

修士学位論文要約（平成31年3月）

大脳皮質局所脳波に基づく 安静時機能的結合解析に関する研究

内田 竜生

指導教員：中尾 光之， 学位論文指導教員：片山 統裕

Analysis of the resting-state functional connectivity based on the local field potentials of the neocortex

Ryusei UCHIDA

Supervisor: Mitsuyuki NAKAO, Research Advisor: Norihiro KATAYAMA

Many studies of scalp electroencephalogram (EEG) and functional magnetic resonance imaging of the human brain have shown that the brain is acting spontaneously and having functional connectivity between regions even when not performing specific tasks. In the present study, functional connectivity between different brain regions of resting-state mice was studied by measuring and analyzing local EEGs using bipolar and tripolar electrodes. Besides, the same experiment was performed on disease model mice in which the parvalbumin (PV) neuron system was attenuated by pharmacological treatment to examine the contribution of PV neurons to functional connectivity. It was found that fluctuations of the alpha and beta band EEGs significantly contribute to functional connectivity. In the disease model mice group, the delta band EEG power in the motor area was much stronger, and the θ band EEG power in deep visual cortex during REM sleep was slightly smaller than that of wild type mice. These results suggest that these EEG parameters would be useful in the diagnosis of brain damages.

1. はじめに

脳は、特定の課題を行っていない状態でも活発な自発的活動を呈することが、頭皮脳波 (EEG) や脳機能磁気共鳴イメージング (fMRI) により明らかにされている。この自発的活動には、脳の健康に関する重要な情報が含まれている。同期的な自発性活動を呈する領域は機能的結合 (functional connectivity, FC) を有するとみなされ、特に安静状態にみられる機能的結合は resting-state functional connectivity (rsFC) と呼ばれる。rsFC のパターンは自閉症スペクトラム障害¹⁾を始めとする様々な精神・神経疾患と深く関連していることが報告されており、このパターンを調べることで疾患の診断や治療経過の評価が期待されている。

現在、多くの場合、脳機能的結合は脳血流動態計測に基づいて推定されているため、背景にある神経活動については十分には明らかになっていない。また、脳波計測に基づいた先行研究のほとんどが単極電極を用いているため、大脳皮質の局所脳波を正確に計測できていない可能性がある。そこで本研究では、双極及び3極電極を用いた局所脳波計測及び解析により、安静時機能的結合に関連する神経活動を調査することを目的の一つとした。

パルプアルブミン(PV)含有ニューロン系は様々な精神・神経疾患との関連が示唆されている。そこで、薬理的処置によってPVニューロン系の発達及び機能を低下させた疾患モデルマウス(処置群)を用い、同様の計測を行うことにより、PVニューロン系が機能的結合に及ぼす影響について検討した。

2. マウスの睡眠・覚醒時の大脳皮質局所脳波計測

本研究は東北大学動物実験専門委員会の承認のもとで行われた。

実験にはC57BL/6マウス(オス, 22-25g, n=14)を用いた。うち4匹は処置群である。これは母マウス妊娠17日目から出産14日目まで、母マウス及び仔マウスの飲水に0.05%メチマゾール、及び1%過素酸カリウムを加え、胎児期/乳幼児期の甲状腺ホルモン分泌を抑制させることにより作成した²⁾。

イソフルラン麻酔下(0.5-2%)の手術により、頭蓋骨に穿孔し、運動野、体性感覚野、及び視覚野に局所脳波記録用の双極または三極針電極を設置した。さらに、覚醒・睡眠状態判定のために脳波記録用ステンレスビス電極及び頸部筋電図計測用ステンレスワイヤー電極、及び頭部固定プレートを設置した。

1週間程度の回復期間を挟み、4日間連続で計

測を実施した。実験日には、午前8時から6時間程度の断眠負荷をマウスに与えた。その後、マウスを実験ステージ上に配置し、マウスの頭部固定プレートをステンレス製固定具で挟み込むことにより頭部を無痛に固定し、無麻酔で脳波計測を行った。

