



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | ヒト頭蓋内電極を用いた嚙下関連High $\gamma$ 帯域活動の解析  |
| Author(s)    | 橋本, 洋章; 平田, 雅之; 亀田, 成司 他  |
| Citation     | 臨床神経生理学. 2019, 47(1), p. 9-16   |
| Version Type | VoR   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/95910">https://hdl.handle.net/11094/95910</a> |
| rights       |   |
| Note         |   |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## ヒト頭蓋内電極を用いた嚥下関連 High $\gamma$ 帯域活動の解析

橋本洋章<sup>1),2)</sup> 平田雅之<sup>1),2)</sup> 亀田成司<sup>1)</sup> 吉田史章<sup>1),3)</sup>  
柳澤琢史<sup>1),2)</sup> 押野 悟<sup>2)</sup> 吉峰俊樹<sup>1)</sup> 貴島晴彦<sup>2)</sup>

**要旨** 嚥下には脳の多領域が関与することがわかっているが、数ミリ秒単位で実行される嚥下運動に対応し脳活動が数ミリ秒単位でどのように変化していくかは未だ明らかにされていない。そこで中心溝外側領域を覆うように頭蓋内電極を留置した難治てんかん患者1名の協力を得て、水2mlを自由嚥下した際の脳活動を記録した。高周波脳律動である High  $\gamma$  帯域に注目し脳活動を解析した。開口運動時や水の口腔内注入時には中心前回、中心後回の外側領域において High  $\gamma$  活動が出現するが、嚥下実行時には中心溝外側端と外側溝の間の脳回である中心下回と前頭弁蓋部で High  $\gamma$  活動が出現した。本研究は High  $\gamma$  帯域活動を経時的に計測することにより、嚥下に関連した大脳皮質活動が時空間的に変化することを示している。口の運動や水の口腔内注入により一次感覚運動野の口腔領域が活動し、嚥下運動時には中心下回と前頭弁蓋部が主に活動すると考えられる。

### 目的

嚥下障害はわれわれから食べる喜びを奪うだけでなく栄養失調や誤嚥の原因となり、また誤嚥性肺炎を引き起こしときには死に至ることもある。特に高齢者の肺炎の多くは誤嚥性肺炎であり<sup>1)</sup>、超高齢社会の日本では今後も誤嚥性肺炎の数が増加すると予想される。現に本邦では、2011年に肺炎が脳血管疾患を上回り日本の死因3位となり<sup>2)</sup>、その傾向は現在も継続しており、stroke survivorの増加も関連していると考えられる。嚥下時に大脳が活動することは functional magnetic resonance imaging (fMRI)<sup>3)</sup>、positron emission tomography (PET)<sup>4)</sup>、magnetoencephalography (MEG)<sup>5)</sup> などを用いた先行研究により示されており、大脳を標的とした反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS)<sup>6)</sup> や経頭蓋直流電気刺激 (tDCS)<sup>7)</sup> などのニューロモデレーション戦略が脳卒中後の嚥下障害に有効であるとの報告もある。

しかし従来の嚥下リハビリテーションやこれらの新しい治療戦略も嚥下障害に対する効果は限定的である。そこでわれわれは嚥下障害への新たなアプローチとして嚥下機能を再建する嚥下ブレイン・マシン・インターフェース(嚥下BMI)を構想し研究を行っている。

BMI(出力型BMI)とは脳活動を解読し、その結果により外部機器を操作する技術であるが、その実現には脳信号の計測とその解読が非常に重要である。われわれのグループは脳表電極から計測される High  $\gamma$  律動(>80 Hz)とよばれる高周波脳律動を利用することで脳活動の解読精度を向上させ、ロボットアームを操作することに成功している<sup>8,9)</sup>。High  $\gamma$  帯域活動は低周波活動に比べより脳機能局在を反映していると考えられており<sup>10)</sup>、脳機能マッピング時に使用されることもある<sup>11)</sup>。また High  $\gamma$  活動は体性感覚<sup>12)</sup>、運動<sup>10)</sup>、言語<sup>13)</sup>、ワーキングメモリー<sup>14)</sup> などに関与することが知られているが、嚥下に関連した High  $\gamma$  活動は依然解明されていない。そこでわれわれはヒト頭蓋内電極(ECOG)から得られる時空間分解能が高い脳信号を用いることで嚥下に関連した高周波脳律動変化を明らか

1) 大阪大学国際医工情報センター臨床神経医工学

2) 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学

3) 九州大学大学院医学系研究科脳神経外科

受付日：2018年5月1日

採択日：2018年10月30日

にするとともに、未だ不明な部分の多い嚥下メカニズム解明に寄与できるのではないかと考え本研究を行った。

## 方法

難治部分てんかんのてんかん焦点切除術の術前精査のため4×5の20極シート型脳表電極（ユニークメディカル，東京，日本）を中心溝外側領域に留置（図4c）した左側頭葉てんかん患者1名（30歳，女性，右利き）の協力を得て嚥下時皮質脳波計測を行った。

まず安静座位にて皮質脳波を約5分程度計測しコントロール脳波とし，それに続いて課題時の皮質脳波を計測した。頭蓋内電極は128チャンネルデジタル脳波計（EEG 2000；日本光電，東京，日本）を用いて記録した（sampling rate: 1,000 Hz）。

