

—— 研究褒賞受賞記念報告 ——

てんかん病態下の脳内ネットワーク： システム神経科学的手法による包括的解明

Exploration of physiological and pathological brain networks for epilepsy surgery
by using the state-of-art system neuroscience methods

松 本 理 器¹⁾，國 枝 武 治²⁾

要旨：我々は、高頻度皮質電気刺激、皮質脳波信号解析・デコーディング、単発皮質電気刺激を用いた機能的（電氣的）線維追跡法（皮質皮質間誘発電位: CCEP）、解剖的白質線維追跡法、および脳波・機能的MRI同時計測といった新たなシステム神経科学的手法を複合的に用いて、てんかん外科患者を対象に、正常・病態下の「ネットワーク」「結合性・皮質興奮性」をキーワードに、以下の臨床研究を推進してきた。1) 高・低頻度電気刺激による包括的術前脳機能マッピング法の開発、2) 単発電気刺激を用いたてんかん原性バイオマーカーの開発、3) 複合的アプローチによるてんかんネットワーク病態の解明をすすめる、さらにこれらの研究成果の臨床応用・普及を目指してきた。本報告書では、高次脳機能に関しては、言語機能の包括的術前マッピング法の開発と得られた知見を紹介し、てんかん病態に関しては、視床下部過誤種および内側頭葉てんかんのネットワーク病態について報告した。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2017；28：21-34

Key Words：脳機能ネットワーク、てんかんネットワーク、高次脳機能マッピング、言語二重経路モデル、皮質電気刺激、皮質皮質間誘発電位、皮質興奮性、デコーディング

はじめに

てんかんの発作症状は、発作間欠期には正常脳機能を遂行している大脳皮質ニューロンの過剰興奮により出現する。すなわち、発作時には、各種感覚・運動野の過剰興奮では大脳皮質の陽性症状（「右視野にちかちかした点が見える」「左上肢のびくつきが生じる」など）が、そして大脳連合野の過剰興奮では陰性症状ないし機能変容（「言葉が理解できない」など）が症候として出現する。また、てんかん焦点からの発作発射は脳室内・間の投射線維を介して伝播する。このようにてんかんの発作時症候は正常の皮質機能・皮質間ネットワークと表裏一体

であり、その観点からは臨床てんかん学の病態の評価・治療は臨床神経科学、なかんずくシステム神経科学と密接に関連する。21世紀初頭になり、ようやくヒト生体脳での脳内ネットワークの可視化技術が開発され、脳機能探索やてんかん病態解明への臨床応用の可能性がでてきた。京都大学医学部附属病院神経内科と脳神経外科の密な連携のもと、我々はチームとして、高頻度皮質電気刺激、皮質脳波信号解析、単発皮質電気刺激を用いた機能的（電氣的）線維追跡法（cortico-cortical evoked potential: CCEP）、超高磁場MRIを用いた解剖的白質線維追跡法、および、脳波・機能的MRI同時計測といった新たなシステム神経科学的手法を複合

¹⁾ 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学 准教授
〔〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54〕

²⁾ 愛媛大学大学院医学系研究科 脳神経外科学 教授
〔〒791-0295 愛媛県東温市志津川〕
Riki Matsumoto, Takeharu Kunieda

的に用いて、てんかん外科患者を対象に、正常・病態下の「ネットワーク」「結合性・皮質興奮性」をキーワードに、以下の臨床研究を推進してきた。

- 1) 高・低頻度電気刺激による包括的術前脳機能マッピング法の開発¹⁻¹⁵⁾
- 2) 単発電気刺激を用いたてんかん原性バイオマーカーの開発¹⁶⁻²⁰⁾
- 3) 複合的アプローチによるてんかんネットワーク病態の解明^{21, 22)}

さらに、これらの研究成果の臨床応用・普及を目指している。

2) に関しては、H26年度研究助成として本年報に報告しており (pp65-76)、本報告では、1) は言語機能に焦点をあてて、3) は視床下部過誤腫によるてんかん症候群と側頭葉てんかんのネットワーク病態について報告する。

高・低頻度電気刺激による包括的術前脳機能マッピング法の開発

現在、硬膜下電極を用いた高頻度皮質電気刺激は皮質機能マッピングの中核検査 (gold standard) と位置づけられる。通常、高頻度で皮質を電気刺激し (50 Hz, 0.3 ms) の矩形波、極性交互に、1~15 mAの強度で、1~5秒間刺激する)、各種感覚・運動野では陽性症状 (しびれ感、閃光、筋収縮) の出現で、一方言語野などの高次機能野 (大脳連合野) では、刺激強度・時間を十分にあげた上で (10~15 mAの強度、5秒間)、特定の脳機能の課題 (例、文章音読) 遂行中の障害の有無で同定する。このような高い刺激強度・長い刺激時間で課題遂行障害の「有無」を調べるといった従来の定性的手法では、けいれん発作誘発や後発射 (afterdischarge) による偽陽性に注意が必要で、より高次の脳機能の探索はしばしば困難となる。我々は、高次脳機能にかかわる神経活動を皮質脳波の優れた時間空間解像度で局所電場電位 (事象関連電位) として直接計測し、課題に同期した低侵襲 (より弱く短い) の刺激で介入し、種々の精神物理属性 (反応時間、課題エラーの内容など) を定量的に測定することで、個々の患者でテーラーメイドの高次脳機能マッピングを行う新規変法

を提唱し、臨床応用してきた^{12, 13)}。

皮質間ネットワークは、てんかん焦点からの発作発射の脳葉内・間の投射の理解に重要であると同時に、システムとしての高次脳機能の発現に深く関わる。ヒトの脳では、19世紀末のマクロの病理所見から長らく、長・短の連合・交連線維の存在がその知見の中核をなしてきた。21世紀に入って、MRI拡散強調画像の進歩により、大脳白質の水分子の拡散異方性を応用した白質線維追跡法が考案され、連合・交連線維を生体脳で可視化 (“in vivo dissection”) することが可能となり、機能的脳外科の錐体路・弓状束の術前評価などに臨床応用されつつある。これはサルで用いられる侵襲的なトレーサーの手法によって得られる情報に匹敵する可能性を示すが、この方法では皮質直下では線維が細くなり信号雑音比が低下し、特定の皮質への線維追跡がしばしば困難となる。我々は、単発の電気刺激 (1 Hz) を皮質に与え皮質間伝播を介した皮質・皮質間誘発電位 (cortico-cortical evoked potential: CCEP) を計測することで、刺激部位と誘発電位記録部位間の皮質間結合を優れた時間分解能 (ミリ秒) および良好な空間分解能 (1 cm) で機能的に探索する手法を考案し、発展させる機会を得た^{9, 10)}。本手法では、拡散強調画像による解剖的白質線維追跡法 (anatomical fiber tractography) を相補する形で、皮質間の機能的結合を同定でき、いわば単発電気刺激を用いた電氣的 (機能的) 線維追跡法 (functional tractography, electrical tract tracing method) と位置づけられる。現在、世界のてんかんセンターで、てんかん焦点からの発作発射の伝播ネットワークや高次脳機能にかかわるネットワークの同定に臨床応用されている (詳細は著者らの英文総説⁷⁾を参照)。

