

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10892

研究課題名(和文) 前頭葉内言語線維及び運動線維における相互作用の解明

研究課題名(英文) Relationship between language and motor fibers in dominant side frontal lobe

研究代表者

菊池 隆幸 (Kikuchi, Takayuki)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：40625084

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：言語優位半球の補足運動野と言語野におよぶ病変を有する患者において、術中に皮質皮質間誘発電位を用いて接続を確認し、本手法が前頭葉内の接続性評価に使用可能であることを確認した。登録症例は伸び悩み、いまだ皮質皮質間の接続勾配及び機能局在の相関を十分な再現性を持って示すには至っておらず、引き続き症例蓄積中である。前頭葉内接続性と言語機能の解明について、機能的MRIの解析も並行して行い、こちらでは補足運動野の機能的MRIにおいて検出される活動性の側方性が、Wada testにおける言語有意半球側方性がよく相関することを明らかにし、学会で報告し、論文を執筆中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

言語表出に関わると推定される前頭葉内の接続性を電気生理学的に評価する方法を確立したことは、今後の脳内ネットワーク解明の一助となると考えられるとともに、臨床の面からは信頼性の高い言語機能の一面の評価方法として、術中判断の材料となる可能性を有する。

研究成果の概要(英文)：Connectivity within dominant frontal lobe was reliably evaluated by cortico-cortical evoked potential recording.

Due to small sample size, we could not obtain enough reproducible result in the relationship between connectivity gradient and functional localization. We are continuing patient inclusion and intraoperative recording.

As for the relationship between connectivity within dominant frontal lobe and language function, we tested functional MRI using language task and revealed that the lateralization of activation in the supplementary motor area is strongly related to the language lateralization revealed by intraarterial propofol testing.

研究分野：脳機能

キーワード：補足運動野 言語機能

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Frontal aslant tract (FAT)は、近年注目されている言語機能に関連する前頭葉内経路であり、前頭葉の外腹側部に存在する前頭弁蓋部と、前頭葉内側部に位置する補足運動野・前補足運動野を結合する白質線維である (Catani et al., 2012, 2013)。

この経路は言語流暢性に関わるとした報告が多く見られるが、その具体的な機能は未だ明らかではなく、発語起始という運動要素の強い機能への関与も報告されている (Basilakos et al., 2014, Catani et al., 2013, Martino et al., 2012, Kinoshita et al., 2016)。また、脳内ネットワークには勾配が存在しており、一箇所と一箇所が排他的に結合しているのではなく、コアとなる部分の周辺にも結合がみられる。いわゆるブローカ野と言われる前頭弁蓋部は、その後方には運動前野、顔面の一次運動野などが位置しており、同様に内側面の前補足運動野の後方には、前方から順に補足運動野の顔面・上肢・下肢領域が存在する。**FAT はこれら前頭葉内の外側・内側面の機能勾配を結合する重要な白質経路と想定されるが、FAT が言語のみに関連した白質経路なのか、あるいは高次運動にも関連した白質経路であるのかいまだ明らかではなく、解明が望まれる。**

2. 研究の目的

本研究では、frontal aslant tract (FAT)に関連する領域に病変を持つ患者を対象に、言語流暢性に関わるとされる FAT の言語及び運動系の皮質領野との機能的結合を術中に評価するとともに、術前術後の言語及び運動機能の定量評価により FAT の機能を解明することを目的とする。また、FAT 及びその関連皮質領域の損傷が見られた患者の経過を神経画像・神経心理検査で定性的に評価することにより、FAT 関連機能回復の有無及びこの回復に関わる領域を明らかにすることも目的とする。これにより**言語機能回復における FAT の関与および役割に対する理解を深め、脳神経外科術後の言語機能回復へ向けての方策を立てることにつなげる。**

具体的には、下記の三点についての解明を意図した。

1. FAT の電気生理学的同定法の確立

高頻度電気刺激を用いた術中マッピング手法と術前術中 MRI との併用で FAT と考えられる領域を刺激して言語停止の症状がみられたという報告がみられるが、その白質領域と内側・外側皮質との結合を示した報告は見られない。術中高頻度刺激と単発刺激による SCEP を併用することで FAT および周辺白質経路の機能と解剖(皮質結合部位)を同定できると考えられる。

