

令和 4 年 5 月 8 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21649

研究課題名（和文）脳腫瘍進展に伴う脳機能シフトの法則と限界の解明

研究課題名（英文）Characteristics of brain functional shift accompanied with brain tumor

研究代表者

中田 光俊（Nakada, Mitsutoshi）

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：20334774

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究プロジェクトの目的は、脳機能領域への侵襲に伴う脳機能シフトの限界を明らかにすることである。本研究では、種々の脳機能について機能シフトの特徴と脳機能のハブ領域を同定した。運動機能は脳回内または脳回を越えてシフトし、これは運動野への病変の進展と複数回の手術により誘発された。言語機能に関しては、古典的言語領域に腫瘍が接近・進展したときにその周辺の脳回に機能がシフトした。さらに、脳腫瘍症例において感情識別能力、作業記憶、視空間認知機能については、機能局在として同定した領域が先行研究と比べて広範囲であることから、周囲に機能がシフトしていると推察した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、脳の解剖学的機能野や主要神経線維は損傷により重篤な障害を残すため「触れてはいけない領域」と認識されてきた。本研究では、ヒト脳機能を直接的に調べることができる覚醒下手術の知見に基づいて機能シフトの特徴と機能シフトの限界を明らかにした。本研究結果は、解剖学的には機能領域であったとしても、覚醒下手術などによる術中モニタリング下で積極的な外科的摘出の対象領域であることを示唆している。従来の脳神経外科手術の常識を覆すのみならず、脳科学への貢献度が高く学術的意義が大きい。また、病変摘出率は生命予後の延長に直結することから医学的・社会的意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to clarify the limits of the functional shift by tumor invasion to functional brain regions. In this study, we identified the characteristics of functional shift and hub regions of brain function, including motor, language, and other neuropsychological functions. The functional area of movement shifted either within or across the precentral gyrus. The functional shift was developed by tumor infiltration in the primary motor area and repeated surgeries. For the language function, as the tumor extended to the classical language area, it shifted to the surrounding gyrus. Furthermore, we speculated that the neuropsychological functions, including emotion recognition, working memory, and visuospatial cognition, were shifted to the surrounding areas in the patients with brain tumors since the areas identified as functional localizations were more extensive than that of the areas shown previously.

研究分野：脳腫瘍学

キーワード：脳腫瘍 覚醒下手術 機能シフト 可塑性 運動 言語 高次脳機能

1. 研究開始当初の背景

近年、脳には可塑性があることが広く知られるようになった。これは、脳が環境に適応するために神経細胞同士の連結構造を組み替え、この変化を保ち続ける性質を指す。脳腫瘍症例において、腫瘍が運動や言語といった解剖学的機能領域に進展した場合においても、脳機能が全く損なわれないことがある。これは脳の可塑性により脳機能が他領域へシフトしたためと考えられる。この機能シフトは脳神経外科医療において極めて重要な意味を持つ。それは機能シフトを認める場合は、解剖学的機能領域であっても脳機能を損なうことなく病変を摘出することが可能となるからである。しかし、脳機能シフトのパターンやメカニズムの詳細は全く分かっていない。これは、脳腫瘍手術において解剖学的脳構造に基づく従来の機能野に脳機能が固定された状態で存在すると信じられ、機能シフトに注意が向けられなかったという理由が大きい。

このような背景の中、申請者は脳病変に対する約 180 件の覚醒下手術を行い、脳機能局在がダイナミックに移動することを直接術中に確認してきた。覚醒下手術とは、脳内病変を摘出する際に手術中に患者を覚醒させ、運動・感覚・言語機能や高次脳機能を同定することで脳手術中の神経機能をモニタリングする技術である。具体的には、手術中に 5mm 程度の脳局所を電気刺激しながら脳機能を判定する課題を行う。課題に誤りが生じれば電気刺激部位に機能が存在すると判断し、機能温存のためその領域は摘出ししない。覚醒下手術は、ヒト脳機能局在をリアルタイムに直接的に調べ、温存できる唯一の方法であり、運動・感覚・言語機能について本法は標準治療として確立された。さらに本手術では副次的に、腫瘍進展や手術侵襲に伴う脳機能シフトがどのように生じるかを直視下に行うことができる。

近年、申請者らは、覚醒下手術より得られた知見から、運動機能は 3 つのパターンでシフトすること、また、運動機能のシフトが生じる 2 つの条件を見いだした。しかし、脳機能がどこまでも移動し続けるとは考えがたく、機能シフトには限界があると推測している。

