

博士論文

自発的眼球運動に関連した
頭蓋内脳波解析に関する研究

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

脳神経精神医学講座

小野 博也

目次

1 要旨.....	3
2 研究背景.....	7
3 研究目的.....	12
4 研究方法.....	13
5 研究結果.....	24
6 考察.....	28
7 結論.....	36
8 謝辞.....	37
9 参考文献.....	38
10 図.....	50
11 表.....	60

1 要旨

【背景と目的】 ヒトの生理的な眼球運動の一つである衝動性眼球運動（サックード）中に網膜像は急激に変化するにも関わらず、我々はその急激な変化を視覚情報として認知していない。これはサックード中に提示された視覚情報の脳内での処理が抑制されているためであり、この現象をサックード抑制と呼ぶ。てんかん外科手術患者の頭蓋内電極脳波を用いた先行研究ではサックード抑制に一次視覚野での高ガンマ波活動の一過性の抑制が関与していることが報告されている。しかし、一次視覚野でのサックード抑制に関わる神経活動の時空間的ダイナミクスや、一次視覚野がサックード開始前から事前にサックード抑制機序に関与しているかについては依然として明らかになっていない。また現在、てんかん外科領域で一次視覚野を同定する標準的方法である脳表電気刺激法は、侵襲的であり、患者の協力を要する主観的検査である。本研究では、一次視覚野を含めた全脳範囲でのサックードに関連した高ガンマ波活動を解析し、サックード抑制の機序のさらなる解明および生理的な高ガンマ波活動が一次視覚野の同定に臨床応用できるかについて検討した。

【方法】 本研究では、2008 から 2018 年にウェイン州立大学・ミシガン小児病院で薬剤抵抗性てんかんの外科手術のために頭蓋内電極を留置し、長時間ビデオ脳波と眼電図の同時記録を施行された 30 名の患者（年齢：5-20 歳）から記録された脳表

脳波を解析対象とした。解析対象を非てんかん性脳領域の脳表脳波とするために、臨床的に発作起始部位と診断された部位、発作間欠期脳波記録でてんかん性放電を認められた部位、後頭葉に構造的病変を有する症例に留置された電極部位は解析から除いた。脳波同時記録ビデオと眼電図を用いて、覚醒安静時に自発的な眼球運動に伴うサッケードのタイミングを眼電図および脳表脳波記録上に同期させ、各頭蓋内電極部位における事象関連スペクトラム変調を算出した。サッケードの回数は各患者で、少なくとも 80 回のサッケードを解析対象とした。そこから高ガンマ帯域（70-110 Hz）振幅変調の変化率を算出し、サッケード開始前-600 ms から-200 ms の振幅変調と比較し、統計学的に有意な変化かどうかを検定した。広範囲な脳領域でのサッケード関連高ガンマ変調の時空間ダイナミクスを明らかにするために、3次元脳表面画像上で 30 名分のサッケード関連高ガンマ変調をグループレベルで標準化し、時間経過を追加した 4次元脳表マッピングアトラスを作成した。さらに一次視覚野領域である線条皮質に留置された頭蓋内電極部位において、サッケード開始後 400 ms 間の高ガンマ変調の程度に影響を与える因子について、線形混合効果モデルで解析した。同モデルには、従属変数として同期間における高ガンマ変調を、説明変数として患者背景情報（年齢、抗てんかん薬数など）、記録電極部位と後頭葉極からの距離、サッケードの持続時間、サッケード時の眼球運動方向（左もしくは右）、記録電極部位と

サッケード方向との関係（同側もしくは対側）を組み込んだ。また、一次視覚野がサッケード開始前からサッケード抑制に関与しているかについて、サッケード直前 100 ms 間の高ガンマ変調の程度から、次に起こるサッケードの方向と持続時間を予測できるかを検証した。最後に、サッケード関連高ガンマ変調の程度、記録電極部位とサッケード方向との関係、電極の位置を予測因子に組み込んだ機械学習モデルを作成し、同モデルが電気刺激マッピングで定義された一次視覚野であるか否かを予測できるかを検証した。

【結果】サッケード関連高ガンマ変調の変化は、線条皮質領域で最も顕著に認め、同側半球においてサッケード開始前-90 ms からサッケード開始後+80 ms にかけて抑制が生じた後、+125 ms から増強するパターンを認めた。空間的広がりとしては、線条皮質から始まり高次視覚野領域である外側後頭皮質と紡錘状回へ抑制の波及がみられた。サッケード開始後 400 ms 間の高ガンマ変調の程度に影響を与える因子の検討では、サッケードの持続時間が長いほど（混合モデル推定値：-0.10；95%CI：-0.20, -0.01； $t=-2.19$ ； $P=0.036$ ），また記録大脳半球がサッケード方向と同側であると（混合モデル推定値：-4.32；95%CI：-6.43, -2.20； $t=4.02$ ； $P<0.001$ ），高ガンマ変調の減衰の程度が大きくなり、後頭葉極からの距離が長いほど（混合モデル推定値：+0.26, 95%CI：0.16, 0.36, $t=5.08$ ； $P<0.001$ ）高ガンマ変調の減衰の

程度が小さくなることがわかった。さらに、サッケード開始直前期間における線条皮質での高ガンマ変調の減衰は、サッケード方向（記録部位がサッケード方向と同側であれば1, 混合モデル推定値： -1.02×10^{-3} ；95%CI： -1.49×10^{-3} , -5.42×10^{-4} ； $t = -4.20$ ； $P < 0.001$ ）とサッケード持続時間（混合モデル推定値： -2.07×10^{-2} , 95%CI： -3.93×10^{-2} , -2.04×10^{-3} , $t = -2.18$ ； $P = 0.03$ ）に対する有意な予測因子となることを示した。最後に、サッケード関連高ガンマ変調の程度、記録電極部位とサッケード方向との関係、記録電極の位置を予測因子とした機械学習モデルは、脳表電気刺激マッピングで定義された一次視覚野であるかどうかを曲線下面積スコア 0.94, 精度 95%で予測した。

【考察】本研究により、サッケード抑制として知られているサッケード関連高ガンマ変調の脳内時空間ダイナミクスとその特性を明らかにした。サッケード関連高ガンマ変調は最初に一次視覚野領域で生じ、高次視覚野領域へと広がっていく時空間ダイナミクスが確認された。後頭極を中心とした線条皮質後部領域におけるサッケード関連高ガンマ変調の減衰は、サッケード時に一時的に中心視野の視覚感度を低下させることで、常に視覚認知の安定化を図るサッケード抑制機序の一部であると考察した。さらにサッケード方向とは反対の視野領域を担当する大脳半球、あるいはサッケード時間が長いほど、一次視覚野でのサッケード抑制の程度はより強いこと

がわかった。また、サッケード眼球運動に先行して、一次視覚野においてサッケード抑制が生じていたことから、サッケード眼球運動の際に予めサッケード抑制を準備している遠心性コピー機構に一次視覚野が組み込まれていることが示唆された。最後に、特に患者の意識状態や協力に依存しないサッケード関連高ガンマ波変調の程度は、一次視覚野を同定する臨床的に有用な客観的バイオマーカーとなることが示唆された。

2 研究背景

日常生活におけるヒトの生理的な眼球運動は多岐に渡っている。Raymond Dodge は 1903 年にヒトの眼球運動を衝動性眼球運動（サッケード）、滑動性追従運動、視運動性眼運動、前庭眼反射、輻湊の 5 つのタイプに分けて報告した¹。このうちサッケードは網膜周辺のぼんやりしたイメージを、最大視力のある黄斑部中心窩で明瞭に捉えるために覚醒時に自然に行われる急速な眼球運動のことを指す。

サッケード中、網膜像は急速に動いているにも関わらず、我々の認識する世界は急速に動いていると知覚されない。この現象はサッケード中に提示された視覚情報を脳内で処理する過程で一過性にその処理が抑制されているためと考えられており、サッケード抑制として数多くの先行研究が報告されている^{2,3,4}。

サッケード抑制は、速いサッケード眼球運動の際に、網膜上の画像の動きを意識させない効果がある⁵。臨床面では以前からサッケード抑制機能の低下と弱視の関連性が指摘されており、サッケード抑制が視野の安定化に寄与していることが支持されている⁶。サッケード抑制は、1950 年に Von Holst and Mittelstaedt のクロバエの研究により、サッケード中の眼球運動を安定化させるためにサッケードの運動指令と同時に生じる網膜からの感覚処理からの負のフィードバック信号として初めて報告された⁷。最初の報告に続いて、動物またはヒトの脳でも単一ニューロンや fMRI

(functional MRI) など様々な検査様式からサッケード抑制が検証されている。過去の研究から、一過性のサッケード抑制に、一次視覚野である線条皮質^{6,8,9,10} および、中側頭葉野を一例とする線条皮質外の視覚経路や中脳上丘、視床枕下核などの深部構造^{11,12,13} が関与していることが報告されている。

次にヒトの研究では近年、fMRI, FDG-PET (F-fluorodeoxyglucose PET) , MEG

(magnetoencephalography) に加えて脳波解析が検査様式として着目されている。

ヒトを含めた動物は日常的に多くの視覚情報を取得し、脳内で情報処理を行なっている。この時々刻々と進行する脳神経活動のダイナミクスを客観的にとらえる方法に脳波がある。脳波活動を調べる方法として、1875年に英国のCatonによって最初に動物の脳から電気活動が記録された¹⁴。サッケードに伴う脳波活動はラムダ波として、両側の後頭部領域で起こると1952年にEvansによって記述された¹⁵。近年、薬剤抵抗性てんかん患者に対して治療目的にiEEG (intracranial EEG ; 頭蓋内電極脳波) が行われ、脳神経活動のダイナミクスを明らかにする方法が開発されてきた¹⁶。

iEEGの特徴として、fMRIやPETに比べて時間分解能が高いこと、MEGに比べて空間サンプリング範囲は劣るものの直接脳表から記録するため記録部位の空間精度が高いことが挙げられる。従来、iEEGは臨床上必要な脳領域から記録されるため、全脳範囲での解析が困難であった。本研究では、個々の患者から取得した限定的な脳領

域の iEEG を標準脳上で統合した後，集団解析を行い，解析範囲を全脳領域まで拡張した．また iEEG では頭皮上脳波と異なり介在する脳脊髄液と頭蓋骨の影響を受けることがなく，速波成分の振幅もより明瞭に記録できる．特に高ガンマ波（70-110 Hz）振幅の増加は，神経細胞の発火率の増加¹⁷，fMRI の血行動態反応¹⁸，および PET の糖代謝¹⁹と強く関連している．逆に，高ガンマ波振幅の減少は，発火率や血行動態反応の低下と関連する¹⁸．このため高ガンマ波の振幅は事象関連ニューロンの活性化および抑制の優れた指標になる^{16,20,21}．また時間分解能に関しては高ガンマ波の1 サイクルは 9-14 ms と短いため，数十ミリ秒単位の時間分解能で神経のダイナミクスを評価できる．局所的な事象関連高ガンマ変調の臨床的意義は，より周波数の低い帯域（例：ベータ波）の神経活動と比べて一般的によく理解されている．例えば事象関連高ガンマ変調の増強を示す脳領域を切除すると，リハビリテーション治療を必要とする機能障害が生じることが多いことが知られている^{22,23}．てんかん患者を対象とした一次視覚野における iEEG の先行研究では，一次視覚野における高ガンマ波活動の減衰がサッケード抑制の機序に関与していることを報告し²⁴，サッケード眼球運動の最中に生じる視覚のブレを防いでいる機能であることを示した¹³．次に本研究で扱う 4 つの仮説についての詳細を述べる．

2.1 [仮説 1] サッケードに関する後頭葉線条皮質における神経活動の空間的広がり

サッケードに関する後頭葉線条皮質（楔部，舌状回，鳥距溝周囲）における神経活動について仮説を立てた。過去の 10-12 人の焦点性てんかん患者を対象とした iEEG 研究では，自発的なサッケードにより，後頭極で最もサッケード抑制が強く後頭葉内側面から側面または下面へ抑制が波及することが示された^{24,25}。しかしながらサッケード抑制機能の連続的な空間的広がりについては，個々の患者において侵襲的な信号サンプリングの空間的範囲が制限されるため，十分には解明されていなかった^{24,25}。また，過去の健常者を対象とした行動学的研究では，サッケードによる視覚感度の低下は，周辺視野よりも中心窩近傍の中心視野が関与していることが示唆された^{3,26}。この周辺視野および中心視野を担当する受容野はヒトの線条皮質の前方から後方にかけて空間的な広がりをもつことが知られている^{27,28,29,30}。そこで本研究では線条皮質において後頭極からの距離がサッケード抑制の程度と相関すると予想した。

2.2 [仮説 2] サッケードの方向と持続時間

サッケードの方向および持続時間とサッケード抑制に関する仮説を立てた。過去の非ヒト霊長類の単一ニューロン研究では，サッケード抑制は眼球運動の方向と総じて密接に関係しており，サッケードと同側における中側頭葉野，視床枕下核，上丘におい

てサックード抑制の程度が強いことが報告されている¹³。しかし、ヒトのサックード抑制においてはサックード方向とサンプリング半球の関係性についてわかっていない。また過去の iEEG 研究では後頭葉皮質においてサックード持続時間が長いほど、より高ガンマ波活動の減衰の程度が大きいことが報告された²⁴。しかし、線条皮質に限定してもサックード時間が長いほどサックード抑制の程度が強いかはわかっていない。そこで本研究では自然な場面でのヒトの物体認識は、注意が向いていない方向の脳半球での視覚感度を低下させることで最適化されると予想した^{31,32}。また、線条皮質に限定してもサックードの持続時間が長いほど視覚感度を低下させると予想した²⁴。

2.3 [仮説 3] サックードにおける遠心性コピー

サックード抑制の機序において一次視覚野が果たす役割について仮説を立てた。一般的に運動指令が出されると同時に、運動によって引き起こされる感覚的效果（視覚、聴覚、体性感覚など）を予測して運動開始前から感覚的效果を予め減衰させる機序が存在する³³。この機序は「遠心性コピー」と呼ばれており、運動系が運動指令信号と同時に感覚系へのコピー信号を生成することを指す³⁴。まずサックードの運動司令は前頭眼野および頭頂野後部から上丘に伝達され、さらに中脳橋毛様体を通じて眼輪筋

