

令和元年6月7日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09722

研究課題名(和文) 扁桃体腫大内側側頭葉てんかんの脳磁図マーカーの確立と扁桃体選択的切除術の適応決定

研究課題名(英文) development of magnetoencephalographic biomarker for dysfunction of mesial temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement

研究代表者

茶谷 裕 (chatani, hiroschi)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：10772056

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：扁桃体腫大を呈する内側側頭葉てんかん(mTLE)患者は扁桃体の機能障害を呈していることが予想される。本研究では、脳磁図を用いた扁桃体機能のバイオマーカーを確立し、mTLE患者の機能評価、鑑別診断、治療法選択指標に応用することを目的に行った。恐怖表情顔画像に対する脳磁界反応をbeamformer法で解析したところ、一部の被験者で扁桃体の活動が同定できた。しかし解析手法を工夫しても個人差が大きいため、現時点では、バイオマーカーとしては不向きという結論に至った。一方、てんかん患者において、M170は扁桃体や側頭葉だけではなく、前頭葉も含むネットワークの障害の指標であることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

扁桃体は情動や表情認知に重要な核である。近年になって認知された症候群である、扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんでは、扁桃体の機能障害があるのか、それが診断の一助になるのかわかっていない。本研究では、脳磁図を用いてこの課題に取り組んだ。現在の解析技術では、個人レベルで脳磁図を用いて扁桃体の機能評価を行うことはまだ難しいことが判明した。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to develop magnetoencephalographic (MEG) biomarker for diagnosis and dysfunction of mesial temporal lobe epilepsy (mTLE) with amygdala enlargement. We found that beamforming MEG source estimation of evoked field for fearful face recognition could detect amygdala activation, but is not suitable for disease biomarker because of interindividual variability. On the other hand, our results suggest that M170 is a biomarker for not only temporal lobe but also a large network for facial expression recognition including frontal lobes in the patients with epilepsy.

研究分野：神経内科学

キーワード：てんかん 扁桃体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

てんかんは頻度の高い疾患であり、医学的な面だけでなく、運転や就労、結婚、妊娠など社会的にも問題となりやすく、病態解明や新規治療の開発が急がれている。てんかんは小児発症が多いとされてきたが、近年はむしろ高齢者で発症率が高いことが明らかになってきた。特に本邦では高齢化が急速に進んでおり、高齢者のてんかんの病態解明と治療方法の確立が急務である。高齢者てんかんの症状の特徴として、非けいれん性の発作が多く、記憶障害、易怒性、一過性不安感など症状が多彩で、発作後もうろうろ状態が遷延しやすく数日間持続することなどがあげられる。これらの症状の特徴は、高齢者てんかんでは内側側頭葉てんかん (mesial temporal lobe epilepsy: mTLE) が最多であるためであると考えられている (Tanaka et al., Seizure 2013)。高齢者てんかんではけいれんをきたしにくいいため、しばしば診断が困難であり、特に認知症との鑑別が重要となる。

若年発症の典型的な mTLE では、その原因として、海馬効果症を伴うことが多い。そのため、海馬は萎縮しており、てんかん性放電も海馬から記録される。ところが、近年、高齢発症てんかん患者の mTLE では、海馬萎縮をきたさず扁桃体腫大のみをきたす一群が存在することが注目されるようになった (Bower SP, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003)。脳深部電極を用いた記録でも扁桃体からてんかん性放電が始まる症例が報告されている (Georgiadis I, et al. Epilepsy Res Treat 2013)。一方、扁桃体は表情の認識、特に恐怖表情の認識に深く関与している。さらに、表情認知には腹内側前頭前野や上側頭溝周囲、島、前部帯状回、および大脳基底核が関与することもわかっており、扁桃体を中心としたネットワークを形成して、表情認知に関係していると考えられている (Winston JS, et al. Neuroimage 2003)。従って、扁桃体で生じたてんかん活動は様々な領域に伝播して神経細胞を障害し、その結果として表情認知に影響を与えていることが予想される。

同じ mTLE でも扁桃体腫大のみをきたす例と海馬硬化症をきたす例では別々の病態である可能性が高く、特に扁桃体にてんかん焦点が局限していれば、記憶に重要な海馬を温存したまま、扁桃体を選択的に切除することによって発作消失が期待できる。現在、両者を鑑別するには頭部 MRI が用いられているが限界があり、病初期から潜在的な扁桃体機能異常を評価できれば、扁桃体腫大をきたす mTLE の診断バイオマーカーとして有用であると考えられる。

脳磁図 (MEG) は、時間分解能・空間分解能ともに優れ、非侵襲的に脳機能进行评估することが可能である。近年、MEG の解析において、脳深部の信号源推定に優れた空間フィルタ法である、Beam-forming 法が開発され、これを用いて扁桃体などの脳深部の活動を評価可能という報告が相次いでいる (Leung RC, et al. Front Hum Neurosci 2018)。