2. 研究の目的

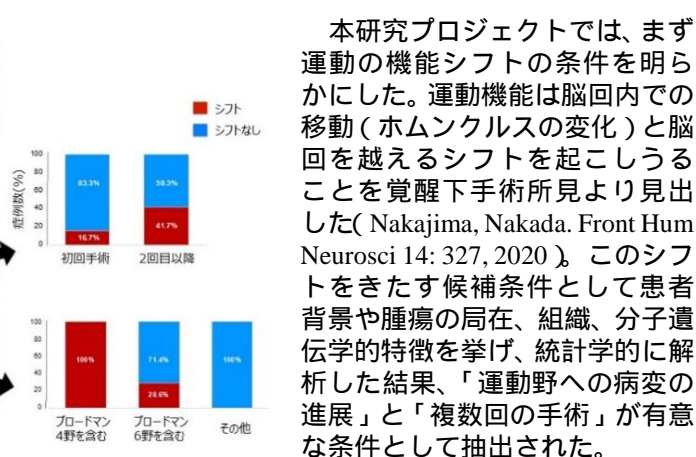
本研究プロジェクトの目的は、覚醒下手術で得られる知見と神経画像解析および術前後の機能評価に基づいて、機能シフトの法則と限界を明らかにすることである。得られる知見は、脳病変の可及的摘出と機能温存を基本理念とする脳神経外科手術に革新的な進歩をもたらす。一方で機能シフトの知見は、脳可塑性の根幹に迫り脳科学を顕著に進歩させうる可能性がある。

3. 研究の方法

本研究プロジェクトでは、覚醒下手術、画像解析、経時的機能評価により目標を達成する。覚醒下手術による機能シフトの直接的脳機能局在知見を手術ビデオにより後方視的に観察する。機能シフトポイントを、標準脳に照合しシフトの方向性や範囲を解析する。病巣研究の手法により術前後の画像と機能の変化から機能領域を同定する。

4. 研究成果

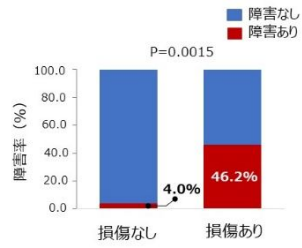
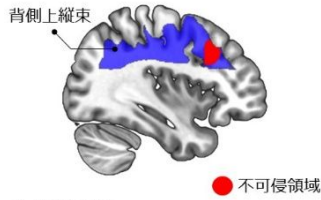
| | P - value | |
|--------------------------|-----------|--------------|
| | 単変量解析 | ロジスティック重回帰分析 |
| 年齢 | 0.93 | 0.15 |
| WHO grade | 0.47 | - |
| 病理診断 | 0.10 | - |
| IDH-1 mutation | 0.16 | - |
| 浸潤の程度 | 0.67 | 0.57 |
| 手術歴：初回 vs. 2回目以降 | 0.083 | 0.0070** |
| フロードマン4野を病変に含む | 0.0019** | < .0001**** |
| フロードマン6野を病変に含む (4野は含まない) | 0.14 | - |
| 術前の麻痺 | 0.72 | - |



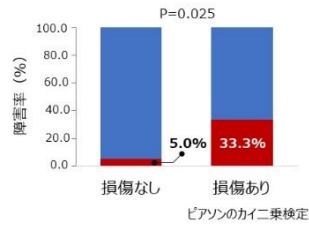
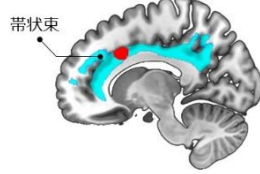
Nakajima, Nakada. Front Hum Neurosci 2020

本研究プロジェクトでは、まず運動の機能シフトの条件を明らかにした。運動機能は脳内での移動(ホムンクルスの変化)と脳回を越えるシフトを起こしうることを覚醒下手術所見より見出した(Nakajima, Nakada. Front Hum Neurosci 14: 327, 2020)。このシフトをきたす候補条件として患者背景や腫瘍の局在、組織、分子遺伝学的特徴を挙げ、統計学的に解析した結果、「運動野への病変の進展」と「複数回の手術」が有意な条件として抽出された。次に、言語の機能シフトの特徴を解析した。言語領域は Broca 領域を主体とする前頭言語野と Wernicke 領域を主体とする側頭言語野に分けて解析した。機能シフトはいずれも言語領域周辺の脳回に生じた。また、シフトをきたす条件として、運動機能シフトと同様の解析をした結果、「言語領域への腫瘍の進展」が条件として抽出された。一方で、病変が及んでも機能シフトをきたさない領域が覚醒下マッピング所見と画像統計解析から明らかとなった。本領域が言語機能の中心的な役割を果たす領域と考えられハブと想定された。ハブの損傷により永続的な機能障害をきたすことが病巣研究で明らかとなり、ハブ領域が機能シフトの限界と考えた(論文投稿準備中)。前頭言語野では下前頭回後方、側頭言語野では上側頭回後方がハブに該当する。

