

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K17952

研究課題名（和文）安静時fMRIを用いた脳腫瘍患者の脳内ネットワークの機能的結合の解析

研究課題名（英文）Analysis of functional network in brain tumor patients with resting-state functional MR images

研究代表者

廣野 誠一郎（Hirono, Seiichiro）

千葉大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：30554258

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：安静時fMRIを用いた脳腫瘍患者の脳内ネットワークの機能的結合や周術期の高次脳機能の変化を統合解析した結果、default mode networkの主要な構成成分である前頭連合野内側部(MPFC)、後帯状皮質/楔前部(PCC/precuneus)の病変で、帯状束に着目した注意課題を使って術中にfunctional resectabilityを評価してから摘出を行うことにより、術後の高次脳機能障害を予防し、復学復職などの早期の社会復帰が可能になることが見出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳腫瘍患者の術後の社会復帰を阻害する主要な要因には、運動麻痺や失語症状に加えて、注意障害や遂行機能障害などの高次脳機能障害があげられる。本研究により、帯状束の機能評価や切除可能性を術中に判断するため、新規術中注意課題の導入により、術後の注意機能の回復が良好で、83%の症例で復学または復職を果たした一方で、課題を導入せず帯状束の機能評価を行わなかった症例では、復学復職率は44%に過ぎず、帯状束の術中機能評価によって社会復帰率が有意に改善したことを見出した。このことは、脳腫瘍の摘出率の向上と社会復帰を含む脳機能温存の両立を目指す治療の確立に大きく寄与すると考える。

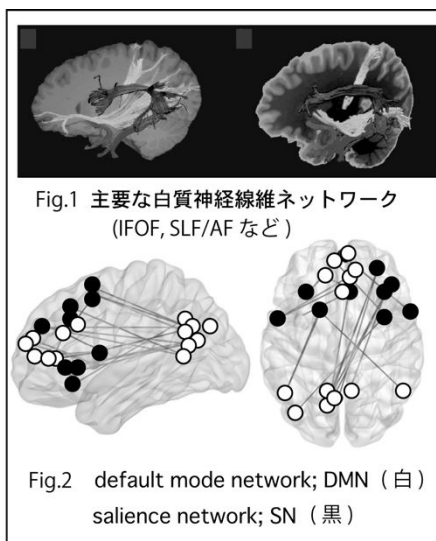
研究成果の概要（英文）：As a result of integrated analysis of the functional connectivity of brain networks and changes in higher cognitive functions during the perioperative period using resting-state fMRI, we found that in patients with the tumor involving medial frontal association cortex (MPFC) and the posterior cingulate cortex/precuneus (PCC/precuneus) evaluating functional resectability intraoperatively using attention tasks focusing on the cingulate bundle, and performing resection provided both of higher resection rate and preserving postoperative attention function. These contribute to prevent disabilities and enable early reintegration into society, such as returning to school and work.

研究分野：覚醒下手術

キーワード：グリオーマ 覚醒下手術 高次脳機能障害 白質ネットワーク

1. 研究開始当初の背景

近年、グリオーマに対する覚醒下手術の発展とともに、運動や感覚、視覚、言語などの神経基盤ネットワークの解明が進み、その機能を担う神経束が概ね同定され(Fig.1)、基本的な脳機能の温存は達成されつつある。一方で、注意や作業記憶、意欲、遂行機能、社会的認知機能などの高次脳機能障害が約8割のグリオーマ患者の術前から認められ、そのメカニズムや術後の機能回復機序はほとんど解明されていない。その理由として、特定の単一の神経束に着目して責任部位を同定しようとする従来の取り組み(Fig.1)では、複数の神経束が同時に連携して機能すると考えられる高次脳機能の神経基盤ネットワーク(Fig.2)を十分に解析できないためと考えられる。



2000年代以降になって、安静時脳活動に着目した resting-state functional MRI(rsfMRI;安静時fMRI)を用いた研究により、外部から刺激を受けていない安静時にも、複数の脳領域のfMRI信号が約10秒の周期で同期して変動していることが見出され、単一の神経束ではなく、ある共通の機能を持った脳領域同士の機能的結合ネットワークに注目した研究が増えている。代表的なネットワークのひとつである default mode network; DMNは、前頭連合野内側部(MPFC)、後帯状皮質/楔前部(PCC/precuneus)、下頭頂皮質(IPC)がそのコアとして見出され、幾つかの精神・神経疾患の早期診断・治療への応用の可能性も指摘されている(Fig.2, 白)。さらに、別の主要ネットワークである salience network; SN(Fig.2, 黒)は、島皮質前部(anterior insula; aINS)および帯状回前部(ACC)から構成され、顕著な外的刺激に対応してホメオスタシス状態からの逸脱が促される、または身体がそのような顕著な状態であることを感知するためのネットワークとされている。これらの主要なネットワークのコア領域のほとんどは、グリオーマの好発部位と共通する部位も多く、グリオーマ患者における臨床的意義の解明は重要な課題であるが、これまでほとんど研究されていない。

