

—— 研究褒賞受賞記念報告 ——

先端的脳画像解析技術のてんかんへの臨床応用および 病態解明に関する研究

曾 根 大 地^{1,2)}

要旨：てんかんの焦点病変の検出や、発作や種々の合併症等の臨床指標の構築、および病態生理の解明のため、脳画像がバイオマーカーとして果たす役割が期待されるようになっていく。本研究では、様々なてんかんを対象として、新たなMRI解析法を用いた焦点病変の検出方法や、認知機能障害や精神症状など合併症に関連するイメージングバイオマーカーの探索、発作による異常神経回路に起因する脳ネットワーク変化など病態生理の解明等を目的として行ってきた。高い空間解像度で脳の深部まで低侵襲に調べることができる脳画像は、てんかん研究のための有力なツールの一つであり、解析技術や新たなシーケンス、核種の開発といった進歩をてんかんに応用することで、様々な知見を得ることが出来た。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2022 ; 33 : 19-26

Key Words : epilepsy, neuroimaging, magnetic resonance imaging, positron emission tomography, imaging biomarker

はじめに

てんかんの焦点病変の検出や、種々の合併症等のリスク因子の同定、およびそれらの病態生理の解明のため、脳画像がバイオマーカーとして果たす役割が期待されるようになっていく。MRIやPETといった脳画像からは、てんかん焦点病変の可視化が期待できるだけでなく、脳領域ごとの灰白質や白質の容量を測定するvoxel-based morphometry (VBM) や、白質線維の構造・走行を調べるdiffusion tensor imaging (DTI) といった解析技術を用いて、定量的かつ低侵襲に脳の構造を調べることができる。本研究では、主に難治性てんかんを対象として、新たなMRI解析法を用いた焦点病変の検出方法や、認知機能障害や精神症状など合併症に関連するイメージングバイオマーカーの探索、発作による異常神経回路に起因する脳ネットワーク

変化など病態生理の解明等を目的として行ってきた。

1. 新たなMRI解析法を用いた焦点病変の検出方法

従来のMRIで無病変の焦点性てんかんにおける、新しいシーケンスや先端的画像解析を用いた焦点病変検出の可能性について、種々の研究を行った¹⁾。この分野は、特に灰白質と白質のコントラストを強める撮像法から、neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) などのmulti-shell拡散MRI²⁾、および非侵襲的に脳血流を測定するarterial spin labeling (ASL) などが研究されている。本研究では、特に側頭葉てんかん (TLE) の焦点側の検出について、神経突起イメージングであるNODDI, double inversion recovery (DIR), ASL等の有用性を報告した。また、解析技術

¹⁾ 東京慈恵会医科大学 精神医学講座

[〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8]

²⁾ UCL Queen Square Institute of Neurology

[33 Queen Square, London WC1N 3BG, United Kingdom]

の進歩も大きく、機械学習を用いた解析を行い、FLAIR等の信号値定量と適切な機械学習アルゴリズムを用いて焦点側を検出できる可能性を示してきた³⁾。

1.1. 神経突起イメージング (NODDI)

33名の片側TLE群(14名の海馬硬化群, 19名のMRI陰性PET陽性群)と健常コントロール群33名に対し, NODDIプロトコルでの撮像を行い, 解剖学的標準化の後, 群間比較および拡散MRIパラメーター同士の相関関係等を検討した⁴⁾。結果, MRI陰性PET陽性TLE群では, 焦点側側頭葉先端部における神経突起密度低下が有意に検出された。片側海馬硬化群では, 焦点側神経突起密度低下と焦点側海馬に局限した神経突起分散指数低下を認めた。また, 海馬硬化群では, DTIの従来指標においても, 広範なfractional anisotropy (FA) 低下とmean diffusivity (MD) 上昇が確認された。更に, FAと神経突起密度の関係性についても解析し, 健常では脳梁膨大付近と帯状束以外では両者が正相関するのに対し, MRI陰性PET陽性TLEでは焦点側帯状回に, 健常群では見られない正相関を認め, 海馬硬化群では焦点側鉤状束において, 健常群で見られる正相関が失われていることが確認された。NODDIについてはAlzheimer病においてタウ沈着と関連することも示しており⁵⁾, 更なる知見が待たれる。

