

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861273

研究課題名(和文)術中皮質皮質間誘発電位記録による脳ネットワーク可塑性の解明

研究課題名(英文)Cerebral network plasticity revealed by intraoperative cortico-cortical evoked potentials

研究代表者

菊池 隆幸(Kikuchi, Takayuki)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：40625084

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：機能的MRIにて同定された言語野間で脳神経外科手術中に、弓状束を經由した皮質皮質感誘発電位記録を行うことが可能であった。病変摘出中から摘出後まで繰り返し記録が可能であり、加算波形の振幅低下と術後言語機能低下が相関することを示した。更に腹側経路についても同様の検討を行い、側頭葉での反応を確認した。腹側経路近傍の病変摘出後の意味性言語処理機能低下に側方性と可塑性が見られることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Cortico-cortical evoked potential (CCEP) was reliably recorded during neurosurgical procedure and can trace the function of language connection through dorsal language pathway. We also applied the same method for ventral language pathway and obtained CCEP on temporal cortex. The pre-and postoperative neurophysiological testing revealed removal of the lesion adjacent to this pathway had an influence to the semantic processing with a laterality. We also revealed that the function improved in the postoperative course, indicating functional plasticity.

研究分野：cerebral functional network

キーワード：cortical function cerebral network evoked potential functional plasticity

1. 研究開始当初の背景

腫瘍性・血管性病変やてんかん焦点が言語、運動、体性感覚、視覚、聴覚などの脳機能部位近傍に存在する場合には、手術に伴う機能障害を予測して手術術式や手術適応を決定することが必要となる。疾患の制御のために可及的に広い範囲の脳実質の切除を必要とする一方で、脳機能を温存しなければならないという相反する二つの命題がある。

1992年にプロポフォールによる静脈麻酔を併用した覚醒下開頭手術が報告されて以来(1-5)、術中に患者を覚醒状態として、摘出に際して神経機能評価を行うという覚醒下開頭手術が安全に行われてきている。しかし、術前から言語障害を認めている症例や、著しい知能低下および精神症状を有する症例では、覚醒下手術により神経症状を確認することは困難である。また、長時間覚醒下手術を行うことは患者の負担にもなる。このため、実際の覚醒下手術では症状の監視以外に、電気生理学的な手法や脳神経外科手術用ナビゲーションシステムによる部位同定などが補助的に行われている。こうした補助的的手法は患者の覚醒度によらずマッピングやモニタリングができるという点で有用であり、更なる洗練や新たなモダリティの開発が求められている。

一方、脳内連絡機構を検索する手法は、これまでMRIによる拡散強調画像(DWI)を用いたトラクトグラフィと電気刺激の手法を用いた皮質刺激法が行われてきている。MRIトラクトグラフィは、非侵襲的に脳内の白質線維連絡路を同定する方法であり、近年脳神経外科手術への応用が報告されている。この手法で得られる大脳白質内の線維連絡は、脳構造に基づいておこる水分子の拡散現象の異方性をもとに計算上推定されるものである。したがって、構造的に線維を同定するものであり、実際に描き出された白質線維路の機能連絡(例:言語関連の線維連絡路)は分からない。非侵襲的に機能的な皮質領域間連絡を調べる方法としては、機能的MRIにより皮質機能を同定し、その領域間の線維連絡をトラクトグラフィで評価するという間接的な評価にとどまっている。白質連絡線維の機能を直接に評価する方法としては高頻度皮質電気刺激法が挙げられ、実際にてんかん焦点切除、脳腫瘍摘出を目的とした覚醒下手術中の皮質機能マッピング法として幅広く行われてきている。これは、大脳白質に電気刺激を与え、筋の収縮や言語停止などの臨床症状の出現を確認することで刺激部位の機能を同定するものである。しかしこの手法はある特定の白質線維の機能を”点”において評価する方法であり、その白質線維が担っていると考えられる皮質間の線維連絡”回路”を直接評価するものではない。

当施設では、世界に先駆けて低頻度皮質電気刺激を用いた皮質誘発電位の手法を導入し、硬膜下電極を長期間留置する難治性部分

てんかん症例を対象とし、てんかん発作伝搬様式と脳機能可塑性の解明に努めてきた。この手法は、大脳皮質に単発電気刺激を与え、cortico-cortical propagationと想定される短潜時の皮質誘発電位を隣接もしくは遠隔の皮質においた電極により記録する事により、皮質領域同士の機能的結合を同定するものである。皮質電気刺激という直接的な方法で評価できるという利点を持ち、脳領域間の機能的連関を評価する手法として期待される。

