

令和元年5月21日現在

機関番号：82611

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2018

課題番号：17H07385

研究課題名(和文) 先進的イメージング技術を用いた、てんかん病態解明および予後予測に関する研究

研究課題名(英文) Advanced neuroimaging for understanding pathophysiology and predicting prognosis in epilepsy

研究代表者

曽根 大地 (Sone, Daichi)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・脳病態統合イメージングセンター・研究生

研究者番号：10802051

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：神経突起イメージングでは、従来のMRIで病変の無い側頭葉てんかんにおいて焦点側の神経突起密度の低下を検出できることが立証された。更に海馬硬化例では、強い神経突起密度低下に加え、病変側海馬に限局した神経突起分散指数の低下を検出した。ASLを用いたMRI灌流画像では、発作間欠期においてはFDG-PETの方がより高い感度で焦点病変の異常を検出できることが示された。グラフ理論解析では、特発性全般てんかんで灰白質ネットワークの脆弱性が再現性を持って検出された。中高齢発症の側頭葉てんかんにおいては、両側内側側頭葉の灰白質容積増加と前側頭葉から脳幹部での白質Mean Diffusivity低下が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、様々な先端的脳画像解析技術による、難治性てんかんを中心としたてんかん臨床への応用を検討した。脳形態画像や白質繊維解析に加え、神経突起イメージングやMRI灌流画像、グラフ理論といった最先端の手法により、難治性てんかんの焦点病変の検出や特発性全般てんかんの病態解明などについて多くの学術的貢献がなされた。今回の研究によって、これらの脳画像解析法が様々なてんかん臨床および病態理解に貢献できることが示されたと考える。

研究成果の概要(英文)：Neurite imaging revealed decreased neurite density in the focus of conventionally MRI-negative temporal lobe epilepsy (TLE). In TLE with hippocampal sclerosis, we found severe reduction of neurite density and localized hippocampal reduction of neurite orientation dispersion. Additionally, we compared interictal arterial spin labeling (ASL) imaging with FDG-PET for the focus detection of TLE. As a result, it seems that ASL couldn't present comparable clinical usefulness with FDG-PET. Moreover, graph-theoretical analysis revealed significantly reduced resilience of brain gray matter networks in idiopathic generalized epilepsy. Furthermore, we investigated late-onset TLE group using voxel-based morphometry and tract-based spatial statistics. Consequently, we found significant gray matter volume increases in the bilateral amygdala and anterior hippocampus and significantly reduced mean diffusivity in temporo-frontal lobe and brain stem.

研究分野：神経内科学

キーワード：てんかん 脳画像 側頭葉てんかん 難治性てんかん 神経突起画像 脳機能画像 グラフ理論

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

1. 研究開始当初の背景

薬剤抵抗性てんかんは、発作が消失しないことによる患者本人の著しい社会生活上の不利益・制限を生み、ひいては社会全体としても大きな損失となる(Leonardi M, et al. *Epilepsia*. 2002)。てんかんは有病率が1%弱とされ、そのうち3割程度が薬剤抵抗性であるため、決して少なくない数字である(Kwan P, et al. *N Engl J Med*. 2000)。そのような薬剤抵抗性てんかんに対して現在では外科的な焦点切除が標準治療とされる(Tellez-Zenteno JF, et al. *Brain*. 2005)が、術後の発作再発や、合併症による機能喪失、焦点部位を特定できない例の存在など、依然として多くの問題点が残されている。