1.2. 脳灌流MRI (ASL)

27名の片側TLE群と37名の健常コントロール群からASLによる脳血流画像(TLEでは発作間欠期)を得た。まず, TLE群において18F-FDG-PETによる発作間欠期の糖代謝画像とASL画像を用いて, 両者の分布領域と焦点検出能力の比較を行った。更にASLについては, 健常群との比較も行われた。解析には, 側頭葉および隣接する皮質領域, 関連する皮質下領域を合わせた20個のvolumes of interest (VOI)による領域値を用いた。結果, ASLと18F-FDG-PETは両者ともに側頭葉を中心にTLE焦点側における発作間欠期の血流もしくは糖代謝の低下を検出できることが示されたが, 焦点検出能

力については18F-FDG-PETの方が有意に高かった。ASLが主に側頭葉皮質を中心に血流低下を検出したのに対し, 18F-FDG-PETではより広く, 程度の大きな糖代謝低下を検出した。また, 18F-FDG-PETでは遠隔効果と思われる焦点側視床の低下が見られたが, ASLでは確認されなかった⁶⁾。

1.3. DIRによる焦点側側頭葉先端部白質信号上昇の検出

59名の片側TLE群と24名の健常コントロール群から3DのDIR画像およびFLAIR画像を得て, 解剖学的標準化を行った後, 側頭葉先端部の白質に関心領域を置き, DIRおよびFLAIR信号を定量的に解析した。結果, 健常群に比して, 焦点側の側頭葉先端部白質の信号上昇が, DIRではよりはっきり広範囲に検出されるのに対し, FLAIRでは上昇が弱く, DIRの焦点側検出能力の優位性を示唆した⁷⁾。

1.4. 機械学習アルゴリズムによる信号解析

近年, 医学や他の様々な分野で人工知能や機械学習の応用が試みられている。本研究においても, 脳画像の信号解析を機械学習アルゴリズムにより最適化することで, 有用な臨床応用の可能性を模索した³⁾。焦点検出に関連した研究では, 側頭葉てんかんの焦点側同定に取り組み, 視覚的にMRI無病変のTLEにおいて, FLAIR信号の解析では76%, DIR信号では84%, 18F-FDG-PETでは96%のAccuracyで左右の側方化ができることを示した⁸⁻¹⁰⁾。

1.5. 持続性てんかん放電と局所脳温度上昇

てんかん発作焦点において, 発作時の局所的な温度上昇がみられることが知られており, 動物実験レベルでは局所冷却により, 発作や異常電気活動の出現を減少させることが示されている。1H-Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS)は非侵襲的に脳内の代謝物を測定でき, その応用を用いることで脳内の局所的な温度を測定できる。この研究では, ビデオ脳波モニタリングにて持続的にてんかん波を認め, かつMRIで合致する病変をもつ6名の0歳~10歳の

難治てんかん患者に対し、焦点病変部位とその反対側の大脳部位にVOIを置き、MRSを施行し脳実質温度を非侵襲的に測定した。平均温度は焦点側が36.81℃、反対側が36.01℃で、焦点側で統計的に有意な上昇がみられた¹¹⁾。この結果は動物実験で検証されている上昇温度量（0.65℃）とも概ね合致していた。実際にこれを通病変の症例に応用するにはハードルがあるが、温度上昇が焦点検出に役立つ可能性を示した。

2. イメージングバイオマーカー

近年のてんかん脳画像分野では、焦点検索に留まらず、脳画像からてんかん臨床に応用可能な種々の指標を構築することが試みられている。このようなイメージングバイオマーカーは、発作予後や認知機能障害、合併する精神症状などの予測や評価に用いられることが期待される。本研究では、海馬内で細胞構造や機能を異にするサブフィールド領域の解析や、合併する精神症状に関連したバイオマーカーの探索等を行った。

