

平成 30 年 6 月 28 日現在

機関番号：18001

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K20018

研究課題名(和文)小脳腫瘍患者における安静時脳内ネットワークの変化によって生じる認知機能障害の解明

研究課題名(英文)Changes in cerebellar network at resting period and investigation of cognitive dysfunction

研究代表者

城間 綾乃(Shiroma, Ayano)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・非常勤講師

研究者番号：50751567

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 400,000円

研究成果の概要(和文)：fMRIを用いて機能的解析を行い、安静時脳活動ネットワークにおける小脳の役割について明らかとし、小脳腫瘍患者の認知機能障害の根底をなす小脳と他領域との機能的結合の変化を小脳腫瘍患者5名について解析した。術前の認知機能評価において小脳腫瘍患者では、実行機能を反映するTrail Making Testで優位に成績の低下が見られた。安静時脳活動では脳領域間の機能的な結合について、BOLD波形の相関分析を行った結果、健常者では前頭葉、海馬、小脳の各モジュールは相互に結合性を示さないが疾患脳では大脳・大脳間および大脳・小脳間の皮質結合が増強した。

研究成果の概要(英文)：Neuropsychological assessments were carried out on 5 patients with benign cerebellar tumors, as well as on a control group consisting of 10 healthy controls. Executive function score before operation was markedly decreased in cerebellar tumor patients compared with healthy controls. As a result of correlation analysis of the BOLD waveform on functional binding between brain regions in resting brain activity, each module of frontal lobe, hippocampus and cerebellar were independent in healthy controls. On the contrary, patients increased cortical association of cerebrum to cerebrum and cerebrum to cerebellum.

研究分野：臨床心理学

キーワード：安静時脳活動 認知機能 小脳腫瘍

1. 研究開始当初の背景

脳神経外科学分野において、脳機能に関する知識は従来、損傷部位における局所神経機能障害(the local injury hypothesis)を主流に発展してきており、神経基盤に対する初期のアプローチとしては脳の機能の間のマッピングが主であった。しかしながら、障害部位を超えて遠隔の部位の障害をきたすことが知られるようになると、Neural Network 理論で代表される直接の解剖学的な結合がない部位間で機能結合性(functional connectivity)をもつ、脳内ネットワークを明らかにする試みにシフトしてきた。

安静時の脳内ネットワーク (Resting state network)とは、外界からの刺激を意識的に処理していない、いわば安静時に同期して活動している領域のネットワークの総称であり、大脳皮質の関与については多くの研究がなされている。しかし、大脳皮質の関与については多くの研究がなされているが、皮質下領域の関与について検討している研究は少なく、小脳の関与についてはほとんど明らかとなっていない。安静時ネットワークに関する主要なものとして、デフォルトモードネットワーク、実行系ネットワーク、顕著性ネットワークなどが挙げられており、認知機能の分類として従来用いられている注意機能や言語機能、記憶機能、遂行機能は、脳内で異なる表象を形成しているのではなく、これらのネットワークの活動の協調によって担われているとされている。デフォルトネットワークには、両側の小脳扁桃(lobule IX)、右薄小葉(lobule XII B)、実行系ネットワークには上半月小葉(Crus I)、下半月小葉(Crus II)が関与しており、それぞれの脳内ネットワークに於ける異なる小脳領域の関与が報告されている(Habas et al. *Journal of Neuroscience* 2009)。

我々は手術前後に神経心理学的評価及び機能的磁気共鳴画像(functional MRI)評価を行うことによって、小脳後葉外側領域の機能的役割と小脳腫瘍患者の認知機能障害について明らかにした。しかしながら、小脳病変が誘発する認知機能障害とその回復過程の根底となる神経基盤については未だ不明である。また、認知機能障害を有する小脳病変患者の安静時脳内ネットワークに、健常群と比べどのような変化が生じているのかに関する報告は皆無である。

小脳病変によって生じる認知機能障害とその回復過程に関して、安静時脳活動データを解析することにより、小脳病変が誘発する認知機能障害の病理学的なメカニズムを小脳と大脳領域間とのダイナミックな機能的連結の変化として捉え、明らかにすることが可能となることが考える。

2. 研究の目的

本研究では術前に認知機能障害を呈する良性の小脳腫瘍患者を対象として認知機能検査と非侵襲的高解像度時期共鳴画像装置を用い

た、機能的解析(fMRI)を行い、安静時脳活動ネットワーク、主にデフォルトモードと実行系のネットワークにおける小脳と大脳間との機能的連結について明らかとし、小脳腫瘍患者の認知機能障害の根底をなす小脳と他領域との機能的結合の変化と、その回復過程について解明することを目的とする。直接的に小脳に病変を有する小脳腫瘍患者を対象として、認知機能障害に伴う小脳-大脳間の安静時脳内ネットワークの機能的結合性の変化を検討することは小脳の関与が報告されている様々な他疾患の病態のメカニズムの解明にもつながり、小脳腫瘍患者の新地機能障害に対する今後の治療に有意義な基礎的知見を提供できるものと考えた。

