

平成 30 年 6 月 27 日現在

機関番号：10107

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K20887

研究課題名(和文)脳皮質脳波および誘発電位を用いたリアルタイム脳機能ネットワーク診断

研究課題名(英文)Real time functional brain network diagnosis combining with electrocorticogram and evoked potentials

研究代表者

小川 博司(Ogawa, Hiroshi)

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号：60632536

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文): 脳表脳波の高周波成分を用いた脳機能マッピング法が従来の電気刺激マッピングと比較しても精度が十分に高く、短時間かつ低侵襲なマッピング法だと示すことができた。本マッピング法を応用して、側頭葉頭蓋底のマッピングを行い、顔認知機能について詳細なマッピングを施行することができ、国際共著としてPNASに論文報告することができた。また、脳波を用いたマッピング法は課題遂行を必要とするため、課題遂行ができない症例に対しては適応が困難であることが問題点であった。そのため、課題遂行を要しない非覚醒下での術中言語機能マッピング法について研究を行い一定の結果を出すことができた。今後の研究に期待が寄せられている。

研究成果の概要(英文): We have studied the feasibility of real-time HGA mapping in clinical use. HGA mapping allows us to rapidly and precisely map areas without the risk of evoking seizure. Real-time HGA mapping has the potential to be an alternative to ECS mapping. We found the facial cognition system in right temporal base applying HGA mapping and ECS mapping. The result was published in PNAS and that was approved world widely. The main problem of HGA mapping technique is that the patients with severe aphasia or bad consciousness are excluded from the study because they are not able to perform language tasks sufficiently. To overcome this limitation, we developed a passive language mapping technique combining task-related high gamma activity (HGA) and cortico-cortical evoked potential (CCEP). We have already reported a single case report of the combined mapping technique. Further study of HGA mapping may provide new possibilities for functional brain mapping.

研究分野：機能脳神経外科学

キーワード：Electrocorticography High gamma activity Electrical stimulation CCEP Brain machine interface

## 1. 研究開始当初の背景

現代は脳の時代と言われ、多くの科学的な興味を提供している。脳への関心は医学のみならず、自然科学領域や人文・社会科学、さらには芸術領域までと多岐にわたっている。そして、米国でブレイン・イニシアティブ、欧州ではヒューマン・ブレイン・プロジェクト、日本においても「革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」が実施され、脳への関心は国家レベルとなっている。こうした中で、われわれ脳外科医は、直接脳と触れ合える稀な存在である。この特性を活かし、直接脳表から脳機能を計測することで脳機能研究に貢献できる。また、脳機能研究は脳機能温存手術にも重要であり、医療水準の向上にも貢献できる。

脳機能研究の歴史をたどると、1950年代に発表されたペンフィールドの脳皮質電極刺激マッピングから始まり、現在も脳機能マッピングのゴールドスタンダードとされている。しかし、電気刺激による痙攣誘発の危険性や、測定に長時間を要するといった問題点がある。1990年代からは脳の血流変化を利用した fMRI や脳代謝を利用した PET や SPECT などの非侵襲的な脳機能測定方法が普及したが、時間空間分解能が低く、脳機能局在診断には不十分である。こうした中、2000年代に入り脳表から直接測定する脳皮質脳波 (ECoG) の高周波成分 (HGA: high gamma activity, 60-170Hz) が課題に応じて局所的に活動し、脳機能局在を反映していると注目されてきた。HGA を用いた脳機能マッピングは時間・空間分解能が高く、低侵襲で痙攣のリスクがなく、そして短時間でマッピングを行うことが可能である。われわれは HGA に着目し、リアルタイムでの HGA マッピングを臨床応用させ、その有用性を検証してきた。これまで、主にてんかん外科手術と覚醒下手術に対して脳機能マッピングを施行し、言語機能と運動機能について HGA リアルタイムマッピングは電気刺激マッピングと比較して高い整合性が認められたことを報告した (Ogawa, World Neurosurg. Nov;82(5), 2014)。

このように、HGA リアルタイムマッピング法の基本が出来上がった現状であるが、次なる課題として、このマッピング法のさらなる改善および新たな可能性の発掘が本研究の目的である。そして、これまでの脳機能局在診断のみならず、脳内ネットワーク診断へと応用することで脳機能を包括的に捉える革新的なマッピング法を実現させる。

## 2. 研究の目的

### a) 「脳機能局在診断と脳内ネットワーク診断の融合」

HGA は課題関連で誘発されるため、脳機能を測定するには患者の協力が不可欠であった。そのため、意識状態が悪い状態や重度の失語状態では本マッピング法に不相当と判断される。また、年齢的に課題遂行が困難で

