

様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 23 年 3 月 23 日現在

機関番号：11501

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2009～2010

課題番号：21890021

研究課題名（和文）頭蓋内脳波、皮質電気刺激および fMRI の統合的手法による発語過程の解明

研究課題名（英文）Integrative approach to study subprocesses of speech with electrocorticography, fMRI and cortical stimulation.

研究代表者

丹治和世（TANJI KAZUYO）

山形大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：20512619

研究成果の概要（和文）：

慢性硬膜下電極が留置された難治性てんかん症例において、頭蓋内脳波とfMRI，電気刺激の手法を統合的に用いることにより、発語の生理学的過程を明らかにすることを目標とした。言語関連領域から記録した言語課題施行中の誘発反応において、単語の知覚、語想起、構音など発語の下位過程に同期した活動が記録され、他の手法との整合性がみられた。頭蓋内脳波誘発反応、とりわけ高周波帯域の誘発反応は、脳外科症例の機能局在マッピングにおいて臨床的応用が期待される。

研究成果の概要（英文）：

Combined measurement of electrocorticography, fMRI, and evaluation of behavioral changes on electrical stimulation in patients with intractable epilepsy revealed consistent functional distribution of language subprocesses with excellent temporal and spatial resolution in areas such as prefrontal, premotor and superior temporal gyri. The present result suggests that electrocorticographic high gamma activity is a reliable marker for local cognitive activity, which will provide useful information on neurosurgical evaluation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,050,000	315,000	1,365,000
2010年度	910,000	273,000	1,183,000
総計	1,960,000	588,000	2,548,000

研究分野：脳外科学

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：ECoG, 頭蓋内脳波、皮質電気刺激

1. 研究開始当初の背景

発語能力は長期間の後天的な学習を経て獲得され、語想起、音韻の系列化、構音運動などの複合的な過程からなる。これらのいずれの点においても発語は霊長類では他に例をみないヒト特有の機能である。そのため動物実験から得られる知見は限定的で、その神経生理学的な機序については未解明の部分が多い。19世紀以来最近まで、言語の表出はブローカ野（腹側前頭前野）の機能であると考えられてきた。しかし神経機能画像研究では、発語過程に伴い、ブローカ野以外の前頭前野や、従来は運動の遂行に特化すると考えられてきた背側運動前野や補足運動野などの運動関連領域にも賦活がみられる。これらの領域が発語過程のどの段階に寄与するかについては不明な点が多い。

神経機能画像研究の中心的な手法として用いられるfMRIの時間分解能は、発語に関連する諸過程を分離して観察するには十分とは言えない。fMRIの賦活部位に対応する電気生理学的過程について知るには侵襲的な手法が必要で、これは臨床の必要上頭蓋内電極の留置を行う症例でのみ可能である。これまでこのような症例で発語過程に関する研究はほとんどなされていない。

2. 研究の目的

硬膜下電極から測定する頭蓋内脳波は時間分解能に優れた手法であり、言語表出に伴う種々のイベントに関連した脳活動を詳細に観察することができる。同じ電極を使用して実行可能な皮質電気刺激では、課題遂行に対する影響を評価することにより、fMRIでは困難な、脳活動と認知過程の因果関係の推定が可能である。今回の計画では、難治性てんかん症例の術前検査としてfMRIおよび慢性留置電極による頭蓋内脳波の測定、皮質電気刺激を同一被験者で行い、個体レベルで統合的に言

語表出課題に伴う脳活動の解析を行う。頭蓋内電極から記録を行う利点の一つは、被験者の運動によるアーチファクトがほとんど無いことである。本研究で使用する動詞生成課題は、提示された名詞から想起される動詞を生成するというものである。本研究では、有声で動詞生成を行う場合と無声で行う場合の脳活動を比較し、発語過程の下部構造である語想起過程と構音過程のそれぞれに関連する部位の分離を試みた。各条件で前頭前野、運動関連領域の反応を比較解析することにより、脳部位の機能分化を評価した。このような比較は、時間分解能に制限があり、運動によるアーチファクトに弱いfMRIでは困難であり、これまでほとんど試みられていない。

