

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791500

研究課題名(和文) 神経難病の機能的脳内ネットワーク解析

研究課題名(英文) A network alteration analysis in the central nervous system disorders

研究代表者

谷 直樹 (Tani, Naoki)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・特任研究員

研究者番号：20598370

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：安静時fMRIを用いた機能的結合の解析により以下の点を明らかにした。正常健常者においてはDefault mode networkの一つの重要な拠点である後部帯状回と運動性言語野である左前頭葉下前頭回間の機能的結合は強い負の相関関係にあるが、側頭葉てんかん患者では言語性記憶障害の出現に伴い負の相関関係が減弱した。正常圧水頭症患者では臨床症状と相関してDMN内の機能的結合が低下し、特にPCCにおいて有意な機能的結合の低下を認めた。DMN内の機能的結合と正常圧水頭症症状の強度とは正の相関を認め、前頭葉機能とは負の相関を認めた。

研究成果の概要(英文)：In the normal healthy subject, we found a strong negative functional connectivity between posterior cingulate cortex, which is one of the important hubs of the default mode network, and the inferior frontal gyrus. This negative functional connectivity has attenuated in the temporal lobe epilepsy patient with verbal memory impairment. However, it is unclear whether this attenuation emerges as the result of the verbal memory impairment or plays a role in causing the verbal memory impairment.

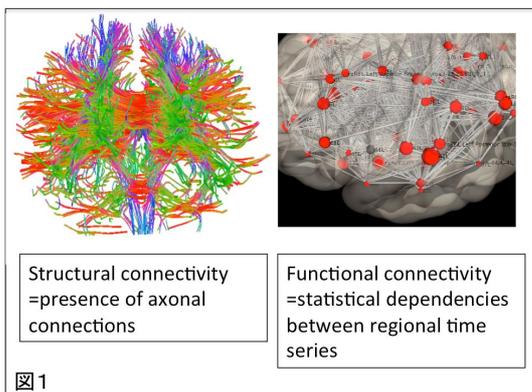
Additionally, we found an alteration in the DMN of patients with iNPH. We showed that the DMN connectivity was reduced in patients with iNPH and it correlated with the severity of their clinical symptoms. The reduction may be reflecting an adaptive response of patients against their impairments.

研究分野：脳神経外科

キーワード：Default mode network Restina stage network 機能的結合 側頭葉てんかん 正常圧水頭症 後部帯状回 言語性記憶障害

1. 研究開始当初の背景

難治性てんかん，パーキンソン病をはじめとする神経難病に苦しむ患者は多く，未だ予後は不良である。新たな治療方法の開拓の為に発症機序の解明が不可避であるが、その多くは不明のままである。過去の研究の多くは解剖学的異常，脳内代謝変化等を研究対象としてきたが、神経疾患の特性から多くの神経難病は脳内ネットワークの障害を根底に持つと考えられ，全脳の神経結合解析が必要であると考えられる¹⁾²⁾。現在までも解剖学的結合(structural connectivity) (図1)を中心に解析が進められて来ているが，実際にそのネットワークの内部でどのように情報交換がされているのかについては殆ど不明のままである。近年、コンピューター技術の急激な発展と，ネットワーク理論を神経科学領域に応用することにより脳内情報伝達の強さを解析する機能的結合(functional connectivity) (図1)の解析が行われるようになった。この解析方法は今まで不明であった，神経疾患特有の脳機能異常を検出し、新たな治療戦略を開拓する非常に大きな力となり得ると考えられる。我々はより効果的な，より低侵襲な手術を目指し脳内結合の理解に日々苦慮しているが，近年の新たな情報解析技術を知り今回の研究の着想に至った。



参考文献)

1) Altered resting state complexity in schizophrenia. Neuroimage. Bassett D.S. et. al., 2011

2) Functional connectivity magnetic resonance imaging classification of autism. Brain. Anderson J.S. et. al., 2011

2. 研究の目的

- 1) 難治性側頭葉てんかん患者における言語性記憶障害と機能的結合の変化の関係性を解明する。
- 2) 正常圧水頭症患者の臨床症状と機能的結合の変化を解析し，症状発症の機序を検討する。

