

令和 6 年 5 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15674

研究課題名（和文）体性感覚誘発磁界によるてんかんの「みえない」脳機能低下の定量評価法の確立

研究課題名（英文）Quantitative evaluation for "invisible" brain dysfunction in patients with epilepsy using somatosensory evoked magnetic fields

研究代表者

石田 誠（Ishida, Makoto）

東北大学・工学研究科・特任助教

研究者番号：80880301

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：てんかんの発作関連領域外におけるネットワーク異常は明らかになっていない。我々は、側頭葉てんかんにおいて覚醒・睡眠を厳密に分けて体性感覚誘発磁界（SEFs）を評価し、発作関連領域外の体性感覚野の皮質興奮性が覚醒時にのみ異常をきたすことを明らかにした。本研究では、覚醒・睡眠を厳密に分けたSEFs評価により、健常者で睡眠時に潜時の延長を認めた。また、若年性ミオクロニーてんかんでSEFsの異常を認めた。覚醒・睡眠を厳密に分けたSEFs評価は、てんかんネットワークの新たな解明に有用と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

覚醒時と睡眠時を厳密に分けた体性感覚誘発磁界を用いたてんかん患者の大脳皮質興奮性の検討は、我々が報告した新手法である。本手法を用いて、てんかん発作関連領域および関連領域外の皮質興奮性の評価を行うことにより、てんかんの病態の解明および治療の発展に貢献できる可能性がある。また、本手法はてんかん以外の神経疾患にも応用が可能であることから、大脳・視床間のネットワーク異常の定量評価法として、応用が期待される。

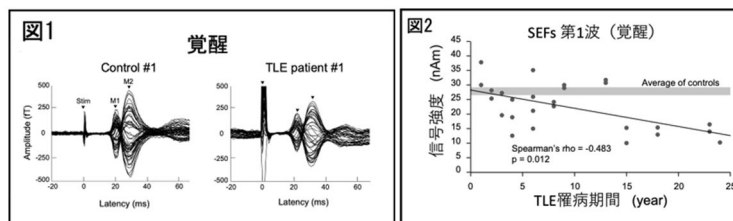
研究成果の概要（英文）：Epilepsy is a network disease. However, it is not clear whether the excitation level from the epileptogenic network is abnormal. We evaluated somatosensory evoked magnetic fields (SEFs) separately averaged in the awake state and during sleep in patients with temporal lobe epilepsy, and found that cortical excitability of somatosensory areas outside the epileptogenic network of TLE is abnormal only during wakefulness. In the present study, the latency of SEFs with strict separation of the awake and sleep stages was prolonged. Additionally, abnormal cortical excitability in patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME) was revealed using SEFs. The evaluation of SEFs with strict separation of awake and sleep states may be useful for further clarification of the epileptogenic network.

研究分野：電磁気神経生理学

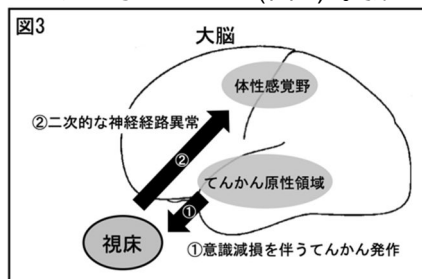
キーワード：脳磁図 てんかん 体性感覚誘発磁界 睡眠

## 1. 研究開始当初の背景

てんかんは脳神経細胞の過剰興奮により引き起こるてんかん発作を特徴とする慢性の脳疾患であり、発作に関連する領域では、発作が出現していない時間帯においても、興奮系と抑制系シナプス伝達のバランスが異常を呈する (Bradford HF, 1995, Prog Neurobiol; Olsen RW, 1997, Epilepsia)。しかし、発作に関連する領域外における、興奮系と抑制系のバランス異常は明らかにされていない。我々は成人の局在関連てんかんで患者数が最も多い側頭葉てんかん (temporal lobe epilepsy: TLE) 患者において、てんかん焦点となる側頭葉およびその関連領域外と考えられる体性感覚野の皮質興奮性に着目した。体性感覚野の皮質興奮性の評価に脳磁図で記録する体性感覚誘発磁界 (somatosensory evoked fields; SEFs) を用いた。脳磁図の背景活動から覚醒時と睡眠時を厳密に分けて SEFs を解析し、健常者と TLE 患者で SEFs の比較を行った結果、TLE 患者では、SEFs の信号強度が覚醒時においてのみ潜時の延長を伴わずに低下していること (図 1)、さらに SEFs の信号強度低下が TLE 罹病期間と相関することが明らかとなった (図 2, Ishida M, 2020, Sci rep)。TLE 患者で認められた体性感覚野の皮質興奮性の異常には、覚醒状態を維持する脳内機構である上行性網様体賦活系 (ascending reticular activating system; ARAS) の異常が関連することが示唆された (Englot DJ, 2018, Neurology)。ARAS は視床から大脳皮質広範に情報伝達を行う神経経路である。TLE 患者の意識障害を伴う発作の繰り返しにより ARAS が障害されることで、二次的に発作関連領域外の大脳皮質においても興奮性異常をきたすと考えられる (図 3)。我々が



