

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09802

研究課題名(和文) 側頭葉てんかんの外科手術例とモデル動物を用いた記憶固定化障害の病態解明と治療開発

研究課題名(英文) Investigation of memory consolidation mechanism by using surgical case of temporal lobe epilepsy and model animal

研究代表者

高瀬 敬一郎 (Takase, Keiichiro)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：00467903

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：側頭葉てんかん患者においてaccelerated long-term forgetting (ALF)が近年注目されている。ALFは一旦記憶したものを健常者よりも加速的に忘却する現象のことである。記憶の固定化障害と考えられているが、その病態は明らかになっていない。健常者および外来通院中のてんかん患者に対して、臨床研究を実施し、神経心理検査、頭部MRI、脳波検査を行い、ALFと海馬構造、spikeとの関連性を検証した。左海馬CA1領域の容積とノンレム睡眠中のspike頻度がALFと関連性があることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ALFと海馬のCA1の容積が関連性があることを初めて明らかにし、これまで否定的とされてきたALFと海馬との関連性を指摘した。また、spikeがALFを促進させる因子であることを示し、脳内でのてんかん性活動自体が記憶障害を促進させる要因であるという仮説をヒトにおいて実証した。てんかん患者における記憶障害の機序の解明、治療を考える上で、重要な知見になると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Accelerated long-term forgetting (ALF) in temporal lobe epilepsy patients has received widespread attention recently. It represents the phenomena that people forget the things which once stored one's memory faster than expected. It assumed to be caused by the disruption of memory consolidation, but the underlying causes are not clarified. We aimed to reveal the contribution of hippocampal subfields and epileptic discharge on ALF by clinical research. Neuropsychological exams, brain MRI and EEG were performed on healthy control and epilepsy clinic outpatients. We could obtain the evidence that decreased CA1 volume and high spike frequency during non-REM sleep contributes to ALF.

研究分野：てんかん

キーワード：てんかん 記憶障害 ALF hippocampal subfields てんかん性放電 ノンレム睡眠

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、側頭葉てんかん患者において、一旦覚えた物事を週・月の単位で病的に早く忘却する現象である accelerated long-term forgetting (ALF) が生活の質を低下させる一因になっていることが認知されるようになった。ALF は記憶の固定化障害と考えられているが、てんかん性放電、海馬神経細胞脱落、抗てんかん薬など様々な要因が関与している可能性があり、その病態は明らかになっていない。

側頭葉てんかん患者において、海馬硬化を有するとより短期記憶障害が強いことがわかっており、ALF との関連性も指摘されている。手術例の海馬標本を検証した研究からは、海馬硬化症の中でも subfield の神経脱落の程度には差があり、CA1 の神経脱落のみのタイプでは短期記憶障害の程度が、その他のタイプよりも軽いと言う報告もあり、その subfield の構造の違いにより、記憶障害の表現型も heterogeneous であると考えられる。

一方で、MRI 上、目立った病変を有さない、いわゆる MRI 陰性の側頭葉てんかん患者やその他のてんかんにおいても ALF が見られることが指摘されており、構造的な異常のみでは説明がつかないと考えられている。記憶の固定化は主にノンレム睡眠中に起こるとされているが、最近の動物実験において、ノンレム睡眠中の発作間欠期てんかん性放電 (interictal epileptic discharge: IED) によって、記憶の固定化が障害されるメカニズムが明らかになった。同様に焦点てんかん患者においても、IED が認知機能に影響を及ぼすことが示唆されている。

これらの最近の知見から、私たちは、海馬の神経細胞脱落、ノンレム睡眠中の IED がてんかん患者において記憶固定化障害に関与しているという病態仮説を立てた。

2. 研究の目的

ALF を評価する神経心理検査が存在しないため、新たに言語性および視覚性の ALF を評価する検査を作成する。側頭葉てんかんを中心とした焦点てんかん患者に対して ALF を評価する神経心理検査、頭部 MRI、脳波検査を実施し、以下の点を明らかにする。

(1) ALF の程度と脳構造の違いの関連性: 具体的には、MRI 画像を元に、自動解析ソフトウェアを用いて、海馬の subfield の容積を算出し、その容積と ALF の程度に関連性が見られるかどうかを検証する。過去の研究では海馬全体の容積は関連性がないとされているが、海馬の微細構造に着目した研究はなく、今回、その点を検証する。