近年の脳画像技術の進歩により、てんかんの病態解明や焦点病変の同定・予後予測への画像の貢献はますます大きくなっている。高解像度T2強調像による海馬サブフィールド自動解析は、術前に海馬硬化の病理組織タイプを予測できる可能性が示され、海馬硬化は病理組織タイプによって手術予後が異なるため、有効な予後予測手段になる可能性がある(Sone D, et al. *Neuroimage Clin*. 2016)。グラフ理論は、脳をNodeとEdgeからなるネットワークとして見立て、各部位のコネクティビティを解析する方法で、てんかん分野での応用が強く期待されている(Bernhardt, et al. *Epilepsy Behav*. 2015)。既に精神病症状を伴う側頭葉てんかん(TLE)のネットワーク解析(Sone D, et al. *PLoS One*. 2016)や、海馬硬化を伴うTLEの脳血流ネットワーク(Sone D, et al. *Epilepsy Behav*. 2016)についても報告があるが、他のてんかん類型や個人ベースでの予後や認知機能等との関連など、さらなる臨床応用の可能性がある。更に近年では拡散強調像を用いた neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI)により、神経突起の密度や方向を測定でき (Zhang H, et al. *Neuroimage*. 2012)、既に従来のMRIで確認可能な限局性皮質異形成では、NODDIにより神経突起密度の減少が検出できることが報告されている(Winston GP, et al. *Epilepsy Res*. 2014)。従来のMRIで病変を認めない焦点性てんかんにも臨床応用が期待される。また、その他にも脳形態画像や白質繊維解析、arterial spin labeling (ASL)を用いたMRI灌流画像など、多くの画像手法がてんかん臨床に寄与することが期待される。脳画像によるアプローチは、非侵襲的にてんかん病態を解明するのみならず、個人ベースでの臨床応用も可能にし、患者の予後改善にも寄与しうるため、てんかん学および国民の健康に多大に貢献することが予測される。

2. 研究の目的

本研究は、上記のように脳形態画像や白質繊維解析、高解像度T2強調像による海馬サブフィールド解析、グラフ理論解析、NODDI、ASLといった先端的な解析技術を、様々なタイプのてんかん脳画像に応用することで、その臨床的有用性を実証し、実際の臨床現場への応用法を模索することを目的とする。

3. 研究の方法

国立精神・神経医療研究センター病院のてんかんセンターにて対象患者のサンプリングと画像撮像を行った。研究参加に際しては、倫理委員会より承認された説明文書を用いて、患者本人より書面同意を得た。

NODDIによる解析に際しては、33名の片側TLE群と同数の健常コントロール群に対し、NODDIプロトコルでの撮像を行った。33名のTLE群を更に14名の海馬硬化群と19名のMRI無病変かつFDG-PET陽性(発作間欠期の焦点側糖代謝低下)群に分け、群間比較および罹病期間や拡散MRIパラメータ同士の相関関係を検討した。

グラフ理論解析では、特発性全般てんかん(IGE)群 33名と 35名の健常コントロール群の 3D-T1 強調像から各群の灰白質ネットワークを解析し、グラフ理論によるネットワーク比較を行った。ASL に関しては、27名の片側 TLE 群と 37名の健常コントロール群から ASL による脳血流画像(TLE では発作間欠期)を得た。まず、TLE 群において FDG-PET による発作間欠期の糖代謝画像と ASL 画像を用いて、両者の分布領域と焦点検出能力の比較を行った。更に ASL については、健常群との比較も行われた。解析には、側頭葉および隣接する皮質領域、関連する皮質下領域を合わせた 20 個の volumes of interest (VOI)による領域値を用いた。

脳形態画像や白質繊維解析については、近年注目されている中高齢発症の潜因性 TLE の病態解明を目指し、30名の中高齢発症 TLE 群と 40名の健常コントロール群から脳形態画像(3D-T1 強調像)および拡散テンソル画像を得て、voxel-based morphometry (VBM)および tract-based spatial statistics (TBSS)による統計比較を行った。

4 . 研究成果

NODDI による解析では、MRI 無病変・FDG-PET 陽性の TLE 群で、焦点側側頭葉先端部における神経突起密度(ND)低下が有意に検出され、従来の MRI で病変を認めない TLE において、今後 FDG-PET に並ぶ新たなバイオマーカーとなり得ると考えられた。片側海馬硬化群では、焦点側 ND 低下と焦点側海馬に局限した神経突起分散指数(ODI)低下を認めた(図 1、Sone D, et al. Neuroimage Clin. 2018)。

