

機関番号：32653
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20791018
 研究課題名（和文） 日本人脳モデル作成、MRI による脳形成異常の統計解析、臨床応用

研究課題名（英文） Japanese brain modeling, MRI-based analysis of focal cortical dysplasia, clinical application

研究代表者

田村 学 (TAMURA MANABU)

東京女子医科大学・医学部・助教

研究者番号：80453174

研究成果の概要（和文）：日本人正常脳の MRI 収集を 50 名分行い、データベース化を行った。解剖学的に重要な脳溝を同定するにあたり、脳溝ラベリング手法を用いた。結果として健常脳の中心溝にバリエーションが存在することを指摘した。この手法は脳神経外科手術画像として術前評価に応用され、手術計画における有用な情報を与えるものである。同時に、てんかん患者にみとめられる皮質形成異常の解析や脳発達に関連する重要な知見をもたらした。

研究成果の概要（英文）：We analyzed Japanese 50 normal brains in MRI database and used automatic sulci labelling to identify of sulci, which is anatomically essential. The sulci labelling of normal brains revealed various morphological characteristics of central sulcus. This method provides the pre-operative evaluation in a field of neurosurgical imaging. At the same time, this study also indicated a possibility of clarifying the process of cortical formation or pathologic conditions based on clinical analyses of normal and epilepsy patient's brains.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	500,000	150,000	650,000
2009 年度	500,000	150,000	650,000
2010 年度	300,000	90,000	390,000
年度			
年度			
総計	1,300,000	390,000	1,690,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経外科学、神経解剖学・神経病理学（1102）、脳画像解剖学（K）

キーワード：脳回形成、日本人脳 MRI、脳溝ラベリング、皮質形成異常

1. 研究開始当初の背景

従来から、特にてんかん患者脳の評価の中心は頭皮電極における異常脳波、MRI における脳腫瘍や海馬硬化性病変に対する評価を厳重に行った上で手術適応が決定されていた。当然のことながら、通常の脳 MRI 撮影で可視化できる病変はてんかん発作の原因となり、正確な焦点であると診断されれば脳神経外科手術により治癒することも可能となってきた。ただし、可視化できない病

変についての評価は困難な上に、手術適応についてのコンセンサスも十分得られているとは言い難い。

そうした事情から、臨床症状と頭皮電極脳波所見から推察される病変から脳内電極（SEEG）を留置し評価した上で病巣診断を正確に行い、外科的手術による治療が行われるようになっている。そうした結果が示唆していることは、MRI で明らかな異常がなくても摘出された組織の病理所見が皮質形成異常

(cortical dysplasia)である場合が少なくなく、それがてんかんの焦点病巣であり得ることである。我々はそうした cortical dysplasia が患者のMRI から予め評価できるかどうかについて、MRI の解析 (surface-rendering calculation, cortical anatomy analysis 及び sulcus labelling) を行い検討し、結果として前頭葉を首座においててんかん解析に有用な結果を報告してきた。

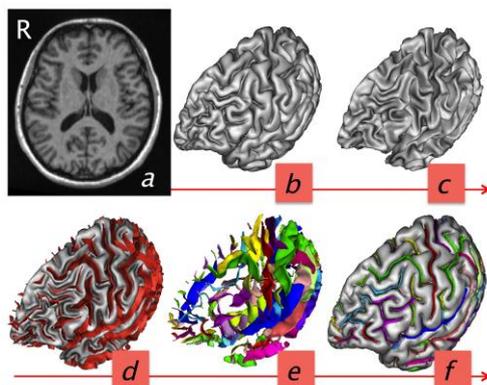
2. 研究の目的

本研究の臨床面における目的は、脳解剖に基づいた異常を MRI 画像の詳細な統計学的解析で明らかにし、脳神経外科手術前評価の有用な手段となりうることを示すことにある。研究の背景で述べたように、てんかん患者の gyration のパターンの解析を行い、正常脳の gyration のパターンと比較検討することで cortical dysplasia の成因に迫ることができると考え、正常日本人脳の gyration の詳細な解析と検討及び標準化を行うことを目指した。加えて、てんかん脳患者のMRI 解析を行うことで gyration パターン異常及び病態解析が進み、従来の諸検査 (頭皮 EEG, PET, SEEG) などに匹敵する Marker として提示できることを目標とした。

こうした研究の結果として、Gyration のパターンの異常は、MRI 画像の肉眼的な、経験則によった所見から得られることが多い現状から開放され、一つの客観的解析として Gyration のパターンについて議論を行うことを可能にする意義があると考えている。将来的には、統合失調症、精神発達障害などでてんかん以外の疾患について何らかの Gyration のパターンの異常を見いだすことを目的としている。