2. 研究の目的

グリオーマの覚醒下摘出手術では、eloquentな白質神経線維(Fig.1)を術中課題で同定し温存することで、脳機能の温存と最大限の摘出の両立を目指してきたが、より高度・高次な脳機能は、単一の白質線維ではなく、複数の脳領域・神経束がネットワークを形成し同期して機能を果たしていると考えられるため、特定の神経束に絞った機能解析では不十分と考えられる。近年、安静時fMRIを利用して、脳内の複数の脳領域同士の機能的結合(Fig.2)に着目し、精神・神経疾患の早期診断や治療、病態解明がなされつつあるが、グリオーマではほとんど行われていない。本研究では、安静時fMRIを用いて、グリオーマ患者における脳内ネットワークの機能的結合の術前後の変化と、摘出部位や損傷神経線維束群、周術期の高次脳機能検査スコアの変化との関連を明らかにすることを

通じて、高次脳機能のメカニズムや回復の機序を解明し、グリオーマに対する新たな覚醒下脳手術の手法を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

2020年以降に当院で行われたグリオーマに対する覚醒下手術症例のうち、術前にrsfMRIを撮影し、術後に3ヶ月以上フォローされた症例の臨床情報や画像情報、注意機能や遂行機能に関連するtrail making test(TMT) A/BやStroop課題の検査データなどを後方視的に収集し、腫瘍や摘出腔の解剖学的位置やrsfMRIでの脳内ネットワークの機能的結合の程度、主要な白質神経線維の切断の有無や切断部位との関連を解析した。

4. 研究成果

コロナ禍/Covid-19の影響を受け、解析対象患者は想定よりやや少ない26例で、手術時年齢中央値は40歳(25-64歳)、男女比は10例/16例で、教育歴中央値は16年(10-17年)だった。腫瘍局在は右半球14例、左半球11例、両側1例だった。前頭葉病変の症例が15例と最多で、頭頂葉病変が5例、島回を含む複数の脳葉に進展した病変が6例だった。26例中9例は再発例だった。ラテラルティ指数は26例中19例が1.0だったものの、左利きを示す-0.1の例を2例認めた。術前の高次脳機能の指標となるTMT-A, B, Stroopおよびinterferenceのzスコア中央値と範囲はそれぞれ、-0.09(-2.09, 4.45)、-0.41(-2.08, 4.97)、0.73(-0.78, 22.4)、-0.86(-3.00, 25.11)で、ほとんどの症例で術前の注意機能・遂行機能は健常人データと同等だった。

術前に撮影されたrsfMRI画像において、SPM12やCONN、FSL MELODICなどの画像処理ソフトウェアを用いて前処理(motion correction, slice-timing correction, smoothing)を施した後、安静時脳活動に特有とされる低周波帯域(0.017~0.09Hz)の信号を取り出してICA解析を行い、小脳を除く90の各脳領域から2つの領域を抽出して、全組み合わせ(${}_{90}C_2=4005$)について、特に再手術例を除いて相互相関解析により術前の機能的結合度functional connectivity(FC)値; preFCを算出したが、術前の脳機能zスコアと統計学的に有意な相関を示すpreFCは同定できなかった。

そこで主要な神経線維束(IFO、SLF II、AF/SLF III、FAT、Uncinate fasciculus、cingulum)の解剖学的なconnectivityの手術による変化と、術前後の各種高次脳機能データ、特に注意機能や遂行機能、語彙性言語機能、音韻性言語機能、短期記憶、心の理論について、手術前、手術後1週間、術後1ヶ月後、術後3ヶ月後、術後6ヶ月後、術後1年後の合計6ポイントにおいて解析を追加したところ、ほとんどの検査バッテリーにおいて、術直後に悪化した神経機能は、術後3ヶ月には術前と同程度まで回復する一方で、一部の注意機能や遂行機能障害は術後半年以降も後遺した症例が散見されたため、その責任ネットワークや切断部位についての検討を行った。特に後部帯状束を中心としたdefault mode network;DMNや頭頂葉をハブとしたワーキングメモリーネットワークの離断例で回復不良な高次脳機能障害が示唆された。これらの帯状束の機能評価や切除可能性を術中に判断するため、3種類の新規術中注意課題を導入し、その異常反応や反応遅延の有無に着目してfunctional resectabilityを評価したところ、新規術中注意課題を導入した18例においては、新規課題を導入せず帯状束の機能評価なしに切断した9症例に比べて術後の注意機能の回復が良好で、特に術後3ヶ月以降におけるTMT-Bのz scoreが有意に良好で、83%の症例で復学または復職を果たした一方で、課題を導

