

皮質脳波による大脳視覚イメージの復号化

長谷川 功

新潟大学医学部生理学第一教室

新潟大学大学院医歯学総合研究科神経生理学分野

新潟大学超域学術院

Decoding Visual Images from Electrocorticogram

Isao HASEGAWA

Department of Physiology, Niigata University School of Medicine

Center for Transdisciplinary Research, Niigata University

要 旨

過去半世紀にわたり、金属微小電極による細胞外記録法は、中枢神経系機能の電気生理学的研究の王道であった。神経回路の素子である個々のニューロンの出力様式を明らかにすることにより、脳の情報処理の特徴や局所の機能構築が次々と解明されてきた。しかし、微小電極法は定点観測に過ぎない。個々のニューロンがどんな刺激に反応するかは調べられるが、逆にある刺激によって活性化されるニューロン集団の全体像を推測したり、広範囲の大脳ネットワークにおける興奮伝播の動態をミリ秒単位で可視化したりすることは難しい。この問題に対する有力なアプローチとして皮質脳波（Electrocorticogram：ECoG）法がある。ECoG法は、柔軟な電極アレイを脳に刺入せず、表面に置いただけで直接電気刺激/記録する臨床由来の手法である。近年、実験神経科学において極間距離1 mm～数 mmの微小ECoGアレイを用いて局所フィールド電位（local field potential, LFP）を低侵襲的に記録しようとする機運が高まっている。わたしたちは、脳の表面に「網をかける」ように張りめぐらせられる柔軟な微小ECoG電極をマイクロマシン技術の応用により開発した。このECoGメッシュ法を用いたラットおよびマカクザルの動物モデル実験から、ヒト臨床研究までECoG法を軸に多元的に実験研究を進めている。まずECoGメッシュ法と微小電極法とを同一個体で同時記録する実験系を開発した。これにより、ECoGメッシュ法により得られる信号記録特性を微小電極法と直接比較しながら、技術的フィージビリティが検証された。次にECoG電極をマカクザル大脳の脳表と脳溝に広範囲に留置する手術法を開発した。ヒトやサルなどの霊長類における物体視の高次中枢である下側頭葉からECoG記録を進め、物の形や視覚的イメージに選択的な神経活動が観測できることが明らかになりつつある。

Reprint requests to: Isao HASEGAWA
Department of Physiology Niigata University
School of Medicine
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学医学部生理学第一教室 長谷川 功

金属微小電極による細胞外記録法

金属微小電極による細胞外記録法は、過去半世紀にわたり、中枢神経系の機能を *in vivo* で実験的に検証するための最も標準的なアプローチであった。神経回路の素子である個々の神経細胞（ニューロン）の出力活動（single unit activity, SUA）の様式を調べることで、脳の情報処理の特徴や局所の機能構築をつぶさに明らかにしてきた。ヒトやサルなど霊長類の脳で、単一ニューロン活動記録が成功を取めた典型例の一つが視覚系の機能解明である。日に映った像は、脳の中ではまず最後端にある一次視覚野に入力され、次いで、一次視覚野の情報はその前方に広がる『視覚連合野』と呼ばれる広大な領域に伝えられる。視覚連合野はさらに小さな機能単位に分割される¹⁾。すなわち、視覚連合野には網膜部位再現構造が何度も繰り返され²⁾³⁾、それぞれの視野再現ユニットが視覚像の色、形、動き、奥行きなどの異なる属性ごとに高度に専門化された情報処理を行う単位として機能する⁴⁾⁵⁾。マカクザルを対象とした単一ニューロン活動記録により、物体カテゴリーに特徴的な応答を示す下側頭葉の神経細胞の存在が報告されている。ことに、顔の認知に関わる『顔ニューロン』の細胞集団が、脳の後頭葉/側頭葉に複数存在することが判明している^{6)–8)}。このように微小電極法は個々のニューロンにとって何が適刺激で何が適刺激でないかを峻別するのに有用である。微小電極法により、「隣のお婆さん」の顔が適刺激か否かは調べられるが、しかし逆に隣のお婆さんの顔を見ることによって活性化されるニューロン集団の全体像を推測したり、広範囲の脳ネットワークにおける興奮伝播の動態をミリ秒単位で可視化したりすることは難しい。ヒトを対象とした機能的磁気共鳴画像法（fMRI）によっても、顔や文字といった視覚カテゴリーごとに側頭葉・後頭葉腹側面の異なる領域が活性化することが解ってきた。fMRIは全脳の機能マッピングを非侵襲的に行う極めて優れた方法であるが、脳活動自体ではなく脳活動に伴う血流動態を間接的に計測しているため、時間・空間分解能の両面

