

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：14401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2020

課題番号：18H06261・19K21353

研究課題名（和文）てんかん関連ネットワークにおける神経活動の解析と外科的治療への応用

研究課題名（英文）Analysis of neuronal activity within the epileptic network and its application in epilepsy surgery

研究代表者

クー ウイミン（Khoo, Hui Ming）

大阪大学・医学系研究科・特任助教（常勤）

研究者番号：70591022

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：脳内ネットワークはてんかんの発生機序に関与し近年注目を集めている。てんかん関連ネットワークを構成する領域は局所のてんかん性放電の活動で同期され、そのうち発作起始部と一致する領域はてんかん性放電に伴う血流変化の頂点であり、てんかん関連ネットワークが治療に応用できる可能性が示されている。本研究では、脳波機能的MRI同時計測を用い、てんかん関連ネットワークを可視化し、頭蓋内脳波の情報と融合することにより、てんかん関連ネットワークを構成する領域とてんかん発作の脳内活動との関係を解明し、脳波機能的MRI同時計測で可視化されたてんかん関連ネットワークが外科的治療に対する有用性を前向き研究で検証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非侵襲的な脳波機能的MRI同時計測によって検出するのは脳内の代謝性変化（血中酸素濃度依存信号）であり、神経活動をどのように反映しているのかについて明らかにする必要がある。本研究ではこの関係を解明することにより、非侵襲的な手法による外科的治療の標的となるてんかん焦点とネットワークをより正確に検出し、新たな治療介入技法の開発につながる。また、実際に外科的治療の計画に対する有用性は本研究によって証明された。この結果により頭蓋内電極留置など侵襲的で高価な検査が不要となれば、患者の負担だけでなく、医療経済的にも貢献できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Structural and functional imaging studies in focal epilepsy have revealed the existence of epileptic networks, which play important roles in epileptogenesis. Simultaneous EEG-fMRI is a non-invasive tool that can detect epileptic discharge-related hemodynamic responses and often reveal distributed regions of abnormality, in which the region with the strongest response helps in delineating the epileptic foci. In this study, we sought to unveil the neuronal correlates of the epileptic networks visualized using simultaneous EEG-fMRI and to evaluate the possibility of incorporating this network-based information in epilepsy surgery.

研究分野：てんかん

キーワード：脳波fMRI同時計測 頭蓋内脳波 てんかん SEEG 外科的治療 てんかんネットワーク 可視化

1. 研究開始当初の背景

脳内ネットワークはてんかんの発生機序に関与し近年注目を集めている。てんかん関連ネットワークを構成する領域は局所のてんかん性放電の活動で同期され、そのうち発作起始部と一致する領域はてんかん性放電に伴う血流変化の頂点であり、てんかん関連ネットワークが治療に応用できる可能性が示されている。

脳波-機能的MRI同時記録(EEG-fMRI)は空間分解能の高いMRIに脳波を融合し、てんかん焦点やネットワークの解析に対する特異性を高めた手法で、てんかん性放電をトリガーとした脳血流変化をMRIで検出するものである。EEG-fMRIで描出される発作間欠期のネットワークは血流変化の頂点が発作起始部と一致し、発作期の脳活動を反映することを研究代表者が示した(Khoo et al. *Epilepsia* 2017)。このネットワークの構成する領域間に脳内の局所のてんかん性放電の同期がみられるとも報告した(Khoo et al. *Ann Neurol* 2017)。

一方、発作時では発作期活動が起始部より方向性をもって複数の領域に広がる現象(発作の伝播)は古くから知られている。発作間欠期でもネットワークの構成する領域の接続に方向はあるのか？発作間欠期の接続はなぜ存在するのか？接続がない領域よりも、接続がある領域の間で情報の伝播はおきやすいことを考えると、発作間欠期のてんかん関連ネットワークは発作の伝播に関わっている可能性が十分考えられ、今後の研究課題である。

