

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591022

研究課題名（和文） 正常および脳病態下のヒト言語・運動機能の脳内回路動態の解明

研究課題名（英文） Dynamics of human language and motor networks under normal and pathological conditions

研究代表者

松本 理器（MATSUMOTO RIKI）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：00378754

研究成果の概要（和文）：

近年の脳機能マッピング手法の発達で皮質機能地図は解明されつつあるが、脳機能システムを担う皮質領域間ネットワークの詳細は明らかでない。我々は、脳機能イメージング（トラクトグラフィ）と侵襲的電気生理学的手法（皮質-皮質間誘発電位）を組み合わせることで、言語・行為遂行にかかわる脳内ネットワークを同定し、読字に関わる脳内回路の機能動態および脳病態によるネットワークレベルでの言語機能の変容を明らかにした。個々の患者への臨床脳機能マッピングとしての応用とともに標準脳ライブラリを作成しシステム脳科学に知見を還元した。

研究成果の概要（英文）：

Despite advancement of functional cortical mapping in the last decade, little is known about cortico-cortical networks involved in higher cognitive functions in humans. By combining diffusion tractography and invasive electrical tract tracing method of cortico-cortical evoked potentials (CCEPs), we delineated cortico-cortical networks related with language and praxis functions. We also clarified dynamics of the network involved in reading and possible reorganization of the language network in conjunction with pathology. We constructed the standardized parieto-frontal CCEP connectivity map in attempt to feedback our findings into the system neuroscience.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| 2008 年度 | 1,600,000 | 480,000 | 2,080,000 |
| 2009 年度 | 1,200,000 | 360,000 | 1,560,000 |
| 2010 年度 | 700,000 | 210,000 | 910,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,500,000 | 1,050,000 | 4,550,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：神経内科学・臨床神経学

キーワード：高次脳機能連関、言語、行為、皮質間ネットワーク、機能動態

1. 研究開始当初の背景

ヒトの高次脳機能は、運動・各種感覚・言語系などそれぞれ各領域に機能分化している一方、各領域内で関連の複数の大脳皮質が階層的あるいは並立的に機能し、一つのシステムとして働いている。ヒトの正常の皮質機能

地図は、皮質電気刺激や様々な非侵襲的手法を用いてかなり詳細に分かってきた。しかしながら、ネットワークを形成する皮質領域間の解剖・機能的領域間連関については、サルで用いられる侵襲的なトレーサーの手法は使用できず、未だ十分には解明されていない。

近年の MRI 拡散強調画像の進歩から、白質線維追跡法（トラクトグラフィ）を用いて脳内回路図（機能領野間の解剖的連関）を描くことが可能となってきた。しかしこの脳内回路図はあくまで青写真にすぎず、この回路が実際に特定の脳機能を担っているか、すなわち特定の脳機能に関連した脳内回路の動態については依然解明されていない。我々はこれまで、難治性部分てんかんや脳腫瘍患者の術前評価の一環として、脳機能マッピングを行ってきた。脳機能ネットワークのマッピングの手法として、皮質-皮質間誘発電位 (cortico-cortical evoked potential: CCEP) の検査法を考案し、臨床応用を試みてきた。頭蓋内電極留置による侵襲的術前評価に限られるが、皮質機能野に硬膜下電極から単発電気刺激を与えて、皮質-皮質間伝播と判断される短潜時の誘発電位を隣接・遠隔皮質から記録する手法で、個々の患者脳で脳領域間の機能的結合を調べることが可能となった (Matsumoto et al. Brain 2004, 2007)。脳機能イメージングと電気生理学的手法を組み合わせ、個々の患者において機能・構造の両面からの領域間連関の検索を行う環境が整備されたといえる。

2. 研究の目的

本研究では、高次脳機能のうち、言語・運動機能の脳内回路動態に焦点を絞り、正常ネットワークおよびてんかん・脳腫瘍などの脳病態において、ネットワーク変容による機能可塑性を、脳機能イメージングと電気生理学的手法を組み合わせ、解剖・機能の両面から明らかにする。

3. 研究の方法

対象は、てんかん焦点摘出術ないし脳内病変を有して脳機能温存のために脳表に硬膜下電極を留置して侵襲的術前評価を施行した患者。同意を得て、以下の検討をおこなった (本学医の倫理委員会承認)。

