

平成 21 年 4 月 7 日現在

研究種目：基盤研究 (C)  
 研究期間：平成 19 年度 ~ 平成 20 年度  
 課題番号：19591663  
 研究課題名 (和文) 言語・記憶機能画像と脳電気刺激・皮膚電位活動解析による脳内ネットワークの画像化  
 研究課題名 (英文) Visualization of brain network of language/memory-related functions by electrical stimulation and electroencephalogram  
 研究代表者  
 鎌田恭輔 (KAMADA KYOUSUKE)  
 東京大学・医学部附属病院・講師  
 研究者番号 80372374

研究成果の概要：ヒト高次脳機能は、複数箇所の脳皮質領域が白質組織（軸索）による回路で形成され、各部位が独立、また関連した活動で成されている。特に言語・記憶機能はヒトにとって極めて重要な機能であり、これらの脳機能局在、ネットワーク解明は臨床医学のみならず、神経科学でも注目されている。近年は機能 MRI (fMRI)、脳磁図 (MEG) などの非侵襲的脳機能画像法により、ヒト言語機能を捉える試みがある。一方、臨床では脳皮質を直接電気刺激することによる脳機能マッピングを行うが、非侵襲的脳機能画像法の局在結果との検討はほとんど行われていない。本申請者は語想起課題 fMRI では約 90% の症例で前頭葉運動性言語、文字読み課題 MEG で 70 は 84% で側頭葉感覚性言語機能の優位半球を同定法を確立した。さらに難治性てんかん 32 症例で硬膜下電極で皮質電気刺激による脳機能マッピングと非侵襲的脳機能画像結果を比較した。課題遂行が確実にできる 6 症例では fMRI 活動を認める前頭葉下部の電気刺激では発語停止、MEG 信号源のある上側頭部、側頭葉底部（紡錘回後部）刺激では 80% の症例で感覚性失語を誘発し、脳機能画像と電気刺激マッピング結果が一致していた。さらに認知課題を組み合わせた皮質電位 (Electrocorticogram; ECoG) を硬膜下電極より計測した。文字読み課題では両側紡錘回、優位半球側下-中前頭回前、上側頭回、その後前頭葉へと電位変化が起こることを確認した。また刺激提示後 500-1000msec にかけて両側の海馬、海馬傍回にも強い電位変化を認めた。5 症例で時間-周波数解析を行ったところ、前頭葉、側頭葉、紡錘回後部に 400msec 以降に安定した 40-100Hz の帯域成分の集積を認めた。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：(1)機能 MRI, (2)脳皮質電位, (3)言語, (4)脳磁図, (5)周波数

## 科学研究費補助金研究成果報告書

## 1. 研究開始当初の背景:

近年の脳機能画像研究は飛躍的に発展しているが、基礎科学のみならず臨床医学の分野においても得られた画像結果の報告とその解釈にのみ主眼がおかれている。現在脳全体から発生する微小磁界を検出する脳磁図と Blood oxygenation level dependent (BOLD)効果を反映した機能 MRI、さらに拡散テンソル解析による白質画像 (Tractography) が普及しつつある。これらにより非侵襲的にヒト脳機能を捉えることができようになり、言語機能の画像化などが試みられるようになった。しかし、機能画像の著しい進歩に比してその結果の検証はほとんど行われていない。このため、実際の脳皮質機能局在、脳皮質間の連続性を電気生理学的手法で検証して信頼性の高い機能画像結果のみを医学、神経科学に应用することが重要である。特に言語機能はヒトにとって quality of life (QOL) に関わる重要な中枢機能であり、信頼性の高い高次脳機能ネットワークの画像化は臨床医学に大いに貢献するものと期待される。これは他の動物では行うことができない極めて貴重、かつ重要な研究であると期待された。

