

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2014～2015

課題番号：26893189

研究課題名(和文) てんかん発射の認知機能に与える影響の解明～近赤外線スペクトロスコピーによる解析

研究課題名(英文) The effect of epileptic discharges on cognitive function: a near-infrared spectroscopy analyses

研究代表者

實藤 雅文 (SANEFUJI, MASAFUMI)

九州大学・学内共同利用施設等・研究員

研究者番号：50467940

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)：てんかんでの脳波異常(てんかん発射)が、自閉症スペクトラム症等の発達障害における認知機能に影響を与える生理学的なメカニズムを明らかにするために、電気活動を観察する脳波と、脳血流変化を計測する近赤外線スペクトロスコピーの同時測定を行った。てんかん発射により、酸素化ヘモグロビンの増加と脱酸素化ヘモグロビンの減少が引き起こされることが確認でき、脳の酸素代謝・エネルギー代謝に影響を与えていることが示唆された。さらに、てんかん発射が発生する部位により脳血流変化パターンが異なることが示された。この研究は、てんかん発射と発達障害の認知機能の関連を今後明らかにするための基盤となるであろう。

研究成果の概要(英文)：The main purpose of this study was to elucidate how epileptic discharges physiologically affect cognitive function in developmental disorders such as autism spectrum disorder. We conducted simultaneous measurement of electrical activity with electroencephalography and blood concentration change with near-infrared spectroscopy. We found that epileptic discharges induced the increase of oxy-hemoglobin and reduction of deoxy-hemoglobin. This suggests that epileptic discharges influence the oxygen and energy metabolism in the cerebral cortex. We also found that the cerebral blood change patterns depended on the locations of the discharges. This study will serve as the basis for future research to further clarify the association of the epileptic discharges with cognitive function in developmental disorders.

研究分野：小児神経学

キーワード：てんかん 発達障害 脳波 近赤外線スペクトロスコピー

1. 研究開始当初の背景

(1) てんかん発射と認知障害

てんかんは小児に多い疾患で、大脳ニューロンの過剰な発射に由来する反復性の発作(てんかん発作)を特徴とし、大部分の症例において脳波検査にて発作間欠時に脳波異常(てんかん発射)を認める。てんかんには、精神遅滞、注意欠如/多動性障害(ADHD)、自閉症スペクトラム障害(ASD)など発達障害の合併が多いことが知られている。その機序については不明であるが、一部ではてんかん発射そのものが発達障害児の認知障害の原因になりうるということが推定されている(Dulac, 2001)。さらに、最近、良性の小児てんかんにおいても、てんかん発射が認知障害を引き起こす可能性が示唆されている(Filippini et al., 2013)。しかしてんかん発射がどのようなメカニズムで認知障害に関与しているかについては、ほとんど明らかにされていない。

(2) 近赤外線分光鏡(NIRS)による脳機能評価

NIRS は体動の制限や騒音がなく全く無侵襲であるため、小児の脳機能評価には非常に良い適応がある。研究代表者は13年前より、NIRS を用いて成人・小児・発達障害児を対象に脳機能解析を行ってきた(Sanefuji et al., 2007, 2011, 2014)。我々はNIRS と脳波を全く同一部位で同時に計測する方法を独自に開発した。

2. 研究の目的

(1) 脳波・NIRS 同時計測による、てんかん発射が脳血流に及ぼす影響の解明

内側側頭葉てんかん、中心側頭部に突発波を持つてんかんなど様々な小児てんかんを持つ児を対象として、脳波とNIRS を様々な脳部位に同時に装着し、脳の電気活動と血流変化を計測し、てんかん発射に伴って生じる時間的・空間的な脳血流パターンを明らかにする。