3. 研究の方法

(1) 上記の研究目的のため、平成 20 年度は、てんかん原性のない日本人脳の gyration の解析を行い、まず標準化することから始めた。てんかん原性のない日本人正常脳のボランティアを募り、20 歳代連続 55 名の左右脳を男女分布を考慮した上で、基本的な情報 (左利きか、右利きかなど) のデータを別に保管した上で解析を行った。方法論については、Paris の Orsay 研究所の研究



協力者である Mangin 氏、Marseille の Timone 病院の Regis 氏に支援を得た上で効率的に行った。彼らは欧州での脳の標準化については熟知しているわけであり、今まで発表された諸論文を基に、MRI の T1-WI を使用して Gyration のパターンの標準化に必要な Sulcus のラベリング、分析を行いながら日本人独特の脳溝・脳回立体表示を行った (上図参照)

(2) 脳神経外科臨床での応用に関しては、脳外科手術前に脳回や脳溝の解剖を基にして術前や術中の位置情報を確認するための術前の患者脳の sulcus labelling を行った。この方法により、術前に中心溝の位置が予想出来、電極留置や腫瘍摘出において重要な位置関係の把握と術中データによる検証が可能となる。

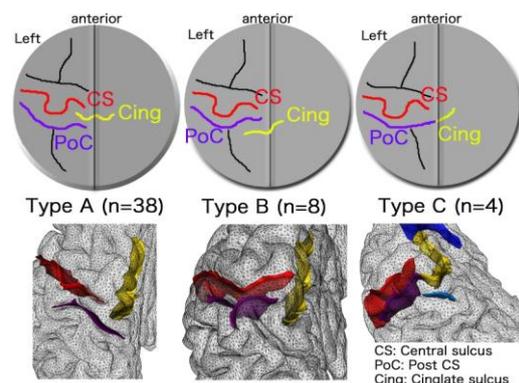
(3) 平成 21 年度以降には、この正常脳モデルを基にして、てんかん患者 (病変が MRI で明確に描出されるもの) の gyration のパターンと比較して差があるかどうかを検証する。病変が MRI で可視化されるものについては、腫瘍性病変、海馬硬化性病変、皮質形成異常など病理組織が確定しているものについて、Gyration のパターンとの関連を考察する。

(4) 平成 22 年度は、それまでの研究成果をまとめ、皮質形成異常の発達への考察、てんかん患者に対する我々の MRI 解析方法が、発作のコントロールという臨床成績の尺度から検証し論文化を行う。また、腫瘍摘出術における術前評価と脳溝表示の有用性を検証する。

4. 研究成果

(1) 日本人脳 50 例の中心溝解析

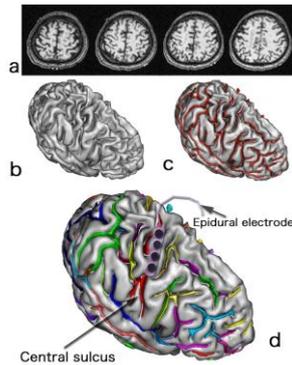
日本人脳についての解析結果から、特に中心溝については従来から教科書で指摘され



ていた帯状溝縁部後方との位置関係が必ずしも一定でなく、3 タイプに分類されることを学会で発表した。帯状溝縁部後方から常に中心溝を決定する方法だと、中心後溝を誤って同定する可能性があり、脳外科手術で留意する必要があることを指摘した (上図: 機能的脳神経外科 2010)。

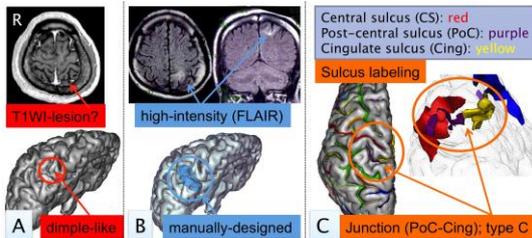
(2) 手術前の MRI 画像から脳溝解析

我々は、中心溝を指標として硬膜外電極を留置する脳神経外科手術において、術前 MRI から解析された脳溝情報を術前立体表示させ臨床応用を行った(右図)。術中の中心溝の同定は、電気生理学的手法を用いて検証しており、我々の提案する方法の精度の高さが示された。その他脳腫瘍摘出時にも、中心溝の位置を知ることによって術後合併症を回避できる可能性に言及することが出来た(日本コンピュータ外科学会誌 2010)。



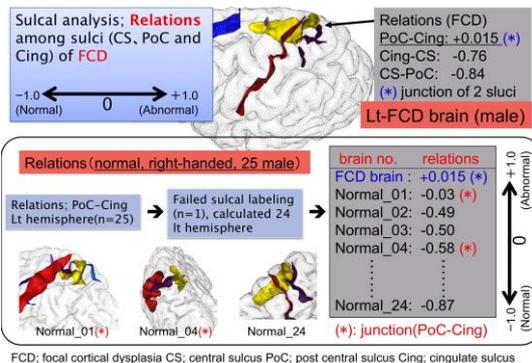
(3) 正常脳と疾患脳の脳溝比較

正常脳として収集した 55 名の健常脳から、左利き、ベルガ腔、くも膜嚢胞を除外した 50 名について中心後溝の表面積、深さ、体積などを解析し、皮質形成異常患者や脳腫瘍患者の脳溝と比較した。その結果、皮質形成異常の患者では中心後溝が帯状溝縁部後方に連