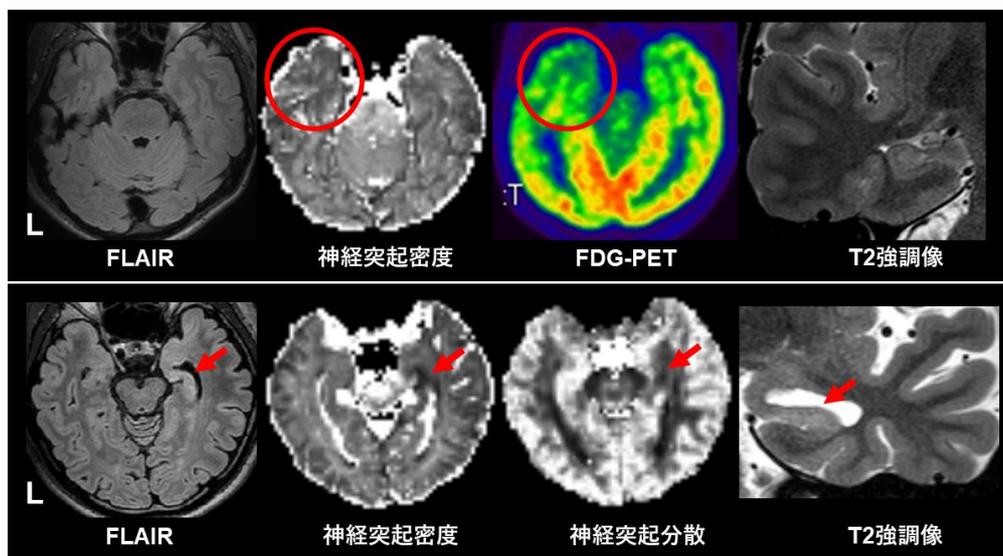


図 1 . (A) MRI 無病変・FDG-PET 陽性の左 TLE で、焦点側の側頭葉先端部に神経突起密度低下を認める。(B)海馬硬化を伴う右 TLE で、焦点側海馬における神経突起密度と神経突起分散の低下を認める。(論文リスト 4 より一部改変)

グラフ理論解析では、IGE 群の灰白質ネットワークにて、健常対照群に比べてネットワークの脆弱性が有意に検出され、更に複数のアトラスにより再現性を持った結果が得られた。この発見は、過去の脳血流を用いたネットワーク解析の報告とも合致するものであり、IGE における脳神経活動ネットワークの異常を反映するものと推察された(図 2、Sone D, et al. PLoS One. 2019)。

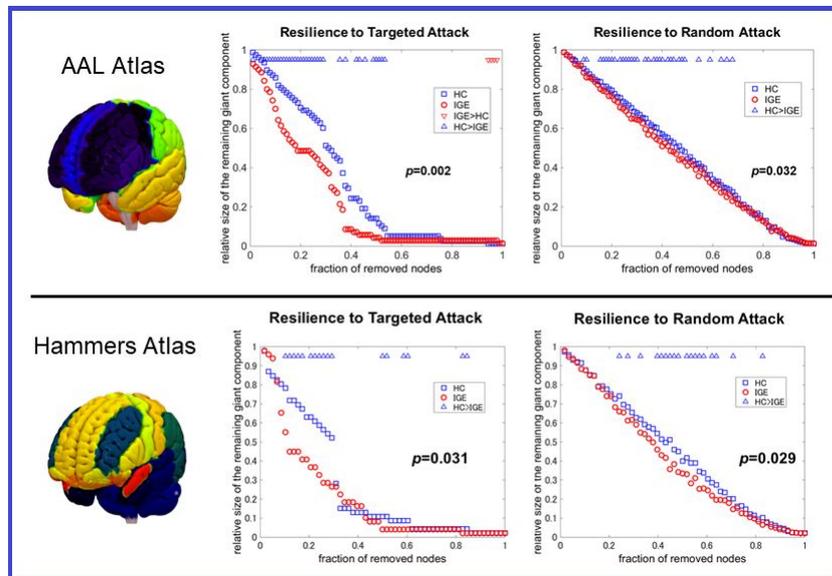


図 2 .複数アトラスを用いたグラフ理論解析に基づく、IGE でのネットワーク脆弱性の検証。(論文リスト 3 より一部改変)

