 Cerebral Cortex のオンライン版に掲載された。

## 2. 『覚醒・睡眠時のヒト脳内ネットワークの変化-単発電気刺激誘発性神経活動の伝播様式に関する研究』

**背景** ヒトの覚醒・睡眠は、知覚・計画・行動・記憶などに関係した皮質領域間の神経活動の伝播を統御している広範な脳の生理学的変化を反映していると思われる。しかし、睡眠サイクルが実際にどのように伝播様式を変化させるかはいまだ明らかでない。我々は、覚醒時と異なる睡眠段階で SPES を行い、様々な皮質部位に誘発された CCSR<sup>HG</sup> に event-related causality (ERC) 解析を適用することで、睡眠による神経活動の伝播様式の大局的な変化を解析できると考えた。

**方法** 難治局在関連性てんかんの病変切除の術前評価目的で硬膜下電極を留置された患者に同意を得て、前頭葉（6患者、7か所）、頭頂葉（3患者、5か所）に、覚醒、軽・深睡眠、レム睡眠時に SPES を施行し、刺激電極以外の電極から誘発される反応を記録した。有意な CCSR<sup>HG</sup> 上昇を示した電極を刺激部位と結合を有する部位と考え、それらの電極間での伝播様式が各睡眠段階で覚醒時と比較し変容するかを ERC を用いて検討した。さらに、電極を前頭葉、頭頂葉、後・側頭葉の3部位に分けて、脳葉内・脳葉間の伝播が変容するかも検討した。

**結果** CCSR<sup>HG</sup> の伝播様式は睡眠によって変化した。前頭葉刺激では、前頭葉から頭頂葉への伝播は覚醒時よりも深睡眠時に大きかった。逆に、頭頂葉刺激では頭頂葉から前頭葉への伝播は覚醒時よりも深睡眠時に小さかった。レム睡眠時、前頭葉内・頭頂葉内の伝播様式は覚醒時と異なっていた。

**考察** 睡眠段階により神経活動の伝播様式は変化した。覚醒時は後方から前方へ、深睡眠時は前方から後方への神経活動の伝播が主体であり、皮質ネットワークの変容を反映していると考えられた。また、REM睡眠は、脳波上は覚醒時と似ているものの、伝播様式の点では異なっており、“夢”との関連が疑われた。

\*本研究は2017年12月のアメリカてんかん学会年次集会で発表し Young Investigator Award に選出された。