

令和元年5月31日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09723

研究課題名(和文) 言語関連記憶機能における海馬 大脳皮質間ネットワーク：皮質脳波と脳磁図による研究

研究課題名(英文) Brain network for verbal memory: behavioral and electrophysiological investigation of the relationships between the hippocampus and cerebral cortex

研究代表者

臼井 桂子 (USUI, keiko)

札幌医科大学・医学部・講師

研究者番号：60402872

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：側頭葉てんかん症例を対象にし、ヒトの言語性記憶機能に焦点を当てた研究により、言語優位側(左側)に海馬硬化を伴う症例では外科治療前から言語性記憶が低下しており、術後に聴覚性言語記憶機能が特異的に低下すること、扁桃体病変群では、術後に注意・集中指数が低下し、また、周囲の大脳皮質に局限した糖代謝の低下を伴うこと、図形の複雑さ、あるいは、文字、単語、線画など、それぞれに特異的に反応する脳部位が存在すること等を解明した。また、精度の高い聴覚性言語課題を開発し、健常者を対象として非侵襲的な脳磁場測定により、脳内機能の分布および時間的推移を検出することの可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、海馬、扁桃体、前頭葉、側頭葉等の脳内領域間で視覚言語情報、聴覚言語情報に関する特定の信号伝達様式が存在を示すものであり、言語性記憶機構および脳内領域間ネットワークの解明に資する重要な知見である。さらに、健常者を対象とする非侵襲的な手法により、言語性記憶に関する脳内信号伝達の検出の可能性を確認できたことは、正常な言語性記憶機構およびネットワークの解明への道を開くものである。このことは、疾患の診断、有効な治療方法の開発に大きく貢献するものであり、さらに、今後我が国において本格的な研究が必要となる老化や認知症への対応に必要な高次脳機能である言語や記憶の理解にとって不可欠の知見となる。

研究成果の概要(英文)：Multifaceted study of verbal memory function among temporal lobe epilepsy (TLE) patients revealed significant features including the followings: (a) hippocampal sclerosis in the language dominant hemisphere caused decline in verbal memory index even before surgery, and specific deficit in auditory verbal memory index after surgery, (b) amygdala lesion caused decline in attention and concentration index after surgery, (c) complexity of illustrations, characters, words and line drawings induced activity in specific areas in the brain.

Based on the finding that suggested the importance of detecting deficits in auditory verbal memory with high accuracy, we have developed advanced auditory stimuli. These auditory stimuli have opened up the possibility of searching distribution of functional areas, time sequence of signal transfer, areal coordination and correlation among functional areas by using non-invasive magnetoencephalography measurement of healthy normal subjects.

研究分野：神経科学

キーワード：記憶機能 視覚誘発電位 聴覚誘発電位 事象関連電位 言語関連電位 記憶関連電位

1. 研究開始当初の背景

ヒトの記憶機能には、複数の脳領域が関与することが明らかになりつつある。従来の研究は、記憶の喪失(健忘)を呈した患者を対象とし、多様な記憶障害の症状と損傷部位の解剖学的位置との相関関係の探求が主たる内容であった。その結果、側頭葉内側に位置する海馬が記憶の成立に関して重要であることが明らかになっている。しかし、複数の脳領域の関与という観点からは、海馬と大脳皮質との連携、大脳皮質内の領域間連携などが記憶機能において担う役割、その機構など、未知の事項が多く残されている。

2. 研究の目的

ヒトのみが有する複雑な情報伝達手段である言語を介在する記憶に焦点を絞り、記憶の取り込み(符号化) 保持(安定化) 再生(取り出し)という3つの側面から脳内機構を捉え、海馬と、前頭葉・側頭葉に存在する言語野との連携を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は 外科治療の対象となった薬剤治療抵抗性てんかん症例、および 健常者の双方を対象として実施した。

(1) 難治性てんかん症例を対象とする研究

外科手術の適否評価のために、術前に慢性硬膜下電極を留置した症例を対象として、皮質脳波記録手法により、言語課題を用いた誘発/事象関連脳電位、記憶課題を用いた誘発・事象関連脳電位の検出、記録を行った。さらにこれらの電気的信号の周波数解析により、機能野の分布、神経活動の時間的変化の解析を行った。