## 2. 研究の目的:

1, 機能 MRI, MEG による言語機能局在と、脳皮質電気刺激による重要言語領域の局在を症例数を増やし非侵襲的高次脳機能マッピング方法を確立する。2, MRI 装置は 3 テスラ装置でマルチチャンネルコイルを使用するため、機能 MRI の信号強度は従来に比し 2 倍以上に向上する。MEG は課題は文字読み、語想起課題に加えて文法 (感覚性言語) 記憶課題などを追加し、運動性・感覚性言語、および記憶機能の画像化を行う。3, 皮質電気刺激により機能画像上の皮質活動部位 (言語、記憶機能) および tractography の弓状束、脳弓、視放線などの代表的な線維束の同定と検証を行う。4, 機能画像取得時と同様の課題を用いて頭蓋内留置電極より ECoG を計測する。得られた ECoG データを時間-周波数解析を行い、言語、記憶課題で誘発される ECoG 成分の周波数とその時間変化を解析する。これらにより信頼性の高い高次脳機能画像法の確立とその脳機能ダイナミクスを捉える。5, 言語、記憶機能の multi-modality による皮質と白質の総合的な高次脳機能画像作成、multi-channel ニューロナビゲーション装置の完成、さらに皮質・白質電気刺激と ECoG 計測による高次脳機能画像結果の検証により、脳神経外科治療の発展のみならず、機能画像を用いる神経科学全般において大きな意義のある研究と考える。

## 3. 研究の方法

認知課題 MEG: MEG は視覚誘発装置により視野角 3° ほどの 1, 単語、2, 図形、3, 文章を提示した。患者は課題に対し、1, 抽象語、具象語かをクラス分け、2, 物品名称、3, 文法の正誤判断を行った。刺激後 200 から 600msec の時間幅を単一ダイポールモデルにより解析したダイポールの潜時、局在部位について検討した。また、認知課題は複数の活動部位があるため空間フィルタ法、電流密度分布法 (MCE, Helsinki, Finland) も応用した。

認知課題機能 MRI: 機能 MRI は 3 テスラ 頭部専用高磁場装置とマルチチャンネルコイルを用いて、従来の 2 倍以上信号・雑音比の信号を得ることができた。1 検査につき 20 秒間の刺激期と 20 秒間の無刺激期を交互に繰返して、約 3 分間 (40 スキャン) の全頭を含めた機能 MRI 画像を取得した。1, 抽象語、具象語クラス分け、2, 物品名称、3, 文法の正誤、4, 単語に関連した動詞の想起、5, 計算課題を行う。一次視覚野、聴覚野の信号をキャンセルするため、非課題時に音声刺激を逆再生した音、明るさをそろえたランダムドットを提示した。刺激期と非課題時の MRI 画像を統計処理により、有意な信号変化のある領域を表示した。

Tractography: 3 テスラ MRI 装置で 30 軸方向から拡散強調磁場パルス印加することで各ピクセルのテンソル値を算出する。異方向性の高いピクセルを追跡することで、弓状束、視放線、脳弓等の tractography が作成されるが、MEG, 機能 MRI で局在した言語記憶に関わる皮質を含めた関心領域を設定することにより、より信頼性の高い統合脳機能画像が作成できる。

Multi-channel ニューロナビゲーション: 東京大学放射線科で既に開発した拡散テンソル解析プログラム "VOLUME-ONE" を使用して、ニューロナビゲーション装置を作成した。位置情報は passive 型光学式トラッキング装置と 3 つの赤外線反射球を埋め込んだプローブの組み合わせにより取得した。また、術中に機能を局在した皮質からリアルタイムに tractography の作成、機能 MRI, MEG, テンソル計算カラーマップの同時表示などの全行程をスムーズに行えるように改良・開発をおこなった。患者の言語、記憶力機能評価を WADa テスト、WAIS-R, WAB を行って手術前後の症状の変化を記録した。術中 real-time の tractography の作成も可能であるため、切除領域における白質刺激部位とその刺激強度、tractography 上の弓状束、皮質脊髄路との関係も検討を行った。

ECoG 計測、脳皮質・白質電気刺激による言語機能マッピング: 覚醒下手術ではプロボ

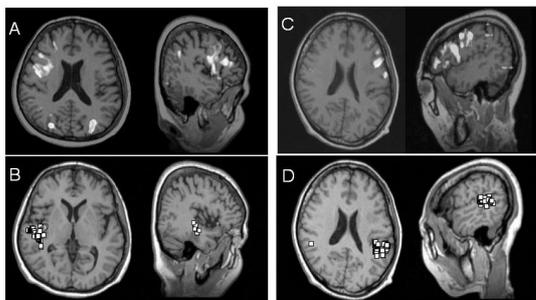
フォールを用い、電気刺激時に覚醒させる。慢性硬膜下電極留置後の患者は病室で電気刺激を行う。電気刺激による皮質機能マッピングは50Hzのバイポーラ電気刺激により自発語、物品名称、語理解、語想起の抑制の状態を記録した。手術中に切除がニューロナビゲーション上、弓状束、視放線、皮質脊髄路に及んだ際にも同様の刺激を用いて言語機能の変化、運動誘発筋電図を記録した。病室での ECoG 計測は課題は 1, 抽象語、具象語かをクラス分け、2, 物品名称、3, 文法の正誤、4, 顔の認識、5, 単語に関連した動詞の想起を行った。6/2 に用いた物品の有無の記憶課題、の計 6 種類施行した。サンプリング周波数 1kHz で海馬を含む脳全体の ECoG を同時に計測し、100 回(約 10 分)ほどの加算平均を行った。ECoG 生データは時間-周波数解析(Wavelet 解析)を行い、脳皮質領域毎の経時的变化を解析をした。

