

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22801

研究課題名（和文）右前頭葉機能の賦活・抑制に関わる新規神経機能ネットワークの解明

研究課題名（英文）Neural network for activation and inhibition of right frontal lobe function

研究代表者

中嶋 理帆（Nakajima, Riho）

金沢大学・保健学系・助教

研究者番号：60614865

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、右前頭葉機能の賦活・抑制に関わる神経機能ネットワークの解明である。本研究では覚醒下手術、画像統計解析、および白質解剖という手法を用いて、脳の抑制に関わる機能と領域を明らかにした。本研究で解明した機能は、感情理解の抑制に関わる前頭前野内側と下前頭回眼窩部、注意の制御に関わる帯状回Zone II、運動の制御に関わる前頭斜走路後方成分である。感情理解は抑制に関わる領域の損傷により、相対する感情が顕著になった。注意と運動機能については抑制に関わる領域が障害されると、注意障害と一過性の麻痺が生じた。本研究成果はリハビリテーションの治療プログラムに応用できる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の脳機能研究は、機能が賦活する領域を責任領域としてとらえてきた。本研究プロジェクトでは脳機能の賦活・抑制に関わる神経ネットワークを解明することを目的に、特に機能の抑制に関わる脳領域とその損傷により生じる症状に着目して研究を遂行した。本研究結果は従来の脳機能研究の概念にとって新しい考え方であり、学術的意義は高いと考える。また、機能の抑制に関わる領域を解明するために用いた手法は、他の様々な研究に応用可能である。さらに、本研究成果に基づいた新しいリハビリテーション治療概念を提唱できる可能性があり、社会的に意義ある研究成果であると考えている。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to reveal the neural networks involved in activation and inhibition of right frontal lobe functions. In this study, we used the techniques of awake surgery, statistical analysis of images, and fiber dissection to clarify the functions and regions of the brain involved in inhibition. We found following results: the medial prefrontal cortex and the orbitofrontal region of the inferior frontal gyrus were involved in the inhibition of emotional understanding, Zone II of the cingulate gyrus related to control of attention, and the posterior component of the frontal aslant tract was involved in the control of movement. Emotional recognition was markedly different due to damage to areas involved in inhibition. For attention and motor functions, damage to the inhibitory regions caused attention deficits and transient paralysis, respectively. The results of current study may be applicable to rehabilitation programs.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：右前頭葉 賦活 抑制 ネットワーク 覚醒下手術 画像統計解析 脳腫瘍

1. 研究開始当初の背景

右前頭葉は、ヒトが社会生活を円滑に営む上で必要不可欠である感情理解、社会的認知、視空間認知、作業記憶などの機能を司っている。これらを制御する脳には、脳機能の賦活と抑制に働く神経機構が存在し、両者がバランス良く働くことにより、高次の精巧な運動や認知的活動（高次脳機能）が可能となる。近年、脳機能イメージング技術が目覚ましく進歩し、脳の構造的・機能的情報を可視化できるようになった。しかし高次脳機能の局在については、課題遂行時に賦活する領域に多くの関心が向けられ、本来は当然存在するであろう、抑制性に働く領域はほとんど注目されてこなかった。これは、従来の脳機能イメージング技術および解析手法は、抑制性に働く領域を発見するのに長けていなかったという理由が大きい。

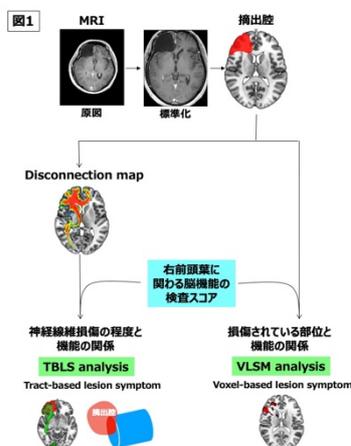
このような背景の中、申請者は右前頭葉機能に着目し、約 250 例の脳腫瘍患者の術前から慢性期までの経時的な高次脳機能検査、および 150 例の覚醒下手術で得られた所見から、右前頭葉機能局在の解明を試み、新知見を報告し続けてきた。その結果、運動には賦活と抑制に働く領域が存在すること (Nakajima, *Neurol Med Chir* 2015)、そして高次脳機能にも抑制性に働く領域や神経線維が存在する可能性を見いだした。覚醒下手術とは、脳内病変の手術中に患者を覚醒させ、運動・言語機能や高次脳機能の局在を同定し、神経機能をモニタリングする技術である。覚醒下手術は、直接局所の電気刺激により、ヒトの脳機能局在を調べ、温存できる唯一の方法である。従って、覚醒下手術の所見から得られる機能局在に関する情報と誘発される反応は、脳機能の賦活と抑制に関わる機能局在の直接的証拠となる。