ASL と FDG-PET の比較(TLE 群)では、両者ともに側頭葉を中心に焦点側における発作間欠期の血流もしくは糖代謝の低下を検出できることが示されたが、検出力については FDG-PET の方が有意に高く、現時点で発作間欠期の ASL 画像が FDG-PET に並ぶ臨床的有用性を有しているとは言えないと考えられた。脳の各部位における焦点側の検出力の値と健常群との比較等についても報告した(図 3、Sone D, et al. Front Neurol. 2019)。

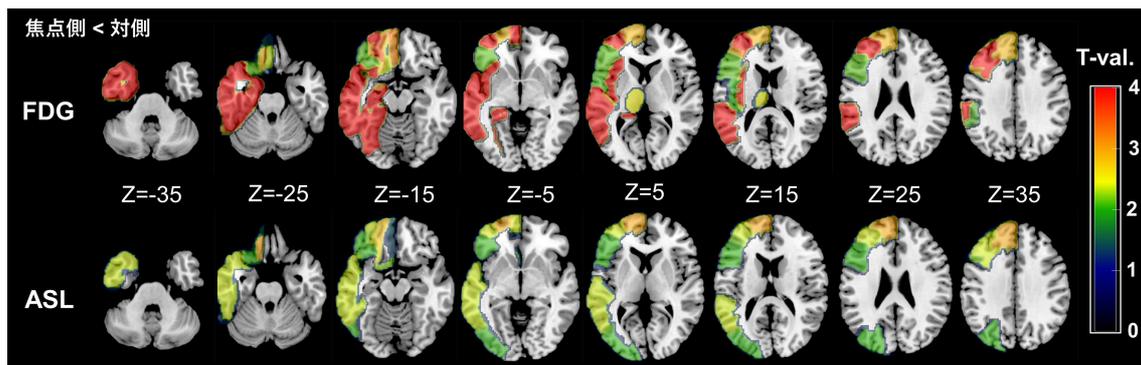


図 3 . TLE の発作間欠期における ASL 画像と FDG-PET による、焦点側の異常領域と程度の分布。(論文リスト 2 より一部改変)

中高齢発症の潜在的 TLE を対象とした解析では、健常群と比較して、両側内側側頭葉の灰白質容積増加と、前側頭葉および脳幹部の白質 Mean Diffusivity 低下を認めた。これらの所見は、特に側頭葉および辺縁系を中心とした神経炎症の関与を示唆するものであり、これまで原因不明であった中高齢発症てんかんの病態解明に寄与するものと推察された(Sone D, et al. Neuroradiology. 2018)。

その他、TLE の脳形態画像および解析法に関する報告を行ったほか、海馬サブフィールド解析などは現時点でまだ解析中の段階である。しかし上記のように、本研究では種々の国際誌での報告を通して、原因不明のてんかんの病態解明に寄与しただけでなく、難治性てんかんの焦点病変同定に対する先端的脳画像解析技術の貢献とその方法について、一定の指針となる業績を残すことができたと考えられる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