2.1. 海馬サブフィールド解析と病理学的検証

海馬にはアンモン角と呼ばれる4つのサブフィールドと歯状回、更に周囲には海馬支脚や嗅内皮質などの関連する亜領域が存在する。海馬サブフィールドは各々の構造は小さいが、実際の役割や細胞構造がかなり異なるため、海馬全体を一つの構造として解析するだけでは不十分であることが近年提唱され、Alzheimer病等でも報告されている^{12, 13)}。従来のT1強調MRIだけでは海馬サブフィールドを正確に描出・区別するのが難しく、高解像度のT2強調画像を用いた自動セグメンテーションの有用性について、50名のTLE患者と45名の健常コントロール群から画像を得て検証した。その結果、高解像度T2強調画像を用いた解析では過去の海馬硬化の病理知見に合致した結果が得られた一方、従来の3D-T1画像の自動解析ではやや矛盾した結果となった¹⁴⁾。その後の研究で、実際の病理組織切片から海馬サブフィールドの断面積と術前MRIに基づくサブフィールド容積との間に有意な相関関係を認め、病理学的に妥当性を検証

することができた¹⁵⁾。

2.2. 側頭葉てんかんの術後認知機能

TLE海馬サブフィールド解析では、術後の認知機能の係性についても検証し、焦点側海馬のサブフィールド容積が保たれている例では切除術後の記憶障害が起りやすいことを予備的に示した¹⁵⁾。更にTLEの術後記憶障害については、術後MRIを解析することにより、左TLEの前方側頭葉切除術において海馬長軸に沿って海馬頭部から55%までの切除に留めることで、術後言語記憶障害のリスクを8分の1に抑えることができることも示した¹⁶⁾。

2.3. 精神病症状と加齢、ネットワーク変化

脳は加齢と共に変化し、それは脳機能の変容や時に精神神経疾患と関連しうる。個々人の脳の加齢プロセスは生物学的に複雑で個人差も大きく、こういった脳年齢の多様さは個々人のマインドや精神神経疾患の多様さにも寄与するかもしれない。近年の機械学習の応用により、構造MRIなどを用いて個々人の脳年齢を予測することが可能となった。Alzheimer病やParkinson病での脳年齢上昇や¹⁷⁾、地域高齢者における脳年齢と人生満足度との関連なども報告されている¹⁸⁾。本研究では、様々な類型のてんかんの脳年齢を測定し、側頭葉てんかんに対する精神病症状の影響についても検証した。結果、ほぼ全てのてんかん類型で平均4年以上の脳年齢の上昇を認め、海馬硬化を伴う側頭葉てんかんでは更に脳年齢が上昇していた。また、発作間欠期精神病を伴う場合、伴わない場合に比べて更に5年程度の脳年齢上昇を認めた。てんかんにおいて、健常群にみられる脳の加齢と異なった加齢プロセスが存在することが示唆され、脳MRIに基づく年齢予測システムは、通常診療で応用可能な個人レベルの画像バイオマーカーとして確立されるかもしれない¹⁹⁾。更に拡散テンソル画像の解析とグラフ理論を用いたネットワーク解析から、発作間欠期精神病を伴うTLEでは、ATR、IFOF、ILFといった白質線維が障害され、脳ネットワーク効率が低下し、特に左大脳半球の辺縁系と前頭前野を含むネットワークが