3. 研究の方法

琉球大学医学部附属病院脳神経外科で加療をしている病巣を小脳とする良性腫瘍患者を対象に、認知機能の評価と磁気共鳴画像装置(3T MRI Discovery 750E GE社)を用いた安静時脳活動データの取得を行い、認知機能に関する小脳と大脳間の機能的結合性について解析を行う。認知機能評価は全般的認知機能評価としてMini-Mental state examination(MMSE)と長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)、注意機能・作業記憶評価としてDigit span test、情報処理速度評価としてDigit symbol test、視空間構成機能評価としてBlock test、Cube copying test、記憶機能評価としてHoskins verbal learning test、実行系機能の評価としてTrail making test、Stroop testを使用する。本研究では情報処理速度、作業記憶、実行系機能の課題成績が平均よりも-2SD低下していた場合に、認知機能障害を有すると定義する。

安静時脳活動評価はfMRIにて撮像した安静時全脳Echo-planar imagingデータを用いてネットワーク解析を行う。撮像に係る時間は5分、axial 42slices、スライス厚は4mm、マトリクスは64 x 64、Field of View 192mm x 192mm、繰り返し時間は2秒にて、合計150の全脳Echo-planar imagingデータを撮像し、MATLAB上で動作するSPM12(Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London)、conn toolbox 2)、Brain connectivity toolbox 3)を用いてsecond level random-effect two sample t-testをz-score connectivity mapに対して行う。認知機能障害を有する小脳腫瘍患者と認知機能低下を認めない健常群を比較することで、小脳と機能的結合性が優位に増加している領域または減少している領域を明らかにする。

4. 研究成果

本研究課題の遂行期間において、健常被験者10名と琉球大学医学部附属病院に来院し本研究に同意を得た小脳腫瘍患者5名について認知機能評価を行った。(表1、表2)

表1 健常者一覧

健常者		
ID	年齢	性別
1	32	男
2	21	女
3	23	女
4	23	女
5	21	男
6	21	女
7	23	男
8	42	女
9	41	男
10	40	女
平均	28.7	
標準偏差	9.08	

表2 小脳腫瘍患者一覧

小脳腫瘍患者			
ID	年齢	性別	診断
1	41	女	右聴神経鞘腫
2	38	女	右聴神経鞘腫
3	62	男	右小脳橋角部鞘腫
4	38	女	左小脳転移腫瘍
5	53	女	左三叉神経鞘腫
平均	46.4		
標準偏差	10.7		

術前の認知機能評価において小脳腫瘍患者では、実行機能を反映する Trail Making Test で優位に成績の低下が見られた。安静時脳活動では小脳を含む全脳を 116 に区画した脳アトラス (AAL ROI4) を用い、脳領域間の機能的な結合について、BOLD 波形の相関分析を行った結果、健常者では前頭葉、海馬、小脳の各モジュールは相互に結合性を示さないが疾患脳では大脳・大脳間および大脳・小脳間の皮質結合が増強した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

1. Shiroma A, Nishimura M, Nagamine H, Miyagi T, Hokama Y, Watanabe T, Murayama S, Tsutsui M, Tominaga D, Ishiuchi S. Cerebellar Contribution to Pattern Separation of Human Hippocampal Memory Circuits, *Cerebellum*, 2016, 15(6):645-662. 査読あり

[学会発表] (計 6 件)

1. The most advanced neurosurgical simulation. Tomohisa Miyagi, Shigetaka Kobayashi, Yuki Kinjo, Hideki Nagamine, Yohei Hokama, Ayano Shiroma, Yukio Tsuchida, Masahiko Nishimura, Kenichi Sugarawa, Takashi Watanabe, Shogo Ishiuchi. Panel The 9th international society for simulation surgery 2017年12月
2. 西村正彦, 國仲倫史, 小林繁貴, 金城雄生, 外間洋平, 城間綾乃, 宮城智央, 長嶺英樹, 菅原健一, 石内勝吾. ロボットを使った新しいファシリテーションアプローチ~サイボーグロボットによるリハビリテーションは脳の可塑性を高める~. 第11回沖繩ブロック活動分析研究大会, 2017年11月
3. 宮城智央, 國仲倫史, 新屋貴裕, 金城雄生, 小林繁貴, 長嶺英樹, 外間洋平, 城間綾乃, 米須諒, 宇杉竜一, 土田幸男, 西村正彦, 片桐千秋, 高木博, 菅原健一, 石内勝吾, 脳神経外科手術シミュレーションのためのリアルタイム物理変形性バーチャルリアリティ・システム. 日本脳神経外科学会第76回学術総会, 2017年10月
4. 術中における3DCGを用いたナビゲーションシステムの最先端応用についての臨床経験. 宮城智央, 小林繁貴, 金城雄生, 外間洋平, 城間綾乃, 宇杉竜一, 土田幸男, 西村正彦, 菅原健一, 渡邊孝, 石内勝吾. 第40回日本脳神経CI学会総会 2017年3月
5. Tomohisa Miyagi, Shigetaka Kobayashi, Yuki Kinjo, Hideki Nagamine, Yohei Hokama, Ayano Shiroma, Yukio Tsuchida, Masahiko Nishimura, Kenichi Sugarawa, Takashi Watanabe, Shogo Ishiuchi. The Most Advanced Neurosurgical Simulation. The 9th international society for simulation surgery, 2016年12月
6. 宮城智央, 小林繁貴, 金城雄生, 長嶺英樹, 外間洋平, 城間綾乃, 宇杉竜一, 土田幸男, 西村正彦, 菅原健一, 渡邊孝, 石内勝吾. 術前と術中における立体コンピュータ画像と立体モデルの最先端臨床応用. 日本脳神経外科学会第75回学術総会, 2016年9月

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

城間 綾乃 (SHIROMA AYANO)

琉球大学・医学研究科・非常勤講師

研究者番号：50751567