視空間認知



作業記憶



域は先行研究の報告より広範囲であることから、これらの症例においては周囲に機能がシフトしている可能性がある (Nakajima, Nakada. Front Hum Neurosci 15: 612890, 2021)。同様の傾向は作業記憶、視空間認知においても認めた (Nakada. J Neurooncol 151: 221-230, 2021)。

本研究で得られた機能シフトの特徴と機能シフトの限界に関する知見は、解剖学的機能領域や主要神経線維を温存するという従来の脳神経外科手術の常識にインパクトを与えるものになると考える。

さらに、我々は脳機能のハブ領域は視空間認知、作業記憶においても見いだすことができ、おのおの背側上縦束と帯状束の領域内と考えた。これらの神経線維には損傷されたとしても永続する機能障害の原因とはならない領域が存在する一方、中前頭回深部白質を走行する背側上縦束と帯状回 Zone II に損傷が及ぶと、障害は慢性期まで残存した。本領域がハブであり、機能シフトが及ばない領域、つまり機能シフトの限界と推察している (Nakajima, Nakada. Front Hum Neurosci 15: 762578, 2021)。

さらに、脳腫瘍症例において感情識別能力の機能局在として同定された領

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 9件）

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Nakajima Riho, Kinoshita Masashi, Okita Hirokazu, Liu Zhanwen, Nakada Mitsutoshi | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 Preserving Right Pre-motor and Posterior Prefrontal Cortices Contribute to Maintaining Overall Basic Emotion | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience | 6. 最初と最後の頁 612890 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnhum.2021.612890 | 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 Nakada Mitsutoshi, Nakajima Riho, Okita Hirokazu, Nakade Yusuke, Yuno Takeo, Tanaka Shingo, Kinoshita Masashi | 4. 巻 151 |
| 2. 論文標題 Awake surgery for right frontal lobe glioma can preserve visuospatial cognition and spatial working memory | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Neuro-Oncology | 6. 最初と最後の頁 221 ~ 230 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11060-020-03656-9 | 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 Nakajima Riho, Kinoshita Masashi, Nakada Mitsutoshi | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Motor Functional Reorganization Is Triggered by Tumor Infiltration Into the Primary Motor Area and Repeated Surgery | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience | 6. 最初と最後の頁 327 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnhum.2020.00327 | 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 Shinohara Harumichi, Liu Xiaoliang, Nakajima Riho, Kinoshita Masashi, Ozaki Noriyuki, Hori Osamu, Nakada Mitsutoshi | 4. 巻 30 |
| 2. 論文標題 Pyramid-Shape Crossings and Intercrossing Fibers Are Key Elements for Construction of the Neural Network in the Superficial White Matter of the Human Cerebrum | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cerebral Cortex | 6. 最初と最後の頁 5218 ~ 5228 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/cercor/bhaa080 | 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 Nakajima Riho, Kinoshita Masashi, Okita Hirokazu, Shinohara Harumichi, Nakada Mitsutoshi | 4. 巻 151 |
| 2. 論文標題 Disconnection of posterior part of the frontal aslant tract causes acute phase motor functional deficit | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Brain and Cognition | 6. 最初と最後の頁 105752 ~ 105752 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bandc.2021.105752 | 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 Liu Xiaoliang, Kinoshita Masashi, Shinohara Harumichi, Hori Osamu, Ozaki Noriyuki, Nakada Mitsutoshi | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 A Fiber Dissection Study of the Anterior Commissure: Correlations with Diffusion Spectrum Imaging Tractography and Clinical Relevance in Gliomas | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Brain Topography | 6. 最初と最後の頁 232 ~ 240 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10548-021-00879-5 | 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 Nakajima Riho, Kinoshita Masashi, Okita Hirokazu, Nakada Mitsutoshi | 4. 巻 156 |
| 2. 論文標題 Quality of life following awake surgery depends on ability of executive function, verbal fluency, and movement | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Neuro-Oncology | 6. 最初と最後の頁 173 ~ 183 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11060-021-03904-6 | 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 Nakajima Riho, Kinoshita Masashi, Nakada Mitsutoshi | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 Simultaneous Damage of the Cingulate Cortex Zone II and Fronto-Striatal Circuit Causes Prolonged Selective Attentional Deficits | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience | 6. 最初と最後の頁 762578 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnhum.2021.762578 | 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 Tamai Sho, Kinoshita Masashi, Nakajima Riho, Okita Hirokazu, Nakada Mitsutoshi | 4. 巻 227 |
| 2. 論文標題 Two different subcortical language networks supporting distinct Japanese orthographies: morphograms and phonograms | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Brain Structure and Function | 6. 最初と最後の頁 1145 ~ 1154 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00429-022-02454-5 | 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16件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 3件)