手術可能の判断がなされ、海馬およびその周囲の構造にてんかん性異常神経活動を認め、外科的治療を受けた多数症例に関して、神経心理学的評価(ウェクスラ 成人知能検査(WAIS-R/III)、ウェクスラ 記憶検査(WMS-R))、画像検査、および理学的検査を術前ならびに術後において実施した。

(2) 健常者を対象とする研究

言語性記憶機能評価に使用する聴覚課題は、本研究開始以前に開発したものを保有はしているが、より有効性を高めるべく、まず(1)の結果により得られる知見を活用した改良型聴覚課題を開発した。この新開発課題を用い、全脳型脳磁図計により、課題遂行中の被験者の脳磁場活動を検出し、それらの記録を詳細に解析した。

4. 研究成果

(1) 言語優位側半球の手術症例に著明な記憶機能への影響(海馬硬化を伴う症例)

海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんの治療として、左側または右側の選択的扁桃体海馬切除術を受けた221名(左側107名、右側104名)に対して術前および術後に実施した神経心理学的、電気生理学的、ならびに画像診断学的評価の解析を行った。

その結果、次の事項を明らかにした。

言語優位側である左側に病変がある症例群では、右側病変群と比較して外科治療前から既に有意に言語性記憶が低下している場合が多い(図1)。

左側病変群では、術前と比較して、術後2年目の評価において視覚性記憶機能は保たれているが、聴覚性言語記憶機能が特異的に低下している。

前項の低下の要因は、既に獲得している事項の保持・再生の低下ではなく、記憶の取り込み機能の低下である。(これは、新規学習能力障害の可能性を示唆する重要な知見)

記憶低下には年齢、性別、術前成績が影響し、手術時年齢が高いこと、男性であること、術前の記憶検査成績が良好であることが、いずれも記憶機能低下をもたらす因子となっていることを見出した(図2)。

これに対し、右側病変群では、術前、術後の評価において、言語性記憶、視覚性記憶ともに有意な記憶機能の低下には至らないことを明らかにした。

これらの詳細な解析結果から、言語優位側の海馬は、言語性記憶機能に強く関与しており、この機能連携は、聴覚性言語記憶評価によって鋭敏に検出しうることが明らかになった。

(2) 扁桃体の記憶形成における役割の発見(扁桃体病変による側頭葉てんかん症例)

薬剤抵抗性側頭葉てんかんには、上記(1)で検討した海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん

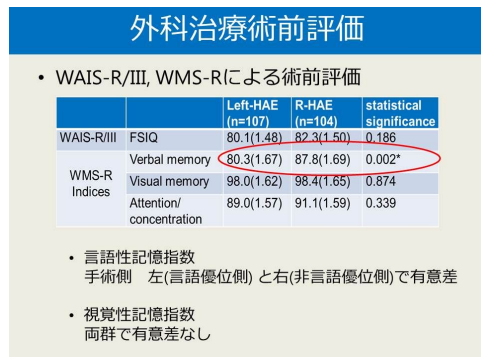


図1 術前の記憶機能評価

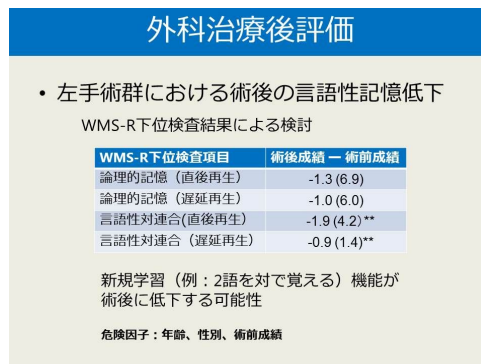


図2 左側病変群の術後言語性記憶低下

以外に、扁桃体がてんかん性病変である症例が含まれる。そこで、本研究では、内側側頭葉てんかんにおいて右側扁桃体病変による症例と、右側海馬硬化を伴う症例との比較対象解析を行った。

