

脳波・脳活動センシングの最前線と神経疾患診療

大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科，大阪大学医学部附属病院てんかんセンター

貴島 晴彦

Haruhiko KISHIMA



1. はじめに

運動，感覚，思考，感情などに伴って生じる脳活動は絶えず変化しており，それを捉えるためには高い時間分解能および空間分解能を備えたセンシング技術が必要である。神経活動を測定する技術は大きく2つに分類される。第1は脳の電氣的活動を直接測定する方法であり，第2は脳血流など神経細胞活動に伴う生理学的変化を測定する方法である。これらの測定値の変化を解析することにより，脳活動部位を推定することが可能となる。

前者の代表的手法として脳波が挙げられる。脳波 (electroencephalography) には頭皮上に電極を設置して測定する頭皮脳波と，侵襲的ではあるが頭蓋内に電極を留置して測定する頭蓋内脳波 (intracranial electroencephalography, iEEG) がある。また，脳磁図 (magnetoencephalography, MEG) も非侵襲的に脳の電気活動に伴う磁場変化を測定する方法として知られている。一方，後者の代表的手法として機能的MRI (functional MRI, fMRI) があり，そのほか近赤外分光法 (near-infrared spectroscopy, NIRS) や，代謝および血流を測定するポジトロン断層撮影 (positron emission tomography, PET) などがある。

本稿では，これらの脳活動センシング技術の特徴を概説するとともに，特に脳波研究の最近の知見について紹介する。

2. 機能的MRI (fMRI)

fMRIは，BOLD (blood oxygen level dependent) 信号の変

化を利用して脳活動の間接的指標を可視化する手法である。神経活動が生じると該当領域では酸素消費が増加するが，これに続いて血流も増加する。実際には必要量以上の血流増加が生じるため，オキシヘモグロビンが相対的に増加し，磁気特性を持つデオキシヘモグロビンは相対的に減少する。この磁気的变化を検出することで脳活動を推定する。さらに，課題を複雑化することで，認知機能など高次脳機能の局在を推定することも可能である。加えて，エンコーディングおよびデコーディング技術を組み合わせることで，fMRI信号から被験者が見ている画像を推定する研究も報告されている¹⁾。

一方，被験者が特定の課題を行わず安静状態にあるときの脳活動を測定する安静時fMRIにより，脳内の機能的結合 (functional connectivity) を解析することが可能となる。これは，BOLD信号が時間的に同期する脳領域が機能的に結合しているという仮定に基づく。安静時fMRIでは複数の脳ネットワークが同定されており，その代表例がdefault mode network (DMN) である。

DMNは情報整理，記憶の固定，自己内省，未来予測，創造的思考などに関与するとされ，解剖学的には内側前頭前野，後帯状皮質，楔前部，下頭頂小葉などが関与する²⁾。

このネットワークは神経疾患との関連でも注目されており，認知症との関連が多数報告されている。特発性正常圧水頭症においても，DMNの機能的結合変化が報告されている³⁾。またアルツハイマー病では，DMN機能の低下が早期から認められ，特に後帯状皮質 (PCC) が影響を受けることが知られている⁴⁾。

精神疾患においても，fMRIによる機能結合研究が進んでいる。うつ病では，DMNと中央実行ネットワーク (central executive network, CEN) との切り替え異常が報告されており，DMN内の機能的結合の増強が反すう思考に

■ 著者連絡先

大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科
(〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2)
E-mail: hkishima@nsurg.med.osaka-u.ac.jp

表1 NIRS・fMRIの比較

	NIRS	fMRI
原理	光吸収	磁気共鳴
測定	Hbの変化	BOLD信号
空間分解能	低い	高い
時間分解能	良い	やや遅い
機器の可動性	高い	ない
測定範囲	表面の一部	脳全体

関連すると考えられている⁵⁾。一方、統合失調症では、DMNの不安定化やsalience networkとの相互作用の破綻が示唆されている⁶⁾。

3. 近赤外分光法(NIRS)