言語二重経路モデル：背側言語経路

ヒトの言語野・ネットワークは、従来、脳梗塞による失語症研究を中心に研究されてきた。Wernicke-Geschwindモデルに基づいた失語症は、おもに中大脳動脈灌流領域の脳血管障害で研究されてきた歴史的背景から、主として傍シリビウス裂領域の言語野を中心に体型化されて

きた。近年、脳機能イメージング、脳梗塞患者や意味性認知症などの疾病研究から、これらの領域以外の言語研究が進み、言語の二重経路モデルが提唱されてきた^{23,24)}。この言語二重経路モデルでは、言語の情報処理過程を背側経路と腹側経路に分けて、それぞれ異なる機能を持つとされている。背側経路は主に音韻処理を行い (action-to-articulation mapping)、一方、腹側経路 (action-to-meaning mapping) は主に意味処理を行う。前者は古典的なシルビウス裂周囲言語領域 (ブローカ野、縁上回、ウェルニッケ野) が関与する。後者は、音声言語の理解においては、一次聴覚野から上側頭回前方、そしてブローカ野へ至る経路が提唱されている。

Wernicke-Geschwindモデルでは、傍シルビウス裂言語領域から構成される背側言語経路において、弓状束を介してウェルニッケ野からブローカ野へと一方向性に情報伝達が行なわれると考えられてきた。言語はヒト固有の高次脳機能であり、その礎となる言語領域間の皮質間結合については他の霊長類で比較研究をすることが困難であるため、我々はCCEPにより背側言語ネットワークを検討した¹⁰⁾。術前評価の一環として高頻度 (50 Hz) 皮質電気刺激により同定されたブローカ野を単発刺激 (1 Hz) し、外側頭頂葉・側頭葉からCCEPを記録した。CCEPの分布は解剖学的 (古典的) なウェルニッケ野 (22野後部) に必ずしも限局せず、上・中側頭回および縁上回に分布した (Fig. 1 A, B)。すなわち、後方言語野は、CCEPの分布からは解剖学的なウェルニッケ野 (=22野後部) ないし高頻度電気刺激により局在が同定された言語野にとどまらず、上・中側頭回および縁上回に広く分布していた。その直後に報告されたCataniら²⁵⁾の解剖的白質線維追跡法によるブローカ野から外側頭頂葉・側頭葉の後方言語領域への広範な線維投射の範囲と合致し (Fig. 1C)、両者は相補的に背側言語経路の解剖的礎を提供する知見と位置づけられる。近年、背側言語経路を介した傍シルビウス裂言語野間の情報伝達は一方向性でなく双方向性と提唱されてきたが、本研究で後方言語野の単発刺激でも前方言語野からCCEPが記録され、電気生理学的

には背側経路の情報伝達は双方向性であることが実証された。

CCEPの手法は、課題を課さずに行えて、麻酔下でも記録可能で、多チャンネル誘発電位測定機を用いれば、1刺激部位からの皮質間結合は1分以内 (20-30試行x2回) でオンライン解析が可能である。この高い実用性から、我々の施設では、弓状束近傍の脳腫瘍手術中の背側言語経路の機能モニタリングに臨床応用している。最初に術前の解剖・機能的MRI画像および全身麻酔下のCCEPによる皮質間結合パターンからブローカ野を同定し、次に覚醒下手術中にブローカ野の単発刺激を断続的に行い、後方言語野から記録されるCCEPを背側言語経路 (=弓状束) の結合性の動的指標としてモニタリングし、切除中の言語関連線維束である弓状束の温存を図っている (Fig. 2A)¹⁴⁾。また、術中マッピングでは、Duffauらが考案した白質線維束の高頻度電気刺激により、白質線維の機能 ("eloquent fibers") の同定が可能である²⁶⁾。Fig. 2の症例では、MRIトラクトグラフィーで同定された弓状束の高頻度刺激で物品呼称障害が出現した。著者らの施設では、単発電気刺激 (1 Hz) を白質線維束に行い、硬膜下電極から皮質下・皮質間誘発電位 (subcortico-cortical evoked potential: SCEP) を記録し、言語関連線維の結合皮質を追跡することで、刺激部位の「点」のみでなく、背側言語経路の「経路全体」のマッピングを試みている (Fig. 2B)。連続20例の検討では、CCEP振幅50%低下が言語障害 (伝導失語などの音韻性障害) のcut-off valueの可能性が示唆された¹⁵⁾。さらに大規模コーホートでのcut-off valueの確立が、臨床における普及には望まれる。

言語二重経路モデル：腹側言語経路

神経機能画像による賦活研究から、音声言語の理解においては、一次聴覚野から上側頭回前方、そしてブローカ野へ至る経路が提唱されている。しかし、腹側言語経路を担う皮質領域および領域間のネットワークについては、研究者間で大枠 (上述の上側頭回前方領域や中側頭回全域) は合致するが、いまだその詳細は定まっ

