

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462202

研究課題名(和文)次世代の皮質下機能的脳外科手術の確立を目指したコネクトームマップの開発

研究課題名(英文) Innovation of novel preoperative planning called connectome map for new generation of subcortically functional surgery

研究代表者

前澤 聡 (Maesawa, Satoshi)

名古屋大学・脳とこころの研究センター・特任准教授

研究者番号：90566960

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：脳ネットワーク画像解析の発展を背景に、安静時fMRIを基盤としDTIの解剖学的連絡とEEG-fMRIの電気生理学的連絡も重畳し、健常大規模データと比較する事でてんかんや脳腫瘍患者特有の“コネクトームマップ”を作成を目指した研究を進め、次の5つの成果を得た。(1)安静時fMRIで言語野、運動野が同定可能であることを示した。(2)新しい言語連絡であるfrontal aslant tractを報告した。(3)てんかんの安静時fMRIより異常結合同定の可能性を示した。(4)EEG-fMRIの新しいsubsecond解析を報告した。(5)術中ナビゲーションで関心領域からの結合性表示プログラムを作成した。

研究成果の概要(英文)：Under progression of imaging and analyzing technology for brain network, we aimed to invent novel preoperative information called “connectome map” for individual patients with brain tumor or epilepsy. RsfMRI corresponds to evaluate for functional connectivity, DTI for anatomical connection, and EEG-fMRI for electrophysiological information. Using these modalities, we performed researches and reported five outcomes, (1) possibility of identification for language and sensorimotor area with rsfMRI without any tasks, (2) importance of new language pathway, namely frontal aslant tract, (3) possible identification of abnormal networks for epilepsy patients by rsfMRI, (4) novel analysis for epileptic focus detection with EEG-fMRI, and (5) novel program for intraoperative navigation which demonstrates functional connectivity from region of interest. We believe that those outcomes may lead to innovation for new strategy considering subcortical networks in brain tumor or epilepsy surgery.

研究分野：機能的脳神経外科学

キーワード：脳ネットワーク 安静時機能的MRI EEG-fMRI DTI コネクトーム解析 てんかん 脳腫瘍

## 1. 研究開始当初の背景

Human connectome Project に代表される、脳神経ネットワーク全容解明への全世界的な動向は、画像解析技術の進歩を促進し様々な新知見を産出している。名古屋大学脳とここの研究センターは脳機能画像研究を横断的に進める全学センターとして発足した。

## 2. 研究の目的

脳とここの研究センター脳神経外科領域では新規画像解析技術を積極的に取り入れ、解剖学的及び機能連絡的情報を統合した“コネクトームマップ”の作成に取り組んだ。これは、安静時 fMRI、DTI、及び EEG-fMRI を使った機能解剖連絡解析を基盤として、健常者大規模データと比較する事で個々の特異性を検出し、皮質下機能連絡に重点を置く“hodotopy”の概念に適った術前情報の提供を目的とした。

## 3. 研究の方法

研究対象：期間内に脳とここの研究センターにて、informed consent のもと、脳機能画像評価を行った脳腫瘍 47 名、難治性てんかん 17 名、健常人 59 名を対象として、脳機能 MRI、脳波・MRI 同時記録、MEG 等の画像情報を入手し解析した。

### (1) 温存すべき皮質下連絡の同定：

安静時 fMRI の ICA による結合性の評価から言語優位野の同定を試みた。3T-MRI にて動詞産生課題、ニュース聴性課題を使ったブロックデザインの t-fMRI と、安静閉眼状態で入眠しない様に指示した rsfMRI (TR=2.5s) を撮像した。t-fMRI では GLM での賦活部位 ( $p < 0.001$ ) と ICA にてタスク関連コンポーネントを抽出する方法で調べた。rsfMRI では individual ICA を行い、健常側の cluster の出現部位に注目して Stanford テンプレートと照合し、言語ネットワークを同定した。t-fMRI と rsfMRI での cluster の出現領域を比較検討した。覚醒下マッピング症例で DTI 線維束と皮質下マッピングの結果を照合する事で重要な連絡路を同定した。