(1) 言語・行為遂行にかかわる皮質機能地図およびネットワークの同定
高頻度皮質電気刺激の手法を用いて、言語および高次運動機能である行為にかかわる皮質領域を同定した。次に、これらの機能にかかわるネットワークを、白質線維追跡法および CCEP の手法を用いて同定を試みた。言語に関しては、特に側頭葉底部・前部言語野の解剖・機能的同定およびネットワークについて検討した。個々の患者脳でのマッピングで得られた知見のシステム脳科学への還元を目的に、標準脳でのライブラリ作成を試みた。

(2) 脳内言語回路の機能動態の検討
個々の患者で同定された言語機能の脳内回路の動態、すなわち特定の脳機能に関連した脳内回路の動的な結合性の変容を、脳内回路を介して記録される CCEP の振幅・分布を機能的結合性の指標として検討した。安静時を対照に読字課題遂行時の CCEP の振幅・分布の変容を検討し、読字に関わる言語ネットワークの回路動態を解析した。

4. 研究成果

(1) 行為にかかわるネットワークの同定
行為遂行には種々の感覚情報の運動出力系への変換が必要で、その障害で失行が生じると想定されている。術前評価のために前頭・頭頂葉に硬膜下電極を留置した難治部分てんかん症例で、CCEP とトラクトグラフィの手法を用いて複合的に前頭・頭頂葉間の脳内回路を同定した。外側頭頂葉から外側前頭葉へは、主として上縦束を介して皮質間結合が見られたが、内側前頭葉へは視床・基底核を介した脳内回路が存在した (国際学会発表)。CCEP の検討からは、吻尾(前後)方向には中心溝をはさんで、近位領域は近位領域同士、遠位領域は遠位領域同士で機能的結合が見られ (mirror symmetry)、その際に背腹側方向の連続性も概ね維持されていた (論文改訂中)。高頻度皮質電気刺激により道具使用の模倣が選択的に障害される領域が下頭頂小葉(縁上回)に同定され、CCEP の検討からは、高頻度皮質電気刺激にて陰性運動反応がみられる腹側運動前野と結合していた (国際学会発表)。

(2) 言語関連ネットワークの同定
古典的なウェルニッケ野(後方言語野)以外に側頭葉内に外側前方および底部前方領域に言語野を同定した。前者は、上側頭回・溝前方に位置し、機能的には音声言語理解に特異的に関係した (論文発表)。後者(側頭葉底部言語野)は、主として前部紡錘回に位置し、脳血管障害の病変研究で同定された領域より前方であり、脳内語彙処理に関与していると推定された (国内学会発表)。弓状束は古典的に言語機能にかかわるネットワークと見なされてきたが、半球間の言語機能分化との関連は明らかでなかった。和田テスト (intracarotid amobarbital test) で言語優位半球が同定された部分てんかん・腫瘍症例において、前方・後方言語野を結合する弓状束の側方性を検討した。トラクトグラフィの検討では、前頭・側頭葉間の弓状束は言語優位半球でより強固で、ネットワークとしての半球間の機能分化が示唆された。病変によ

るネットワーク自体の側方性の変容もみられた(論文発表)。

(3) 標準脳での脳機能ネットワークのライブラリ作成

皮質機能地図の標準化として、中心前回運動野(含前頭眼野)、側頭葉底部言語野および前部側頭葉言語野のライブラリを作成した(学会発表、論文発表)。またネットワークのライブラリとして、行為遂行や空間性注意にかかわる前頭葉・頭頂葉ネットワークの標準脳ライブラリを作成した(論文改訂中)。

(4) 読字にかかわる脳内回路動態の解明
読字では安静時に比べ、CCEPで反映されるネットワークの機能的結合性が読字にかかわるネットワークでは増強され、一方読字にかかわらないネットワークでは変容がみられなかった(国内学会発表)。言語課題遂行中の言語関連の脳内回路の動的変容が示唆され、本手法は「システムマッピング」として臨床脳機能マッピングへの応用が期待される。

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 22 件)