2. 研究の目的

本研究では、EEG-fMRIを用い、てんかん関連ネットワークを可視化し、頭蓋内脳波の情報と融合することにより、EEG-fMRIで可視化された発作間欠期のてんかん関連ネットワークを構成する領域とてんかん発作の脳内活動との関係を解明し、てんかん関連ネットワークが外科的治療に対する有用性を前向き研究で検証した。

3. 研究の方法

大阪大学医学部附属病院の倫理委員会に承認を得て、外科治療を検討中の難治なてんかん患者を前向きにリクルートした。EEG-fMRIにてんかん性放電が検出できる確率を向上するために、長時間ビデオ脳波目的に入院した際、初日に間欠期てんかん性放電が十分にあった患者を限定して募集した。

患者一人につきEEG-fMRIを約1時間計測した。MRI撮像中に計測された脳波には傾斜磁場スイッチングや高周波電磁パルスによるMRI撮像由来のアーチファクトと心拍由来のアーチファクトが重畳しており、そのままではてんかん性放電の検出は不可能であった。また既存のアーチファクト除去法(MRIアーチファクトはスキャンに同期した加算平均でアーチファクト信号を抽出し、原データから差し引く方法による除去と、心拍由来アーチファクトは同様に心拍に同期加算したアーチファクト波形で減算による除去)では振幅の低いてんかん性放電は検出が困難なことが多いが、研究代表者が確立した独自の方法を既存の雑音除去法に加えることで雑音の少ない脳波を得て、振幅の低いてんかん性放電を含め脳波上のてんかん性放電の同定に成功した(Fig.1,2)。その後、脳波上のてんかん性放電のタイミングの時系列と血行動態関数(HRF)との畳み込みからfMRI信号を予測し、予測したfMRI信号と実測のfMRI信号を一般線形モデル(GLM)で比較することによって、てんかん性放電に伴う脳内活動(てんかん関連ネットワーク)を可視化した(Fig.3)。

各患者の治療方針を立案する際、EEG-fMRIで可視化されたてんかん関連ネットワークの有用性を評価するため、従来の検査法だけに基づいた治療計画とEEG-fMRIによるてんかん焦点とそのネットワークの情報を加えた際の治療計画を比較した。具体的に、それぞれの患者の主治医の協力を得て、EEG-fMRI解析結果を提示する前に、ビデオ脳波と各種画像診断の結果に基づき所定の用紙に各主治医が焦点診断・治療方針を記載し、提示後に再度記載してもらった。EEG-fMRI解析結果を提示する前後の治療計画を比較した。

4. 研究成果

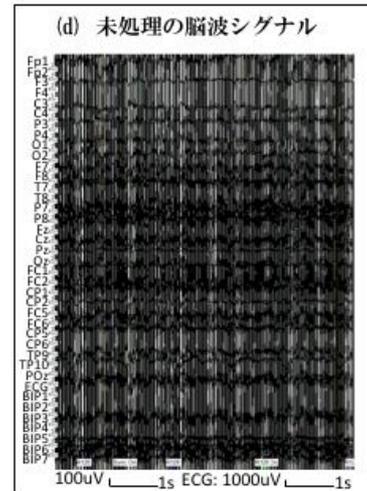
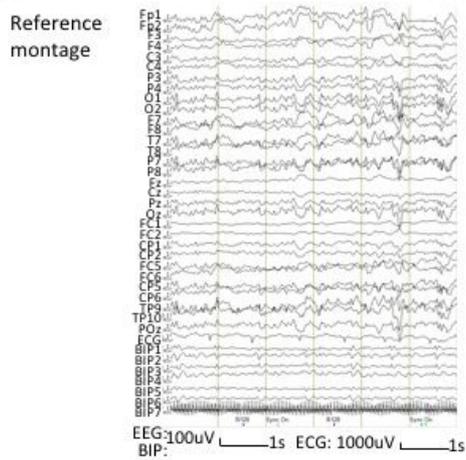
本研究期間中、EEG-fMRIを計23名の患者で計測した。2名は安静が保たれず計測を中止し、計測できた21名のうち19名にてんかん性放電が捕らえられ、解析が可能だった。