#### 4. 研究成果

本検査結果は Wada テストで優位半球を確認した脳疾患患者 91 例において比較検討した。

fMRI では文字読み課題では成功率は 77% (71 例) と低く、語想起課題では 90.1% (82 例) と優れていた。特に語想起課題では優位側の上・中前頭回に強い活動を認めた(図 1A, C)。一方、具象語/抽象語クラス分け課題による MEG では上側頭回近傍部と紡錘回に認知反応ダイポールの集積を認めた(図 1B, D) 8。優位半球の同定にはこの 2 カ所に集中したダイポール数の左右差を比較した。ダイポール数が 80% 以下の違いがあるときは優位側を決定し、80-100% のときは決定不能(ambiguous)とした。その結果左優位; 64 例、右側; 8 例、ambiguous; 3 例であった。良好な認知 MEG 反応が得られず同定不可能であった症例は 16 例あり、MEG による優位半球の同定成功率は 82.4% であった 9。しかし、fMRI と MEG を併用することで優位半球の同定の成功率は 95% 以上 (87 例) となり、Wada テストと比較しても十分に臨床応用が可能と考えられた。

図 1

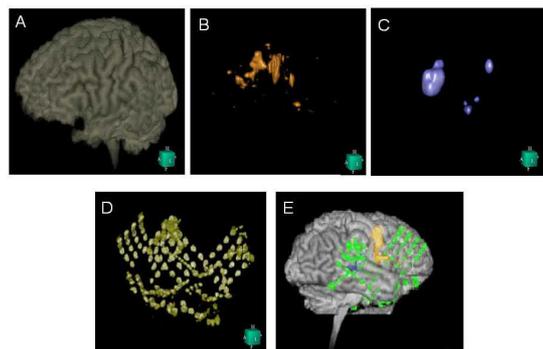


優位半球を同定した 91 例において難治性てんかん手術前患者の 6 症例では、てんか

ん焦点の同定のために慢性硬膜下電極を留置した。その後に自動座標登録プログラム 10 を用いて、fMRI、MEG、3DMRI による脳表面画像、留置電極位置データ(CT)を合成表示した(図 2)。皮質電気刺激は 3-10mA で硬膜下電極を用いてバイポーラ刺激とした。語想起課題 fMRI で活動を認めた下前頭回を刺激すると、6 例中 5 例で speech arrest を誘発した。1 例では speech arrest に加え、口角周囲に focal seizure を認めたため判定不能とした。一方、中前頭回では他部位よりも広い fMRI 活動を認めていたが、同部の皮質刺激では 6 例中 1 例のみに speech arrest を誘発した。他 5 例では言語関連機能の障害を全く認めなかった。MEG で優位半球の上側頭回、縁上回近傍部の認知反応ダイポール集積部位を刺激することで、4 例中 3 例で文字読み、または語理解の障害を認めた。一方、認知反応ダイポールが集積していた紡錘回後外測部を刺激することで、4 例全例で純粹失読を呈した。