1. Kobayashi K, Matsumoto R, Kondo T, Kawamata J, Hitomi T, Inouchi M, Matsuhashi M, Takahashi R, Ikeda A. Decreased cortical excitability in Unverricht-Lundborg disease in the long-term follow-up: A consecutive SEP study. *Clin Neurophysiol*. In press.
2. Imamura H, Matsumoto R, Inouchi M, Matsuhashi M, Mikuni N, Takahashi R, Ikeda A. Ictal wideband ECoG: Direct comparison between ictal slow shifts and high frequency oscillations. *Clin Neurophysiol*. In press.
3. Mitsueda-Ono T, Ikeda A, Inouchi M, Takaya S, Matsumoto R, Hanakawa T, Sawamoto N, Mikuni N, Fukuyama H, Takahashi R. Amygdalar enlargement in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. In press.
4. Hitomi T, Ikeda A, Kondo T, Imamura H, Inouchi M, Matsumoto R, Terada K, Kanda M, Matsuhashi M, Nagamine T, Shibasaki H, Takahashi R. Increased cortical hyperexcitability and exaggerated myoclonus with aging in benign adult familial myoclonus epilepsy. *Mov Disord*. In press.
5. Wrench JM, Matsumoto R, Inoue Y, Wilson SJ. Current challenges in the practice of epilepsy surgery. *Epilepsy Behav*. In press.
6. Matsumoto R, Imamura H, Inouchi M, Nakagawa T, okoyama Y, Matsuhashi M, Mikuni N, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A. Left anterior temporal cortex actively engages in speech perception: A direct cortical stimulation study. *Neuropsychologia*. 2011 49(5):1350-1354.
7. Maki T, Matsumoto R, Kohara N, Kondo T, Son I, Mezaki T, Nishino I, Ikeda A, Takahashi R. Rippling is not always electrically silent in rippling muscle disease. *Muscle Nerve*. 2011 43(4): 601-5.
8. Naito E, Matsumoto R, Hagura N, Oouchida Y, Tomimoto H, Hanakawa T. Importance of precentral motor regions in human kinesthesia: A single case study. *Neurocase* 2011 17(2): 133-47.
9. 文室知之、中村絃子、松橋眞生、松本理器、藤田正俊、池田昭夫. 視覚残像を用いた集中力訓練の妥当性の検討-反応時間との関連-. *臨床脳波*52(12): 730-736, 2010.
10. 松本理器、池田昭夫. 正常・てんかん病態下の皮質間ネットワーク-皮質-皮質間誘発電位による検討- *臨床脳波* 52(12):756-763, 2010 (総説)
11. 松本理器、井内盛遠、池田昭夫. 最新てんかん診療動向: 新しい診断. てんかんの神経生理学-非侵襲的・侵襲的検査の最近の進歩. *医学のあゆみ*, 232(10): 1031-36, 2010 (総説).
12. Iwasaki M, Enatsu R, Matsumoto R, Novak E, Thankappen B, Piao Z, O' Connor RT, Horning K, Bingaman W, Nair D. Accentuated cortico-cortical evoked potentials in neocortical epilepsy in areas of ictal onset. *Epileptic Disorder* 2010 12(4): 292-302.
13. 文室知之、松橋眞生、三枝隆博、井内盛遠、松本理器、藤田正俊、高橋良輔、池田昭夫. 頭皮上直流電位変動の視覚提示による神経バイオフィードバック法: 健常者の運動準備電位に対する影響 *臨床神経生理学* 2010 38(4):172-180.
14. Hanakawa T, Mima T, Matsumoto R, Abe M, Inouchi M, Urayama SI, Anami K, Honda M,