3. 研究の方法

.被験者

- 1) てんかん手術を予定している左側頭葉てんかん患者が7名、右側頭葉てんかん患者9名、正常被験者9名
- 2) シャント手術を予定している正常圧水頭症患者16名、正常被験者15名

.MRI 撮像方法

使用機材は大阪大学医学部附属病院内の3T scanner (Signa 3T Excite HD GE Medical Systems)

閉眼安静状態で以下の2種類の画像を撮像した。

(ア) Echo planar imaging (EPI) ; 脳内機能的結合を推定するための撮像方法、5分間 TR;2s で撮像する。
 repetition time [TR] = 2000 msec; echo time [TE] = 30 msec; flip angle = 90 degrees; field of view [FOV] = 220 mm, voxel size = 3.4 x 3.4 x 3.5 mm

(イ) A high-resolution T1-weighted structural image scanned with an inversion recovery 3-dimensional spoiled GRASS sequence (TR = 7.0msec; TE = 2.9 msec; inversion time [TI] = 400

msec; FOV = 240 mm; 1-mm isotropic voxel)

III. 神経心理学テスト

- 1) 側頭葉てんかん患者では WMS-R を術前に評価した。
- 2) 正常圧水頭症では iNPH grading scale, MMSE, FAB, TMT を術前に評価した。

I. 解析方法

機能的結合の計算方法には Independent Component Analysis (ICA) 法と各 Voxel 間の Correlation Coefficient(CC)から機能結合を推定する 2 法を用いた。ICA 解析には FSL MELODIC, dualregression を用い、CC 解析には Matlab CONN を用いた。

- 1) 側頭葉てんかん患者では右側頭葉てんかん患者を WMS-R language score が 80 以下の群(rt TLE-D)と 80 以上の群(rt TLE-N)に分け、左側頭葉てんかん患者(Lt TLE)、健常被験者(NV)間のグループ解析を行った。さらにグループ間解析の結果、言語性記憶障害との関わりが強いと考えられた後部帯状回 (PCC) を seed として定量的な解析を追加した。
- 2) 正常圧水頭症患者では各臨床 score と相関する Default mode network (DMN)内の機能的結合変化を ICA を用いて解析した。

4. 研究成果

1) 側頭葉てんかん

ROI to ROI analysis; 右側頭葉てんかん患者の内、言語性記憶障害のある群(rt TLE-D)と無い群(rt TLE-N)の比較では右海馬、左前頭葉下前頭回(Lt IFG)、後部帯状回における CC の変化を認めた。

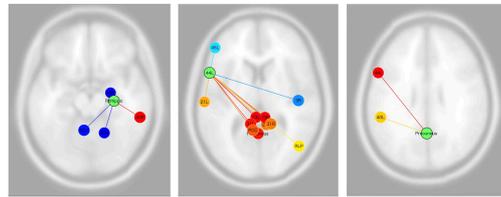


図2 ROI to ROI analysis; rt TLE-D vs rt TLE-N. 言語性記憶障害を有する群(rt TLE-D)では有しない群(rt TLE-N)と比べ海馬-PCC の CC の減弱(左)、Lt IFG-PCC の CC の増強(中、右)を認めた。

ROI to voxel analysis; Lt IFG を seed として全脳との CC を群ごとに解析した結果、Lt IFG は DMN とは通常 negative correlation の関係であるが、言語性記憶の機能が低下するとその関係が減少することが明らかとなった。

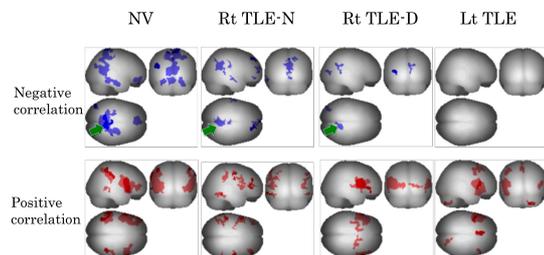


図3; Lt IFG を seed とした各群における correlation map. 上段は Lt IFG と負の機能的結合の関係にある領域、下段は Lt IFG と正の機能的結合の関係にある領域をしめす。矢印は PCC。言語性記憶障害を有する群では NV 群で見られた Lt IFG-PCC 間の負の機能的結合の関係が減弱している。