### (2) てんかん外科にて遮断を要する機能連絡の同定：

てんかん外科を予定した症例で安静時 fMRI を施行し、全ボクセル間で高相関を示す領域を抽出し、健常者データベース (59 名) と比較した (hub 解析)。MEG では dipole 解析を施行した。EEG-fMRI は 32 極脳波電極を使用して IED と同期した hemodynamic response function を示す部位を検出した。また、sub-second の時間的評価を加えて焦点、伝播について検討した。従来の解析法では

IED を同定し spike を trigger とした event-related 解析を行うが、この新規解析 (subsecond analysis) では、典型的な IED を同定後、spike を中心とした時間幅 (-56ms から 340ms) を全チャンネルで空間的結合し、これを空間的結合した脳波データ全域で相関を調べて回帰子を作成の後、GLM 解析を行う。結果は 4ms 毎の 100 の map として得られ、dynamics として評価した。更に IED の時間幅で集計した SSWAS: spike and slow wave activation summary は、spike に引き続く slow wave も含めた map と考え、これを評価した。

### (3) 術中ナビゲーションにおける各連絡路と病変の直観的表示：

上記情報を統合したマップを作成し、関心領域と対象領域 (言語野、体性感覚野、てんかん焦点等) との結合性が表示されるプログラムを作成した。次に、IGT-link (BrainLAB) でナビゲーションした対象の位置情報を 3=D slicer を使う事で抽出した。先の結合性プログラム上でその位置を表示する方法を使った (図 1)。

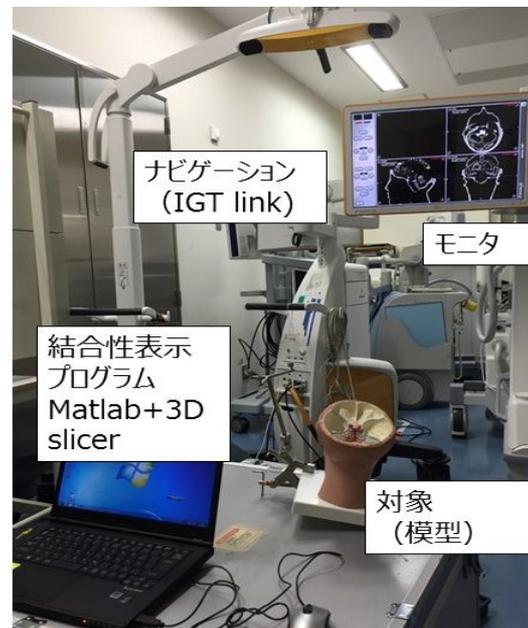


図 1：コネクトームマップ実験の様子

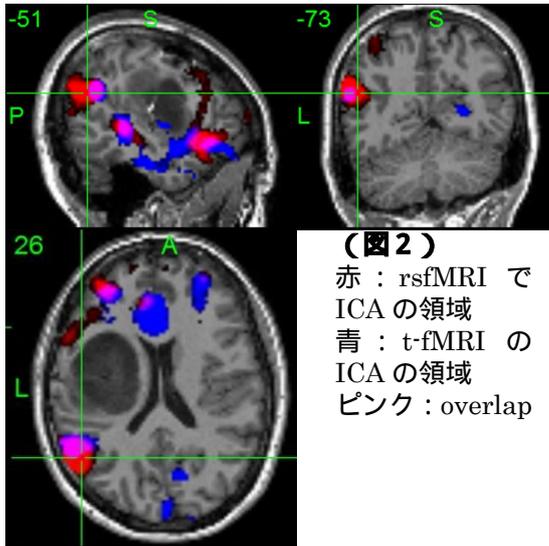
## 4. 研究成果

### (1) 温存すべき皮質下連絡の同定

rsfMRI では Broca 領域、Wernicke 領域、Geschwind 領域と推定される部位に cluster が両側性に出現した。Broca 野は 100%、Wernicke 野は 85.1%、Geschwind 野は 95.7% で見られた。