(2) 血流変化パターンと認知機能の相関の検証

同定した脳血流パターンと、知能検査などで評価した認知機能との相関を検討し、どのような脳血流パターンが特定の認知機能に関与するかを同定する。

3. 研究の方法

(1) 患者登録と精神心理検査

九州大学病院小児科を受診する小児てんかん患者(中心側頭部に突発波を持つ小児てんかん、小児欠神てんかん、前頭葉てんかん、側頭葉てんかんなど)を対象とした。

患者登録に当たっては文書による説明を行い、同意書を取得した。

年齢、性別、知能検査等のプロフィールを収集した。

(2) 脳波・NIRS 同時計測

脳波装置は現有設備の EEG-1200:Neurofax(日本光電)を用いて21チャンネルで記録した。

NIRS 装置は現有設備のマルチチャンネル酸素モニター:OMM-2001(島津製作所)を使用した。

てんかん発射が検出された脳波電極と同部位、および対照としててんかん発射が見られない脳部位に6チャンネルのNIRS のプローブを装着し、電気活動と脳血流変化を同時に測定した。また脳波装置とNIRS 装置は時間的に同期させた。

(3) 脳波のてんかん発射・NIRS の脳血流変化の解析

脳波検査で検出されたてんかん発射の電位データをテキストファイルで抽出した。NIRS においては、てんかん発射が出現する前後の3種類(酸素化・脱酸素化・総)のヘモグロビンにおける血流変化データをテキストファイルで取り出した。

てんかん発射をトリガーとして血流変化データを加算平均し、てんかん発射に伴う血流変化を算出し、3種類のヘモグロビンにおける空間的(脳部位)、時間的(血流変化速度)血流パターンを算出した。

(4) 脳血流変化パターンと認知機能の相関解析

NIRS での定量化された脳血流パターンと知能検査などの全体および下位項目のスコアとの相関を、年齢や性別などのプロフィールを共変量として検討した。

4. 研究成果

(1) 患者登録と精神心理検査

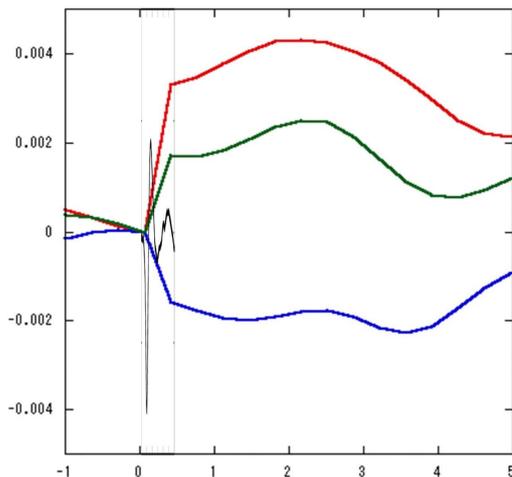
九州大学病院小児科を受診した小児てんかん患者を対象として、年齢、性別、知能検査などのプロフィールを収集した。

(2) 脳波・近赤外線分光鏡(NIRS)同時計測

21チャンネルで記録した脳波の電位データ、6チャンネルで記録した脳血流変化データを同期させることに成功した。

(3) 脳波のてんかん発射・近赤外線スペクトロスコピーの脳血流変化の解析

脳波の電位データと近赤外線スペクトロスコピーの脳血流変化データを統合させた。てんかん発射が出現前後の3種類(酸素化・脱酸素化・総)のヘモグロビンにおける血流変化データを取り出し、てんかん発射をトリガーとして加算平均し、てんかん発射に伴う血流変化を算出し、3種類のヘモグロビンにおける時間的な血流パターンを同定した。すなわちてんかん発射に伴って、酸素化・総ヘモグロビンが増加し、脱酸素化ヘモグロビンが減少することを明らかにした(下図)。



てんかん発射により3種類のヘモグロビンが異なる動態を示したことは、てんかん発射が脳血流に変化をもたらす、酸素代謝については脳代謝に影響していることを表している。このことは、てんかんと認知障害の関係を検討する上で非常に重要な所見と考えられた。