扁桃体病変による症例は、MRI 画像検査で右側扁桃体腫大が認められ、同部位のてんかん原性が確認された薬剤抵抗性てんかん 12 症例。対照群として右側海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん 12 症例を抽出した。

術前のポジトロン・エミッション・トモグラフィ (PET) による脳機能画像解析により、扁桃体病変群では、海馬硬化群 (側頭葉内側の広範囲な糖代謝低下あり) と比較して、扁桃体周囲の大脳皮質に局限した糖代謝の低下を確認し、両者には明らかな機能的相違が存在することを示した (図 3)。

記憶機能評価については、ウェクスラ

記憶検査により、扁桃体病変群において、対照群である海馬硬化群と比較して、術前に有意な注意・集中指数の低下が明らかとなった。一方、他の記憶機能、認知機能には明らかな差は認められなかった。

これらの詳細な解析結果は、扁桃体は、その周囲の大脳皮質の糖代謝に影響を及ぼすこと、扁桃体は、ワーキングメモリに関わる注意・集中力との連関を有すること、を示している。

従来の知見では、扁桃体は情動を司るとされてきた。本研究の結果は、扁桃体にワーキングメモリに関与する機能が存在することを示唆する重要な発見であり、この研究分野における今後の方向性として、当該観点からのさらなる機能評価の必要性を示すものである。

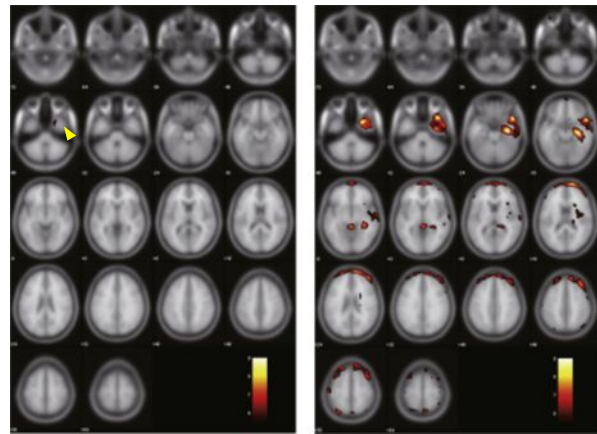


図3 右扁桃体病変群(左図)と右海馬硬化群(右図)における糖代謝低下領域

右扁桃体病変群では、扁桃体周辺皮質に局限した糖代謝低下(矢頭)、右海馬硬化群では、扁桃体・海馬を含む広範囲の糖代謝低下を認める (Usui K, et al., 2018)

(3) 後頭部～側頭部における視覚情報処理機構の詳細(皮質脳波を用いた電気生理学的探索)

症候性部分てんかんの外科治療における術前評価において、多数の硬膜下電極を留置された状態で視覚性言語課題を用いる検査を実施し、複数の電極において誘発電位および事象関連電位の検出に成功した。

言語非優位半球の外科治療 20 症例、合計 2500 個にのぼる設置電極の中で、これらの電気的信号の有無により、後頭葉および側頭葉内部において視覚性言語関連機能を有する解剖学的部位を詳細に同定した。さらに、これらの電位の誘発特性の解析、周波数特性の解析など多面的詳細な研究により、視覚情報処理機構の機構ならびに障害発生のメカニズムの解明に資する重要な複数の知見を見出した。すなわち、電位発生の潜時(視覚性言語課題の提示から電位の発生までの所要時間)は、75～250 ミリ秒。単純図形等の無意味刺激で誘発され、図形の複雑さ等の要素的視覚条件のみで変化する電位成分と、有意味刺激(文字、単語、線画)に特異的に出現する電位の成分が存在。後頭葉から側頭葉の限られた領域において、視覚提示後一定の潜時から および high- 帯域の活動が生じる。

なお、言語優位半球の外科治療 10 症例に関しても潜時、解剖学的部位の同定等詳細な解析を行い、切除術後に生じた一過性の言語性記憶障害との関連の存在を明らかにした。

これらの詳細な解析結果から、(1) および (2) において解明した領域間の機能連関における情報信号伝達の時間スケール、ならびにこれらの領域間で伝送がなされる言語関連情報の種類が明らかとなった。