を動かす。次にサッケードにおける遠心性コピーは過去の非ヒト霊長類の研究から上丘から視床背内側核を中継しさらに前頭眼野へ伝達される主経路と、上丘から視床枕下核を中継し中側頭葉野へ伝達される副経路が知られており、特に副経路はサッケード抑制との関与が示唆されている。しかしながら一次視覚野がどのように遠心性コピーに関与しているかはわかっておらず、サッケードにおいて遠心性コピー信号を生成している領域についても明らかになっていない。過去のてんかん患者を対象とした iEEG 研究では、線条皮質および線条外皮質の視覚領域がサッケードの際に一過性に抑制されることが報告されているが^{24,25}、これらの iEEG 研究は、サッケードに先行する神経活動の抑制の程度が次のサッケード行動のふるまいを試行ごとに予測するかどうかを明らかにしていない。そこで本研究では一次視覚野自体がサッケード中に予想される大量の画像のブレの処理に対して、サッケード開始前から事前に準備していると仮定した。

2.4 [仮説 4] サッケード関連高ガンマ波活動による一次視覚野の同定

サッケード関連高ガンマ波活動が一次視覚野の同定に臨床応用できるか仮説を立てた。一般的に一次視覚野の同定は ESM (electrical stimulation mapping ; 電気刺激マッピング) が標準的手法である。ESM は主に病変部位やてんかん焦点と周辺の機

能部位との関係を術前に把握することを目的に日常的な術前評価の一環で施行されている。しかし、ESMは後発射を誘発する可能性のある侵襲度の高い検査であり、患者が主体的に症状を訴える必要がある検査である。また小児においては有効な検査結果が得られる刺激の強度が一定でないという難点がある。過去の研究では健康なヒト後頭部で生理的な高ガンマ波活動の発生頻度と振幅が増加することが報告されており、高ガンマ波活動が一次視覚野の感覚処理に関連していると考えられている^{35,36,37,38}。またあるタスク関連高ガンマ波が生じる部位に対するESMは、与えられたタスクの実行を妨げることが知られている²³。そこで、サッケード関連の高ガンマ波活動の解析によって、ESMに代わりより安全で信頼性の高い一次視覚野の同定が可能か仮説を立てた。

3 研究目的

本研究では、まずサッケード中の神経活動の時空間的な動態を全脳範囲でモデル化し、どの部位からサッケード抑制が始まり、どのように伝播するかを可視化することを目的とした。皮質レベルでのサッケード抑制は線条皮質領域で起こり、ヒトの脳の後頭葉外側や紡錘状回に伝播すると予想した。次にサッケードの開始および終了時を基準に事象関連電位としたサッケード関連高ガンマ波活動を定量化し評価した。さら

に研究背景で言及した以下の4つの仮説に基づく脳神経活動の時空間ダイナミクスとその特性を明らかにすることを目的とした。

[仮説 1] 線条皮質内で患者の背景（性別、年齢など）やてんかん背景（抗てんかん薬数など）とは独立して、後頭極からの距離は、その部位で記録されるサッケード抑制の程度と連続的な負の線形関係にある。

[仮説 2] 線条皮質内において、記録大脳半球とサッケード方向との関係性、あるいはサッケードの持続時間がそれぞれサッケード抑制の程度を予測できる。

[仮説 3] 線条皮質内においてサッケード直前のサッケード抑制の程度から、次に起こるサッケードの方向と持続時間を予測できる。

[仮説 4] サッケードに関連した高ガンマ変調は、標準的手法である ESM で定義された一次視覚野を予測できる。

4 研究方法

4.1. 対象患者

本研究では、以下の基準を満たした薬剤抵抗性てんかん患者 30 名（年齢範囲：5-20 歳，女性 16 名，表 1）を対象とした。選択基準は，[a] 2008 年 12 月から 2018 年 7 月まで，ウェイン州立大学・ミシガン小児病院での日常的な術前評価の一環で，ビデオ

iEEG と EOG (electrooculography; 眼電図) の同時記録を行い, [b]後頭葉からの iEEG サンプルングを行い, [c] EOG 記録時に, 左右両方向への自発的なサッケードが 80 イベント以上入手可能である, とした. 除外基準は, [a] 年齢が 5 歳未満, [b] SOZ (seizure onset zone; 発作発生領域), 発作間スパイク放電, または後頭葉を含む構造的病変を有する症例^{38,39}, [c] 手術前の視野欠損, [d] 以前のてんかん手術の既往歴, とした. 個人脳から標準脳へ記録部位の座標変換する際に精度に問題があるため, 5 歳未満の患者は本研究の解析対象から除外した. 本研究は, 世界医師会が提唱するヘルシンキ宣言に則り本研究の計画を作成し順守し, ウェイン州立大学機関評価委員会の承認を得ており, 患者または患者の保護者から書面によるインフォームドコンセントを得た.

4. 2. iEEG データの取得

iEEG データ取得プロトコールについては, 既に臨床応用が確立しているプラチナグリッドあるいはストリップ電極 (露出直径 3 mm, 中心間距離 10 mm) を患部半球の硬膜下腔に外科的に埋め込んだ¹⁶. 除去すべきてんかん領域と保存すべき重要な機能的領域との境界を明確にするために, 硬膜下電極の設置範囲を臨床的に決定した

³⁹. 192 チャンネルの Nihon Kohden Neurofax 1100A Digital System (Nihon

Kohden America Inc, Foothill Ranch, CA, USA) を用いて, ベッドサイドで連続的にビデオ-iEEG 記録を施行した. 脳波のサンプリング周波数は 1,000 Hz, アンプのバンドパスフィルタは 0.016~300 Hz とした. アンプの入力ボックスの 5 番目と 6 番目のソケットに接続された 2 つの頭蓋内電極から得られた iEEG 信号の平均電圧をオリジナルの基準とし, iEEG 信号を共通の平均基準に再モンタージュした^{40,41}.

サンプリング周波数は脳電位が数値データに変換される一定の時間間隔のことを指し, サンプリング周波数が高いほどより高周波帯域の脳波活動が再現できる. 本研究で用いたサンプリング周波数は高ガンマ波 (70-110 Hz) の活動を計測に十分な周波数であった. SOZ に分類された電極, 発作的なスパイクを示した電極, 構造的な病変やアーチファクトの影響を受けた電極を共通平均基準と後述の解析から除外した. 最終的に本研究ではアーチファクトのない非てんかん性電極 2,290 個 (患者 1 人あたり 77.1 電極) を iEEG 解析に利用した (図 1) .

4. 3. 3D MRI データ処理

術前の T1 強調 spoiled gradient-recalled echo sequence MRI と設置直後の頭部 CT 画像から, 設置した電極を皮質表面に直接表示した 3D 脳表面画像を生成した^{16,42}. さらに術中写真を用いて, 作成した MR 脳表面画像と硬膜下電極位置の空間的精度

を確認した⁴³。続いて、グループレベルでの視覚化と分析を可能にするために、FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) で提供されている標準脳表上に患者に留置された脳表電極部位の空間座標を正規化した。また、iEEG 記録部位ごとに標準脳上で Desikan FreeSurfer アトラスで分類された脳領域 ROI (region of interest ; 関心領域) を割り当てた^{44,45} (図 2 ; 表 2) 。同アトラスでは、前頭眼野の空間的範囲を明示的に定義していなかったため先行研究同様に⁴⁶、本研究では、既報の ESM 研究に含まれる 84 人の成人患者のうち 5% 以上において、50 Hz の電気刺激で一貫して強制眼球偏位をもたらす領域を前頭眼野と定義した (図 2) 。

4. 4. サッケードイベントのマーキング

日常的な術前評価の一環で、EOG 電極を左右の外眼筋の下 2.5 cm および横 2.5 cm に配置し、ビデオ-iEEG 記録中に自発的な眼球運動を観察した²⁴。脳波同時記録ビデオモニタリング中に覚醒安静状態で行われた各方向の自発的な水平方向のサッケード (図 3) が少なくとも 80 回発生したことを視覚的に確認し、その開始と終了を EOG 上で確認しマークした。開始のタイミングは EOG 振幅変化の開始とし、終了のタイミングは EOG 振幅変化の頂点とした。本研究では、いずれの患者も他者から視

覚刺激を与えられたり、タスクを指示されたりしていないタスクフリーの期間を対象とした。このため認知タスク中⁴⁵やけいれん発作後2時間以内の期間は解析から除外した。サッケード眼球運動は、時定数を0.1秒としたiEEG上で25-700msの持続時間を持ち、40 μ V以上のEOG振幅変化で反映される突然の鋭い眼球運動と定義した^{24,47,48,49}。一般に微小なサッケード（マイクロ／注視サッケード）を確実に識別するには、高いサンプリングレートを持つアイトラッカーが必要となる^{50,51}。このため本研究では微小なサッケードを対象とせず、自然な病室環境においてタスクフリーの自然な状況下で行われた自発的で粗大なサッケードを対象とし、サッケードの持続時間が25ms以下のサッケードイベントはマークしていない。一方、サッケード持続時間が長いほど、一般的に大きな眼球運動を反映していると考えられており^{52,53,54}、予測的な粗大サッケードの場合、サッケード持続時間は最大で1,500msと報告されている⁴⁸。

4.5. サッケード前後の高ガンマ変調の動態を調べるための時間周波数解析

時間周波数解析では、ベースライン期間と比較して、どの時点のどの部位で高ガンマ波帯域の振幅が増強／減衰するかを調べた（詳細は後述）。まずサッケードのタイミングをiEEG記録上に同期させ、各頭蓋内電極部位における事象関連スペクトラム

変調を算出した。複合復調法では、3,000 ms の時間窓（サッケード開始の 1,000 ms 前から 2,000 ms 後の間）^{55,56} で iEEG 信号を 5-ms/10-Hz の時間-周波数 bin に変換した。この方法は、ガウス型の低域通過有限インパルス応答（FIR）フィルタを用い、実質的にはガボール変換に相当する。ガボール変換はガウス関数を窓関数として用いた短時間フーリエ変換の方法であり、できるだけ短い時間で正確に周波数を特定できる。時間-周波数解析の分解能は、 ± 7.9 ms および ± 14.2 Hz であった⁵⁶。各電極部位の 5 ms エポックで、70-110 Hz の高ガンマ波の振幅の、ベースライン期間中の平均振幅に対する変化率を計算した。

探索的なサッケードは、必然的に、自発的に、かつ予測不可能な形で発生するため、ベースライン期間に他のサッケードイベントが全く発生しないと仮定することはできない。そこで、以下の 3 種類のベースラインを用いて、サッケード前後の高ガンマ変調を測定した。[ベースライン固定法, Fixed baseline approach] ベースラインは、サッケード開始の 600-200 ms 前の 400 ms 期間の高ガンマ波の振幅全体の平均値として定義した（図 4）⁴⁵。[ベースラインジッタ法, Baseline jittered approach] ベースラインは、サッケード開始の 800-0 ms 前までのランダムに選択された 200 ms の期間における高ガンマ波の振幅全体の平均として定義した（図 4）。[正規化法, Normalization approach] ベースライン期間は、サッケード開始の 1,000 ms 前から

2,000 ms 後までの 3,000 ms の期間全体とした。各部位の 5 ms の時間窓において、ベースライン期間中にどれだけ高ガンマ波の振幅が平均値から乖離したかを示す「高ガンマ波の z-score」を算出した（図 4）。Spearman's rank test では、サックード後の 400 ms 期間における高ガンマ波の神経活動の空間分布が、ベースライン固定法, Fixed baseline approach とベースラインジッタ法, Baseline jittered approach, あるいはベースライン固定法, Fixed baseline approach と正規化法, Normalization approach の間で類似しているかどうかを Spearman's rank test で判定した⁵⁷。

4. 6. サックード前後の高ガンマ変調の視覚化

本研究ではまず、特定の ROI におけるサックードの開始と終了の時点を基準とした高ガンマ波神経活動のダイナミクスを示した（図 5）。One-sample t-test と False discovery rate (FDR) 補正を行い、ある ROI での平均高ガンマ波の振幅がベースライン期間中の振幅と異なる時間枠を決定した（図 5）。補正後の有意水準 α は 0.05 とした。続いて、過去に報告されているように、各電極部位をテンプレート空間に空間的に正規化した FreeSurfer pial surface の画像上で、30 名分のサックード関連高ガンマ変調をグループレベルで標準化し、高ガンマ変調の動態をアニメーションで示した 4 次元脳表マッピングアトラスを作成した（図 6）⁵⁸。また、アルファ（8-12

Hz) およびベータ (16-28 Hz) 波のサッケード前後の神経活動ダイナミクスを提示した (図 6) . これまでの iEEG 研究^{20,24} から, アルファおよびベータ波活動は, 高ガンマ波の活動が同時に増強されると減衰すると予想した. 逆に, 高ガンマ波活動の活動が減衰したときには, アルファおよびベータ波の活動が増強すると予想した. また 10 Hz 振動の 1 サイクル周期は 100 ms であり, アルファおよびベータ波帯域の神経活動は高ガンマ波帯域の神経活動に比べて, 急速な神経活動のダイナミクスの評価には最適ではない可能性があった.