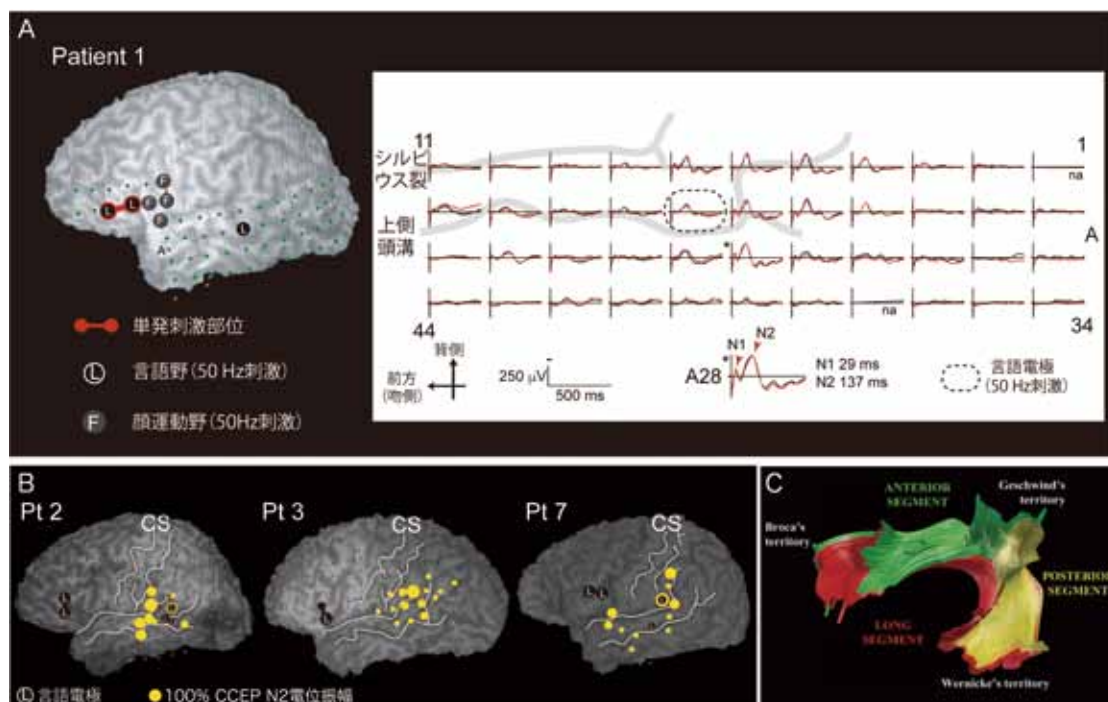


Fig. 1 皮質皮質間誘発電位(CEP)による背側言語経路の探索

A. 高頻度電気刺激により同定された前方言語野を単発電気刺激して、刺激を基準点にCCEPを外側側頭葉に留置した硬膜下電極 (Aプレート) から記録した。CCEPは上側頭回後部および隣接する中側頭回に見られ、高頻度刺激により同定された中核言語野 (点線の丸) とその周囲に分布していた。最大CCEPが見られたA28電極に示すように、CCEPは通常、短・中潜時の陰性電位 (N1, N2) から構成される。各電極のCCEP波形の縦軸は、単発刺激を与えた時間を示す。3DMRI上の赤色の電極は高頻度刺激により同定された言語野。Matsumoto et al. [10] より改変し引用。

B. 他の症例でのCCEP (N2電位) の分布。最大電位 (100%) と比較した電位分布をcircle mapで表示した。CCEP分布からは、後方言語野は、上・中側頭回後部および縁上回に広く分布した。CS: 中心溝。Matsumoto et al. [10] より改変し引用。

C. 傍シルビウス裂言語領域間の言語関連白質線維路。解剖的白質線維追跡法でもCCEPと同様にブローカ野から外側頭頂葉・側頭葉に広く投射線維が推定され、両者は相補的に背側経路のネットワーク分布を示す。Catani et al. [25] より承諾を得て引用。

ていない。これらの領域に加えて、両側側頭葉前方領域が萎縮・変性を起こす意味性認知症 (semantic dementia: SD) の患者研究から、外側および底面を含めた前部側頭葉が意味記憶に関して重要である (ハブの一つ) と提唱されており²⁷⁾、その観点からは上述の腹側言語経路の担い手と見なされる。SD患者では側頭極に次いで前部紡錘状回に萎縮が強く、この部位のFDG-PETでの代謝低下と意味判断課題の成績との相関が報告されている²⁸⁾。

てんかん外科の領域では、高頻度電気刺激によるマッピングの知見から、言語優位半球の前

側頭葉底面、特に前部紡錘状回周辺は側頭葉底面言語野 (Basal Temporal Language Area) として知られ²⁹⁾、同野の温存で言語性記憶力の維持・改善が報告されている³⁰⁾。従来の定性的評価による高頻度皮質電気刺激 (10-15 mA, 5秒など) では、様々な言語課題の障害が課題の遂行「停止」として出現する (Fig. 3A)。我々は、硬膜下電極を慢性留置した難治てんかん患者6名において、意味処理にかかわる物品呼称や類義語判断の課題の最中の神経活動を側頭葉底面から事象関連電位として測定した¹²⁾。これらの事象関連電位は、高頻度電気刺激で同定さ

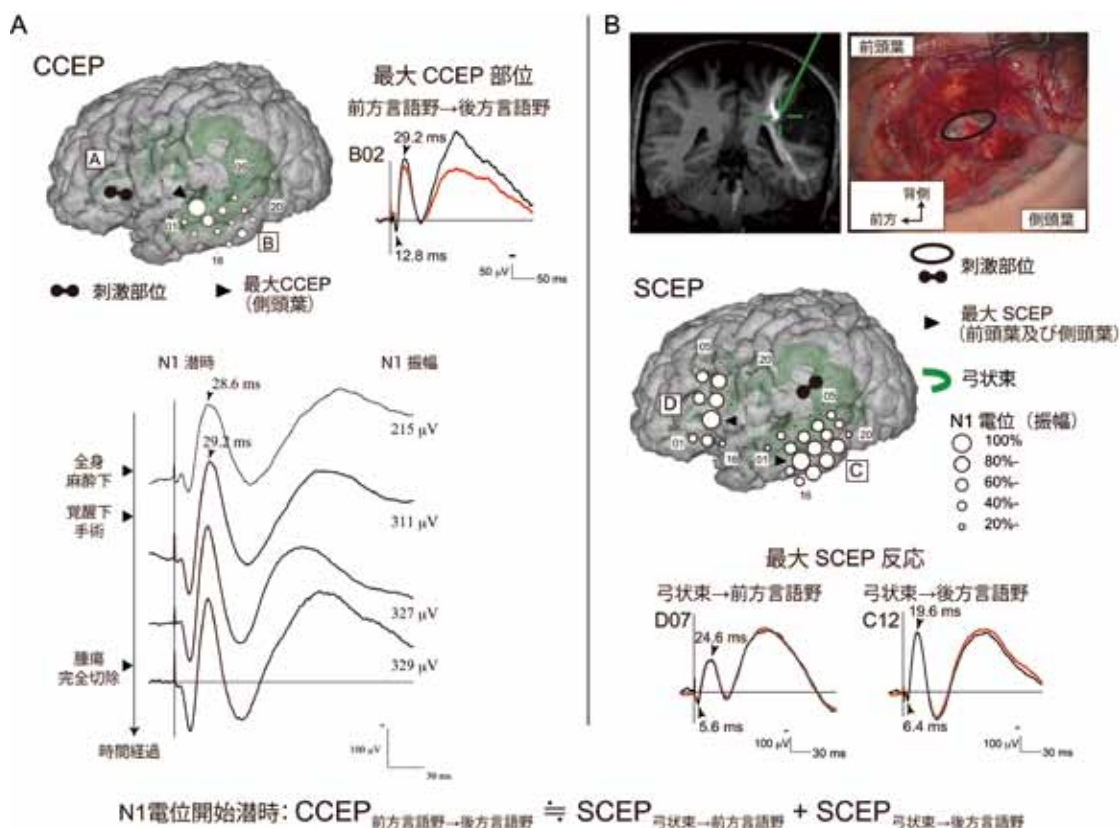


Fig. 2 CCEPを用いた背側言語経路 (弓状束) の術中機能モニタリング (代表例)