1. **Sone D**, Beheshti I, Maikusa N, Ota M, Kimura Y, Sato N, Koepp M, Matsuda H. Neuroimaging-based brain age prediction in diverse forms of epilepsy: A signature of psychosis and beyond. **Mol Psychiatry**. In Press [査読有り]
2. **Sone D**, Maikusa N, Sato N, Kimura Y, Ota M, Matsuda H. Similar and differing distributions between 18F-FDG-PET and arterial spin labeling imaging in temporal lobe epilepsy. **Front Neurol**. 2019;10:318. DOI: 10.3389/fneur.2019.00318 [査読有り]
3. **Sone D**, Watanabe M, Maikusa N, Sato N, Kimura Y, Enokizono M, Okazaki M, Matsuda H. Reduced resilience of brain gray matter networks in idiopathic generalized epilepsy: A graph-theoretical analysis. **PLoS One**. 2019;14(2):e0212494. DOI: 10.1371/journal.pone.0212494. [査読有り]
4. **Sone D**, Sato N, Ota M, Maikusa N, Kimura Y, Matsuda H. Abnormal neurite density and orientation dispersion in unilateral temporal lobe epilepsy detected by advanced diffusion imaging. **Neuroimage Clin**. 2018;20:772-782. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.09.017. [査読有り]
5. **Sone D**, Sato N, Kimura Y, Watanabe Y, Okazaki M, Matsuda H. Brain morphological and microstructural features in cryptogenic late-onset temporal lobe epilepsy: a structural and diffusion MRI study. **Neuroradiology**. 2018;60(6):635-641. DOI: 10.1007/s00234-018-2019-z. [査読有り]
6. Beheshti I, **Sone D**, Farokhian F, Maikusa N, Matsuda H. Gray Matter and White Matter Abnormalities in Temporal Lobe Epilepsy Patients with and without Hippocampal Sclerosis. **Front Neurol**. 2018;9:107. DOI: 10.3389/fneur.2018.00107. [査読有り]
7. Farokhian F, Beheshti I, **Sone D**, Matsuda H. Comparing CAT12 and VBM8 for Detecting Brain Morphological Abnormalities in Temporal Lobe Epilepsy. **Front Neurol**. 2017;8:428. DOI: 10.3389/fneur.2017.00428. [査読有り]

〔学会発表〕(計 7 件)

1. **Sone D**, Maikusa N, Sato N, Foong J, Koepp M, Matsuda H. Profoundly impaired white matter integrity and brain networks in temporal lobe epilepsy with psychosis: a diffusion MRI study. 33rd International Epilepsy Congress.
2. **Sone D**, Beheshti I, Maikusa N, Matsuda H. Signature of Psychosis: Neuroimaging-based Brain-Age gap estimation in temporal lobe epilepsy with and without psychosis. American Epilepsy Society Annual Meeting 2018.
3. **曽根 大地**. 脳画像とグラフ理論を用いた神経ネットワーク解析 - Overview and Perspectives -. 第 52 回日本てんかん学会学術集会.
4. **曽根 大地**. 扁桃体肥大を伴う側頭葉てんかんの神経画像 - Pros and Cons -. 第 52 回日本てんかん学会学術集会.
5. **曽根 大地**, 佐藤 典子, 太田 深秀, 舞草 伯秀, 木村 有喜男, 松田 博史. 拡散 MRI を用

いた神経突起イメージングによる、側頭葉てんかんにおける焦点側神経突起密度低下の検証。第52回日本てんかん学会学術集会。

6. **曽根 大地**, 佐藤 典子, 渡辺 裕貴, 岡崎 光俊, 松田 博史. Morphological and microstructural features in cryptogenic late-onset temporal lobe epilepsy: A structure and diffusion MRI study. 第51回日本てんかん学会。
7. **Sone D**. Nuclear Medicine in Seizures. IAEA Workshop and Final Coordination Meeting on Nuclear Medicine Techniques in Neurological Diseases II.

〔図書〕(計 2件)

1. ワークブックで実践する 脳損傷リハビリテーション. Rachel Winson (編集), Barbara A. Wilson (編集), Andrew Bateman (編集), 廣實 真弓 (翻訳). [共訳]. 医歯薬出版. ISBN:4263265793
2. てんかん支援 Q&A リハビリ・生活支援の実践. 谷口 豪 (編集), 西田 拓司 (編集), 廣實 真弓 (編集). [分担執筆]. 医歯薬出版 2018年5月 ISBN:4263265629

〔産業財産権〕

特記無し

〔その他〕

特記無し

6. 研究組織

(1)研究分担者

該当無し

(2)研究協力者

該当無し

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。