(2) ALF の程度とノンレム睡眠中に認める IED との関連性: 被験者の睡眠脳波を測定し、IED 出現頻度と ALF の程度に関連性が見られるか検証する。

上記について、本研究では、多数例のてんかん患者を対象として、臨床研究を実施する。

3. 研究の方法

まず、忘却の程度を測定するため、先行研究を参考とし、言語性および視覚性の新たな神経心理検査 (物語課題、道順課題) を作成した。健常者を対象に検証し、課題間の難易度を統制し、30 秒、10 分、1 週間での記憶保持を定量化した。被験者の 30 秒での成績に応じて、提示回数を変化させ、即時記憶能力の差を最小限にする手法を用いた。10 分から 1 週間の間での記憶の保持率を ALF の指標とした。頭部 MRI に関しては、自動解析ソフトウェアである FreeSurfer での海馬 subfield を評価するのに適した撮影プロトコールを作成し、研究実施施設で同様のプロトコールで行えるよう体制を整えた。

地域の主要 2 施設の外来通院てんかん患者の中から、焦点切除術の既往のない、側頭葉てんかんおよび側頭葉外の焦点てんかん患者を対象に被験者を募集した。当初、てんかん外科手術 (術前) 症例を対象に実施する予定であったが、十分な症例数が見込めないことから、研究対象は、非手術例を対象として実施した。併せて比較対象として健常被験者も募集した。

被験者に対して、ALF を評価する独自の検査を含む神経心理検査および睡眠脳波を検査日当日に行い、さらに 1 週間後には電話での追加試験を行ない、記憶保持率を評価した。頭部 MRI は検査日の前後 3 ヶ月以内に実施した。

頭部 MRI の画像は 3D-T1 画像、高解像度 T2 冠状断を撮像プロトコールに組み込み、FreeSurfer を用いて、頭蓋内容積、各海馬 subfield の容積、海馬全体の容積を計測した。

脳波検査では、IED 数と睡眠ステージの計測を行い、計測中の IED の有無およびノンレム睡眠中の IED 頻度を求めた。

記憶保持率を目的変数とした多変量解析を行い、ALF と海馬の subfield との関連性、ノンレム睡眠中の IED 頻度との関連性を検証した。

4. 研究成果

全体で 94 名の焦点てんかん患者および 31 名の健常者が参加した。この中から、事前に設定した組み入れ基準に該当した患者 80 名、健常者 30 名を対象として解析を行った。

患者の平均年齢は 36.9 歳で、女性が 48 名 (60%) であった。64 例 (80%) が側頭葉てんかんであり、半数以上の症例が左に発作焦点を認めた。年齢や性別、教育歴などに健常者との有意差は認めなかったが、知能指数と抑うつ不安を測る指標が患者群で有意に低下していた。海馬硬化症は 19% の症例で認めた。

海馬全体や subfield の容積には患者群と健常者群には有意差を認めなかった。脳波検査では IED は 39 例 (49%) の症例で認めた。IED 頻度は最も多いもので、16.7 回/分であった。

