

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19491

研究課題名(和文) てんかんにおける大域ネットワーク機能障害の病態解明とそれに基づいた治療法の開発

研究課題名(英文) Investigating the pathophysiology of impairment of large-scale brain networks in the patients with epilepsy

研究代表者

上原 平 (Uehara, Taira)

九州大学・医学研究院・助教

研究者番号：30631585

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：新皮質てんかん患者において、デフォルト・モード・ネットワーク(default mode network: DMN)などの、大域ネットワークに沿って、発作起始時に高周波振動(high-frequency oscillation: HFO)を含む速波活動が出現することを発見した。発作起始時にDMNでHFOを認める患者では、他のてんかん患者と比較し、有意な機能的結合性の低下は認めなかった。てんかんによる大域ネットワークの興奮性増大が示されたが、機能的結合性障害との関連は明確ではなかった。

研究成果の概要(英文)：We found rapid propagation of ictal fast activities including high-frequency oscillation (HFO) along well-known large-scale functional brain networks, such as default mode network (DMN), in the patients with intractable focal epilepsy. Interictal functional connectivity among DMN structures was not associated with the occurrence of ictal HFOs in DMN regions. The relation between hyperexcitability and functional connectivity of DMN in the patient with epilepsy was not clarified in this study.

研究分野：臨床神経生理学

キーワード：てんかん

1. 研究開始当初の背景

てんかん患者の多くは、発作間欠期に認知機能障害を呈し、生活の質の低下や就労能力の低下を招く。また、てんかんを合併するアルツハイマー病患者は認知機能障害の進行が速い (Vossel et al. JAMA Neurol 2013)。近年の機能的 MRI (fMRI) 研究で、様々なてんかん症候群において、認知機能に関わる大域ネットワークの機能的結合性が低下し、認知機能障害の程度と相関することが明らかになった (Stam. Nat Rev Neurosci 2014)。大域ネットワークの機能的結合性低下は認知症でも認められる所見であり、てんかんの認知機能障害に深く関与していると考えられている。特に、記憶や自己認識に関わるデフォルト・モード・ネットワーク (DMN) は、様々なてんかん症候群で共通して機能的結合性が低下する。しかし、何故てんかんで大域ネットワークの機能的結合性が低下するのか、その原因は不明である。機能的結合性の低下は、てんかん焦点から離れた脳領域でも生じており、てんかん焦点の機能障害ではこの病態は説明できない。最近、脳ネットワークをモデル化したシミュレーション研究において、大域ネットワークの機能的結合には、興奮系と抑制系のバランスが重要であることが示された (Deco et al. J Neurosci 2014)。実際に、MR スペクトロスコピー (MRS) と fMRI を用いた研究によって、健常者では、興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸 (Glu) と、抑制性神経伝達物質である - アミノ酪酸 (GABA) が、機能的結合性に関連することが明らかになった (Kapogiannis et al. NeuroImage 2013)。一方、経頭蓋磁気刺激を用いた研究や、MRS を用いた研究で、てんかん患者では、てんかん焦点から離れた脳領域にも慢性的な興奮性増大/抑制性減少があることが報告されている (Hamer et al. Brain 2005; Levy et al. AJNR Am J Neuroradiol 2013)。

2. 研究の目的

上述の先行研究より、てんかん患者では大域ネットワークに、慢性的な興奮性増大が生じ、機能的結合性低下の原因になるという仮説を立てた。局在関連てんかん患者及び、てんかんモデルラットにおいて、興奮性の増大と、大域ネットワーク、特に DMN の機能的結合性の関連性を検証することを目的とした。

3. 研究の方法

焦点切除術のために、広範囲に慢性硬膜下電極を留置した患者の皮質脳波記録 (electrocorticography: ECoG) を解析した。慢性硬膜下電極留置後の CT と、留置前の MRI 画像を融合し、大域ネットワークと、てんかん発作時、発作間欠期の過剰興奮性を反映する脳波所見との関連性を解析した。モデルラットは胎児脳に冷却損傷を与えることで局所皮質異形成を生じるモデルラットを用い

た (Takase et al. Epilepsia 2008; Kamada et al. Epilepsy Res 2013)。脳内に慢性電極留置し脳波記録を行った。グルタミン酸受容体 (NMDAR1、NMDAR2A、NMDAR2B)、GABA 系 (GAD65/67、GLAST、GLT1) の免疫染色を semi quantitative densitometry analysis を用いて染色程度の定量を行い、興奮系・抑制系の指標とした。頭蓋内脳波における機能的結合性は、先行研究 (Keller et al. J Neurosci 2013; Foster et al. Neuron 2015) を参考にして解析した。発作間欠期の、なるべく発作間欠期てんかん性放電が少ない覚醒状態の脳波記録を抽出し、50 Hz 以上の高周波帯域 (活動) の振幅変動を算出し、その振幅変動の 1 Hz 以下の低周波成分における脳領域間の時間的相関を機能的結合性の指標とした。また、局在関連てんかんの患者を対象として、fMRI、MRS を含むマルチモーダルイメージングを試みた。