NIRSは近赤外光の組織透過性を利用した脳機能測定法である。近赤外光は水や脂肪に吸収されにくく、生体組織を数cm透過する性質を持つ。この特性を利用し、血液中のオキシヘモグロビンとデオキシヘモグロビンの吸収特性の違いを測定することで脳血流変化を推定する。基本原理はfMRIと類似しているが、装置が簡便であり、ベッドサイドや軽度の運動中にも測定できる点が特徴である。そのため臨床現場では、手術中の脳血流モニタリングなどにも使用されている。一方、測定可能な範囲は脳表近傍に限られ、空間分解能はfMRIに劣るという制約がある(表1)。

近年ではリハビリテーション領域への応用も進んでいる。リハビリテーション中の機能回復に伴う脳血流変化を評価することで脳可塑性の変化を観察できるほか、脳活動を被験者に提示するニューロフィードバックへの応用も検討されている^{7), 8)}。また装置開発の進歩により、救急医療や在宅医療での応用も期待されている。

4. 脳波

脳波研究の歴史は19世紀にさかのぼる。Richard Catonは動物実験により脳の電気活動を報告し、1920年代にはHans Bergerが人間の脳波測定に成功した。Bergerは α 波の存在を報告し、開眼により消失する現象を発見した。その後、現在でも用いられている周波数分類が確立された。臨床において脳波は、長らくてんかんの診断や睡眠研究の主要手段として利用されてきた。一方で、MRIやCTなどの画像診断技術の発展により、その臨床的重要性は一時期低下した。しかし、1980年代から始まり、2000年代に急速に普及した脳波のデジタル化がその価値を大きく変貌させた。デジタル化により、それまで紙の上に描かれたデッサ

ンであったものが、時空間に分布する膨大な数値のデータとなった。また、後に発展した脳波と同時に記録されるビデオのデジタル化も、これを後押ししている。脳波がデジタル化されたことにより、その解析方法にも必然的に数理的な手法が取り入れられるようになった。高速フーリエ変換(FFT)によるパワースペクトル解析や時間周波数解析が広く用いられており、近年では機械学習や人工知能を用いた解析も盛んに行われている。これにより従来は目視では検出できなかった特徴量の抽出が可能となり、疾患の識別や脳機能変化の評価に応用されている。

一方、iEEGは頭蓋骨の中、つまり脳に直接電極を留置して測定する脳波である。従来は開頭手術で脳の表面や半球間裂などの隙間に電極(硬膜下電極)を留置していたが(図1A, B)、近年では定位的手法を用いて正確に脳を穿刺し電極を留置する定位的頭蓋内脳波(stereoelectroencephalography, SEEG)が広く用いられるようになった⁹⁾(図1C, D)。iEEGは、主にてんかんの焦点やてんかんネットワークの診断に利用される。iEEGを用いれば、頭皮に電極を貼り付けて信号を測定する頭皮脳波よりノイズの小さい高品質の電気信号を測定できる。これにより、 γ 帯域の脳波など、これまでの頭皮脳波で測定が困難であった場合でも高い周波数の信号を捉えることができる(表2)。

また最近、パーキンソン病や運動異常症の治療である脳深部刺激療法(DBS)のために留置された電極(図1E, F)から、基底核の脳波を測定することも可能となっている。これまでのDBSは体内に植え込まれた刺激装置からパルスを出し、1方向に目的の脳深部を刺激するのみであったが、センシング技術が開発され、刺激電極からの局所電場電位(local field potential)を記録することができるようになってきた。また、測定した電位によって刺激強度を調整できるclosed-loop DBSシステムも使用されている¹⁰⁾。

5. 脳磁図(MEG)

MEGは、脳の電気活動によって生じる微弱な磁場の変

表2 頭皮脳波・頭蓋内脳波・脳磁図の比較

	頭皮脳波 (EEG)	頭蓋内脳波 (iEEG)	脳磁図 (MEG)
測定する信号	神経活動による電位	神経活動による電位	神経活動による磁場
電極・センサー位置	頭皮上	脳表または脳内	頭部外側
侵襲性	非侵襲	侵襲的(手術が必要)	非侵襲
空間分解能	低い (cm)	電極密度による臨床では (< cm)	高い (mm)
時間分解能	非常に高い (mSec)	非常に高い (mSec)	非常に高い (mSec)
頭蓋骨の影響	受ける	受けない	ほぼ受けない
脳深部構造の検出	困難	可能	やや困難
測定範囲	脳全体	電極周囲のみ	脳全体