運動課題として水の自由嚥下を行った。シリンジを用いて被験者の口腔内に水約2 mlを注入し，外部からの合図なく自らのタイミングで自由嚥下を指示した。約20分の計測時間の間で被験者が可能な限り水

嚥下課題を継続した。1回の嚥下動作が完了したことを確認した後，口腔内に水を注入し，嚥下課題の間隔が8秒以上になるよう留意した。

嚥下開始時間の非侵襲的な特定のため被験者の頸部にはインピーダンス変化を計測する電気声門図（Laryngograph Ltd, ロンドン, UK）の電極と咽喉マイク（SH-12 iK, 南豆無線, 静岡, 日本）を設置した（図1）。また同時に Kinect v2（Microsoft, Redmond, Washington, USA）のRGBカメラによるビデオ撮影も行った。電気刺激装置（NS-101, ユニークメディカル, 東京, 日本）を用いて脳波計，電気声門図，喉頭マイクに同期信号をいれた。また電気刺激装置に接続したLEDライトを同期信号と同時に点灯させ，それをRGBカメラで録画することで脳波，電気声門図，喉頭マイク，RGBビデオから得られるデータを同期させた。このようにわれわれは嚥下に関連したマルチモーダル計測を行っており（図2），本計測手法を用いて嚥下運動の新たな非侵襲的定量化法を開発し，その結果を英文報告している<sup>15)</sup>。

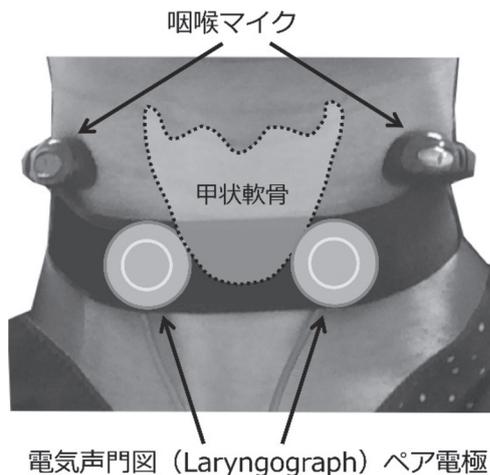


図1 電気声門図（EGG）と咽喉マイク

嚥下運動を非侵襲的にモニタリングする目的で頸部には電気声門図（EGG, Laryngograph）の電極と咽喉マイクを設置した。

Fig. 1 Electroglottography (EGG, Laryngograph) and a throat microphone. We monitored swallowing noninvasively with electroglottography and a throat microphone to determine the onset of execution of swallowing.

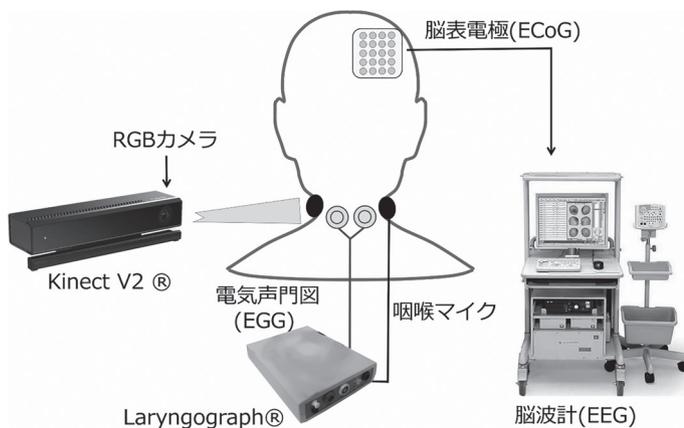
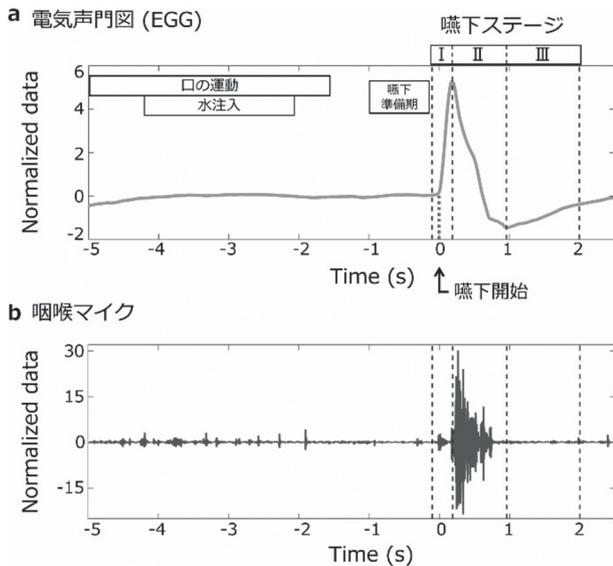


図2 マルチモーダル嚥下計測

嚥下運動を電気声門図と咽喉マイクを用いて非侵襲的にモニタリングしながら脳表電極を用いて頭蓋内脳波を記録した。同時に，Kinect v2<sup>®</sup>に装着されたRGBカメラを用いて被験者を撮影した。

Fig. 2 Multimodal swallowing measurement. We monitored swallowing noninvasively with EGG and a throat microphone. Simultaneously, the participant was captured by an RGB camera of the Kinect v2<sup>®</sup>. 20-planer-surface platinum grid electrodes were placed subdurally over the most lateral portion of the central sulcus. ECoG signals were measured using a 128-channel digital EEG system.