A. 左上: 術前の解剖・機能的MRI画像および全身麻酔下のCCEPによる皮質間結合パターンからブローカ野を同定し, 同部位に単発電気刺激を行い, 側頭葉の電極よりCCEPを記録した。CCEPの分布をN1電位 (振幅) のcircle mapで図示した。緑色の線維束は確率論的白質線維追跡 (probabilistic diffusion tractography) により描出された弓状束。

右上: 最大反応点 (B02) での実際のCCEP_{前方言言語野→後方言言語野}の波形。CCEP波形の縦軸は, 単発刺激を与えた時間を示す。

下: 最大CCEP反応電極のN1電位の腫瘍摘出術中の推移。覚醒下手術中, CCEP振幅を弓状束の結合性の動的指標としてモニタリングし, 言語関連線維束である弓状束を温存できた。

B. 上: 腫瘍摘出腔の底面がナビゲーション上の弓状束に接しており, 同部位に留置した電極からの高頻度電気刺激 (50 Hz) により, 呼名障害が出現した。

下: 同部位に単発刺激 (1 Hz) を行い, 前頭葉, 側頭葉に留置した硬膜下電極から, 皮質下・皮質間誘発電位 (subcortico-cortical evoked potential: SCEP) を記録した。SCEPは前方・後方言言語野とその周囲に記録された。SCEP_{弓状束→前方言言語野}とSCEP_{弓状束→後方言言語野}のN1開始潜時の和はCCEP_{前方言言語野→後方言言語野}のN1開始潜時とほぼ等しく, このことから, CCEP N1 (早期成分) は直接白質線維路を通して誘発されると考察された。

Yamamoto et al.[14]より改変し引用。

れた言語電極を中心に記録された (Fig. 3B)。さらに, 同領域をこれらの課題に同期した, より低侵襲 (5~7mA, 3秒) の高頻度電気刺激で介入することで, 物品呼称時の意味性錯語 (タヌキをコアラ, ヒツジをシカと言いつつ間違え) や反応時間の延長 (類義語判断課題>対照

の数字の大小判断課題) が出現した (Fig. 3C)。このような定量的評価から, 側頭葉底面言語野は言語機能の中で, 特に意味記憶に強く関与することが示唆され, 前述の意味性認知症の患者研究や近年の神経機能画像の賦活研究の知見を裏付ける証左と位置づけられる。課題中に

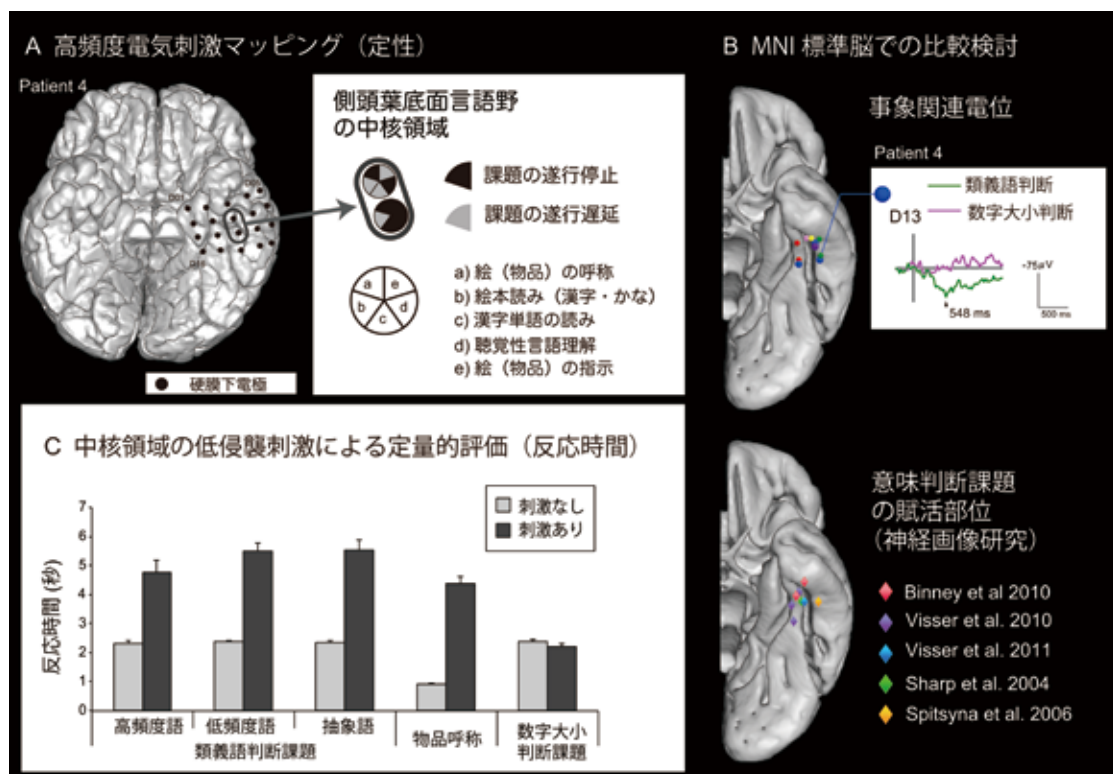


Fig. 3 硬膜下電極を用いた各種言語機能マッピング (代表例)

A. 従来の定性的な高頻度皮質電気刺激マッピング。

左側頭葉底面に留置された電極から、各種言語課題遂行中に高頻度皮質電気刺激を行い、課題の遂行の停止・遅延の有無を検討した。楕円で囲まれた領域は、高頻度電気刺激・事象関連電位記録から同定された、側頭葉底面言語野の中核領域。

B. 上段のMNI標準脳には、6例の患者 (個々の色) の側頭葉底面言語野の中核領域を提示。下段の健常者での各種意味判断課題を用いた神経画像研究の賦活部位と合致する。症例4での事象関連電位の代表波形を提示。類義語判断課題 (意味記憶へのアクセス要) で、対照課題の数字大小判断課題に比して、明らかに大きな陽性電位が記録された。

C. 低侵襲電気刺激による定量的評価 (症例4)

より低侵襲の電気刺激を課題提示に時間を合わせて加えることで、各課題で反応時間を計測した。意味処理が必要な課題 (類義語判断課題・物品呼称) では、刺激介入により有意に反応時間が延長した。一方、意味記憶へのアクセスが必要でない、対照の数字大小判断課題では刺激介入による反応時間延長はみられなかった。