領域間の CC を定量的に比較することにより、言語性記憶障害を有する群では有さない群と比べ Lt IFG-PCC 間の negative correlation が減弱していることが明らかとなった。

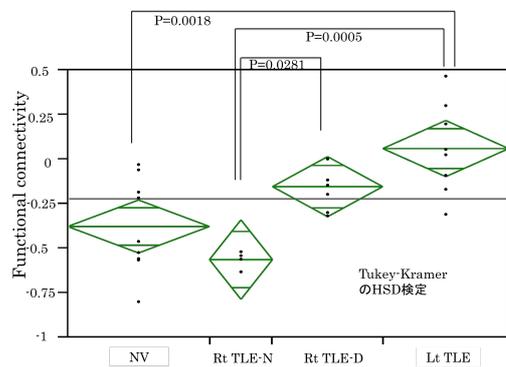


図4 各群におけ lt IFG と PCC 間の CC。lt IFG と PCC の間の CC は rt TLE-D 群で rt TLE-N 群に比べ有意に高く、lt TLE 群で NV 群、rt TLE-N 群と比べ有意に高い

結語

以上の結果より、側頭葉てんかん患者では言語性記憶障害を有する場合、正常状態で見られる Broca 領域と DMN 領域間の負の機能的結合が減弱していることが明らかとなった。

2) 正常圧水頭症

正常圧水頭症患者では臨床症状と相関して DMN 内の機能的結合が低下していることが明らかになった。特に PCC において有意な低下を認めた。

DMN 内の機能的結合と iNPH grading score とは正の相関を認めた。また FAB とは負の相関を認めた。

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 5 件)

1. Khoo HM, Kishima H, Tani N, Oshino S, Maruo T, Hosomi K, Yanagisawa T, Kazui H, Watanabe Y, Shimokawa T, Aso T, Kawaguchi A, Yamashita F, Saitoh S, Yoshimine T. Default mode network connectivity in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. J Neurosurgery, in press.
2. Khoo HM, Kishima H, Hosomi K, Maruo T, Tani N, Oshino S, Shimokawa T, Yokoe M, Mochizuki H, Saitoh Y, Yoshimine T.

Low-Frequency Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease: A Randomized, Clinical Trial. Mov Disord. 29 (2): 270-4, 2014.

3. Kishima H, Oshino S, Tani N, Maruo T, Morris S, Khoo HM, Yanagisawa T, Shimono K, Okinaga T, Hirata M, Kato A, Yoshimine T. Which is the Most Appropriate Disconnection Surgery for Refractory Epilepsy in Childhood? NeuroMedico Chir. 53(11):814-20, 2013

4. Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Maruo T, Yorifuji S, Yoshimine T, Saitoh Y. Cortical excitability changes after high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central post-stroke pain. Pain. 154(8):1352-7, 2013

5. Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Maruo T, Khoo HM, Shimosegawa E, Hatazawa J, Kato A, Yoshimine T. Altered extrafocal iomazenil activity in mesial temporal lobe epilepsy. Epilepsy Research, 103(2-3), 195-204. 2013

[学会発表](計 23 件)

1. 谷直樹、貴島晴彦、クーウイミン、押野悟、圓尾知之、細見晃一、吉峰俊樹 側頭葉てんかん患者の言語性機能障害に伴う resting state network の変化 第 38 回日本てんかん外科学会 2015/01/15 東京 ポスター

2. 貴島晴彦、谷直樹、クーウイミン、柳澤琢史、押野悟、細見晃一、平田雅之、吉峰俊樹 画像で示す高次機能障害における脳機能結合の変化 第 38 回日本脳神経 CI 学会総会 2015/02/14 名古屋 シンポジウム