**図 3** 電気声門図波形 (a) と咽喉マイク波形 (b) を用いた嚥下開始時間の特定

嚥下により頸部の電気抵抗が変化するため嚥下に関連し EGG に変化が見られる (a)。また、食塊が咽喉を通過する際に嚥下音が発生する (b)。EGG が変化し、同時に嚥下音が聴取された場合、EGG の立ち上がり時点を嚥下開始時間とした。またこれらの波形から嚥下 3 相 (I 期：口腔相, II 期：咽頭相, III 期：食道相) を特定可能である。

**Fig. 3** Averaged waveforms of electroglottography (a) and a throat microphone (b). The onset of swallowing was defined as the initiation time of rising of EGG waveform and marked. Swallowing stages were subdivided into three phases according to EGG and a throat microphone.

頸部のインピーダンス変化と嚥下音声を同時計測することで嚥下開始時間を非侵襲的に特定することが可能である<sup>16)</sup>。嚥下は古典的に口腔相 (I 期), 咽頭相 (II 期), 食道相 (III 期) の 3 つのステージに分類され、インピーダンス変化と嚥下音の発生が各ステージに対応することが報告されている<sup>17)</sup>。われわれも先行研究を参考にし、電気声門図と咽喉マイクの波形から被験者の嚥下各相に対応する時間を推測した (図 3)。

電気声門図変化と嚥下音声が同時に計測された場合を嚥下と判断し、さらに実際に嚥下が行われているかどうかを Kinect v2 の RGB カメラのビデオ画像で確認した。電気声門図の波形の上昇起始部を嚥下開始時間 0 秒としている。

術前の頭部 MRI 画像から FreeSurfer (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) を用いて脳の 3 次元データを

作成し、Brainstorm (<http://neuroimage.usc.edu/brainstorm/>) 上で術後の頭部 CT 画像と重ね合わせた。Brainstorm を用いて術後頭部 CT 画像から頭蓋内電極の標準脳座標を取得し 3 次元脳データ上に表示させた。Brainstorm により表示された電極の位置と術中写真を比較することで電極位置が正確であることを確認し、電極が留置された解剖学的位置を特定した。

脳波は 20 極シート型電極から記録された波形の平均値をリファレンスとして導出した。脳波データを嚥下開始時間 0 秒で揃え嚥下開始 5 秒前から嚥下開始 2.5 秒後までを 0.5 秒ごとに区切り、合計 15 の解析区間を設定した (-5.0~-4.5 s, -4.5~-4.0 s, ..., 2.0~2.5 s)。高速フーリエ変換 (FFT) を 1-150 Hz の領域で行い、1 Hz ごとのパワー値を計算し (ハン窓関数使用), FFT の実行時間は 250 ms とし 100 ms ずつ重なるようにスライディングさせ各電極の各区間での平均値を求めた<sup>18)</sup>。75-150 Hz を High  $\gamma$  帯域, 13-30 Hz を  $\beta$  帯域と設定し、これら二つの帯域において各区間での各電極の合計パワー値を計算した後、コントロール波形から得られたパワー値を用いて Z 変換 (標準化) しパワー分布を示す等高線図を作成した。図 4 a のスケールバーは Z 変換後の標準値である。また嚥下課題時脳波にてんかん波の混入が目視で確認された場合、解析対象から除外した。

統計解析のため各電極のコントロール区間と解析区間の間で 1 因子分散分析を行い、多重比較問題の解決のためボンフェローニ法を用い (corrected  $p = p / (\text{解析周波数帯域}(2) \times \text{有効電極数}(20 \text{ ch}) \times \text{解析区間}(15))$ , corrected  $p < 0.05$  を有意差ありとした。また、各電極においてコントロール波形中の 0.5 秒をベースとして嚥下開始 5 秒前から嚥下開始 2 秒後までの区間における 1-150 Hz の時間周波数解析を行った (EEGLAB version 13.5.4 b, <http://sccn.ucsd.edu/eeglab/>)。統計学的検定のバランスを取るため、コントロール波形の中から重複しないように 0.5 秒区間の波形を嚥下回数と同数用意した<sup>18)</sup>。

本研究は大阪大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得ている (番号 08061, 16469)。

