

奨励金No.1586

ヒト脳深部電極と健常者 1000 人 MRI・脳磁図コホートで 明らかにする脳内ネットワークの可視化

石崎 友崇

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学医学部附属病院 脳神経外科 病院助教

Visualization of brain networks revealed by depth electrodes in humans and MRI/MEG cohort studies of 1000 healthy subjects

Tomotaka Ishizaki

Nagoya University Hospital, Tokai National Higher Education and Research System,
Assistant Professor



本研究では、MEGを用いた解析により、内側側頭葉てんかん（MTLE）患者のTAOネットワークにおける機能的結合性（FC）の慢性的および一過性の変化を可視化した。患側の海馬と内側前頭前野・眼窩前頭皮質間のFCが増加し、異常ネットワークの形成が示唆された。また、spike発生前にはFCが増加し、発生後にはTAOネットワークのFCが破綻することが判明した。これらの結果は、MTLEの病態解明に貢献し、個別化医療の基盤となる可能性がある。

This study visualized chronic and transient changes in functional connectivity (FC) within the TAO network in MTLE patients using MEG. FC between the epileptic hippocampus and medial/orbital prefrontal cortex increased, suggesting abnormal network formation. Pre-spike FC increased, potentially as an inhibitory mechanism, but post-spike, FC within the TAO network collapsed. These findings contribute to understanding MTLE pathology and may provide a foundation for personalized treatment strategies.

1. 研究内容

1. 緒言

内側側頭葉てんかん（MTLE）は焦点性てんかんの中で最も一般的な型であり、記憶、認知、情動に参与する大脳辺縁系の異常と関連している。大脳辺縁系は、パペッツ回路、ヤコブレフ回路（側頭－扁桃体－眼窩前頭ネットワーク；TAOネットワーク）、および内側背側デフォルトモードネットワーク（DMN）の三つの主要な神経回路から構成される。MTLEの病態生理は主にTAOネットワークの異常に起因すると考えられる。

従来の研究では、海馬ネットワークやDMNに関する機能的結合（FC）の変化が報告されてきた

が、TAOネットワークの機能的結合を調査する研究は少ない。特に、機能的MRI（fMRI）による眼窩前頭皮質の解析は、磁化率アーチファクトの影響を受けやすいため、その評価が困難であった。本研究では、脳磁図（MEG）を用いて、MTLE患者におけるTAOネットワークの機能的結合の変化を周波数ごとに解析し、その慢性的および一過性の変化を明らかにすることを目的とした。

2. 方法

2.1. 参加者

本研究では、2014年10月から2019年12月の間に、名古屋大学医学部附属病院において標準的

な側頭葉切除術または選択的扁桃体海馬切除術を受けた12名の患者のうち、2年以内の術後評価でEngel分類Iに該当する9名を対象とした。また、年齢と性別を一致させた健常対照9名と合わせて18名を対象とした。研究参加者はすべて、名古屋大学の倫理委員会の承認を得た上で、文書によるインフォームド・コンセントを取得した。

2.2. MEGデータの取得と前処理

MEGデータは、全頭型MEGシステム（PQ1160C, Ricoh Corp.）を用いて収集した。記録時は被験者を仰臥位にし、薬剤を使用せずに睡眠ステージ1および2で測定を行った。記録時間は1回4分間とし、被験者ごとに5回（計20分）実施した。さらに、発作間欠期における発作間欠期てんかん性放電（IED）が10回以上観察されるまで記録を延長し、最大28分間の測定を行った。

MEGデータは、1-2000 Hzの帯域フィルターを適用し、サンプリングレート5000 Hzでデジタル化した。EEGデータ（国際10-20システムのF3、F4、C3、C4、T3、T4、P3、P4電極を使用）は、1-100 Hzの帯域フィルターを用いて記録した。脳磁場データの前処理には、Brainstormソフトウェアを使用し、アーチファクト除去を行った。

2.3. MRIデータ処理と頭部モデルの構築

各被験者のT1強調MRI画像（3T MRI; Siemens）を取得し、BrainSuiteを用いて脳構造を抽出した。MRIデータをMontreal Neurological Institute (MNI) 座標空間に正規化し、Brainstormソフトウェアを用いて頭部モデルを構築した。頭部モデルはICBM152標準テンプレートをを用いて作成し、オーバーラッピング球頭部モデルを適用した。

2.4. 機能的結合（FC）の解析

MEGデータを周波数帯域ごとに分離し、 δ (2-4 Hz)、 θ (4-8 Hz)、 α (8-14 Hz)、 β (14-30 Hz)、 γ (30-80 Hz)、リップル (80-250 Hz) に

分割した。空間フィルター法であるsLORETAを用いて電流源推定を行った。

機能的結合性（FC）は、海馬およびTAOネットワーク（扁桃体、眼窩前頭皮質、内側前頭前野、視床）のMNI座標を用いてシードを設定し、周波数帯域ごとのFCを算出した。FCの計算方法として振幅共分散に依存しないコヒーレンス係数（Magnitude-squared coherence）を用いた。

