

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19957

研究課題名(和文)「心の理論」ネットワークの再構築と機能温存を目的とした次世代覚醒下手術法の確立

研究課題名(英文) Development of awake brain surgery for preservation of mentalizing

研究代表者

木下 雅史 (Masashi, Kinoshita)

金沢大学・医学系・助教

研究者番号：50525045

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：「心の理論」機能の局在を明らかにするために、覚醒下脳手術を行った右前頭葉グリオーマ15症例において、心の理論タスクによるマッピングデータを収集した。マッピングと機能局在に関して、複数症例において皮質及び皮質下に再現性のある心の理論タスクの遂行困難な領域を確認し、仮説であった心の理論と関連する白質神経線維束Aとの存在が疑われるマッピング結果が得られた。さらに、術前後の経時的な心の理論の検査結果ならびにボクセル単位脳形態学的解析の結果から、右前頭葉手術において白質神経線維束Aが解剖学的に温存された場合、心の理論の維持・改善が期待できることがわかった。

研究成果の概要(英文)：From the data of intraoperative mapping using theory of mind task in awake craniotomy for 15 right frontal gliomas, reproducible positive mappings could be confirmed in cortical and subcortical areas, and then overlapped on tractography and standardized brain MRI. A white matter tract "A" was a candidate tract subserving a network of mentalizing because of the three-dimensional distribution of positive mapping on the bundle in tractography and significant relationships between postoperative impairment of mentalizing and resected cavity including the white matter tract A in voxel-based lesion-symptom mapping analysis. This study suggested that structural preservation of white matter tract A would be able to maintain and improve mentalizing postoperatively in the resection of right frontal glioma.

研究分野：脳神経外科

キーワード：心の理論 覚醒下脳手術 トラクトグラフィ

1. 研究開始当初の背景

従来、右前頭葉は言語非優位半球の点から機能的側面が軽視される傾向にあり、その結果生じた脳腫瘍術後の社会性の障害が現代において大きな問題になっている。特に右前頭葉は社会性の基礎となる「心の理論」(メンタライジング)に関連して重要な役割を担うことがわかってきた。

これまでの我々の研究結果から、近年同定された右前頭葉連絡線維 A が心の理論ネットワークの一部を担うことが示唆された。しかし、本ネットワークには依然不明な点が多く、その同定と温存は次世代の脳神経外科手術における極めて重要な課題であり、詳細な解明が待たれている。

2. 研究の目的

本研究では、脳腫瘍と心の理論ネットワークに着目し、右前頭葉グリオーマ患者を対象に白質神経線維 A を含めた心の理論ネットワークの詳細を術中に直接評価するとともに、術後経過よりその機能可塑性を明らかにする。同時に覚醒下手術による心の理論機能の温存がもたらす QOL 向上について評価する。本研究の最終目標は、心の理論関連機能の温存・改善を目的とした次世代手術戦略を確立することである。

3. 研究の方法

心の理論関連機能の温存・改善を目的とした次世代手術戦略の確立のために、下記の手順による臨床的側面と画像的側面からの機能評価を行った。

心の理論機能の局在を明らかにするために覚醒下手術症例における電気刺激マッピングデータを収集する。



術前後の MRI トラクトグラフィとの整合性について評価する。



心の理論ネットワークを明らかにするために、3 テスラ安静時ファンクショナル MRI による機能的連結性を解析する。



心の理論関連機能温存の必要性を明らかにするために患者 QOL に与える影響を評価する。



心の理論に関連した社会的 QOL を重視した次世代手術戦略を確立する。

4. 研究成果

(1) 「心の理論」機能の局在を明らかにするために右前頭葉グリオーマ 15 症例に対する覚醒下手術を施行した。心の理論タスク(図 1)を用いた直接電気刺激によるマッピングデー