### 2. 研究の目的

本研究では、扁桃体の脳活動を MEG で安定して記録する手法を開発し、健常者での扁桃体脳磁場活動と、その機能評価法を確立することを第一の目的とする。次に、確立した MEG による扁桃体の脳機能記録手法を用いて、海馬硬化による mTLE と扁桃体腫大による mTLE を鑑別するのに有用な MEG バイオマーカーを開発する。また、扁桃体の容積、てんかんの重症度、てんかん術後の経過、手術後の病理所見等と MEG バイオマーカーの関連性を検証する。これにより、扁桃体選択的切除術の適応選択に有用な指標の開発を目指す。最後に扁桃体を中心とするネットワークのてんかんによる影響の解析を行う。

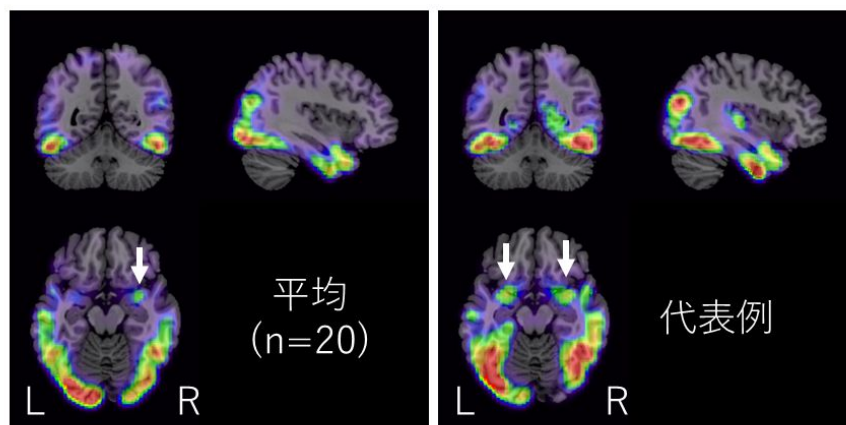


図1. Empirical bayesian beamformer法を用いた恐怖表情顔刺激に対する活動の解析。扁桃体にピークを持つ活動が認められる (矢印)。

### 3. 研究の方法

健常成人 20 名を対象として、扁桃体活動評価のための MEG プロトコルを開発する。頭部外傷歴、精神疾患、認知機能障害がある者は除外する。扁桃体を刺激しやすい、恐怖表情のヒトの顔画像を用いた視覚刺激を作成し、これを見ている間の視覚誘発脳磁場を計測する。顔画像に

は低周波数 (low spatial frequency: LSF) 成分と高周波数 (high spatial frequency: HSF) 成分が含まれているが、このうち、LSF が HSF よりも扁桃体を活性化しやすいことが知られているため、LSF 成分を強調した画像を作成して実験を行う。MEG 実験には九州大学病院に設置されている、Elekta 社製の 306 ch の全頭型脳磁計を用いる。実験中は、被験者は薄暗くした磁気シールドルーム内で、安楽椅子に座り、前方面面に設置したモニターに顔刺激が提示されたら表情を弁別して、恐怖の表情であれば左ボタン、中立の表情であれば右ボタンを押すように指示する。顔画像の前後には 2 秒のマスク画像を挟み、各画像をランダムに 100 ずつ提示する。解析の際には、オフラインで刺激ごとの反応を別々に加算平均する。別途撮像した、3T-T1 強調 MRI 画像を用いて、信号源の推定を行う。脳深部での活動を解析するために優れた Beam-forming 法を用い、扁桃体の活動を推定する。Beam-forming 法にも複数の異なる手法があり、様々なソフトウェアに実装されているため、最適な手法を探索する。こららの手法によって、MEG による扁桃体の機能評価に最適な刺激と解析方法を確立した後、海馬硬化をきたす mTLE 患者 10 名と扁桃体腫大のみをきたす mTLE 患者 10 名を対象に実験を行い、MEG バイオマーカーによる両者の分離能を評価する。また、各種臨床情報、画像情報と、MEG バイオマーカーの相関を解析する。