- Fukuyama H. Stimulus-Response Profile during Single-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation to the Primary Motor Cortex. *Cereb Cortex* 2009 19(11): 2605-15.
15. Usui K, Ikeda A, Nagamine T, Matsubayashi J, Matsumoto R, Matsubashi M, Hiraumi H, Kawamata J, Takahashi R, Fukuyama H. Abnormal auditory cortex with giant N100m signal in patients with autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* 120(11):1923-6, 2009.
 16. 松本理器、木下真幸子、池田昭夫：新たな生理学的診断と治療（てんかんの最新情報特集）. *Pharma Medica* 2009, 26(10): 45-50（総説）.
 17. Ikeda A, Hirasawa K, Kinoshita M, Hitomi T, Matsumoto R, Mitsueda T, Taki J, Mikuni N, Hori T, Fukuyama H, Hashimoto N, Shibasaki H, Takahashi R: Negative motor seizure arising from negative motor area: is it ictal apraxia? *Epilepsia* 50(9): 2072-84, 2009.
 18. 松本理器、池田昭夫：発作時の緊急対応。ブレインナーシング 2009, 25(8):18-24（総説）
 19. 松本理器：CCEPとdiffusion tractography. *Epilepsy* 2009, 3(2):4-6（総説）
 20. Matsumoto R, Okada T, Mikuni N, Mitsueda T, Taki J, Sawamoto N, Hanakawa T, Miki Y, Hashimoto N, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A. Hemispheric asymmetry of the arcuate fasciculus. A preliminary diffusion tensor tractography study in patients with unilateral language dominance defined by Wada test. *J Neurol* 255(11): 1703-11, 2008.
 21. Matsumoto R, Sawamoto N, Urayama S, Mikuni N, Hanakawa T, Behrens T, Ikeda A, Takahashi R, Fukuyama H. In vivo tracking of cortico-cortical connections in humans: a combined study of CCEP and probabilistic diffusion tractography. *Neuroimage* 2008, 41(supple1) p146 [abstract].
 22. Enatu R, Mikuni N Usui K, Matsubayashi J, Taki J, Begum T, Matsumoto R, Ikeda A, Fukuyama H, Hashimoto N. Usefulness of MEG magnetometer for spike detection in patients with mesial temporal epileptic focus. *Neuroimage* 2008 41(4): 1206-19.
- [学会発表] (計 21 件)
- 招待講演**
1. Matsumoto R Functional and effective connectivity: In vivo exploration of brain networks by means of cortico-cortical evoked potentials. ICCN 2010 (29th international congress of clinical neurophysiology), 2010.11.1, Kobe, Japan
 2. Matsumoto R, Mikuni N, Ikeda A. Cutting edge of neurodiagnostics for epilepsy: In vivo exploration of epileptic networks by means of cortico-cortical evoked potentials. [English session] 44th Congress of the Japan Epilepsy Society, 2010.10.14, Okayama, Japan.
 3. Matsumoto R, Cortico-cortical evoked potentials functional mapping. 19th International Cleveland Clinic Epilepsy Symposia 2010.10.6, Cleveland, OH, USA (symposium).
 4. 松本理器、三國信啓、池田昭夫. シンポジウム Awake Surgeryと神経機能画像法の統合：皮質-皮質間誘発電位(CCEP)を用いた脳機能ネットワークの探索（招待講演）第8回 Awake Surgery研究会, 2010年9月30日、大阪.
 5. 松本理器、三國信啓、池田昭夫. 皮質-皮質間誘発電位による検討 第39回日本臨床神経生理学学会・学術大会 シンポジウム（神経ネットワークの評価：各種手法による）2009年11月18-20日 北九州
 6. 松本理器、池田昭夫、福山秀直、高橋良輔. 皮質皮質間誘発電位計測による ヒト脳内ネットワークの解明. Visualization of human brain network by means of cortico-cortical evoked potentials第32回日本神経科学大会(Neuro2009)、名古屋、2009年9月18日 シンポジウム：ヒト脳機能の理解と活用-その技術と倫理- Understanding and utilizing human brain function -Their technologies and ethics-
 7. Matsumoto R. Asan Educational Program for Epilepsy Surgery. Intracranial EEG evaluation. Case presentation (Adults) [invited talk] Sept.5-6, 2008, Seoul, Korea.
 8. Matsumoto R, Inouchi M, Sawamoto N,