## 結果

計測された水の嚥下運動は 75 回であり、そのなか

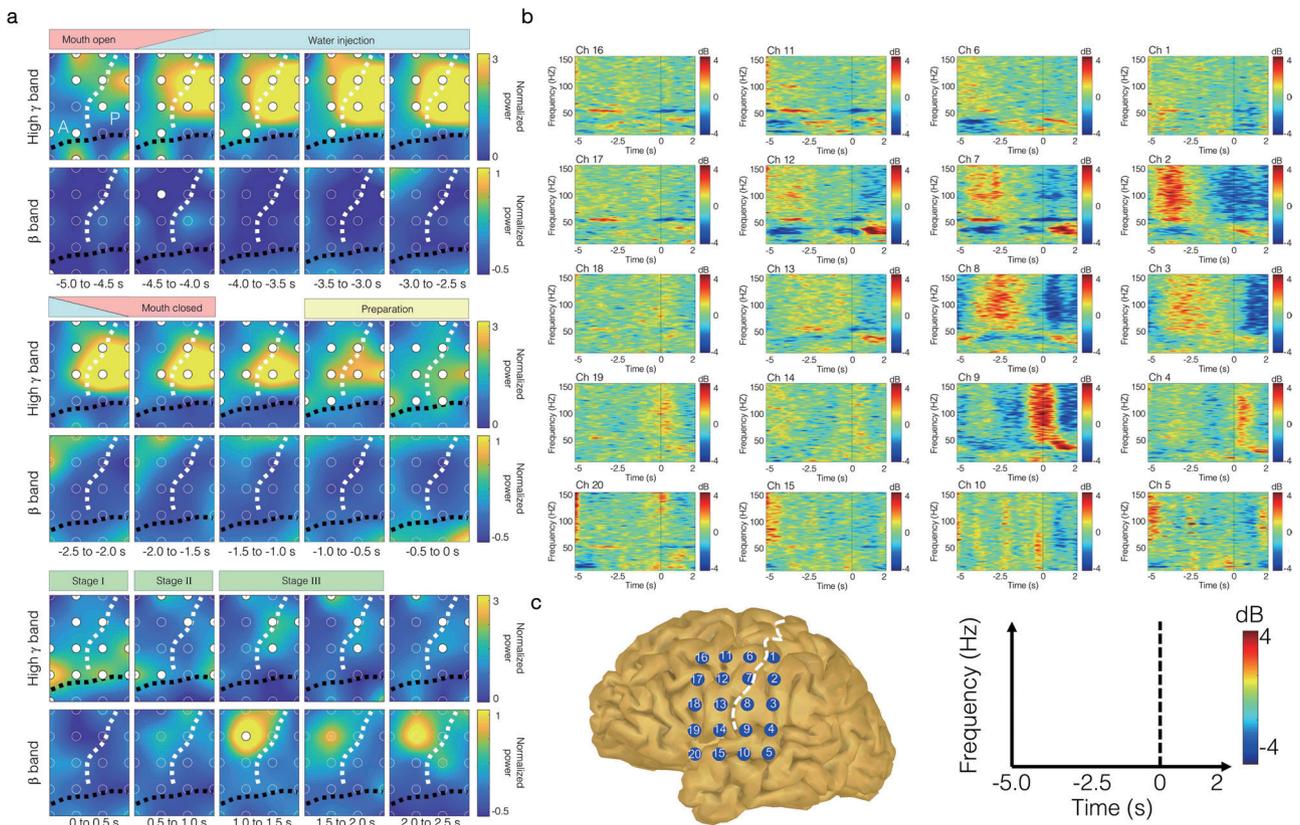


図 4 嚥下関連脳律動経時的変化と時間周波数解析

Ch 2, 3, 8 は中心後回, Ch 7, 12, 13 は中心前回, Ch 9 は中心下回, Ch 19 は前頭弁蓋部に留置されている (図 4 a, c)。a. 嚥下開始 5 秒前から嚥下開始 2.5 秒後までを 0.5 秒ごとの区分に分け, High  $\gamma$  帯域 (75-150 Hz) と  $\beta$  帯域 (13-30 Hz) のコントロール波形により標準化したパワー分布を示す。白色破線は中心溝, 黒色破線は外側溝を示す。白丸は各電極であり, 白塗りの電極は有意差 (corrected  $p < 0.05$ , one-way ANOVA, Bonferroni correction) を示した電極である。開口 (-5.0 ~ -4.5 s), 水の注入 (-4.5 ~ -2.0 s), 閉口 (-2.0 ~ -1.5 s) において中心前回, 中心後回に High  $\gamma$  帯域のパワー増加を認める。中心前回に留置した Ch 12 では開口運動時 (-4.5 ~ -4.0 s) に  $\beta$  帯域のパワー抑制が, 嚥下開始後 (1.0 ~ 1.5 s) では  $\beta$  パワー増加を認める。嚥下準備期 (-0.5 s) から中心下回 (Ch 9) での High  $\gamma$  パワー増加が出現し, 嚥下開始 0.5 秒後まで継続する。同様に嚥下準備期から嚥下実行後において前頭弁蓋部 (Ch 19) でも High  $\gamma$  パワー増加が観察される。b. コントロール波形をベースに時間周波数解析を行った。-5.0 ~ -1.5 s において中心前回 (Ch 7, Ch 12, Ch 13), 中心後回 (Ch 2, Ch 3, Ch 8) で High  $\gamma$  ERS を認め, 中心前回では明らかな  $\beta$  ERD を伴う。嚥下開始時 (0 秒) に著明な High  $\gamma$  ERS を中心下回 (Ch 9) で認める。Ch 10, Ch 15 の -2.5 s にはてんかん性放電と思われる活動が観察される。c. 電極マップ。中心溝外側領域を覆うように 20 極シート型電極を留置した。青丸は各電極位置, 数字は各電極番号, 白色破線は中心溝。