言語性課題の記憶保持率は患者群で低下していたが、健常群との有意差は認めなかった。視覚性課題は健常群との明らかな違いを認めなかった(図1)。

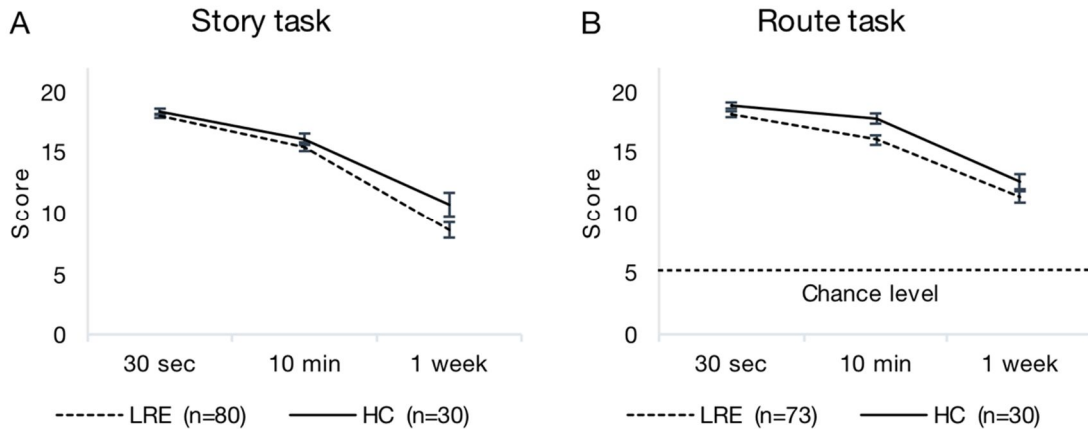


図1：焦点てんかん患者と健常者の忘却曲線

年齢や知能指数などの背景因子を補正した多変量解析の結果、言語性課題では、記憶保持率は海馬容積とは有意に関連しなかったが、左 CA1 容積と有意に関連していた。また、視覚性課題では記憶保持率と海馬・海馬 subfield の容積の間で明らかな関連性を認めなかった。

睡眠脳波でノンレム睡眠に到達したサブグループでは、多変量解析の結果、特に IED 頻度が多いグループとそうでないグループにおいて有意に記憶保持率に差を認めた。

以上の結果から、焦点てんかんにおいては、ALF の程度は左海馬 CA1 の容積変化とノンレム睡眠中の IED 頻度と関連することが示唆された。

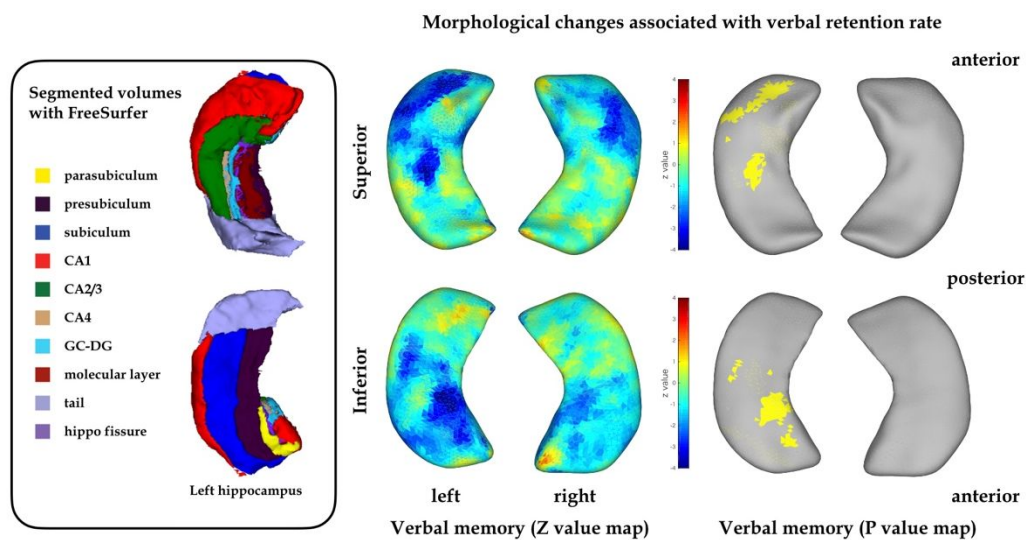


図2：言語性課題の記憶保持率と関連して海馬の形態変化が起こっている箇所

これらの成果は、既に国際学会、国内学会で報告している。現在、論文化を具体的に進めている段階であり、令和2年度中に論文として発表できるように計画している。

今回、外科症例は症例数の不足から対象とする事が出来なかったが、海馬病理との関連性も後方視的に検証したいと考えている。また動物モデルについては、研究計画が遅れ、今回実施するには至らなかったが、今後の検討課題としたい。