Shimotake et al.[12]より改変引用。

神経活動がみられる領域に低侵襲 (より短く低い刺激) で介入し、定量的な評価を行う新規変法は、従来の定性的評価に比して安全性にまさり (後発射出現はまれ)、かつ患者ごとにテーラーメイドに脳機能の評価でき、より高次な臨床脳機能マッピングに有用と考えられた。

側頭葉底面言語野の位置する側頭葉底部前方領域は、サルでは側頭葉底部のTE野に相当する。このTE野は物体認知に関与する視覚連合

野として知られることから、ヒトの側頭葉底部前方領域を視覚処理に関連 (特化) したユニモダルな言語関連領域と位置づける考えがある。本領域が視覚性あるいは意味記憶性の機能野かの判別のために、呼称課題下の事象関連電位においてデコーディング手法を用いた二次解析を行った¹⁾。記録された皮質脳波データについて、各試行毎 (呼称の画像提示) の誘発皮質脳波に表象類似性分析 (Representational

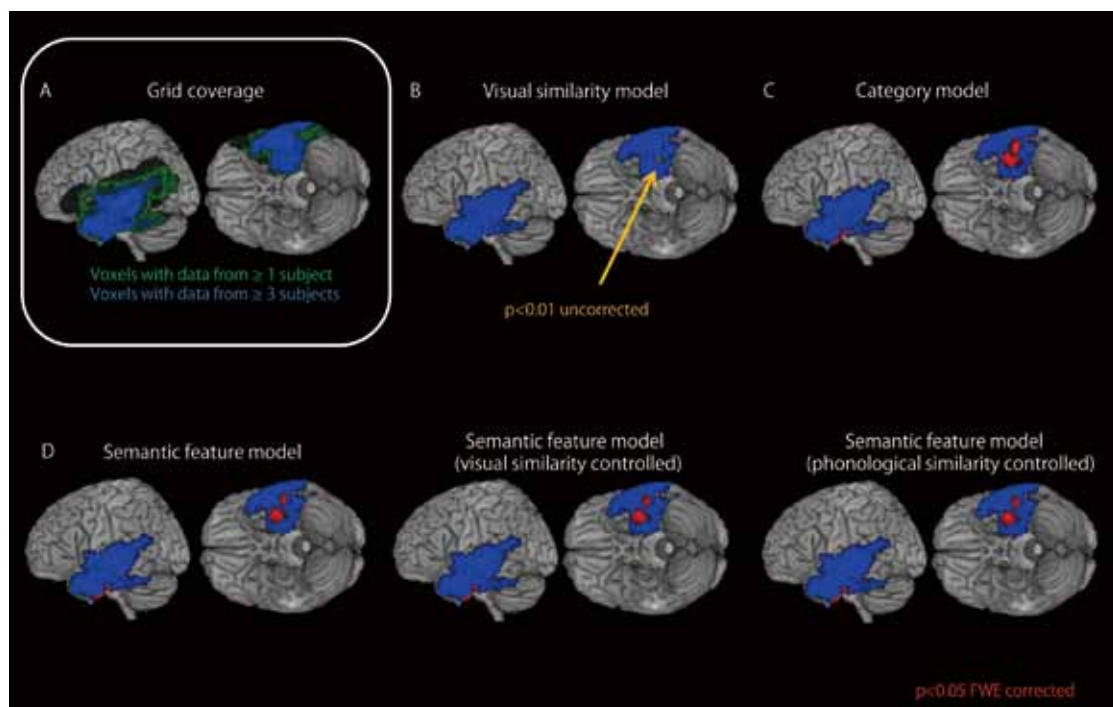


Fig. 4 側頭葉に電極留置した10例のてんかん患者において（図内 緑または青が電極の留置領域），呼称課題下に記録された皮質脳波を標準脳でグループ解析し，各試行毎（呼称の画像提示）の誘発脳波波形に表象類似性分析（Representational similarity analysis：RSA）を行った。具体的には，呼称課題で提示する100個の絵を対象に，電極・単位時間ごとの神経活動（誘発皮質脳波）のパターンと，機能構成要素（意味機能，視覚機能，音韻機能 など）から作られるモデルのパターンとの類似性を比較解析し，脳活動に特異的な機能を導き出した。下段Dが示すように，側頭葉底部前方領域（赤色）は視覚機能・音韻機能と区別して意味記憶への関連を示し，同部位の意味記憶の特異性が示された。Chen et al. [1]より引用。

similarity analysis：RSA）を行った（Fig. 4）。呼称課題で提示する100個の絵を対象に，電極・単位時間ごとの神経活動（誘発皮質脳波）のパターンと，機能構成要素（意味機能，視覚機能，音韻機能 など）から作られるモデルのパターンとの類似性を比較解析し，脳活動に特異的な機能を導き出した。側頭葉底部前方領域はサルからヒトへの進化の過程で拡張したが，本研究から視覚機能あるいは音韻機能よりも意味表象に関する機能に関連することを明らかにすることができた。このようなデコーディング手法は，個人患者においても解析可能で，皮質刺激によるマッピングの結果と併せることで，包括的機能マッピング法として応用が期待される。

著者らのCCEPを用いた機能的結合の検討で

は，側頭葉底面言語野の結合様式は前方言語野や中側頭回後方領域と結合しており¹⁰⁾，その後の追試研究から，これらの領域との結合が双方向性であることが報告されている³¹⁾。現在の言語の二重経路説に照らし合わせると，これらの皮質間結合は，腹側経路内の機能的結合を示す知見と捉えられる。言語ネットワークの包括的理解には，前側頭葉の外側領域や背側経路との結合を含めた包括的な機能的結合の解明が今後望まれる。意味記憶のネットワークは，言語との関連では言語優位半球が優位ではあるが意味性認知症研究や神経機能画像研究から両半球性と提唱されており²⁷⁾，実際CCEP研究から対側の相同領域とも結合することが報告されている³²⁾。海馬硬化症などによる難治左内側側頭葉てんかんの外科手術で前部側頭葉の切除がなされた場