Fig. 4 Temporal profiles of swallowing-related oscillatory changes and time-frequency analyses. a, The contour maps in the upper row demonstrate the distribution of the high  $\gamma$  power normalized by the controlled state, and those in the lower row demonstrate that of the normalized  $\beta$  power from -5.0 to 2.5 s in each 0.5-s time interval. Upon mouth movement and water injection, high  $\gamma$  increases appeared in the precentral and postcentral gyri. At the same time,  $\beta$  band power decreased in the precentral gyrus but then rebounded in the same area from 1.0 to 1.5 s. Swallowing-related increases in high  $\gamma$  band power were observed in the subcentral area and frontal operculum (0 to 0.5 s). White-filled circles indicate significant changes (corrected  $p < 0.05$ , one-way ANOVA, Bonferroni correction). A: anterior, P: posterior. b, Time-frequency plots calculated from all electrodes are shown. The controlled state was used to set the baseline for the time-frequency analysis. Within -5.0 to -2.5, the time-frequency plots from electrodes attached to the precentral gyrus (Ch 7, 12, 13) showed increases in high  $\gamma$  band power along with decreases in  $\beta$  band power. At the same time, high  $\gamma$  band increases were observed in the time-frequency plot calculated from the electrodes attached the postcentral gyrus (Ch 2, 3, 8). High  $\gamma$  band power increases specific to swallowing appeared in the time-frequency plot calculated from the electrode attached to the subcentral area (Ch 9). c, Reconstructed MR image. The figures correspond to the channel number. The white dashed lines indicate the location of the central sulcus, and the black dashed lines indicate the location of the lateral fissure.

ら明らかでないかん波の混入のない44回を解析対象とした。Channel (Ch) 2, 3, 8は中心後回, Ch 7, 12, 13は中心前回, Ch 9は中心溝の最外側部と外側溝の間の狭い脳回である中心下回 (Brodmann area (BA) 43), Ch 19は前頭弁蓋部(BA 44)上に留置されている。

パワー分布の経時変化を図4aに示す。嚥下開始5秒前から1秒前にかけて中心前回(一次運動野), 中心後回(一次感覚野)でのHigh  $\gamma$ 帯域のパワー増加が観察される。 $-4.5\sim-4.0$  sの解析区間で被験者は水を口を含むため開口運動をしているが, 同時間帯において中心前回に設置したCh 12においてHigh  $\gamma$ 帯域のパワー増加 (corrected  $p=5.74\times 10^{-6}$ ) とともに $\beta$ 帯域のパワー減少 (corrected  $p=1.15\times 10^{-2}$ ) が観察される。その後, Ch 12の $\beta$ 帯域の活動は抑制傾向であるが, 嚥下開始後の1.0~1.5 s(嚥下食道相)においてパワー増加 (corrected  $p=3.15\times 10^{-2}$ ) を示している。また, 口腔内に水が注入される $-4.5\sim-2.0$  sでは中心後回でのHigh  $\gamma$ パワーの増加が著明である。嚥下準備期( $-1.0\sim 0$  s)から嚥下口腔期( $0\sim 0.5$  s)にかけて中心前回, 中心後回, 前頭弁蓋部, 中心下回でのHigh  $\gamma$ 帯域のパワーが増加しており, 特に中心下回(Ch 9, corrected  $p=4.73\times 10^{-10}$ )と前頭弁蓋部(Ch 19, corrected  $p=3.15\times 10^{-8}$ )でのパワー増加が著明であった。

時間周波数解析の結果(図4b)からも, High  $\gamma$ 帯域の事象関連同期(event related synchronization: ERS)が嚥下開始時間に一致して観察されたのはCh 9(中心下回)とCh 19(前頭弁蓋部)であり, 中心下回の反応がより明確であることがわかる。一方, 中心前回に設置した電極(Ch 7, Ch 12, Ch 13)や中心後回に設置した電極(Ch 2, Ch 3, Ch 8)でもHigh  $\gamma$ 帯域のERSが観察されるが, 観察される時間は嚥下開始時ではなく水が口腔内に注入され, それにより開口や閉口運動が起きる嚥下開始5秒前から嚥下開始約1.5秒前においてである。また, 中心前回に設置したCh 7, Ch 12においてはHigh  $\gamma$ 帯域のERSとともに $\beta$ 帯域の事象関連脱同期(event related desynchronization: ERD)が観察され, 嚥下開始後の0.5~2.0 sにかけて $\beta$ 帯域のERSが出現している。

## 考察

本研究ではECoGからの時空間分解能の高い脳波信号を用いることで嚥下に関連して脳の異なる部位が異なる時間に活動することを示すとともに, 嚥下に特異的に活動する部位が前頭弁蓋部(BA 44)と中心下回(BA 43)であることを示すことができた。過去のfMRI<sup>3,19)</sup>を用いた研究やPET<sup>4)</sup>を用いた研究から, BA 43とBA 44同様に体性感覚運動野の外側領域(BA 1, 2, 3, 4)が嚥下の準備や実行に重要であることがわかっていたが, 本研究はHigh  $\gamma$ 帯域のパワー増強に注目することで嚥下の準備・実行段階で特異的に活動する部位は体性感覚運動野の外側領域ではなくBA 43とBA 44であることを示している。