EEG-fMRIにより可視化された焦点およびてんかん関連ネットワーク画像より得られた情報を加える前後の治療計画を比較した結果、EEG-fMRIによる情報は外科的治療の適応を検討する過程で何らかの追加情報として応用できる可能性が示唆された。この結果は日本てんかん学会およびアジアオセニアてんかん学会に発表し、今後英論文としてまとめる予定である。

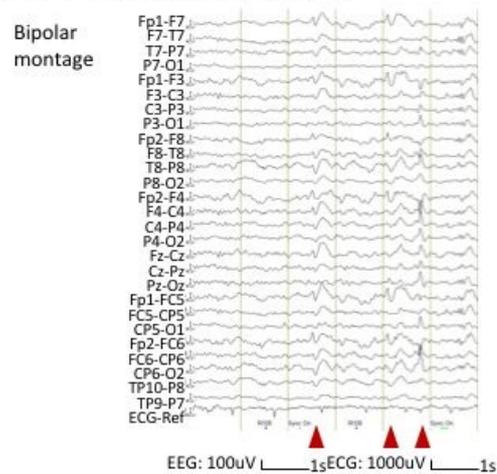
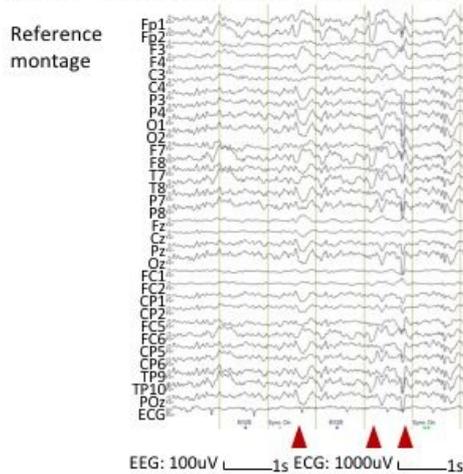
また、EEG-fMRI後に頭蓋内電極を留置した患者のデータを解析すると、てんかん関連ネットワーク画像の各領域は頭蓋内脳波で検出された発作の伝播経路と共通点が確認され、EEG-fMRIで描出されたてんかん関連ネットワークは外科的治療の際に有用な情報として応用できる可能性が高いと考えられた。

Fig.1 fMRI同時計測時に得られた脳波シグナル

(a) MRIのグラジエント・アーチファクトを除去後の脳波シグナル



(b) 心拍、軽微な被験者の動き、Heポンプ由来アーチファクトを除去後の脳波シグナル



(c) bと同被験者のMRI室外で測定した脳波シグナル (band-passed filter 0.5-125Hz)

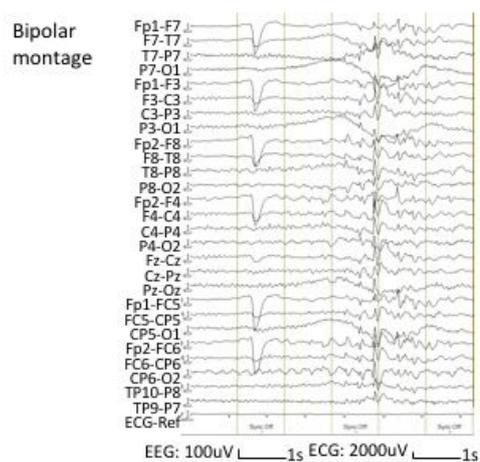
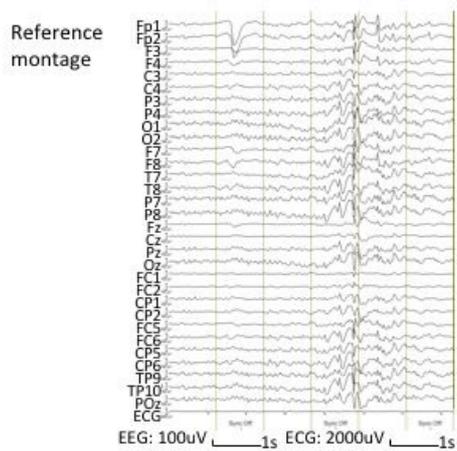


