

< Symposium 32-3 > てんかん研究の最前線

てんかんと脳機能的ネットワークの関連

上原 平¹⁾ 重藤 寛史¹⁾ 吉良 潤一¹⁾

要旨：近年の安静状態機能的 MRI 研究によって、6~8 個の大規模機能的ネットワークが、脳ネットワークの基本的構成要素であることが明らかになった。4 例の難治性てんかん患者の ECoG 記録を解析し、発作起始時速波をみとめる複数の領域と、これら大規模機能的ネットワークの空間的分布を比較したところ、良く合致していた。大規模機能的ネットワークが、てんかん性活動の伝播に寄与することが示唆された。一方、てんかん患者で、発作間欠期に大規模機能的ネットワークの結合性が低下することが報告されている。てんかん性放電の伝播により機能的結合性が障害されている可能性が示唆され、今後の検討が必要である。

(臨床神経 2014;54:1139-1141)

Key words：てんかん、脳機能的ネットワーク、安静時機能的 MRI、ネットワーク解析、皮質脳波

はじめに

てんかんの病態を検討する上で、正常の脳ネットワークの構造を理解することは必要不可欠である。脳ネットワークの構造は非常に複雑であり、その全容は未だ未解明であるが、近年の研究によってしだいに明らかになりつつある。本稿では、まず正常の脳機能的ネットワークについて最近の知見を概説する。ついで、てんかんと脳機能的ネットワークとの関連性を、自験例を交えて紹介する。

近年の脳機能的ネットワーク研究の知見

2000 年代以後、神経機能画像研究によって、デフォルト・モード・ネットワーク (default-mode network; DMN)¹⁾ などの、前頭・頭頂連合野に広く分布する大規模な機能的ネットワークの存在が広く認知されるようになった。また、近年の安静状態機能的 MRI (resting-state functional MRI; rs-fMRI) をもちいた研究で、これら大規模機能的ネットワークは、特定の課題や行為に従事していない安静状態でも、自発的に同期して活動していることが明らかになった²⁾。rs-fMRI は、2000 年代後半以後、脳ネットワークの研究手法として広くもちいられるようになり、2011 年には、1,000 名の rs-fMRI データをもちいた包括的な解析結果が発表された³⁾。一連の rs-fMRI 研究によって、DMN、背側注意ネットワーク (dorsal attention network; DAN)、前頭頭頂制御ネットワーク (frontoparietal control network)、顕著性ネットワーク (salience network)、体性感覚運動ネットワーク (sensorimotor network; SMN)、視覚ネットワーク (visual network) などの、6~8 個の大規模機能的ネットワークが再現性を持って同定され、脳ネットワークの基本的な構成要素として認知されるにいたっている²⁾。

てんかん性放電の伝播と大規模機能的ネットワーク

てんかん性放電の伝播と、上述の大規模機能的ネットワークの関連について検討は少ない。そこでわれわれは、発作起始時にてんかん性速波活動 (発作起始時速波活動) を複数領域にみとめる症例において、その分布を大規模機能的ネットワークと比較した。難治性部分てんかんに対して、手術前検査として記録された皮質脳波 (electrocorticogram; ECoG) を後方視的にレビューし、4 例を解析対象とした。各患者でそれぞれ、12, 5, 18, 7 電極に発作起始時速波活動をみとめた (Fig. 1, 2)。まず、各 ECoG 電極の標準脳座標系における位置を同定し、発作起始時速波活動をみとめる電極と、健常者 1,000 名の rs-fMRI 解析によりえられた、平均的な大規模機能的ネットワーク (http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/CorticalParcellation_Yeo2011)³⁾ の空間的分布を比較した。その結果、3/4 名 (S1, S2, S3) では、発作起始時速波活動と、特定の大規模機能的ネットワークの分布が良く一致しており (S1: DMN, S2: DAN, S3: SMN)、それぞれ、11/12, 4/5, 15/18 電極が特定の大規模機能的ネットワークに近接 (5 mm 以内) していた (Fig. 1)。1 名 (S4) では、4/7 電極が DMN に近接していた (Fig. 1)。次に、各患者の非発作時 ECoG 記録から、rs-fMRI 信号に対応する自発性脳活動成分 (ガンマ律動の振幅変動) を抽出し⁴⁾、rs-fMRI のネットワーク解析手法 (モジュラリティ最大化法)⁵⁾ を応用して、患者毎の大規模機能的ネットワークを抽出した。その結果、3/3 名 (S2, S3, S4) で発作起始時速波活動と、特定の大規模機能的ネットワークの分布が良く一致しており、それぞれ、5/5, 14/18, 7/7 電極が特定の大規模機能的ネットワークにふくまれていた (Fig. 2)。1 名 (S1) では持続的な非発作時てんかん性活動のため、非発作時 ECoG 記録のネットワーク解析はおこなえなかった。