2. 研究の目的

本研究プロジェクトの目的は、右前頭葉機能の賦活と抑制に関わる脳領域を明らかにすることである。

3. 研究の方法

本研究で解析対象とした機能は、種々の右前頭葉機能のうち、運動、注意、感情理解とした。本研究プロジェクトでは下記の手法を用いた。これらの研究手法の特徴は、従来の機能的 MRI (fMRI) などによる手法では十分解明できなかった“抑制性に働く部位”を明らかにできる点である。特に覚醒下手術所見は、脳機能の抑制に働く部位を直接的に知ることができる、唯一の手法である。



1) 画像統計解析 (図 1)

① Voxel-based lesion symptom 解析：MR 画像と脳機能データを用いて、脳機能の低下と関連する脳領域を統計学的に描出する手法である。

② Tract based lesion symptom 解析：神経線維と抽出腔のデータを用いて、神経線維の損傷の程度と脳機能の関係、つまり、特定の脳機能に関連する神経線維を明らかにする手法である。

2) 覚醒下手術におけるマッピング所見

覚醒下手術では脳を電気刺激しながら、脳機能の課題を行う。電気刺激時に実施した課題に対する異常反応が生じた場合、刺激部位に脳機能が存在することの直接的な証拠となる。なお、電気刺激は脳の異常反応を誘発または抑制する働きがあり、どちらの効果が生じるかは対象とする機能により異なる。

3) 白質解剖

解剖学者による精巧な白質解剖により、同定した神経線維の存在を屍体脳の白質解剖にて確認する。なお、我々は同一症例を用いた白質解剖と画像解析により画像解析で得られたデータの確かさを確認している。

4. 研究成果

1) 運動の抑制 (コントロール) に関わる領域

従来、前頭斜走路が運動抑制に関わることが知られていた。本研究では右大脳半球グリオーマ 34

図2 前頭斜走路の3つのコンポーネント

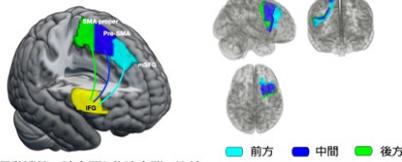


表. 運動機能の障害群と非障害群の比較

前頭斜走路の成分	単変量解析		ステップワイス法による重回帰分析	
	術後1週	術後3カ月	術後1週	術後3カ月
前方	0.30	0.48	NA	NA
中間	0.020*	0.68	NA	NA
後方	0.013*	0.14	0.028*	NA

単変量解析にはWilcoxon検定を用いた。太字はBonferroniの補正後も有意であった項目である。NA, ステップワイス法で抽出されなかった項目。

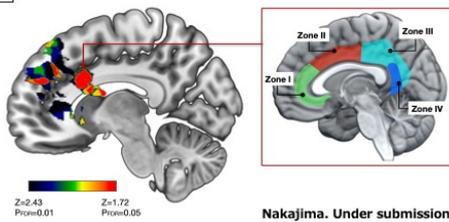
Nakajima. Brain and Cognition 2021

症例を対象に解剖学的構造から前頭斜走路を3つのコンポーネントに分けて、各々に関連する脳機能を調べた。前方成分は前頭前野内側と下前頭回、中間成分は pre-SMA と下前頭回、後方成分は SMA proper と下前頭回を連絡する。単変量解析と多変量解析の結果、前頭斜走路の後方成分が運動制御に関わることを見いだした (Nakajima, Brain and Cognition 2021)。皮質では、従来の報告と一致して補足運動野が運動制御に関わっていた。運動制御の障害は、一過性の麻痺として現れるが、麻痺は一過性であり、回復した (図 2)。

2) 注意の制御 (コントロール) に関わる領域

注意の制御に関わる脳領域としては帯状回を含む前頭葉内側が知られている。本研究では、右大脳半球グリオーマ 50 症例を対象に、トップダウンの注意に関わる脳領域を調べた。その結果、右帯状回の Zone II が抽出されている場合にトップダウンの注意が障害される確率が有意に高いことが明らかになった (図 3) (Nakajima, Under submission)。