2. 研究の目的

(1) 大脳皮質ないし皮質下での低頻度電気刺激による誘発電位記録を手術中に行い、ヒトの言語、運動などの脳機能における白質線維連絡回路およびその病態下における可塑性の機序解明を図る。

(2) 上記手法により得られる結果と、局所における機能評価法として一般的な高頻度電気刺激や機能的MRI、白質線維評価として一般的なMRIトラクトグラフィの結果とを対比し、各手法の妥当性と互いの方法の一貫性を評価する。これによりヒトに普遍的な機能的皮質・皮質下ネットワークを明らかにして、実際の脳神経外科手術マッピングやモニタリングへの臨床応用を目指す。

3. 研究の方法

脳機能領域近傍の病変に対して摘出術を行う予定で、研究参加についての決定を下すことができる患者を対象とする。

術中に硬膜下電極を脳機能領域に敷きこみ、低頻度電気刺激を与えて皮質-皮質間誘発電位を記録する。病変の摘出が進むのにあわせて適宜、皮質-皮質、皮質-皮質下間、皮質下-皮質間の誘発電位を記録する。

術前及び術中に他のモダリティ(高頻度電気刺激、機能的MRI、トラクトグラフィ)により得られた結果と、誘発電位記録結果とを比較する。

4. 研究成果

脳神経外科手術前に得られた機能的MRI情報をもとに同定した言語領域間で、術中に皮質皮質間誘発電位記録を行うことが可能であった。前方言語野の刺激で後方言語野と考えられる領域から安定して誘発電位を記録することができ、摘出腔で行った白質電気刺激の結果からは、弓状束を反映する皮質皮質間誘発電位と考えられた。この電位を病変摘出全から摘出後まで繰り返し記録することにより、手術侵襲により言語機能ネットワークに起こる変化を動的に可視化することが可能であることを示した。併せて、皮質皮質間誘発電位の振幅低下は、術後の言語機能低下と関連した。この結果は、従来電気生理学的には困難であった言語機能ネットワークのモニタリングとしての皮質皮質間誘発電位記録の有用性を示すものであり、論文として報告し、症例を重ねて関連学会でも報告を行

った。

上に出てきた弓状束は背側言語経路の主な成分であり、音韻処理に関係するといわれている。近年意味性言語処理に係るといわれる腹側言語経路も着目されており、下前頭後頭束が主な成分とされている。これについても類似の方法を用いて術中に検討を行った。この経路を反映すると考えられる反応を得ることができたが、この反応と言語機能障害とを関連付けるための術中言語課題が確立していないことが課題となった。腹側言語経路が関わるとされる意味性処理に係る言語課題を網羅的に行うことで、下前頭後頭束近傍の病変摘出の前後にどのような変化がみられるかを検討した。術後の意味性言語処理機能の低下には側方性がみられ、その後徐々に回復していき、可塑性が存在することが明らかとなり、関連学会で報告を行った。

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 Imamura H, Matsumoto R, Takaya S, Nakagawa T, Shimotake A, Kikuchi T, Sawamoto N, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A. Network specific change in white matter integrity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2016 Feb;120:65-72.
- ② Usami K, Matsumoto R, Kobayashi K, Hitomi T, Shimotake A, Kikuchi T, Matsuhashi M, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A. Sleep modulates cortical connectivity and excitability in humans: Direct evidence from neural activity induced by single-pulse electrical stimulation. *Hum Brain Mapp.* 2015 Nov;36(11):4714-29.
- ③ Kobayashi K, Matsumoto R, Matsuhashi M, Usami K, Shimotake A, Kunieda T, Kikuchi T, Mikuni N, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A. Different Mode of Afferents Determines the Frequency Range of High Frequency Activities in the Human Brain: Direct Electrographic Comparison between Peripheral Nerve and Direct Cortical Stimulation. *PLoS One.* 2015 Jun 18;10(6):e0130461.
- ④ Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, Arakawa Y, Kikuchi T, Shibata S, Shimotake A, Fukuyama H, Ikeda A, Miyamoto S. A possible variant of negative motor seizure arising from the supplementary negative motor area.

Clin Neurol Neurosurg. 2015 Jul;134:126-9.