¹⁾ 九州大学大学院医学研究院神経内科学 [〒 812-8582 福岡県福岡市東区馬出]
(受付日：2014 年 5 月 24 日)

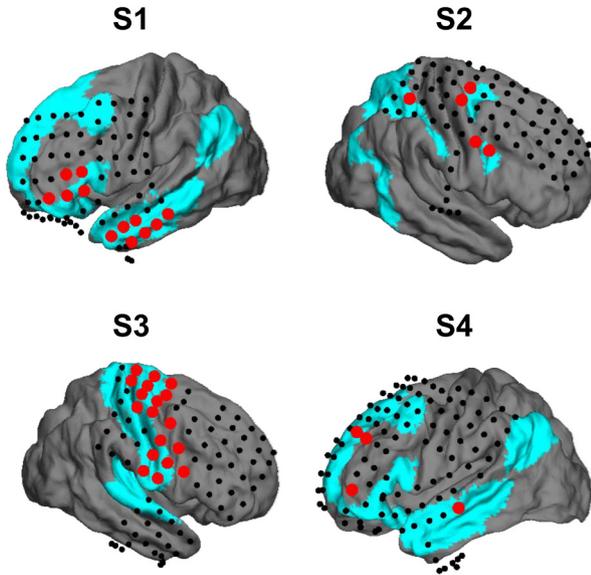


Fig. 1 発作起始時速波活動と大規模機能的ネットワーク (rs-fMRI) の分布比較.

発作起始時速波活動をみとめる ECoG 電極 (赤) と、健常者 1,000 名の rs-fMRI 解析によりえられた、平均的な大規模機能的ネットワーク³⁾の空間的分布の比較。大規模機能的ネットワークのうち、もっとも各患者の発作起始時速波活動と分布が類似していたネットワークに属する領域をシアンで示す。S1~S3 では発作起始時速波活動と、平均的な大規模機能的ネットワークの分布が良く合致した。

これらの結果は、発作起始時速波活動は、大規模機能的ネットワークに沿って伝播することを示唆した。発作時のてんかん性活動の伝播が、後述の発作間欠期における大規模機能的ネットワーク障害の一因となっているのかもしれない。

てんかんによる大規模機能的ネットワークの障害

DMN は、複雑部分発作や欠神発作において活動性が低下することが明らかになっている。睡眠、麻酔、植物状態などの他の意識水準が低下する状態でも DMN の活動性や結合性が低下することが報告されており、発作時の DMN 活動性低下は、意識障害と関連することが示唆されている⁶⁾。興味深いことに、発作間欠期のてんかん性放電によっても、DMN は一過性に抑制され、瞬間的な認知機能の低下に関与している可能性が示唆されている。rs-fMRI をもちいた研究では、複数のてんかん症候群において、DMN やその他の大規模機能的ネットワークの結合性が障害されることが報告されている^{7,8)}。認知症などでは、大規模機能的ネットワークの結合性低下が、認知機能低下と関連することが知られており、てんかんにおいても今後の包括的な検討が期待される。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