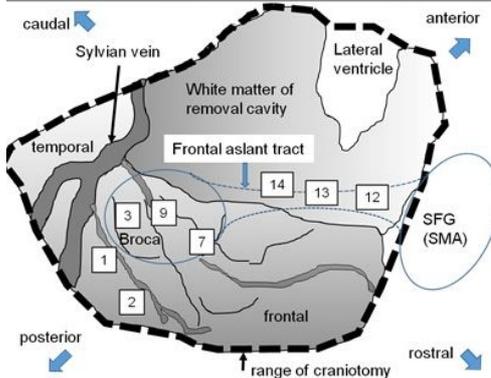
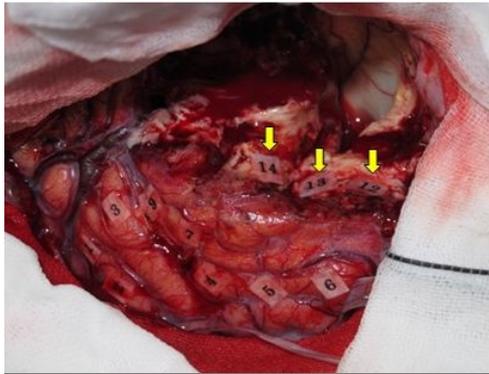
これらは、てんかん症例や比較的小さな腫瘍では、解剖学的に整合する領域に、大きな腫瘍症例では圧排偏位された領域に出現した (図 2)。t-fMRI では全体として Broca 領域が 71%、Wernicke、及び Geschwind 領域

が 100%で見られた。t-fMRI で示される cluster は rsfMRI で示される領域に概ね含まれる関係であった。



**(図2)**  
 赤：rsfMRI で ICA の領域  
 青：t-fMRI の ICA の領域  
 ピンク：overlap

更に、覚醒下マッピング手術を施行した症例では、言語マッピングの陽性部位は両機能的 MRI の一致領域の内部もしくは近接した部位に認められた。言語機能に重要な線維束として上縦束、弓状束、下縦束、側頭葉内線維束を確認し、加えて frontal aslant tract の重要性を発見した**(図3)**。

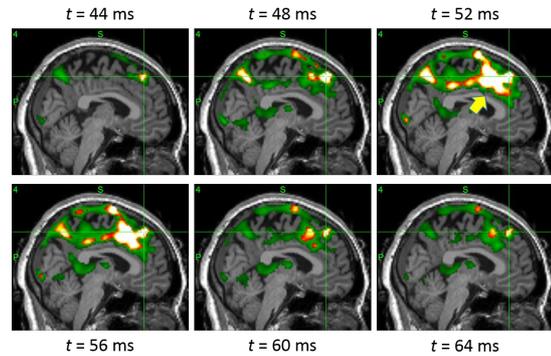


**(図3)** tag12,13,14 が frontal aslant tract

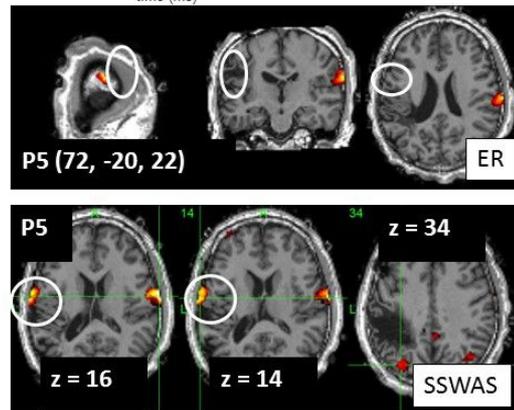
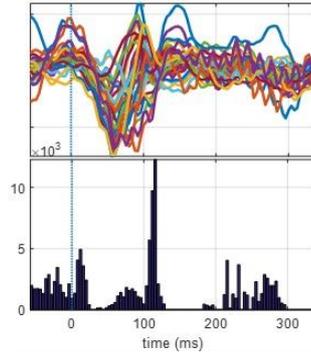
**(2)** てんかん外科にて遮断を要する機能連絡の同定：

Hub 解析では焦点近隣に hub を 72.2%で認めた。Hub は摘出した焦点部位の内ではなく周辺に存在し、対側皮質にも存在した。

EEG-fMRI では焦点部位と一致または周辺でクラスターを 42.8%に認めた。MEG では焦点を示す dipole を示したのは 30%であった。MEG や EEG-fMRI で焦点が同定された症例での手術成績は全例 class I であった。EEG-fMRI では検出された焦点は良好な手術成績と相関し、sub-second 解析は伝播を示唆した。**(図4)** hub 解析では焦点の近隣で cluster を示し伝播経路との関連を示唆した。てんかん外科を考慮する構造的原因を有する/有さない焦点性てんかん 11 例を対象として、両手法の結果を比較すると、他検査や手術所見から推定された焦点と比較して従来法では、54%でクラスターの集積を認めたが、新規解析では、81%へ改善した**(図5)**。