3. 貴島晴彦、押野悟、枝川光太郎、後藤雄子、清水豪士、小林真紀、

柳澤 琢史、圓尾 知之、クー ウイミン、
谷 直樹、平田雅之、吉峰俊樹 脳性まひに
対するバクロフェン髄腔内投与療法の長期
成績 第54回日本定位機能神経外科学会
2015/01/17 東京 シンポジウム

4. Khoo HM, Kishima H, Oshino S, Tani
N, Maruo T, Yanagisawa T, Edakawa K, Inoue
Y, Hirata M, Yoshimine T Frameless
image-guided stereotactic implantation of
depth electrodes via craniotomy for
pharmacoresistant epilepsy 2014 Annual
Meeting of the American Epilepsy Society
2014/12/07 Seattle, USA Poster

5. Khoo HM, Kishima H, Oshino S, Tani
N, Maruo T, Yanagisawa T, Edakawa K, Inoue
Y, Hirata M, Yoshimine T Frameless
image-guided stereotactic implantation of
depth electrodes via craniotomy for
pharmacoresistant epilepsy The 8th Asian
Epilepsy Surgery Congress 2014/10/05
Tokyo, Japan Poster

6. クー ウイミン、貴島 晴彦、押野
悟、谷 直樹、圓尾 知之、柳澤 琢史、
枝川 光太郎、井上 洋、平田 雅之、小
林 真紀、吉峰 俊樹 難治性てんかんの術
前評価に対する開頭下のフレームレスイメ
ージガイド定位手術による深部電極留置術
第48回日本てんかん学会学術集会
2014/10/02 東京 口演

7. 柳澤 琢史、貴島 晴彦、枝川 光太郎、
谷 直樹、押野 悟、平田 雅之、井上 洋、
菅田 陽怜、細見 晃一、小林 真紀、清水 豪
士、吉峰 俊樹 imaginary coherence を用
いた脳磁図によるてんかんのネットワーク
診断 第48回日本てんかん学会学術集会
2014/10/02 東京 ポスター

8. クー ウイミン、貴島 晴彦、谷 直
樹、押野 悟、圓尾 知之、細見 晃一、
柳澤 琢史、数井 裕光、渡辺 嘉之、吉
峰 俊樹 特発性正常圧水頭症の臨床症状

と Default Mode Network との関係 日本脳
神経外科学会第73回学術総会 2014/10/09
東京 口演

9. 貴島 晴彦、押野 悟、圓尾 知
之、クー ウイミン、柳澤 琢史、枝川
光太郎、清水 豪士、井上 洋、谷 直
樹、平田雅之、吉峰 俊樹 学齢期のと
んかん手術 第37回 日本てんかん外科
学会 2014/2/6 大阪 シンポジウム

10. 押野 悟、貴島 晴彦、クー ウ
イミン、平田 雅之、圓尾 知之、柳澤
琢史、枝川 光太郎、井上 洋、清水 豪
士、谷 直樹、吉峰 俊樹 てんかんの病
態からみた頭蓋内脳波の有用性 第37回
日本てんかん外科学会 2014/2/7 大阪
口演

11. 貴島 晴彦、押野 悟、圓尾 知
之、クー ウイミン、柳澤 琢史、枝川
光太郎、清水 豪士、井上 洋、谷 直
樹、平田 雅之、吉峰 俊樹 ワイヤ
レス体内埋込ないし携帯型多チャンネル頭
蓋内脳波計測によるてんかん焦点診断の可
能性 第37回 日本てんかん外科学会
2014/2/7 大阪 口演

12. 貴島 晴彦、谷 直樹、細見 晃
一、押野 悟、クー ウイミン、圓尾 知
之、柳澤 琢史、枝川 光太郎、平田
雅之、加藤 天美、吉峰 俊樹 新たに
見えてきた脳の機能から考えるてんかん手
術の可能性 日本脳神経外科学会第72回
学術総会 2013/10/18 横浜 口演