図 2 A; 脳表面画像, B: 言語関連 fMRI, C, 言語関連 MEG, D; 留置電極位置(CT), E: 融合データ。

図 2



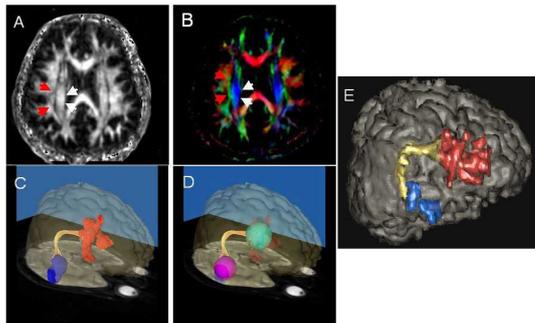
言語関連 tractography(弓状束)の描出と電気生理学的検証

言語関連線維である弓状束は Fiber tracking を開始するための解剖学的 Landmark がない。また、異方向性(Fractional anisotropy; FA)マップ、カラーマップ(color vector map)上でも隣接する皮質脊髄路、上縦束などとの鑑別、分離が困難である(図.3)。古典的に弓状束は前頭葉の運動性言語野と、側頭葉の感覚性言語野を結んでいると考えられているため、我々は上述した方法により fMRI と MEG を用いて、患者毎に運動性・感覚性言語機能を局在した。このように皮質言語機能を画像化することで、弓状線維の描出に必要な前頭葉と側頭葉内に seed を設定するようにしている (Fig.3C, D)。この結果をニューロナビゲーション装置に表示することで、言語機能関連皮質-白質領域を画像化した結果と覚醒下手術における言語機能マッピング結果と厳密な比較検討を行うことができた

(Fig.3E)。これらの機能画像をもとに覚醒下手術時間の短縮、患者の負担軽減に結びつけることが可能になるものと期待できる。

図3 A: FA 画像、B テンソルカラーマップ、C: fMRI と MEG と弓状束 tractography, D:fMRI,MEG をもとに前頭葉,側頭葉言語野に tractography 追跡開始点の設定、E: 言語関連機能を統合したニューロナビゲーション上の三次元再構成画像。

図3



皮質脊髄路 tractography の描出と電気生理学的検証。

白質電気刺激により運動関連筋電図 (MEP) が誘発された症例は 40 症例中 17 例あり、43%で皮質脊髄路(CST)の白質マッピングを行うことができた。皮質刺激 MEP の平均刺激強度は 15.6mA であったのに対し、白質刺激 MEP が出現した症例の平均刺激強度は 9.4mA であった。皮質と白質刺激閾値には Student t-test により明らかな有意差があった( $p < 0.01$ )。これより皮質より白質 CST が電気刺激に対する閾値が低いと考えられた。

白質刺激部位と CST-tractography との平均距離は 8.4mm であった。切除にともなう白質刺激部位が 10mm 以内に近づいた時には、白質電気刺激による機能マッピングが可能になるものと考えられる。一方、白質電気刺激による MEP が誘発されなかった症例では、刺激部位と CST-tractography との距離が 26.8mm と離れていた。白質電気刺激により MEP を誘発する重要な因子としては、刺激部位と CST までの距離が重要であると考えられる。

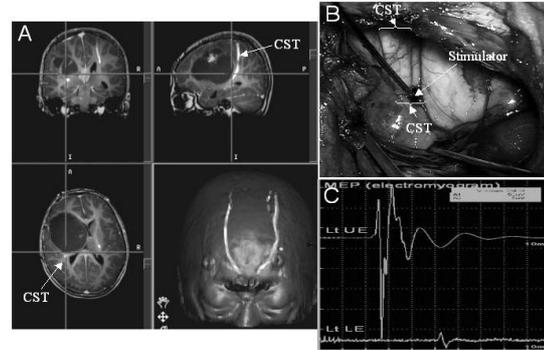
図4 は再発腫瘍の嚢胞腔内出血のため片麻痺で発症した症例である。この症例では嚢胞腔が CST を直接圧迫していたため、白質刺激で CST-tractography の直上を刺激することが可能であった。本症例の刺激部位と CST-tractography との距離は 2mm 以内であり、白質刺激 MEP 閾値は 1.8mA であった。また、嚢胞壁の溝に沿った CST は全体が 2mA 以下の刺激で MEP が誘発された。刺激位置が CST-tractography から外れると、同一刺激強度では MEP は誘発されなくなった本症例では皮質 MEP の刺激閾値 16mA であ

り、白質刺激閾値はその 1/5 以下であった。

これらの検討より CST-tractography は極めて信頼性が高く CST を反映していることが証明された。また、皮質に比して白質の電気刺激閾値が低いことも明らかになった。

図4 A: ニューロナビゲーション上で腫瘍縁に CST が接している。B: 腫瘍摘出腔より白質電気刺激。C: 白質刺激により上肢・下肢に筋電図が誘発された。

図4



## 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 14 件)

1, Ossadtchi A, Greenblatt RE, Towle VL, Kamada K, Pfieger ME Inferring spatiotemporal network patterns from intracranial EEG data. J. Clin Neurophysiol (in press), (査読有り)。