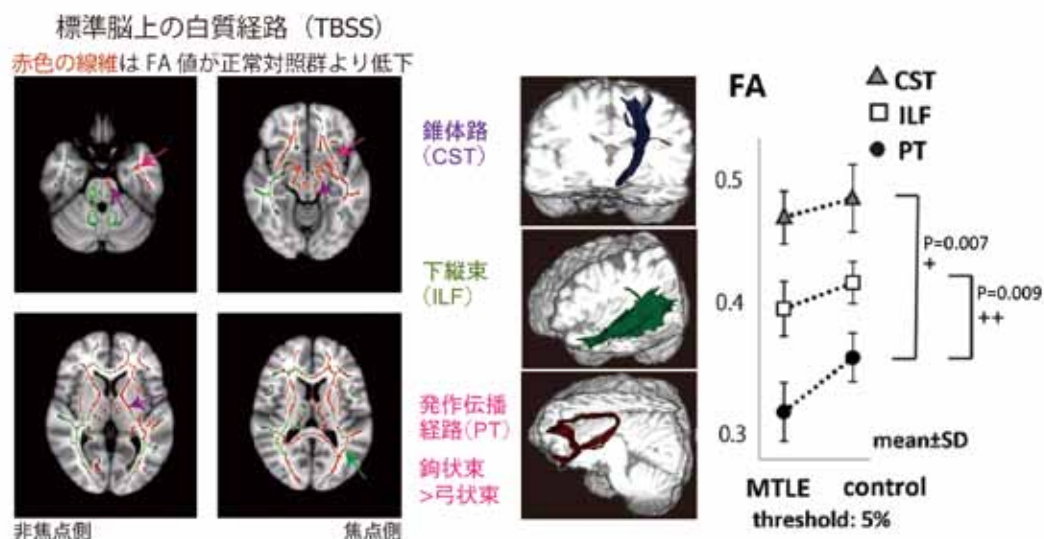


Fig. 5 内側側頭葉てんかん (MTLE) のネットワーク病態

拡散強調画像から算出されるfractional anisotropy (FA) 値を白質線維の統合性の指標として、内側側頭葉てんかん (MTLE) のネットワーク病態を検討した。

左図: 標準脳上での白質経路の全脳解析。MTLE群と正常対照群との比較では、焦点側優位に両側半球の広い範囲でのFA値の低下がみられた。

右図: 関心のある白質経路 (tract of interest) の解析。遠隔の糖代謝領域 (腹外側前頭前野) は発作発射が側頭葉内でのんかん焦点から発作伝播経路 (鉤状束 > 弓状束で構成) を介して頻繁に伝播することにより生成される。FA値低下は、側頭葉から糖代謝低下のみられない脳葉への経路 (後頭葉を結合する下縦束) や側頭葉外 (錐体路) にもみられたが、特に「発作伝播経路」(鉤状束 > 弓状束で構成) で最も顕著であった (RM-ANOVAにおける有意な相互作用)。側頭葉焦点からの頻繁なてんかん発作の伝播が、遠隔皮質のみならず、白質の「発作伝播経路」を含めた、発作伝播にかかわる特定のネットワーク障害を引き起こすことが示唆された。Imamura et al. [21]より改変し引用。

合、術後の呼称障害が時にみられるが、その後回復することはしばしば経験される。腹側言語経路内での代償機転が推定されるが、その解明には術前後の詳細な神経心理や神経機能画像をもちいた研究が今後望まれる。

複合的アプローチによるてんかんネットワーク病態の解明

内側側頭葉てんかんのネットワーク病態

てんかん外科の術前評価において、てんかん病態と関連した機能低下領域の検索のために発作間欠期にFDG-PETを施行する。内側側頭葉てんかん (MTLE) の患者では、焦点と隣接の側頭葉に加え、同側の前頭葉腹外側領域など遠隔の領域にも糖代謝低下がしばしば経験される。頻繁な発作発射の伝播・暴露により遠隔皮

質に代謝低下が出現すると考えられている。一方、拡散強調画像を用いた水分子の異方性から算出されるfractional anisotropy (FA) 値は白質線維の統合性の指標として種々の疾患で応用されているが、MTLEではてんかん焦点のみに留まらず、病側優位に両側半球の広い範囲での白質のFA値の低下が報告される³³⁾。しかし、発作伝播と関わる特定の神経ネットワークがより強く障害されるのかは不明であった。我々は、発作発射の伝播先の遠隔皮質のみならず、両者の皮質を連結する特定の白質経路をふくめた発作伝播ネットワーク全体がより強く障害されると作業仮説を立てた。MTLE18名 (左焦点10名、右焦点8名、平均30.7歳) と年齢と性別を照合させた健常被験者18人を対象とし、FDG-PETと拡散強調画像を複合的に用いて仮