- Ikeda A. Epileptic networks engaged in generation of generalized epileptiform discharges in patients with partial epilepsy [invited talk] In Workshop 6: The spatial and dynamic characteristic of an epileptic network. Biomag 2008, Aug 21, 2008, Sapporo, Japan.
9. Matsumoto R, Kinoshita M, Kikuchi T, Mikuni N, Fukuyama H, Takahashi T, Ikeda A. Peri-ictal alteration of cortico-cortical excitability in focal cortical dysplasia: A CCEP study. Workshop (WS1D-1-3): In Vivo Imaging of Transition from the Interictal to the Ictal State in Human and Animal Model of Epilepsy, Neuroscience 2008, Tokyo, July 9, 2008
10. Matsumoto R, Kinoshita M, Mikuni N, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A. Peri-ictal alteration of cortico-cortical excitability in focal cortical dysplasia: A CCEP study. 1st Korean and Japan Epilepsy Society Joint Symposium, June 27, 2008.
11. 松本理器, 澤本伸克, 井内盛遠, 中川朋一, 花川隆, 浦山慎一, 美馬達哉, 三國信啓, 穴見公隆, 高橋良輔, 池田昭夫, 福山秀直. 機能的 MRI 同時計測からみた頭皮上脳波の利点と限界 シンポジウム(脳波と multimodal approach)、第 11 回日本薬物脳波学会 シンポジウム 2008 年 6 月 21 日、東京.
- 一般発表
12. 松本理器, 文室知之, 池田昭夫, ネアーディリーブ, 三國信啓, ビンガマンウィリアム, 宮本享, 福山秀直, 高橋良輔, 柴崎浩, リューダースハンス. 頭頂葉・前頭葉間の皮質間ネットワーク: 皮質・皮質間誘発電位による機能的結合の標準化の試み. 第 5 2 回日本神経学会 2011 年 5 月 19 日 口演、名古屋.
13. Inouchi M, Matsumoto R, Shimotake A, Matsuhashi M, Mikuni N, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A. Dynamic modulation of functional connectivity during reading: a cortico-cortical evoked potential study. ICCN 2010, 2010. 11. 1, Kobe, Japan
14. Shimotake A, Matsumoto R, Fumuro T, Inouchi M, Matsuhashi M, Mikuni N, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A. Parieto-frontal network in praxis of human: a combined study of high frequency cortical stimulation and CCEP study. ICCN 2010, 2010. 11. 1, Kobe, Japan
15. 松本理器, 木下真幸子, 井内盛遠, 松橋眞生, 三國信啓, 福山秀直, 高橋良輔, 池田昭夫. てんかん発作の起始前後における限局性皮質異形成の皮質興奮 第 51 回日本神経学会総会、東京、2010 年 5 月 20 日
16. Matsumoto R, Kinoshita M, Kikuchi K, Inouchi M, Matsuhashi M, Mikuni N, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A. Peri-ictal alternation of cortico-cortical excitability in focal cortical dysplasia in humans. A cortico-cortical evoked potential study. 63rd American Epilepsy Society Meeting, Dec 6, 2009, Boston.
17. 松本理器, 川又純, 子安翔 近藤孝之, 北村彰浩, 小芝泰, 木下真幸子, 川崎 淳, 高橋良輔, 池田昭夫. 精神遅滞を有した常染色体優性外側側頭葉てんかん家系における新規 LGI-1 遺伝子変異. 第 4 3 回日本てんかん学会、弘前、2009 年 10 月 22 日
18. 文室知之, 松本理器, Dileep Nair, Eric LaPresto, William Bingaman, 池田昭夫, 高橋良輔, 柴崎浩, Hans O Lüders Localization of human precentral motor strip in standardized space: An electrical cortical stimulation study 第 3 2 回日本神経科学学会 2009 年 9 月 16 日 名古屋
19. 松本理器, 今村久司, 中川朋一, 松本敦仁, 横山洋平, 井内盛遠, 三國信啓, 福山秀直, 高橋良輔, 池田昭夫. 語音弁別関連領域: 高頻度皮質電気刺激による症例検討 第 5 0 回日本神経学会総会、仙台、2009 年 5 月 20 日 座長推薦ポスター.
20. Matsumoto R, Sawamoto N, Urayama S, Mikuni N, Hanakawa T, Behrens T, Ikeda A, Takahashi R, Fukuyama H. In vivo tracking of cortico-cortical connections in humans: a combined study of CCEP and probabilistic diffusion tractography. 14th annual meeting for Organization of Human Brain Mapping, Melbourne, Australia, June 18, 2008
21. 松本理器, 澤本伸克, 浦山慎一, 三國信啓, Timothy Behrens, 池田昭夫, 福山秀直, 高橋良輔. ヒトの前頭・頭頂葉間の皮質間ネットワーク: 機能・画像的解析による脳内回路の同定 第 4 9 回日本神経学会総会 2008 年 5 月 15 日、横浜

〔図書〕（計3件）

1. 松本理器、池田昭夫 図説脳神経外科シリーズ 2. 側頭葉・後頭葉. 齊藤延人編. 側頭葉・後頭葉の画像診断・検査, 2. 側頭葉・後頭葉てんかんの脳波 2010 メディカルビュー社、東京 (分担執筆)
2. Matsumoto R, Nair D: Cortico-cortical evoked potentials to define eloquent cortex. In: Lüders HO, ed. **Textbook of Epilepsy Surgery**, Informa UK Ltd, London, pp 881-888, 2008 (分担執筆)
3. Matsumoto R, Shibasaki H: Non-invasive tests to define lateralization or localization of the motor area. In: Lüders HO, ed. **Textbook of Epilepsy Surgery**, Informa UK Ltd, London, pp 1049-1059, 2008 (分担執筆)

〔その他〕

ホームページ等

http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~neurology/laboratory/lab_6.htm

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本 理器 (MATSUMOTO RIKI)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：00378754

(2) 研究分担者

池田 昭夫 (IKEDA AKIO)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：90212761

三國 信啓 (MIKUNI NOBUKUNI)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：60314217

澤本 伸克 (SAWAMOTO NOBUKATSU)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：90397547