2, Kin T, Oyama T, Kamada K, Saito N. Prediction of surgical view of neurovascular decompression by using interactive computer graphics. Neurosurgery (in press), (査読有り)。

3, Ota T, Kamada K, et al. Visualization of calculation centres by functional MRI for Neurosurgery. Br J Neurosurg. (in press), (査読有り)。

4, Sawamura Y, Kamada K, Aoyama H, Shirato H. Optic pathway / Hypothalamic Astrocytomas in Children. Neuro Oncol. 2008, 725-733. (査読有り)。

4, Egawa K, Asahina N, Shiraiishi H, Kamada K, Takeuchi F, Nakane S, Sudo A, Kohsaka S, Saitoh S Aberrant somatosensory-evoked responses imply GABAergic dysfunction in Angelman syndrome. NeuroImage. 152 2008, 593-599. (査読有り)。

5, Maruyama K, Koga T, Kamada K, Ota T, et al. Arcuate fasciculus tractography integrated into Gamma Knife surgery. J Neurosurg (in press), (査読有り)。

6, Sakurai K, Tanaka N, Kamada K, Takeuchi F, et. al.

Magnetoencephalographic studies of focal epileptic activity in three patients with epilepsy suggestive of Lennox-Gastaut syndrome. *Epileptic Disord* 9 2008, 158-163. (査読有り)。

7, Kamada K, Todo T, Ota T, Ino K, Masutani Y, Takeuchi F, Aoki S, et. al The MEP threshold evaluated by tractography and electrical stimulation. *J Neurosurg* (in press). (査読有り)。

8, 鎌田恭輔. Three-dimensional corticospinal tractography と脳腫瘍手術. *神経内科* (in press). (査読無し)。

9, 鎌田恭輔, 太田貴裕, 斉藤延人. 言語優位半球同定において NIRS は fMRI をこえられるか? *臨床脳波* (in press). (査読無し)。

10, 鎌田恭輔. 脳梗塞の病型と治療. *Current insights in Neurological Science* 16, 2008, 5. (査読無し)。

11, 鎌田恭輔. fMRI と MEG の融合による脳機能画像法. *Clinical Neuroscience*. 26, 2008, 1034-1036. (査読無し)。

12, 鎌田恭輔, 青木茂樹, 斉藤延人. 脳実質内腫瘍における navigation 手術の実際と最近の進歩. *画像診断*. 17, 2008, 423-429. (査読無し)。

13, 鎌田恭輔, 太田貴裕, 川合謙介, 藤堂具紀, 川原信隆, 森田明夫, 斉藤延人. 機能 MRI/MEG を用いた術前言語機能局在診断. *脳神経外科ジャーナル* 8. 2008, 4-12. (査読有り)。

14, 鎌田恭輔, 川合謙介, 太田貴裕, 斉藤延人. てんかん治療研究振興財団研究年報. 2007, 83-88. (査読無し)。

[学会発表] (計 24 件)

1, 鎌田恭輔, 他. Electrocorticogram による てんかん焦点活動の焦点活動の空間・時間的变化と周波数解析. 第 31 回 てんかん外科学会 (シンポジウム) 2008/Jan/28, 浜松.

2, 鎌田恭輔, 他. Functional neuronavigation と覚醒下手術融合による言語領腫瘍の治療戦略. 第 31 回 CI 学会 (シンポジウム) 2008/Feb/22 東京.

3, 鎌田恭輔, 他. 後頭下手術における開頭の工夫と 3 次元再構成画像を用いた手術計画の立案. 第一回日本整容脳神経外科研究会 2008/Feb/22. 東京

4, 鎌田恭輔, 他. Visualization of cranial nerves and surrounding structures with a 3T-MR scanner for skull base surgery. 第 47 回生体医工学大会 (シンポジウム) 2005/May/10, 神戸.

5, 鎌田恭輔, 他. 脳機能画像と皮質電位計測による言語脳機能ネットワークの画像化.

第 10 回日本ヒト脳機能マッピング大会 (シンポジウム), 2008/Jun/6, 山形.

6, 鎌田恭輔, 他. MEP monitoring for surgical treatment of complex aneurysms. JKFC 2008, 2008/Jun/7, Daegu, Korea.

7, 鎌田恭輔, 他. Spatial and temporal dynamics of language-related brain functions by semantic electrocorticogram (ECoG). *Neuroscience 2008 (Symposium)* 2008/July/09, 東京.

