

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10895

研究課題名(和文) 脳内ネットワーク解析に基づく脳深部破壊効果の研究

研究課題名(英文) Study on the effect of thalamotomy based on brain network analysis

研究代表者

谷 直樹 (Tani, Naoki)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：20598370

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：集束超音波による左視床破壊術で振戦治療を行なった患者7名において、安静時機能的MRI解析を用いて視床破壊に伴う脳内ネットワークの変化を解析した。その結果、術後に左視床と左背側運動前野尾側部間での機能的結合増強を認めた。同部位間の機能的結合は術前の本態性振戦患者群で健常者と比べ弱く、振戦治療後にこれが増強したことを明らかにした。解剖学的結合解析では有意な術後変化を認めなかった。現在本結果を学術雑誌に投稿中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では振戦治療の過程において視床-運動前野間の機能的結合が増強されることを明らかにした。この変化は振戦改善への感覚運動機能統合の関与を示唆していると考えられる。本態性振戦は患者数が多いものの、病態、治療方法ともに不明な領域が多い疾患であり、振戦、振戦改善の機序を明らかにすることは社会的な意義が大きい。本結果は振戦、振戦改善の機序解明の一助となるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：To explore change in the whole-brain network after thalamotomy, we analyzed the resting state functional magnetic resonance imaging of patients with essential tremor who had undergone focused ultrasound thalamotomy. The tremor score was assessed and a resting-state functional magnetic resonance imaging was acquired before and 3 months after left ventral intermediate nucleus thalamotomy using focused ultrasound in seven patients with essential tremor. A seed-based connectivity analysis revealed a significant increase in functional connectivity between the left thalamus and the caudal part of the dorsal premotor cortex after focused ultrasound thalamotomy. This study revealed that the functional connectivity between the thalamus and the premotor cortex increased after thalamotomy. Although the number of cases is small, this result suggests that motor-sensory integration is involved in action tremor reduction after thalamotomy.

研究分野：機能的脳神経外科

キーワード：essential tremor functional connectivity thalamus premotor cortex

1. 研究開始当初の背景

近年、脳、脊髄、末梢神経を破壊、刺激することにより神経機能を改善・変容させるニューロモデュレーション治療が開発され有効性が示されている。特に脳深部刺激・破壊術はパーキンソン病、本態性振戦、ジストニア等の疾患による不随意運動を著明に改善することが知られている。しかしながら様々な制約から脳深部刺激術・破壊術の効果発現機序は局所的な理解にとどまり、全脳での変化を捉えることができていない。このことは、治療効果増強や新たな刺激・破壊部位の探索、副作用の低減の大きな制限となっていると考えられる。

脳内機能的結合解析は安静状態で撮影された MRI や MEG、脳波を用いて解析するため、特定のタスクを必要とせず、全脳のネットワークを網羅的に探索することができる。実際に、多くの神経疾患で異常な脳内ネットワークが生じることが明らかにされ、我々もパーキンソン病、難治性側頭葉てんかん、特発性正常圧水頭症(iNPH)、健常者における脳内ネットワークを resting state functional MRI, MEG により解析し一定の成果を収めている(Khoo, Kishima, Tani, et al. J Neurosurg 2015, Sugata, Yanagisawa, et al. Fron Hum Neuroscience 2014, Tani et al, 投稿準備中)。しかしながら脳深部刺激術後での解析では電気刺激により生じる noise のため術後の変化を解析することが非常に困難であった。

一方、我々は平成27年度より本態性振戦に対する集束超音波治療(Focused Ultrasound Surgery;FUS)を利用した視床凝固による振戦治療を開始し、すでに10例において良好な振振抑制効果が得られている。また、今後はパーキンソン病に対する淡蒼球破壊を行う予定となっている。集束超音波治療においては標的以外の脳組織は傷つけず、治療後も脳深部刺激で解析を困難にした noise を全く生じないため、治療前後の脳内ネットワークの変化を評価するうえで理想的である。そのため、我々は脳内ネットワークの FUS 脳深部破壊による変化の研究に注目するに至った。

2. 研究の目的

本態性振戦に対する視床破壊術前後での機能的結合、解剖学的結合の変化を解析することにより振戦治療に伴う脳内ネットワークの変化を捉えることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 振戦の評価

本態性振戦 30 名、パーキンソン病 27 名、健常者 17 名の安静時機能的 MRI (Rs-fMRI) を撮影した。その内本態性振戦 7 名では FUS による左視床破壊術を行い、術前と3ヶ月後に Clinical Rating Scale for Tremor (CRST)による振戦評価と、Rs-fMRI の撮影をそれ