(4) 聴覚性言語記憶課題の高度化

前項(1)のてんかん外科手術症例 221 例の研究により、左側(言語優位側)病変群で、術前から言語性記憶機能の低下が見られること、ならびに、術後 2 年目の機能評価において聴覚性言語記憶の低下が見られることが判明した。このため、聴覚性言語記憶機能の的確な評価の重要性に鑑み、(2) で用いた視覚性言語課題と同等の水準に高度化した聴覚性言語課題を開発した。

この聴覚性言語課題を用い、難治性症候性部分てんかん症例 2 例において硬膜下電極を使用し、側頭葉および前頭葉に留置された電極から、記憶の取り込みと記憶の再生(取り出し)に関連すると考えられる事象関連電位の検出に成功した。

(5) 脳内情報処理ネットワーク構築への布石(健常者での脳磁場記録)

てんかん外科症例の研究において、視覚言語情報処理、聴覚性言語情報処理に関して、後頭葉、側頭葉、前頭葉それぞれにおいて潜時および分布の異なる誘発電位を見出し、情報処理ネットワーク構築に資する知見を得た。また、聴覚性言語記憶機能の的確な評価を可能にする聴覚性言語課題を開発した。これらを基に、健常者において聴覚刺激による言語性記憶関連脳磁場を検出し、聴覚野に由来する中潜時誘発脳磁場(ピーク潜時～100 ミリ秒)以降の複数の成

分について、潜時および分布を検討することが可能であることを確認した。健常者においては、硬膜下電極を留置する外科的侵襲的手法の適用は不可能であるが、非侵襲的な脳磁場測定により脳内機能の分布および時間的推移を検出することの可能性を見出せたことは、健常者を対象と、し全脳ネットワーク解明に向けて解析を行うために必要な第1歩の提示である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

USUI K, NAGAMINE T, INOUE Y (他 7 名), **Working memory deficit in drug-resistant epilepsy with an amygdala lesion. *Epilepsy & Behavior Case Reports*, 査読有, vol. 10, 2018, pp.86-91**

<https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2018.07.003>

白井桂子, 長峯隆. 電気生理学的検査法等. 特集: 次のリハビリテーションに生きる! 私の脳疾患評価 II. 脳機能を見る/診る. **MB Med Reha No. 223, 2018, pp.57-66**

USUI K, INOUE Y, NAGAMINE T (他 5 名), **Presurgical electrocorticographical evaluation predicts postoperative short-term alexia in patients with medically refractory epilepsy in the dominant temporo-occipital region. *J Neurol Sci*. 査読有, vol.381, 2017, pp.82-83**

〔学会発表〕(計 4 件)

Usui K. *Language mapping by subdural electrodes. (Invited lecture) The 3rd International Conference on SEEG and Brain Mapping for Epilepsy. Shanghai, China, Sep., 2018.*

白井桂子. てんかんと神経心理(招待講演) 第 51 回日本てんかん学会学術集会。2017 年 11 月(京都)

Usui K, INOUE Y, NAGAMINE T (他 5 名). *Presurgical electrocorticographical evaluation predicts postoperative short-term alexia in patients with medically refractory epilepsy in the dominant temporo-occipital region. WCN2017: XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Sep., 2017*

白井桂子. てんかんの鑑別診断と急性症候性発作(招待講演) 日本てんかん学会第 11 回てんかん学研修セミナー。2016 年 10 月(静岡)

〔図書〕(計 1 件)

白井桂子. **高齢者の抗てんかん薬選択と管理**. 高橋幸利編。『プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック。改訂第 2 版』。診断と治療社。東京。2017 年 pp.57-60.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：長峯 隆

ローマ字氏名：**NAGAMINE takashi**

所属研究機関名：札幌医科大学

部局名：医学部神経科学講座

職名：教授

研究者番号（8桁）：**10231490**

研究分担者氏名：井上 有史

ローマ字氏名：**INOUE yushi**

所属研究機関名：国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター

部局名：臨床研究部

職名：その他

研究者番号（8桁）：**80374164**

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：