中心前回と中心後回の外側領域では嚥下時よりも嚥下の1秒以上前にHigh  $\gamma$ 帯域のパワー増加とERSが著明に観察された。ECoGを用いた研究によると, これらの領域において口唇, 顎, 舌の運動に対応したHigh  $\gamma$ 帯域活動が出現することが報告されている<sup>20)</sup>。本研究では開口運動時に中心前回においてHigh  $\gamma$ 帯域のパワー増加とERSが $\beta$ 帯域のパワー減弱とERDを伴って観察されており, また $\beta$ 帯域のパワーは嚥下運動後から再増大した。同部位は一次運動野の口腔顔面領域に相当する<sup>21)</sup>。一般的に運動動作によりHigh  $\gamma$ 帯域のERSと $\beta$ 帯域のERDが同時に出現<sup>18)</sup>し, 運動実行後にはrebound  $\beta$ とよばれる $\beta$ 帯域のERSが出現することが知られている<sup>22)</sup>。本研究で観察された中心前回の $\beta$ 帯域のERDを伴うHigh  $\gamma$ 帯域ERSは水を摂取するための開口閉口運動によって引き起こされたものと考えられる。また水が口腔内に注入される時間帯には中心後回のHigh  $\gamma$ 帯域のパワー増加とERSが著明である。同部位は一次感覚野の口腔顔面領域であることが文献的に知られており<sup>21)</sup>, このHigh  $\gamma$ 帯域の活動は口腔内からの感覚入力により引き起こされたと推察される。

過去のfMRIを用いた研究<sup>23,24)</sup>やECoG<sup>25)</sup>を用いた研究から嚥下時にBA 43が活動することが報告されている。またBA 43は舌の運動<sup>23,25)</sup>や閉口運動<sup>26)</sup>によっても活動することが報告されている。一方, BA 43は嚥下運動時にも口腔内の感覚刺激時にも活動し両者によって活動する脳領域に違いはない, とするfMRIの研究<sup>27)</sup>もあるが, fMRIの時間分解能が低い<sup>28)</sup>

ため嚥下に特異的な脳領域と、水の注入による感覚刺激や開口閉口運動といった嚥下に関連した他の動作により活動した脳領域を弁別できていない可能性がある。BA 43 の機能は未だ明らかでなく<sup>29)</sup>、一説によると島回と密に連携するとともに一次感覚野からの神経繊維入力を受け感覚情報を統合する領域であるとされる<sup>24,30)</sup>。感覚入力が正常嚥下の開始と調整に重要であり<sup>31)</sup>、BA 43 の障害は臨床的に重度の咽頭相の嚥下障害を引き起こす<sup>32,33)</sup>ことから BA 43 が嚥下実行に重要な役割を担う皮質領域であると考えられる。

前頭弁蓋部 (BA 44) においても嚥下準備期から嚥下実行にかけて High  $\gamma$  帯域の活動が出現した。BA 44 が嚥下により活動することは過去の研究も示している<sup>3,5,27)</sup>。ヒトにおいては、Foix-Chavany-Marie 症候群とよばれる弁蓋部症候群は前頭弁蓋部の障害により起こり、嚥下障害を伴う<sup>33)</sup>。前頭葉てんかんのうち前頭弁蓋部を起始に持つものでは発作時に嚥下が観察される<sup>34)</sup>。以上のことから BA 44 も嚥下の実行に重要な皮質領域であると考えられる。

嚥下運動は古典的に 3 相に分類でき、口腔相 (I 期)、咽頭相 (II 期)、食道相 (III 期) と名付けられている (図 3 a, 図 4 a)。嚥下の準備段階から口腔相は随意運動に相当し、咽頭期以降は不随意運動に相当する<sup>35)</sup>。Satow らの ECoG を用いた研究によると、嚥下実行時よりも嚥下準備期においてより大脳皮質が活動することが示されている<sup>25)</sup>。われわれの結果でも、嚥下準備期から口腔相 (I 期) にかけて中心下回における High  $\gamma$  帯域のパワー増強が観察されるが、それ以降の中心下回における High  $\gamma$  帯域のパワー増強は消失している (図 4 a)。以上より、随意嚥下時には主に大脳皮質が嚥下の実行に関わり、不随意嚥下時には一転し大脳皮質の活動は弱まり嚥下の主な実行は脳幹部が担うのではないかと推察される。

嚥下時脳研究は主に fMRI などの非侵襲的手法を用いて研究され、現在までに脳の多領域が嚥下に関連することがわかっている。しかし、嚥下運動に対応し脳活動が経時的にどのように変化していくかはよくわかっていなかった。本研究では時空間分解能の高い皮質脳波を用いて High  $\gamma$  帯域の経時変化を解析することで口の運動や水の注入時には一次運動野、一次感覚野の口腔顔面領域が活動し、それに続く嚥下時には

中心下回 (BA 43) と前頭弁蓋部 (BA 44) が活動することを示した。さらに嚥下の随意運動相と不随意運動相を比較したとき、随意相でより大脳皮質が活動していることが明らかとなった。