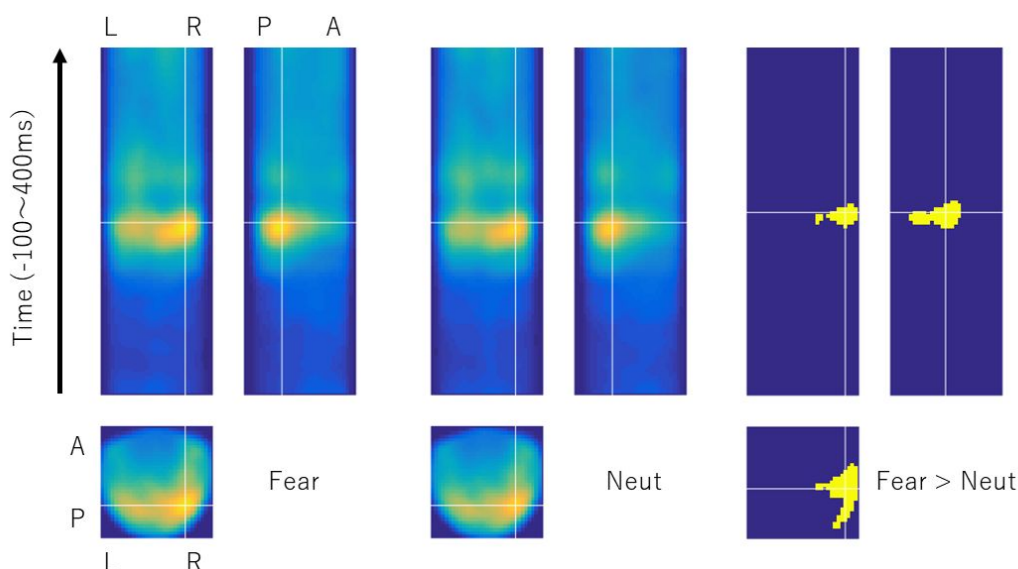


図2. SPM12を用いたセンサーレベルの統計学的解析。Fear：恐怖表情画像提示、Neut：中立表情画像提示。

#### 4. 研究成果

健常者 20 名に対して、恐怖表情画像を提示し、誘発される脳磁界反応を MEG で計測し解析した。まず予備的解析で使用していた Elekta Neuromag 社から提供されている解析ソフトウェアに実装されている beam-forming 法を用いて解析を行った。被験者によっては、視覚刺激提示から 100~150 msec の間に、扁桃体にピークがある誘発活動を同定することが可能であったが、多くの症例では困難であった。そこで、LSF 成分を強調する空間フィルタを施した恐怖顔画像を作成し、これを視覚刺激として提示したが、同様に限られた被験者でのみ扁桃体にピークがある脳活動を記録できなかった。次に、MEG 解析の主要なソフトウェアのひとつである FieldTrip (<http://www.fieldtriptoolbox.org/>) に実装されている複数の beam-forming 法を用いて解析を行ったが、結果は改善しなかった。改めて文献を渉猟したところ、statistical parametric mapping (SPM) 12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>) に実装されている、Empirical Bayesian Beamformer (EBB) 法によって扁桃体の活動を抽出可能であったことが近年報告されていたため (Leung RC, et al. Front Hum Neurosci 2018) SPM12 を用いて解析を行ったところ、より多くの被験者で扁桃体にピークを持つ誘発活動を同定でき、全被験者の平均画像でも認識可能であった (図 1)。しかしながら、EBB 法をもってしても、個々の被験者の推定結果を見ると、半分以上の被験者で扁桃体の活動が同定できなかった。そのため、beam-forming 法を用いた扁桃体の活動評価は、群レベルの比較には有用かもしれないが、疾患のバイオマーカーとして個々の患者に適用するのは困難であるという結論に至った。

次に、他のバイオマーカーの候補を探索するため、SPM12 を用いて、センサーレベルの統計学的解析を行った。恐怖表情の顔画像に対する反応と、中立表情の顔画像に対する反応を、特定の時間帯やセンサーに限定することなく、paired t-test で比較したところ、刺激開始後 140~180 msec にかけて、右側頭部で恐怖表情に対する反応が有意に高値であった (図 2)。この時間帯と分布は、側頭葉由来の誘発脳磁場成分である M170 とオーバーラップしていた。そこで、M170 の頂点振幅を直接比較したところ、恐怖表情画像に対する反応のほうが、中立表情画像に対する反応よりも有意に高値であった (図 3A)。これは、扁桃体を含む表情認知に関わるネッ

トワークの活性化の結果と考えられた。そのため、M170 が扁桃体腫大を伴う mTLE を分類するバイオマーカーとして有用ではないか検証を行ったが、研究機関中に有意な結果は得られなかった。一方、mTLE で特異的に障害されるかを検証するために他の病型のおてんかん患者でも実験を行った。患者ごとに M170 波形を個別に検証すると、mTLE 患者だけでなく、前頭葉てんかん患者でも、健常者で認められる、恐怖表情に対する反応と中立表情に対する反応の差が消失していることが観察された(図 3B)。これは、表情認知に関わるネットワークが、前頭葉も含んでいることを反映していると考えられた。