4. 7. ESM による一次視覚野の同定

臨床診療の一環として, 過去の研究と同一の方法で ESM を施行した⁵⁸. ESM の空間的範囲は純粹に臨床上の必要性に基づいており, 本研究では 2,290 個の電極部位の 83.1% (患者 1 人当たり 63.4 の電極部位) を検査した (図 7) . 対象患者には, 刺激のタイミングは伝えるが, 刺激部位は知らされなかった. 対象患者が知覚刺激を報告したり症状を示したりした場合はすぐに刺激を終了した. 神経心理学者 (R. R.) は, 事象関連高ガンマ波活動の結果を知らずに, 対象患者に刺激によって誘発される知覚の特徴を尋ねた. 刺激強度は 3 mA, 周波数は 50 Hz に設定し, 症状や後発射が認められるまで強度を上げていったが, 後発射の閾値は超えないようにした. 刺激によっ

て一貫して閃光感覚の知覚が得られる部位を一次視覚野と定義した。図 7A は, 30 人の患者全体で平均した, 刺激によって閃光感覚が生じる確率を示している。

4. 8. 統計解析

[仮説 1 および 2] 線形混合効果モデル解析では, 線条皮質内で患者の背景やてんかん背景とは独立して, 後頭極からの距離, 記録大脳半球とサッケード方向との関係性, サッケードの持続時間からそれぞれサッケード抑制の程度を予測できるという仮説を検証した。同モデルには, 従属変数にサッケード開始後 400 ms 間の線条皮質における高ガンマ波の振幅変化率を組み込み, 固定効果予測因子は, [a] 記録電極部位と後頭極からの距離 (mm), [b] 記録大脳半球とサッケード方向との関係 (サッケード方向が記録大脳半球と同側であれば 1), [c] サッケード時の水平眼球運動方向 (サッケード方向が左であれば 1), [d] 患者の平均サッケード持続時間 (ms), [e] 前頭葉の SOZ (ある場合は 1), [f] 側頭葉の SOZ (ある場合は 1), [g] 頭頂葉の SOZ (ある場合は 1), [h] MRI 病変 (MRI 病変がある場合は 1), [i] 性別 (男性の場合は 1), [j] 患者の年齢 (年), [k] 経口抗てんかん薬の数 (発作の負担や認知機能障害の重さを反映している⁵⁹⁾) を組み込んだ。切片と個々の対象患者はランダム因子として扱った。有意水準は $P=0.05$ とした (IBM SPSS statistics 25 software;

IBM Corp, Chicago, IL, USA) .

[仮説 3] 線条皮質におけるサッケード開始直前のサッケード抑制の程度によって、次に起こるサッケードの方向と持続時間を試行ごとに予測できるという仮説を検証した。混合ロジスティック回帰分析では、固定効果予測因子を、サッケード開始前 100 ms 間に線条皮質における高ガンマ波の振幅変化率とし、従属変数は次のサッケードが記録大脳半球と同側方向に向かうかを組み込んだ。線形混合効果モデル解析では、固定効果予測因子は同様に、サッケード開始直前 100 ms 間に線条皮質における高ガンマ波の振幅変化率とし、従属変数には次のサッケードの持続時間を組み込んだ。切片と患者はランダム因子として扱った。

[仮説 4] 次の 2 つの解析では、サッケードに関連する高ガンマ変調が、標準手法である ESM で定義された一次視覚野を予測できるという仮説を検証した。まず、混合効果ロジスティック回帰分析では、固定効果予測因子に、[a] サッケード開始後 400 ms 間における高ガンマ波の振幅変調の変化率（絶対値）、[b] 記録大脳半球とサッケード方向との関係（サッケード方向が記録大脳半球と同側であれば 1）、[c] 電極の位置（電極が後頭葉もしくは側頭葉内に位置していれば 1）、従属変数にその電極が ESM で閃光感覚の知覚が得られるかどうか（閃光感覚知覚が得られた場合は 1）を組み込んだ。サッケードによって高ガンマ波帯域の神経活動が増強または抑制された

場合には、高ガンマ波帯域の振幅変化率の絶対値（すなわち、曲線下面積）が大きくなる。切片と患者はランダム因子として扱った。

その後、Bagged-tree-ensemble モデルと呼ばれる機械学習アルゴリズム^{60,61}を用いて、高ガンマ変調の程度を予測因子とした機械学習予測モデルを作成した。Machine Learning and Deep Learning Toolbox（MATLAB R2020a; MathWorks Inc, Natick, MA）を用いてハイパーパラメータを自動最適化し、ESM で定義された一次視覚野部位への分類能が最大となるモデルを最終予測モデルとした。調整ハイパーパラメータとして、アンサンブル手法、最大分割数、学習器数、採用予測因子の数を調整した⁶²。過学習のリスクを低減するために、データをほぼ等しいサイズの 10 個のデータセットにランダムに分割する k-fold クロスバリデーション法を使用した（すなわち、k 番目のデータセットをテストデータとする場合は、k 番目のデータセットを除いたデータセットで学習したモデルを採用した）。Bagged-tree-ensemble モデルの性能は、ROC（receiver operating characteristics）曲線下面積、PPV（positive predictive value；陽性適中率）および NPV（negative predictive value；陰性適中率）、精度スコアを用いて評価した（図 7）。PPV（NPV）は、「真の陽性（陰性）部位の数」/「予測された陽性（陰性）部位の数」と定義した。また、精度スコアは、「真の陽性部位数+真の陰性部位数」/「電極の総部位数」とした。最終的に、

Bagged-tree-ensemble モデルによる予測をもとに, 一次視覚野であると予測される電極部位の分布を, 3D 脳表面上に描き出した (図 7) .

5 研究結果

5.1. 行動学的結果

識別された各方向のサッケードイベントの平均数は、患者 1 人あたり 97.9 回（範囲：81-100 回）であった。左方向および右方向のサッケードの持続時間は、平均してそれぞれ 118.2 ms（範囲：83.7-221.0 ms）および 122.5 ms（83.4-217.0 ms）であった。サッケード開始から次にマークされたサッケードイベントまでの最小間隔は、患者全体の平均で 542 ms（標準誤差：54 ms）であった。

5.2. サッケード関連の高ガンマ波活動パターンの解析手法

Spearman's rank test によると、高ガンマ変調の空間分布（順位に基づいて評価）は、ベースライン固定法, Fixed baseline approach とベースラインジッタ法, Baseline jittered approach のアプローチの間で、またベースライン固定法, Fixed baseline approach と正規化法, Normalization approach のアプローチの間で、類似していた（患者間で平均したスピアマンの順位相関係数：0.99）。サッケード関連の高ガンマ波活動の空間分布はそれぞれのアプローチ間で類似していることが判明したため、本研究ではベースライン固定法（Fixed baseline approach）のみに基づく高ガンマ波の測定値を報告した。

5.3. サッケード前後の高ガンマ変調の4D可視化

図6は、サッケード前後の高ガンマ変調の4Dアトラスである。本研究でのアトラスは5ms毎の時間分解能で作成した。4Dアトラスでは、最初は線条皮質領域で、その後、後頭葉外側と紡錘状回で、一過性の高ガンマ波減衰を認めた(図6)。サッケード終了後には、外側後頭皮質では高ガンマ波減衰が持続し、線条皮質領域と紡錘状回領域では高ガンマ波増強を認めた。線条皮質におけるサッケード関連の高ガンマ波神経活動の抑制は、後頭極に近い部位で強く現れた。

5.4. ROI内でのサッケード前後の高ガンマ変調

図5は、ROIに基づいてサッケード前後の高ガンマ変調を評価した結果である。線条皮質領域では同側のサッケード開始から-90ms、外側後頭皮質では+15ms、紡錘状回領域では-90msの時点で有意な高ガンマ波減衰が生じた。また対側では線条皮質領域ではサッケード開始から-20ms、外側後頭皮質では+15ms、紡錘状回領域では+90msの時点で有意な高ガンマ波減衰が生じた。顕著な高ガンマ波減衰は、線条皮質領域では同側のサッケードの終了から+80ms後まで、外側後頭皮質では+235ms後まで、紡錘状回では+105ms後まで持続した。また対側では線条皮質領域では

サッケードの終了後から+65 ms 後まで、外側後頭皮質では+195 ms 後まで、紡錘状回では+120 ms 後まで持続した。同側の線条皮質領域ではサッケード終了後+125 ms 以内、紡錘状回領域では+235 ms 以内に有意な高ガンマ波増強が起こったが、外側後頭皮質では高ガンマ波増強は有意にならなかった。対側の線条皮質領域ではサッケード終了後+110 ms 以内、紡錘状回領域では+285 ms 以内に有意な高ガンマ波増強が出現したが、外側後頭皮質では高ガンマ波増強は有意にならなかった。

サッケード方向と反対側の前頭眼野では、サッケード開始後+255 ms までに有意な高ガンマ波増強を認め、この増強はサッケード終了時点まで持続した（図 5）。

中心前回において反対側のサッケード開始後+0 ms の時点で有意な高ガンマ波減衰が生じ、開始後+50 ms まで持続した。さらに開始後+245 ms の時点で新たに有意な高ガンマ波減衰が生じた。中心後回において同側ではサッケード開始後+245 ms の時点で有意な高ガンマ波減衰が生じた。また対側ではサッケード開始後+260 ms の時点で有意な高ガンマ波減衰が生じた。

その他の領域においては有意な高ガンマ変調は認めなかった。

5.5. 【仮説 1・2】 サッケード前後の線条皮質における高ガンマ変調とサッケード行動

線形混合効果モデル解析に使用できた線条皮質領域の電極は 127 個（後頭極からの平均距離：31.6 mm [標準誤差：12.4 mm]）であった。線形混合効果モデル解析の結果、後頭極から遠いほど（混合効果モデル推定値：+0.26; 95%CI：0.16, 0.36, $t = 5.08$; $P < 0.001$ ），サッケード後 400 ms 間における線条皮質領域の高ガンマ波の振幅変化率が大きかった（高ガンマ波減衰の程度が小さい）。逆に与えられたサッケードの方向の同側（混合効果モデル推定値：-4.32 ; 95%CI：-6.43, -2.20; $t = 4.02$; $P < 0.001$ ）であるほど、平均サッケード持続時間が長いほど（混合効果モデル推定値：-0.10 ; 95%CI：-0.20, -0.01; $t = -2.19$; $P = 0.036$ ），高ガンマ波の振幅変化率が小さかった（高ガンマ波減衰の程度が大きい）（表 3）。

5. 6. [仮説 3] 線条皮質におけるサッケードに先行する高ガンマ変調が直後のサッケード行動を予測するか

混合ロジスティック回帰分析の結果、先行する線条皮質の高ガンマ波の振幅変化率が小さい（高ガンマ波減衰の程度が大きい）ほど、直後のサッケード方向が記録大脳半球と同側に向かう確率が高くなることがわかった（混合効果モデル推定値： -1.02×10^{-3} ; 95%CI： -1.49×10^{-3} , -5.42×10^{-4} ; $t = -4.20$; $P < 0.001$ ）。

また、同側のサッケードに対して混合効果モデル解析を行ったところ、先行する線条

皮質の高ガンマ波の振幅変化が小さい（高ガンマ波減衰の程度が大きい）ほど、直後のサッケードの継続時間が長くなることがわかった（混合効果モデル推定値： -2.07×10^{-2} ; 95% CI： -3.93×10^{-2} , -2.04×10^{-3} ; $t = -2.18$; $P = 0.03$ ）。逆に、対側のサッケードイベントを対象とした解析では、先行する線条皮質の高ガンマ波の振幅と次のサッケードの持続時間との間に有意な関連は認めなかった（混合効果モデル推定値： -1.24×10^{-2} ; 95% CI： -2.79×10^{-2} , 3.09×10^{-3} ; $t = -1.57$; $P = 0.12$ ）。

5.7. 【仮説4】タスクフリー高ガンマ変調による一次視覚野の同定

混合ロジスティック回帰分析の結果、サッケード関連高ガンマ変調の絶対値が増加するほど、その部位は一次視覚野に局在した（混合効果モデル推定値： $+0.36$; 95% CI： 0.32 , 0.40 ; $t = 17.57$; $P < 0.001$ ）。つまり、ある部位のサッケード関連高ガンマ変調が1%増加するごとに、その部位が一次視覚野であるオッズ比が1.43増加した（すなわち、 $e^{0.36}$ ）。前述の高ガンマ波活動は、電極部位の解剖学的位置によらずに有意であった。また、前頭-頭頂葉領域内の電極部位と比較して、後頭-側頭葉領域内の電極部位（混合効果モデル推定値： $+3.80$; 95% CI： 2.93 , 4.68 ; $t = 8.52$; $P < 0.001$ ）は、一次視覚野に分類される確率が高かった。サッケードの方向は、有意な効果を示さなかった（混合効果モデル推定値： $+0.20$; 95% CI： -0.14 , 0.54 ; $t = 1.13$; $P = 0.25$; 表4）。

混合ロジスティック回帰モデルでは、曲線下面積スコア 0.98 で、一次視覚野を同定した。Bagged-tree-ensemble モデルは、曲線下面積スコア 0.94、精度 95%、PPV 57%、NPV 97%で、一次視覚野を予測した（図 7）。

6 考察

本研究では、サッケード前後の高ガンマ変調の全脳範囲でのダイナミクスをアニメーション化した。さらに自発的なサッケード関連高ガンマ変調を解析し、前述の 4 つの仮説に対する検証結果を得た。本検証結果は、ヒトの脳におけるサッケード抑制・増強に関連する大脳皮質機序に対する神経科学的な新知見をもたらすのみでなく、自発的なサッケード関連高ガンマ変調が 1 次視覚野の同定に有用なバイオマーカーである可能性も新たに提示した。

6.1. サッケード前後の高ガンマ変調の脳内時空間ダイナミクス

まず本研究のアトラスは、サッケード抑制が線条皮質で始まり外側後頭皮質と紡錘状回に急速に波及することを明らかにした（図 6）。本研究では、iEEG によるサッケード前後の高ガンマ変調の全脳範囲でのダイナミクスを 5 ms の時間分解能でアニメーション化した世界初の 4D アトラスを作成した（図 6）。また本研究では、タスクを

課していない自然な覚醒状態で自発的に起こるサッケードに関連する神経活動を評価することを特徴とした。2,290 個の硬膜下脳波電極から、全脳範囲での事象関連神経活動パターンの空間的連続性を明らかにした。iEEG 信号のサンプリングには、MEG を一例とする非侵襲的な神経生理学的記録だけでは評価が難しい後頭側頭葉の内側と下側が含まれていた（図 6, 表 2）。4D ダイナミックアトラスは、非ヒト霊長類における単一ニューロン記録^{2,12,13} や、少数の焦点性てんかん患者における iEEG 記録^{24,25} などのこれまでの観察結果に基づいたサッケード抑制に関わる大脳皮質機序についての理解を拡大した。さらにサッケード終了後には、線条皮質領域と紡錘状回では高ガンマ波減衰に引き続き高ガンマ波増強を認めたが、後頭葉外側では高ガンマ波減衰が持続した。この線条皮質領域に認めた有意な高ガンマ波増強は、サッケード終了後 125 ms 以内に両側半球で起こった（図 5）。高ガンマ波減衰に続いて生じたこの高ガンマ波増強についても、サッケード増強として様々な検査様式で確認されている。サッケード増強は視覚認知が安定した状態の維持に必要であると考えられており、サッケード終了時に更新される網膜像と主に関連していると推察される⁶³。さらに本研究で認めた外側後頭皮質と紡錘状回領域間のサッケード関連神経活動の動態の違いは、対応する視覚経路（背側視覚経路と腹側視覚経路）に由来するかもしれない。外側後頭皮質は、背側視覚経路において V2 から V3 への情報伝達を