で原理的な制約がある⁹⁾。

皮質脳波（ECoG）法

脳の機能地図が得られたからといって、脳部位と生体機能との対応関係は必ずしも自明ではない。殊に、学習記憶、意思決定、言語などの高次機能の神経メカニズムを真に理解するためには、表面的に機能地図を色分けするだけでは甚だ不充分である。静的な機能地図よりもむしろ、神経細胞集団がどのようにして複雑なネットワークを形成し、ダイナミックに階層的かつ並列分散的な情報処理がおこなわれるか、の実体を明らかにする必要がある^{10)–12)}。物体視の脳メカニズムについても、未だに多くの謎が残されたままである。たとえば、一体どの程度の規模のニューロン集団の活動が視覚像の認知やイメージの生成を担っているのだろうか？ヒトは目の前にない物のイメージを生みだしたり操ったりできるが、これは脳のどのようなメカニズムによるものであろうか？物体視に重要な下側頭葉の神経機構はヒトやサルなどの霊長類だけに固有のものなのだろうか？現在の脳科学では、これらの素朴な疑問に対して明快な回答を与えることはできない。

わたしたちは、このような神経科学の根源的な問題に取り組むために「視覚的なイメージは下側頭葉を中心とした脳ネットワークに分散表現されている」という作業仮説を立てた。仮説検証のためには、脳の広範囲において神経活動の動態をミリ秒単位で一度に計測するアプローチが望ましい。そこでわたしたちは、皮質脳波（ECoG）法と呼ばれる技術に着目した。もともとECoG法は臨床由来の電気生理学的計測法であり、柔軟な電極アレイを脳に刺入せず、脳表（硬膜下）に置いただけで直接電気刺激/記録するものである。臨床では極間5mm–10mmのシート状の電極アレイで難治性癲癇の焦点同定や、脳手術中の機能モニタリングの手法として用いられることが多かった。近年の実験神経科学においては、極間1mm–3mm程度の微小ECoGアレイを用いて局所フィールド電位（local field potential, LFP）を