ぞれ行った。

(2) MRI 撮影

大阪大学医学部附属病院に設置された 3T MRI (Discovery MR750w; GE Healthcare)で FUS thalamotomy 前と3ヶ月後に resting state fMRI (echo-planar imaging; repetition time [TR] = 2500 msec; echo time [TE] = 30 msec; flip angle = 80°; field of view [FOV] = 212 mm, voxel size = 3.3 × 3.3 × 4.0 mm, repetitions = 240), 15 軸 diffusion tensor image ((TR) = 12,000 ms; echo time (TE) = 61.1 msec; field-of-view = 240 × 240 mm²; matrix size = 256 × 256; slice thickness = 2.6 mm; slice gap = 0; number of slices = 60; number of excitations = 1; and diffusion-weight factor b = 1000 and 0 s/mm²), 3D-T1WI (TR = 8.1 msec; TE = 3.2 msec; inversion time = 400 msec; FOV = 260 mm; voxel size 1.0 x 1.0 x 1.2 mm)を撮影した。

(3) Functional connectivity 解析

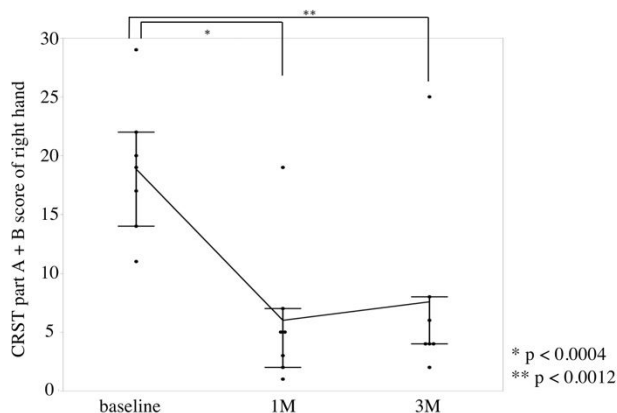
術前後の機能的変化を functional connectivity の seed to voxel analysis により解析した。解析には Functional Connectivity Toolbox (CONN)を用い、seed は左視床とした。結果は peak 値の threshold $p < 0.001$ uncorrected, cluster level threshold $p < 0.05$ FDR corrected を有意とした。

(4) Anatomical connectivity 解析

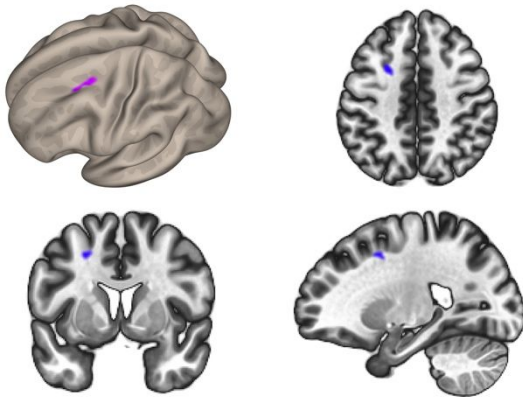
術前後の解剖学的結合の変化を Tract-based spatial statistics (TBSS)を用いて比較した。比較する parameter としては FA, MD, AD, RD の各値を用い、TFCE による多重比較で $p < 0.05$ を有意な変化とした。

4. 研究成果

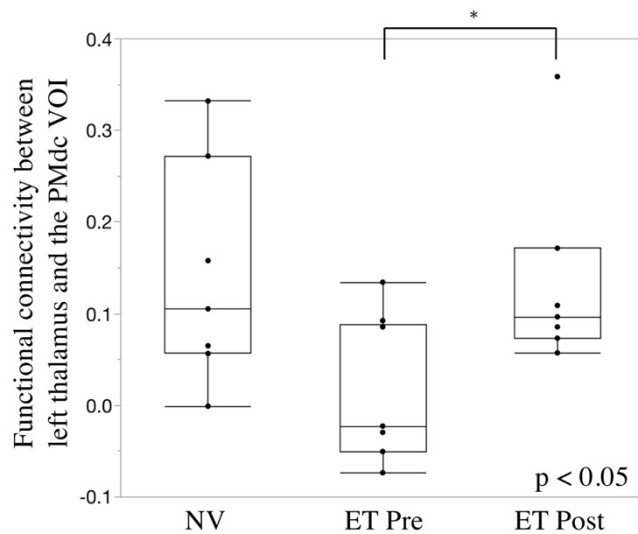
- (1) 左視床破壊により、右上肢 CRST score は術前と比べ、治療1ヶ月後、3ヶ月後に有意な改善を認めた。