2.5. 統計解析

各周波数帯域におけるMTLE患者と健常対照のFCを比較するため、独立標本t検定を実施した。また、発作間欠期におけるIED（=spike）前後のFC変化を評価するため、安静時（-6~-3秒）、spike前（-3~0秒）、spike発生時（0~3秒）、spike後（3~6秒）の各時間窓に分け、対応のあるt検定を用いた。統計解析にはIBM SPSS Statisticsを使用し、多重比較の補正としてTukeyのHSD検定を適用した。統計的有意水準は $P < 0.05$ とした。

3. 結果

3.1. 慢性的なFC変化

MTLE患者では、発作焦点側の海馬と扁桃体の間でFCが全周波数帯域で増加していた。また、ガンマおよびリップル帯域において、発作焦点側の海馬と内側前頭前野および眼窩前頭皮質の間のFCが健常対照と比較して有意に増加していた。一方で、健側の海馬と内側前頭前野の機能的結合は、アルファおよびベータ帯域において有意に低下していた。

また、MTLE患者におけるガンマおよびリップル帯域でのFC増加は、前頭葉の機能低下と関連している可能性があり、特に情動や認知機能の障害に寄与していると考えられる。加えて、扁桃体の過剰なFC上昇は、不安や情動制御の障害を引き起こす可能性が示唆された。

3.2. 発作間欠期の一過性のFC変化

発作間欠期における spike の前後で TAO ネットワークのFCに変動が認められた。spike 前には、アルファ帯域でのFC増加が確認された。これは、異常ネットワークの形成を抑制するための代償的な神経活動と考えられる。Spike 発生後は、デルタ帯域において両側の海馬と扁桃核、眼窩前頭皮質、視床間のFCが減少した。

4. 考察

本研究の結果は、MTLE 患者では異常なネットワークが形成され、特にガンマおよびリップル帯域において発作焦点側の海馬と TAO ネットワークのFCが増加することを示唆している。これは、てんかん発作によるネットワークの異常を反映していると考えられる。また、健側の海馬と TAO ネットワークの機能的結合の低下は、情動や認知機能の障害に関連する可能性がある。

さらに、MEG を用いた周波数特異的解析により、慢性的な変化だけでなく、spike 前後の一過性のネットワーク変化も明らかになった。Spike 発生前には、異常ネットワークの形成を抑制する代償的な機構として海馬と内側前頭前野のFCが増加していたが、spike が発生すると、TAO ネットワーク全体のFCが破綻し、認知や精神機能に悪影響を及ぼす可能性が示唆された。

MTLE のネットワーク異常を可視化することで得られた本研究の知見は、MTLE の病態解明に寄与するとともに、将来的には個別化医療の実現に向けた基盤となる可能性がある。

2. 発表(研究成果の発表)

1. 論文

Ishizaki T, Maesawa S, Suzuki T, Hashida M, Ito Y, Yamamoto H, Tanei T, Natsume J, Hoshiyama M, Saito R., Frequency-specific network changes in mesial temporal lobe epilepsy: Analysis of chronic and transient dysfunctions in the temporo-

amygdala-orbitofrontal network using magnetoencephalography. *Epilepsia Open*. 2025 Mar 6. doi: 10.1002/epi4.70018. Online ahead of print.

2. 学会

- 1) 石崎友崇、前澤聡、山本啓之、種井隆文、武藤学、伊藤芳記、橋田美紀、鈴木崇宏、夏目淳、齋藤竜太. 内側側頭葉てんかんにおける周波数帯域別辺縁系ネットワーク変化の検討. 第47回日本てんかん外科学会. 2024/2/1. 札幌
- 2) Tomotaka Ishizaki. Focus disconnection of the SEEG-identified epileptic network by radiofrequency thermocoagulation. 日本インド脳神経外科学会. 2024/8/5. ムンバイ
- 3) 石崎友崇、前澤聡、鈴木崇宏、橋田美紀、伊藤芳記、種井隆文、齋藤竜太. 定位手術用ロボットアーム Neuromate を用いた SEEG によるてんかんネットワークの同定と視床前核 DBS の施行. 日本脳神経外科学会第83回学術総会. 2024/10/16. 横浜
- 4) 石崎友崇. ネットワーク視点で考える SEEG—どこまでわかるか、治療にどう結びつけるか—. 第54回日本臨床神経生理学会学術大会. 2024/10/24. 札幌
- 5) Tomotaka Ishizaki, Satoshi Maesawa, Ryuta Saito. Network Alteration in Hippocampus and Limbic System in Mesial Temporal Lobe Epilepsy Using Magnetoencephalography. アメリカてんかん学会 2024. 2024/12/6. ロサンゼルス