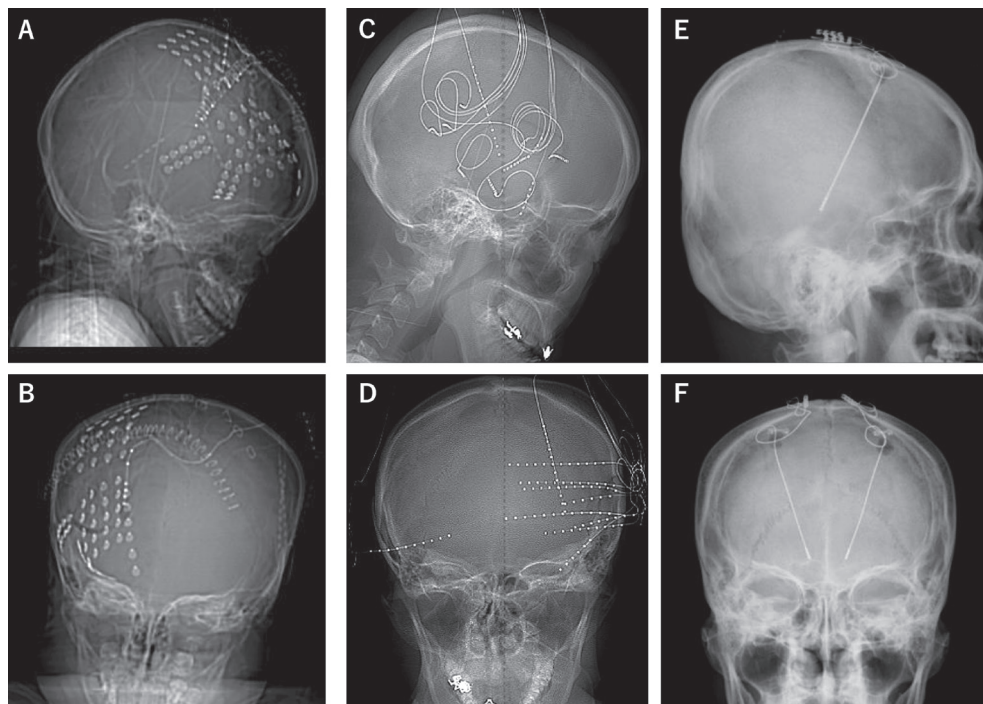


図1 頭蓋内電極留置後のX線写真

A, B: 脳表に設置された硬膜下電極 (A: 側面, B: 正面)。C, D: 定位的頭蓋内脳波 (SEEG) の測定のために留置された電極 (C: 側面, D: 正面)。E, F: 脳深部刺激療法のために視床下核に留置された電極 (E: 側面, F: 正面)。

化を測定し、脳機能を評価する検査法である。磁場の変化から電流源を推定することで、脳活動の局在を推定することが可能となる。脳が生じる磁場は極めて微弱であるため、測定にはSQUID (superconducting quantum interference device) と呼ばれる超伝導量子干渉計が用いられ、液体ヘリウムなどによる冷却が必要となる。近年では、常温で使用可能な高感度磁場センサーの開発も進んでおり、新しいMEG技術として注目されている。

MEGは、磁気シールドが施された専用の測定室内で使用される据え置き型の大型装置であるため、測定中に実施できる課題は比較的単純なものに限られ、動きを伴うよう

なダイナミックな課題の実施は困難である。MEGは脳機能マッピングや認知神経科学研究に広く用いられており、臨床領域ではてんかん焦点の同定や機能局在診断などに利用されている。解析方法としては、脳波と同様の時間周波数解析に加えて、電流源の位置と方向を推定する双極子推定法や、脳内の活動部位を高精度に可視化するビームフォーミング法などが用いられる。

