

平成 21 年 5 月 27 日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2006～2008

課題番号：18390404

研究課題名（和文） 光トポによる失語症回復過程を支える脳内機序の解明

研究課題名（英文） Study on the neural mechanism that supports the functional recovery of aphasia by using optical topography.

研究代表者

渡辺英寿（WATANABE EIJU）

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：50150272

研究成果の概要：

失語症の30%は劣位半球に言語活動がみられた。追跡を行った11名中7例は半年後には劣位側の活性が優位側に移行。回復早期には劣位側が言語をささえ、その後優位側に移行する現象が認められた。バーチャル・レジストレーション法の推定精度は約1cm以内でMRI3次元デジタルナイフなしでも脳回レベルの空間解析は可能であると考えられた。この標準脳座標系により被験者間のデータの比較や他の計測法データとの統合も可能となった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	5,600,000	1,680,000	7280000
2007年度	4,400,000	1,320,000	5720000
2008年度	4,400,000	1,320,000	5720000
年度			
年度			
総計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：光トポグラフィ、失語症、リハビリテーション、機能回復、脳機能計測、言語野、シミュレーション

MRI

1. 研究開始当初の背景

光トポグラフィ（光トポ）は頭表上に設置したプローブから脳の活性状態を血流変化として計測する方法である。光トポは、従来の脳機能測定に使用されていたPET（陽電子断

層装置）、fMRI（機能核磁気共鳴断層装置）等と比べて、低拘束、小規模な装置、低コストという特徴がある。このような特徴から、てんかんの焦点同定、精神科診断、リハビリテーションのモニタリングなど、臨床応用が

広まりつつある。なかでも、アミタールテストに代わる脳外科手術前の言語優位脳同定法など、言語脳機能の臨床応用への期待が高まりつつある。

右利きの 98%が左半球に言語優位性を持つことは 19 世紀の Broca の研究以来ほぼ確定した事実と考えられている。その上で、右利きの右半球が失語症の回復に大きく関与しているのではないかとの推測も多くの関心を引いている。

一方で、これまで、光トポの測定プローブは「脳表」ではなく、「頭表」に置かれるため、MRI などにより頭部の構造画像を得なければ、脳のどこを測っているのかが分からないという問題があった。この解決として、MRI 画像を用いず、3次元磁気式デジタルによって光トポ計測データの空間的解析を行う手法も提案されてきたが、臨床現場での適用には煩雑な手法であった。また、臨床研究においては、プローベ位置設定の異なる多被験者データや異なる研究間で脳機能解析データを統合する空間解析方法や、臨床現場で頻出するノイズの大きいデータや欠損値に対応した統計法などの開発が望まれていた。

2. 研究の目的

失語症の回復が脳のどのような部位を活用して行われているのかを実際の症例の脳機能を追跡計測することで確かめることが目的である。

失語症の回復を光トポでモニタリングするためには、多被験者にわたって安定的に言語野の位置を計測する、標準的なプローベ設置法の開発が必要である。そこで、光トポプローベの形状と被験者の頭皮上への設置をコンピュータ上にシミュレートする、バーチャルレジストレーション法の開発を試みた。

また、複数の被験者から得られた光トポデータの解析は、通常、被験者間でチャンネル(計測点)の位置が同じであると仮定して、チャンネルごとにデータ解析を行なう。しかしこの方法では、異なるチャンネル設定を用いて計測した複数の研究のデータを統合するのが難しい。そこで、チャンネルを脳の解剖領域別に分類してから、被験者間のデータを解析する、新しい解析方法の開発を目指した。

光トポを失語症回復研究に応用する場合、体動などによるノイズや欠損値が多くなることが予想される。このような問題を解決する手段として、リサンプリングを利用した、ノンパラメトリックな統計方法の検討を行なった。

3. 研究の方法

光トポグラフィを使用して失語回復過程の症例の言語機構を計測し、回復過程における右半球の関与を計測し、その経時的变化も検討した。

バーチャル・レジストレーション法の開発においては、使用するホルダーの性質に合わせて、プローベの変形をシミュレートするアルゴリズムを設定した。まず、データベースの中から、ランダムに 1 つの頭を選択した。さらに、頭の大きさと形状をランダムに割り当て、選択した頭を変形させた。この上に、仮想的なプローベを設置し、その脳表への投影点を求め、標準脳座標系に変換した。この作業を繰り返し、その結果を統計的に処理した。

被験者間でチャンネルの位置が異なる場合の集団解析手法の開発として、光トポ計測のチャンネル位置を脳の解剖領域別に分類してから、脳領域ごとに被験者間のデータを解析する方法を開発した。解剖学的アトラスに基づき、前頭葉を左右 9 つの解剖学的領域

に分割した。各領域の大きさは、光トポチャンネルの空間解像度に基づき、約 400mm² となるように設定した。

ノンパラメトリック統計解析法の開発において、脳機能イメージング研究で通常用いられる手法としては、パーミュテーション法が挙げられるが、この方法は母集団の正規性や等分散性は仮定しないものの、交換可能性という前提の下に成立する方法である。光トポの場合、データの均質性は fMRI よりも低く、交換可能性が保証されとは限らない。そこで、言語想起課題遂行時の光トポデータについて、パーミュテーション法の中でも最も前提条件の緩い非交換ブートストラップ法の適用を試みた。