2. FAT の言語機能に関する役割分布の解明

上記で同定された白質経路を、周辺白質経路も併せて病変摘出や高頻度白質電気刺激中の症状評価結果と対比することで、FAT と周辺白質経路の詳細な役割及び役割分担が明らかにされる。

3. FAT 損傷における回復・代償機転の解明

術前、術後に詳細な言語および運動機能評価を行うとともに、構造的および機能的な画像評価を行い、症状変化と FAT およびその周辺の白質線維損傷の相関を明らかにするとともに、その代償機転についても周辺のネットワーク変容を評価して明らかにする。

3 . 研究の方法

覚醒下手術を予定している前頭葉に病変を持つ脳腫瘍や難治性てんかん患者に対し、事前に同意を得たうえで下記のような計画で研究を行う予定とした。

- (1) 術前に運動機能及び言語機能の詳細な評価を行う。合わせて、機能的 MRI やトラクトグラフィを行い非侵襲的な機能領野および白質線維の位置同定を行う。
- (2) 術中に CCEP/SCEP 記録を行い、FAT 及び関連する白質線維を同定し、機能的結合の変容について評価を行う。高頻度電気刺激も併せて行い、皮質および白質の機能同定を行う。
- (3) 術後に得られた解剖学的及び機能的画像と症状変化を照らし合わせるにより、FAT 及び関連白質線維の機能分担を明らかにし、代償機構の解明も行う。

4 . 研究成果

対象とする領域に病変をもち、手術を行う患者が非常に少なかった。特に、覚醒下手術での切除症例が少なく、FAT の役割分布、損傷後の回復機転の解明には至っておらず、現在も引き続き症例蓄積を行なっているところである。

FAT の電気生理学的導定法の確立については、8 例の脳腫瘍もしくは薬剤抵抗性てんかんの患者数で検討を行うことが可能だった (Ookawa, Kikuchi et al. 2017)。Pars opercularis(p0)もしくは pars triangularis(pT)と上前頭回の間で再現性をもって CCEP が確認可能だった。このうち 7 例では、双方向性の CCEP (一方の刺激で CCEP の反応が得られた部位を刺激すると、元々の刺激部位周辺で CCEP の反応が見られる) が確認され、双方向性の機能的な接続を示すものと考えられた。また、潜時の解析では、この双方向性の反応の方向により伝達速度が異なることが示された(N1 潜時:p0/pT から上前頭回:19-48.4(中央値 27.7)ms、上前頭回から p0/pT 24.4-69.5(中央値 43.3)ms)。これは、接続の方向性により伝達系路が異なる可能性なども示唆される所見であり、脳内ネットワーク研究に寄与するものと考えられる。

手術症例数の伸び悩みに伴い、非侵襲的な方法で FAT と言語機能の関連についての解析も並行で進めた。これまでに、機能的 MRI と Wada test を行った患者 18 例を集積し、言語側方性評価としてゴールド・スタンダードとされる Wada test での言語側方性と、黙読課題もしくはしりとり課題による機能的 MRI での各領域の活動側方性の相関について検討を行った(Matsumoto, Kikuchi et al., under review)。本解析では、機能的 MRI の賦活側方性評価に laterality index と、新規に laterality curve、area under the laterality curve(AULC)という、より高い信頼性を目指した手法も導入して解析した。Laterality index とそれをういた ROC 解析では、黙読課題では補足運動野、しりとり課題では上側頭回で最も高い一致率をみた(LI でそれぞれ $p=0.005$, 0.002)。AULC 及びその ROC 解析でも、両方の課題で補足運動野に置いて最も AUC が大きいという結果であり、これは一般的に言語領域とされる Broca 野や Wernicke 野を凌ぐものであった。また、この傾向は黙読課題で顕著に見られた。この解析は、FAT を経由して言語領域