本研究では、多数例のてんかん患者を対象に臨床研究を実施し、これまで否定的とされてきた ALF と海馬との関連性をその微細構造に着目する事で関係性を示す事が出来た。また、IED が記憶の固定化を障害しているという従来からの仮説を追認する事が出来た。今後、さらに研究を進め、ALF が通常の短期記憶障害との質的な違いがあるのかどうか、記憶の固定化に関わるその他の要因についても検証を進めていきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Matsubara Teppei, Ogata Katsuya, Hironaga Naruhito, Kikuchi Yoshikazu, Uehara Taira, Chatani Hiroshi, Mitsudo Takako, Shigeto Hiroshi, Tobimatsu Shozo	4. 巻 88
2. 論文標題 Altered neural synchronization to pure tone stimulation in patients with mesial temporal lobe epilepsy: An MEG study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Epilepsy & Behavior	6. 最初と最後の頁 96 ~ 105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yebeh.2018.08.036	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 Matsubara Teppei, Ogata Katsuya, Hironaga Naruhito, Uehara Taira, Mitsudo Takako, Shigeto Hiroshi, Maekawa Toshihiko, Tobimatsu Shozo	4. 巻 130
2. 論文標題 Monaural 40-Hz auditory steady-state magnetic responses can be useful for identifying epileptic focus in mesial temporal lobe epilepsy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 341 ~ 351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinph.2018.11.026	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 Yamashita Ken-ichiro, Uehara Taira, Prawiroharjo Pukovisa, Yamashita Koji, Togao Osamu, Hiwatashi Akio, Taniwaki Yoshihide, Utsunomiya Hidetsuna, Matsushita Takuya, Yamasaki Ryo, Kira Jun-ichi	4. 巻 13
2. 論文標題 Functional connectivity change between posterior cingulate cortex and ventral attention network relates to the impairment of orientation for time in Alzheimer ' s disease patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Imaging and Behavior	6. 最初と最後の頁 154 ~ 161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11682-018-9860-x	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 Kikuchi Yoshikazu, Umezaki Toshiro, Uehara Taira, Yamaguchi Hiroo, Yamashita Koji, Hiwatashi Akio, Sawatsubashi Motohiro, Adachi Kazuo, Yamaguchi Yumi, Murakami Daisuke, Kira Jun-ichi, Nakagawa Takashi	4. 巻 57
2. 論文標題 A case of multiple system atrophy-parkinsonian type with stuttering- and palilalia-like dysfluencies and putaminal atrophy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Fluency Disorders	6. 最初と最後の頁 51 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jfludis.2017.11.002	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 Barcelon Ela Austria, Mukaino Takahiko, Yokoyama Jun, Uehara Taira, Ogata Katsuya, Kira Jun-ichi, Tobimatsu Shozo	4. 巻 10
2. 論文標題 Grand Total EEG Score Can Differentiate Parkinson's Disease From Parkinson-Related Disorders	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2019.00398	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 該当する

