

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07297

研究課題名（和文）長期記憶の障害メカニズム：てんかんと認知症の接点からの電気生理学的アプローチ

研究課題名（英文）Impairment of long-term memory: electrophysiological study of patients with refractory epilepsy

研究代表者

臼井 桂子 (Usui, Keiko)

札幌医科大学・医学部・講師

研究者番号：60402872

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：記憶は、保持される時間により短期記憶と長期記憶に分類される。本研究では、短期記憶が正常でも長期記憶が成立しないという現象が認知症等で生じることに注目し、原因と考えられる短期記憶から長期記憶への変化過程の阻害要因を解明する手掛かりを得ることを目的として難治性てんかんの外科治療症例の頭蓋脳波解析を行った。その結果、側頭葉の底面部と外側部で記憶情報処理において異なる活動があることを見出した。側頭葉外側部は新しい情報と古い情報に対して異なる反応を示すのに対し、底面部はどちらの情報に対する反応も同じであることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、海馬と複数の大脳領域間に存在する記憶関連ネットワークのうち、後頭葉から側頭葉を経て海馬に至る経路における視覚関連情報処理に関する特定の信号伝達様式を、時間的、空間的に描出したことであり、特に、言語性記憶機構に関する脳内領域間ネットワークの解明に資する重要な知見である。研究に用いた手法は、非侵襲的検査法である頭皮上脳波、脳磁図に即時応用が可能である。このことは、我が国が迎いつつある超高齢化社会において喫緊の課題である認知症の早期発見、予防に必要な検査法の開発に有用であり、また、老化、認知症研究において必須の言語や記憶の理解にとって不可欠である。

研究成果の概要（英文）：Our multifaceted study of long-term memory in patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy revealed significant features including the following: (a) memory-related electrophysiological responses exist in distinct cortical regions in the anterior medial and posterior lateral portions of the left temporal lobe, (b) these electrophysiological responses tend to be obscured when there is a mild decline in verbal memory exists, (c) the complexity of illustrations, letters, words, faces, and line drawings induced activity in specific areas in the brain. Based on the finding suggesting the importance of detecting deficits in verbal memory which is closely related to long-term memory, we have developed advanced visual stimuli. These stimuli have made it possible to study the distribution of functional areas, time course of signal transmission, areal coordination and correlation between functional areas by using non-invasive magnetoencephalography measurement of healthy normal subjects.

研究分野：神経科学

キーワード：長期記憶の障害 記憶の固定化 てんかん 認知症

1. 研究開始当初の背景

記憶は、保持される時間により短期記憶(数分～数時間)と長期記憶(数時間～数か月)に大別される(McGaugh, 2000)。大脳の慢性疾患である「てんかん」に関連する記憶障害には複数の類型が存在するが、その一つのタイプとして発作を起こしていない時期に生じ、短時間の記憶は保たれるにもかかわらず、この記憶が想起できなくなる、すなわち、短期記憶は形成されるにもかかわらず、長期記憶が障害されるという特徴をもつ記憶障害がある。

この現象は、一般的な「物忘れ」や「物忘れがひどくなった」状態との類似性があり、記憶障害の時間的経過において認知症などの疾患との類似点が見られる。また、成人のてんかん(高齢者を含む)で最も症例数の多いのは側頭葉てんかんであるが、このタイプの記憶障害は側頭葉てんかんでみられることが多い。すなわち、認知症との類似点、および、患者数双方の観点からも重視すべきものであるが、この現象の詳細は明らかでない。

2. 研究の目的

本研究の究極の目的は、記憶のメカニズムの解明であるが、これは遠大な目標であり、本研究においてすべてを解決しえるものではない。本研究はその第一歩という位置づけであり、短期記憶成立後の長期記憶への変化過程に焦点を当て、短期記憶の安定と定着、すなわち「記憶の固定化」の阻害要因の抽出、「記憶の固定化」に必須な記憶機構モデル作成、および、記憶機構モデルに基づく「記憶の固定化」を標的とした検査手法の開発、を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 電気生理学的手法による大脳皮質における視覚言語情報処理活動の同定