担っている⁶⁴。一方で、紡錘状回領域は、腹側視覚経路における V4 への情報の中継に関与する⁶⁴。それぞれが担当する視覚経路の違いから本研究で認めたサッケード増強の神経活動動態の違いを説明できる可能性がある。また本研究での観察結果は、過去に行われた一連の視覚刺激に注意を払う必要がある **picture naming** タスクの際に、後頭部外側領域において高ガンマ波の増強を認めた **iEEG** 研究報告とも対照的であった⁴⁵。この結果の違いは後頭部外側領域では自発的なサッケードよりも、注意を払う際の眼球運動によって高ガンマ波増強が認められることを示唆した⁶⁵。

6.2. サッケード前後の高ガンマ変調が出現する生理学的機序と意義

続いて仮説 1 と仮説 2 は、急速な眼球運動の際に視界が不鮮明になるのを最小限に抑えるというサッケード抑制についての線条体皮質における神経活動に対する理解を深めた。具体的には、線条皮質において後頭極により近いほど、またサッケードが **iEEG** サンプリング半球の同側に向けられた場合か、もしくはサッケードの平均持続時間が長いほどサッケード抑制の程度はより強く現れた (表 3)。先行するてんかん患者を対象とした後頭葉皮質での **iEEG** 研究では、サッケード関連高ガンマ変調の減衰は後頭極領域が最も広範囲に関与し、後頭部内側領域が最も少なかったと報告した²⁴。本研究の新規性は、厳密な統計解析にあり、サッケード関連の高ガンマ波振

幅変化率に対する解剖学のおよび行動学的効果は、年齢や性別などの患者背景やてんかん関連変数（発作焦点部位や内服抗てんかん薬の数）の影響とは独立して有意であった（表 3）。網膜の解像度は中心窩で最も高く、中心窩を担当する後頭極に近いほど抑制されるのはサッケード中の視界のブレを抑えるのに有用であると考察した。また、サッケード方向と同側の記録大脳半球はサッケードと反対方向の視野領域を担当するため視覚情報への関心が低く、よりサッケード抑制の程度が強いと考察した。これらの証拠からサッケード抑制は少なくとも部分的には大規模な後頭葉皮質ネットワーク、特に、中心窩近傍の非注視半球を処理する一次視覚野での一過性の抑制によって支えられていることが本研究によって示せた。また、先行研究からサッケードの持続時間が長いほど後頭葉皮質におけるサッケード関連高ガンマ波減衰の程度が大きいことがわかっているが、本研究では線条皮質領域に限定してもサッケード持続時間によってサッケード関連高ガンマ波減衰の程度を予測できることが示せた（表 3）。

仮説 3 では、一次視覚野自体がサッケードの際に生じる大量の画像のブレの処理に対して事前に準備しているという新しい知見を得た。具体的には、個々の患者における各サッケードの試行ごとの分析により、サッケードが生じる直前の線条皮質の高ガンマ波減衰の程度が大きいと、直後に生じるサッケードの向きが記録大脳半球と

同側に向き，サッケード持続時間がより長くなることを予測できた．このサッケード開始前の線条体皮質における神経活動から次のサッケードの向きと持続時間を予想できるという結果から，一次視覚野は運動指令と同時に生じる感覚的效果を予め減衰させる機序である遠心性コピーに主体的に関与していることが示唆された．しかしながら中脳からの信号サンプリングは倫理的に不可能であるため，中脳の上丘部が皮質レベルでのサッケード抑制の遠心性コピー信号を送っている可能性を完全には排除できず，どの部位が最も早くサッケード抑制を生じるのかは本研究からはわからなかった．しかし過去の非ヒト霊長類を対象とした単一ニューロン研究では，上丘部の神経抑制がサッケード開始の 70 ms 前に行われる可能性が報告されているのに対し⁶⁶，本研究では，サッケードと同側半球でサッケード開始の 90 ms 前に，線条皮質の高ガンマ波減衰が有意に起こることを明らかにした（図 5）．また本研究では，視床がサッケード抑制に果たす役割も直接は評価できなかった．健常者を対象とした TMS（transcranial magnetic stimulation；経頭蓋磁気刺激）による過去の研究では，サッケード抑制における一次視覚野の因果関係が明らかにされている⁶⁷．この研究では，サッケード中に一次視覚野を磁氣的に興奮させても，閃光感覚の知覚閾値を低下させないが，網膜刺激によって閃光感覚の知覚閾値を上昇させることが示された．この結果からサッケード抑制に関わる機序は視床や一次視覚野を含めた

かなり早い段階の視覚経路が関与していることが示唆されている。健常者を対象とした fMRI を用いた研究では、サッケード関連の血行動態抑制は線条皮質と視床の両方に関与することが報告されており、サッケード抑制を駆動する最も早い部位は一次視覚野かそれ以前の視覚経路にあると推定されている⁶⁸。今後、脳深部刺激療法による継続的な脳波モニタリングは、サッケード関連の視床の神経活動を測定することを可能にするかもしれない。さらに線条皮質以外のいくつかの皮質領域では、次のサッケードの方向と持続時間の予測が可能であることが知られている^{13,31,32}。前頭眼野はその一例であるが、本研究では、前頭眼野を含む他の皮質領域ではサッケード開始前の高ガンマ波活動に有意な変化は認められず遠心性コピーに関与している証拠は見つからなかった。しかし前頭眼野の高ガンマ波増強は、サッケードが iEEG サンプリング半球とは反対側に向けられた場合にのみ有意に認められ、高ガンマ波増強はサッケード開始から 200 ms 以降に起こった (図 5)。過去のでんかん患者を対象とした iEEG 研究では、前頭眼野においてサッケード開始前の準備と生成は、60 Hz 以上の周波数帯域での一過性増加、特に非常に高周波帯域のガンマ波活動 (110-140 Hz) の増強として報告されている⁶⁹。本研究の結果との違いは、注視を要するタスクの有無による研究手法の違いや、解析対象とした高ガンマ波帯域の違いによることが示唆された。また過去のサル単一ニューロン研究から中側頭葉野が遠心性コピ

一に関与する部位として知られている³¹。サルの中側頭葉野は動きを表現する領域としても知られているが、ヒトにおいては上側頭部に損傷を認めた患者で運動の知覚が選択的に障害されており、中側頭葉野領域を破壊されたサルに対して行った動きを知覚する実験を同患者でも行ったところ同様の結果が得られている^{70,71}。この結果からヒトにおいてもサルの中側頭葉野領域に相当する運動知覚に関する情報処理を行う領域の存在が示唆されている。しかし、本研究においては側頭葉領域において有意なサッケード関連の高ガンマ変調は認めなかった。

6.3. 覚醒時のサッケード関連高ガンマ変調の臨床的意義

仮説4では、自発的なサッケードに関連する高ガンマ変調が一次視覚野の同定に有用である可能性を示した。混合ロジスティック回帰分析の結果、サッケードに関連する高ガンマ活動の絶対値が1%増加するごとに、ある部位がESMで定義された一次視覚野であるオッズ比が1.43増加した(表4)。つまり、高ガンマ波振幅変化率の増大と減衰の両方が一次視覚野の同定に有用であった。また、機械学習を用いた解析でも、Bagged-tree-ensembleモデルは曲線下面積スコア0.94、精度スコア95%で、一次視覚野を予測した(図7)。一般にてんかん切除術においてEloquent領域を同定するための現在の標準的手法はESMであるが、サッケードに関連した高ガンマ波

活動の部位によって一次視覚野の部位の予測が可能であることを示せた⁵⁸。臨床的には自発的な事象関連高ガンマ変調の測定は、ESM よりも低侵襲であり、またタスクを要さないため ESM のように主観的な感覚知覚の自己申告に頼らず客観的な評価が可能である。さらに ESM に非協力的な患者の評価に有用であると考察する。

本研究では、生理的な広帯域高周波の活動を特定するための分析手法を提供した。過去の報告では、40 Hz 以上の自発的な広帯域高周波活動がてんかん発生領域のバイオマーカーとして機能する可能性があることが知られている^{72,73,74}。しかし、生理的あるいはてんかん原性な高ガンマ波の区別は、行動モニタリングなしでは困難である可能性がある^{35,75,76}。一般的に、発作発生部位に発生する高ガンマ波はてんかん原性である可能性が高い一方、感覚運動や認知タスクによって常に発生する高ガンマ波は生理的である可能性が高いと考えられている。一次視覚野以外にも過去の iEEG 研究から、タスクフリー覚醒時に外部からの音が聴覚皮質の高ガンマ波活動を増強することが報告されている⁷⁷。てんかん発生領域の定位のための自発的な高周波活動の診断的有用性を最適化するために、どのような検査様式を選択すべきか、さらなる研究が必要である。

6. 4. 方法論的考察

本研究の対象例においては生理的なサッケードに関連した高ガンマ変調の解明を目的としており後頭葉てんかんは除外した。しかし後頭葉てんかんは、一次視覚野の推定が臨床的にもっとも必要である。後頭葉てんかんにおいてサッケード関連の高ガンマ変調の解析が、後頭葉における生理的あるいはてんかん原性高ガンマ変調を区別するのに有用であるかはさらなる研究が必要である。

本研究ではアイトラッキングを行っていないため、各患者がどのような映像や物体を固視していたかは不明である。また、部屋の光の強さは、患者ごとに厳密にコントロールしていなかった。これまでの iEEG 研究では、視覚対象物の物理的特性の違いによって、低次および高次の視覚経路における事象関連高ガンマ波増強の程度が異なることが報告されていた⁷⁸。また、持続時間の長いサッケードイベントが首の回転などの眼球運動以外の運動を伴っている可能性は一定以上存在する。しかしこれらの限界を考慮しても、本研究における iEEG に基づくモデルは 95%の精度で一次視覚野を予測しており、その臨床的有用性は一定以上存在すると考察する（図 7）。また本研究では、サッケードの向きの同側サンプリング半球においてサッケードが始まる 90 ms 前に線条皮質の高ガンマ波の抑制が起こることを示しており（図 5）、サッケード開始前に線条皮質の高ガンマ波減衰が観察されたことを、イベントマーキング手法（ミリ秒単位の精度ではない視覚的マーキング）によるアーチファクト

と判断する明らかな根拠はない、と考察する。

図 6 に示したように、サッケードに関連したアルファおよびベータ波の抑制は高ガンマ波の増強と同時に起こり、アルファおよびベータ波の増強は高ガンマ波の抑制と同時に起こった。この定性的な観察結果は、事象関連スペクトル応答に関する多くの過去の iEEG 研究と一致していた^{2,16,20,79}。高ガンマ波の 1 サイクルはアルファおよびベータ波のサイクルよりもはるかに持続時間が短いため、急速な神経活動のダイナミクスは高ガンマ波の測定値でより明確になる可能性がある。

本研究では、サッケード前後の高ガンマ波活動に対する有意な年齢効果は認められなかった。今回は 5 歳未満の患者を対象としていないため、乳幼児期におけるサッケード前後の高ガンマ波活動の発達的变化については、今後の研究で明らかにしていく必要がある。

7 結論

本研究は、サッケードによる脳波スペクトラム変化が、最初に一次視覚野で起こり、その後、高次視覚野へ波及することを示した。線条皮質後部領域におけるサッケード関連の高ガンマ波減衰は、サッケード時に一時的に焦点の視覚感度を低下させることにより、安定した知覚の基礎となる機序の一部であると考察した。一次視覚野での

サックード抑制は、特に非注視半球においてサックード開始前から次に来るサックードに準備をしている可能性を示唆した。さらにサックード関連の高ガンマ波活動の評価は、一次視覚野の位置を同定に有用であることを示唆した。

8 謝辞

本研究に際して、論文執筆、学会発表の細部にまで丁寧にご指導ご鞭撻頂きました。ウェイン州立大学小児神経科教授 浅野英司先生に厚く御礼申し上げます。また、本研究を初期からご支援頂き、論文の方向性の相談や図の作成方法の指導、学会での発表内容の指導を与えて頂き、日々熱心なご指導を賜りました、ウェイン州立大学リサーチフェロー 園田真樹先生に深く感謝申し上げます。浅野先生からはミシガン小児病院てんかんモニタリングユニットにおいて、てんかん症候学と脳波学を深く学ぶ機会を与えていただきました。ここに深謝致します。

共同研究者である、東北大学神経内科 久保田隆文先生、横浜市立大学小児科 園田香里先生、ミシガン小児病院小児神経科の Luat, Aimee 先生、精神科の Rothermel, Robert, 脳神経外科の Sood, Sandeep 先生、ウェイン州立大学の Silverstein, Brian 先生に、心より御礼申し上げます。

さらに本研究は国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科部長佐々木征行先生から留学の許可を頂き研究成果を挙げることができました。佐々木先生には日常臨床、ひいては国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科研究生として働かせて頂いていることにも深く感謝しております。

最後に、ご指導、ご協力頂いた全ての方に心よりの感謝を述べ、謝辞とさせて頂き

ます。

9 参考文献

1. Dodge R. Five types of eye movement in the horizontal meridian place of the field of regard. *Am J Physiol* 1903; 8: 307-29.
2. Duffy FH, Lombroso CT. Electrophysiological evidence for visual suppression prior to the onset of a voluntary saccadic eye movement. *Nature* 1968; 218: 1074-5.
3. Matin E. Saccadic suppression: a review and an analysis. *Psychol Bull* 1974; 81: 899-917.
4. Thiele A, Henning P, Kubischik M, et al. Neural mechanisms of saccadic suppression. *Science* 2002; 295: 2460-2.
5. Schiller PH, Tehovnik EJ. Look and see: how the brain moves the eyes around. *Prog Brain Res* 2001; 134: 127-42.
6. Martinez-Conde S, Otero-Millan J, Macknik SL. The impact of microsaccades on vision: towards a unified theory of saccadic function. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14: 83-96.
7. Von Holst E, Mittelstaedt H. Das reafferenz princip: weddelswirkungen zwishchen Zentrainervensystem und Peripherie. *Die Naturwissenschaften*

- 1950; 37: 464-76.
8. Duffy FH, Burchfiel JL. Eye movement-related inhibition of primate visual neurons. *Brain Res* 1975; 89: 121-32.
 9. Kleiser R, Seitz RJ, Krekelberg B. Neural correlates of saccadic suppression in humans. *Curr Biol* 2004; 14: 386-90.
 10. Vallines I, Greenlee MW. Saccadic suppression of retinotopically localized blood oxygen level-dependent responses in human primary visual area V1. *J Neurosci* 2006; 26: 5965-9.
 11. Chahine G, Krekelberg B. Cortical contributions to saccadic suppression. *PLoS One* 2009; 4: e6900.
 12. Zanos TP, Mineault PJ, Guitton D, et al. Mechanisms of Saccadic Suppression in Primate Cortical Area V4. *J Neurosci* 2016; 3: 9227-39.
 13. Berman RA, Cavanaugh J, McAlonan K, et al. A circuit for saccadic suppression in the primate brain. *J Neurophysiol* 2017; 117: 1720-35.
 14. Caton R. The electric currents of the brain. *Brit Med J* 1875; 2: 278.
 15. Evans C.C. Occipital sharp waves responsive to visual stimuli. *Clin Neurophysiol* 1952; 4: 111.

