

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K00210

研究課題名(和文)側頭葉てんかんの表情認知機能のメカニズムの解明-てんかん患者の社会生活

研究課題名(英文)The mechanism of facial cognitive function in temporal lobe epilepsy

研究代表者

田中 章浩(TANAKA, AKIHIRO)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：10733503

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：以前の研究において、内側側頭葉てんかんの表情認知は「恐怖、悲しみ、嫌悪」表情での認知機能の低下が明らかとなった。表情認知の機序は上側頭溝領域、扁桃体、前頭葉の関与が考えられている。本研究では、動画表情認知課題を用いて、機能的磁気共鳴画像法を施行し表情認知機能システムの解明を行うことを目的とした。その結果、「恐怖、嫌悪」表情で認知機能の低下を認め、関連している扁桃体・島皮質領域へのてんかん性放電の波及への影響が考えられ、その解明を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

内側側頭葉てんかんの患者の表情認知機能について、機能的磁気共鳴画像法の解析によりそのメカニズムの解明により、有効的な外科治療に結びつく。さらに、表情認知機能の障害の存在を患者自身や周りの者が理解することにより、てんかん患者が社会生活を営みやすくなり、またリハビリテーションを行い、苦手分野の克服することも可能と考えられ、てんかん患者が社会からの偏見もなく健常人と同様の社会生活を送れることにつながる。

研究成果の概要(英文)：A previous report has shown that patients with mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) showed impaired recognition of sadness, fear, and disgust. Superior temporal sulcus, amygdala and frontal lobe may be involved in the process of emotional recognition of facial expressions. The purpose of this study elucidates is that the process of facial emotion recognition (FER) using functional magnetic resonance imaging (fMRI) with dynamic facial stimuli. Therefore, patients with MTLE showed impairments on fear and disgust recognition. Amygdala involvement in fear perception is well known, and the insular region is a known neuronal substrate for the recognition of disgust. Amygdala and insular function are often disrupted by the spread of epileptiform activity from the MTL. Work is now in progress to further elucidate this mechanism.

研究分野：てんかん

キーワード：側頭葉てんかん 顔表情認知 機能的磁気共鳴画像法 扁桃体

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 本邦におけるてんかんの有病率は約0.7%であり、てんかんは非常に頻度の高い神経疾患の一つである。現在内科的治療の進歩や外科的治療の開発により、てんかん発作の消失が十分期待できるようになり発作は長期寛解となる。しかし、一方ではこれらの治療により、てんかん発作が十分にコントロールされ、知能や記憶機能に問題がないにも関わらず、正常な日常生活の営みや職場復帰を果たすことができない患者が存在することも事実である。原因として、社会的認知機能の障害が推測される。

(2) 我々は内側側頭葉てんかん (mesial temporal lobe epilepsy, MTLE) の患者の社会的認知機能の一つである表情認知機能において、「恐怖、悲しみ、嫌悪」表情の認知機能の低下を明らかにした。表情認知機能については、表情を処理する神経システムに部位特異性があるとされており、扁桃体は「恐怖」表情の認知に関与していることが知られており、上側頭溝、島、大脳基底核 (尾状核、被殻、淡蒼球)、腹内側前頭前野 (眼窩前頭葉皮質を含む)、前部帯状回など多くの部位が関与していることが報告されているが、その詳細は明らかでない。表情認知機能のメカニズムを、機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) を用いていまだ解明されていない表情認知の神経回路網を明らかにすることが求められる。

(3) MTLEは成人てんかんで最も多く、成人期に薬物抵抗性の難治性の経過をたどることから、学業・就労・社会生活などに多大な影響を及ぼすにもかかわらず、このようなてんかん患者の社会面に着目した神経心理学研究はほとんど行われていなかった。個々のてんかん患者を支援していく上で、内科・外科治療による発作抑制だけでなくてんかん患者の社会的認知機能の低下を理解し支援することは重要な課題である。

### 2. 研究の目的

成人てんかん症候群で最も頻度が多く薬剤抵抗 (難治) 性てんかんでもあるMTLEの社会的認知機能の一つの表情認知機能について、fMRIを用いて、いまだ解明されていない表情認識の機序を解明し、さらに MTLE の臨床応用へ展開し研究基盤を確立することを目的とする。また研究において使用する表情認知課題は従来の静止画とは異なり実際により近い動画表情刺激課題を用いることも特徴としている。

### 3. 研究の方法

(1) 京都府立医科大学脳神経内科外来通院中のてんかん患者を対象に脳波検査、画像検査 (頭部MRI、頭部CT) を施行し、また病歴を含め包括的にてんかん症候群分類、発作分類の診断を行う。また、表情認知機能に影響を及ぼす抑うつや不安については質問紙法 (POMS 2) を用いて、評価を行う。神経精神疾患の既往のない正常コントロール群に対しても同様の検査を行う。

(2) 動画表情課題を用いて、MTLE患者および年齢・性別をマッチさせた対照群にfMRIを施行する。機能画像を撮像中に、6種類の基本表情 (幸福、悲しみ、怒り、恐怖、驚き、嫌悪) を表現している役者のビデオ画像を2.5秒提示し、それぞれの表情を二者択一でボタン選択させる課題を行う。得られた画像はStatistical Parametric Mapping (SPM) 12で空間的および時間的前処理を行ない、MTLE群と対照群での脳活動の比較を行う。また、表情認知との関連が知られている扁桃体および島皮質に関心領域を設定し、MTLE群と対照群での脳活動の差異を検討する。