Fig.2 脳波シグナルの周波数スペクトル (代表として0zのみ表示)

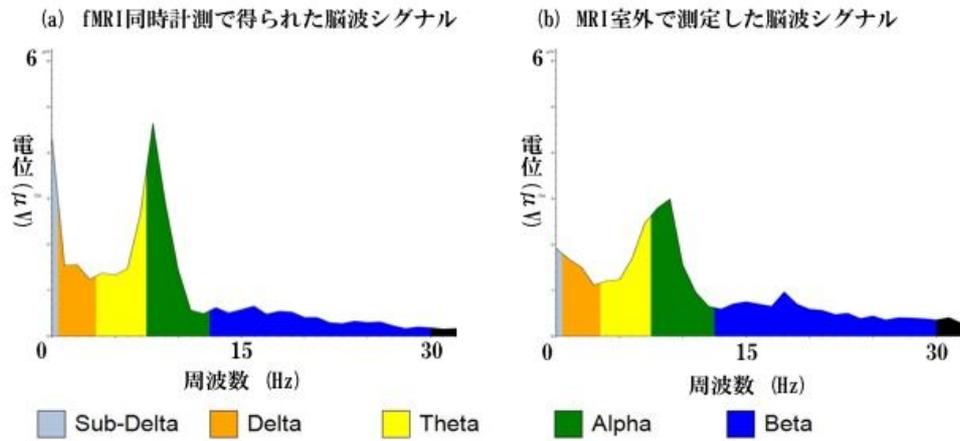
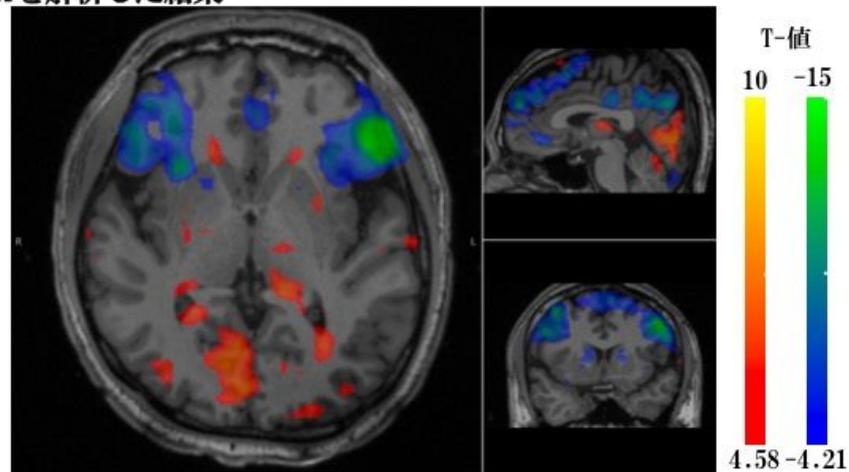