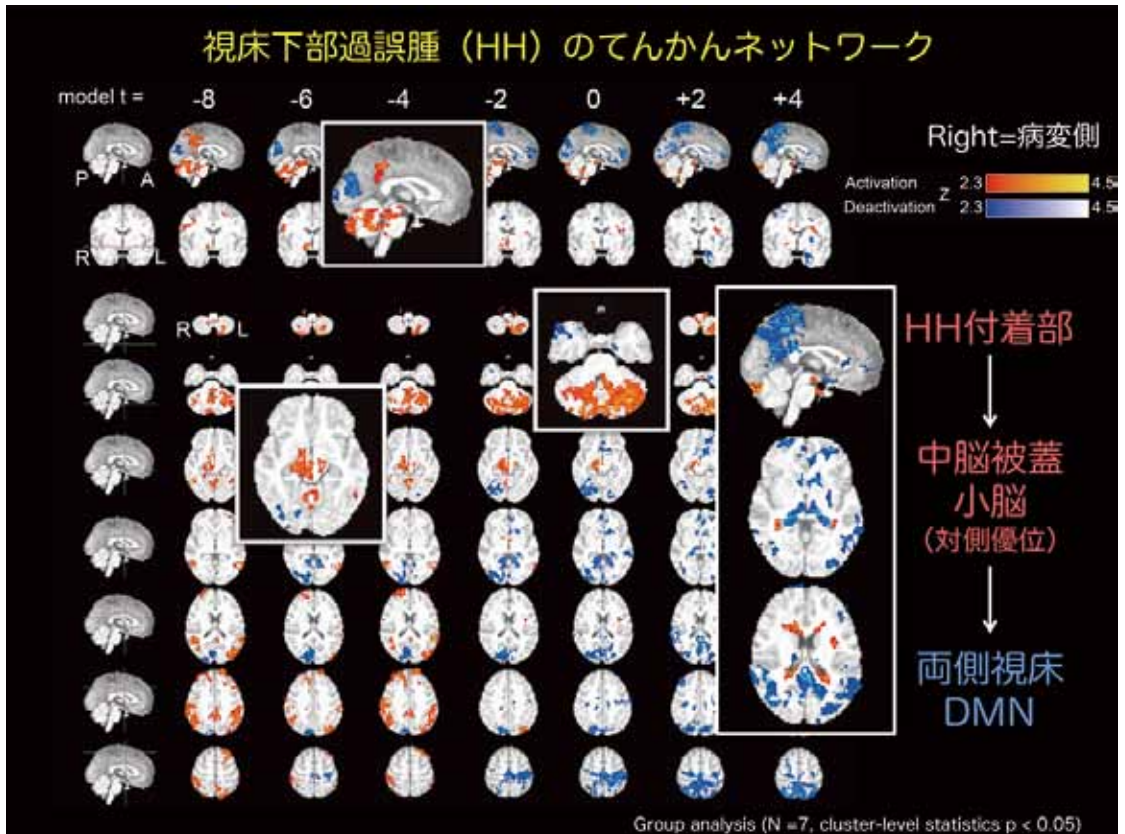


Fig. 6 視床下部過誤腫のてんかんネットワーク病態

視床下部過誤腫 (HH) 患者7名でのグループ解析 (8名のうち、1名は幼児でグループ解析から除外)。頭皮上てんかん性放電の-8秒から視床下部過誤腫+4秒でそれぞれ血流動態反応関数 (HRF) を立て、BOLD活動が有意に増加・減少する領域を統計解析した (FSLソフトウェア)。HHの付着部位に加えて脳幹被蓋と小脳 (対側優位) に陽性BOLD反応 (神経活動の増加) がみられ、全例で共通してみられた笑い発作発現にかかわるネットワークと考えられた。一方、陰性BOLD反応 (神経活動の低下) が、意識の維持に必要なデフォルト・モード・ネットワークおよび海馬でみられ、てんかん発作時の一過性の意識減損、および慢性病態としてのてんかん性脳症の生成との関連が示唆された。Usami et al. [22]より改変し引用。

説を検証した²¹⁾。白質障害 (FA値低下) は、側頭葉から糖代謝低下のみられない脳葉への経路 (例、後頭葉を結合する下縦束) や側頭葉外 (例、錐体路) にもみられたが、特に「発作伝播経路」 (鉤状束>弓状束で構成) で最も顕著であった。側頭葉焦点からの頻繁なてんかん発作の伝播が、遠隔皮質のみならず、白質の「発作伝播経路」を含めた、発作伝播にかかわる特定のネットワーク障害を引き起こすことが示唆された。

視床下部過誤腫のてんかんネットワーク病態

視床下部過誤腫によるてんかん症候群は、皮質下構造に由来するてんかん症候群であり、てんかん性脳症や二次性てんかん原性のモデルとして注目される。本研究計画に同意を得られた患者8名を対象に、頭皮上脳波と機能的MRIの同時計測 (EEGfMRI) の手法を用いて、頭皮上脳波で記録されたてんかん性放電に関連した皮質下を含む脳領域を個々の患者で可視化した。その上でグループ解析を行い、てんかん性脳症生成に関わる領域を同定した²²⁾。視床下部過誤腫を有する難治てんかん患者8名中6名で、

てんかん性放電に関連し陽性BOLD反応（神経活動の増加）が視床下部過誤腫の付着部位にみられた。個々の症例解析では、頭皮上脳波でてんかん性放電が記録された皮質領域への発作発射の伝播がみられ、個々の症例での多様なてんかん発作型の出現を裏付ける実証データが得られた。グループ解析では、付着部位に加えて脳幹被蓋と小脳（対側優位）に陽性BOLD反応がみられ、全例で共通してみられた笑い発作発現にかかわるネットワークと考えられた。一方、陰性BOLD反応（神経活動の低下）が、意識の維持に必要なデフォルト・モード・ネットワークおよび海馬でみられ、てんかん発作時の一過性の意識減損、および慢性病態としてのてんかん性脳症の生成との関連が示唆された。

おわりに

「ネットワーク」「結合性・皮質興奮性」をキーワードに、電気生理・神経心理・神経画像を複合的に用いて、高次脳機能に関しては、言語関連の包括的術前マッピング法の開発と得られた知見を紹介し、てんかん病態に関しては、視床下部過誤腫および内側側頭葉てんかんのネットワーク病態について報告した。病変研究や非侵襲的システム脳科学の知見を、てんかん病態の理解や術前脳機能マッピングに還元し、同時に患者の同意・協力のもと得られた貴重な脳機能ネットワークの知見を、脳腫瘍手術の術中脳機能モニタリングへ応用し、そしてシステム神経科学にフィードバックすることができた。てんかん病態下の神経生理学的研究とシステム脳科学は、いわばてんかんの臨床生理学を支える両輪とも例えることができ、今後のさらなる相互発展が期待される。臨床神経生理学・システム神経科学の研究に携わる臨床医の責務として、今後も研究成果の臨床応用、そして普及に向けて尽力する所存です。

謝辞

これらの一連の研究は、京都大学医学部附属病院 神経内科、脳神経外科、脳機能総合研究センター、そして学外の共同研究施設（西新潟中央病院、マンチェスター大学心理科学部）な

ど、てんかん診療・研究に関連する講座との綿密な協力体制があつてはじめて行うことができました。この場をお借りしまして、ご指導を賜りました諸先生方、そして一緒に研究を進めました若手の先生方に厚く御礼申し上げます。そして何よりも、将来の診断・治療の向上をめざしたこの一連の臨床研究にご参加くださいました患者さん、および、そのご家族に深謝申し上げます。

研究成果の一部は、てんかん治療研究振興財団研究助成、科研費17790578, 20591022, 23591273, 26282218, 26560465, 15H01664, 15H05874, 24592159, 15K10361, 17H05907, 京都大学SPIRITS (Supporting Program for Interaction-based Initiative Team Studies), クリーブランドクリニック財団Advanced International Clinical Fellowship Awardから助成を受けたものである。

参考文献：

- 1) Chen Y, Shimotake A, Matsumoto R, et al. The 'when' and 'where' of semantic coding in the anterior temporal lobe: Temporal representational similarity analysis of electrocorticogram data. *Cortex* 2016 ; **79** : 1-13.
- 2) Enatsu R, Matsumoto R, Piao Z, et al. Cortical negative motor network in comparison with sensorimotor network: a cortico-cortical evoked potential study. *Cortex* 2013 ; **49** : 2080-2096.
- 3) Inouchi M, Matsumoto R, Taki J, et al. Role of posterior parietal cortex in reaching movements in humans: clinical implication for 'optic ataxia'. *Clin Neurophysiol* 2013 ; **124** : 2230-2241.
- 4) Kikuchi T, Matsumoto R, Mikuni N, et al. Asymmetric bilateral effect of the supplementary motor area proper in the human motor system. *Clin Neurophysiol* 2012 ; **123** : 324-334.
- 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** : 374-382.
- 6) Matsumoto R, Ikeda A, Ohara S, et al. Motor-