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 中田光俊 |
| 2. 発表標題 悪性グリオーマに対する臨床の光と影 |
| 3. 学会等名 第23回日本臨床脳神経外科学会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中田光俊 |
| 2. 発表標題 右前頭葉グリオーマに対する高次脳機能温存型覚醒下手術の機能予後 |
| 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 中田光俊 |
| 2. 発表標題 覚醒下手術で認められる言語機能シフトの構造的メカニズムの解析 |
| 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 中嶋理帆, 木下雅史, 沖田浩一, 中田光俊 |
| 2. 発表標題 覚醒下マッピング所見に基づく前頭言語野の言語機能局在の特徴 |
| 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 中田光俊 |
| 2. 発表標題 脳腫瘍治療における脳機能を守り抜く戦い |
| 3. 学会等名 最新のグリオーマの治療戦略 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 中田光俊 |
| 2. 発表標題 高次脳機能温存のための白質解剖 |
| 3. 学会等名 第41回日本脳神経外科コンgres総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中田光俊, 中嶋理帆, 沖田浩一, 木下雅史 |
| 2. 発表標題 視空間認知と作業記憶の温存を意図した右前頭葉グリオーマ摘出時の不可侵領域の策定 |
| 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 Nakada M, Nakajima R, Kinoshita M |
| 2. 発表標題 Preservation of deep posterior part of the middle frontal gyrus and cingulate gyrus zone II prevents visuospatial cognition and working memory impairment during right frontal glioma surgery |
| 3. 学会等名 2021 CNS Annual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Nakada M |
| 2. 発表標題 Awake surgery for right frontal lobe glioma can preserve visuospatial cognition and spatial working memory |
| 3. 学会等名 2021 CNS Annual Meeting (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中田光俊、中嶋理帆、沖田浩一、木下雅史 |
| 2. 発表標題 右前頭葉グリオーマ摘出術後に視空間認知機能障害をきたす背側上縦束責任領域の同定 |
| 3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第80回学術総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中田光俊、中嶋理帆、沖田浩一、木下雅史、篠原治道 |
| 2. 発表標題 覚醒下マッピングによる言語機能シフトの特徴と解剖学的メカニズムに関する考察 |
| 3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第80回学術総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Nakada M, Nakajima R, Okita H, Kinoshita M |
| 2. 発表標題 Factors influencing poor independence level following resection of the right temporo-parietal glioblastomas |
| 3. 学会等名 Society for Neuro-Oncology 26th Annual Meeting 2021 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--------------------------------|
| 1. 発表者名 中田光俊 |
| 2. 発表標題 術後経過にみるグリオーマ手術のありかた |
| 3. 学会等名 第39回日本脳腫瘍学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中田光俊 |
| 2. 発表標題 脳神経外科学的アプローチによる脳科学研究 |
| 3. 学会等名 第24回 日本薬物脳波学会 & 第38回 日本脳電磁図トポグラフィ研究会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 中田光俊 |
| 2. 発表標題 脳の白質神経ネットワークと機能 |
| 3. 学会等名 微小脳神経外科解剖セミナー in 福岡 (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中田光俊 |
| 2. 発表標題 脳腫瘍摘出術の新たな扉を開く |
| 3. 学会等名 第2回四国Neurosurgery Skill up Seminar (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|--|
| 金沢大学脳神経外科 https://neurosurgery.w3.kanazawa-u.ac.jp/j/ |
|--|

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 | 篠原 治道 (Shinohara Harumichi) (20135007) | 金沢大学・医学系・客員教授 (13301) | |
| 研究分担者 | 木下 雅史 (Kinoshita Masashi) (50525045) | 金沢大学・医学系・講師 (13301) | |
| 研究分担者 | 中嶋 理帆 (Nakajima Riho) (60614865) | 金沢大学・保健学系・助教 (13301) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|