(Broca 野)と接続している補足運動野が、言語領域と同様に側方性をもって言語機能に關与していることを示すものと考えられる。また、臨床面では、Broca 野や Wernicke 野などの古典的な言語領域近傍の病変を有する症例での言語側方性評価に、言語タスク、特に黙読課題を用いた機能的 MRI における補足運動野の活動側方性が、信頼性の高い言語側方性評価となる可能性を示す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakae Takuro, Matsumoto Riki, Kunieda Takeharu, Arakawa Yoshiki, Kobayashi Katsuya, Shimotake Akihiro, Yamao Yukihiro, Kikuchi Takayuki, Aso Toshihiko, Matsuhashi Masao, Yoshida Kazumichi, Ikeda Akio, Takahashi Ryosuke, Lambon Ralph Matthew A, Miyamoto Susumu	4. 巻 -
2. 論文標題 Connectivity Gradient in the Human Left Inferior Frontal Gyrus: Intraoperative Cortico-Cortical Evoked Potential Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	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) 10.1093/cercor/bhaa065	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 該当する
1. 著者名 Shibata Sumiya, Yamao Yukihiro, Kunieda Takeharu, Inano Rika, Nakae Takuro, Nishida Sei, Inada Taku, Takahashi Yuki, Kikuchi Takayuki, Arakawa Yoshiki, Yoshida Kazumichi, Matsumoto Riki, Ikeda Akio, Mima Tatsuya, Miyamoto Susumu	4. 巻 -
2. 論文標題 Intraoperative Electrophysiologic Mapping of Medial Frontal Motor Areas and Functional Outcomes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	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) 10.1016/j.wneu.2020.02.129	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 Takeyama Hirofumi, Matsumoto Riki, Usami Kiyohide, Nakae Takuro, Kobayashi Katsuya, Shimotake Akihiro, Kikuchi Takayuki, Yoshida Kazumichi, Kunieda Takeharu, Miyamoto Susumu, Takahashi Ryosuke, Ikeda Akio	4. 巻 9
2. 論文標題 Human entorhinal cortex electrical stimulation evoked short latency potentials in the broad neocortical regions: Evidence from cortico cortical evoked potential recordings	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain and Behavior	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) 10.1002/brb3.1366	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 Usami Kiyohide, Korzeniewska Anna, Matsumoto Riki, Kobayashi Katsuya, Hitomi Takefumi, Matsuhashi Masao, Kunieda Takeharu, Mikuni Nobuhiro, Kikuchi Takayuki, Yoshida Kazumichi, Miyamoto Susumu, Takahashi Ryosuke, Ikeda Akio, Crone Nathan E	4. 巻 42
2. 論文標題 The neural tides of sleep and consciousness revealed by single-pulse electrical brain stimulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sleep	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) 10.1093/sleep/zsz050	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 Neshige Shuichiro, Kobayashi Katsuya, Matsuhashi Masao, Hitomi Takefumi, Shimotake Akihiro, Kikuchi Takayuki, Yoshida Kazumichi, Kunieda Takeharu, Matsumoto Riki, Miyamoto Susumu, Takahashi Ryosuke, Maruyama Hirofumi, Ikeda Akio	4. 巻 60
2. 論文標題 A rational, multispectral mapping algorithm for primary motor cortex: A primary step before cortical stimulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Epilepsia	6. 最初と最後の頁 547 ~ 559
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/epi.14669	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 Inoue Takeshi, Inouchi Morito, Matsuhashi Masao, Matsumoto Riki, Hitomi Takefumi, Daifu-Kobayashi Masako, Kobayashi Katsuya, Nakatani Mitsuyoshi, Kanazawa Kyoko, Shimotake Akihiro, Kikuchi Takayuki, Yoshida Kazumichi, Kunieda Takeharu, Miyamoto Susumu, Takahashi Ryosuke, Ikeda Akio	4. 巻 36
2. 論文標題 Interictal Slow and High-Frequency Oscillations	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 166 ~ 170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/WNP.0000000000000527	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 Nishida Sei, Aso Toshihiko, Takaya Shigetoshi, Takahashi Yuki, Kikuchi Takayuki, Funaki Takeshi, Yoshida Kazumichi, Okada Tomohisa, Kunieda Takeharu, Togashi Kaori, Fukuyama Hidenao, Miyamoto Susumu	4. 巻 -
2. 論文標題 Resting-state Functional Magnetic Resonance Imaging Identifies Cerebrovascular Reactivity Impairment in Patients With Arterial Occlusive Diseases: A Pilot Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurosurgery	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) 10.1093/neuros/nyy434	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 Satow Takeshi, Aso Toshihiko, Nishida Sei, Komuro Taro, Ueno Tsukasa, Oishi Naoya, Nakagami Yukako, Odagiri Masashi, Kikuchi Takayuki, Yoshida Kazumichi, Ueda Keita, Kunieda Takeharu, Murai Toshiya, Miyamoto Susumu, Fukuyama Hidenao	4. 巻 9
