

# 令和元年度（平成 31 年度）学内研究助成金 研究報告書

研 究 種 目	<input type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input checked="" type="checkbox"/> 21 世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 21 世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研 究 課 題 名	てんかん発作脳波および fMRI の新たな解析法の開発とてんかん外科治療への応用	
研究者所属・氏名	研究代表者：生物理工学部 生命情報工学科 吉田 久 共同研究者：医学部 加藤 天美、医学部 露口尚弘、医学部 中野 直樹、医学部 宮内 正晴、生物理工学部 小濱 剛	

## 1. 研究目的・内容

てんかん発作における(1)てんかん焦点の同定、(2)てんかん伝播形態の同定、(3)てんかん発作終焉のプロセスの解明することを目的とし、そのための新たな解析法を提案すること、ならびに上述(1)～(3)の解析結果を利用することで新たなてんかん外科治療への応用を目指すものである。これに加えて、外科的治療による脳機能への影響を探究することも目的の一つであり、特に脳梁離断によって高頻度で起きる急性離断症候群(無言無動状態など)について、fMRI 解析等を用いてそのプロセスの解明を試みる。

## 2. 研究経過及び成果

令和元年度ならびにこれまでの研究成果を以下にまとめる。

### 1. てんかん発作時の皮質脳波を用いた解析法に関連する研究

てんかん患者の皮質脳波に対して、計測チャネル間の相互相関関数を用いたコネクティビティ強度を定義し、これから最小木を構成するコネクティビティ解析法を提案してきた。研究初年度は、コネクティビティ強度を定義する際に使用する相互相関関数を偏相関関数に置き換えた新たなコネクティビティ解析法を提案し、両解析法の比較を行った。偏相関関数を用いた推定方法は、複数のチャネル間の相関関係を解析する際に対象とするチャネル間の相関に限定して、他のチャネルからの影響を排除できるという利点があり、てんかん脳波のコネクティビティ形態を正確に捉えることができると考えられる。実データに対して提案手法を適用した結果、相互相関関数と偏相関関数を用いた解析法のいずれにおいても、局所領域内のコネクティビティ形態は同様であったが、領域間のコネクティビティ形態は両者で異なるものであり、偏相関関数による推定結果のみ側頭葉外側と前頭葉とのコネクティビティが見られた。これは異常興奮脳波が海馬から側頭葉内側から前頭葉へ伝播し、そこから側頭葉外側へ、そして側頭葉内側へと伝播していく形態を捉えたものであると考えられる。提案手法は従来の手法に置き換わるものではなく、両者の解析結果を比較することによって、てんかん伝播形態をより正確に推定できることになる。翌年度は、コネクティビティ強度から最小木を構築する際に、相関関数ならびに偏相関関数における最大相関値の遅れ時間から伝播方向を推定し、外向きコネクティビティ強度の総和が最大となるチャネルを根として、有向最小木を構築するという新たな解析方法を提案した。本手法によるコネクティビティ解析を行った結果、発作初期の有向最小木から推定されるてんかん焦点位置が PET 検査と矛盾しないことが示され、提案手法の有用性が示された。最終年度である令和元年度は、グラフの有向性すなわち、情報の流れを示す指標を導入するために、Granger Causality によるコネクティビティ強度を新たに提案した。この Granger Causality は最適線型予測誤差を計算することにより、複数のチャネル間の情報の流れを求めるものであり、相関関数による遅れ時間のみによる因果関係とは異なるものであり、より正確な皮質脳波信号(情報)の流れを取られることができたと考えられる。

### 2. 外科的治療による脳機能への影響に関連する研究成果

難治性てんかんの外科的治療の 1 つに脳梁離断術がある。脳梁離断術を施術した患者の多くが無言無動症などの急性離断症候群を発症するが、脳梁離断前後の脳機能変化に関する知見

はほとんどない。そこで本研究者らは脳梁離断手術を受けた5名のてんかん患者に ROI-based functional connectivity analyses を行った。研究初年度は、Default Mode Network の中で行動意思に関係し、運動野と体性感覚野に結合を持つ前部帯状回を関心領域 (ROI) に設定して解析を行った。研究2年目である平成30年度は、脳梁離断手術前後における安静時脳機能ネットワークのうち Default Mode Network (DMN) の変化に関する解析を実施した。その結果、離断症状の有無によって脳梁離断術後の DMN の状態が異なることを明らかにした。令和元年度は、上記の DMN の解析にてんかん患者だけでなく、健常者に対する解析も行った。その結果、ほぼ全ての健常者において DMN の賦活が確認された。一方で脳梁離断の手術を行ったてんかん患者には、離断症状がみられなかったグループでは脳梁離断術後に DMN が消失し、離断症状がみられたグループでは脳梁離断術後に DMN が維持されていたという DMN と脳梁離断症候群との関連性が示された。

### 3. 本研究と関連した今後の研究計画

てんかん患者の皮質脳波を用いた解析方法に関する研究では Granger Causality を導入し、情報量の流れを示す指標を導入したが、Granger Causality は本当の意味での因果性を表しているわけではない。因果性を如何に示すかといった研究を進めていく所存である。また情報の流れという点からは線形相関関数のみならず、非線形相関といえる情報理論における情報量の概念を適用することの必要性についても検討したい。一方で、これまでのアプローチとは全く異なる状態空間モデルによるてんかん発作時の異常興奮脳波の伝播形態を探る研究はてんかん発作予測といった点から、臨床現場では特に重要であると考えられる。その他、てんかん発作の検出に関する研究は多くあるが、発作終末期に関する研究は多くなく、その生理学的な病態もほとんど知られていない。本研究ではここにも踏み込んでいく研究計画である。

また外科的治療による脳機能への影響に関連する研究では、令和元年度に DMN 以外の安静時脳機能ネットワーク、つまり (Dorsal attention system network(DAN)、Working memory network(WMN)、Somatomotor(SM)、The primary visual network(V1))に関する ROI 解析を行う予定であったが、これらに関する研究が未実施であるため、上述のネットワークに属する脳領域(前頭眼野(FEF:Frontal eye fields)、角回(LP:Lateral parietal)、海馬体(HF:Hippocampal formation)、一次体性感覚野/一次運動野(SM:Somatomotor)、一次視覚野(V1:The primary visual network))を関心領域 (ROI:Region of interest)に設定した相関解析も進めていきたいと考えている。

### 4. 成果の発表等

発 表 機 関 名	種類 (著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)
状態空間モデルによる固視微動追跡を用いた マイクロサカード検出, 2020 年電子情報通信学会総合大会	口頭	2020 年 3 月
Microsaccade Detection Method Using a non-Gaussian State-Space Model, Neuroscience 2019	口頭 (国際学会)	2019 年 10 月
Modeling of Fixational Eye Movement Using a non-Gaussian State-Sapce Mode, Life Engineering Symposium 2019 & ECTI BME	口頭 (国際学会)	2019 年 7 月
状態空間モデルを用いたマイクロサカード検出, システム制御情報学会研究発表講演会	口頭	2019 年 6 月
感情画像刺激提示下の脳波アルファ帯域実効電圧のスケーリング係数の応答, 電子情報通信学会論文誌 D, J102-D, pp.399-410.	雑誌	2019 年 5 月