13. 貴島 晴彦、押野 悟、クー ウ
イミン、柳澤 琢史、谷 直樹、圓尾 知
之、枝川 光太郎、平田 雅之、青天目 信、
下野 九理子、沖永 剛志、吉峰 俊樹
新皮質てんかんの診断検査から手術まで
第47回 日本てんかん学会学術集会
2013/10/12 福岡 特別講演(ビデオセッ
ション)

14. 谷 直樹、貴島 晴彦、クー ウ

ミン、押野 悟、圓尾 知之、細見 晃一、柳澤 琢史、平田 雅之、吉峰 俊樹 側頭葉てんかん脳における機能的結合の変化 第47回 日本てんかん学会学術集会 2013/10/11 福岡 Poster

15. Haruhiko Kishima, Takufumi Yanagisawa, Yuko Goto, Tomoyuki Maruo, Hui Ming Khoo, Satoru Oshino, Shayne Morris, Naoki Tani, Toshiki Yoshimine. Effects of Intrathecal Baclofen on Respiratory Dysfunction in Spastic Patients 15th World Congress of Neurosurgery (WFNS2013) 2013/9/10 Seoul, Korea 口演

16. Khoo Hui Ming, Kishima Haruhiko, Tani Naoki, Oshino Satoru, Maruo Tomoyuki, Yanagisawa Takufumi, Hirata Masayuki, Katou Amami, Yoshimine Toshiki, Provocative test by electrical stimulation of the entorhinal area prevents memory impairment following amygdalohippocampectomy 30th INTERNATIONAL EPILEPSY CONGRESS 2013/6/26 Montreal, Canada Poster

17. Haruhiko Kishima, Satoru Oshino, Naoki Tani, Tomoyuki Maruo, Khoo Hui Ming, Morris Shayne, Toshiki Yoshimine. Is additional amygdalohippocampectomy necessary for the intractable lesional temporal lobe epilepsy. 30th INTERNATIONAL EPILEPSY CONGRESS 2013/6/25 Montreal, Canada Poster

18. 谷直樹、貴島 晴彦、クー ウイミン、押野 悟、圓尾 知之、細見 晃一、柳澤 琢史、平田 雅之、吉峰 俊樹。側頭葉てんかんにおける神経機能結合変化 Neuro2013 2013/6/20 京都 Poster

19. 谷直樹、貴島 晴彦、クー ウイミン、押野 悟、圓尾 知之、細見 晃一、平田 雅之、柳澤 琢史、吉峰 俊樹。側頭

葉てんかんでの脳内機能結合変化 第36回 日本てんかん外科学会 2013/1/17 岡山 口演

20. 貴島 晴彦、押野 悟、クー ウイミン、細見 晃一、圓尾 知之、谷直樹、柳澤 琢史、平田 雅之、加藤 天美、吉峰 俊樹。限局した皮質病変に対するてんかん手術の工夫 第36回日本てんかん外科学会 2013/1/17 岡山 ビデオシンポジウム

21. クー ウイミン、貴島 晴彦、押野 悟、谷直樹、圓尾 知之、細見 晃一、柳澤 琢史、平田 雅之、吉峰 俊樹。開頭下のフレームレスイメージガイド定位手術による深部電極留置術 第36回日本てんかん外科学会 2013/1/18 岡山 口演

22. Khoo Hui Ming, Kishima H, Tani N, Oshino S, Maruo T, Yanagisawa T, Hirata M, Kato A, Yoshimine T Provocative test by electrical stimulation of the entorhinal area predicts memory impairment following amygdalohippocampectomy AMERICAN EPILEPSY SOCIETY 2012 2012/12/2 San Diego, USA Poster

23. H.Kishima, S.Oshino, N.Tani, M.Hirata, K.Hosomi, T.Maruo, H.Khoo, T.Yanagisawa, S. Morris, A.Kato, T.Yoshimine. Recovery Of Memory Function Following Selective Amygdalohippocampectomy Via The Inferior Temporal Gyrus. AMERICAN EPILEPSY SOCIETY 2012 2012/12/1 San Diego, USA Poster

6. 研究組織

(1) 研究代表者

谷 直樹 (TANI, Naoki)

大阪大学・大学院医学系研究科・特任研究員

研究者番号：20598370