3. 研究の方法

頭蓋内脳波および皮質電気刺激については、脳神経外科で術前検査として慢性硬膜下電極を留置するてんかん症例で施行した。硬膜下電極については、電極間隔5-10mmの電極を用い、1kHzのサンプリングレートで記録した。頭蓋内脳波の解析には加算平均法に加え、ウェーブレットを用いた時間周波数解析を行い、周波数帯域ごとに活動の増減を評価した。語想起の過程を調べるために動詞生成課題を、対照課題として音読（実在語または非実在語）および復唱（実在語）課題を行った。いずれの課題においても、刺激呈示と反応開始指示の間に2秒間の遅延を挿入し、感覚、運動に関連する過程と語想起や単語の把持に関わる過程を分離して測定した。脳波についてはEEGLABなどを用いてオフラインで解析を行った。

fMRIについては、電極を留置する前に、動詞生成課題を行い、AFNIを用いて個人レベルでの機能マップを描出した。皮質電気刺激については、有意な誘発反応がみられた部位で、

課題遂行中に電気刺激を加え、反応時間の計測して刺激の影響を評価した。

4. 研究成果

研究期間中に左半球に硬膜下電極を留置した4症例において、言語課題施行中の誘発反応の記録を行った。幅広い帯域でみられた誘発反応のうち、とりわけ顕著な活動が60 - 120Hz前後の高ガンマ帯域でみられた。主として左半球の上側頭回、中前頭回、下前頭回、中心前回からそれぞれパターンの異なる課題特異的反応がみられた(図1)。

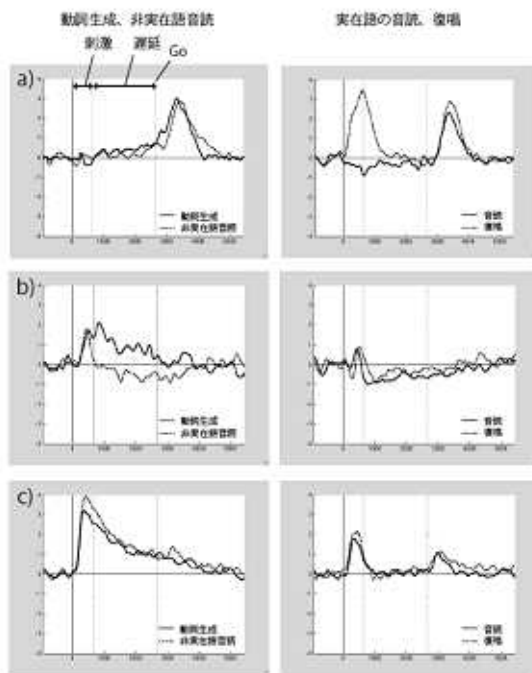


図1: 言語課題(動詞生成、非実在語の音読、実在語の音読、復唱の4課題)施行時の、高周波帯域のパワーの変化。a) 上側頭回、b)中前頭回、c)下前頭回 の電極から測定。

上側頭回の後方からは、測定した全ての被験者で聴覚反応が観察された。前頭前野の活動には課題間の解離がみられた。概して、復唱課題や実在語の音読のように、語の産生を伴わない課題については、前頭前野の活動はほとんど観察されなかった。中前頭回からは、語想起を要する課題に限定した反応がみられ

た。下前頭回からは、視覚提示・聴覚提示に共通の、多様式の刺激入力に関連する反応がみられた。前頭前野からの反応は、概して潜時が遅く、刺激呈示後から運動開始前の遅延期間に遷延する持続性の反応がみられる電極が多くみられた。運動前野の電極からは、構音運動に対応した反応のほか、刺激呈示直後、および遅延期間にも持続的な反応が観察された。

特記すべき事項として、5mm間隔の電極を用いた症例でも、隣接する電極間で著明な反応潜時の解離がみられ(図2)、皮質機能の機能単位を正しく検出するにはミリ単位の空間解像度が要求されることが示唆された。

Quantified by
ALBERT@MBA
C:\CARENE\EEG\ANALYSIS\CORR\CG AB

図2: 電極間間隔5mmの硬膜下電極から記録した下前頭回の言語反応。6つの電極の時間周波数解析結果(縦軸が周波数、横軸が時間)。

動詞生成課題施行中のfMRIでは、前頭前野、運動前野を中心に広い範囲で賦活がみられた。主として頭蓋内脳波で誘発反応が観察された領域が賦活された(図3)。

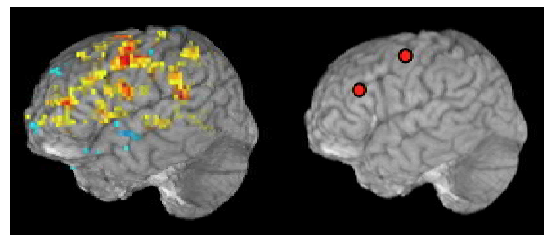


図3：左は動詞生成課題施行時のfMRI。右は同一症例で、動詞生成課題施行時に遅延反応がみられた部位。

皮質電気刺激については、一症例の中前頭回において、動詞生成課題と復唱課題の比較を行った。動詞生成課題のみで課題特異的誘発反応が観察された電極において、電気刺激でも動詞生成のみで反応の遅延が観察された。刺激後の後発発火などの影響で全例での詳細な検討は困難であったが、電気刺激による認知課題遂行への影響が誘発反応の結果から予測できる場合があるものと考えられた。