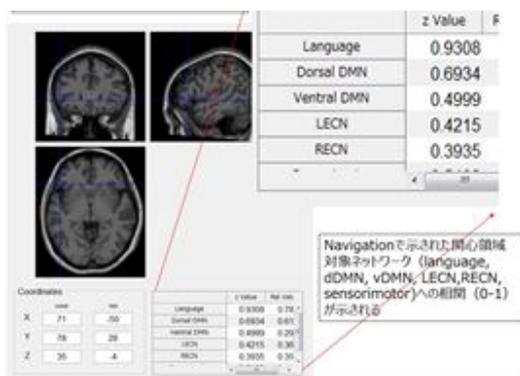
**(図4)** sub-second 解析の様子



**(図5)** ER と SSWAS の比較

**(3)** コネクトームマップは Matlab 上で、個人 ICA を行ない、Stanford のテンプレートマップで対応させ事で作成が可能であった。これを、BrainLAB 社の IGTlink を用いる事でナビゲーションの位置情報を抽出す

る事が可能であり、対象領域の結合性を瞬時に表示する事が可能であった。結合性を示す術中ナビゲーションとして、実用できる事が示された(図6)



(図6) 結合性表示プログラムの様子。対象の language network, default mode network等の重要ネットワークとの結合性が  $0 < z < 1$  の範囲で示されている。

今後の課題としては、まずコネクトームマップの資料となる温存すべきネットワーク、遮断すべきネットワークに対する知見を更に解析方法に改良を加える事で充実させる。その上で、症例を重ね、本法の有用性を検討し、更に改良を加える。最終的には、コネクトームマップに立脚した手術計画より、新たな皮質下機能温存腫瘍摘出手術、新たなてんかん制御の為の遮断術の開発へと繋げていく。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 14 件)

1. Maesawa S, Bagarinao E, Fujii M, Futamura M, Wakabayashi T. Use of Network Analysis to Establish Neurosurgical Parameters in Gliomas and Epilepsy (review). *Neurol med chir (Tokyo)* 56(4):158-169, 2016. (査読あり) doi: 10.2176/nmc.ra.2015-0302.
2. Fujii M, Maesawa S, Ishiai S, Iwami K, Futamura M, Saito K. Neural basis of language: an overview of evolving model. *Neurol med chir (Tokyo)* 56(7):379-386, 2016. (査読あり) doi: 10.2176/nmc.ra.2016-0014.
3. Maesawa S, Fujii M, Futamura M, Iijima K, Wakabayashi T. A case of secondary somatosensory epilepsy with a left deep parietal opercular lesion: successful tumor resection using a transsubcentral gyral approach during awake surgery. *Journal of Neurosurgery* 124(3):791-798, 2016.

( 査 読 あ り ) doi: 10.3171/2015.2.JNS142737.

4. Fujii M, Maesawa S, Motomura K, Futamura M, Hayashi Y, Koba I, Wakabayashi T. Intraoperative subcortical mapping of a language-associated deep frontal tract connecting the superior frontal gyrus to Broca's area in the dominant hemisphere of patients with glioma. *Journal of Neurosurgery* Jun;122(6):1390-1396, 2015. (査読あり) doi: 10.3171/2014.10.JNS14945.
5. Maesawa S, Bagarinao E, Fujii M, Futamura M, Motomura K, Watanabe H, Mori D, Sobue G, Wakabayashi T. Evaluation of resting state networks in patients with gliomas: Connectivity changes in the unaffected side and its relation to cognitive function. *PLOS ONE* 10(2):e0118072, 2015. (査読あり) doi: 10.1371/journal.pone.0118072.
6. 松井泰行、前澤聡、二村美也子、飛永真希、藤井正純. 覚醒下開頭術における高次脳機能温存の試み—優位半球背外側前頭前野に注意機能関連領域を認めた一例. *高次脳機能研究* 35(1):1-8, 2015. (査読あり) doi.org/10.2496/hbfr.35.1.
7. 二村美也子、古場伊津子、前澤聡、藤井正純、若林俊彦. 覚醒下開頭術中に二か国語共通領域と一言語特異的領域が確認されたバイリンガルの一例. *高次脳機能研究* 35(4):356-362, 2015. (査読あり) doi.org/10.2496/hbfr.35.356.
8. 前澤聡、二村美也子、藤井正純、松井泰行、若林俊彦. fMRIを用いた作業記憶の局在評価 数唱課題の有用性. *高次脳機能研究* 34(2):226-233, 2014. (査読あり) doi.org/10.2496/hbfr.34.226.