巻き込まれていることを発見した²⁰⁾。脳ネットワーク効率の低下などは灰白質容量に基づくネットワーク解析の結果とも一貫していた²¹⁾。

2.4. 扁桃体腫大を伴う側頭葉てんかんと11C-メチオニンPET

近年、他に病変の無いTLEにおいて焦点側の扁桃体腫大を認めるケースの報告が相次いでみられ、病理学的に形成異常、グリオシス、低悪性度腫瘍などが報告されている。低悪性度腫瘍は造影効果や18F-FDG-PET集積上昇がみられにくいことも多く、腫大した扁桃体が腫瘍か非腫瘍かを鑑別するのは時に困難である。しかし発作が抗てんかん薬で止まった場合、形成異常ならばそれで良いが、腫瘍病変の場合は進行する可能性があるため、治療方針に影響する。このような扁桃体腫大例における腫瘍病理の推定について、11C-メチオニンPETの有用性を検証した。結果、扁桃体腫大例26例中7例(27%)に11C-メチオニン集積上昇を認め、神経病理所見が得られたケースは全体で6例と多くなかったが、集積の有無と腫瘍病理の有無はよく合致し、鑑別にはlesion-to-contralateral比で2.2程度をカットオフ値とすることが提案された²²⁾。

3. てんかん病態生理解明

より探索的な研究として、病態解明に関する研究も行ってきた。VBMなどの従来からある手法に加えて^{23, 24)}、ネットワーク解析などの先端的な解析手法も応用した。健常群との群間比較や探索的・網羅的な研究は必ずしもすぐに臨床応用が可能とは限らないが、新たな臨床指標構築へのきっかけや、てんかん病態理解の解明に役立つ可能性があり、重要なテーマの一つである。

3.1. 脳ネットワーク解析

脳は単なる各構造の集合体ではなく、効率的に機能するための複雑なネットワークを有し、病的変化もしばしば神経軸索等を介して他の部位に影響が広がる。このような観点から、脳を局所のみで議論することの限界と、ネットワー

ク解析の必要性が近年提唱され、特に発作による異常神経回路の存在が示唆されるてんかんではネットワーク解析が有用であることが期待されている。

本研究では、前述のTLEの精神病症状に関連した報告に加え^{20, 21)}、特発性全般てんかんにおけるネットワーク脆弱性を脳血流と灰白質の両モダリティで示したほか^{25, 26)}、TLEの脳血流ネットワーク解析や²⁷⁾、心因性非てんかん性発作における白質ネットワーク異常²⁸⁾などを報告した。また、灰白質画像を用いて個人レベルのネットワークを抽出する先駆的な手法についても、TLEに応用して報告した²⁹⁾。多く存在する手法や尺度の標準化・均一化や、知見の統合・解釈などが今後の課題ではあるが、比較的一貫した知見が得られ、てんかんの脳ネットワーク病態理解に貢献すると考えられる。

3.2. 中高齢発症の潜因性TLEと炎症

二峰目のピークである中高齢発症のてんかんが近年注目を集めているが、脳血管障害や認知症といった病因も報告される一方で、30-50%は原因不明とされる。そのような中高齢発症潜因性てんかんの病態を解明するため、30名の中高齢発症TLEと40名の健常コントロール群のT1強調MRIと拡散テンソル画像を撮像し、VBMとTBSSによる群間比較を行った。結果、中高齢発症TLE群では両側扁桃体～海馬頭部の容積が有意に増加し、左前側頭葉～脳幹にかけてMDの有意な低下が検出され、FAには差がなかった。内側側頭葉腫大と拡散制限の所見から、病態の一つとして炎症の関与等が示唆された³⁰⁾。

3.3. 扁桃体腫大と前部帯状回白質繊維障害

近年、他に明らかな構造異常の無い片側TLEに扁桃体腫大がみられるケースの報告が増えており、更なる病態解明が望まれている。このような扁桃体腫大を伴うTLEに対して、DTIを用いた白質繊維解析を行い、このような群に特異的な神経回路のダメージの有無を検証した。17名の焦点側扁桃体腫大群、35名の片側海馬硬化群、34名の健常コントロール群のT1強調MRI

と拡散テンソル画像から、灰白質や白質容積のVBMとDTIパラメーターの解析を行った。結果、扁桃体腫大群では焦点側の前部帯状回と脳梁体部にFAD低下が認められた。海馬硬化ではより広範なFAD低下を認めた。扁桃体と前部帯状回の解剖学的な結合の強さは既によく知られており、扁桃体腫大を伴うTLEに特異的な発作と関連する神経回路異常の存在が示唆された³¹⁾。