16. Nakai Y, Jeong JW, Brown EC, et al. Three- and four-dimensional mapping of speech and language in patients with epilepsy. *Brain* 2017; 140: 1351-70.
17. Ray S, Crone NE, Niebur E, et al. Neural correlates of high-gamma oscillations (60-200 Hz) in macaque local field potentials and their potential implications in electrocorticography. *J Neurosci* 2008; 28: 11526-36.
18. Scheeringa R, Fries P, Petersson KM, et al. Neuronal dynamics underlying high- and low-frequency EEG oscillations contribute independently to the human BOLD signal. *Neuron* 2011; 69: 572-83.
19. Nishida M, Juhasz C, Sood S, et al. Cortical glucose metabolism positively correlates with gamma-oscillations in nonlesional focal epilepsy. *Neuroimage* 2008; 42: 1275-84.
20. Shmuel A, Augath M, Oeltermann A, et al. Negative functional MRI response correlates with decreases in neuronal activity in monkey visual area V1. *Nat Neurosci* 2006; 9: 569-77.
21. Crone NE, Korzeniewska A, Franaszczuk PJ. Cortical gamma responses: searching high and low. *Int J Psychophysiol* 2011; 79: 9-15.
22. Kojima K, Brown EC, Rothermel R, et al. Clinical significance and

- developmental changes of auditory-language-related gamma activity. *Clin Neurophysiol* 2013; 124: 857-69.
23. Arya R, Horn PS, Crone NE. ECoG high-gamma modulation versus electrical stimulation for presurgical language mapping. *Epilepsy Behav* 2018a; 79: 26-33.
 24. Uematsu M, Matsuzaki N, Brown EC, et al. Human occipital cortices differentially exert saccadic suppression: Intracranial recording in children. *Neuroimage* 2013; 83: 224-36.
 25. Golan T, Davidesco I, Meshulam M, et al. Increasing suppression of saccade-related transients along the human visual hierarchy. *Elife* 2017; 6: e27819.
 26. Bridgeman B, Fisher B. Saccadic suppression of displacement is strongest in central vision. *Perception* 1990; 19: 103-11.
 27. Horton JC, Hoyt WF. The representation of the visual field in human striate cortex. A revision of the classic Holmes map. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 816-24.
 28. Brewer AA, Liu J, Wade AR, et al. Visual field maps and stimulus selectivity in human ventral occipital cortex. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1102-9.

29. Ruff CC, Blankenburg F, Bjoertomt O, et al. Concurrent TMS-fMRI and psychophysics reveal frontal influences on human retinotopic visual cortex. *Curr Biol* 2006; 16: 1479-88.
30. Yoshor D, Bosking WH, Ghose GM, et al. Receptive fields in human visual cortex mapped with surface electrodes. *Cereb Cortex* 2007; 17: 2293-302.
31. Wurtz RH. Neuronal mechanisms of visual stability. *Vision Res* 2008; 48: 2070-89.
32. Cavanaugh J, Berman RA, Joiner WM, et al. Saccadic Corollary Discharge Underlies Stable Visual Perception. *J Neurosci* 2016; 36: 31-42.
33. Blakemore SJ, Wolpert D, Frith C. Why can't you tickle yourself? *NeuroReport* 2000; 11: 11-6.
34. Bridgeman B, Van der Heijden AHC, Velichkovsky BM. A theory of visual stability across saccadic eye movements. *Behav Brain Sci* 1994; 17: 247-58.
35. Nagasawa T, Juhasz C, Rothermel R, et al. Spontaneous and visually driven high-frequency oscillations in the occipital cortex: intracranial recording in epileptic patients. *Hum Brain Mapp* 2012; 33: 569-83.
36. Alkawadri R, Gaspard N, Goncharova II, et al. The spatial and signal

- characteristics of physiologic high frequency oscillations. *Epilepsia* 2014; 55: 1986-95.
37. Frauscher B, von Ellenrieder N, Zelmann R, et al. High-Frequency Oscillations in the Normal Human Brain. *Ann Neurol* 2018; 84: 374-85.
38. Motoi H, Jeong JW, Juhasz C, et al. Quantitative analysis of intracranial electrocorticography signals using the concept of statistical parametric mapping. *Sci Rep* 2019; 9: 17385.
39. Asano E, Juhasz C, Shah A, et al. Role of subdural electrocorticography in prediction of long-term seizure outcome in epilepsy surgery. *Brain* 2009; 132: 1038-47.
40. Lesser RP, Crone NE, Webber WRS. Subdural electrodes. *Clin Neurophysiol* 2010; 121: 1376-92.
41. Nariai H, Nagasawa T, Juhasz C, et al. Statistical mapping of ictal high-frequency oscillations in epileptic spasms. *Epilepsia* 2011; 52: 63-74.
42. Stolk A, Griffin S, van der Meij R, et al. Integrated analysis of anatomical and electrophysiological human intracranial data. *Nat Protoc* 2018; 13: 1699-723.
43. Pieters TA, Conner CR, Tandon N. Recursive grid partitioning on a cortical

- surface model: an optimized technique for the localization of implanted subdural electrodes. *J Neurosurg* 2013; 118: 1086-97.
44. Desikan RS, Segonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 2006; 31: 968-80.
 45. Nakai Y, Sugiura A, Brown EC, et al. Four-dimensional functional cortical maps of visual and auditory language: Intracranial recording. *Epilepsia* 2019; 60: 255-67.
 46. Sugiura A, Silverstein BH, Jeong JW, et al. Four-dimensional map of direct effective connectivity from posterior visual areas. *Neuroimage* 2020; 210: 116548.
 47. Baloh RW, Sills AW, Kumley WE, et al. Quantitative measurement of saccade amplitude, duration, and velocity. *Neurology* 1975; 25: 1065-70.
 48. Kaufman SR, Abel LA. The effects of distraction on smooth pursuit in normal subjects. *Acta Otolaryngol* 1986; 102: 57-64.
 49. Martinez-Conde S, Macknik SL, Troncoso XG, et al. Microsaccades: a neurophysiological analysis. *Trends Neurosci* 2009; 32: 463-75.

50. Yuval-Greenberg S, Tomer O, Keren AS, et al. Transient induced gamma-band response in EEG as a manifestation of miniature saccades. *Neuron* 2008; 58: 429-41.
51. Dimigen O, Valsecchi M, Sommer W, et al. Human microsaccade-related visual brain responses. *J Neurosci* 2009; 29: 12321-31.
52. Bahill AT, Brockenbrough A, Troost BT. Variability and development of a normative data base for saccadic eye movements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981; 21: 116-25.
53. Findlay JM, Gilchrist ID. *Active vision: The psychology of looking and seeing.* *J Neuroophthalmol* 2003; 26: 777-86.
54. Qing Y, Kapoula Z. Saccade-vergence dynamics and interaction in children and in adults. *Exp Brain Res* 2004; 156: 212-23.
55. Papp N, Ktonas P. Critical evaluation of complex demodulation techniques for the quantification of bioelectrical activity. *Biomed Sci Instrum* 1977; 13: 135-45.
56. Hoechstetter K, Bornfleth H, Weckesser D, et al. BESA source coherence: a new method to study cortical oscillatory coupling. *Brain Topogr* 2004; 16: 233-

- 8.
57. Mitsuhashi T, Sonoda M, Iwaki H, et al. Effects of depth electrode montage and single-pulse electrical stimulation sites on neuronal responses and effective connectivity. *Clin Neurophysiol* 2020; 131: 2781-92.
58. Nakai Y, Nagashima A, Hayakawa A, et al. Four-dimensional map of the human early visual system. *Clin Neurophysiol* 2018; 129: 188-97.
59. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001; 357: 216-22.
60. Breiman L. Bagging Predictors. *Machine Learning* 1996; 24: 123-40.
61. Breiman L. Random Forests. *Machine Learning* 2001; 45: 5-32.
62. Johnson KM, Johnson HE, Zhao Y, et al. Scoring of Coronary Artery Disease Characteristics on Coronary CT Angiograms by Using Machine Learning. *Radiology* 2019; 292: 354-62.
63. McFarland JM, Bondy AG, Saunders RC, et al. Saccadic modulation of stimulus processing in primary visual cortex. *Nat Commun* 2015; 6: 8110.
64. Rottschy C, Eickhoff SB, Schleicher A, et al. Ventral visual cortex in humans: Cytoarchitectonic mapping of two extrastriate areas. *Hum Brain Mapp* 2007;

28: 1045-59.

65. Tallon-Baudry C, Bertrand O, Henaff MA, et al. Attention modulates gamma-band oscillations differently in the human lateral occipital cortex and fusiform gyrus. *Cereb Cortex*. 2005; 15: 654-62.
66. Hafez ZM, Krauzlis RJ. Microsaccadic suppression of visual bursts in the primate superior colliculus. *J Neurosci* 2010; 30: 9542-7.
67. Thilo KV, Santoro L, Walsh V, et al. The site of saccadic suppression. *Nat Neurosci* 2004; 7: 13-4.
68. Sylvester R, Haynes JD, Rees G. Saccades differentially modulate human LGN and V1 responses in the presence and absence of visual stimulation. *Curr Biol* 2005; 15: 37-41.
69. Lachaux JP, Hoffmann D, Minotti L, et al. Intracerebral dynamics of saccade generation in the human frontal eye field and supplementary eye field. *Neuroimage* 2006; 30: 1302-1312.
70. Newsome WT, Pare EB. A selective impairment of motion perception following lesions of the middle temporal visual area (MT). *J Neurosci* 1988; 8: 2201-11.

71. Zihl J, von Cramon D, Mai N. Selective disturbance of movement vision after bilateral brain damage. *Brain* 1983; 106: 313-40.
72. Cimbalnik J, Brinkmann B, Kremen V, et al. Physiological and pathological high frequency oscillations in focal epilepsy. *Ann Clin Transl Neurol* 2018; 5: 1062-76.
73. Jobst BC, Bartolomei F, Diehl B, et al. Intracranial EEG in the 21st Century. *Epilepsy Curr* 2020; 20: 180-8.
74. Avigdor T, Abdallah C, von Ellenrieder N, et al. Fast oscillations >40 Hz localize the epileptogenic zone: an electrical source imaging study using high-density electroencephalography. *Clin Neurophysiol* 2021; 132: 568-80.
75. Matsumoto A, Brinkmann BH, Matthew Stead S, et al. Pathological and physiological high-frequency oscillations in focal human epilepsy. *J Neurophysiol* 2013; 110: 1958-64.
76. Nonoda Y, Miyakoshi M, Ojeda A, et al. Interictal high-frequency oscillations generated by seizure onset and eloquent areas may be differentially coupled with different slow waves. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 2489-99.
77. Arya R, Wilson JA, Fujiwara H, et al. Electrographic high-gamma

modulation with passive listening paradigm for pediatric extraoperative language mapping. *Epilepsia* 2018b; 59: 792-801.

78. Matsuzaki N, Schwarzlose RF, Nishida M, et al. Upright face-preferential high-gamma responses in lower-order visual areas: evidence from intracranial recordings in children. *Neuroimage* 2015; 109: 249-59.

79. Miller KJ, Leuthardt EC, Schalk G, et al. Spectral changes in cortical surface potentials during motor movement. *J Neurosci* 2007; 27: 2424-32.

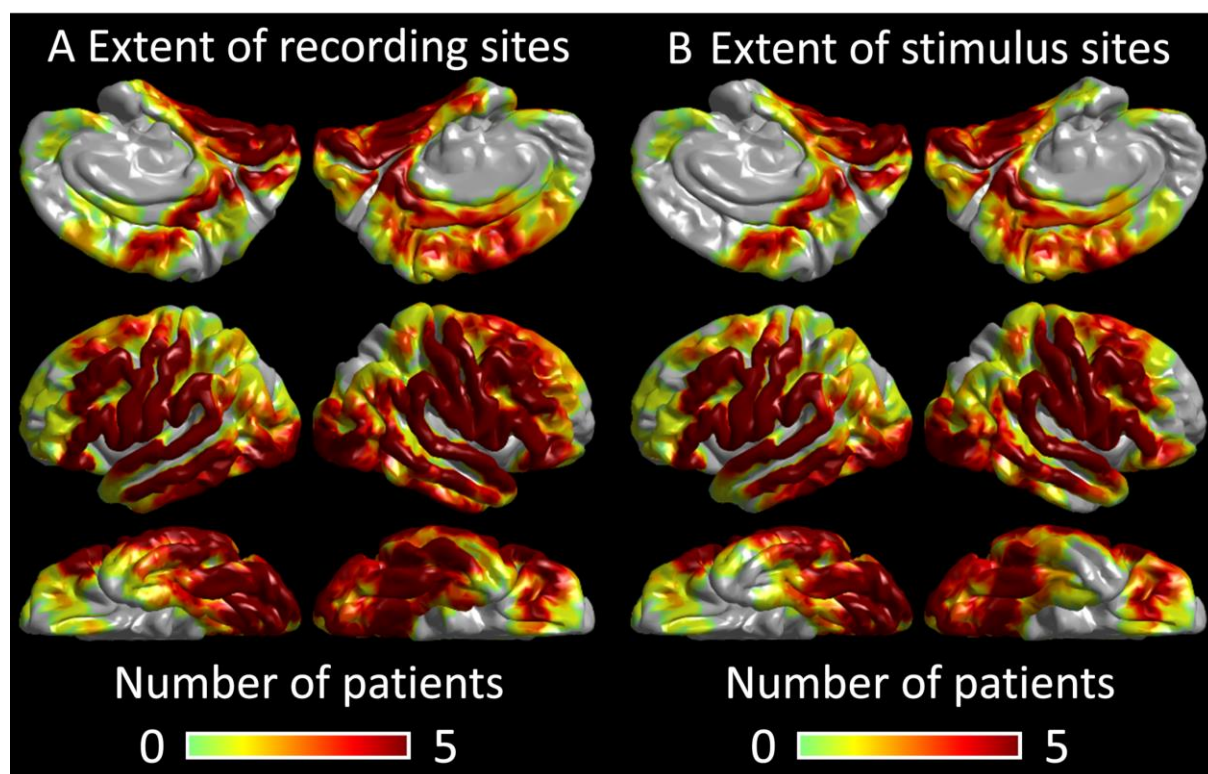


図 1：非てんかん性電極部位の範囲

(A) 各半球上の解析済み電極の空間分布を、カラーマップされた 3D 脳表面画像上に示した。各部位の色は、ある空間点で使用可能な患者の数を示す。合計 2290 個の非てんかん性電極部位のうち、各関心領域 (ROI) 内の電極部位数は以下の通りである。線条皮質：127 個、後頭葉外側：140 個、紡錘状回 104 個、前頭眼窩 (前頭眼野)：77 個。(B) 皮質マッピングのために刺激された電極部位の数を示す。全 1903 個の電極部位のうち、各 ROI 内の電極部位の数は以下の通りである。線条皮質：127

個，後頭葉外側：140 個， 紡錘状回 104 個.