図3 注意の制御に関わる脳領域



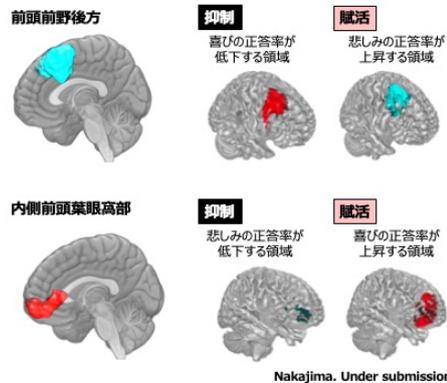
Nakajima. Under submission

脳腫瘍摘出術による局所損傷は、注意機能という広範なネットワークの中の局所が存在しないときにどのような影響がその機能全体に及ぶかを知ることができる。本研究より、注意のネットワークの中でも帯状回 Zone II はトップダウンの注意、特に注意のコントロールに関与することを明らかにした (Nakajima, Under submission)。

3) 感情理解の賦活と抑制に関わる領域

右大脳半球グリオーマ 44 症例を対象に、感情理解において、ヒトの基本的感情のうち喜びと悲しみに着目して関連領域を調べた結果、損傷されると正答率が低くなる領域 (賦活) と、損傷されると正答率が低くなる領域 (抑制) に関わる領域があることを見いだした (図 4)。

図4 感情理解の抑制と賦活に関わる脳領域



Nakajima. Under submission

本研究では、前頭前野後方の摘出により喜びの正答率が低下する一方、悲しみの正答率は有意に上昇した。また、内側前頭葉眼窩部の摘出により悲しみの正答率が低下する一方、喜びの正答率が有意に上昇した。術後慢性期までに喜びの障害は回復したが、悲しみの障害は回復しなかった。本研究より、これらの領域はヒトの基本的感情である喜びと悲しみのバランスを保つ上で中心的役割を果たしている可能性が示唆された (Nakajima, under submission)。