2. 論文標題 Alteration of Venous Drainage Route in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Normal Aging	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	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) 10.3389/fnagi.2017.00387	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 Okawa Satoshi, Enatsu Rei, Kanno Aya, Ochi Satoko, Akiyama Yukinori, Kobayashi Tamaki, Yamao Yukihiro, Kikuchi Takayuki, Matsumoto Riki, Kunieda Takeharu, Mikuni Nobuhiro	4. 巻 107
2. 論文標題 Frontal Fibers Connecting the Superior Frontal Gyrus to Broca Area: A Corticocortical Evoked Potential Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 239 ~ 248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.wneu.2017.07.166	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 Kobayashi Katsuya, Matsumoto Riki, Matsubashi Masao, Usami Kiyohide, Shimotake Akihiro, Kunieda Takeharu, Kikuchi Takayuki, Yoshida Kazumichi, Mikuni Nobuhiro, Miyamoto Susumu, Fukuyama Hidenao, Takahashi Ryosuke, Ikeda Akio	4. 巻 128
2. 論文標題 High frequency activity overriding cortico-cortical evoked potentials reflects altered excitability in the human epileptic focus	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 1673 ~ 1681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinph.2017.06.249	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 Usami Kiyohide, Matsumoto Riki, Kobayashi Katsuya, Hitomi Takefumi, Matsubashi Masao, Shimotake Akihiro, Kikuchi Takayuki, Yoshida Kazumichi, Kunieda Takeharu, Mikuni Nobuhiro, Miyamoto Susumu, Takahashi Ryosuke, Ikeda Akio	4. 巻 40
2. 論文標題 Phasic REM Transiently Approaches Wakefulness in the Human Cortex? A Single-Pulse Electrical Stimulation Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sleep	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) 10.1093/sleep/zsx077	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 Shibata Sumiya, Matsuhashi Masao, Kunieda Takeharu, Yamao Yukihiro, Inano Rika, Kikuchi Takayuki, Imamura Hisaji, Takaya Shigetoshi, Matsumoto Riki, Ikeda Akio, Takahashi Ryosuke, Mima Tatsuya, Fukuyama Hidenao, Mikuni Nobuhiro, Miyamoto Susumu	4. 巻 128
2. 論文標題 Magnetoencephalography with temporal spread imaging to visualize propagation of epileptic activity	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 734 ~ 743
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinph.2017.01.010	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 Yamao Yukihiro, Suzuki Kengo, Kunieda Takeharu, Matsumoto Riki, Arakawa Yoshiki, Nakae Takuro, Nishida Sei, Inano Rika, Shibata Sumiya, Shimotake Akihiro, Kikuchi Takayuki, Sawamoto Nobukatsu, Mikuni Nobuhiro, Ikeda Akio, Fukuyama Hidenao, Miyamoto Susumu	4. 巻 38
2. 論文標題 Clinical impact of intraoperative CCEP monitoring in evaluating the dorsal language white matter pathway	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Human Brain Mapping	6. 最初と最後の頁 1977 ~ 1991
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hbm.23498	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松本 直樹 麻生俊彦 永井 靖識 小林 環 山尾 幸広 菊池 隆幸 吉田 和道 宮本 享
2. 発表標題 黙読課題を用いたSMA賦活のlateralityと言語優位半球の検討: function MRI study
3. 学会等名 日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菊池隆幸、山尾幸広、吉田和道、荒川芳輝、松本理器、國枝武治、宮本享
2. 発表標題 覚醒下手術における電気生理学的線維追跡法の応用—高次脳機能温存の試み—
3. 学会等名 日本Awake surgery学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菊池隆幸 稲田拓 高橋由紀 小林環 永井靖識 松本直樹 山尾幸広 吉田和道 小林勝哉 下竹昭寛 松本理器 池田昭夫 國枝武治 宮本享
2. 発表標題 定位頭蓋内電極の導入で変化するてんかん外科における 覚醒下手術の役割
3. 学会等名 日本てんかん外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takayuki Kikuchi, Taku Inada, Katsuya Kobayashi, Takeharu Kunieda, Riki Matsumoto, Akio Ikeda, Susumu Miyamoto
2. 発表標題 Introduction of SEEG to a single institute in Japan -A case of Kyoto University Hospital-
3. 学会等名 日本てんかん学会 (招待講演)
4. 発表年 2017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
研究分担者	松本 理器 (Matsumoto Riki) (00378754)	京都大学・医学研究科・准教授 (14301)	