Fig.3 てんかんによる脳波異常のタイミングをもとに一般線形モデルで同時に計測したfMRIを解析した結果



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Khoo Hui Ming, Fujita Yuya, Tani Naoki, Shimokawa Tetsuya, Zazubovits Natalja, Oshino Satoru, Gotman Jean, Kishima Haruhiko	4. 巻 169
2. 論文標題 Reliable Acquisition of Electroencephalography Data during Simultaneous Electroencephalography and Functional MRI	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Visualized Experiments	6. 最初と最後の頁 0~0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/62247	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 KHOO Hui Ming, HALL Jeffery A., DUBEAU Francois, TANI Naoki, OSHINO Satoru, FUJITA Yuya, GOTMAN Jean, KISHIMA Haruhiko	4. 巻 60
2. 論文標題 Technical Aspects of SEEG and Its Interpretation in the Delineation of the Epileptogenic Zone	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica	6. 最初と最後の頁 565~580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.st.2020-0176	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 該当する
1. 著者名 Hashimoto Hiroaki, Kameda Seiji, Maezawa Hitoshi, Oshino Satoru, Tani Naoki, Khoo Hui Ming, Yanagisawa Takufumi, Yoshimine Toshiki, Kishima Haruhiko, Hirata Masayuki	4. 巻 epub
2. 論文標題 A Swallowing Decoder Based on Deep Transfer Learning: AlexNet Classification of the Intracranial Electrooculogram	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Neural Systems	6. 最初と最後の頁 2050056~2050056
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1142/S0129065720500562	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 Hashimoto Hiroaki, Khoo Hui Ming, Yanagisawa Takufumi, Tani Naoki, Oshino Satoru, Kishima Haruhiko, Hirata Masayuki	4. 巻 5
2. 論文標題 Coupling between infraslow activities and high frequency oscillations precedes seizure onset	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Epilepsia Open	6. 最初と最後の頁 501~506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/epi4.12425	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto Hiroaki, Khoo Hui Ming, Yanagisawa Takufumi, Tani Naoki, Oshino Satoru, Kishima Haruhiko, Hirata Masayuki	4. 巻 epub
2. 論文標題 Phase-amplitude coupling of ripple activities during seizure evolution with theta phase	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 0~0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinph.2021.03.007	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 Khoo HM, Fujita Y, Tani N, Oshino S, Kagitani-Shimono K, Kishima H.	4. 巻 28;94(4)
2. 論文標題 Mystery Case: Parietal lobe epilepsy with ictal manifestation of Gerstmann syndrome.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 430-433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.00000000000008841	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 Karthick P.A, Tanaka H, Khoo HM, Gotman J	4. 巻 131
2. 論文標題 Could we have missed out the seizure onset: A study based on intracranial EEG	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 114-126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinph.2019.10.011	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 該当する

1. 著者名 Cuello Oderiz C, von Ellenrieder N, Dubeau F, Eisenberg A, Gotman J, Hall J, H; AS, Hoffmann D, Job AS, Khoo HM, Minotti L, Olivier A, Kahane P, Frauscher B	4. 巻 76(9)
2. 論文標題 Association of Cortical Stimulation-Induced Seizure With Surgical Outcome in Patients With Focal Drug-Resistant Epilepsy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JAMA neurology	6. 最初と最後の頁 1070-1078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamaneurol.2019.1464	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 該当する

1. 著者名 Khoo HM, von Ellenrieder N, Zazubovits N, Hall JA, Dubeau F, Gotman J	4. 巻 6(6)
2. 論文標題 Internodular functional connectivity in heterotopia-related epilepsy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of clinical and translational neurology	6. 最初と最後の頁 1010-1023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acn3.769	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 該当する

1. 著者名 Lee K, Khoo HM, Fourcade C, Gotman J, Grova C.	4. 巻 58
2. 論文標題 Automatic classification and removal of structured physiological noise for resting state functional connectivity MRI analysis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Magn Reson Imaging	6. 最初と最後の頁 97-107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mri.2019.01.019	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 該当する

1. 著者名 Yamazoe T, von Ellenrieder N, Khoo HM, Huang YH, Zazubovits N, Dubeau F, Gotman J	4. 巻 130(4)
2. 論文標題 Widespread interictal epileptic discharge more likely than focal discharges to unveil the seizure onset zone in EEG-fMRI	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical neurophysiology	6. 最初と最後の頁 429-438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinph.2018.12.014	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 該当する