4. 研究成果

30 例中 13 例は右（劣位）半球下前頭回に言語活動に一致した血流増加が観察され、この部位の神経活動が言語機能を支えていると考えられた。10 例は優位側（左）に活性が認められ、7 例は左に血流が低下するような、異常な反応が認められた。30 例中 11 名は複数回の計測を行い、活動部位の変遷を検討した。11 例中 7 例は右に活性が認められたが、2 例は半年後に他の 5 例は 3-6 ヶ月後に活動が優位側にも出現し、同時に非優位側の活動が低減していることが観察された。このように、回復期の早期には非優位側が言語活動をささえ、次第に優位側が回復してくるとともに、非優位側の活動が下がって切り替えが行われる現象が起こることが分かった。一方、残りの 4 例ははじめから左に潜時の遅れや波形逆転など波形の異常はあるもののなんらかの活性があり、経過とともに明確で正常な反応へと正常化する傾向が認められた。

バーチャル・レジストレーション法の推定精度は、脳領域によって異なるが、おおむね

1cm 以内であった。脳の重要な機能単位である脳回の幅が 1cm 程度であることを考えれば、MRI 計測や 3 次元磁気式デジタイザーなしでも脳回レベルの空間解析は可能であると考えられる。また、標準脳座標系を用いることによって、異なる被験者間の光トポデータの比較が可能となるだけでなく、fMRI、PET といった、他の計測法によるデータとの相互比較も容易になった。

複数の被験者から得られた光トポデータの解析は、通常、被験者間でチャンネル（計測点）の位置が同じであると仮定して、チャンネルごとにデータ解析を行なう。しかしこの方法では、異なるチャンネル設定を用いて計測した複数の研究のデータを統合するのが難しかった。今回、チャンネルを脳の解剖領域別に分類してから、被験者間のデータを解析する、新しい解析方法を開発したことにより、チャンネル設定の異なる研究官でのデータ統合が可能となった。

ノイズや欠損値の多い臨床光トポデータに頑健な統計手法として、ノンパラメトリック法の優位性を示した。これらの手法を舌運動課題、言語想起課題遂行時の光データに適用したところ、非交換ブートストラップ法は母数的方法に匹敵する検出力を有することが判明した。また、従来ノンパラメトリック法の代表であるパーミュテーション法と比較しても、遜色のない検出力を有することを示した。非交換ブートストラップ法は臨床光トポ計測に極めて有用な手法として今後の適用が期待できる。さらに、これらの空間解析法と統計解析法をブローカ野の機能解析に適用したところ、光トポが、舌運動、語想起課題、味覚刺激課題遂行時の脳活動パターンを明確に判別しうることを明らかにした。

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 5 件)

1. Masako Okamoto, Daisuke Tsuzuk, Lester Clowney, Haruka Dan, Archana Singh, Ippeita Dan: Structural atlas-based spatial registration for functional near-infrared spectroscopy enabling inter-study data integration. Clinical Neurophysiology, In press 2009. (有)
2. Masako Okamoto, Haruka Dan, Lester Clowney, Yui Yamaguchi, Ippeita Dan: Activation in ventro-lateral prefrontal cortex during the act of tasting: an fNIRS study. Neuroscience Letters 451:129-133, 2009. (有)
3. Archana K. Singh, Lester Clowney, Masako Okamoto, James B. Cole, Ippeita Dan : Scope of Resampling-based methods in functional neuroimaging analysis with small multiplicity issue, Statistical Sinica. 18:1519-1534, 2009. (有)
4. 小黒恵司, 横田英典, 渡辺英寿: 高次機能障害の画像診断。6. 光トポグラフィーによる高次機能の計測。神経内科 68:70-81、2008. (無)
5. 小黒恵司, 横田英典, 渡辺英寿: 光トポグラフィーによる非侵襲的言語機能の計測。臨床脳波 50:110-117, 2008. (無)

[学会発表] (計 7 件)

1. 渡辺英寿 : NIRS の脳神経外科分野における応用。第 10 回日本光脳機能イメージング研究会, 2008 年 12 月 13 日, 大阪
2. Ippeita Dan: Probabilistic spatial registration of fNIRS data with crossmodal perspective. 13th Annual Meeting of Pacific Rim College of Psychiatrists. 2008/10/30, 東京
3. Archana K. Singh, Masako Okamoto, Lester Clowney, James B. Cole, Ippeita Dan: Resampling fNIRS time series in wavelet domain, Neuroscience 2008, 2008/7/11, 東京
4. Lester Clowney, Masako Okamoto, Archana K. Singh, Ippeita Dan: Bayesian Statistics, Frequentist Statistics and fNIRS, Neuroscience 2008, 2008/7/10, 東京
5. Masako Okamoto, Yuji Wada, Daisuke Tsuzuki, Lester Clowney, Archana K. Singh, Ippeita Dan: Prefrontal involvement in taste recognition : fNIRS study, Neuroscience 2008 2008/7/9, 東京
6. Ei ju Watanabe: New diagnostic method for epilepsy focus using near infrared Spectroscopy. The 33rd Annual Meeting of The Egyptian Society of Neurological

Surgeons, 2008 年 2 月 28 日, エジプト
7. 渡辺英寿: 光で見る脳の高次機能-失語症から認知症まで。第 22 回脳神経市民公開講座, 2008 年 1 月 6 日, 名古屋

[図書] (計 件)

[産業財産権]
○出願状況 (計 件)

○取得状況 (計 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡辺英寿 (WATANABE EIJU)
自治医科大学・医学部・教授
研究者番号: 50150272

(2) 研究分担者

檀 一平太 (DAN IPPEITA)
独立行政法人農業・食品産業技術総合研究
機構食品総合研究所食品機能研究領域
主任研究員
研究者番号: 20399380

(3) 連携研究者