1. 著者名 Fujii Takayuki, Takase Kei ichiro, Honda Hiroyuki, Kawamura Nobutoshi, Yamasaki Ryo, Urata Michiyo, Uchiyumi Takeshi, Iwaki Toru, Kira Jun ichi	4. 巻 39
2. 論文標題 Toxic myopathy with multiple deletions in mitochondrial DNA associated with long term use of oral anti viral drugs for hepatitis B: A case study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 162 ~ 167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12548	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 上原 平	4. 巻 37
2. 論文標題 てんかんとdefault mode network	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 201-203
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 Takase Kei-ichiro, Matsumoto Shoji, Nishi Hidehisa, Nakahara Ichiro	4. 巻 376
2. 論文標題 A case of superior sagittal sinus intracranial dural arteriovenous fistula mimicking corticobasal syndrome	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 91 ~ 92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2017.03.004	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 Kikuchi Yoshikazu, Umezaki Toshiro, Uehara Taira, Yamaguchi Hiroo, Yamashita Koji, Hiwatashi Akio, Sawatsubashi Motohiro, Adachi Kazuo, Yamaguchi Yumi, Murakami Daisuke, Kira Jun-ichi, Nakagawa Takashi	4. 巻 57
2. 論文標題 A case of multiple system atrophy-parkinsonian type with stuttering- and palilalia-like dysfluencies and putaminal atrophy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Fluency Disorders	6. 最初と最後の頁 51 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jfludis.2017.11.002	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 Shimmura Mitsunori, Uehara Taira, Yamashita Kenichiro, Shigeto Hiroshi, Yamasaki Ryo, Ishikawa Kinya, Kira Jun-ichi	4. 巻 381
2. 論文標題 Slowed abduction during smooth pursuit eye movement in episodic ataxia type 2 with a novel CACNA1A mutation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 4 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2017.07.040	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 Koji Tanaka, Shoji Matsumoto, Takeshi Yamada, Sukehisa Nagano, Kei-Ichiro Takase, Taketo Hatano, Ryo Yamasaki, Jun-Ichi Kira	4. 巻 28
2. 論文標題 Temporal Trends in Clinical Characteristics and Door-to-Needle Time in Patients Receiving Intravenous Tissue Plasminogen Activator: A Retrospective Study of 4 Hospitals in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104305. Epub 2019 Aug 10.	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 Koji Tanaka, Shoji Matsumoto, Konosuke Furuta, Takeshi Yamada, Sukehisa Nagano, Kei-Ichiro Takase, Taketo Hatano, Ryo Yamasaki, Jun-Ichi Kira	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Modified Diffusion-Weighted imaging-Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score Including Deep White Matter Lesions Predicts Symptomatic Intracerebral Hemorrhage Following Intravenous Thrombolysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Thrombosis and Thrombolysis	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11239-019-01979-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 高瀬 敬一郎
2. 発表標題 A study of MRI findings at the acute state of epileptic seizures
3. 学会等名 第52会日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上原 平
2. 発表標題 てんかんと記憶障害
3. 学会等名 第17回若松認知症研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上原 平
2. 発表標題 新皮質てんかんにおける発作間欠期てんかん性放電と睡眠紡錘波の相互作用
3. 学会等名 第52会日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上原 平
2. 発表標題 てんかん原性病変スクリーニングにおけるMRI essential 6の有用性
3. 学会等名 第26回九州山口てんかん外科研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高瀬 敬一郎
2. 発表標題 神経救急のてんかん・けいれん
3. 学会等名 第5回福岡 Epilepsy Conference (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kei-ichiro Takase
2. 発表標題 A study of symptomatic epilepsy related to ischemic stroke. The second report.
3. 学会等名 World Congress of Neurology (WCN 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takahiko Mukaino, Taira Uehara, Kimiaki Hashiguchi, Satoshi Suzuki, Jun-ichi Kira
2. 発表標題 The relationship between neuropsychological functioning and mesial temporal lobe volumes determined by mri volumetry in hippocampal sclerosis international league against epilepsy type1
3. 学会等名 World Congress of Neurology (WCN 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Taira Uehara, Takahiko Mukaino, Katsuya Ogata, Ayumi Sakata, Nobutaka Mukae, Kimiaki Hashiguchi, Jun-ichi Kira, Shozo Tobimatsu
2. 発表標題 Interindividual variability in the occurrence of sleep spindles induced by interictal epileptiform discharges: an electrocorticographic analysis
3. 学会等名 World Congress of Neurology (WCN 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上原 平, 松原 鉄平, 緒方 勝也, 板倉 朋子, 渡邊 恵利子, 酒田 あゆみ, 迎 伸孝, 橋口 公章, 飛松 省三
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第47回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takahiko Mukaino, Taira Uehara, Jun Yokoyama, Toshiki Okadome, Ayumi Sakata, Tomomi Arakawa, Setsu Yokoyama, Naoki Akamatsu, Hiroshi Shigeto, Jun-ichi Kira
2. 発表標題 Time-dependent functional specialization of hippocampal subfields detected by MRI in patients with temporal lobe epilepsy
3. 学会等名 American Epilepsy Society2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiko Mukaino, Taira Uehara, Jun Yokoyama, Toshiki Okadome, Tomomi Arakawa, Setsu Yokoyama, Naoki Akamatsu, Hiroshi Shigeto, Jun-ichi Kira
2. 発表標題 Accelerated long-term forgetting with temporal lobe epilepsy: MRI volumetric findings
3. 学会等名 33rd International Epilepsy Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 向野隆彦, 上原平, 岡留俊樹, 横山淳, 荒川友美, 酒田あゆみ, 横山節, 赤松直樹, 重藤寛史, 吉良潤一
2. 発表標題 側頭葉てんかんでは左海馬CA1の相対的容積の減少が長期記憶の健忘を加速させる
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術大会
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	上原 平 (Uehara Taira) (30631585)	九州大学・医学研究院・助教 (17102)	