以上より、beam-forming 法を用いた扁桃体の機能評価は将来性のある手法であるが、現段階で個別の患者に疾患バイオマーカーとして用いるには時期尚早であり、さらなる技術的な進歩が必要であることが明らかになった。一方、M170 は安定して記録され、前頭葉や側頭葉を含む、表情認知に関わる脳ネットワーク全体の機能の指標として有用である可能性が示唆された。

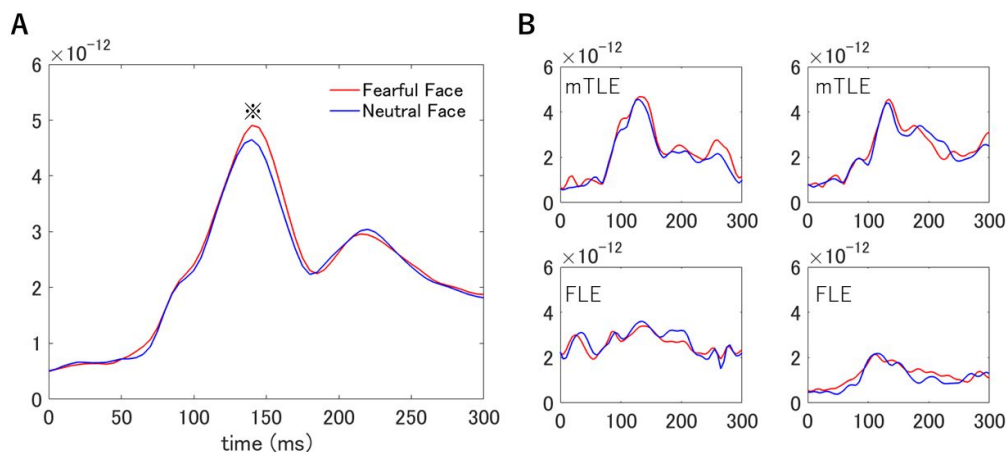


図3. 恐怖表情顔画像 (fearful face) と中立表情顔画像 (neutral face) に対するM170の波形。A：健常者の平均波形。B：代表的なてんかん患者4名の波形。mTLE：内側側頭葉てんかん、FLE：前頭葉てんかん。

## 5 . 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 4 件)

Barcelon EA, Mukaino T, Yokoyama J, Uehara T, Ogata K, Kira JI1, Tobimatsu S. Grand Total EEG Score Can Differentiate Parkinson's Disease From Parkinson-Related Disorders. *Front Neurol*. 査読有 10:398, 2019

Matsubara T, Ogata K, Hironaga N, Uehara T, Mitsudo T, Shigeto H, Maekawa T, Tobimatsu S. Monaural 40-Hz auditory steady-state magnetic responses can be useful for identifying epileptic focus in mesial temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 査読有 130:341-351, 2019

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 13:154-161, 2019

Matsubara T, Ogata K, Hironaga N, Kikuchi Y, Uehara T, Chatani H, Mitsudo T, Shigeto H, Tobimatsu S. Altered neural synchronization to pure tone stimulation in patients with mesial temporal lobe epilepsy: An MEG study. *Epilepsy Behav*. 査読有 88:96-105, 2018

### 〔学会発表〕(計 6 件)

上原 平:高齢者てんかんの診断と治療 第30回日本老年医学会中国地方会 2018.11.17 広島コンベンションホール

重藤 寛史ら:非てんかん性発作を有する患者における脳波の役割. 第48回日本臨床神経生理学会学術大会 2018.11.9 東京ファッションタウンビル

上原 平ら:てんかん発作ネットワーク内の機能的結合性における非振動性脳活動の重要性. 第48回日本臨床神経生理学会学術大会 2018.11.9 東京ファッションタウンビル

Shigeto H, et al.: Fast ripples and fast activities detected by frequency analysis in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis and without hippocampal sclerosis. *World Congress of Neurology (WCN 2017)* 2017.9.20 国立京都国際会館

茶谷 裕,重藤 寛史ら:内側側頭葉てんかんにおける海馬効果の有無とてんかん術後予後. 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

茶谷 裕,重藤 寛史ら:言語野を含まない左前頭葉切除後に一過性の超皮質性運動性失語

を呈した難治性てんかんの1例．第40回日本てんかん外科学会 2017.1.26 グランフロント大阪

〔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)研究分担者

研究分担者氏名：重藤 寛史

ローマ字氏名：Hiroshi Shigeto

所属研究機関名：九州大学大学院

部局名：医学研究院

職名：教授

研究者番号(8桁)：50335965

研究分担者氏名：橋口 公章

ローマ字氏名：Kimiaki Hashiguchi

所属研究機関名：九州大学大学院

部局名：医学研究院

職名：助教

研究者番号(8桁)：80448422

研究分担者氏名：上原 平

ローマ字氏名：Taira Uehara

所属研究機関名：九州大学大学院

部局名：医学研究院

職名：助教

研究者番号(8桁)：30631585

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。