現在、ニューロモデュレーションの見地から経頭蓋反復磁気刺激 (rTMS)<sup>6)</sup> や経頭蓋直流刺激 (rDCS)<sup>7,36)</sup> が新たな嚥下障害のアプローチとして研究されている。rTMS の先行研究によると健側運動皮質の咽頭領域に対する高頻度刺激が脳卒中後の嚥下障害に有効である<sup>37)</sup> ことが示されている。今回嚥下時に特異的に活動することが明らかになった中心下回 (BA 43) の機能は不明な部分が多く<sup>29)</sup>、ニューロモデュレーションのターゲットとして潜在的な可能性を有するのではないかと考える。また本研究で明らかにした嚥下関連脳律動所見をもとに嚥下時脳波の解釈技術を確立させ、嚥下 BMI の研究を進めていく。

## 謝辞

本研究の一部は科学研究費助成事業の基盤研究 (A) 「頭蓋内脳波を用いた嚥下の脳機能解明とブレインマシンインターフェイス」(18H04166)、基盤研究 (B) 「ブレインマシンインターフェイスを用いた嚥下機能の再建」(No. 26282165)、若手研究「ヒト嚥下関連脳律動解析と嚥下時脳信号解釈」(18K18366) の支援によって行われた。本研究の一部は総務省「次世代人工知能技術の研究開発」の委託を受けたものである。本研究の一部は国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の脳科学研究戦略プログラムの支援によって行われた。本研究成果の一部は、国立研究開発法人情報通信研究機構の委託研究により得られたものである。

第 47 回日本臨床神経生理学会学術大会 (2017.12.1, 横浜) の一般口演として発表した内容について論文作成の推薦を頂き、本論文は学会での発表内容に加筆修正し作成された。

## 利益相反の開示

本論文に関連し、企業・組織または団体との利益相反 (COI) はない。

## 文献

- 1) Ebihara S, Sekiya H, Miyagi M, et al: Dysphagia, dystussia, and aspiration pneumonia in elderly people. *J Thorac Dis* 8 (3): 632-639, 2016.
- 2) 平成 23 年人口動態統計月報年計 (概数) の概況.
- 3) Hamdy S, Mikulis DJ, Crawley A, et al: Cortical activation during human volitional swallowing: an event-related fMRI study. *Am J Physiol* 277(1 Pt 1): G219-225, 1999.
- 4) Hamdy S, Rothwell JC, Brooks DJ, et al: Identification of the cerebral loci processing human swallowing with H2(15)O PET activation. *J Neurophysiol* 81(4): 1917-1926, 1999.
- 5) Dzielas R, Sörös P, Ishii R, et al: Neuroimaging evidence for cortical involvement in the preparation and in the act of swallowing. *Neuroimage* 20(1): 135-144, 2003.
- 6) Verin E, Leroi AM: Poststroke dysphagia rehabilitation by repetitive transcranial magnetic stimulation: a noncontrolled pilot study. *Dysphagia* 24(2): 204-210, 2009.
- 7) Vasant DH, Mistry S, Michou E, et al: Transcranial direct current stimulation reverses neurophysiological and behavioural effects of focal inhibition of human pharyngeal motor cortex on swallowing. *J Physiol* 592(4): 695-709, 2014.
- 8) Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, et al: Real-time control of a prosthetic hand using human electrocorticography signals. *J Neurosurg* 114(6): 1715-1722, 2011.
- 9) Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, et al: Electrocorticographic control of a prosthetic arm in paralyzed patients. *Ann Neurol* 71(3): 353-361, 2012.
- 10) Crone NE, Miglioretti DL, Gordon B, et al: Functional mapping of human sensorimotor cortex with electrocorticographic spectral analysis. II. Event-related synchronization in the gamma band. *Brain* 121(Pt 12): 2301-2315, 1998.
- 11) Kamada K, Ogawa H, Kapeller C, et al: Rapid and low-invasive functional brain mapping by realtime visualization of high gamma activity for awake craniotomy. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2014: 6802-6805, 2014.
- 12) Jones MS, Barth DS: Sensory-evoked high-frequency (gamma-band) oscillating potentials in somatosensory cortex of the unanesthetized rat. *Brain Res* 768(1-2): 167-176, 1997.
- 13) Hashimoto H, Hasegawa Y, Araki T, et al: Non-invasive detection of language-related prefrontal high gamma band activity with beamforming MEG. *Sci Rep* 7(1): 14262, 2017.
- 14) Pipa G, Städtler ES, Rodriguez EF, et al: Performance- and stimulus-dependent oscillations in monkey prefrontal cortex during short-term memory. *Front Integr Neurosci* 3: 25, 2009.
- 15) Hashimoto H, Hirata M, Takahashi, K, et al: Non-invasive quantification of human swallowing using a simple motion tracking system. *Sci Rep-Uk* 8(1): 5095, 2018.
- 16) Firmin H, Reilly S, Fourcin A: Non-invasive monitoring of reflexive swallowing. *Speech Hearing and Language* 10: 171-184, 1997.
- 17) Kusahara T, Nakamura T, Shirakawa Y, et al: Impedance pharyngography to assess swallowing function. *J Int Med Res* 32(6): 608-616, 2004.
- 18) Miller KJ, Leuthardt EC, Schalk G, et al: Spectral changes in cortical surface potentials during motor movement. *J Neurosci* 27(9): 2424-2432, 2007.
- 19) Martin RE, Goodyear BG, Gati JS, et al: Cerebral cortical representation of automatic and volitional swallowing in humans. *J Neurophysiol* 85(2): 938-950, 2001.
- 20) Bouchard KE, Mesgarani N, Johnson K, et al: Functional organization of human sensorimotor cortex for speech articulation. *Nature* 495(7441): 327-332, 2013.
- 21) Salmelin R, Hämäläinen M, Kajola M, et al: Functional segregation of movement-related rhythmic activity in the human brain. *Neuroimage* 2(4): 237-243, 1995.
- 22) Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH: Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol* 110(11): 1842-1857, 1999.
- 23) Martin RE, MacIntosh BJ, Smith RC, et al: Cerebral areas processing swallowing and tongue movement are overlapping but distinct: a functional magnetic resonance imaging study. *J Neurophysiol* 92(4): 2428-2443, 2004.
- 24) Toogood JA, Smith RC, Stevens TK, et al: Swallowing preparation and execution: insights from a delayed-response functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Dysphagia* 32(4): 526-541, 2017.
- 25) Satow T, Ikeda A, Yamamoto J, et al: Role of primary sensorimotor cortex and supplementary motor area in volitional swallowing: a movement-related cortical potential study. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 287(2): G459-470, 2004.
- 26) Mihai PG, von Bohlen Und Halbach O, Lotze M: Differentiation of cerebral representation of occlusion and swallowing with fMRI. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 304(10): G847-854, 2013.
- 27) Lowell SY, Poletto CJ, Knorr-Chung BR, et al: Sensory stimulation activates both motor and sensory components of the swallowing system. *Neuroimage* 42(1): 285-295, 2008.
- 28) Aine CJ: A conceptual overview and critique of functional neuroimaging techniques in humans: I. MRI/fMRI and PET. *Crit Rev Neurobiol* 9(2-3): 229-309, 1995.
- 29) Hirsch J, Zhang X, Noah JA, et al: Frontal temporal and parietal systems synchronize within and across brains during live eye-to-eye contact. *Neuroimage* 157: 314-330, 2017.
- 30) Saper CB: Hypothalamic connections with the cerebral cortex. *Prog Brain Res* 126: 39-48, 2000.
- 31) Gow D, Hobson AR, Furlong P, et al: Characterising the central mechanisms of sensory modulation in human swallowing motor cortex. *Clin Neurophysiol* 115(10): 2382-2390, 2004.

