

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591303

研究課題名(和文) 機能的結合 fMRI によるてんかん病態診断システムの開発

研究課題名(英文) Application of functional connectivity measured with resting state fMRI to epilepsy treatment

研究代表者

金桶 吉起 (Kaneoke, Yoshiki)

和歌山県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：20280589

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)：てんかん患者約30名において、安静時の機能的MRIデータを収集、解析を行った。正常データとして300名以上のデータを収集して、比較検討を行った。この結果、てんかん患者では同年齢の正常データと比較して、脳内機能的ネットワークの結合度が増加しており、とくにてんかん焦点で高くなる傾向がみられた。また各個人内での再現性は高く、てんかん焦点切除術前後で脳内機能的ネットワークが大きく変化した。これらの結果は、今後データを積み重ねることによって、てんかん診療に大いに役立つことを示唆している。

研究成果の概要(英文)：We investigated the resting state functional MRI data for more than 30 patients with various types of epilepsy (most cases were medically intractable patients). These data were compared with more than 300 normal controls' data. We found that the patients with epilepsy tended to have larger functional connectivity than age-matched controls, especially around the epileptic focus estimated by electroencephalography. Brain functional network was stable when the patient's symptom and medication did not change. After the surgery to resect epileptic focus, the patient's brain network changed dramatically toward normal network. The results indicates that the brain network analysis in epilepsy is useful in diagnosis and treatment planning for the various types of epilepsy patients.

研究分野：神経生理学

キーワード：てんかん 機能的結合 機能的MRI 診断

## 1. 研究開始当初の背景

てんかんは全人口の 0.5-1%に見られ、脳神経系疾患領域で脳血管障害に続いて 2 番目に多い。さらに全患者のうち約 30%以上が薬物治療に抵抗性であり、日常社会生活に大きな支障を抱えている。難治性の場合、外科的治療が考慮されるが、これには正確な焦点の決定、脳機能局在を考慮した切除範囲の決定が必須である。現在、非侵襲的検査としては頭皮上脳波、核医学検査、近赤外線スペクトスコピー、脳磁図等が挙げられるが、焦点同定に至らず、次のステップとしての侵襲的検査(頭蓋内電極留置)に進む場合が少なからず経験される。この様な背景で、新たな非侵襲的検査が臨床では必要とされている。そこで我々は、安静時機能的 MRI に着目した。安静時機能的 MRI は、default mode network を基盤として、様々な構造間の機能的連絡(functional connectivity)の解析を可能とし、アルツハイマー認知症、精神科疾患等の病態解析に応用されている。てんかんも古くから、脳の機能的ネットワークの異常が示唆されている。我々は予備実験にて、安静閉眼状態で撮像して得られた BOLD 信号を様々な独自の手法で解析することで、てんかん焦点、及びそのネットワークでの特有の信号変化、機能連絡を見出す事ができる可能性を掴んでいる。繰り返すてんかん発作にて異常なシナプス結合が形成され、病態に対応した特有の機能連絡が生じているというのが我々の着眼点であり、この様なアプローチでてんかん焦点の同定に迫る研究は、世界的にもまれである。

## 2. 研究の目的

本研究プロジェクトは、てんかん病態を個々の脳内神経ネットワークという新しい視点でとらえようとするものであり、これまで不可能であった症例ごとの病態を的確に評価する手法の開発をめざす。てんかんは症例ごとに症状や薬物に対する効果が大きく異なる

り、個々の脳の病態を把握することは診療に必須である。我々は、機能的 MRI による脳内ネットワーク解析でてんかん各症例の脳病態評価をめざす。本手法は非侵襲的であり、また被験者は 30 分程度安静を保って臥床するだけでよいので負担も少なく、また特別な課題を課す必要もないためほぼ全ての患者や小児にも適応可能である。本研究で得られた知見は、てんかん診療に新たな個人の特徴に基づいた医療が実現すると期待される。

## 3. 研究の方法

### (1) 被験者

てんかん患者は、和歌山県立医科大学の脳神経外科との共同研究として、主に難治性てんかん患者の安静時機能的 MRI を収集した。2012 年 12 月から 2014 年 6 月の期間で和歌山県立医科大学脳神経外科でてんかん外来通院中のてんかん患者 30 名(男性 18 名、女性 12 名、年齢 13-70 歳)のデータを解析した。てんかん患者の内訳は、部分てんかん 26 名(MRI 病変陽性 12 名、MRI 病変陰性 14 名)、全般てんかん 4 名であった。また、和歌山県立医科大学生理学教室にて集められた健常者(男性 173 名、女性 164 名、年齢 18-84 歳)のデータを正常データとして用いた。

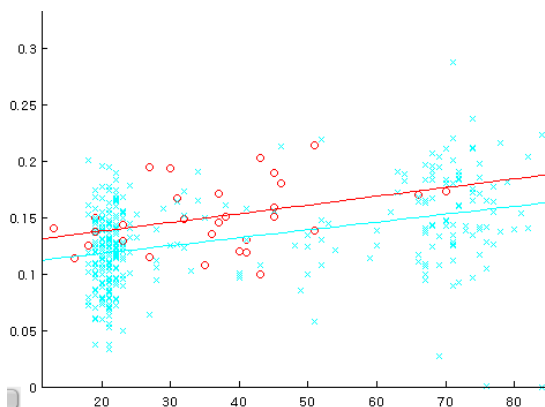
### (2) 安静時 MRI

3T-MRI (PHILIPS)、32ch-head coil を用いて、安静時機能的 MRI (rs-fMRI) データを取得 (TR=3 秒、5 分 x 3 回) した。計 3 セッションで、頭位変動が 2mm 以下あるいは 2° 以下を満たすセッションの BOLD 信号を平均した。機能画像は SPM8 で前処理を行い、さらに、MATLAB によって時間フィルター (0.01-0.1 s)、CompCor によるノイズ軽減を行った。各 voxel (6x6x6 mm) 間の機能的結合 (functional connectivity, FC) として、effective sample size で補正した相互相関関数を算出した。次に、FC 平均+2SD 以上 (Z score>1.96) となる voxel を抽出し、ネットワ

ーク構造として隣接行列を作成し、各 voxel の Degree Centrality (DC)を求めた。さらに、健常者平均+2SD 以上 (Z score>1.96) となる voxel を有意に高い DC と定義し、各症例の T1 強調画像にマッピングした。T1 強調画像は、1 × 1 × 1 mm ボクセルで全脳撮像を行った。

#### 4. 研究成果

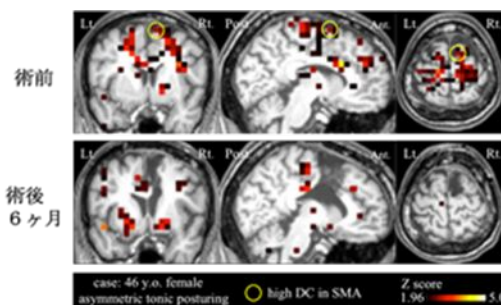
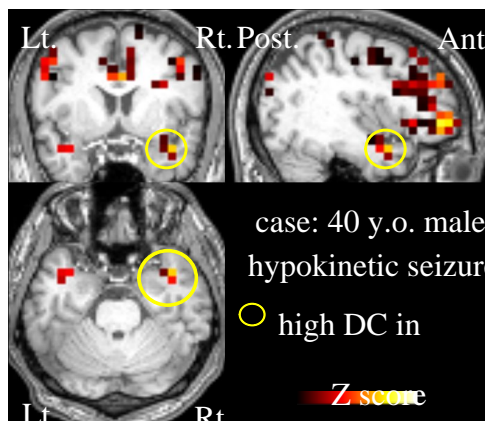
てんかん患者における DC の度数分布の中央値は年齢補正した健常者データに比して、有意に高く (p<0.001) また歪度は有意に低かった (p<0.005)。下図は、横軸に年齢、縦軸に全脳の DC 分布の各個人における中央値を示す。赤○がてんかん患者、青×が正常例のデータである。どちらのグループも、年齢に比例して中央値が上昇するが、どの年代でもてんかん患者の値は正常平均より高い傾向が見て取れる。



部分てんかん26例中18例で、発作間欠期に epileptic discharge を認めた領域に有意に高い DC を認めた。症状、脳波、画像所見から、側頭葉てんかんと診断された12例中11例に、側頭葉内に高い DC を認めた。下図に内側側頭葉てんかん右扁桃腫大の症例の DC 分布を示す。図の右が右脳半球で、右側頭葉内側に高い DC を認める。

焦点切除術を施行した3例中2例では、頭蓋内脳波から推定されたてんかん原性領

域の近傍に高い DC を認めた。下図に右補足運動野皮質形成異常の症例を提示する。手術後、焦点を中心とする運動関連野の DC の分布は著しく減少した。



今回の結果では、rs-fMRIから得られるてんかん患者の DC の分布の違いから、てんかん患者の脳内ネットワークは、同年齢の健常者と比較して機能的結合が全般に増加している傾向が認められた。

発作間欠期に異常脳波の出現する領域に69%の症例で、また頭蓋内電極で推定した3症例中2例にてんかん原性領域の近傍に高い DC を認めた。この結果は、てんかん原性は一般に高い DC を伴う傾向があることを示すが、逆に高い DC がてんかん原性に必須ではないことも示しており、今後さらに検討が必要である。