タを収集した。

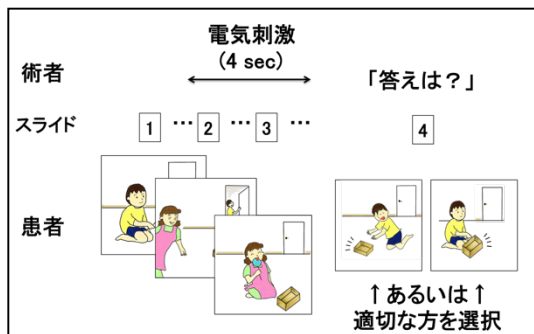


図 1. 心の理論タスクの 1 例

(2) マッピングと機能局在：複数症例における皮質及び皮質下において再現性のある心の理論タスクの遂行困難な領域を確認した(図 2)。

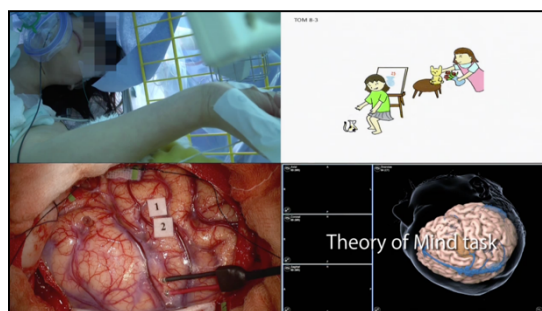


図 2. 術中 4 画面モニターの所見

(3) トラクトグラフィとの整合性：仮説であった心の理論と関連する白質神経線維 A との存在が疑われるマッピング結果が得られた。

(4) 機能連結性の解析：術前後ならびに 3・6 ヶ月後時点の MRI 画像データを収集し、安静時ファンクショナル MRI における機能連結性とその経時的変化について解析中である。

(5) 神経心理学的評価：心の理論を含む高次脳機能評価を行い、術後の摘出領域を用いた VBM (VLSM, voxel-based lesion-symptom mapping) 解析を行い、白質線維 A の切除と心の理論テストの点数低下との関連性が示唆された(スピアマン相関解析 $p < 0.05$) (図 3)。

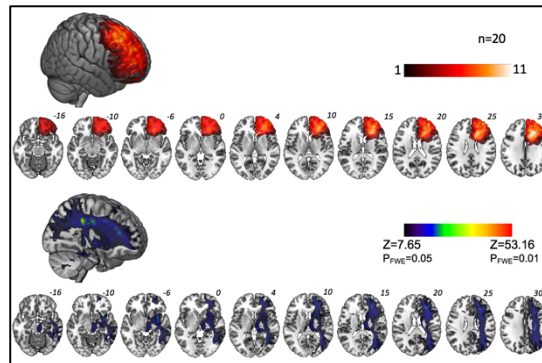


図 3. 摘出腔の 3 次元マッピング (上段) と白質線維の切除領域解析 (下段)

(6) 社会的 QOL の評価：術後のデータからは白質線維 A との関連性が示唆されなかった。評価方法、解析方法について再検討中である。

(7) 次世代覚醒下手術の確立：心の理論のみでは社会的コミュニケーションにおいて不十分であることがわかった。特に共感性の評価が必要であると考えられた。

(8) 今後の課題：今回の研究では心の理論と関連性の深い共感性に関わる領域の評価が困難であることがわかった。共感性タスクの作成と正常人における評価法の妥当性について検討中である。

(9) 本研究に関連した他の実績：空間性作業記憶に関して同様の方法で行った研究について報告した。また手術手技の向上のため、脳腫瘍手術に有用と考えられる新規マイクロピンプセットを開発し、特許出願から製品化に至った。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