- (2) 左視床を seed とした機能的結合値は振戦治療の前後で次のような変化が見られた。左背側運動前野尾側部との間で治療後に強くなる cluster を認めた。



健常者との比較では左背側運動前野尾側部-左視床間の機能的結合値が本態性振戦患者で弱い傾向を認めた。



- (3) 解剖学的結合の解析では術前後による有意な変化を認めなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tanaka M, Tani N, Maruo T, Oshino S, Hosomi K, Saitoh Y, Kishima H	4. 巻 114
2. 論文標題 Risk Factors for Postoperative Delirium After Deep Brain Stimulation Surgery for Parkinson Disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 518-523
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.wneu.2018.03.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Fukuma R, Yanagisawa T, Yokoi H, Hirata M, Yoshimine T, Saitoh Y, Kamitani Y, Kishima H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Training in Use of Brain-Machine Interface-Controlled Robotic Hand Improves Accuracy Decoding Two Types of Hand Movements. Front Neurosci.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Neurosci.	6. 最初と最後の頁 478
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnins.2018.00478	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ryohei Fukuma, Takufumi Yanagisawa, Masataka Tanaka, Fumiaki Yoshida, Koichi Hosomi, Satoru Oshino, Naoki Tani, and Haruhiko Kishima	4. 巻 5
2. 論文標題 Real-Time Neurofeedback to Modulate β -Band Power in the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease Patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 eNeuro	6. 最初と最後の頁 246
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1523/ENEURO.0246-18.2018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tani N, Yaegaki T, Nishino A, Fujimoto K, Hashimoto H, Hiriuchi K, Nishiguchi M, Kishima H	4. 巻 1
2. 論文標題 Functional connectivity analysis and prediction of cognitive change after carotid artery stenting.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neurosurgery.	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3171/2018.7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 谷 直樹、押野 悟、細見 晃一、圓尾 知之、柳澤 琢史、後藤 雄子、田中 將貴、井上 洋、山本 祥太、橋本 洋章、齋藤 洋一、貴島 晴彦	4. 巻 57
2. 論文標題 Parkinson病に対するSTN-DBS low frequency 刺激の長期follow up	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 機能的脳神経外科	6. 最初と最後の頁 89-93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kishima H, Kato A, Oshino S, Tani N, Maruo T, Khoo HM, Yanagisawa T, Edakawa K, Kobayashi M, Tanaka M, Hosomi K, Hirata M, Yoshimine T	4. 巻 39(3)
2. 論文標題 Navigation-assisted trans-inferotemporal cortex selective amygdalohippocampectomy for mesial temporal lobe epilepsy; preserving the temporal stem.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurol Res	6. 最初と最後の頁 223-230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/01616412.2016.1275458.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 谷 直樹、田中 將貴、押野 悟、細見 晃一、圓尾 知之、齋藤 洋一、貴島 晴彦
2. 発表標題 パーキンソン病に対する脳深部刺激術の周術期せん妄
3. 学会等名 第32回日本のニューロモデュレーション学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 谷 直樹、田中 將貴、押野 悟、細見 晃一、HuiMing Khoo、柳澤 琢史、山本 祥太、橋本 洋章、平田 雅之、齋藤 洋一、貴島 晴彦
2. 発表標題 高齢化社会での脳深部刺激療法 of 存在意義