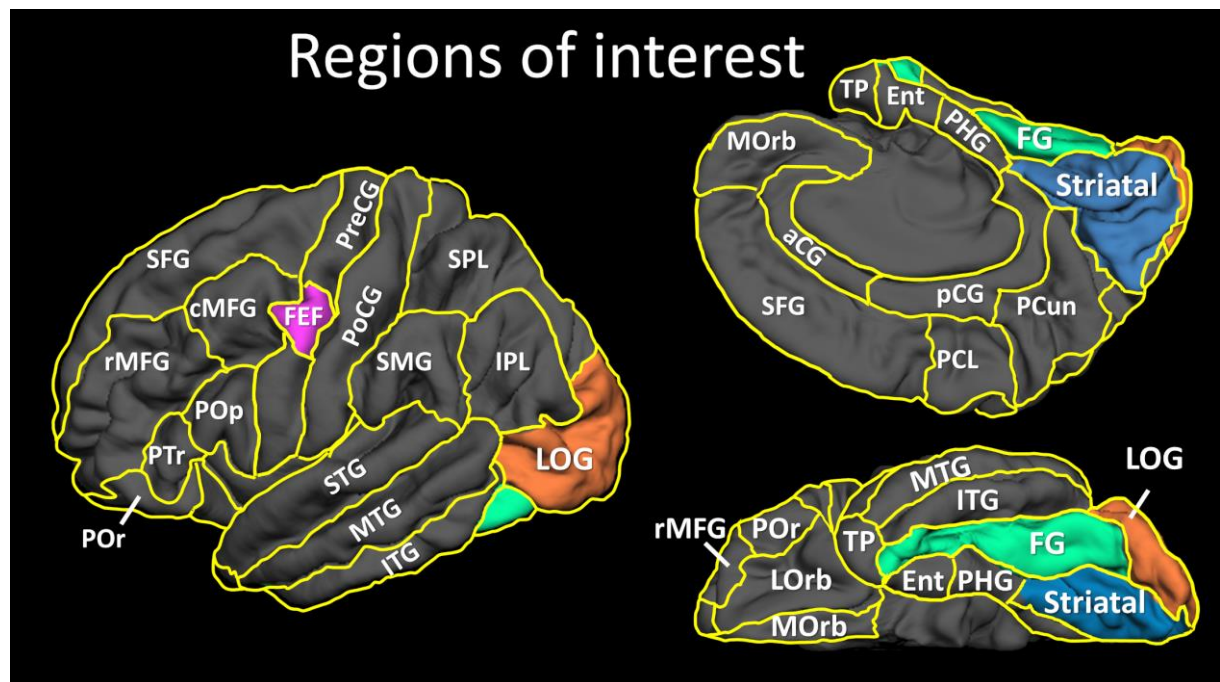


図 2： 関心領域（ROI）．本研究における全ての ROI を提示した（Nakai et al., 2019; Sugiura et al., 2020）．色分けされた ROI は, 線条皮質領域（Striatal；水色），後頭葉外側（LOG；オレンジ），紡錘状回（FG；緑），前頭眼野（FEF；紫）である．その他の ROI は, 前帯状回（aCG），尾側中前頭回（cMFG），内嗅球回（Ent），下頭頂小葉（IPL），下側頭回（ITG），外側眼窩前頭回（LOrb）．内側眼窩前頭回（MOrb），中頭側頭回（MTG），傍中心回（PCL）,海馬傍回（PHG），後中心回（PoCG），下前頭回の弁蓋部（Pop）．下前頭回の眼窩部（POr），下前頭回の三角部（Ptr），後帯状回（pCG），前中心回（PreCG），頭頂部（PCun），吻側中前頭回（rMFG），上前頭回（SFG），縁上回（SMG），上頭頂小葉（SPL），上側頭回（STG），側頭極（TP）．

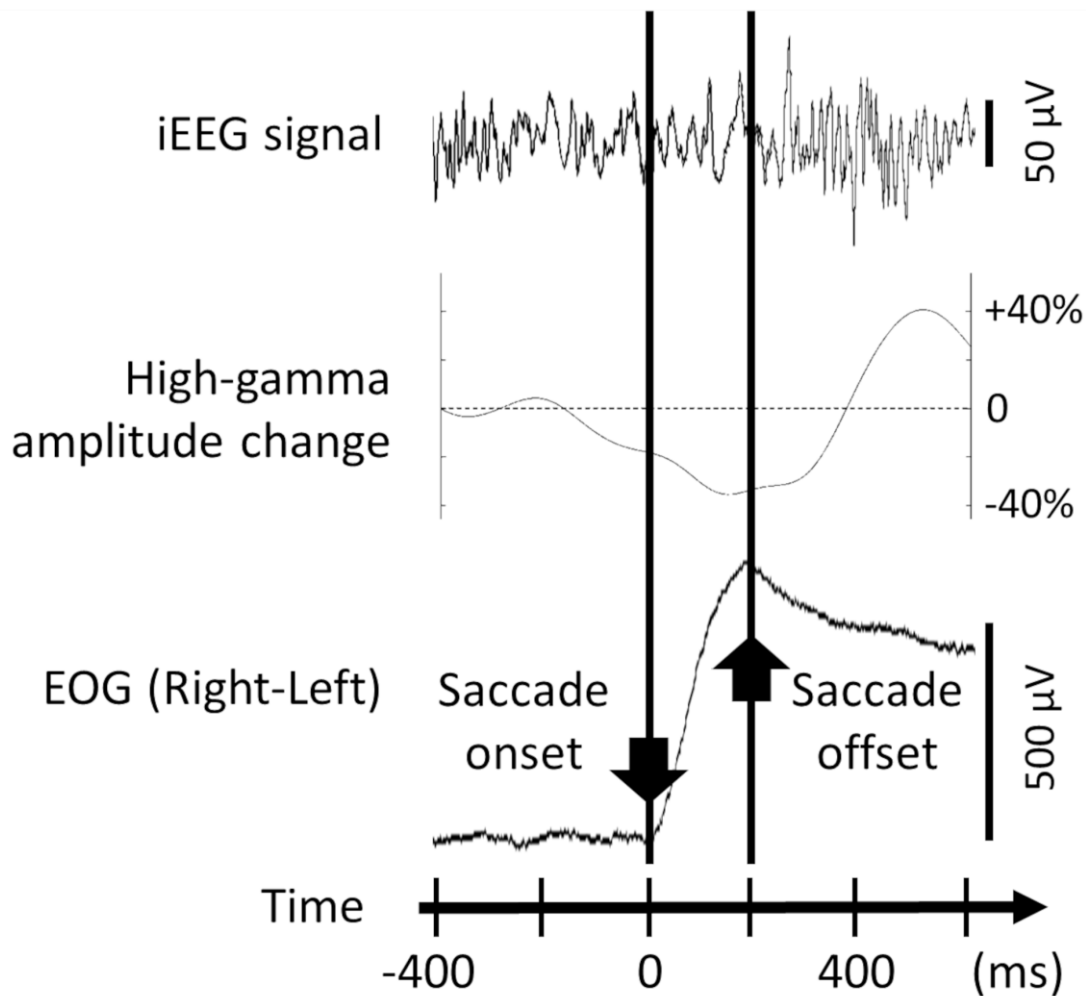


図 3：左側頭葉てんかんの 14 歳の女兒におけるサッケード開始と終了のマーキング。

上段：線条皮質の頭蓋内脳波（ハイカットフィルター：300 Hz, 時定数：0.003 秒）。

中段：線条皮質の高ガンマ波振幅変化を、サッケード開始 600 ms 前から 200 ms 前までのベースライン時と比較したもの。

下段：眼電図（ハイカットフィルター：300 Hz, 時定数：10 秒）。

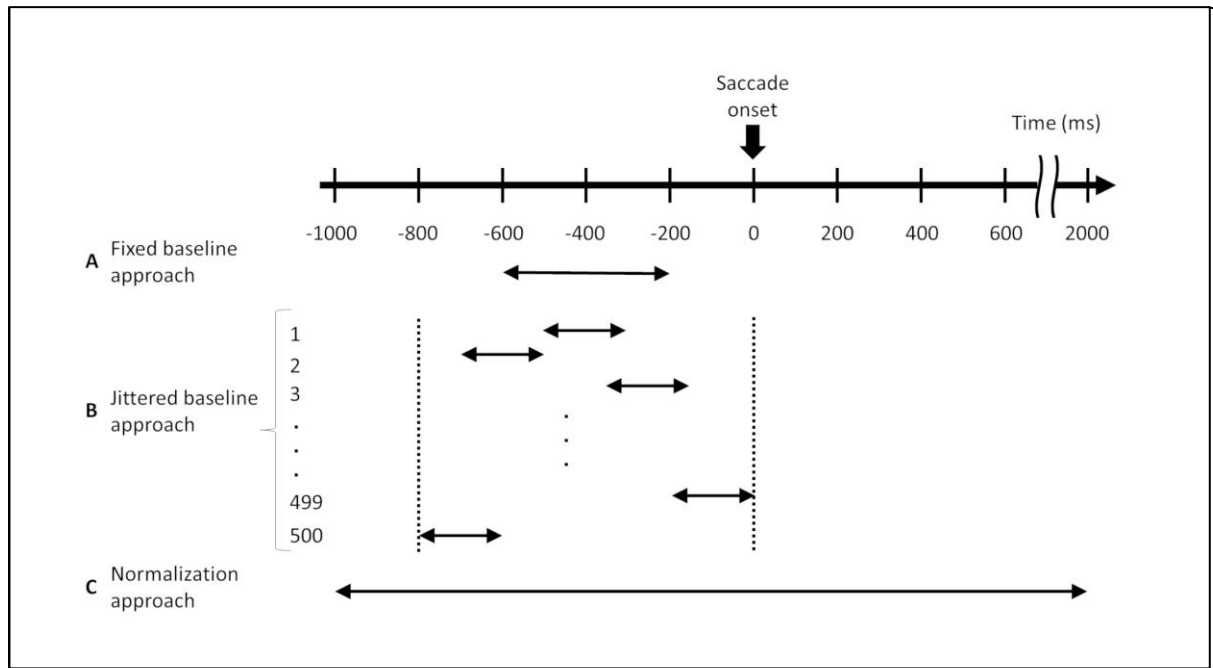


図 4：3つの異なるアプローチを用いて定量化したサッケード関連の高ガンマ変調

(A) [ベースライン固定法, Fixed baseline approach] ベースラインは, サッケード開始前 600-200 ms の 400 ms 間の高ガンマ振幅の平均値とした. (B) [ベースラインジッタ法, Jittered baseline approach] ベースラインは, サッケード開始前 800-0 ms までの 200 ms 間にランダムに選択高ガンマ波の振幅の平均値として定義した. (C) [正規化法, Normalization approach] ベースラインの期間は, サッケード開始前 1000 ms から開始後 2000 ms 後までの 3000 ms の期間全体と定義した. 各チャンネルの 5 ms の時間窓において, ベースライン期間中にどれだけ高ガンマ波の振幅が平均値からずれたかを示す「高ガンマ波 z-score」を算出した.