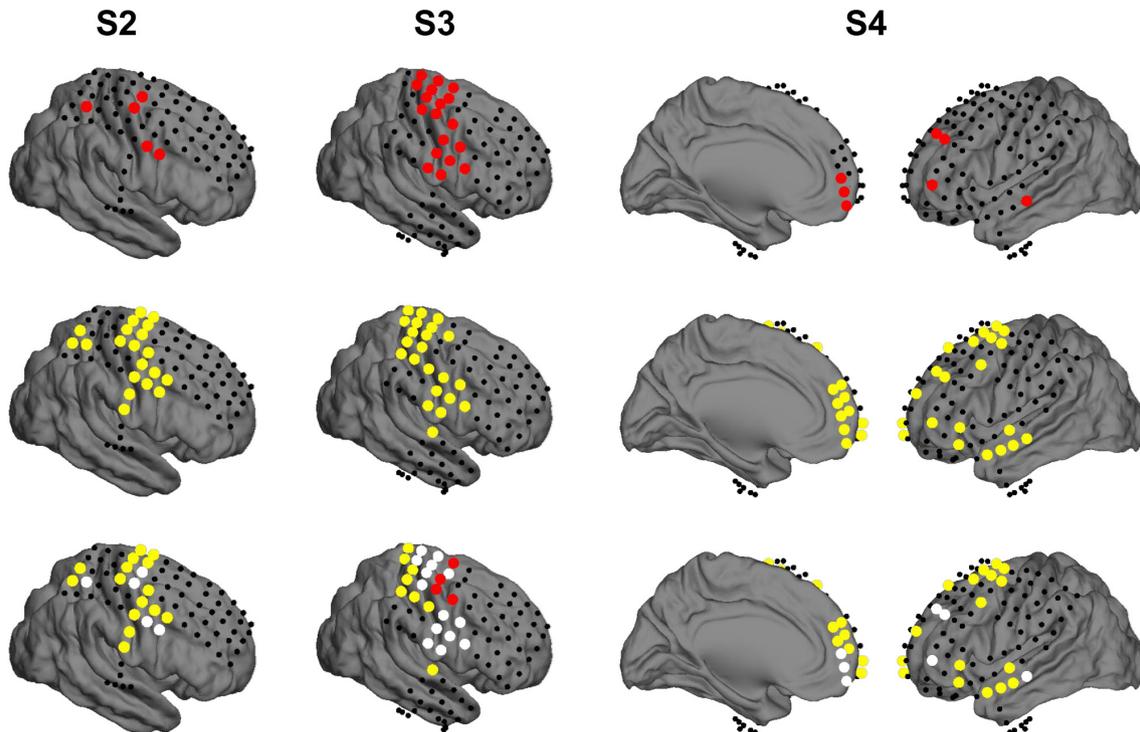


Fig. 2 発作起始時速波活動と大規模機能的ネットワーク (ECoG) の分布比較.

上段：発作起始時速波活動をみとめる ECoG 電極 (赤)。中段：非発作時 ECoG 記録をもちいて同定した、患者毎の大規模機能的ネットワークのうち、もっとも発作起始時速波活動と分布が類似していたネットワーク (黄)。下段：上段と中段の重ね合わせ。重複する電極を白で示す。3 名とも、発作起始時速波活動と、患者毎の大規模機能的ネットワークの分布が良く合致した。

文 献

- 1) Buckner RL, Andrews-Hanna JR, et al. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1124:1-38.
- 2) Buckner RL, Krienen FM, Yeo BT. Opportunities and limitations of intrinsic functional connectivity MRI. *Nat Neurosci* 2013;16:832-837.
- 3) Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 2011;106:1125-1165.
- 4) Keller CJ, Bickel S, Honey CJ, et al. Neurophysiological investigation of spontaneous correlated and anticorrelated fluctuations of the BOLD signal. *J Neurosci* 2013;33:6333-6342.
- 5) Uehara T, Yamasaki T, Okamoto T, et al. Efficiency of a “small-world” brain network depends on consciousness level: a resting-state fMRI study. *Cereb Cortex* 2014;24:1529-1539.
- 6) Di Perri C, Stender J, Laureys S, et al. Functional neuroanatomy of disorders of consciousness. *Epilepsy Behav* 2014;30:28-32.
- 7) Bernhardt BC, Hong S, Bernasconi A, et al. Imaging structural and functional brain networks in temporal lobe epilepsy. *Front Hum Neurosci* 2013;7:624.
- 8) Woodward KE, Gaxiola-Valdez I, Goodyear BG, et al. Frontal lobe epilepsy alters functional connections within the brain's motor network: a resting-state fMRI study. *Brain Connect* 2014;4:91-99.

Abstract

Epilepsy and functional brain networks

Taira Uehara, M.D.¹⁾, Hiroshi Shigeto, M.D., Ph.D.¹⁾ and Jun-ichi Kira, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Neurological Institute Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Recent resting-state functional MRI (rs-fMRI) studies have demonstrated that the human brain is composed of several essential large-scale functional brain networks, including the “default-mode network”. We analyzed electrocorticogram data from four patients with intractable focal epilepsy and compared the extent of these large-scale functional brain networks with propagation pathways of ictal discharge. We found that large-scale functional brain networks had markedly similar spatial patterns compared with multisite ictal fast activity, suggesting that some epileptic activity propagates along large-scale functional brain networks. Given that decreased functional connectivity in large-scale functional brain networks has been reported in patients with focal epilepsy, ictal propagation may lead to chronic alteration of normal functional networks in the brain.

(*Clin Neurol* 2014;54:1139-1141)

Key words: epilepsy, functional brain networks, resting-state functional MRI, network analysis, electrocorticogram