8, 鎌田恭輔, 他. 脳機能画像と慢性硬膜下電極による皮質電気刺激、皮質電位計測結果の比較検討. 文部科学省 特定領域研究: 統合脳 班会議, 2008/Aug/09, 東京.

9, 鎌田恭輔, 他. Awake surgery の言語課題. *Awake surgery guideline* 委員会, 2008/Aug/23, 東京.

10, 鎌田恭輔, 他. 脳皮質電位によるヒト高次脳機能ネットワークの解明. 第 67 回日本脳神経外科学会総会, 2008/Oct/02, 盛岡.

11, 鎌田恭輔, 他. 脳機能画像と慢性硬膜下電極による皮質電気刺激、皮質電位計測結果の比較検討. 文部科学省 特定領域研究: 統合脳 班会議, 2008/Dec/14.

12, 鎌田恭輔 (招待講演) 脳皮質電位と機能画像融合による神経ネットワーク. 福岡臨床と脳波懇話会. 2008/Jan/14, 博多.

13, 鎌田恭輔 (招待講演) てんかんにおける脳機能検査. 第 31 回日本てんかん外科学会/第 47 回定位・機能神経外科学会, 2008/Jan/28, 浜松

14, 鎌田恭輔 (招待講演) Combined utilization of DTI based tractography-integrated neuronavigation and direct fiber stimulation. 自治医科大, 2008/Feb/14, 宇都宮.

15, 鎌田恭輔 (招待講演) 脳皮質電位を用いたてんかん焦点、言語関連脳機能ネットワークの画像化. 第 13 回 てんかん・けいれんの治療研究会. 2008/Feb/15, 宇都宮.

16, 鎌田恭輔 (招待講演) Combined utilization of functional brain imaging-integrated neuronavigation and multi-electrophysiological monitoring for Neurosurgery. *Clinical workshop of Head Clinic. Kopfklinikum, Erlangen-Nuernberg University.* 2008/March/26, Erlangen, (独)

17, 鎌田恭輔 (招待講演). Visualization of time-frequency changes of epileptogenic and language-related areas by electrocorticogram and magnetoencephalography. *Präoperative Epilepsiediagnostik und Operative Epilepsitherapie.* 2008/March/31. Marburg, (独)

18, 鎌田恭輔 (招待講演). 脳機能画像と術中モニタリング融合による腫瘍性病変への機能的アプローチ. 第41回群馬脳腫瘍研究会. 2008/July/10, 前橋.

19, 鎌田恭輔 (招待講演) 頭蓋内病変に対するマルチモダリティ画像融合による手術戦略. 第32回佐賀脳神経外科懇話会, 2008/July/17, 佐賀.

20, 鎌田恭輔 (招待講演) 日本のtractography. てんかん学会, 2008/Oct/18, 東京.

21, 鎌田恭輔 (招待講演). Combination of MEG and fMRI for preoperative language mapping; the complementary techniques. BIOMAG2008. 2008/Aug/26, 札幌.

22, 鎌田恭輔 (招待講演). てんかん手術における脳機能マッピングと電気生理モニタリングの実際. 第一回富士富士宮エPILEプシーフォーラム. 2008/Oct/28. 富士.

23, 鎌田恭輔 (招待講演). マルチモダリティ画像を用いた頭蓋内疾患治療戦略の立案. 第10回広島機能的脳神経外科研究会, 2008/Nov/18, 広島.

24, 鎌田恭輔 (招待講演). Spatial and temporal dynamics of language-related brain functions by semantic MEG, fMRI and electrocorticogram. AASSFN / CSSFN / Brain 2009 Conjoint Meeting. 2009/Jan/9, Hong Kong, China.

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

今後の課題としては、非侵襲的脳機能画像法と電気刺激に加え、留置した硬膜下電極上の電位変化についての解析を行う。この解析により前頭葉、側頭葉の高次脳機能の周波数、潜時の違いなどが明らかになるものと期待できる。さらに内側側頭葉に留置した電極より記憶関連脳機能の検出ができる可能性がある。

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

鎌田恭輔 (KAMADA KYOUSUKE)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80372374

### (2)研究分担者

1, 増谷佳孝 (MASUTANI YOSHITAKA)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20345193

2, 竹内文也 (TANEUCHI FUMIYA)

北海道大学・医学部保健学科・准教授

研究者番号：30281835

(3)連携研究者

なし