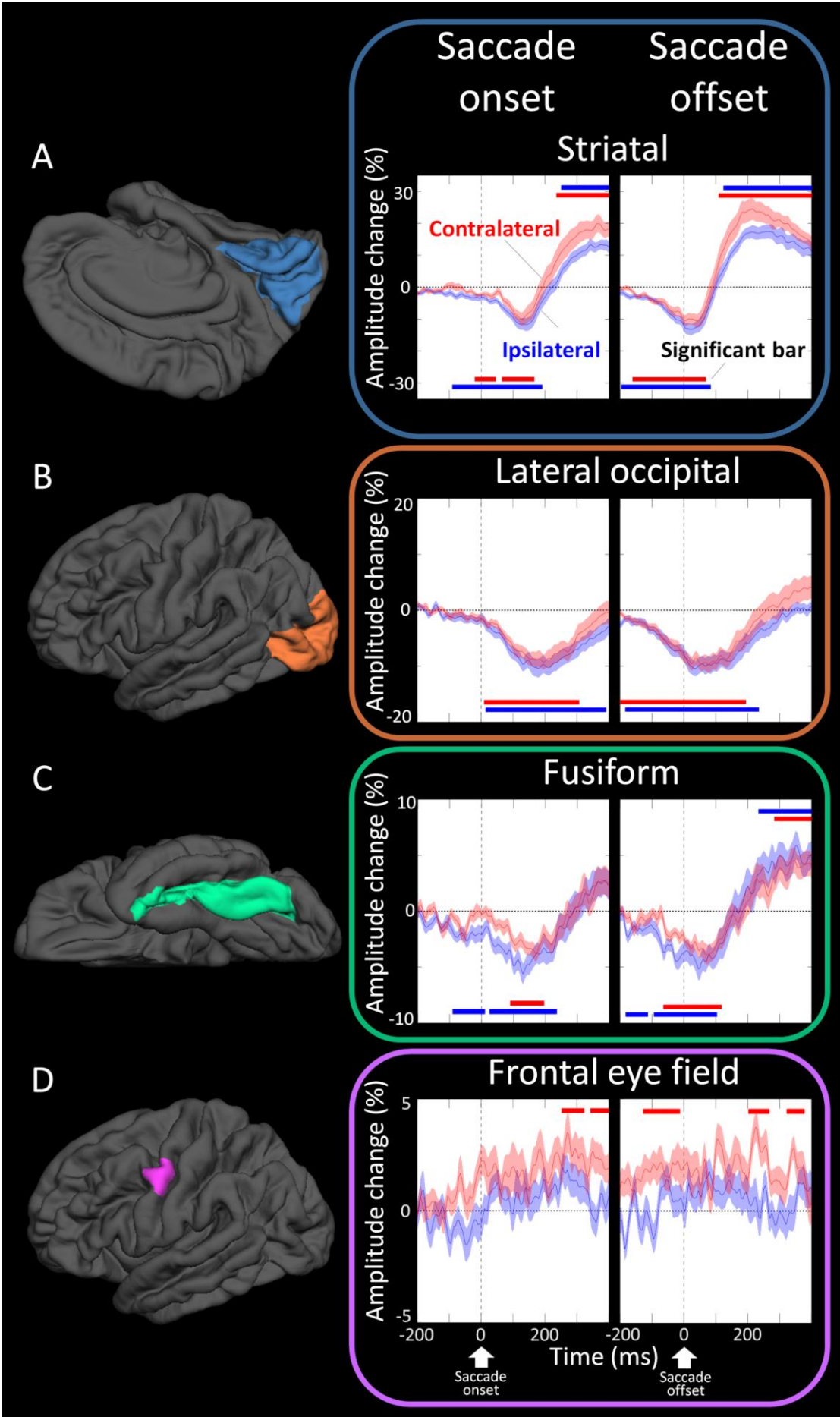
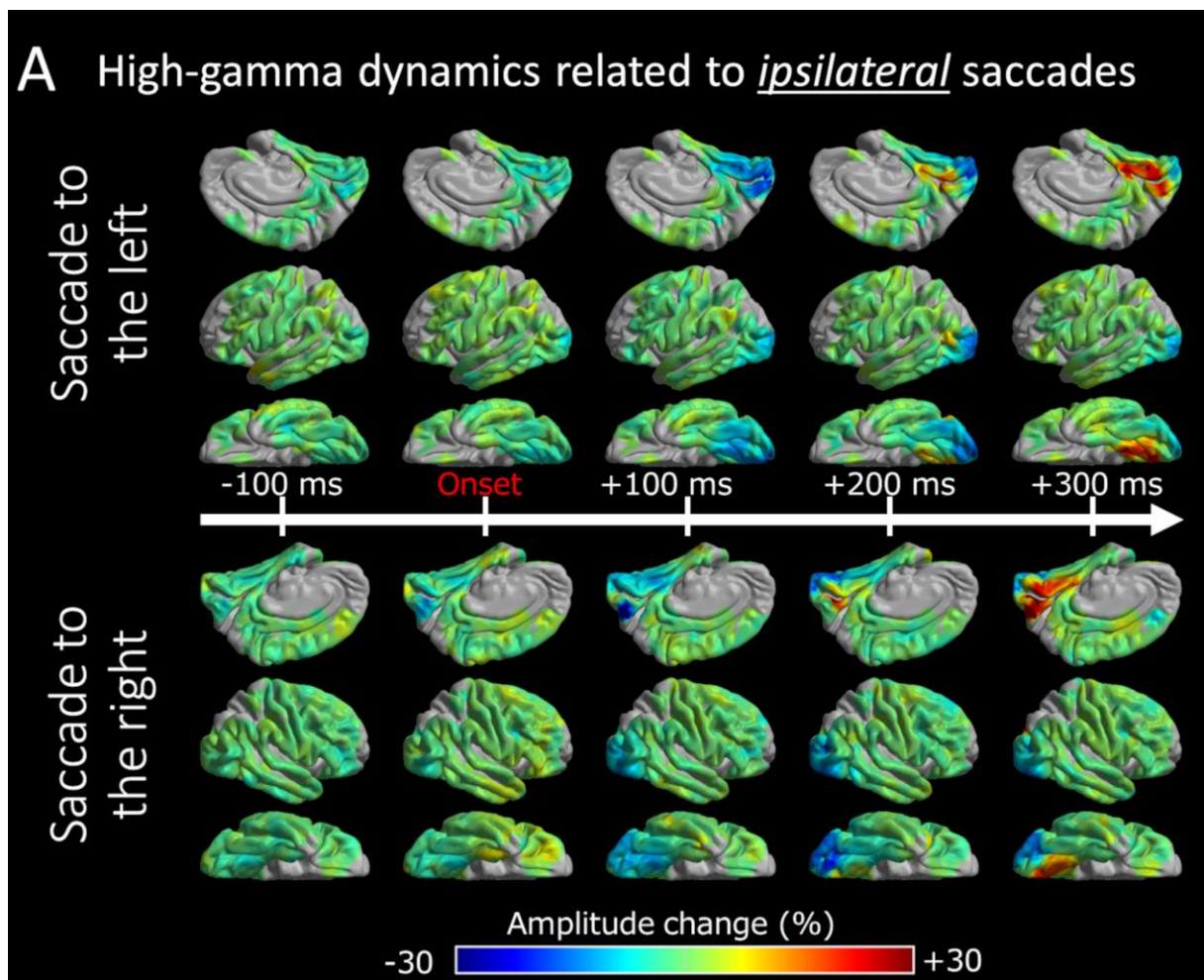
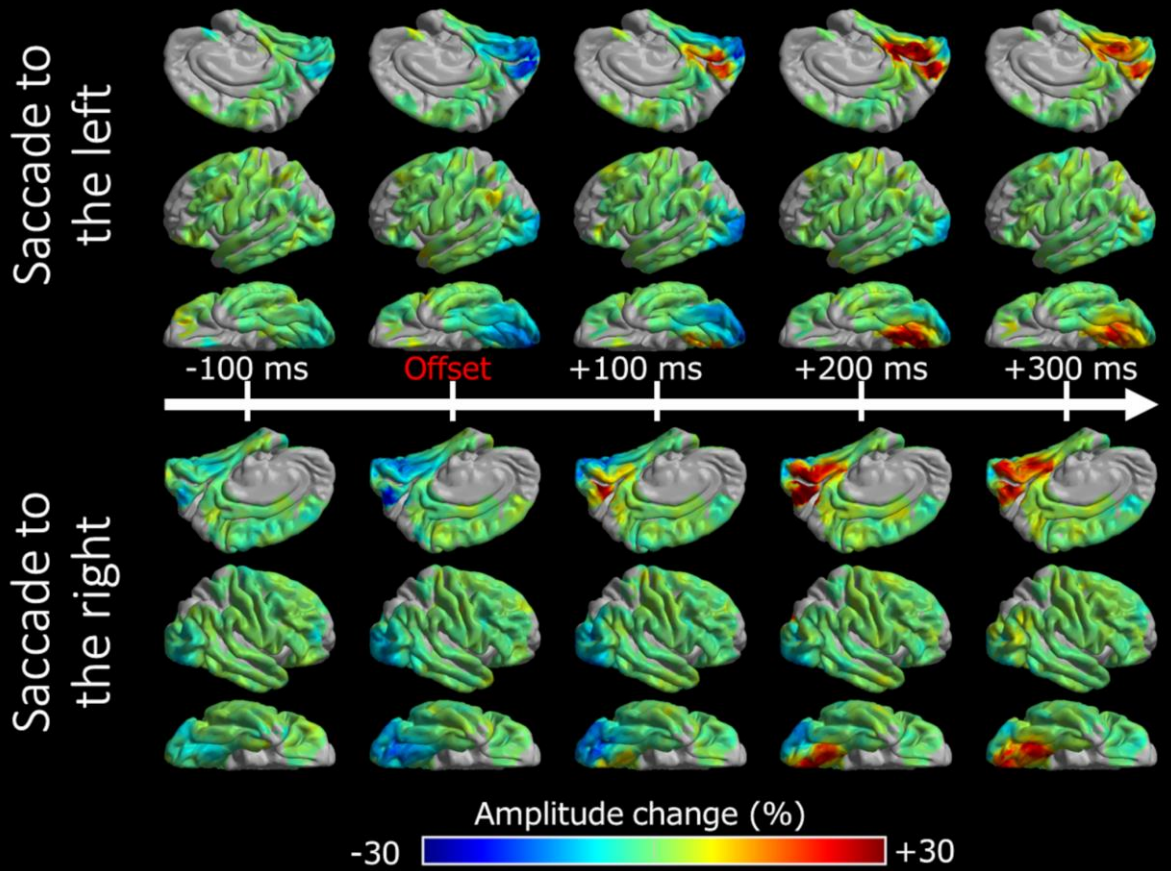


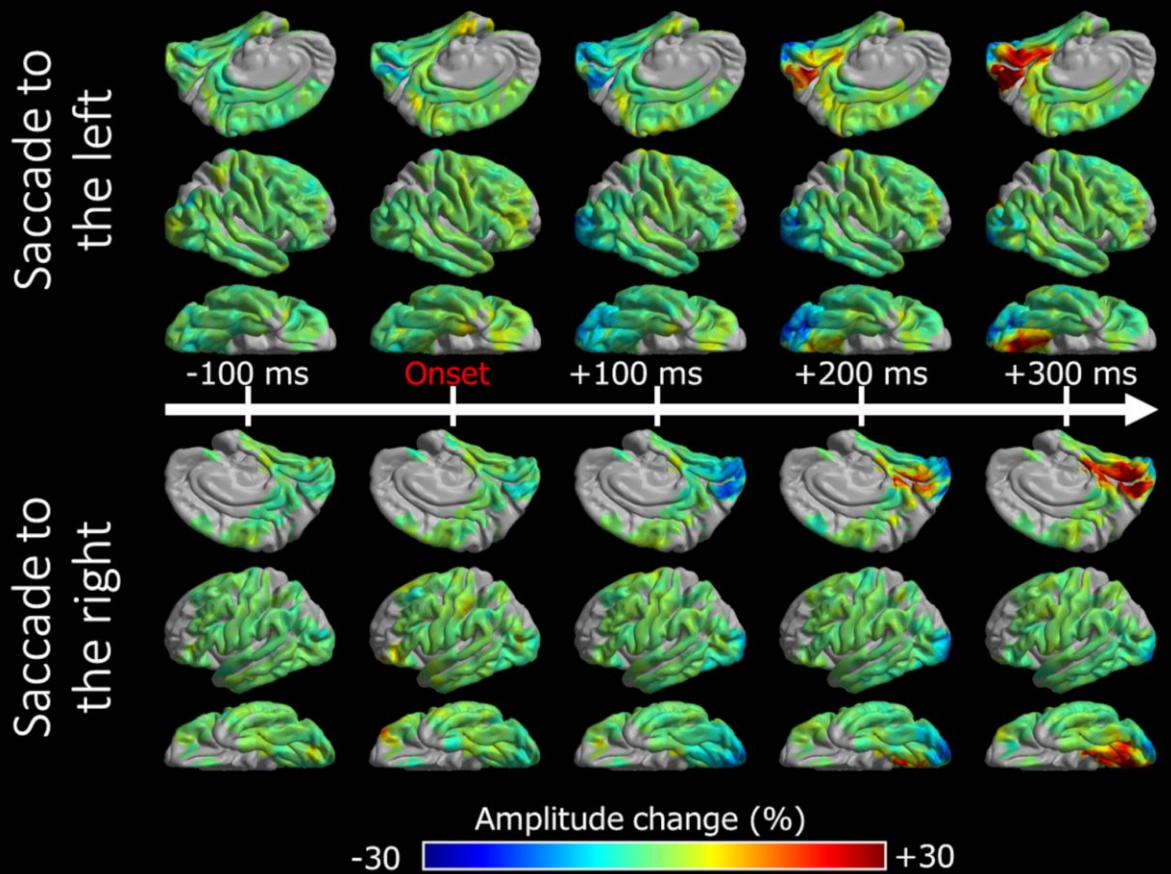
図 5: サッケード関連の高ガンマ変調. (A) 線条皮質領域 (Striatal; 水色). (B) 外側後頭皮質 (Lateral occipital; オレンジ). (C) 紡錘状回 (Fusiform; 緑). (D) 前頭眼野領域 (Frontal eye field; 紫). 図は, サッケードの開始と終了を基準とした高ガンマ変調の振幅変化率を示している. 赤線: サンプル半球の対側に向けられたサッケード時の高ガンマ変調 (標準誤差の陰影を付けた). 青線: 同側のサッケードでの高ガンマ波の変化を示す. 横棒は, 高ガンマ波の増大 (上棒) または減衰 (下棒) が少なくとも 40 ms の間, 有意に達したタイミングを示す.