3. 局所脳波(差動)のパワー変動の相関

徐波睡眠期の各脳領域の EEG の対しスペクトログラムを計算し、各帯域(δ (0.5-4 Hz), θ (4-8 Hz), α (8-12 Hz), β (12-30 Hz), $Low\ \gamma$ (30-80 Hz)) のパワー変動時系列を求めた。一次運動野(M1)と一次体性感覚野(S1)のパワー変動時系列の自己相関及び相互相関を計算したところ、対照群7例中4例において α 及び β 帯域のパワーが10~50秒の周期で変動していることが確認された。これは機能的結合の評価に用いられる周波数帯域(0.01-0.1 Hz)とほぼ一致することから、機能的結合に関係している可能性が示唆される。一方、処置群のマウス3例については、このような周期的なパワー変動が確認できなかった。この結果から、処置群のマウスは対照群に比べM1とS1の機能的結合が弱くなっている可能性が示唆された。

4. 睡眠時多点脳波解析に基づく疾患の特徴

三極電極で記録した脳波を用いて電流源密度(Current Source Density, CSD)解析を行った。CSD解析とは脳内の電流源分布を推定することにより、ニューロンへのシナプス入力の位置やタイミングを解析する手法である。CSD解析を用いることにより、深い徐波睡眠期には、高周波の振動的な神経活動が生じるUP stateと神経活動が一時的に休息するDOWN stateが周期的に遷移する様子が観察できるようになり、安定した深い徐波睡眠状態を正確に抽出することが可能になった。深い徐波睡眠期において一次運動野(M1)、一次体性感覚野(S1)、及び一次視覚野(V1)のパワースペクトルと振幅二乗コヒーレンスを解析した。

パワースペクトル解析の結果、処置群においてはM1の δ 帯域のパワーが対照群より顕著に大きかった(ウィルコクソン両側順位検定, $p=0.0242$)。S1及びV1のパワースペクトルには明確な違いは見られなかった(ウィルコクソンの両側順位検定, S1: $p=0.2721$; V1: $p=0.5350$)。また、振幅二乗コヒーレンスには、処置群と対照群の間に統計的に有意な差は検出されなかった(ウィルコクソンの両側順位検定, M1 vs S1: $p=0.7879$; M1 vs V1: $p=0.2303$; S1 vs V1: $p=0.6485$)。

REM睡眠期のS1深部の脳波のパワースペクトル解析を行った結果、処置群の θ 波パワーが対照

群よりやや小さい傾向が見られたが、統計的に有意な差は検出されなかった(ウィルコクソンの両側順位検定, $p=0.2303$)。

以上の解析結果をまとめたものを図1に示す。ここで、縦軸は深い徐波睡眠期のM1局所脳波の δ 帯域パワー、横軸はREM睡眠期のS1深部脳波の θ 波パワーのピーク値である。においてピークが確認できた θ 帯域パワーである。図より、対照群と処置群が異なるクラスターに属していることがわかる。この結果から、これらの局所脳波パラメータを用いることにより、処置群と対照群を弁別(診断)できる可能性が示唆される。

5. おわりに

本研究では、双極、及び三極電極を用い、安静無麻酔状態のマウス大脳皮質の局所脳波を計測・解析した。その結果、 α 及び β 帯域のパワー変動が機能的結合に関係している可能性が示唆された。また、深い徐波睡眠期の δ 帯域パワーとREM睡眠期の θ 帯域パワーを組み合わせることにより、PVニューロン機能を伴う疾患モデルマウスと健常マウスを弁別できる可能性が示唆された。以上により、安静状態の自発性脳活動の統計パラメータが、脳の機能異常の診断に役立つ可能性が示唆された。

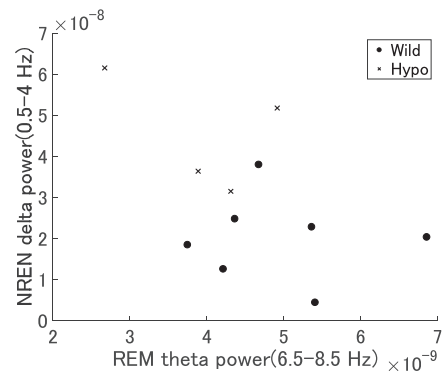


図1: θ パワー(6.5-8.5 Hz)と δ パワー(0.5-4 Hz)の関係

(●: 対照群マウス(N=7), ×: 処置群マウス(N=4))

文献

- 1) S. J. Gotts et al. *Brain*, vol. 135, no. 9, pp. 2711-2725, 2012.
- 2) K. Uchida et al. *Neurosci. Lett.*, vol. 559, pp. 111-116, 2014.