

論文の内容の要旨

論文題目 脳皮質電位解析による非侵襲的言語機能画像の検証とヒト高次脳機能動態の研究

氏名 國井尚人

背景) 脳神経外科手術は、脳神経症状を回避しつつできる限り病変を取り除くことを目的として発展してきた。したがって脳機能マッピング法は病変を取り除く外科的手技と並んで脳神経外科手術を根本で支える重要な技術である。その中で、言語野の損傷によって生じる言語機能障害が患者の生活の質を損なう程度は、運動や視覚の障害に匹敵する。言語野の同定には皮質電気刺激マッピングが必要であるが、検査自体の侵襲性が高いことが問題であり、より低侵襲な言語機能マッピング法が求められている。そのようなモダリティーとして functional magnetic resonance imaging (fMRI) が最も有力と考えられるが、以下のような点で課題が残されている。①fMRI の信頼度の検証が不十分である、②背景にある神経活動との関連が未解明である。この点について明らかにすべく、皮質電気刺激マッピングと比較して fMRI の感度・特異度を算出した。また、BOLD 反応の背景神経活動として注目される高周波脳律動活動 (high gamma activity: HGA) との関係を調べた。更に、HGA の時空間動態を明らかにし fMRI による言語モデルとの整合性を検証した。

方法) 難治性てんかんの治療を目的として硬膜下電極を留置した患者を対象とした。

①fMRI の感度と特異度の算出

fMRI の賦活が得られやすい言語優位半球前頭葉について検討を行った。fMRI の言語課題は読字判別課題、物品呼称課題、動詞想起課題を用いた。課題ごとに複数の Z 値を用いて統計マップを作製した。電気刺激マッピングでは、自発語、物品呼称、読字、図形理解

の 4 種類の言語課題を使用した。硬膜下電極の双極刺激を行い言語障害が繰り返し出現する場合に、刺激電極を陽性と判定した。電極単位で fMRI、電気刺激それぞれに関して陽性・陰性を判定した。fMRI の賦活と電極の一致については、2 段階の基準 (matching criteria) を設けて判定した。電気刺激の結果を基準として fMRI の感度・特異度を算出した。Receiver operating characteristics 曲線を作成し、感度・特異度の best trade-off を求めた。

前頭葉を 5 つの脳回に分け (前後上前頭回、前後下前頭回、中心前回)、best trade-off の条件で脳回ごとの感度・特異度を算出した。

②BOLD と HGA の比較

読字判別課題を用いて fMRI を行い、BOLD 信号変化を算出した。読字判別課題下に計測した皮質脳波に対してフーリエ変換を行い、HGA の定量化を行った。BOLD 信号変化と HGA の定量的な関係について検討した。さらに、硬膜下電極を空間的に標準化しモデル脳上に表示することで、BOLD 反応と HGA の空間的分布の比較を行った。

続いて、皮質脳波に対して時間周波数解析を行い、前頭葉と側頭葉の HGA の時間変化を記述した。

③HGA による言語機能動態の解析

読字判別課題、物品呼称課題、動詞想起課題を行い、皮質脳波を計測した。時間周波数解析を行い、HGA の時系列データを得た。硬膜下電極を空間的に標準化し、HGA の時間変化をモデル脳上に表示して、課題による HGA の時空間パターンについて検討を行った。

結果と考察) fMRI は読字判別課題で最も信頼度が高く、感度は 83%、特異度は 61%であった。脳回毎にみると、後部下前頭回で最も信頼度が高く (感度 91%、特異度 59%)、前部中前頭回は低い信頼度を示した (感度 80%、特異度 46%)。硬膜下電極を用いた電気刺激マッピングにより fMRI の信頼度を検証した最初の報告であり、良好な信頼度が示された。高感度、低特異度である fMRI は皮質電気刺激マッピングの代替とはなり得えないが、電気刺激マッピングの効率化に寄与すると考える。脳回毎に信頼度が異なることを示した報告は

過去にないが、fMRIの結果の解釈に大きく影響するものと考える。

複数の言語関連領域で BOLD と HGA は有意な正の相関を示した ($R = 0.57$)。BOLD と HGA の空間的分布は、前頭葉においては概ね一致したが、側頭葉において乖離を示した。側頭葉の HGA は早期に減衰した一方で、前頭葉の HGA は、遷延した活動を示した。HGA の減衰が早いために、側頭葉の活動が BOLD に反映されない可能性が示された。本研究は高次脳機能に関する連合野における HGA-BOLD coupling を示しただけでなく、側頭葉言語野は HGA の減衰が早いために fMRI で賦活されにくいという可能性を示した点で意義が大きい。

読字判別課題および物品呼称課題では、紡錘状回の活動に引き続き、後部中側頭回の HGA が観察された。腹側運動前野の活動がやや遅れて観察された。続いて、読字判別課題では中・下前頭回の活動が見られたが、物品呼称課題では見られなかった。聴覚刺激を用いた動詞想起課題では、紡錘状回の活動はなく、外側上側頭回の際立った活動が観察された。続いて後部中側頭回、腹側運動前野、中・下前頭回の一連の活動が観察された。HGA は課題により異なる時空間動態を示し、fMRI により構築されたこれまでの言語モデルとも矛盾しないことを示した。一方で、後部中側頭回や腹側運動前野など、異なる課題に共通するパターンも観察され、想定される脳機能の解釈にも電気生理学的な根拠を提供した。

結論) fMRI は現状では独立した言語機能マッピング法として成立しえない。一方で、皮質局所の神経活動を反映する HGA は BOLD とよく相関し、HGA の解析により fMRI の背景神経活動の時空間動態が明らかとなった。fMRI の時間分解能の改善によりマッピング精度の改善が得られる可能性がある。また HGA 自体を利用した言語機能マッピングの可能性も示された。