続する特徴を示した(下図参照)

この連続性は、健常脳にも認めるものの、Relations という脳溝の評価系において一定の数値化を行うことができた。皮質形成異常が確認できた症例では Relations の値が他の脳腫瘍や健常脳と比較して高い値を示した(下図参照: 健常脳と皮質形成異常の Relations を比較したもの)。こうした検討を通して、健常脳においても皮質形成の発達に関する一つの可能性を示すと思われ、CI 研究に投稿し、査読中である(2011)。



(4) 脳溝解析の有用性について

脳溝を基にした解析(sulcus labelling)は、てんかん患者のてんかん原性発見の手法として、一つのマーカーとして有用であるという結果を共同研究者とまとめ、Neurosurgery に共著者として発表予定となった(2011, in press)。皮質形成異常の病理と臨床データが相互に検証されたことは、我々が今後の脳溝解析研究に大きな示唆を与えることとなった。

上記(1-4)で研究結果として示した事実から、脳皮質形成のメカニズムに迫ると同時に、形成異常の発見にもつながる臨床応用の可能性が開けたと考えている。また、今後のさらなる研究について、より多くの皮質形成異常脳解析を蓄積する必要がある。解析後は皮質形成異常以外の疾患脳についての病態解析にも踏み込んだ研究を応用として進めていきたい。

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 3 件)

- ① Regis J, Tamura M, Park MC, McGonigal A, Riviere D, Coulon O, Bartolomei F, Girard N, Figarella-Branger D, Chauvel P, Mangin JF : Subclinical abnormal gyration pattern, a potential anatomical marker of epileptogenic zone in patients with MRI-negative frontal lobe epilepsy, Neurosurgery, 2011 (in press), 査読有
- ② 田村学, 西林宏起, (他 6 名, 1 番目) : 大脳運動野硬膜外電極留置術におけるナビゲーション用画像の活用, 機能的脳神経外科, 49 巻, 21-207, 2010, 査読無
- ③ 田村学, 板倉徹, (他 7 名, 1 番目) : 脳外科手術ナビ用 MRI を利用した脳回脳溝描出とその有用性 : 日本コンピュータ外科学会誌, 12 巻, 304-305, 2010, 査読有

[学会発表] (計 9 件)

- ① 田村学, Mangin JF, (他 8 名, 1 番目) : MRI-T1WI 画像を用いた脳溝命名および脳回・脳溝の立体表示と手術応用, 2011. 02. 05, 第34回日本CI学会総会シンポジウム, 米子
- ② Tamura, M. Itakura, T. (他 9 名, 1 番目) : Preoperative MRI-based delineation of the sulcal and gyral anatomy and its usefulness for intraoperative navigation in neurosurgery, 2010. 11. 27, The 6th Asian

Conference on Computer Aided Surgery,
Busan, Korea

- ③ 田村学, 板倉徹, (他5名, 1番目): 脳溝に注目した健常日本人脳MRI画像解析と臨床応用への位置づけ, 2010. 10. 28, 第69回日本脳神経外科学会総会, 博多
- ④ 田村学, 板倉徹, (他4名, 1番目): 脳溝に注目した健常日本人脳MRI解析とてんかん脳への臨床応用, 2010. 10. 14, 第44回日本てんかん学会, 岡山
- ⑤ 田村学, 西林宏起, (他5名, 1番目): 脳溝に注目した正常日本人脳MRI解析と臨床応用への試み, 2010. 02. 11, 第33回日本脳神経CI学会総会, 東京
- ⑥ 田村学, 西林宏起, (他6名, 1番目): 大脳運動野硬膜外電極留置術におけるナビゲーション用画像の活用, 2010. 01. 23, 第49回日本定位機能神経外科学会, 大阪
- ⑦ 田村学, 西林宏起, (他5名, 1番目): MRI-T1WI画像を基に分析した脳溝の走行と頭頂葉てんかん病巣, 2009. 10. 22, 第43回日本てんかん学会総会, 青森
- ⑧ 田村学, 西林宏起, (他5名, 1番目): MRI-T1WI画像による脳回と脳溝の立体表示と手術応用, 2009. 10. 14, 第68回日本脳神経外科学会総会, 東京
- ⑨ 田村学, 西林宏起, (他5名, 1番目): MRI-T1WI画像を基にした脳回と脳溝の立体表示と手術応用, 2009. 03. 07, 第32回日本脳神経CI学会総会, 京都

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田村 学 (TAMURA MANABU)

東京女子医科大学・医学部・助教

研究者番号：80453174