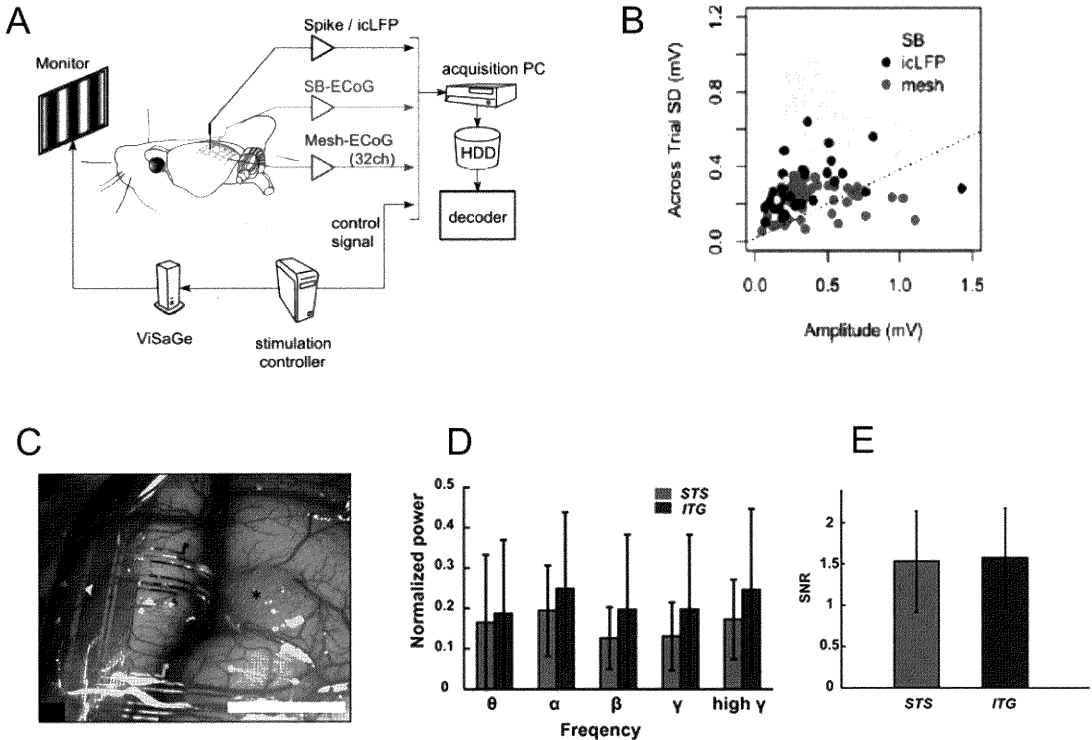


図 1

- A. 柔軟 ECoG メッシュを用いたラット大脳視覚野からの *in vivo* 電気記録の実験系の模式図. 視覚刺激を提示しながら、網状 ECoG 電極 (Mesh-ECoG)、銀ボール電極 (SB-ECoG)、微小電極 (Spike/icLFP) により、それぞれ多点 ECoG、単一チャンネル ECoG、スパイクまたは脳内局所フィールド電位 (icLFP) を同時計測し、信号を増幅、記録する。
- B. SB-ECoG、icLFP、mesh-ECoG で得られた視覚誘発電位の振幅 (横軸) と試行間の標準偏差 (縦軸) の散布図。
- C. 柔軟薄膜 ECoG 電極を用いたマカクザル下側頭葉の脳回 (ITG) と上側頭溝 (STS) に留置した手術中の顕微鏡写真. 縮尺は 5 mm.
- D. STS および ITG から記録された信号の標準化された各周波数帯域のパワー. θ 波、 α 波、 β 波、 γ 波、high- γ 波のいずれにおいても、記録部位間のパワーに有意差は認められなかった。
- E. STS と ITG から記録された視覚誘発電位の信号ノイズ比 (SNR). 両者に有意な差は認められなかった。

(A, B は文献 13), C, D, E は 14) より改変.)

低侵襲的に記録しようとする機運が高まっている。

わたしたちは、柔軟な薄膜樹脂を基板とする ECoG 電極をさらに網状に孔を開けて配置することにより、広範囲の脳の表面に「網をかける」ように張りめぐらせる微小 ECoG 電極 (図 1A) を

東京大学工学部との共同研究でマイクロマシン技術の応用により開発した。このメッシュ状の ECoG 電極 (ECoG メッシュ) を中心として、ラットとマカクザルの動物モデル実験から、ヒトを対象とした臨床研究まで、一貫して ECoG 法で物体視の大脳メカニズムの基礎研究を進めている。

ECoG メッシュには、1. 脳の曲面に柔軟にフィットする、2. 脳脊髄液や空気等の交換を妨げないため従来法に比べてより生理学的な条件で脳機能を観測できる、3. 金属微小電極等の刺入型プローブとの併用が可能、という3つの特徴を持つ。ラットの動物実験においてメッシュ型 ECoG 電極を用いると、一次視覚野を含む後頭葉から頭頂葉の広範囲にかけて視覚誘発電位、および事象関連スペクトログラムが記録できる。ECoG メッシュで得られる ECoG 信号は、従来の標準的手法である銀ボール電極に比べて得られる ECoG 信号に比べてばらつきが小さく、また微小電極法で記録した LFP に比べると平均振幅が大きかった(図 1B)。これらの実験結果から、ECoG メッシュ法の技術的フィジビリティが、従来法との直接比較において確立された¹³⁾。