(4) てんかん症候群別の脳血流変化パターンの同定

特定のてんかん症候群別で、そのパターンに共通点があるか、または相違点があるかについて詳細に検討した。中心側頭部に突発波を持つ小児てんかんと若年性ミオクロニーてんかん共に、てんかん発射に伴って、酸素化・総ヘモグロビンが増加し、脱酸素化ヘモグロビンが減少することが共通していた。また、中心側頭部に突発波を持つ小児てんかんでは側頭部での変化が大きいのに対して、若年性ミオクロニーてんかんでは前頭部での変化が大きい様子が観察された。これは、それぞれのてんかんに特徴的にみられる、てんかん発射が優位に分布する脳局在的な差異を反映しているものと考えられた。

(5) 発達障害児の認知障害と脳血流変化パターンの相関

精神遅滞、注意欠如/多動性障害、自閉症スペクトラム症など発達障害については、明確な診断基準を満たす患者を、研究期間内

にリクルートできなかった。そのため、脳血流変化パターンと認知機能スコアの相関について解析するまでには至らず、てんかん発射と発達障害の関連を脳血流変化との関係で明らかにすることはできなかった。しかし今後症例を集積することで、これらの相関について明らかにできることが期待できる。

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 6 件)

Matsushita Y, Sakai Y, ..., Sanefuji M, et al.: Hyperactive mTOR signals in the proopiomelanocortin-expressing hippocampal neurons cause age-dependent epilepsy and premature death in mice. *Sci Rep.* 2016; 6:22991. doi: 10.1038/srep22991.

Abe Y, Sakai T, ..., Sanefuji M, et al.: Manifestations and characteristics of congenital adrenal hyperplasia-associated encephalopathy. *Brain Dev.* 2016. doi: 10.1016/j.braindev.2016.01.007. [Epub ahead of print]

Yamamoto-Hanada K, Futamura M, ..., Sanefuji M, et al.: Relieving pain and distress during venipuncture: Pilot study of the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Pediatr Int.* 2015;57(5):1044-7. doi: 10.1111/ped.12818.

Ohkubo K, Sakai Y, ..., Sanefuji M, Torisu H, et al.: Moyamoya disease susceptibility gene RNF213 links inflammatory and angiogenic signals in endothelial cells. *Sci Rep.* 2015;5:13191. doi: 10.1038/srep13191.

Isobe N, Sakai Y, ..., Sanefuji M, et al.: Periodic epileptiform discharges in children with advanced stages of progressive myoclonic epilepsy. *Clin EEG Neurosci.* 2015 [Epub ahead of print]

Sanefuji M, Yamashita H, Torisu H, et al.: Altered strategy in short-term memory for pictures in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a near-infrared spectroscopy study. *Psychiatry Res-Neuroim.* 2014;223(1):37-42. doi: 10.1016/j.pscychresns.2014.04.012.

〔学会発表〕(計 3 件)

實藤雅文、井上普介、山下典生、落合正行、
吉浦 敬、楠田 剛、酒井康成、石崎義人、
李 守永、鳥尾倫子、一宮優子、原 寿郎：
新生児脳に対する体積測定の新しい試み．第
17 回日本ヒト脳機能マッピング学会
2015.7.3 大阪

Masafumi Sanefuji, Hirosuke Inoue,
Fumio Yamashita, Masayuki Ochiai, Takeshi
Kusuda, Yasunari Sakai, Yoshito Ishizaki,
Sooyoung Lee, Michiko Torio, Toshiro Hara:
A new algorism of volumetry for the
neonatal brain. The 57th annual meeting of
the Japanese society of child neurology,
May 29 2015, Osaka.

實藤雅文、山下 洋、鳥巢浩幸、高田 結、
今永桐子、松永真由美、石崎義人、酒井康
成、吉田敬子、原 寿郎：
注意欠如多動性障害を持つ児における絵の
短期記憶戦略の変容 ～近赤外線スペクト
ロスコピー研究～
第 67 回九州小児科学会 2014.11.23 大分

〔図書〕(計 0 件)

なし

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

なし

取得状況(計 0 件)

なし

〔その他〕

ホームページ等

<http://edms.kyushu-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

實藤 雅文 (SANEFUJI MASAFUMI)

九州大学・環境発達医学研究センター・

学術研究員

研究者番号：50467940

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし