

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 27 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462247

研究課題名(和文)脳機能再構築に基づく脳腫瘍新規治療法の開発

研究課題名(英文)Development of novel therapy based on functional reorganization in brain tumor patients

研究代表者

藤井 幸彦 (Fujii, Yukihiko)

新潟大学・脳研究所・教授

研究者番号：40283014

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：運動機能では、機能的MRIにより、脳腫瘍患者の腫瘍と対側の掌握運動時に、腫瘍側の感覚運動野の賦活部位の変位を認め、更には、腫瘍対側の小脳賦活の有意な増強を認めた。小脳においても脳機能再構築が起こりえることを捉えた。言語機能では、近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)を用いて、術中にBroca運動性言語領域を刺激し、Wernicke感覚性言語領域でNIRSの変化を観察できた。言語領域皮質間の刺激伝搬の視覚化に成功した。これらの世界初の新知見は、脳機能再構築のメカニズムの解明に繋がり、延いては脳機能再構築に基づいた脳腫瘍の新しい手術治療法開発の可能性を示唆した重要な研究成果となった。

研究成果の概要(英文)：Motor functions in brain tumor patients were assessed by fMRI. The locus of primary sensory motor activation during contralesional hand grasp was displaced by the tumor, suggesting functional compromise and/or reorganization in the central sulcus region. Their contralesional cerebellum activation during contralesional hand grasp was also increased as compared to normal subjects, representing the first evidence that the cerebellum is involved in the functional reorganization in brain tumor patients. Intraoperative language functions were studied using NIRS. Cortical stimulation of Broca's area elicits hemodynamic responses of NIRS in Wernicke's area via cortico-cortical connectivity, demonstrating visualization of cortico-cortical evoked responses in language systems. These results can contribute to understand the mechanism for functional reorganization in brain tumor patients and provide important information on developing new therapy for brain tumors based on reorganization.

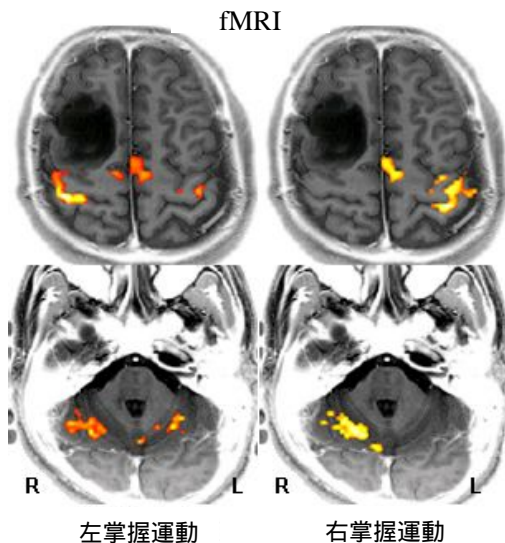
研究分野：脳神経外科学

キーワード：脳腫瘍 脳機能再構築 fMRI NIRS 新規治療

1. 研究開始当初の背景

(1) 分子生物学の画期的な進歩の中、何もかもが遺伝子操作、幹細胞で解決可能であるかのような錯覚に煽られ、医学研究において臨床に直結した基礎研究が疎かにされる傾向にあることは残念なことである。脳機能再構築(cortical functional reorganization)の研究は、その代表的な存在ともいえる。「壊れた部分を元通りに作り直す」という概念は、残念ながら、脳機能に関しては具体性に欠けることは明白であり、現場の臨床を忘れた医学研究には、大きな意義を持たせることはできない。脳機能障害を抱えた患者の福音は、「壊れてしまった脳を入れ替える」操作ではなく、「いかに残された脳に高度な機能を回復させるか」の解明にかかっている。大脳皮質ニューロンネットワークは非常に高い可塑性を示す。にもかかわらず、機能再構築を促す機序も、機能回復に繋がる再構築と繋がらない再構築が現れる機序も、殆ど理解されていない。すなわち同じ脳障害を受けた患者の中には、奇跡的な、健側大脳半球や小脳にも及ぶ再構築を成し遂げ、殆どの機能を回復するものもあれば、全く、機能回復の見られないものもある (Fujii Y: J Neurosurg 2003 引用文献)。

(2) 一方、図の自験例の如くに、脳腫瘍患者にも、すなわち、比較的緩徐におこる脳損傷により機能障害が起こる病態においても機能再構築を伴うこと、また術後にも、更には、術中でさえも、脳機能再構築が起こることが知られている (Robles: J Neurosurg 2008、引用文献)。Duffau らは、覚醒下手術時の直接皮質刺激の研究から、機能部位 (eloquent area) に発生した腫瘍の治療法には、この機能再構築を考慮することの重要性に言及している (Duffau: Cortex 2012、引用文献)。しかしこの機能再構築は、腫瘍周囲に留まらず、対側大脳半球・小脳にも



及び、覚醒下手術だけの対応には限界があることは明白である。すなわち、機能再構築を Duffau らのように、経験的に、結果的に機能再構築の恩恵を受けるのではなく、積極的に治療に利用するためには、正当性のある術前脳機能評価と術中電気生理学的評価に基づく、臨床的基礎研究による検証が不可欠である。

(3) 本研究は、脳卒中という急性障害後の脳機能再構築に関する詳細なデータを獲得した研究代表者が、世界トップレベルの脳機能画像研究および脳電気生理学的研究チームと施設を駆使して、脳腫瘍に伴って緩徐におこり、手術によって急激に変化する脳機能再構築のメカニズムの解明に迫り、再構築に基づく脳腫瘍新規治療法の開発を試みる画期的かつ正当性のある臨床神経科学研究である。

2. 研究の目的

(1) 脳卒中による片麻痺を代表とした脳機能障害からの回復には、脳の可塑性に基づく脳機能再構築が極めて重要な役割を担っている。また腫瘍の存在することで、運動機能だけではなく、言語機能においても脳機能再構築が起こることが指摘されている。その再構築のメカニズムが解明できれば、画期的な治療法の開発が可能となり、脳機能障害に苦しむ多くの患者にとっての恩恵は計り知れない。本研究は、脳機能再構築に関わる多くの知見を捉えた研究代表者が、世界トップレベルの脳機能画像および脳電気生理学的研究チーム・施設を駆使して、脳腫瘍に伴って緩徐に起こり、手術によって急激に変化する脳機能再構築のメカニズムの解明に迫り、再構築に基づく、脳腫瘍の新しい治療法を考案することを目的とした。

(2) 本研究の最終目標は、脳機能再構築を積極的に利用した脳腫瘍の新規手術法の開発であるが、申請期間内には、以下のことを明らかにし、臨床へ応用の可能性を模索した。

機能的 MRI (fMRI)、近赤外線分光法 (NIRS) を用いて、脳腫瘍の存在が運動機能・言語機能に与える影響を検索し、脳機能再構築の頻度、局在、関与する因子を決定する。

脳機能再構築が確認された場合に、可能であれば、経頭蓋磁気刺激装置 (TMS) を用いて、再構築部位及びその対側半球の同部位を刺激し、術前に機能代償性の可能性を電気生理学的検証する。

術前に、腫瘍側の脳機能再構築が確認され

た場合に、脳表電極を用いた皮質脳波測定、脳表電気刺激、あるいは NIRS を行い、術中に機能代償性の可能性を検証する。

術前に、健側の脳機能再構築が確認された場合、一部の患者において、摘出術に先立って、腫瘍対側に硬膜下電極を留置し、上記と同様に機能代償性の可能性を検証する。

可能な症例において、術後に、術前と同様な脳機能評価を行い、術後の脳機能再構築の変化を検証する。

(3) これらを信頼のおける正当性のある方法論・組織・施設で検索し、脳腫瘍に伴う脳機能再構築のメカニズムの詳細を検討する。

(4) もう一つ期間内に明らかにする重要なものは、脳腫瘍に伴う脳機能再構築が機能回復に重要な役割を担っているか否かを検証することである。すなわち、脳腫瘍に伴う脳機能再構築が、単なる随伴現象 epiphenomenon でなく、損傷された脳機能を回復・代償するために構築された新たな機能局在、「真の脳機能再構築」であるか否かを明らかにし、実際の治療へ応用の可能性を模索すること、である。

3. 研究の方法

(1) 研究期間は3年間とする。

(2) 初年度は以下のこと遂行する。

脳腫瘍患者の脳機能を評価するプロトコルの最適化 (fMRI・多チャンネルNIRS)
最適化した研究プロトコルを用いた正常コントロールの獲得

脳腫瘍患者の術前、術後1ヵ月、3ヵ月にプロトコルの実践

可能な症例に、TMS を用いて脳機能再構築の機能代償性の可能性を術前に電気生理学的に検討する。

脳機能再構築が確認された場合に、術中に脳表電極を用いた皮質脳波測定および脳表電気刺激を行い、一部の患者において、摘出術に先立って、腫瘍対側に硬膜下電極を留置し、上記と同様に機能代償性の可能性を術中に検討する。

(3) 次年度は、初年度と同様に脳腫瘍患者へのプロトコルの実践を続ける。

(4) 最終年度に、得られたデータベースを用いて以下の解析を行う。

各種脳腫瘍における脳機能再構築の頻度、局在、関与する因子を解析する。

脳腫瘍に伴う脳機能再構築のメカニズムを検討する。

脳機能再構築の臨床応用の可能性を検討する。

脳機能再構築に基づいた新しい脳腫瘍治療法に向けた戦略を検討する。

4. 研究成果

(1) 脳卒中による片麻痺を代表とした脳機能障害からの回復には、脳の可塑性に基づく脳機能再構築が極めて重要な役割を担っている。その再構築のメカニズムが解明できれば、画期的な治療法の開発が可能となり、脳機能障害に苦しむ多くの患者にとっての恩恵は計り知れない。本研究は、脳機能再構築に関わる多くの知見を捉えた研究代表者が、世界トップレベルの脳機能画像および脳電気生理学的研究チーム・施設を駆使して、脳腫瘍に伴って緩徐に起こり、そして手術によって急激に変化する脳機能再構築のメカニズムの解明に迫り、再構築に基づく、脳腫瘍の新しい治療法を考案することを目的とした画期的な臨床神経科学研究である。最適化した機能的 MRI (fMRI)、近赤外線分光法 (NIRS) のプロトコルを用いて健常者と脳腫瘍患者における運動機能および言語機能を検討した。

(2) 本研究は、概ね順調に遂行されたが、術後の状態についての研究遂行は、技術的な限界があり、不十分であった。また経頭蓋磁気刺激装置 (TMS) については、刺激部位の正確さに課題を残した。沢山の患者の協力を得て、沢山の知見を得たが、主要な成果として、要点を絞り、以下の2つを示す。

(3) 運動機能においては、fMRI により、運動麻痺を伴わないテント上脳腫瘍患者においても脳機能再構築が起こることを捉えた。すなわち脳腫瘍患者の腫瘍と対側の掌握運動時に、腫瘍側の感覚運動野の賦活部位の有意な変位を認め、更には、腫瘍対側の小脳に健常人に比べて有意に賦活の増強を認めた。この事は、小脳においても脳機能再構築が起こりうることを初めて示した (詳細については、雑誌論文を参照されたい)。

(4) 言語機能においては、術中 NIRS (iNIRS) を用いて、言語関連領域の皮質 - 皮質の刺激の伝搬を視覚化することに成功した。すなわち術中に、運動性言語中枢である Broca 領域

を刺激し、感覚性言語中枢である Wernicke 領域で iNIRS の変化を捉えた。言語領域間の皮質 - 皮質の刺激の伝搬を初めて視覚化に成功した(詳細については、雑誌論文 および を参照されたい)。

(5) いずれも世界で初めての成果であり、以下に示す学会発表及び英文雑誌への発表を行った。

(6) これら新知見は、脳機能再構築のメカニズムの解明に繋がり、延いては、脳機能再構築に基づいた脳腫瘍の新しい手術治療法の開発への可能性を示唆した。

<引用文献>

Fujii Y, Nakada T. Cortical reorganization in patients with subcortical hemiparesis: neural mechanisms of functional recovery and prognostic implication. J Neurosurg 98: 64-73, 2003.

Robles SG, Gatignol P, Lehericy S, Duffau H. Long-term brain plasticity allowing a multistage surgical approach to World Health Organization Grade II gliomas in eloquent areas. J Neurosurg 109: 615-24, 2008.

Duffau H. The "frontal syndrome" revisited: lessons from electrostimulation mapping studies. Cortex 48: 120-131, 2012.

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 68 件)

Kurabe S, Itoh K, Nakada T, Fujii Y. Evidence for cerebellar motor functional reorganization in brain tumor patients: an fMRI study. Neurosci Lett 622: 45-48, 2016. 査読有
doi: 10.1016/j.neulet.2016.04.036.

Sato K, Fukuda M, Sato Y, Hiraishi T, Takao T, Fujii Y. Cortico-cortical evoked hemodynamic responses in human language systems using intraoperative near - infrared spectroscopy during direct cortical stimulation. Neurosci Lett 630: 136-140, 2016. 査読有
doi: 10.1016/j.neulet.2016.07.037.

Fukuda M, Takao T, Hiraishi T, Aoki H, Ogura R, Sato Y, Fujii Y. Cortico-cortical activity between the primary and supplementary motor cortex: An intraoperative near - infrared spectroscopy study. Surg Neurol Int 6: 44, 2015. 査読有
doi: 10.4103/2152-7806.153872.

石田 剛, 大石 誠, 森井 研, 長谷川 顕士, 齊藤明彦. 佐藤光弥, 滝沢 修, 村田勝俊, Porter DA, 松澤 等, 藤井幸彦. Readout segmentation of long variable echo trains による 頭部拡散強調画像の有用性. 脳神経外科 43:31-40, 2015. 査読有
doi: 10.11477/mf.1436202942.

Kurabe S, Itoh K, Matsuzawa H, Nakada T, Fujii Y. Expansion of sensorimotor cortical activation for unilateral hand motion during contralateral hand deafferentation. Neuroreport 25: 435-439, 2014. 査読有
doi: 10.1097/WNR.000000000000138.

[学会発表](計 120 件)

藤井幸彦. 治療戦略に役立つ神経画像診断、第 43 回埼玉中枢神経画像診断研究会 (招待講演) 2016 年 7 月 15 日 (埼玉県さいたま市)

藤井幸彦. 脳腫瘍手術に役立つニューロイメージング(招待講演) 第 20 回北海道脳腫瘍懇話会、2016 年 4 月 9 日 (北海道札幌市)

藤井幸彦. 脳機能画像の進歩と現状、第 3 回埼玉脳神経外科ソサイエティ (招待講演) 2016 年 2 月 20 日 (埼玉県川越市)

藤井幸彦. 手術に役立つニューロイメージング、第 20 回ニューロイメージングカンファレンス(招待講演) 2016 年 2 月 13 日 (愛知県名古屋市)

倉部 聡、藤井幸彦. テント上脳腫瘍による小脳の代償性賦活変化についての fMRI を用いた検討、第 17 回日本ヒト脳機能マッピング学会年次学術集会、2015 年 7 月 2 日 (大阪府大阪市)

藤井幸彦. 脳の機能画像：進歩と現状、第 93 回富山県脳神経外科医会(招待講演) 2015 年 4 月 22 日 (富山県富山市)

[図書](計 5 件)

岡本浩一郎, 藤井幸彦.
CT/MRI/angiography, 太田富雄(編):脳
神経外科学, 11 章 脳腫瘍, §2 診断, 金
芳堂, 2016, 1385-1395.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤井 幸彦 (FUJII, Yukihiko)
新潟大学・脳研究所・教授
研究者番号: 4 0 2 8 3 0 1 4

(2) 研究分担者

中田 力 (NAKADA, Tsutomu)
新潟大学・脳研究所・特任教授
研究者番号: 5 0 2 8 1 7 2 0

福多 真史 (FUKUDA, Masafumi)
新潟大学・脳研究所・非常勤講師
研究者番号: 0 0 3 6 1 9 0 7

(3) 連携研究者

松澤 等 (MATSUZAWA, Hitoshi)
新潟大学・脳研究所・准教授
研究者番号: 7 0 3 0 3 1 7 0

平石 哲也 (HIRAISHI, Tetsuya)
新潟大学・脳研究所・助教
研究者番号: 8 0 5 1 5 7 3 4

(4) 研究協力者

青木 洋 (AOKI, Hiroshi)

倉部 聡 (KURABE, Satoshi)

塚本 佳広 (TSUKAMOTO, Yoshihiro)