- 32) Alberts MJ, Horner J, Gray L, et al: Aspiration after stroke: lesion analysis by brain MRI. *Dysphagia* 7(3): 170–173, 1992.
- 33) Weller M: Anterior opercular cortex lesions cause dissociated lower cranial nerve palsies and anarthria but no aphasia: Foix-Chavany-Marie syndrome and “automatic voluntary dissociation” revisited. *J Neurol* 240(4): 199–208, 1993.
- 34) Jobst BC, Siegel AM, Thadani VM, et al: Intractable seizures of frontal lobe origin: clinical characteristics, localizing signs, and results of surgery. *Epilepsia* 41(9): 1139–1152, 2000.
- 35) Jean A: Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev* 81(2): 929–969, 2001.
- 36) Suntrup S, Teismann I, Wollbrink A, et al: Magnetoencephalographic evidence for the modulation of cortical swallowing processing by transcranial direct current stimulation. *Neuroimage* 83: 346–354, 2013.
- 37) Park JW, Oh JC, Lee JW, et al: The effect of 5 Hz high-frequency rTMS over contralesional pharyngeal motor cortex in post-stroke oropharyngeal dysphagia: a randomized controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 25(4): 324, 2013.

### Swallowing-related high gamma oscillatory changes revealed by human electrocorticograms

HIROAKI HASHIMOTO<sup>1,2)</sup>, MASAYUKI HIRATA<sup>1,2)</sup>, SEIJI KAMEDA<sup>1)</sup>, FUMIAKI YOSHIDA<sup>1,3)</sup>,  
TAKUFUMI YANAGISAWA<sup>1,2)</sup>, SATORU OSHINO<sup>2)</sup>, TOSHIKI YOSHIMINE<sup>1)</sup>, HARUHIKO KISHIMA<sup>2)</sup>

- 1) *Endowed Research Department of Clinical Neuroengineering, Global Center for Medical Engineering and Informatics, Osaka University*
- 2) *Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, Osaka University*
- 3) *Department of Neurosurgery, Graduate School of Medical Science, Kyushu University*

Cerebral cortex plays a crucial role in swallowing. Previous studies revealed swallowing-related multiple cerebral loci, but temporal profile of neural activities during swallowing has not been unveiled clearly. In the present study, we used human electrocorticograms with high spatiotemporal resolution to investigate swallowing-related neural oscillatory changes. Here, we show that high gamma power increases in the precentral and post-central gyri were observed during mouth movement and water injection. During swallowing, power increases in the high gamma band appeared in the frontal operculum and the subcentral area. We distinguished discrete cortical activities that previous studies demonstrated were equivalent activities that related to swallowing, and we showed that the frontal operculum and the subcentral area were mainly activated during swallowing.

**Key Words** : swallowing, high gamma band activity, neural oscillatory changes, human electrocorticograms