- related functional subdivisions of human lateral premotor cortex: epicortical recording in conditional visuomotor task. *Clin Neurophysiol* 2003 ; **114** : 1102-1115.
- 7) Matsumoto R, Kunieda T, Nair D. Single pulse electrical stimulation to probe functional and pathological connectivity in epilepsy. *Seizure* 2017 ; **44** : 27-36.
 - 8) Matsumoto R, Nair DR, Ikeda A, et al. Parieto-frontal network in humans studied by cortico-cortical evoked potential. *Hum Brain Mapp* 2012 ; **33** : 2856-2872.
 - 9) Matsumoto R, Nair DR, LaPresto E, Bingaman W, Shibasaki H, Luders HO. Functional connectivity in human cortical motor system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain* 2007 ; **130** : 181-197.
 - 10) Matsumoto R, Nair DR, LaPresto E, et al. Functional connectivity in the human language system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain* 2004 ; **127** : 2316-2330.
 - 11) Matsumoto R, Okada T, Mikuni N, et al. Hemispheric asymmetry of the arcuate fasciculus: a preliminary diffusion tensor tractography study in patients with unilateral language dominance defined by Wada test. *J Neurol* 2008 ; **255** : 1703-1711.
 - 12) Shimotake A, Matsumoto R, Ueno T, et al. 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 ; **25** : 3802-3817.
 - 13) Usami K, Matsumoto R, Kunieda T, et al. Pre-SMA actively engages in conflict processing in human: a combined study of epicortical ERPs and direct cortical stimulation. *Neuropsychologia* 2013 ; **51** : 1011-1017.
 - 14) Yamao Y, Matsumoto R, Kunieda T, et al. Intraoperative dorsal language network mapping by using single-pulse electrical stimulation. *Hum Brain Mapp* 2014 ; **35** : 4345-4361.
 - 15) Yamao Y, Suzuki K, Kunieda T, et al. Clinical impact of intraoperative CCEP monitoring in evaluating the dorsal language white matter pathway. *Hum Brain Mapp* 2017 ; **38** : 1977-1991.
 - 16) Kobayashi K, Matsumoto R, Matsuhashi M, et al. 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 ; **10** : e0130461.
 - 17) Kobayashi K, Matsumoto R, Matsuhashi M, et al. HFO correlates of cortico-cortical evoked potentials reveal altered excitability in the human epileptic focus. *American Epilepsy Society Annual Meeting, www.aesnet.org* 2012 : Abst. A.06.
 - 18) Usami K, Matsumoto R, Kobayashi K, et al. Sleep modulates cortical connectivity and excitability in humans: Direct evidence from neural activity induced by single-pulse electrical stimulation. *Hum Brain Mapp* 2015 ; **36** : 4714-4729.
 - 19) Iwasaki M, Enatsu R, Matsumoto R, et al. Accentuated cortico-cortical evoked potentials in neocortical epilepsy in areas of ictal onset. *Epileptic Disord* 2010 ; **12** : 292-302.
 - 20) Matsumoto R, Kinoshita M, Taki J, et al. In vivo epileptogenicity of focal cortical dysplasia: a direct cortical paired stimulation study. *Epilepsia* 2005 ; **46** : 1744-1749.
 - 21) Imamura H, Matsumoto R, Takaya S, et al. Network specific change in white matter integrity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2016 ; **120** : 65-72.
 - 22) Usami K, Matsumoto R, Sawamoto N, et al. Epileptic network of hypothalamic hamartoma: An EEG-fMRI study. *Epilepsy Res* 2016 ; **125** : 1-9.
 - 23) Friederici AD. Pathways to language: fiber tracts in the human brain. *Trends Cogn Sci* 2009 ; **13** : 175-181.
 - 24) Hickok G, Poeppel D. The cortical organization

- of speech processing. *Nat Rev Neurosci* 2007 ; **8** : 393-402.
- 25) Catani M, Jones DK, ffytche DH. Perisylvian language networks of the human brain. *Ann Neurol* 2005 ; **57** : 8-16.
- 26) Duffau H, Capelle L, Sichez N, et al. Intraoperative mapping of the subcortical language pathways using direct stimulations. An anatomo-functional study. *Brain* 2002 ; **125** : 199-214.
- 27) Ralph MA, Jefferies E, Patterson K, Rogers TT. The neural and computational bases of semantic cognition. *Nat Rev Neurosci* 2017 ; **18** : 42-55.
- 28) Mion M, Patterson K, Acosta-Cabronero J, et al. What the left and right anterior fusiform gyri tell us about semantic memory. *Brain* 2010 ; **133** : 3256-3268.
- 29) Luders H, Lesser RP, Hahn J, et al. Basal temporal language area. *Brain* 1991 ; **114** : 743-754.
- 30) Mikuni N, Miyamoto S, Ikeda A, et al. Subtemporal hippocampectomy preserving the basal temporal language area for intractable mesial temporal lobe epilepsy: preliminary results. *Epilepsia* 2006 ; **47** : 1347-1353.
- 31) Koubeissi MZ, Lesser RP, Sinai A, Gaillard WD, Franaszczuk PJ, Crone NE. Connectivity between perisylvian and bilateral basal temporal cortices. *Cereb Cortex* 2012 ; **22** : 918-925.
- 32) Umeoka S, Terada K, Baba K, et al. Neural connection between bilateral basal temporal regions: cortico-cortical evoked potential analysis in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery* 2009 ; **64** : 847-855 ; discussion 855.
- 33) Focke NK, Yogarajah M, Bonelli SB, Bartlett PA, Symms MR, Duncan JS. Voxel-based diffusion tensor imaging in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Neuroimage* 2008 ; **40** : 728-737.

Summary

Exploration of physiological and pathological brain networks for epilepsy surgery by using the state-of-art system neuroscience methods

Riki Matsumoto, Takeharu Kunieda

We combined the state-of-art system neuroscience methods, such as a modified quantitative method for high frequency electrical cortical stimulation, ECoG signal analysis and decoding, cortico-cortical evoked potential (functional tractography), anatomical diffusion tractography, and simultaneous EEG-fMRI recording, to develop clinical researches focusing on “network”, “connectivity” and “cortical excitability”. Namely, we focused on 1) development of comprehensive brain system mapping using high and low frequency electrical stimulation, 2) proposal of surrogate biomarkers of epileptogenicity by applying single pulse electrical stimulation to record induced high gamma activities, and 3) elucidation of epileptic network by a multimodal approach. We aimed at their clinical application to presurgical evaluation of intractable focal epilepsy. We here reported the comprehensive language mapping method, its clinical application to awake brain surgery, and the novel findings for neural basis of the language dual stream. We also delineated the seizure propagation network in the mesial temporal lobe epilepsy and the network involved in generation of gelastic seizure and epileptic encephalopathy in patients with the hypothalamic hamartoma.

Ann.Rep.Jpn.Epi.Res.Found. 2017 ; 28 : 21-34