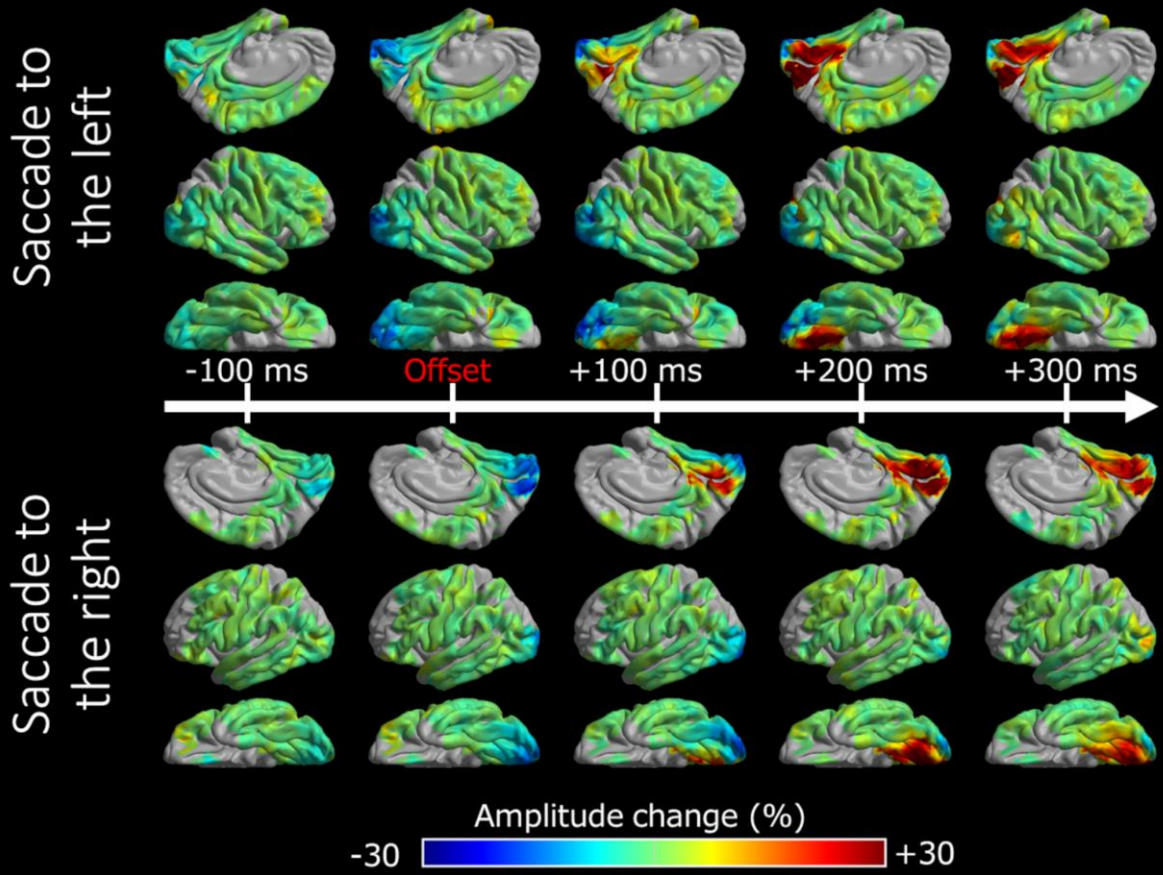
B High-gamma dynamics related to ipsilateral saccades



C High-gamma dynamics related to contralateral saccades



D High-gamma dynamics related to contralateral saccades



E Alpha and beta dynamics related to ipsilateral saccades

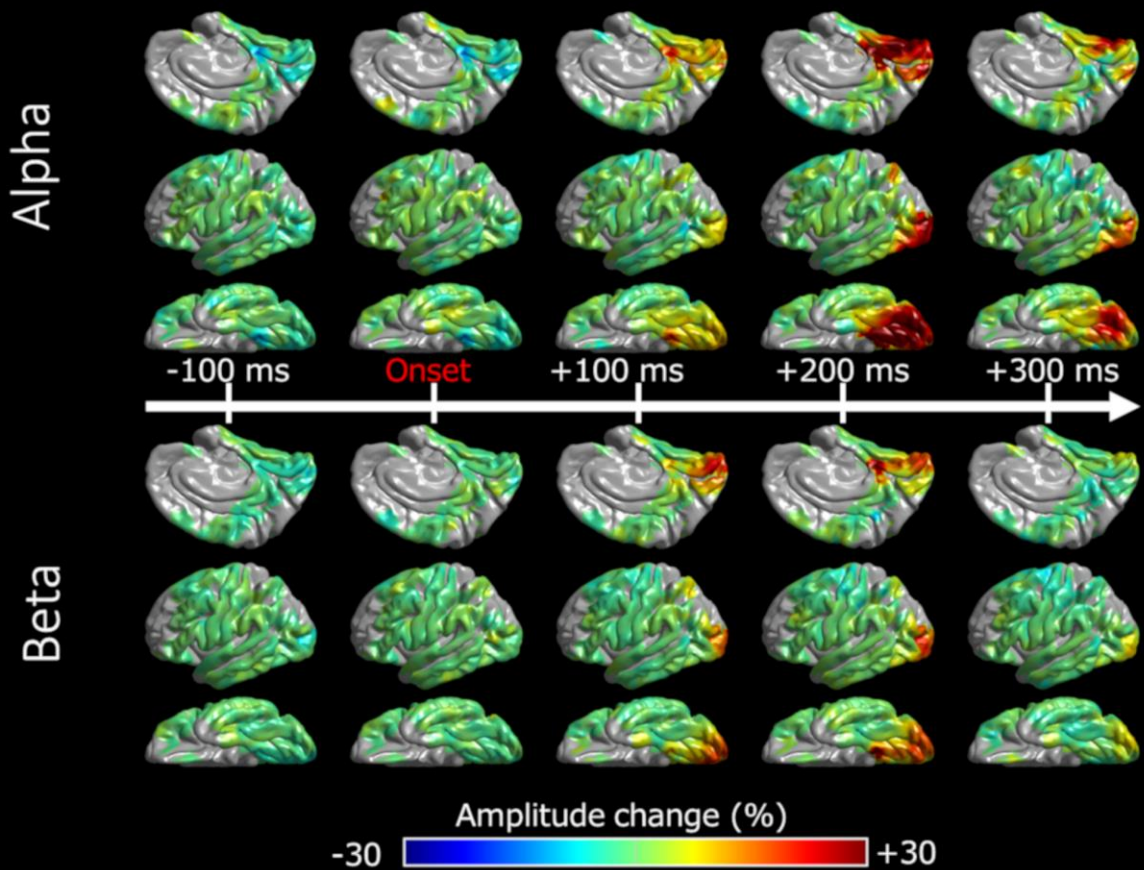


図 6：サッケード前後の高ガンマ変調の時空間的な動態を示す。(A-D) ビデオスナップショットは、30 人の患者全員から得られた、ベースライン期間（サッケード開始前 600-200 ms）に対するサッケード関連高ガンマ変調のグループレベルの変化率を示している。(A-B) iEEG サンプリング半球の同側に向けられたサッケード。(A) 0 ms：サッケード開始。(B) 0 ms：サッケード終了。(C-D) 対側へのサッケード。(C) 0 ms：サッケード開始。(D) 0 ms：サッケード終了。(E) アルファおよびベータ波活動のグループレベルの変化率を示している。0 ms：サッケード開始。少なくとも 2 人の患者のデータが得られた部位に高ガンマ波領域が表示されている。

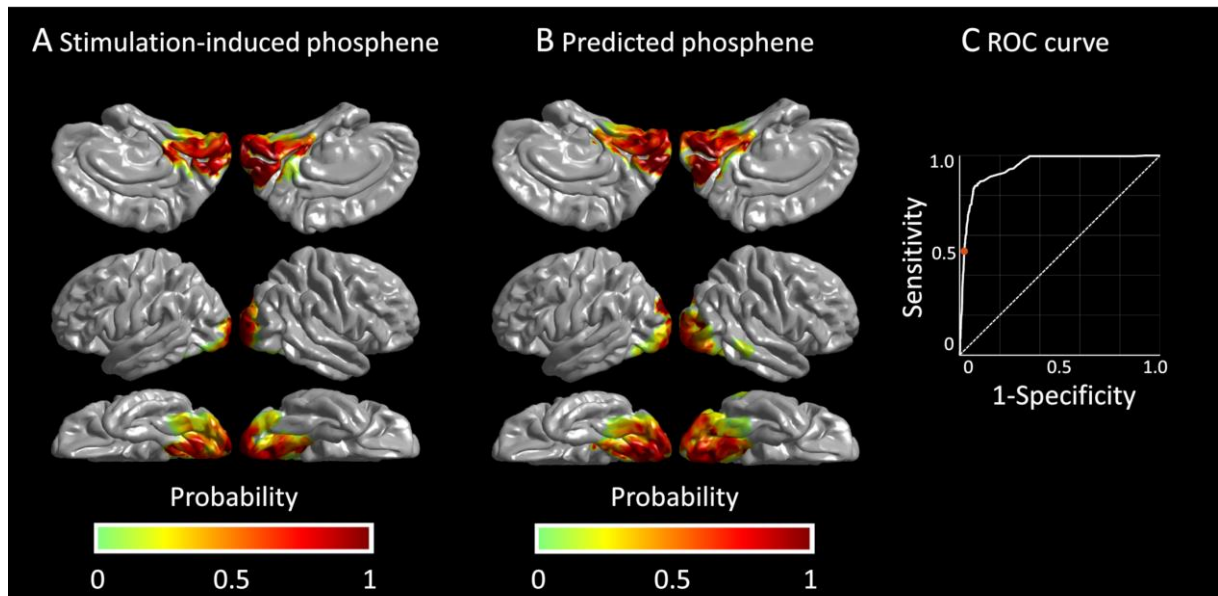


図 7: 電気刺激マッピングで定義された一次視覚野の予測. (A) 標準的手法の電気刺激マッピングで同定された一次視覚野の空間分布. (B) Bagged-tree-ensemble モデルによって予測された一次視覚野の空間分布. (C) receiver-operating characteristics (ROC) 分析により, bagged-tree-ensemble モデルの精度は 95% であることがわかった. 赤丸: 感度 52%, 特異度 98%, 陽性的中率 (PPV) 57%, 陰性的中率 (NPV) 97%.

12 表

表 1 患者背景

Number of patients	30
Mean of age in years (range)	12.0 (5-20)
Proportion of male (%)	46.7
Sampled hemisphere (%)	
Left	50.0
Right	50.0
Seizure onset zone (%)	
Involving the frontal lobe	23.3
Involving the temporal lobe	43.3
Involving the parietal lobe	23.3
Proportion of patients with an MRI lesion (%)	76.7
Mean number of antiepileptic drugs (SD)	1.9 (0.61)

SD = Standard deviation.

表 2 関心領域(ROI)における電極数

ROIs	Left	Right	Total
superior frontal gyrus (SFG)	42	58	100
rostral middle-frontal gyrus (rMFG)	58	97	155
caudal middle frontal gyrus (cMFG)	61	75	136
pars orbitalis of the inferior-frontal gyrus (POr)	14	20	34
pars triangularis of the inferior-frontal gyrus (PTr)	39	60	99
pars opercularis of the inferior-frontal gyrus (Pop)	51	23	74
frontal-eye field (FEF)	40	37	77
medial orbitofrontal gyrus (MOrb)	3	1	4
lateral orbitofrontal gyrus (LOrb)	5	21	26
paracentral gyrus (PCL)	8	13	21
precentral gyrus (PreCG)	83	121	204
postcentral gyrus (PoCG)	111	103	214
precuneus (PCun)	11	20	31
superior parietal lobule (SPL)	17	12	29
supramarginal gyrus (SMG)	80	87	167
inferior parietal lobule (IPL)	21	34	55
superior-temporal gyrus (STG)	87	108	195
middle-temporal gyrus (MTG)	77	53	130
inferior-temporal gyrus (ITG)	43	45	88
fusiform gyrus (FG)	48	56	104
temporal pole (TP)	0	1	1
entorhinal gyrus (Ent)	3	6	9
parahippocampal gyrus (PHG)	7	9	16
lateral-occipital gyrus (LOG)	69	71	140
anterior cingulate gyrus (aCG)	1	5	6
posterior cingulate gyrus (pCG)	19	29	48
striatal	60	67	127

表 3 サッケード関連の高ガンマ変調に関連する要因

Variables	Estimate	SE	df	<i>t</i>	<i>P</i>	95% CI	
						LL	UL
(Intercept)	7.98	10.72	24.05	0.74	0.46	-14.15	30.11
Distance from the occipital pole*	0.26	0.05	252.94	5.08	<0.001	0.16	0.36
Ipsilateral saccade**	-4.32	1.07	243.06	-4.02	<0.001	-6.43	-2.20
Saccade direction (left)	-0.64	1.08	245.91	-0.60	0.55	-2.77	1.48
Saccade duration***	-0.10	0.05	31.70	-2.19	0.036	-0.20	-0.01
Seizure onset zone							
Frontal	1.04	3.25	19.28	0.31	0.75	-5.76	7.83
Temporal	4.01	3.56	18.37	1.13	0.27	-3.45	11.5
Parietal	-1.99	3.66	19.30	-0.54	0.59	-9.64	5.67
MRI lesion	-4.51	3.56	18.90	-1.26	0.22	-11.99	2.96
Sex (male)	2.19	2.90	18.94	0.75	0.46	-3.89	8.26
Age	-0.28	0.46	19.77	-0.61	0.55	-1.25	0.68
Number of AEDs	0.74	2.33	20.40	0.32	0.75	-4.12	5.61

AEDs = Antiepileptic drugs. CI = Confidence interval. LL = Lower limit.

UL = Upper limit. SE = Standard error. *: 後頭極から 1 mm 離れるごとに

, サッケード関連の線条皮質の高ガンマ波の振幅が 0.26% 増加した。つまり, 後

頭極に近い線条皮質部位ほど, サッケード関連の高ガンマ波減衰が強くなるこ

とがわかった。**: 頭蓋内脳波サンプリング半球の同側にサッケードがあると,

線条皮質におけるサッケード関連高ガンマ変調の振幅が 4.32% 減少した。***:

平均サッケード持続時間が 1 ms 長い患者では, サッケード関連の線条皮質の高

ガンマ波の振幅が 0.1% 減少した。

表4 混合ロジスティック回帰モデルに基づく一次視覚野の予測.

Variables	Estimate	SE	df	<i>t</i>	<i>P</i>	95% CI	
						LL	UL
(Intercept)	-9.16	0.61	4576	-14.96	<0.001	-10.36	-7.96
Saccade-related							
high-gamma (%)	0.36	0.02	4576	17.57	<0.001*	0.32	0.40
Ipsilateral saccade	0.20	0.17	4576	1.13	0.25	-0.14	0.54
Electrode location	3.80	0.45	4576	8.52	<0.001	2.93	4.68

CI = Confidence interval. LL = Lower limit. UL = Upper limit. *: サッケ

ード関連の高ガンマ変調の絶対値が 1%増加するごとに, ある部位が一次視覚

野である確率が 1.43 倍になった (すなわち, $e^{0.36}$) .