6. センシング技術を用いた新しい診断

1) 脳磁図と人工知能を用いたてんかん診断

近年、人工知能技術を神経疾患の診断に応用する研究が

進んでいる。特に畳み込みニューラルネットワーク (convolutional neural network, CNN) は音声や画像などの波形データの分類に優れた性能を示すことが知られており、この特徴を応用して脳波や脳磁図などの神経信号を解析する試みが行われている。

我々は、脳磁図や脳波のデータを用いた疾患識別を目的として、深層学習モデル「MNet」を開発した¹¹⁾。このモデルは波形データを直接入力として学習し、脳磁図信号の特徴を抽出することができる。

研究では、健常者やてんかん患者、および脊髄損傷患者からなる脳磁図コホートを構築し、安静時に取得された脳磁図データをMNetに学習させた。

本研究で使用した脳磁図データには、てんかんに特徴的なspike波形は含まれておらず、従来の視覚的評価では診断が困難なデータであった。クロスバリデーションによる評価の結果、3群分類において約85%の正確度 (accuracy) が得られた。この精度は、周波数帯域ごとのパワーを特徴量とした、従来の機械学習手法による解析で得られた約60%の精度を大きく上回るものであった¹¹⁾。

これらの結果は、安静時かつ非発作時の脳磁図にも疾患特異的な数理工学的特徴が含まれている可能性を示唆しており、人工知能を用いた新しい神経疾患診断法の可能性を示すものである。

2) 脳波を用いた人工知能による認知症診断の可能性

認知症は世界的に増加傾向にあり、多くの側面からの診断・治療に関する研究がなされている。特に、疾患修飾薬の登場もあり、認知症の早期診断の重要性が高まっている。現在、認知症診断にはPET検査や脳脊髄液検査などが用いられるが、脳波も認知症および軽度認知障害 (mild cognitive impairment, MCI) の識別に有用な情報を提供する可能性があると考えている。

我々は、レビー小体型認知症、特発性正常圧水頭症、アルツハイマー病からなる認知症コホートを構築し、健常者を加えて、安静時脳波データを用いた解析を行った。まず、各電極のパワースペクトルを特徴量として抽出し、CatBoost (Yandex社) を用いた機械学習による解析を行った。さらに、脳波波形を直接入力する深層学習モデルMNetによる解析を実施して、両者を比較した。その結果、認知症コホートと健常者との分別については約84%と高いaccuracyを示すことができ、4種分別でも60%に近い正答率が得られた¹²⁾。加えて、研究成果の汎用性を評価するために施設間データを用いた検証を行ったところ、異なる施設で取得された脳波データに対しても一定の診断性能が維持されることが示された¹³⁾。

これらの結果から、脳波と人工知能を組み合わせた診断手法は、非侵襲的かつ簡便な認知症スクリーニング手法として有望であり、今後の臨床応用が期待される。

7. センシングを用いた新しい神経疾患の治療

1) ニューロフィードバック

パーキンソン病患者では、視床下核 (subthalamic nucleus, STN) における β 帯域振動 (13~30 Hz) が運動症状と関連することが知られている。そこで我々は、STNの β 帯域のパワーをニューロフィードバックにより自発的に制御できるかを検討した。

両側STNにDBS電極を留置している患者を対象とし、電極から得られる信号をリアルタイムで解析し、その β 帯域パワーを視覚的フィードバックとして提示した。具体的には、 β 帯域パワーに応じて画面上の円の大きさが変化するシステムを構築し、患者には身体を動かさず思考のみで円を小さくするよう指示した。4名には β 帯域のパワーを減少させる訓練、残り4名には増加させる訓練を行った。10分間の訓練前後の安静時データを比較した結果、 β 帯域のパワーの低下を目標とした群では全例で有意な低下が認められ、増加群でも3名の患者で有意な増加が確認された。この結果は、深部脳信号を利用したニューロフィードバックにより脳活動を調節できる可能性を示した報告であり、今後のリハビリテーション治療や前述したclosed loop DBSを用いた治療戦略に応用できる¹⁴⁾。

2) brain machine interface (BMI)

BMIは、脳とコンピュータを直接接続し、思考や意図に基づいて機器を操作することを可能にする技術である。最近では、ロボットを使った運動機能の補完や意思伝達にとどまらず、認知や感情など高次脳機能の理解にも応用が広がっている。世界でもこの領域は注目されており、大規模な研究プロジェクトや研究資金が投入されている。また、ニューロフィードバックもBMIの一種として位置づけられる。