本研究においては、視覚情報が入力されることによって成立する記憶関連脳活動を3ステップで追究した。まず、ヒトが現代社会生活を行う上で必須の情報である「言語」による視覚課題を作成し、言語の視覚情報処理に係る脳活動の時間的、空間的分布の同定を行った。対象は難治性の側頭葉てんかんの外科治療のため頭蓋内に電極を留置された12症例であった。頭蓋内脳波検査中に実施した視覚課題遂行時の脳波をオフラインで解析した。事象関連電位については、視覚刺激提示200ミリ秒以内の電位とそれより遅く出現する電位、時間周波数成分については、(8~13 Hz)、(14~29 Hz)、(30~150 Hz)、(5~7Hz))それぞれの周波数帯域ごとに分離した。言語性反応を特定したのち、言語性反応を記録した脳内電極の解剖学的位置については、それぞれの症例の解剖学的3D-MRI画像から構築した大脳の三次元画像を用いて脳表上に投影して、脳活動信号の局在部位を個人ごとに同定した。

(2) 言語情報処理と言語以外の有意味視覚情報処理の差異の検討

ヒトが社会生活を行う上で必須な情報のなかで、「言語」と同様に重要なカテゴリーとして、本研究では「顔」を視覚課題として選定し、難治性の側頭葉転換の外科治療のために頭蓋内に電極を留置された2症例を対象として、上記の言語性視覚課題に加えて顔を視覚刺激として用いた課題を実施して頭蓋内脳波記録を行い、上記と同様の解析を実施した。

(3) 言語性記憶に係る大脳皮質活動、脳内ネットワークの検討

上記2ステップの結果も考慮しながら、独自の言語性記憶課題を作成し、難治性の側頭葉てんかんの外科治療のため頭蓋内に電極を留置された8症例を対象として頭蓋内脳波の記録を行った。課題実行時の大脳皮質活動を記録し、オフラインで事象関連電位、時間周波数解析を行い、記憶に関連した大脳活動を同定した。それぞれの活動について、3D-MRI画像から構築した各被験者の大脳三次元画像を用いて脳表上の局所の機能について評価を行った。

解析結果に対して神経心理学的検査(ウェクスラ 成人知能検査(WAIS-R, -III)、ウェクスラ 記憶検査(WMS-R)等から記憶関連の細目検査項目)成績との相関関係を検討することにより、統計的有意差のある項目を抽出し、統合的に検討評価を行った。

4. 研究成果

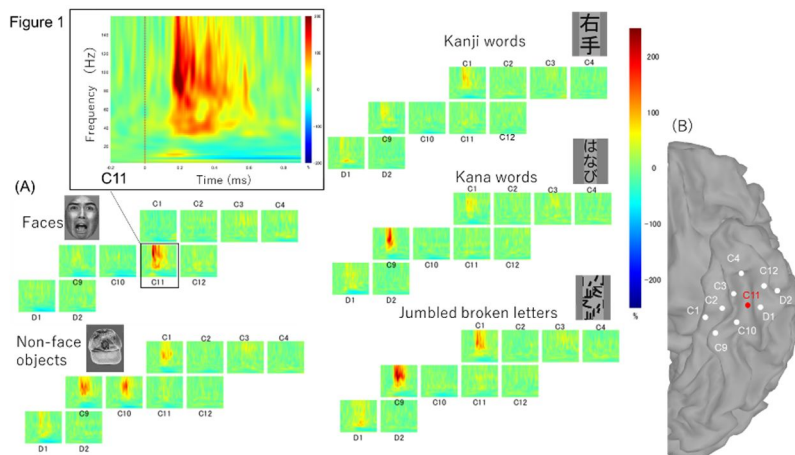
(1) 大脳皮質脳波直接記録による時間的、空間的に高い解像度を持つ高次脳機能活動の描出