[学会発表](計 14 件)

1. 前澤聡、藤井正純、バガリナオ エピファニオ、他. 次世代の皮質下機能的脳外科手術の確立を目指したコネクトームマップの開発. 第75回日本脳神経外科学会. 2016年9月29日~2016年10月1日. 福岡国際会議 / 福岡県福岡市博多区
2. Maesawa S, Epifanio B, Hoshiyama M, Watanabe H, Natsume J, et al. Epileptic focus detection by novel techniques with resting state fMRI, EEG-fMRI, and MEG, and surgical outcomes in epilepsy surgery. *The 22<sup>nd</sup>*

Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. 2016年6月26日~2016年6月30日. Palexpo Exhibition and Congress Centre / Geneva, Switzerland

3. 前澤聡、藤井正純、バガリナオ エピファニオ、渡邊宏久、夏目淳、寶珠山稔、他. Epileptic focus detection by novel techniques with resting state fMRI, EEG-fMRI, and MEG, and surgical outcomes in epilepsy surgery. 第49回日本てんかん学会学術集会. 2015年10月30日~31日. 長崎ブリックホール / 長崎県長崎市. (English presentation award 受賞)
4. 前澤聡. fMRI, EEG-fMRI, MEG を用いた脳機能ネットワーク解析—てんかん、脳腫瘍に対する次世代脳外科手術への展開. 第17回日本ヒト脳機能マッピング学会. 2015年7月2日~2015年7月3日. 毎日新聞オーバルホール / 大阪府大阪市. (招待講演、ランチョンセミナー)
5. 前澤聡、藤井正純、バガリナオ エピファニオ、渡邊宏久、他. グリオーマ患者における脳内ネットワークの変化と高次機能評価との相関について. 第38回日本高次脳機能障害学会. 2014年11月28日~2014年11月29日. 仙台国際センター / 宮城県仙台市青葉区
6. 前澤聡、藤井正純、バガリナオ エピファニオ、他. 術中MRIによるナビゲーション情報の更新. 第14回術中画像情報学会. 2014年7月12日. 東京大学伊藤国際会館センター / 東京都文京区本郷(学会賞受賞)

〔図書〕(計 1件)

前澤聡、藤井正純、二村美也子. Annual Review 2016 神経 - Hodotopy と言語、鈴木則宏、祖父江元、荒木信夫、宇川義一、川原信隆編 総ページ数 275 (14-20), 2016

〔その他〕

ホームページ

名古屋大学脳とこころの研究センター / 研究開発部門 / 脳神経外科学. <https://www.med.nagoya-u.ac.jp/noutokoko/ro/introduction/noushinkeigeka.html>

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

前澤 聡 (MAESAWA, Satoshi)  
名古屋大学・脳とこころの研究センター  
・特任准教授

研究者番号 : 90566960

(2)研究分担者

藤井 正純 (FUJII Masazumi)  
福島県立医科大学・医学部・准教授  
研究者番号 : 10335036

渡辺 宏久 (WATANABE, Hirohisa)  
名古屋大学・脳とこころの研究センター  
・特任教授  
研究者番号 : 10378177

田邊 宏樹 (TANABE Hiroki)  
名古屋大学・大学院環境学研究所・教授  
研究者番号 : 20414021

寶珠山 稔 (HOSHIYAMA, Minoru)  
名古屋大学・脳とこころの研究センター  
・教授  
研究者番号 : 30270482

(3)連携研究者

森 健策 (MORI, Kensaku)  
名古屋大学・大学院情報科学研究科・教授  
研究者番号 : 10293664

夏目 淳 (NATSUME, Jun)  
名古屋大学・大学院医学系研究科・寄附講座教授  
研究者番号 : 60422771

バガリナオ エピファニオ  
(BAGARINAO, Epifanio)  
名古屋大学・脳とこころの研究センター  
・特任准教授  
研究者番号 : 00443218

森 大輔 (MORI Daisuke)  
名古屋大学・脳とこころの研究センター  
・特任准教授  
研究者番号 : 00381997