入せず帯状束の機能評価を行わなかった症例では、復学復職率は44%に過ぎず、帯状束の術中機能評価によって社会復帰率が有意に改善した ($p=0.04$)。

【考察】

帯状束は前後に長い白質神経線維であり、default mode network; DMN を解剖学的にまたは機能的に結合し、特に前頭連合野内側部 (MPFC) や後帯状皮質/楔前部 (PCC/precuneus) はそのハブ機能を有することが様々な報告で示されている。これらの領域は、グリオーマの好発部位とも合致し、実際に今回の解析対象となった 26 例中、前頭葉または頭頂葉の DMN の構成領域に腫瘍の局在が重複する症例は 20 例を数えた。これらの症例における帯状束の機能評価によって functional resectability を評価する試みは始まったばかりだが、社会復帰率を有意に改善させる可能性を示すことができた。

一方で、腫瘍の好発部位が症例によって比較的共通するがゆえに、例えば側頭葉内側面や頭頂葉内側面などの DMN の構成領域とも解剖学的並びに機能的結合性を有する領域において、今回提示した術中注意課題を施行する機会は限られており、真の意味でこれらの領域の functional resectability も同様に判断可能かどうかについては不明である。今後のデータの蓄積が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yamaki Tomohiro, Higuchi Yoshinori, Yokota Hajime, Iwadate Yasuo, Matsutani Tomoo, Hirono Seiichiro, Sasaki Hikaru, Sasao Ryota, Toda Masahiro, Onodera Shinji, Oka Nobuo, Kobayashi Shigeki	4. 巻 92
2. 論文標題 The role of optimal cut-off diagnosis in 11C-methionine PET for differentiation of intracranial brain tumor from non-neoplastic lesions before treatment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Imaging	6. 最初と最後の頁 124 ~ 130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinimag.2022.10.007	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 SASAKI Minami, HIRONO Seiichiro, GAO Yue, SUDA Izumi, MATSUTANI Tomoo, OTA Masayuki, KISHIMOTO Takashi, IKEDA Jun-ichiro, YOKOO Hideaki, IWADATE Yasuo	4. 巻 9
2. 論文標題 Clinicopathological and Genomic Features of Pediatric Intracranial Myxoid Mesenchymal Tumor with both of $EWSR1-CREM$ Gene Fusion and $MAP3K13$ Mutation: A Case Report and Comparison with Adult Cases in the Literature	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 NMC Case Report Journal	6. 最初と最後の頁 101 ~ 109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/jns-nmc.2021-0385	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 Hirono Seiichiro, Ozaki Ko, Kobayashi Masayoshi, Hara Ayaka, Yamaki Tomohiro, Matsutani Tomoo, Iwadate Yasuo	4. 巻 11
2. 論文標題 Oncological and functional outcomes of supratotal resection of IDH1 wild-type glioblastoma based on 11C-methionine PET: a retrospective, single-center study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-93986-z	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 Hirono Seiichiro, Gao Yue, Matsutani Tomoo, Ikeda Jun-ichiro, Yokoo Hideaki, Iwadate Yasuo	4. 巻 38
2. 論文標題 Metabolic, immunohistochemical, and genetic profiling of a cerebellar liponeurocytoma with spinal dissemination: a case report and review of the literature	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Tumor Pathology	6. 最初と最後の頁 257 ~ 262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10014-021-00405-2	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 Jitsuishi Tatsuya, Hirono Seiichiro, Yamamoto Tatsuya, Kitajo Keiko, Iwadate Yasuo, Yamaguchi Atsushi	4. 巻 10
2. 論文標題 White matter dissection and structural connectivity of the human vertical occipital fasciculus to link vision-associated brain cortex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-57837-7	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 Hara Ayaka, Koyama-Nasu Ryo, Takami Mariko, Toyoda Takahide, Aoki Takahiro, Ihara Fumie, Kobayashi Masayoshi, Hirono Seiichiro, Matsutani Tomoo, Nakayama Toshinori, Iwadate Yasuo, Motohashi Shinichiro	4. 巻 70
2. 論文標題 CD1d expression in glioblastoma is a promising target for NKT cell-based cancer immunotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Immunology, Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 1239 ~ 1254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00262-020-02742-1	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 Li Shu-Yang, Yoshida Yoichi, Kobayashi Eiichi, Adachi Akihiko, Hirono Seiichiro, Sumazaki Makoto, Ito Masaaki, Shimada Hideaki, Takizawa Hirotsuka, Kashiwado Koichi, Tomiyoshi Go, Shinmen Natsuko, Nakamura Rika, Kuroda Hideyuki, Zhang Xiao?Meng, Wang Hao, Goto Kenichiro, Iwadate Yasuo, Hiwasa Takaki	4. 巻 46
2. 論文標題 Association between serum anti-ASXL2 antibody levels and acute ischemic stroke, acute myocardial infarction, diabetes mellitus, chronic kidney disease and digestive organ cancer, and their possible association with atherosclerosis and hypertension	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 1274-1288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2020.4690	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 -