ヒトの脳機能研究において、大脳からの直接記録は極めて限られた状況でのみ可能である。本研究では、難治性てんかんの外科治療のため頭蓋内に電極を留置された患者さんの同意、協力を得て、延べ20症例において研究を実施した。その結果、後頭葉から側頭葉に留置された総計1500を超える電極から、視覚入力に対する単純応答、有意意味視覚情報入力(文字、単語、物品の画像、顔)記憶関連脳活動、を時間的、空間的に区別して抽出することに成功した。国内においては、このような研究を行える施設は限られており、また、国外においては、多数症例データを用いてその中で共通している脳活動に焦点を当てた研究が主流となっているが、脳機能活動の詳細は一人一人異なっており、本研究が行った個人レベルでの解析は、大規模研究で

見過ごされる可能性のある知見を得たという点で、重要な役割を果たすと考えられる。

(2) 視覚情報の種類によって異なる脳活動の時間的、空間的分離を達成

顔と単語、物品の画像の提示を行った際に認められた脳活動の分布を Figure 1 に提示する。図の右側にはこの記録を行った症例の左半球（言語優位半球）を底面から見た画像を示している。この画像上の白丸、赤丸が被験者の 3 次元脳画像に投影した記録電極位置である。赤丸の電極に限局して「顔」の刺激提示後約 200 ミリ秒の時点から 40 ~ 150 Hz の帯域の活動が有意に増加していること



ことが確認できた（左上の拡大差し込み図）。単語や物品の画像に対してはこの電極と異なる電極で反応を認めた。記録に使用した電極間距離が 10 mm であり、顔に対して特異反応を認めた脳部位が、物品画像への反応の示す脳部位、単語に対して反応を示す脳部位と 10 mm 以上離れて存在することを確認できた。

(3) 記憶関連ネットワークの部分的描出に成功

独自に作成した言語性記憶課題遂行時の皮質脳波の解析により、海馬への情報入力部である嗅内皮質、視覚言語情報処理部である中側頭葉および下側頭葉皮質で記憶関連電位(N400, P400)を複数症例で同定した。それぞれの部位について、視覚言語情報処理する時と新たな入力に関して過去の言語性記憶と照合する時、の活動を観察し、下側頭葉皮質ではこの時のみ有意な活動が認められるのに対して嗅内皮質では、双方において、中側頭葉皮質についてはこのみにおいて有意な活動が認められることを見出した。これにより、記憶情報の統合が行われている部位について直接の知見を得ることができた。また、これらの記憶関連電位を記録した領域において周波数帯域ごとの活動変化の解析も実施し、広域活動の増加が記憶関連電位より数百ミリ秒遅れて出現していること、この活動に先行して、側頭葉内側構造に帯域活動が一過性に増加していることを見出した。これらの活動の有無と症例の記憶成績に相関があることから、電生理学的な記憶機能評価の手掛かりを得られた。

(4) 今後の展望

本研究課題の当初の予定においては、皮質脳波解析によって得られた知見をもとに、脳磁図による健常被験者を対象とした研究を行う予定であったが、新型コロナウイルス感染症蔓延、および、その後の研究活動制限等の影響もあり、正常被験者研究についてはパイロットスタディのみ実施することができた。

本研究で得た言語性記憶関連の脳活動については、本研究に参加した難治性てんかん症例の言語性記憶成績との相関が示唆されている。本研究で独自に開発して使用した言語性記憶課題は、健常被験者にも応用可能であり、今後改良を加えて実施することにより、健常者における非侵襲的記憶機能検査法としてのみならず、高齢者における記憶機能評価、認知症の早期発見のための検査法として応用できるものであり、社会的に大きく貢献できる可能性がある。

参考文献

McGaugh, J.L. Memory – a century of consolidation. *Science*, 2000. 287:248-51. doi: 10.1126/science.287.5451.248.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	臼井 直敬 (Usui Naotaka) (00470162)	独立行政法人国立病院機構（静岡・てんかん神経医療センター臨床研究部）・その他部局等・その他 (83801)	
研究分担者	長峯 隆 (Nagamine Takashi) (10231490)	札幌医科大学・医学部・教授 (20101)	
研究分担者	篠崎 淳 (Shinozaki Jun) (30510953)	札幌医科大学・医学部・助教 (20101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関