まとめ

右前頭葉機能の内、運動の抑制、注意抑制、感情理解の賦活と抑制に関わる脳領域を明らかにした。研究期間内では種々の右前頭葉機能のうち、3つの機能の解析に留まったが、現在も右前頭葉機能の賦活と抑制に関わる脳機能についての研究が進行しており、今後も解明を続けていきたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nakajima R, Kinoshita M, Shinohara H, Nakada M	4. 巻 E-pub ahead of print
2. 論文標題 The superior longitudinal fascicle: reconsidering the fronto-parietal neural network based on anatomy and function	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Imaging Behav	6. 最初と最後の頁 ahead of print
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11682-019-00187-4	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 Nakajima R, Kinoshita M, Okita H, Yahata T, Nakada M	4. 巻 144
2. 論文標題 Awake surgery for glioblastoma can preserve independence level, but is dependent on age and the preoperative condition	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neuro-oncol	6. 最初と最後の頁 155-163
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11060-019-03216-w	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 中嶋理帆, 中田光俊	4. 巻 43
2. 論文標題 右前頭葉の高次脳機能ネットワーク	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Wellness and Health Care	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 中田光俊, 中嶋理帆, 玉井翔, 田中慎吾, 木下雅史	4. 巻 28
2. 論文標題 脳機能温存に留意したグリオーマ治療	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 脳神経外科ジャーナル	6. 最初と最後の頁 686-698
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 中嶋理帆, 中田光俊	4. 巻 30
2. 論文標題 高次脳機能に関する実践的知識: 視空間認知障害のみかた	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 脳神経外科速報	6. 最初と最後の頁 98-105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Shinohara H, Liu X, Nakajima R, Kinoshita M, Ozaki N, Hori O, Nakada M	4. 巻 30
2. 論文標題 Pyramid-shape crossings and inter-crossing 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 Cereb 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 Nakada M, Nakajima R, Okita H, Nakade Y, Yuno T, Tanaka S, Kinoshita M	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 J Neurooncol	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 Nakajima R, Kinoshita M, Okita H, Liu Z, Nakada M	4. 巻 15
2. 論文標題 Preserving right pre-motor and posterior prefrontal cortices contribute to maintain overall basic emotion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Hum Neurosci	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 Nakajima R, Kinoshita M, Okita H, Shinohara H, Nakada M	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
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18件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 木下雅史, 中嶋理帆, Liu Xiaoliang, 中田光俊
2. 発表標題 覚醒下脳機能マッピング領域から得られる機能解剖学的脳アトラスの作成
3. 学会等名 第28回脳神経外科手術と機器学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Riho Nakajima, Masashi Kinoshita, Hirokazu Okita, Mitsutoshi Nakada
2. 発表標題 Characteristics of emotional disorder following brain tumor surgery depending on the resected area
3. 学会等名 OHBM2019 (国際学会)
4. 発表年 2019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 グリオーマ手術後に生じる感情の表出障害の特徴と摘出領域
3. 学会等名 第43回日本神経心理学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中嶋理帆, 木下雅史, 沖田浩一, 八幡徹太郎, 中田光俊
2. 発表標題 覚醒下手術による脳機能温存はグリオーマ患者の術後Quality of lifeの維持に寄与する
3. 学会等名 第53回日本作業療法学会
4. 発表年 2019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 右前頭葉グリオーマに対する手術において帯状回の機能温存は必要か? - 術後の回復過程からの検討 -
3. 学会等名 第24回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2019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 膠芽腫の術後脳機能温存に着眼した覚醒下手術の有用性評価と適応基準の策定
3. 学会等名 第24回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Riho Nakajima, Masashi Kinoshita, Mitsutoshi Nakada
2. 発表標題 Reorganization pattern of the primary motor cortex in gliomas
3. 学会等名 The 16th meeting of the Asian society for Neuro-Oncology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉敷賢志, 木下雅史, 中嶋理帆, 沖田浩一, 田中慎吾, 中田光俊
2. 発表標題 覚醒下手術による左側頭葉神経膠腫への挑戦: 言語機能と切除限界
3. 学会等名 第78回日本脳神経外科学会学術総会
4. 発表年 2019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 グリオーマに対する覚醒下マッピングにより脳ネットワーク機能シフトの解明
3. 学会等名 第78回日本脳神経外科学会学術総会
4. 発表年 2019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 脳腫瘍摘出手術後に生じる感情の表出障害の特徴と摘出領域
3. 学会等名 第17回東海北陸作業療法学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Riho Nakajima, Masashi Kinoshita, Hirokazu Okita, Mitsutoshi Nakada
2. 発表標題 Preserving functions of language, motor, and working memory by awake mapping contributes to maintain quality of life in gliomas
3. 学会等名 24rd Annual Scientific Meeting and Education Day of the Society for Neuro-Oncology (国際学会)
4. 発表年 2019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 グリオーマ患者の術後Quality of lifeの維持に寄与する脳機能から考察する覚醒下手術
3. 学会等名 第37回日本脳腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019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 帯状回グリオーマ摘出に伴う高次脳機能の障害および術後回復の特徴
3. 学会等名 第43回日本脳神経CI学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中嶋理帆, 木下雅史, 篠原治道, 中田光俊
2. 発表標題 前頭葉グリオーマにおける陰性運動ネットワークの術中モニタリングの意義
3. 学会等名 第25回脳腫瘍の外科学会
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 覚醒下手術における基本的感情を推測する機能のモニタリングとその意義
3. 学会等名 第44回日本神経心理学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Riho Nakajima, Masashi Kinoshita, Hirokazu Okita, Mitsutoshi Nakada
2. 発表標題 Functional outcome following non-dominant hemispheric glioma surgery from the aspect of independence level, cognitive function and return to social lives
3. 学会等名 25rd Annual Scientific Meeting and Education Day of the Society for Neuro-Oncology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Riho Nakajima, Masashi Kinoshita, Hirokazu Okita, Mitsutoshi Nakada
2. 発表標題 Cingulate cortex Zone II plays critical role in attentional system
3. 学会等名 OHBM2020 (国際学会)
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 生活自立度, 認知機能, 社会復帰の観点からみた右大脳半球グリオーマ手術後の機能的予後
3. 学会等名 第38回日本脳腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2020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	中田 光俊 (Nakada Mitsutoshi) (20334774)	金沢大学・医学系・教授 (13301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	木下 雅史 (Kinoshita Masashi) (50525045)	金沢大学・医学系・講師 (13301)	
研究分担者	篠原 治道 (Shinohara Harumichi) (20135007)	金沢大学・医学系・客員教授 (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