

氏名	宮内 英里		
学位の種類	博士（工学）		
学位記番号	博甲第9419号		
学位授与年月日	令和2年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	システム情報工学研究科		
学位論文題目	Characterization and Modulation of Cognitive Functions using Transcranial Magnetic Stimulation-induced Electroencephalogram Oscillations (経頭蓋磁気刺激の誘発脳波リズムによる認知機能の評価と操作)		
主査	筑波大学 准教授	博士（工学）	川崎真弘
副査	筑波大学 教授	工学博士	森田昌彦
副査	筑波大学 准教授	博士（工学）	田中文英
副査	早稲田大学 教授	博士（医学）	熊野宏昭
副査	生理学研究所 教授	博士（教育学）	北城圭一

論文の要旨

審査対象論文は、ヒトの認知機能の理解とその向上に関する問題に対して、経頭蓋磁気刺激(TMS)と脳波(EEG)を同時に利用することで、実験と解析によってその有効性を検証している。

第1章は、導入として、本論文に至った背景、本論文を構成する3つの研究の従来知見と目的、を説明している。まず本研究のテーマである心身の健康に関係する認知機能と現在までに用いられている向上方法についてまとめている。次に、本研究の手法である経頭蓋磁気刺激法、脳波における振動現象、およびそれらを組み合わせた手法（TMS-EEG）についてまとめている。そして、従来研究で残る問題点を提起し、その解決のために TMS-EEG の認知機能向上につながる有用性を検討し、TMS によって誘発された脳波リズムによる認知機能の評価および操作を行った本研究の目的および経緯を説明している。

第2章は、TMS-EEG によって、認知機能の一つであるワーキングメモリの脳内ネットワークにおける情報の流れの方向性を特定した研究を記述している。従来研究では、TMS の単発刺激が刺激を与えた脳部位のローカルな同期を変化させ、空間的な伝搬を誘発することが示されていた。この章では、この単発 TMS の同期変化および伝搬効果を、脳波リズムの位相同期を評価することで、認知機能に関わる情報流を特定している。視覚と聴覚ワーキングメモリ課題遂行時に、視覚野、聴覚野、前頭、に TMS した結果、視覚ワーキングメモリ課題時は視覚野を TMS した条件でのみ、また聴覚ワーキングメモリ課題時は聴覚野を TMS した条件でのみ、観測される伝搬による変化を説明している。本章の結果は、TMS-EEG による位相同期の変化によって脳ネットワーク内の情報流を特定できる可能性や、脳の機能的変化や認知機能の客観的評価にも有用である可能性を明らかにしている。

第3章は、第2章で用いた TMS-EEG の手法によって、大うつ病患者の治療前後の脳ネットワークの状態と臨床的变化を評価することで、抑うつ状態の脳内メカニズムの一つを明らかにしている。抑うつ状態の脳内メカニズムは不明な点が多く、様々な治療効果を脳機能から客観的に評価することは難しかった。この章では、TMS-EEG による位相同期の変化から視覚野から運動野への情報流を特定する手法を用いて、大うつ病に対する治療前後の脳の状態の変化と症状の変化の関係性を明らかにしている。治療前と治療後の閉眼安静時に TMS-EEG を行った結果、視覚野から運動野への情報流は、治療前では観測されなかったのに対して、治療後に抑うつ状態が減少した患者では観測されることを示している。さらに情報が伝わる速さは診断によるうつ病の度合いと相関することを示している。本章の結果は、TMS-EEG による位相同期の変化によって特定できる脳ネットワーク内の情報流が、大うつ病のような精神疾患を診断する客観的評価にも有用である可能性を明らかにしている。

第4章は、TMS-EEG の手法によって、諦めるという意思決定の脳内メカニズムの解明とその操作を示している。問題解決のプロセスにおいて、諦める、という意思決定ができることはヒトの適応的な行動として重要であり、心身の健康に深く関係するが、このような認知機能の脳内メカニズムがわかっていないためその向上技術の確立が困難であった。この章では、連発して TMS する rTMS の手法によって、諦めることに関する特定の周波数の脳波リズムを誘発し、その意思決定の操作を検証している。最初に脳波だけを用いて諦める過程に関係する脳波リズムを特定し、次に別実験でその周波数を誘発するように rTMS した結果、前頭のシータ波を増加させると諦めるまでの時間が短くなり、アルファ波を増加させると諦めるまでの時間が長くなることを示している。本章の結果は、TMS-EEG によって意図的かつ選択的に脳活動を操作できる可能性、およびこの手法が将来的に認知・疾患に対する介入の可能性を示している。

第5章は、全体的な結論として、TMS-EEG がもたらす効果や将来的な可能性を説明している。第2章から第4章までの結論を総括するとともに、今後の課題を提起している。TMS-EEG を用いた手法が、ヒトの認知機能を理解し、向上させるために有用であることをまとめている。

審 査 の 要 旨

【批評】

従来のヒトに関する認知神経科学では、脳波などの非侵襲脳活動計測を用いて、認知課題を行っている最中の脳活動を計測することで、その認知機能と関係する脳活動を特定し、精神疾患などの診断技術として期待されている。一方で TMS をはじめとした非侵襲脳刺激法を用いた研究は、脳活動を操作することによる精神疾患を軽減させるなどの介入技術として期待されている。しかしながら、前者は、ヒトの脳内ネットワークとして評価に乏しいこと、これらはヒトの認知機能と脳活動の相関を示したにすぎず、因果関係（つまり、その脳活動が因果的に認知機能に寄与しているかの関係性）は明らかにしていない問題点があった。さらに後者は認知神経科学的根拠に基づいた方法によって脳活動を操作できていない問題点があった。本論文は、脳波と TMS を組み合わせた TMS-EEG の手法かつ脳波の振動現象に着目した解析によって、これら問題点を解決している点は、独創的であり、その意義は大きい。

第2章では脳波リズムの位相同期現象に着目した解析手法を提案したこと、第3章ではこれらの方法を用いて大うつ病患者の治療前後の位相同期現象の違いを明らかにしたこと、は基礎神経科学として高く評価できる。さらに第3章で提案した手法は将来的に大うつ病だけでなく様々な神経疾患と精神疾患の治療システムの発展に貢献しうる点で、工学的にも医学的にも高く評価できる。

第4章では「諦める」という意思決定に着目し、第1段階でそれに関係する脳波リズムを特定し、第2段階でrTMSを用いてその脳波リズムを誘発し、実際に意思決定を変容させた点が、新規性かつ独創性の高い研究である。本論文で提案された方法論は、精神疾患の介入システムの発展に貢献しうる点で、工学的にも医学的にも高く評価できる。

以上のように本論文は、TMS-EEGを用いて、ヒトの認知機能の解明と操作を達成している。本論文の結果は、医療現場における診断と介入につながるものであり、今後は様々な認知機能に関する適応および広範な社会環境での応用が期待される。また本論文における、脳波リズムの振動現象に着目した解析方法論は、今後様々な研究分野と融合することで発展が期待できると評価できる。

【最終試験の結果】

令和2年1月27日、システム情報工学研究科において、学位論文審査委員の全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項につき質疑応答を行った。その結果、学位論文審査委員全員によって、合格と判定された。

【結論】

上記の学位論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士（工学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。