3.4. 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症における線条体糖代謝低下

歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA) は *atrophin-1* 遺伝子内にあるCAGリピート異常伸長による神経変性疾患で、若年発症例では進行性ミオクロームスてんかんを呈するが、脳の糖代謝異常については知られていなかった。過去に難治性てんかんによりFDG-PETを撮像された4例のDRPLAと健常コントロール3例のFDG-PET画像を解析したところ、より長いCAGリピートをもつ前思春期発症例において被殻および尾状核の糖代謝低下が検出された³²⁾。

3.5. 側頭葉てんかんにおける脳室内温度と血流の関係性

TLEにおいては脳血流画像と代謝画像が必ずしも合致せず、血流と代謝の不均衡が生じている可能性が示唆され、熱制御にも影響を及ぼしている可能性がある。既に精神疾患では、脳内の熱の除去を担うべき脳血流と、脳内温度との関係性について研究されていた。この研究では、拡散MRIを用いて脳室内の温度を測定する手法とASLによる脳灌流画像により、TLEにおける脳室内温度と血流の関係性を解析した。なお、この脳室内温度測定による温度は、前述のMRSによる脳実質温度とよく相関することを我々のグループが既に報告している³³⁾。結果、左TLEの左下前頭回において脳室内温度と脳血流に有意な負の相関がみられ、この部位の代謝・血流関係の異常を示唆した³⁴⁾。

おわりに

高い空間解像度で脳の深部まで調べることができる脳画像は、時間解像度では神経生理検査

に及ばないものの、相補的な情報を提供し、てんかん研究のための極めて有力なツールの一つである。また解析技術や新たなシーケンス、核種の開発も日進月歩であり、大変研究しがいのある分野であると感じている。これからも臨床応用を見据えた脳画像研究を通じて、てんかん学と臨床の向上に貢献していきたい。

謝辞

このような名誉ある賞を頂き、大変光栄に感じております。この場を借りて深く感謝申し上げます。本研究および関連研究にあたり、国立精神・神経医療研究センターの松田博史先生、佐藤典子先生、木村有喜男先生、太田深秀先生、舞草伯秀先生、イマン・ベヘシティ先生、渡辺雅子先生、ロンドン大学のマティアス・コップ教授をはじめとして、多くの先生方に大変お世話になりました。また、2017年にはてんかん治療研究振興財団様より研究費を頂き、多くの研究につながりました。そして最後に、画像研究に参加して頂いた多くの患者さま及び健常ボランティアの皆様には厚く御礼申し上げます。

文献

- 1) Sone D. Making the Invisible Visible : Advanced Neuroimaging Techniques in Focal Epilepsy. *Front Neurosci* 2021 ; **15** : 699176.
- 2) Sone D. Neurite orientation and dispersion density imaging : clinical utility, efficacy, and role in therapy. *Rep Med Imaging* 2019 ; **12** : 17-29.
- 3) Sone D, Beheshti I. Clinical Application of Machine Learning Models for Brain Imaging in Epilepsy : A Review. *Front Neurosci* 2021 ; **15** : 684825.
- 4) Sone D, Sato N, Ota M, Maikusa N, Kimura Y, Matsuda H. Abnormal neurite density and orientation dispersion in unilateral temporal lobe epilepsy detected by advanced diffusion imaging. *Neuroimage Clin* 2018 ; **20** : 772-782.
- 5) Sone D, Shigemoto Y, Ogawa M, Maikusa N, Okita K, Takano H, et al. Association between neurite metrics and tau/inflammatory pathology