不適當な場合もある。こうした症例に対しても言語機能マッピングが行えれば、万人に応用できるマッピング法が実現する。これまでに、麻酔下でも音声を聴かせると一次聴覚野及び周囲の Wernicke 野に HGA を認めることが分かっている。また、皮質皮質誘発電位 (Cortico-cortical evoked potential: CCEP) は連合線維を介して刺激点からの機能ネットワークが捉えられることが分かっている。これら音声課題の HGA と CCEP を融合させることで、超低侵襲に言語機能を捉える革新的なマッピング法を確立させる。

### b) 「頭蓋底マッピングの実践」

これまでは、主に前頭葉、頭頂葉、側頭葉の外側脳表に注目して脳機能マッピングを施行していたが、頭蓋底への機能マッピングは十分に行っていなかった。しかし、側頭葉底部には顔認知、漢字認知に関して重要な部位が知られており、これらに対して脳機能測定を行うことは重要である。硬膜下電極は柔軟性に富んでおり、頭蓋底部に滑りこませてマッピングが行える。この特性を活かし、これまで注目されてこなかった頭蓋底部のマッピングを行い、その重要性を検証し発信する。

## 3. 研究の方法

### a) 「脳機能局在診断と脳内ネットワーク診断の融合」

#### i) HGA マッピング

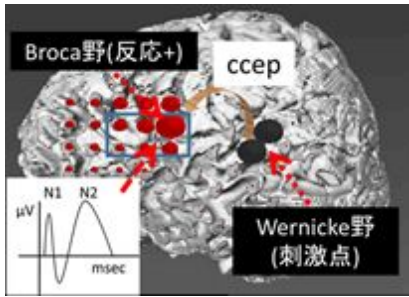
脳波測定には g.Hiamp (g.tec, オーストリア) を使用する。測定したい課題を MATLAB 上で作成する。課題提示は患者の目の前 30-50cm にモニターを設置し、視覚刺激または音声刺激で行う。20秒間の resting phase と続く 20秒間の active phase を 1セットとして 3セット繰り返す。Rest と比較して active で優位に HGA が上昇している電極をリアルタイムに赤バブル状にモニタージョウに表示する。

#### ii) CCEP マッピング

電気刺激装置を用いて、1Hz で単発の電気刺激 (パルス幅 0.3ms, 極性交互) で目的の脳表上のグリッドをバイポーラー刺激し、30回加算して遠隔の皮質に留置した硬膜下電極より CCEP を記録する。この際、特に患者協力は必要ない。CCEP では潜時が 10-30msec の早期反応 (N1) 振幅が、より脳機能を反映していると報告されているため、硬膜下電極上で N1 の反応を認めた電極について記録する。

#### iii) 脳機能局在診断と脳内ネットワーク診断の融合

音声課題で反応する HGA (一次聴覚野 ~ Wernicke 野) をまず計測する。その後、活動電極から CCEP を測定し、反応が見られた電極を Broca 野とする。その結果を言語課題の HGA マッピングおよび電気刺激マッピングと比較して、マッピングの精度を検証する (図)。



(言語ネットワーク診断の図:HGAでWernicke野を検出し、CCEPでBroca野を検出する。)

b) 「頭蓋底マッピングの実践」

i) HGA マッピング

主な手法は前述の通り。課題提示を「漢字」「顔」で行い、HGAの反応を検出する。

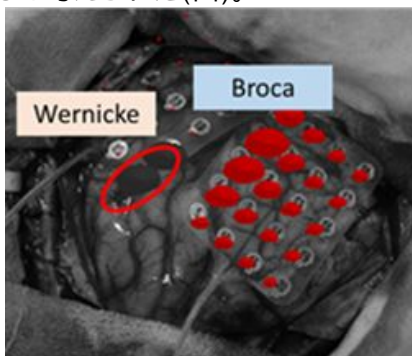
ii) 電気刺激マッピング

電気刺激装置を用いて電気刺激を硬膜下電極の各チャンネルに送る。電気刺激は200-500 μsec幅の矩形波で50Hz、4-10mAの刺激電流で硬膜下電極上の2つの電極間をバイポーラー刺激する。電気刺激とその反応について電極位置と誘発症状を記録してマッピングする。

4. 研究成果

a) 「脳機能局在診断と脳内ネットワーク診断の融合」

リスニング課題を施行したところ、側頭葉に限局した反応が得られた。反応部位の解剖学的位置は上側頭回のブロードマンArea 22, 41, 42野であり、Wernicke野を検出していると考えられた。HGAで反応を認めた側頭葉上の電極を刺激してCCEPを測定したところ、前頭葉上の電極でN1, N2ピークを認める電極が検出された。反応部位の解剖学的位置は前頭葉の弁外部および三角部で、ブロードマンArea 44, 45野であり、Broca野を検出していると考えられた(図)。



(HGAでWernicke野(黒丸)を同定し、CCEPでBroca野(赤丸)を同定した)

HGAマッピングとCCEPを組み合わせることで患者協力なしに術中言語機能マッピングを行うことが可能であることが示され、意識障害や重度失語患者、さらには高齢の患者に対しても適応が可能となることが示された。覚醒させずに言語マッピングを行った症例は報告されておらず、革新的なマッピング法