側頭葉てんかんにて抗てんかん薬使用群で媒介中心性の低下が認められたという報告<sup>[4]</sup>や、側頭葉てんかんでは対側の海馬の媒介中心性が増加している傾向を認めた報告<sup>[5]</sup>

がある。我々のDCは、媒介中心性より局所的なネットワーク構造を反映すると言われていたので比較は単純ではないが、側頭葉てんかんの12例中11例に側頭葉内に高いDCを認めた。また、てんかん原性と対側の海馬に高いDCを認める症例も存在し、内側側頭葉てんかんにおいてはてんかん原性の対側海馬の機能が代償的に亢進している可能性も考えられる結果である。

一般的に部分てんかんにおいては、発作起始領域を含むてんかん原性領域の神経細胞過活動が、他の脳領域に拡張して発作症状を示すという仮説のもと焦点切除術が行われているが、切除術後に3例中2例で脳全体に分布する高いDC領域が減少した。てんかんネットワークという観点から、過剰な機能的結合の改善が症状の緩解に関係していることを示しているのかもしれない。

#### まとめ

てんかん患者の安静時 BOLD 信号変動から得られる DC の分布は、脳全体で機能的結合が正常に比べて増大していることを示している。また多くの症例で高い DC がてんかん原性領域付近に認められ、さらに治療による DC 分布の変化が観測されたことは、DC がてんかん病態の指標となる可能性を示している。

#### 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 8 件)

1. Singh A, Liang L, Kaneoke Y, Cao X, Papa SM.  
Dopamine regulates distinctively the activity patterns of striatal output neurons in advanced parkinsonian primates. *J Neurophysiol.* 2015 Mar 1;113(5):1533-44. doi: 10.1152/jn.00910.2014. Epub 2014 Dec 10. (査読有)

2. Teraguchi M, Yamada H, Yoshida M, Nakayama Y, Kondo T, Ito H, Terada M, Kaneoke Y.

Contrast enrichment of spinal cord MR imaging using a ratio of T1-weighted and T2-weighted signals. *J Magn Reson Imaging.* 2014 Nov;40(5):1199-207. doi: 10.1002/jmri.24456. (査読有)

3. Imbe H, Kimura A, Donishi T, Kaneoke Y.

Repeated forced swim stress enhances CFA-evoked thermal hyperalgesia and affects the expressions of pCREB and c-Fos in the insular cortex. *Neuroscience.* 2014 Feb 14;259:1-11. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.11.045. Epub 2013 Nov 28. (査読有)

4. Ueyama T, Donishi T, Ukai S, Ikeda Y, Hotomi M, Yamanaka N, Shinosaki K, Terada M, Kaneoke Y.

Brain regions responsible for tinnitus distress and loudness: a resting-state FMRI study. *PLoS One.* 2013 Jun 25;8(6):e67778. doi:10.1371/journal.pone.0067778. Print 2013. (査読有)

5. Imbe H, Kimura A, Donishi T, Kaneoke Y.

Effects of restraint stress on glial activity in the rostral ventromedial medulla. *Neuroscience.* 2013 Jun 25;241:10-21. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.03.008. (査読有)

6. Kimura A, Yokoi I, Imbe H, Donishi T, Kaneoke Y.

Distinctions in burst spiking between thalamic reticular nucleus cells projecting to the dorsal lateral geniculate and lateral posterior nuclei in the anesthetized rat. *Neuroscience.* 2012 Dec 13;226:208-26. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.09.016. Epub 2012 Sep 16. (査読有)

7. Imbe H, Kimura A, Donishi T, Kaneoke Y.

Chronic restraint stress decreases glial fibrillary acidic protein and glutamate transporter in the periaqueductal gray matter. *Neuroscience*. 2012 Oct 25;223:209-18.doi:10.1016/j.neuroscience.2012.08.007. ( 査読有 )

8. Variance and autocorrelation of the spontaneous slow brain activity.

Kaneoke Y, Donishi T, Iwatani J, Ukai S, Shinosaki K, Terada M.

*PLoS One*. 2012;7(5):e38131. doi:10.1371/journal.pone.0038131. Epub 2012 May 30. ( 査読有 )

[学会発表](計 0 件)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ等

[http://www.wakayama-med.ac.jp/med/physiology1/Dept\\_of\\_Physiology,\\_Wakayama\\_Medical\\_University/jiao\\_shi\\_shao\\_jie.html](http://www.wakayama-med.ac.jp/med/physiology1/Dept_of_Physiology,_Wakayama_Medical_University/jiao_shi_shao_jie.html)

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

金桶 吉起 (KANEOKI, Yoshiki)

和歌山県立医科大学・医学部・

教授

研究者番号：20280589

### (2)研究分担者

堂西 倫弘 (DONISHI, Tomohiro)

和歌山県立医科大学・医学部・

助教

研究者番号：70326354