- in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)* 2020 ; **12** : e12125.
- 6) Sone D, Maikusa N, Sato N, Kimura Y, Ota M, Matsuda H. Similar and Differing Distributions Between 18F-FDG-PET and Arterial Spin Labeling Imaging in Temporal Lobe Epilepsy. *Front Neurol* 2019 ; **10** : 318.
 - 7) Sone D, Sato N, Kimura Y, Maikusa N, Shigemoto Y, Matsuda H. Quantitative analysis of double inversion recovery and FLAIR signals in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2021 ; **170** : 106540.
 - 8) Beheshti I, Sone D, Maikusa N, Kimura Y, Shigemoto Y, Sato N, et al. FLAIR-Wise Machine-Learning Classification and Lateralization of MRI-Negative (18) F-FDG PET-Positive Temporal Lobe Epilepsy. *Front Neurol* 2020 ; **11** : 580713.
 - 9) Beheshti I, Sone D, Maikusa N, Kimura Y, Shigemoto Y, Sato N, et al. Pattern analysis of glucose metabolic brain data for lateralization of MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2020 ; **167** : 106474.
 - 10) Beheshti I, Sone D, Maikusa N, Kimura Y, Shigemoto Y, Sato N, et al. Accurate lateralization and classification of MRI-negative 18F-FDG-PET-positive temporal lobe epilepsy using double inversion recovery and machine-learning. *Comput Biol Med* 2021 ; **137** : 104805.
 - 11) Sone D, Ikegaya N, Takahashi A, Sumida K, Ota M, Saito T, et al. Noninvasive detection of focal brain hyperthermia related to continuous epileptic activities using proton MR spectroscopy. *Epilepsy Res* 2017 ; **138** : 1-4.
 - 12) Sone D, Imabayashi E, Maikusa N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, et al. Regional tau deposition and subregion atrophy of medial temporal structures in early Alzheimer's disease : A combined positron emission tomography/magnetic resonance imaging study. *Alzheimers Dement (Amst)* 2017 ; **9** : 35-40.
 - 13) Ogawa M, Sone D, Beheshti I, Maikusa N, Okita K, Takano H, et al. Association between subfield volumes of the medial temporal lobe and cognitive assessments. *Heliyon* 2019 ; **5** : e01828.
 - 14) Sone D, Sato N, Maikusa N, Ota M, Sumida K, Yokoyama K, et al. Automated subfield volumetric analysis of hippocampus in temporal lobe epilepsy using high-resolution T2-weighted MR imaging. *Neuroimage Clin* 2016 ; **12** : 57-64.
 - 15) Mizutani M, Sone D, Sano T, Kimura Y, Maikusa N, Shigemoto Y, et al. Histopathological validation and clinical correlates of hippocampal subfield volumetry based on T2-weighted MRI in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res* 2021 ; **177** : 106759.
 - 16) Sone D, Ahmad M, Thompson PJ, Baxendale S, Vos SB, Xiao F, et al. Optimal Surgical Extent for Memory and Seizure Outcome in Temporal Lobe Epilepsy. *Ann Neurol* 2022 ; **91** : 131-144.
 - 17) Beheshti I, Mishra S, Sone D, Khanna P, Matsuda H. T1-weighted MRI-driven Brain Age Estimation in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Aging Dis* 2020 ; **11** : 618-628.
 - 18) Sone D, Beheshti I, Shinagawa S, Niimura H, Kobayashi N, Kida H, et al. Neuroimaging-derived brain age is associated with life satisfaction in cognitively unimpaired elderly : A community-based study. *Transl Psychiatry* 2022 ; **12** : 25.
 - 19) Sone D, Beheshti I, Maikusa N, Ota M, Kimura Y, Sato N, et al. Neuroimaging-based brain-age prediction in diverse forms of epilepsy : a signature of psychosis and beyond. *Mol Psychiatry* 2021 ; **26** : 825-834.
 - 20) Sone D, Sato N, Shigemoto Y, Kimura Y, Maikusa N, Ota M, et al. Disrupted White Matter Integrity and Structural Brain Networks in Temporal Lobe Epilepsy With and Without Interictal Psychosis. *Front Neurol* 2020 ; **11** : 556569.
 - 21) Sone D, Matsuda H, Ota M, Maikusa N, Kimura Y, Sumida K, et al. Graph Theoretical Analysis of Structural Neuroimaging in Temporal Lobe Epilepsy with and without Psychosis. *PLoS One* 2016 ; **11** : e0158728.
 - 22) Sone D, Ito K, Taniguchi G, Murata Y, Nakata Y, Watanabe Y, et al. Evaluation of amygdala