として学会報告および論文として報告した。

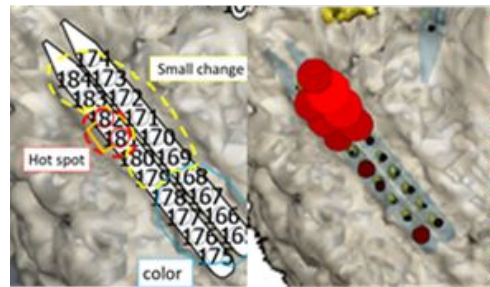
b) 「頭蓋底マッピングの実践」

覚醒下手術で左側頭葉底部の漢字機能マッピングを施行した。その結果、漢字課題のみで反応する部位を認め、visual word form areaとして矛盾しない所見が得られた(図)。



(左側頭葉底部は漢字に特異的な反応が見られる。)

また、慢性硬膜下電極を留置したてんかん患者に対して顔認知機能マッピングを施行した。顔認知課題では主に右紡錘状回に活動が認められた。特記すべき点として、同部位を電気刺激すると顔の配置や色に変化するという多彩な症状が誘発された(図)。



(左: 電気刺激の結果。右: HGAの結果)

これら頭蓋底マッピングに関してはそれぞれ英文論文として報告し、反響を得ることができた。

今後もさらなる研究を進め、最終的にBrain machine interfaceに貢献できることを期待する。

<引用文献>

Matsumoto R, Nair DR, LaPresto E, Najm I, Bingaman W, Shibasaki H, et al: Functional connectivity in the human language system: a cortico-cortical evoked potential study. **Brain** 127:2316-2330, 2004

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計5件)

1. Clinical Impact and Implication of Real-Time Oscillation Analysis for Language Mapping. Ogawa H, Kamada K, Kapeller C, Prueckl R, Takeuchi F, Hiroshima S, Anei R, Guger C. *World Neurosurg.* 2017 Jan;97:123-131. doi:

10.1016/j.wneu.2016.09.071. (Refereed paper)

2 . Facephenes and Rainbows: Causal Evidence for Functional and Anatomical Specificity of Face and Color Processing in the Human Brain. Schalk G, Kapeller C, Guger C, Ogawa H, Hiroshima S, Lafer-Sousa R, Saygin Z, Kamada K, Kanwisher N. PNAS, 2017 Nov 14;114(46):12285-12290. doi: 10.1073/pnas.1713447114. (Refereed paper)

3 . Left hippocampectomy in an epilepsy patient with right hemisphere language dominance. Ogawa H, Hiroshima S, Kamada K. Cogent Medicine (2017), 4: 1364029. doi: 10.1080/2331205X.2017.1364029. (Refereed paper)

4 . Passive language mapping combining real-time oscillation analysis with cortico-cortical evoked potentials for awake craniotomy. Tamura Y, Ogawa H, Kapeller C, Prueckl R, Takeuchi F, Anei R, Ritaccio A, Guger C, Kamada K. J Neurosurg. 2016 Dec;125(6):1580-1588. (Refereed paper)

5 . 非覚醒下で言語機能マッピングを施行した脳腫瘍手術症例

小川 博司、広島 覚、安栄 良悟、真田 隆広、竹内 文也、鎌田 恭輔  
CI 研究 2018 査読あり (in press)

[学会発表](計5件)

[シンポジウム講演]

1 . てんかん外科手術における治療戦略～リアルタイム画像処理の臨床応用～

小川 博司、広島 覚、安栄 良悟、竹内 文也、鎌田 恭輔

第40回日本てんかん外科学会。2017年1月26日-27日

[国内学会]

2 . 覚醒下手術における高周波律動を用いた言語機能マッピング

小川 博司、広島 覚、安栄 良悟、竹内 文也、鎌田 恭輔

2016年9月30日。本脳神経外科学会第74回学術総会。

3 . 非覚醒下での言語機能マッピング

小川 博司、佐藤 広崇、田村 有希恵、安栄 良悟、竹内 文也、鎌田 恭輔

2017年3月3日 第39回日本脳神経CI学会総会

4 . 高周波律動を用いた側頭葉底部に対する脳機能マッピングの有用性

小川 博司、広島 覚、竹内 文也、真田 隆広、高島 諒、佐藤 正夫、鎌田 恭輔

第41回日本てんかん外科学会。2017年1月18日-19日

5 . リアルタイム HGA マッピングを用いた言語課題別の経時的活動変化

小川 博司、広島 覚、竹内 文也、佐藤 正夫、鎌田 恭輔  
2018年3月2日 第41回日本脳神経CI学会総会

[その他]

2016年10月: Thiem Publishers “most downloaded article award 2015-2016”

6 . 研究組織

(1)研究代表者

小川 博司 (OGAWA, Hiroshi)

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号: 60632536