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第77回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 谷 直樹、押野 悟、Hui Ming Khoo、柳澤 琢史、山本 祥太、橋本 洋章、平田 雅之、貴島 晴彦
2. 発表標題 前頭葉てんかん？全般性てんかん？
3. 学会等名 第52回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 谷 直樹、押野 悟、クー ウィ ミン、山本 祥太、平田 雅之、貴島 晴彦
2. 発表標題 側頭葉てんかん術後の言語性記銘力変化と術前背景
3. 学会等名 第42回日本てんかん外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷 直樹、押野 悟、細見 晃一、クー ウィ ミン、柳澤 琢史、山本 祥太、斉藤 洋一、貴島 晴彦
2. 発表標題 パーキンソン病患者に対する脳深部刺激調節の意義
3. 学会等名 第58回日本定位・機能神経外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 押野 悟、貴島 晴彦、三原 雅史、細見 晃一、谷 直樹、鐘本 学、平山 籠一、木下 学、望月 秀樹、中村 仁信、吉峰 俊樹
2. 発表標題 振戦に対するMR ガイド下集束超音波の治療経験と課題
3. 学会等名 第56回 日本定位・機能神経外科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 谷 直樹、押野 悟、細見 晃一、柳澤 琢史、小林 真紀、田中 將貴、貴島 晴彦
2. 発表標題 F U S 視床破壊による振戦軽減に伴う脳内ネットワーク変化の解析
3. 学会等名 第56回 日本定位・機能神経外科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 押野 悟、細見 晃一、三原 雅史、服部 憲明、鐘本 学、谷 直樹、平山 龍一、木下 学、望月 秀樹、吉峰 俊樹、中村 仁信、貴島 晴彦
2. 発表標題 多職種連携による集束超音波治療 新しい技術が振戦の治療にもたらした変化
3. 学会等名 第76回 日本脳神経外科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 谷 直樹、西野 鏡雄、藤本 憲太、八重垣 貴英、橋本 宏之、西口 充久、乾 登史孝、堀内 薫、茶谷 めぐみ、松岡 龍太、貴島 晴彦
2. 発表標題 頸動脈狭窄症治療に伴う高次脳機能障害とその予測
3. 学会等名 第76回 日本脳神経外科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 谷 直樹、押野 悟、細見 晃一、柳澤 琢史、田中 將貴、貴島 晴彦
2. 発表標題 楔前部海馬機能的結合と側頭葉てんかんの言語性記憶機能の解析
3. 学会等名 第51回 日本てんかん学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 貴島 晴彦、押野 悟、柳澤 琢史、谷 直樹、田中 將貴、橋本 洋章、山本 祥太、井上 洋
2. 発表標題 前頭葉てんかんに対する外科治療の工夫
3. 学会等名 第41回 日本てんかん外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 押野 悟、谷 直樹、柳澤 琢史、田中 將貴、井上 洋、山本 祥太、橋本 洋章、平田 雅之、貴島 晴彦
2. 発表標題 脳梁離断術の工夫と手術成績
3. 学会等名 第41回 日本てんかん外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上 洋、押野 悟、柳澤 琢史、田中 將貴、山本 祥太、橋本 洋章、谷 直樹、貴島 晴彦
2. 発表標題 頭蓋内脳波の発作波伝播様式から考える後頭葉てんかんの発作症候
3. 学会等名 第41回 日本てんかん外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山本 祥太、押野 悟、谷 直樹、柳澤 琢史、田中 將貴、橋本 洋章、貴島 晴彦
2. 発表標題 硬膜下電極を安全に留置するための工夫
3. 学会等名 第41回 日本てんかん外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 押野 悟、細見 晃一、谷 直樹、田中 將貴、山本 祥太、鐘本 学、服部 憲明、望月 秀樹、貴島 晴彦
2. 発表標題 集束超音波時代の振戦治療
3. 学会等名 第57回日本定位・機能神経外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 貴島 晴彦、押野 悟、谷 直樹、細見 晃一、平田 雅之、田中 將貴、山本 祥太、橋本 洋章、井上 洋、後藤 雄子、柳澤 琢史、齋藤 洋一
2. 発表標題 バクロフェン髄腔内投与療法の長期経過
3. 学会等名 第57回日本定位・機能神経外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 細見 晃一、清水 豪士、後藤 雄子、眞野 智生、柳澤 琢史、谷 直樹、押野 悟、貴島 晴彦、齋藤 洋一
2. 発表標題 中枢性脳卒中後疼痛に対する神経刺激療法の効果予測
3. 学会等名 第57回日本定位・機能神経外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菅野 皓文、押野 悟、細見 晃一、谷 直樹、田中 將貴、鐘本 学、橋本 洋章、柳澤 琢史、貴島 晴彦
2. 発表標題 振戦に対する視床手術における術後画像を用いた治療部位の検討
3. 学会等名 第57回日本定位・機能神経外科学会
4. 発表年 2018年

〔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	貴島 晴彦 (Kishima Haruhiko) (10332743)	大阪大学・医学系研究科・教授 (14401)	
研究分担者	小林 真紀 (Kobayashi Maki) (10570575)	大阪大学・医学系研究科・特任研究員 (14401)	
研究分担者	押野 悟 (Oshino Satoru) (40403050)	大阪大学・医学系研究科・准教授 (14401)	
研究分担者	田中 將貴 (Tanaka Masataka) (80746678)	大阪大学・医学系研究科・招へい教員 (14401)	
研究分担者	柳澤 琢史 (Yanagisawa Takufumi) (90533802)	大阪大学・高等共創研究院・教授 (14401)	