(3) fMRIの画像解析所見と臨床パラメーター (てんかんの病変部位、発症年齢、薬剤 (抗てんかん薬)、てんかん罹病期間) の相関を検討する。

### 4. 研究成果

まず、対象者にMTLEの診断の再評価を行った後、神経心理学検査 (POMS 2) を行い基準を満たす者を対象に、表情認知機能評価を行い過去の報告と同様であることを確認し患者設定を行った。また、正常群についても同様に評価を行い、神経内科疾患や精神疾患の既往のない者を設定した。次いで抽出されたMTLE群10例 (平均年齢66.7歳)、正常対照群8例 (平均年齢60.4歳) に対して既存の確立された動画表情認知課題を用いて、機能的 (fMRI) を施行した。

本研究のfMRI試行中の動画表情認知課題の二者択一法による結果は基本6表情 (喜び、悲しみ、怒り、

恐怖、驚き、嫌悪)のうち「恐怖、嫌悪」の表情の認知機能の低下を認めた。以前の研究では、「恐怖、悲しみ、嫌悪」の表情での認知機能の低下が報告されており同様の傾向であった。

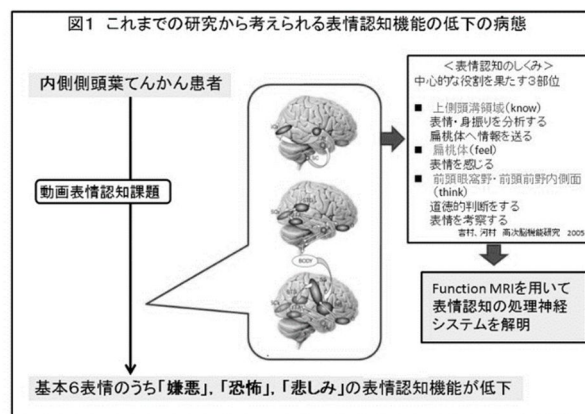
Adolphsらによると顔の情報は、後頭葉の一次視覚野から上側頭回、紡錘状顔領域におくられ、そこで分析したのち、扁桃体や眼窩前頭皮質で情動を判断すると考えられてる。また吉村らによると3つの部位によるネットワークが中心的な役割を果たすと言われている。一つ目は上側頭溝領域、表情・身振りを分析し扁桃体へ情報を送る部位、二つ目の扁桃体は情報を受け取り表情を感じる部位であり、三つ目の前頭葉では入力を受け情動に対する道徳的判断をする、表情を考察する部位と考えられている。

表情を処理する神経システムには部位特異性があるとされており、神経科学研究や脳損傷研究より、顔表情認知には上側頭溝や扁桃体といった様々な脳部位の関与し、認知情報処理を行う脳領域として「恐怖」と「悲しみ」の表情認知は扁桃体の、「嫌悪」の表情認知は島皮質が関与していることが知られている。また表情の認知には、扁桃体、上側頭溝、島皮質、大脳基底核(尾状核、被殻、淡蒼球)、腹内側前頭前野(眼窩前頭皮質を含む)、前部帯状回など多くの部位が関与していることが報告されており、表情認知の機序は上側頭溝領域、扁桃体、前頭葉の3つの部位によるネットワークが中心的な役割を果たすと言われている(図1)。

MTLEでは扁桃体はてんかん活動により障害を受けやすく、前頭葉はてんかん波が波及し障害をきたしやすいことから、MTLEの表情認知機能の低下はてんかん活動によりこれらの領域の機能障害が基盤にあるためと考えている。現在のところ主に「恐怖」表情に関する扁桃体、「嫌悪」表情に関する島皮質領域またネットワークの中心である上側頭溝領域、扁桃体、前頭葉へのてんかん性放電の波及により表情認知が低下することが考えられる。今後さらにfMRI画像解析を行い神経システムの解明を目指す。

#### <引用文献>

- [1] Tanaka, A., et al. Prevalence of Adult Epilepsy in a General Japanese Population: The Hisayama Study. *Epilepsia Open* 2019; 24:182-186.
- [2] Meletti, S. et al. Impaired facial emotion recognition in early-onset right mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003; 60:426-431.
- [3] Tanaka, A., et al. A more realistic approach, using dynamic stimuli, to test facial emotion recognition impairment in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 28:12-16.
- [4] Blair, R.J., et al. Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain* 1999; 122 (Pt 5):883-893.
- [5] Calder, A.J., et al. Impaired recognition and experience of disgust following brain injury. *Nat Neurosci* 2000; 3:1077-1078.
- [6] Adolphs, R. Neural systems for recognizing emotion. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12:169-177.
- [7] 吉村 菜穂子、河村 満、高次脳機能研究、25巻、2005、132-138



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	水野 敏樹  (MIZUNO Toshiki)  (30264782)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授    (24303)	
研究分担者	山田 恵  (YAMADA Kei)  (80315960)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授    (24303)	