- ⑤ Kunieda T, Yamao Y, Kikuchi T, Matsumoto R. New Approach for Exploring Cerebral Functional Connectivity: Review of Cortico-cortical Evoked Potential. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2015;55(5):374-82.
- ⑥ Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, Shibata S, Shimotake A, Kikuchi T, Satow T, Mikuni N, Fukuyama H, Ikeda A, Miyamoto S. Neural correlates of mirth and laughter: a direct electrical cortical stimulation study. *Cortex.* 2015 May;66:134-40.
- ⑦ Shimotake A, Matsumoto R, Ueno T, Kunieda T, Saito S, Hoffman P, Kikuchi T, Fukuyama H, Miyamoto S, Takahashi R, Ikeda A, Lambon Ralph MA. Direct Exploration of the Role of the Ventral Anterior Temporal Lobe in Semantic Memory: Cortical Stimulation and Local Field Potential Evidence From Subdural Grid Electrodes. *Cereb Cortex.* 2015 Oct;25(10):3802-17.
- ⑧ Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, Arakawa Y, Kobayashi K, Usami K, Shibata S, Kikuchi T, Sawamoto N, Mikuni N, Ikeda A, Fukuyama H, Miyamoto S. Intraoperative dorsal language network mapping by using single-pulse electrical stimulation. *Hum Brain Mapp.* 2014 Sep;35(9):4345-61.

[学会発表] (計 10 件)

- ① Intraoperative language network monitoring by means of cortico-cortical evoked potentials. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology, 2014/03/21, Berlin, Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, Arakawa Y, Kobayashi K, Usami, K, Shibata S, Kikuchi T, Sawamoto N, Mikuni N, Ikeda A, Fukuyama H, Miyamoto S
- ② Intraoperative Supplementary Motor Area Monitoring for Medial Frontal Lesions. 第 72 回日本脳神経外科学会総会 2013/10/18 横浜 Shibata S, Kunieda T, Matsumoto R, Yamao Y, Inano R, Kikuchi T, Arakawa Y, Sugino T, Funaki T, Mitsuhashi T, Koyanagi M, Yoshida K, Takagi Y, Takahashi J, Ikeda A, Miyamoto S.
- ③ Intraoperative Supplementary Motor Area Monitoring for Medial Frontal Lesions. 第 37 回日本てんかん外科学会 2014/02/07 大阪 Shibata S, Kunieda T,

Matsumoto R, Yamao Y, Inano R, Kikuchi T, Arakawa Y, Sugino T, Funaki T, Mitsuhara T, Koyanagi M, Yoshida K, Takagi Y, Takahashi J, Ikeda A, Miyamoto S.

- ④ Striatal dopamine depletion lead to altered functional connectivity with the thalamus in Parkinson disease: a PET and fMRI study. 30th international congress of clinical neurophysiology, 2014/03/20, Berlin, Inano R, Sawamoto N, Kunieda T, Kikuchi T, Tabu H, Okada T, Togashi K, Takahashi R, Fukuyama H, Miyamoto S.
- ⑤ 術中 MEP モニタリングにおける深部電極の活用 第 72 回日本脳神経外科学会学術総会 2013/10/18 横浜 中江卓郎、山尾幸弘、芝田純也、稲野理賀、菊池隆幸、荒川芳輝、國枝武治、三國信啓、宮本享
- ⑥ 皮質皮質間誘発電位を用いた言語機能の術中モニタリングと覚醒下手術 ヒト脳機能マッピング学会 2015/07/02 大阪 國枝武治
- ⑦ 外的入力に対する律動性皮質応答：皮質単発刺激による生理学的検討 ヒト脳機能マッピング学会 2015/07/02 大阪 中江卓郎、松本理器、國枝武治、菊池隆幸
- ⑧ 術中電気刺激追跡法を用いた腹側言語経路の検討 日本臨床神経生理学会 2015/11/05 大阪 中江卓郎、松本理器、國枝武治、菊池隆幸
- ⑨ 皮質皮質間誘発電位を用いた、言語機能の術中モニタリング 日本脳神経外科学会総会 2015/10/14 札幌 國枝武治、松本理器、菊池隆幸
- ⑩ 意味認知の機能的可塑性：側頭葉腫瘍切除症例における神経心理学的検討 日本脳神経外科学会総会 2015/10/14 札幌 中江卓郎、松本理器、國枝武治、菊池隆幸

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菊池 隆幸 (KIKUCHI, Takayuki)

京都大学大学院医学研究科 助教
研究者番号：40625084

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

國枝 武治 (KUNIEDA, Takeharu)
京都大学大学院医学研究科 講師
研究者番号：60609931

松本理器 (MATSUMOTO, Riki)
京都大学大学院医学研究科 准教授
研究者番号：00378754