BMIの実現のためには、脳活動と実際の機能 (運動、意思、感情、感覚など) とセンシング技術で得られる脳活動の情報を紐付けるエンコーディングと、脳活動の情報から機能の推定を実現するデコーディングの技術が必要となる。そのためには、高精度のセンシング技術と高度な計算手法の開発が不可欠であり、頭蓋内電極技術、機械学習アルゴリズムの発展、人工知能開発が重要な課題となっている¹⁵⁾。

また、BMIの開発の過程で発展してきた機械学習や人工知能を用いたデコーディング技術は、脳信号から疾患特異

的な特徴量を抽出することを可能にした。てんかんや認知症など神経疾患の診断や予後予測に応用できるものであり、このような研究についても前述したように進められている。

8. まとめ

脳活動を計測するセンシング技術は、神経疾患の診断や予後予測、さらには治療への応用において極めて重要な役割を担っている。脳波、脳磁図、fMRI、NIRSなどの技術はそれぞれ異なる特徴を有しており、目的に応じて使い分けが必要である。

さらに近年は、人工知能や機械学習の発展により、これらのセンシングデータから、従来は検出できなかった情報を抽出することが可能となっている。これにより神経疾患の診断精度の向上だけでなく、新しい治療戦略の開発にもつながることが期待される。

今後、理工学的技術と生命科学の融合が進むことで、脳活動センシング技術はさらに発展し、次世代の神経医療を支える重要な基盤技術となると考えられる。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Nishimoto S, Vu AT, Naselaris T, et al: Reconstructing visual experiences from brain activity evoked by natural movies. *Curr Biol* **21**: 1641-6, 2011
- 2) Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL: The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* **1124**: 1-38, 2008
- 3) Khoo HM, Kishima H, Tani N, et al: Default mode network connectivity in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurosurg* **124**: 350-8, 2016
- 4) Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, et al: Default-mode

network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**: 4637-42, 2004

- 5) Mulders PC, van Eijndhoven PF, Schene AH, et al: Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: A review. *Neurosci Biobehav Rev* **56**: 330-44, 2015
- 6) Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan K, et al: Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry* **164**: 450-7, 2007
- 7) Mihara M, Miyai I: Review of functional near-infrared spectroscopy in neurorehabilitation. *Neurophotonics* **3**: 031414, 2016
- 8) Fujimoto H, Mihara M, Hattori N, et al: Neurofeedback-induced facilitation of the supplementary motor area affects postural stability. *Neurophotonics* **4**: 045003, 2017
- 9) Khoo HM, Hall JA, Dubeau F, et al: Technical Aspects of SEEG and Its Interpretation in the Delineation of the Epileptogenic Zone. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **60**: 565-80, 2020
- 10) Emura T, Tani N, Hosomi K, et al: Adaptive Deep Brain Stimulation Benefits: Younger Patients with Persistent Wearing-off Symptoms. *Mov Disord Clin Pract* **13**: 452-63, 2026
- 11) Aoe J, Fukuma R, Yanagisawa T, et al: Automatic diagnosis of neurological diseases using MEG signals with a deep neural network. *Sci Rep* **9**: 5057, 2019
- 12) Hata M, Watanabe Y, Tanaka T, et al: Precise Discrimination for Multiple Etiologies of Dementia Cases Based on Deep Learning with Electroencephalography. *Neuropsychobiology* **82**: 81-90, 2023
- 13) Watanabe Y, Miyazaki Y, Hata M, et al: A deep learning model for the detection of various dementia and MCI pathologies based on resting-state electroencephalography data: A retrospective multicentre study. *Neural Netw* **171**: 242-50, 2024
- 14) Fukuma R, Yanagisawa T, Tanaka M, et al: Real-Time Neurofeedback to Modulate β -Band Power in the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease Patients. *eNeuro* **5**: ENEURO.0246-18, 2018
- 15) Musk E; Neuralink: An Integrated Brain-Machine Interface Platform With Thousands of Channels. *J Med Internet Res* **21**: e16194, 2019