4. 研究成果

難治性局在関連てんかん患者の ECoG 記録の解析では、新皮質てんかん患者の中に、てんかん焦点に特徴的とされる発作時の速波活動が、発作焦点から離れた脳領域でもほぼ同時に出現する患者がいることに着目した。このような患者において、seed-based connectivity analysis やグラフ理論解析における community 抽出法を用いて、機能的結合性によって形成されるネットワークを同定した。次に、line length 法 (Schindler et al. Brain 2007) を用いて、発作起始時 4 秒間の速波活動を定量化した。両者の空間的パターンを相関係数によって評価した。空間的自己相関を考慮した並べ替え検定 (Roxburgh & Choesson. Ecology 1998) を行ったところ、両者の空間的パターンが良く合致することを発見した (図 1)。

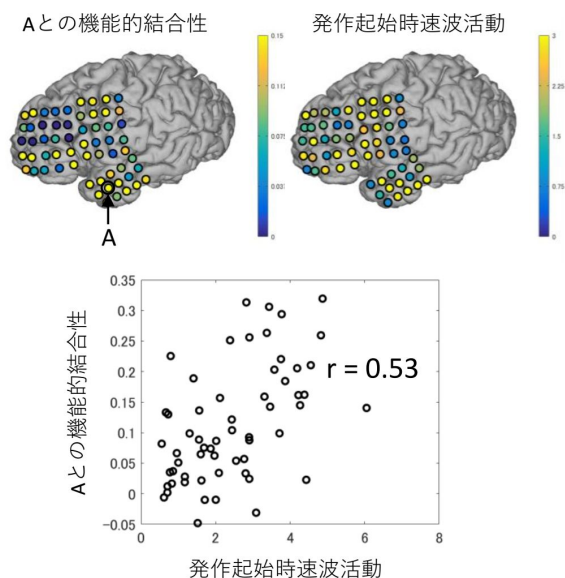


図1. 安静時機能的結合性 (上段左) と発作起始時速波活動 (上段右) の空間パターンの比較。

次に、この機能的結合性の空間的パターンが、疾患によって形成された異常なネットワークを反映しているのか、それともヒトに普遍的に存在する大域ネットワークなのかを検証した。オープンソースの健常者の大規模fMRI データベース (Smith et al. NeuroImage 2013) を用いて、DMN や背側注意ネットワークなどの既知の大域ネットワークの connectivity map を作成した。これらの空間的パターンを、上述の発作起始時の速波活動の空間的パターンと比較したところ、全例ではないが良く一致する例が多かった。このことは、てんかんによって新たに形成された大域ネットワークではなく、元々存在していた大域ネットワークの複数の領域が過剰興奮性を獲得していることを示唆した。

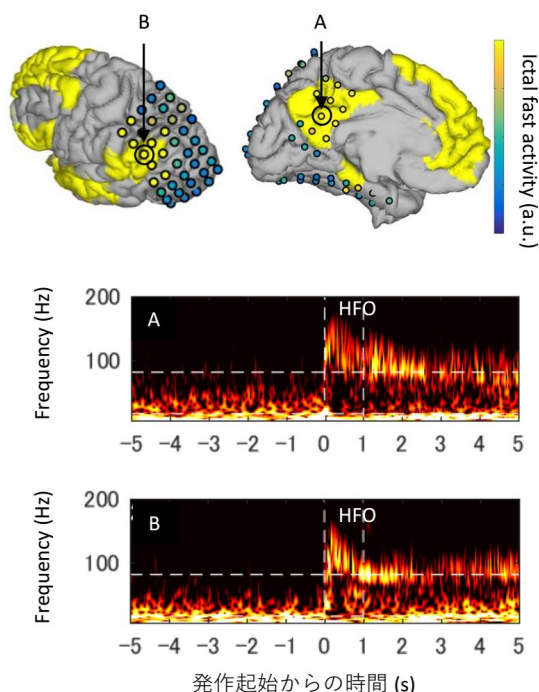


図2. DMN (上段、黄色) の複数の領域 (A, B) で認められる発作起始時HFO (下段)。

発作起始時速波のなかでも、80 Hz を超える高周波数振動 (high frequency oscillation: HFO) は、過剰興奮性を反映した脳波現象であり、てんかん焦点のバイオマーカーと考えられている (Zijlmans et al. Ann Neurol 2012)。上述の広範囲で発作起始時速波を認める患者群の中で、DMN の一部に発作焦点がある場合、発作焦点のみならず、焦点から離れた DMN 領域にも発作時 HFO を認める患者を複数発見した (図2)。これらの患者は、DMN 内の広い範囲で興奮性が増大している状態にあると考えられ、過剰興奮性によって DMN の機能的結合性が低下するという仮説が正しければ、最も機能的結合性の障害が強いことが予測された。そこで、これらの患者における、DMN の各領域間の機能的結合性の強さを、他のてんかん患者群と比較した。その結果、DMN に発作時 HFO を認める患者群では、その他のてんかん患者と比較して、DMN