ECoG メッシュは動物実験における極間 0.1 mm での超高密度計測から、極間 5mm での全脳記録まで、in vivo 実験の目的/用途に合わせたカスタマイズが可能である。わたしたちは、極間 2.5mm で樹枝状に配置した $8 \times 16 = 128$ 点記録用の網状 ECoG 電極により、マカクザルの大脳側頭葉のほぼ全域に「網をかける」ように留置する手術法を開発した¹⁴⁾。顕微鏡手術下で、脳に愛護的な脳外科手術法を適用することにより、架橋静脈の過度な発達が見られない脳溝部位を含めて、側頭葉の脳表(下側頭回: ITG)と脳溝(上側頭溝: STS)に極めて低い侵襲で ECoG 電極を留置することが可能となった(図 1C)。ITG と STS に慢性留置した電極の記録により、ECoG 信号のパワースペクトル信号密度には、どの周波数帯域でも有意差は認められず(図 1D)、誘発電位(視覚誘発電位: visually evoked potentials, VEP)の信号雑音比(S/N比)にも部位間の有意差は認められない(図 1E)ことがわかった¹⁴⁾。さらに、一次運動野においても、中心溝の内部と脳表部を比較すると中心溝部位の方が電気刺激の閾値が有意に低いことも判明した。このように、脳溝内からの低侵襲的な電気記録/刺激はシステム神経科学の手法として有用で発展性に富むことが示唆された。

現在、我々はサルを中心とした動物実験と、ヒトを被験者とした臨床研究を多角的に進め、それぞれにおいて視覚連合野からの ECoG 多点計測により、視覚提示している画像のカテゴリーに選択的な神経活動が記録できることを明らかにしつつある。具体的には、極間 1.2mm の金属微小電極アレイを同じ極間距離の ECoG メッシュの孔から通すことによって、各々 60 チャンネルずつの高密度記録をサルの下側頭葉からおこない、単一細胞活動記録法と ECoG 法との直接比較を行った。その結果、「顔」の画像、「体」の画像、それ以外の「非生物」の物体カテゴリーに属する画像への視覚応答は、ECoG 法でも有意に分離できるということが、脳情報復号化(デコーディング)によって確かめられた。ECoG 信号を用いた視覚情報のデコーディングは、機械学習にどのような特徴量を用いるかにより、視覚刺激の呈示に同期した VEP の平均波形の振幅や傾きなどの特徴量に着目する手法と、ECoG の特定の各周波数成分、たとえば 30Hz の γ 帯域の成分などの特徴量を用いる手法とに大別できる。ここでは ATR 脳情報研究所との共同研究により、後者の方法、すなわち視覚刺激によっておこるスペクトログラムの応答を潜時・周波数ごとに異なる特徴量として、サポート・ベクター・マシーンと呼ばれる機械学習のアルゴリズムに入力して判別させる手法を用いた。この方法によると、「体」「顔」「非生物」などのおおまかな(基本レベルの)カテゴリーの視覚情報の弁別も、「マカクザルの顔」対「ヒトの顔」という顔の下位カテゴリーの弁別も、ECoG 法信号からチャンスレベルより有意に高い成績で弁別できた。さらに、顔/体/非生物、という基本レベルのカテゴリーに関しては、ECoG 法でも、単一細胞活動記録法と同等以上の成績で復号化できたのである(Miyakawa et al, data in preparation)。さらに、人を対象とした臨床研究においても、脳底の側頭葉・後頭葉接合部からの ECoG 記録により、顔や文字などのカテゴリーが高精度に復号化できる、という予備的な知見も得た。

ECoG 電極による脳情報デコーディングの動物モデルには微小電極法に比べて4つの優位性が考

えられる。第一に、ECoGは脳に直接刺入する微小電極に比べると比較的侵襲性が低い。第二に、ECoGは微小電極法に比べて脳の広範囲にわたり偏りなく体系的なマッピングが可能である。第三に、ECoG電極は脳との位置関係が長期間にわたってずれにくく、安定記録が可能である。第四に、ECoGを用いれば、げっ歯類や霊長類における実験からヒトにおける臨床応用まで一貫した方法で研究が進められる。