用いた覚醒・睡眠を考慮した SEFs による体性感覚野の皮質興奮性の評価では、大脳皮質だけでなく大脳・視床間の神経経路の異常を評価することが可能である。TLE 患者の体性感覚誘発電位を評価した近年の研究では、てんかん焦点がある大脳半球側において大脳・視床間のネットワーク異常がみられると報告されている (Assenza G, 2020, Clin Neurophysiol)。一方で、大脳・視床間のネットワーク異常とてんかんの病因との関連は明らかになっていない。そこで、本研究では、覚醒・睡眠を厳密に考慮した SEFs 評価により、TLE 患者の病因により大脳・視床間のネットワーク異常に違いが見られるか否かを検討することで、新たなてんかん病態の解明を行う。



## 2. 研究の目的

本研究の目的は、覚醒・睡眠を厳密にわけた SEFs 解析を用いててんかん患者の大脳・視床間の興奮系と抑制系のバランス異常の評価を行い、てんかん発作関連領域外のネットワーク異常を明らかにすることである。てんかん発作に関連する領域外における興奮系と抑制系のバランス異常はこれまで明らかにされていない。また、覚醒時と睡眠時を厳密に分けた SEFs 解析による健常者とてんかん患者の比較は、我々が報告した新手法である。本研究を行うことで、てんかんの病態の解明および治療の発展に貢献できると考える。また、てんかん以外の神経疾患においても、大脳・視床間のネットワーク異常の定量評価法として、応用が期待される。

## 3. 研究の方法

### (1) SEFs 計測

東北大学加齢医学研究所の共通機器である脳磁計および脳波計を有償で借り受け、正中神経刺激による脳磁図・脳波同時記録を行う。同時記録した頭皮脳波にて覚醒・睡眠を確認し、両条件下での記録を行う。

### (研究対象)

健常者

公募にて有償ボランティア 50 名を募集する。

TLE 患者

東北大学病院てんかん科における一般臨床において診断および研究協力依頼を TLE 患者 100 名

を行う。

## (2) SEFs 解析

頭皮脳波を用いて、覚醒と睡眠を stage W（覚醒）、stage N1-N2（軽睡眠）の2段階に分類する。

正中神経刺激のトリガーをオフラインで確認し、stage ごとにおいて加算平均処理を行う。各 stage において加算回数が計 100 回以上となったものを観察する。解析区間は刺激前 20ms から刺激後 100ms までとする。ベースラインは刺激後 5ms から 15ms を用いる。解析対象は、SEFs の第 1 波、第 2 波の頂点潜時と各成分において単一電流双極子法を用いて算出した信号強度とする。

TLE 患者の病歴、脳波所見、脳機能画像所見、病理所見から病因を診断する。

## (3) SEFs 比較検討

比較：TLE の病因で最も多い海馬硬化を伴う 30 症例において、海馬硬化側、非海馬硬化側・健常者で比較し、SEFs に異常を認めるか否かを検討する。

比較：海馬硬化以外の病因による TLE 患者 30 症例において、病因側・非病因側・健常者で比較し、SEFs に異常を認めるか否かを検討する。

## 4. 研究成果

### (1) 健常者における覚醒時と睡眠時を厳密に分けた SEFs 解析

SEFs の健常者における覚醒・睡眠の影響を確立するため、健常者の被験者募集を行う予定であったが、コロナウイルスの影響により困難な状況であった。そこで、本科研費受給前に計測していた 20 代の健常者 11 名のデータを用いて、左右 22 側の正中神経刺激 SEFs データを用いて、覚醒・睡眠の影響を調べた。その結果、SEFs の第 1 波において睡眠で潜時が延長することが明らかとなった。また、SEFs の振幅に関しては、健常者において覚醒・睡眠で差を認めなかった。本研究では 11 例のみの検討であるため、健常者における SEFs への覚醒・睡眠の影響を確立するためにはより多数での検討が必要となる。また、20 代のみでなくより広範な年齢層を対象とした検討も今後行う必要がある。