誘発脳波は一度の測定で多くの電極からデータを取得することができ、電気刺激と異なり侵襲性がない。今回得られた機能マップから、他の手法と整合性を有し、時間分解能、空間分解能にも優れた手法であることが示された。電気刺激による機能マッピングは今後も手術部位決定のゴールドスタンダードとして重要な手法であるが、頭蓋内脳波の誘発反応は、その補助的手段として臨床上重要な指標として機能すると考えられる。今回は、慢性留置電極のみによる検討であったが、覚醒下手術への応用についても可能性があり、頭蓋内脳波誘発反応は今後脳外科症例のマッピングにおいて広い領域で応用されることが期待される。

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 3件)

Tanji K, Leopold DA, Ye FQ, Zhu C, Malloy M, Saunders RC, Mishkin M: Effect of sound intensity on tonotopic fMRI maps in the unanesthetized monkey. *NeuroImage*, 49, 150-157, 2010. (査読有)

丹治和世 鈴木匡子: 高次脳機能障害学Q&A. 皮質電気刺激による脳機能検査ではどのような結果が出ているのでしょうか. *Modern Physician*. 2010;30巻(1号):211-213. (査読無)

丹治和世, 鈴木匡子: 失行(観念性失行、観念運動性失行、肢節運動性失行), *Clinical Neuroscience*, 2009; 27 407-409. (査読無)

[学会発表](計 10件)

Tanji K, Iwasaki M, Nakasato N, Funiu H, Sakurada K, Suzuki K: Dissociation of electrocorticographic high gamma activity during word generation and word repetition in the ventral prefrontal cortex. The 40th annual meeting Neuroscience, San Diego; 2010年11月15日

丹治和世: 高次脳機能障害の基礎知識. 第12回日本脳神経看護研究会東北地方部会, 山形; 2010年10月16日

丹治和世, 岩崎真樹, 中里信和, 舟生勇人, 櫻田香, 鈴木匡子: 前頭前野側面における言語正性に選択的な高ガンマ帯域の皮質活動. 第33回日本神経科学大会: 神戸; 2010年9月4日

丹治和世, 永沢光, 鈴木匡子: 辺縁性脳炎による健忘例における緩徐な意味記憶の獲得. 第34回日本神経心理学会, 京都; 2010年9月10日

早川裕子, 丹治和世, 斎藤尚宏, 鈴木匡子: 「りん」を打ち始められない進行性核上性麻痺の一症例. 第34回日本神経心理学会, 京都; 2010年9月10日

丹治和世, 永沢光, 加藤丈夫, 鈴木匡子: 経過中認知機能に著明な改善を認めた両側内包膝部梗塞の一症例. 第87回日本神経学会東北地方会, 山形; 2010年9月11日

丹治和世，岩崎真樹，中里信和，舟生
勇人，櫻田香，鈴木匡子：言語課題に
対する頭蓋内脳波誘発反応について。
第8回 Awake Surgery 研究会，大阪；
2010年9月30日

丹治和世：前頭前野外側面における言
語生成に選択的な高ガンマ帯域の皮
質脳活動．包括脳ミーティング，札
幌；2010年7月28日

丹治和世，舟生勇人，櫻田香，鈴木匡
子：頭蓋内脳波高ガンマ帯域における
発話過程に伴う誘発反応の特徴．山形
ニューロサイエンスミーティング，山
形；2010年6月5日

丹治和世，岩崎真樹，中里信和，鈴木
匡子：言語課題における頭蓋内誘発反
応の多様性．第33回日本てんかん外科
学会，大阪；2010年1月30日

丹治和世，永沢光，鈴木匡子：経過中
認知機能に著明な改善を認めた両側内
包膝部梗塞の一症例．高次脳機能障害
学会，札幌；2009年10月29日

6．研究組織

(1)研究代表者

丹治 和世 (TANJI KAZUYO)

山形大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：20512619