〔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 廣野誠一郎
2. 発表標題 IDH1野生型膠芽腫症例におけるFLAI Rectomyの病理学的検討と治療成績
3. 学会等名 第40回日本脳腫瘍学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣野誠一郎
2. 発表標題 GTRを達成した膠芽腫症例におけるFLAIRctomyのリアルデータ；メチオニンPETを利用した拡大切除supratotal removalとの比較
3. 学会等名 第27回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣野誠一郎
2. 発表標題 大脳のEloquent areaに存在する海綿状血管腫に対する外科的治療成績と機能予後;3例報告
3. 学会等名 STROKE2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣野誠一郎
2. 発表標題 膠芽腫の拡大切除における適切な画像モダリティは何か?;メチオニンPETとFLAIR高信号領域の比較
3. 学会等名 第45回日本脳神経CI学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣野誠一郎
2. 発表標題 非優位半球頭頂葉病変に対する覚醒下手術の適応；治療成績と機能予後からの検討
3. 学会等名 第20回日本Awake surgery学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣野誠一郎
2. 発表標題 常状束機能の術中評価による覚醒下手術の治療成績
3. 学会等名 第18回Chiba Neuroresearch meeting
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣野誠一郎、尾崎航、小林正芳、原彩佳、八巻智洋、松谷智郎、岩立康男
2. 発表標題 メチオニンPETを活用したIDH1野生型膠芽腫に対する拡大摘出術の中長期成績
3. 学会等名 第39回日本脳腫瘍学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣野誠一郎、佐々木みなみ、吉田陽一、中野茂樹、田島洋佑、松谷智郎、岩立康男
2. 発表標題 左大脳半球の海綿状血管腫に対する覚醒下摘出術;グリオーマとの比較
3. 学会等名 第19回日本Awake Surgery学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣野誠一郎、尾崎航、八巻智洋、松谷智郎、岩立康男
2. 発表標題 メチオニンPET画像を用いた膠芽腫に対する拡大切除の生命予後と機能予後の検討
3. 学会等名 第44回日本脳神経CI学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣野誠一郎、松谷智郎、岩立康男
2. 発表標題 脳表の手術解剖と皮質下白質線維の機能解剖に基づいた 脳実質内腫瘍の手術戦略
3. 学会等名 第80回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣野誠一郎、松谷智郎、岩立康男
2. 発表標題 対側進展再発した高悪性度グリオーマに対する再手術の戦略； transfalicine approachの有用性と機能予後
3. 学会等名 第26回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水望由紀、折口槇一、廣野誠一郎、松谷智郎、太田昌幸、池田純一郎、横尾英明、岩立康男
2. 発表標題 Cerebellar liponeurocytoma; Report of two cases with detailed metabolic, immunohistochemical, and genetic evaluations
3. 学会等名 第39回日本脳腫瘍学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣野誠一郎、松谷智郎、岩立康男
2. 発表標題 脳梁を介した対側進展グリオーマに対する治療成績と神経内視鏡を併用した覚醒下手術の応用
3. 学会等名 第18回日本Awake Surgery学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣野誠一郎、松谷智郎、岩立康男
2. 発表標題 メチオニンPETを用いた膠芽腫に対するsupratotal resectionの試み
3. 学会等名 第43回日本脳神経CI学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾崎航、篠崎文貴、廣野誠一郎、堀口健太郎、小林正芳、松谷智郎、岩立康男
2. 発表標題 脳梁を介した対側進展グリオーマに対する神経内視鏡の有用性；症例報告
3. 学会等名 第27回日本神経内視鏡学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣野誠一郎、松谷智郎、岩立康男
2. 発表標題 グリオーマ手術；insular gliomaに対する覚醒下transopercular approach
3. 学会等名 第79回日本脳神経外科学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 廣野誠一郎、渡邊庸介、小林正芳、松谷智郎、岩立康男
2. 発表標題 脳梁を介した対側進展グリオーマに対する覚醒下手術の治療成績と機能予後；脳梁のモニタリングの意義の検討
3. 学会等名 第25回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾崎航、廣野誠一郎、松谷智郎、岩立康男
2. 発表標題 メチオニンPETを用いた膠芽腫に対する拡大切除の治療成績
3. 学会等名 第38回日本脳腫瘍学会
4. 発表年 2020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
---------------------------	-----------------------	----

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