### (2) てんかん患者における SEFs を用いたてんかん性ネットワーク異常の解明

本研究の目的は、覚醒・睡眠を厳密にわけた体性感覚誘発磁界 (SEFs) を用いて大脳・視床間の興奮系と抑制系のバランス異常の評価を行い、てんかん発作関連領域外のネットワーク異常を明らかにすることであるが、発作関連域における SEFs の異常に関しても明らかにはなっていない。SEFs の起源である体性感覚野がてんかん原性領域となる若年生ミオクロニーてんかん (JME) 患者において、SEFs に異常をきたすかを検討するため、JME 患者 9 例 18 側と健常者 10 例 20 側で SEFs の比較検討を行った結果、両者で潜時に差を認めないが、振幅に関して、JME 患者で SEFs の第 3 波が健常者よりも増大することが明らかになった。SEFs の振幅への影響因子として、抗てんかん発作薬の関連が考えられたため、実際に影響があるか否かを JME 患者 10 例 20 側で追加検討した。その結果、JME 患者における SEFs の振幅の増大と抗てんかん発作薬の間には有意な相関関係を認めなかった。本研究で対象とした JME 患者の記録で、睡眠時の記録が少なかったため、覚醒と睡眠を分けた検討ができていない。今後症例数を増やし、追加検討を行う予定である。

### (3) トンネル磁気抵抗素子を用いた磁場センサ (TMR センサ) による SEFs 計測

東北大学医学系研究科てんかん学分野と工学研究科で共同開発中の TMR センサによる健常者での SEFs の計測を行った。現在臨床の脳磁図計測に用いられているのは、超伝導量子干渉素子 (SQUID) 脳磁計であるが、液体ヘリウムなため高額な維持費用がかかること、シールドルーム内での計測が必要なこと、被験者が制限された姿勢を保持する必要があり長時間記録ができないなどの問題点がある。一方、TMR センサでは、環境ノイズが存在する常温状況下において、生体に密着させての脳磁場計測が可能である。現在、TMR センサで脳磁場を計測できる研究グループは世界で東北大学のみであり、本研究は我々のグループのみが可能となる。TMR センサの感度の向上により、健常成人において正中神経刺激 SEFs が再現よく計測できることが確認できた。今後は、より多数例での記録および加算回数を減らしての記録、さらには正中神経以外の誘発磁界の記録を行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 石田誠、神一敬、菅野彰剛、柿坂庸介、中里信和	4. 巻 35
2. 論文標題 てんかん患者の脳磁図計測・解析におけるアーチファクト	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本生体磁気学会誌	6. 最初と最後の頁 50-51
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 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 石田 誠, 大村 花薫子, 神 一敬, 菅野 彰剛, 大沢 伸一郎, 柿坂 庸介, 安藤 康夫, 中里 信和	4. 巻 36
2. 論文標題 側頭葉てんかん患者において深部に推定される発作間欠時棘波信号源の臨床的意義	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本生体磁気学会誌	6. 最初と最後の頁 160-161
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 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 片山 遥, 石田 誠, 菅野 彰剛, 神 一敬, 中里 信和	4. 巻 35
2. 論文標題 若年ミオクロニーてんかんにおける体性感覚誘発磁界の異常	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本生体磁気学会誌	6. 最初と最後の頁 118-119
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 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 石田 誠, 柿坂 庸介, 菅野 彰剛, 大沢 伸一郎, 浮城 一司, 神 一敬, 富永 悌二, 中里 信和	4. 巻 34
2. 論文標題 中心溝近傍病変による非典型的な体性感覚機能局在を誘発磁界により予測できた一例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本生体磁気学会誌	6. 最初と最後の頁 142-143
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 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 Makoto Ishida, Yosuke Kakisaka, Kazutaka Jin, Akitake Kanno, Nobukazu Nakasato	4. 巻 in press
2. 論文標題 Somatosensory evoked spikes in normal adults detected by magnetoencephalography	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 -
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 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5件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 石田誠、神一敬、菅野彰剛、柿坂庸介、中里信和
2. 発表標題 てんかん患者の脳磁図計測・解析におけるアーチファクト
3. 学会等名 第37回日本生体磁気学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石田誠、神一敬、菅野彰剛、柿坂庸介、中里信和
2. 発表標題 側頭葉てんかんにおける脳磁図を用いた体性感覚機能評価
3. 学会等名 第37回日本生体磁気学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石田誠、神一敬、菅野彰剛、柿坂庸介、中里信和
2. 発表標題 側頭葉てんかんにおける脳磁図を用いた体性感覚機能マッピング
3. 学会等名 日本ヒト脳機能マッピング学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Makoto Ishida, Haruko Omura, Kazutaka Jin, Akitake Kanno, Shin-ichiro Osawa, Yosuke Kakisaka, Yasuo Ando, and Nobukazu Nakasato
2. 発表標題 Clinical significance of “deep” dipole localization in temporal lobe epilepsy
3. 学会等名 The 8th Meeting of the International Society for the Advancement of Clinical Magnetoencephalography (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 石田 誠, 柿坂 庸介, 菅野 彰剛, 大沢 伸一郎, 浮城 一司, 神 一敬, 富永 悌二, 中里 信和
2. 発表標題 中心溝近傍病変による非典型的な体性感覚機能局在を誘発磁界により予測できた一例
3. 学会等名 第36回日本生体磁気学会大会
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------