- pathology using (11) C-methionine positron emission tomography/computed tomography in patients with temporal lobe epilepsy and amygdala enlargement. *Epilepsy Res* 2015 ; **112** : 114-121.
- 23) Farokhian F, Beheshti I, Sone D, Matsuda H. Comparing CAT12 and VBM8 for Detecting Brain Morphological Abnormalities in Temporal Lobe Epilepsy. *Front Neurol* 2017 ; **8** : 428.
- 24) Beheshti I, Sone D, Farokhian F, Maikusa N, Matsuda H. Gray Matter and White Matter Abnormalities in Temporal Lobe Epilepsy Patients with and without Hippocampal Sclerosis. *Front Neurol* 2018 ; **9** : 107.
- 25) Sone D, Watanabe M, Ota M, Kimura Y, Sugiyama A, Maekawa T, et al. Thalamic hypoperfusion and disrupted cerebral blood flow networks in idiopathic generalized epilepsy : Arterial spin labeling and graph theoretical analysis. *Epilepsy Res* 2017 ; **129** : 95-100.
- 26) Sone D, Watanabe M, Maikusa N, Sato N, Kimura Y, Enokizono M, et al. Reduced resilience of brain gray matter networks in idiopathic generalized epilepsy : A graph-theoretical analysis. *PLoS One* 2019 ; **14** : e0212494.
- 27) Sone D, Matsuda H, Ota M, Maikusa N, Kimura Y, Sumida K, et al. Impaired cerebral blood flow networks in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis : A graph theoretical approach. *Epilepsy Behav* 2016 ; **62** : 239-245.
- 28) Sone D, Sato N, Ota M, Kimura Y, Matsuda H. Widely Impaired White Matter Integrity and Altered Structural Brain Networks in Psychogenic Non-Epileptic Seizures. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019 ; **15** : 3549-3555.
- 29) Shigemoto Y, Sone D, Maikusa N, Kimura Y, Suzuki F, Fujii H, et al. Voxel-based correlation of (18) F-THK5351 accumulation with gray matter structural networks in cognitively normal older adults. *eNeurologicalSci* 2021 ; **23** : 100343.
- 30) Sone D, Sato N, Kimura Y, Watanabe Y, Okazaki M, Matsuda H. Brain morphological and microstructural features in cryptogenic late-onset temporal lobe epilepsy : a structural and diffusion MRI study. *Neuroradiology* 2018 ; **60** : 635-641.
- 31) Sone D, Ota M, Maikusa N, Kimura Y, Sumida K, Yokoyama K, et al. White matter abnormalities in patients with temporal lobe epilepsy and amygdala enlargement : Comparison with hippocampal sclerosis and healthy subjects. *Epilepsy Res* 2016 ; **127** : 221-228.
- 32) Sone D, Sato N, Yokoyama K, Sumida K, Kanai M, Imabayashi E, et al. Striatal glucose hypometabolism in preadolescent-onset dentatorubral-pallidolusian atrophy. *J Neurol Sci* 2016 ; **360** : 121-124.
- 33) Sumida K, Sato N, Ota M, Sakai K, Sone D, Yokoyama K, et al. Intraventricular temperature measured by diffusion-weighted imaging compared with brain parenchymal temperature measured by MRS in vivo. *NMR Biomed* 2016.
- 34) Sone D, Ota M, Yokoyama K, Sumida K, Kimura Y, Imabayashi E, et al. Noninvasive evaluation of the correlation between regional cerebral blood flow and intraventricular brain temperature in temporal lobe epilepsy. *Magn Reson Imaging* 2016 ; **34** : 451-454.