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 KHOO HUI MING
2. 発表標題 Updates on techniques for localizing epileptic foci
3. 学会等名 Joint CNS and JCNS Subspecialty Webinar Series: Functional/Epilepsy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 KHOO HUI MING、Hall Jeffery、Dubeau Francois、谷 直樹、藤田 祐也、三浦 慎平、押野 悟、貴島 晴彦
2. 発表標題 てんかん外科における手術歴のある治療困難症例への挑戦- SEEGの有用性
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第79回学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 KHOO HUI MING、貴島晴彦、谷直樹、押野悟、Jeffery Hall、Francois Dubeau、Jean Gotman
2. 発表標題 SEEGによるてんかん原生領域およびネットワークの診断：判読と解釈
3. 学会等名 第43回日本てんかん外科学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hui Ming Khoo、Nicolas von Ellenrieder、Natalja Zazubovits、Francois Dubeau、Jean Gotman
2. 発表標題 Synchrony of intracranial spiking activity in distant interictal discharge-related hemodynamic responses revealed by EEG-fMRI
3. 学会等名 The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Khoo Hui Ming
2. 発表標題 脳波-fMRI同時計測とその臨床応用
3. 学会等名 滋賀医科大学EEG/fMRI同時計測プロジェクト 機材導入講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Khoo Hui Ming
2. 発表標題 Recent Advance in Epilepsy Research
3. 学会等名 2019 Congress of Neurological Surgeons Annual Meeting, San Francisco (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Khoo Hui Ming
2. 発表標題 EEG-fMRI and Network-based Mapping for Localizing Epilepsy Foci
3. 学会等名 2019 Congress of Neurological Surgeons Annual Meeting, San Francisco (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Khoo Hui Ming
2. 発表標題 Functional Connectivity in PNH
3. 学会等名 American Epilepsy Society Annual Meeting 2019, Baltimore (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 KHOO HUI MING、藤田祐也、谷 直樹、下野九里子、押野悟、貴島晴彦
2. 発表標題 発作時にGerstmann症候群を呈したてんかんの一例
3. 学会等名 第15回日本てんかん学会近畿地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 KHOO HUI MING, 貴島 晴彦, DUBEAU FRANCOIS, GOTMAN JEAN, FRAUSCHER BIRGIT
2. 発表標題 電気刺激による脳機能マッピングと発作誘発について
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Khoo HuiMing、下川哲也、谷 直樹、山本祥太、西 麻哉、藤田祐也、押野 悟、貴島晴彦
2. 発表標題 SEEG Epileptic network depicted using simultaneous EEG-fMRI in a case of non-mesial temporal lobe epilepsyによる術前評価 カナダでの動向
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 KHOO HUI MING, 貴島 晴彦, FRAUSCHER BIRGIT, DUBEAU FRANCOIS, GOTMAN JEAN
2. 発表標題 SEEGによる術前評価-カナダでの動向-
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 KHOO HUI MING, 谷直樹、押野悟、貴島晴彦、JEAN GOTMAN
2. 発表標題 てんかん原生の可視化:脳波と機能的 MRI の同時計測でわかること
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 KHOO Hui Ming、谷直樹、橋本洋章、藤田祐也、山本祥太、押野悟、貴島晴彦
2. 発表標題 当院でのSEEGの初回経験
3. 学会等名 第9回KANSAI Epilepsy Surgery Conference (KESC)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Khoo Hui Ming, 藤田裕也、谷直樹、下野九理子、押野悟、貴島晴彦
2. 発表標題 発作時に Gerstmann 症候群を呈したてんかんの一例
3. 学会等名 第15回日本てんかん学会近畿地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 KHOO HUI MING
2. 発表標題 After Montreal
3. 学会等名 2019 Neuro Epilepsy Day. Epilepsy Surgery: Atribute to Andre Olivier (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 KHOO HUI MING
2. 発表標題 Simultaneous EEG-fMRI and its Clinical Application
3. 学会等名 Center for Information and Neural Networks Friday Lunch Seminar (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Hui Ming Khoo, Francois Dubeau	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Demos Medical Pub	5. 総ページ数 457
3. 書名 A Practical Approach to Stereo EEG (Schuele, Stephan U Ed)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>大阪大学脳神経外科ホームページ：臨床研究「てんかん患者に対する脳波と機能的MRIの同時計測」 https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000041665 臨床研究「てんかん患者に対する脳波と機能的MRIの同時計測」[UMIN000036866] https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000041665 大阪大学医学部附属病院てんかんセンターのホームページ：検査について https://www.hosp.med.osaka-u.ac.jp/home/epilepsy/patient/p-examination.html#p-examination__7</p>
--

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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
カナダ	McGill University		