の機能的結合性が低い傾向にあるものの、有意差は認められなかった (図3)。

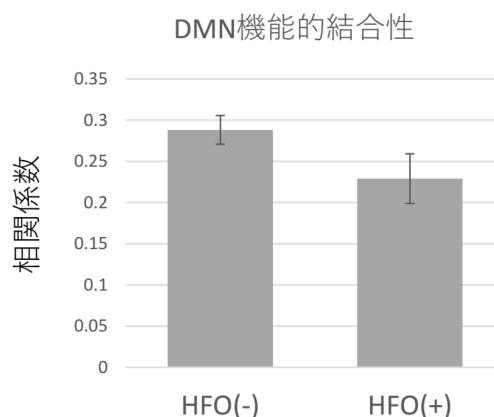


図3. DMNに発作起始時HFOを認める患者 (HFO (+)) とその他の患者 (HFO (-)) のDMN領域間の機能的結合性の比較。

てんかんのモデルラットにおいては、脳組織におけるグルタミン酸受容体、GABA系の免疫染色の程度と機能的結合性には明らかな関連性は認められなかった。てんかん患者を対象としたマルチモーダルイメージング研究に関しては、先行研究 (Kapogiannis et al. NeuroImage 2013) 同様の解析を志向したが、研究期間内に安定して GABA 濃度を同定する手法の確立に至らず、今後の課題となった。

以上の結果から、新皮質てんかん患者では、元々存在する大域ネットワークの広い範囲で興奮性が増大することが示唆されたが、興奮性増大と、機能的結合性障害の関連性は明確ではなかった。

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4件)

Yamashita KI, Uehara T, Prawiroharjo P, Yamashita K, Togao O, Hiwatashi A, Taniwaki Y, Utsunomiya H, Matsushita T, Yamasaki R, Kira JI. Functional connectivity change between posterior cingulate cortex and ventral attention network relates to the impairment of orientation for time in Alzheimer's disease patients. Brain Imaging Behav, 査読有 2018 (in press)

Shimura M, Uehara T, Yamashita K, Shigeto H, Yamasaki R, Ishikawa K, Kira JI. Slowed abduction during smooth pursuit eye movement in episodic ataxia type 2 with a novel CACNA1A mutation. J Neurol Sci. 査読有 381:4-6, 2017

上原 平. てんかんの分類. CLINICAL NEUROSCIENCE. 査読無 35:792-796, 2017

Chatani H, Hagiwara K, Hironaga N, Ogata K, Shigeto H, Morioka T, Sakata A, Hashiguchi K, Murakami N, Uehara T, Kira JI, Tobimatsu S. Neuromagnetic evidence for hippocampal modulation of auditory processing. Neuroimage. 査読有 124:256-266, 2016

〔学会発表〕(計 8 件)

上原 平ら：側頭葉てんかんの発作間欠期てんかん性放電で誘発される睡眠紡錘波：深部電極と頭皮上脳波同時記録による検討。第 47 回日本臨床神経生理学会学術大会 2017.11.30 パシフィコ横浜

上原 平：大規模機能的ネットワーク解析によるてんかんの病態解明。第 51 回日本てんかん学会学術集会 2017.11.4 国立京都国際会館

上原 平：頭蓋内脳波による安静時ネットワークの解析とてんかん病態解明への応用。第 5 回アルツハイマー病とてんかんを考える会 2017.10.2 京都教育文化センター

Uehara T, et al: Interindividual variability in the occurrence of sleep spindles induced by interictal epileptiform discharges: an electrocorticographic analysis. World Congress of Neurology (WCN 2017) 2017.9.19 国立京都国際会館

Yamashita K, Uehara T, et al: Functional connectivity changes related to cognitive improvement by acetylcholine esterase inhibitors in Alzheimer disease. World Congress of Neurology (WCN 2017) 2017.9.20 国立京都国際会館

Uehara T: Electrocorticographic analysis of spontaneous brain activity in patients with epilepsy. 神経オシレーションカンファレンス 2017 「意識とネットワーク病」 2017.6.18 東京大学

上原 平ら：MRI 陰性と判断されたてんかん患者に潜在する皮質下帯状異所性灰白質の検討。第 50 回日本てんかん学会学術集会 2016.10.7 グランシップ

上原 平ら：MRI 陰性てんかんにおける MRI postprocessing の有用性の検証。第 57 回日本神経学会学術大会 2016.5.20 神戸コンベンションセンター

〔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〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上原 平 (Uehara Taira)

九州大学大学院・医学研究院・助教

研究者番号：30631585