ECoGは脳波と比べると頭蓋骨・脳脊髄液を介さずに記録する分、信号記録特性が時間分解能・空間分解能とも格段に優れる、LFPを脳の広範囲にわたりミリ秒単位で取得できる、長期間安定記録可能である、という利点を兼ね備えるため、脳と機械/コンピュータのインターフェイス (Brain-machine interface : BMI) への応用の可能性も十分に考えられることが示唆された。

謝 辞

本稿で述べた研究は、新潟大学医学部生理学教室の川寄圭祐助教、宮川尚久特任助教、戸田春男講師、澤畑博人研究員、飯島淳彦助教、東京大学医学部から研究協力で派遣された大学院生の松尾 健が実行したものであり、ここに深謝致します。電極開発で主導的な役割を果たされた東京大学工学部の鈴木隆文講師 (現情報通信研究機構)、ATR脳情報研究所の神谷之康室長、問島慶研究員、臨床研究における共同研究者である、東京大学医学部脳神経外科の川合謙介准教授、齋藤延人教授、西新潟中央病院脳神経外科の亀山茂樹院長、増田浩部長、村上博淳医師に、この場を借りて厚くお礼申し上げます。本研究に関連して助成を頂いた新潟大学医学研究助成金 (有壬基金)、文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム、武田科学振興財団、中山雄雄科学振興財団、新潟大学プロジェクト推進経費に深謝致します。

参 考 文 献

- 1) Zeki SM: Functional specialisation in the visual cortex of the rhesus monkey. *Nature* 274: 423 - 428, 1978.
- 2) Livingstone MS and Hubel DH: Specificity of cortico-cortical connections in monkey visual system. *Nature* 304: 531 - 534, 1983.
- 3) Sereno MI, Dale AM, Reppas JB, Kwong KK, Belliveau JW, Brady TJ, Rosen BR and Tootell RB: Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging. *Science* 268: 889 - 893, 1995.
- 4) Van Essen DC, Anderson CH and Felleman DJ: Information processing in the primate visual system: an integrated systems perspective. *Science* 255: 419 - 423, 1992.
- 5) Livingstone M and Hubel D: Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science* 240: 740 - 749, 1988.
- 6) Kanwisher N, McDermott J and Chun MM: The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci* 17: 4302 - 4311, 1997.
- 7) Op de Beeck HP, DiCarlo JJ, M Goense JB, Grill-Spector K, Papanastassiou A, Tanifuji M and Tsao DY: Fine-scale spatial organization of face and object selectivity in the temporal lobe: do functional magnetic resonance imaging, optical imaging, and electrophysiology agree? *J Neurosci* 28: 11796 - 11801, 2008.
- 8) Tsao DY and Livingstone MS: Mechanisms of face perception. *Annu Rev Neurosci* 31: 411 - 437, 2008.
- 9) Logothetis NK: What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 453: 869 - 878, 2008.
- 10) Fries P: A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends CognSci* 9: 474 - 480, 2005.
- 11) Singer W and Gray CM: Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 18: 555 - 586, 1995.
- 12) Womelsdorf T, Fries P, Mitra PP and Desimone R: Gamma-band synchronization in visual cortex predicts speed of change detection. *Nature* 439: 733 - 736, 2006.
- 13) Toda H, Suzuki T, Sawahata H, Majima K, Kamitani Y and Hasegawa I: Simultaneous

recording of ECoG and intracortical neuronal activity using a flexible multichannel electrode-mesh in visual cortex. *Neuroimage* 54: 203 - 212, 2011.

- 14) Matsuo T*, Kawasaki K*, Osada T, Sawahata H, Suzuki T, Shibata M, Miyakawa N, Nakahara K,

Iijima A, Sato N, Kawai K, Saito N and Hasegawa I: Intracal electrocorticography in macaque monkeys with minimally invasive neurosurgical protocols. *Front SystNeurosci*: DOI: 10.3389/fnsys.2011.00034 2011. *equal contribution