1. Furuta T, Kinoshita M (他 8 人 5 番目).
Biological basis and clinical study of glycogen synthase kinase-3 β -targeted therapy by drug repositioning for glioblastoma. *Oncotarget* 8(14):22811-22824, 2017. 査読有
2. Kinoshita M (他 4 人 1 番目).
Critical neural networks in awake surgery for gliomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 56(11):674-86, 2016. 査読有
3. Kinoshita M (他 4 人 1 番目)
Chronic spatial working memory deficit associated with the superior longitudinal fasciculus: a study using voxel-based lesion-symptom mapping and intraoperative direct stimulation in the right prefrontal glioma surgery. *J Neurosurg* 125(4):1024-1032, 2016. 査読有
4. Uno T, Kinoshita M (他 5 人 2 番目).
Volumetric growth analysis of an insular dysembryoplastic neuroepithelial tumor over a 10-year follow-up. *Surg Neurol Int* 7 (Suppl

44):S1154-1157, 2016. 査読有

[学会発表] (計 12 件)

1. 木下雅史、VBM 解析が示唆する膠芽腫に対する覚醒下手術の有用性 (シンポジウム)、第 40 回日本脳神経 CI 学会総会、2017.3.4、鹿児島サンロイヤルホテル (鹿児島)
2. 木下雅史、脳腫瘍に対する覚醒下脳機能マッピングの意味、第 34 回日本脳腫瘍学会学術集会、2016.12.4-6、甲府富士屋ホテル (甲府)
3. Masashi Kinoshita, Intraoperative electrical mapping of working memory and identification of the neural network in right frontal glioma patients、13th Asian Society for Neuro-Oncology (ASNO) Meeting, 2016.9.13, Sydney (Australia)
4. 木下雅史、膠芽腫に対する覚醒下手術を用いた治療戦略、第 75 回日本脳神経外科学会学術総会、2016.9.29、福岡国際会議場 (福岡)
5. 木下雅史、膠芽腫に対する覚醒下手術の有用性、第 21 回日本脳腫瘍の外科学会、2016.9.9、虎ノ門ヒルズフォーラム (東京)
6. 木下雅史、ローランド領野深部転移性脳腫瘍に対する覚醒下手術について、第 14 回日本 Awake Surgery 学会、2016.9.8、都市センターホテル (東京)
7. 木下雅史、大脳白質神経線維と機能ネットワーク (特別講演)、第 72 回関東脳神経外科懇話会、2016.6.25、大手町サンスカイルーム (東京)

8. 木下雅史、大脳白質神経線維のトラクトグラフィ作成におけるコツと留意点（ランチョンセミナー3-8）、第36回日本脳神経外科コンgres総会、2016.5.22、大阪国際会議場（大阪）
9. 木下雅史、右前頭前野グリオーマ術後慢性期における空間性作業記憶障害と背側前頭頭頂ネットワークの関連性について、第74回日本脳神経外科学会学術総会、2015.10.14、ロイトン札幌（札幌）
10. 木下雅史、教育セミナー「白質解剖について-神経線維と機能-」（招待講演）、第20回日本脳腫瘍の外科学会、2015.9.26、名古屋観光ホテル（名古屋）
11. 木下雅史、Rolandic glioma に対する覚醒下手術の有用性、第20回日本脳腫瘍の外科学会（シンポジウム）、2015.9.25、名古屋観光ホテル（名古屋）
12. Masashi Kinoshita, A chronic spatial working memory deficit caused by disconnection of the dorsal fronto-parietal network after surgical resection of right prefrontal glioma, 21th Annual meeting of the organization for human brain mapping. 2015.6.14-18, Honolulu (USA)

〔図書〕（計1件）

木下雅史, 中田光俊.
覚醒下手術, 脳腫瘍学(日本臨床)74, Supple 7:541-544, 2016. 査読無

〔産業財産権〕

○出願状況（計1件）

名称：医療用器具

発明者：木下雅史

権利者：同上

種類：特許

番号：特許願 2016-178750

出願年月日：2016年9月13日

国内外の別：国内

○取得状況（計0件）

〔その他〕

特記事項なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木下雅史 (KINOSHITA, Masashi)

金沢大学・医学系・助教

研究者番号：50525045

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし

(4) 研究協力者

沖田浩一 (OKITA, Hirokazu)

中嶋理帆 (NAKAJIMA, Riho)

稲田祐奈 (INADA, Yuna)