原 著

C型肝炎ウイルス感染による大脳皮質の形態的变化
—Surface-based Morphometry を用いた検討—菊田 潤子¹⁾ 和田 昭彦¹⁾ 原留 弘樹¹⁾ 西田 弥生²⁾
高橋 泰夫²⁾ 浅井 聡³⁾ 天野 康雄¹⁾ 阿部 修⁴⁾¹⁾ 日本大学医学部放射線医学系放射線医学分野²⁾ 日本大学医学部臨床試験研究センター³⁾ 日本大学医学部生体機能医学系薬理学分野⁴⁾ 東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻放射線医学講座 放射線診断学分野Structural Changes in the Cerebral Cortex with Hepatitis C Virus Infection
— Investigation using Surface-based Morphometry —Junko KIKUTA¹⁾, Akihiko WADA¹⁾, Hiroki HARADOME¹⁾, Yayoi NISHIDA²⁾,
Yasuo TAKAHASHI²⁾, Satoshi ASAI³⁾, Yasuo AMANO¹⁾ and Osamu ABE⁴⁾¹⁾ Department of Radiology, Nihon University School of Medicine²⁾ Clinical Research Center, Nihon University School of Medicine³⁾ Division of Pharmacology, Department of Biomedical Sciences, Nihon University School of Medicine⁴⁾ Department of Radiology, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo

Hepatitis C virus (HCV) is well known as a cause of chronic hepatitis, liver cirrhosis, and other liver diseases, and more than 30 additional extrahepatic virus-associated manifestations have been reported. More attention has been paid to HCV-associated encephalopathy resulting from HCV infection to the central nervous system. In the present study, we used magnetic resonance imaging (MRI) to investigate structural changes in the cerebral cortex of individuals with persistent HCV infections. The subjects were 11 patients with HCV infection and 18 controls. The cortical surface was reconstructed from brain MRI using the surface-based morphometry software FreeSurfer, and comparisons between the patients and the controls were made using by Query, Design, Estimate, and Contrast analysis. Significant decreases in the cortical surface area were found in the left middle temporal gyrus, left superior temporal gyrus, left superior frontal gyrus, and right postcentral gyrus ($P < 0.001$), and a significant increase in cortical thickness was found in the right inferior parietal lobule ($P < 0.001$). In conclusion, structural changes in the cerebral cortex, primarily in the language areas of the cortex, were observed using MRI in patients with HCV infections, and these changes may reflect central nervous system disorder(s) resulting from chronic HCV infection.

Key words: HCV, central nervous disorder, cerebral cortex, surface-based morphometry

C型肝炎ウイルス, 中枢神経障害, 大脳皮質, surface-based morphometry

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2018; 77 (4): 261–266)

要旨 C型肝炎ウイルス (HCV) は、慢性肝炎や肝硬変などの肝疾患の起因としてよく知られているが、その他 30 以上のウイルス関連性の肝外疾患が存在する。最近では、HCV 感染による中枢神経系への直接的・間接的障害が注目されている。本研究では、慢性 C 型肝炎患者を対象として、頭部 MRI 画像を用いた大脳皮質の形態的变化を検討した。疾患群は慢性 C 型肝炎患者 11 人、対照群は 18 人であった。頭部 MRI 画像を元に、Surface-based morphometry (SBM) の一つである FreeSurfer で大

脳皮質表面を再構築し、Query, Design, Estimate, and Contrast (QDEC) 解析法を用いて大脳皮質を疾患群と対照群との間で比較した。その結果、疾患群では対照群と比較して、左中側頭回、左上側頭回、左上前頭回、右中心後回に皮質表面積の有意な低下 ($P < 0.001$)、右下頭頂小葉に皮質厚の有意な増加を認めた ($P < 0.001$)。従って、慢性 C 型肝炎患者において言語領域を主体とした大脳皮質の形態的变化が認められ、HCV 感染によって惹起された中枢神経障害を示唆するものと考えられた。

受付：2017 年 8 月 30 日，受理：2018 年 1 月 26 日

本論文の要旨は、第 76 回日本医学放射線学会総会（2017 年 4 月 14 日）にて発表された。本論文は学位論文として使用した。

はじめに

HCVは中枢神経系に対してヒト免疫不全ウイルス(HIV)と類似したメカニズムが指摘されており、末梢血中の単核球やマクロファージ、B細胞、T細胞に感染する¹⁾。これらのウイルスに感染した細胞が血液脳関門を通過し、中枢神経系に輸送され、脳内のミクログリアやマクロファージに感染する。ミクログリアはグリア細胞の一つで、中枢神経組織内のプラークや不要になったニューロンやシナプスの除去と修復を行っており、脳内環境を維持している。HCV感染患者の剖検例による検討では、脳内にHCVに感染したCD68染色陽性細胞のミクログリアが確認されており、HCVに感染することにより、脳内でのミクログリアの機能障害が起こると考えられている^{1,2)}。また、*in vitro*では、HCVに感染したミクログリアやマクロファージがtumor necrosis factor- α やinterleukin(IL)-1, IL-6, IL-8などの炎症性サイトカインを誘起するとの報告がある³⁾。最近では、脳内の血管内皮細胞がHCV増殖に関係していることが報告されている²⁾。以上の炎症性サイトカインやHCVに感染した細胞が血液脳関門を破壊させ、これらが脳内に入り、セカンドメッセンジャーを誘導する¹⁾。さらに、HIVとの混合感染によって、炎症性サイトカインの活性化が促進され、中枢神経障害がより重篤になる^{1,4)}。Marslandらは、これらの炎症性サイトカインの病的な活性化により、大脳皮質や白質容積、海馬の容積と表面積の低下が起こると報告している⁵⁾。

慢性C型肝炎患者の半数以上に“brain fog”と呼ばれる易疲労感、記憶障害、集中力障害などの精神神経症状が起こり、約1/3に言語や作業記憶に関する記憶障害が生じる²⁾。その他、HCV感染に関連して様々な神経・精神症状や筋障害が生じることが知られている(Table 1)。近年では、Heerenらが、15人の慢性C型肝炎患者において、2-deoxy-2-[fluorine-18]fluoro- D-glucose computed

tomographyで上中前頭回、前帯状回、海馬や海馬傍回にグルコースの代謝低下、パーキンソン病やパーキンソン症候群との併発例は除外したにも関わらず、ドパミントランスポーターシンチグラフィで線条体にドパミンの集積低下があったと報告している⁶⁾。加えて、大脳皮質のグルコース代謝率と線条体のドパミン利用率には正の相関があり、前頭葉-線条体の神経回路と易疲労感、うつとの関連が推測されている⁶⁾。また、慢性C型肝炎患者では大脳皮質の脳血流量が低下するとの報告がある⁴⁾。さらに事象関連電位を用いた検討として、Kramerらは慢性C型肝炎患者にP300波の振幅低下やピークの遅延があると⁷⁾、側頭-頭頂接合部とその隣接皮質の形態的变化が推測される⁸⁾。亀井らは、慢性肝炎の重症度が進むに従って、インターフェロン治療により脳波に変化が起きると報告している⁹⁾。しかしこれまで、慢性C型肝炎患者に対して大脳皮質の画像解析を行った報告例は限られている¹⁰⁾。既報告では、SarmaらがVoxel-based morphometry (VBM)を用いた画像解析を行い、両側大脳皮質の広範な皮質容積低下を報告しているが¹⁰⁾、SBMを用いた調査は本研究が初めてである。

SBMを用いた研究としては、MontoliuらがHCV、B型肝炎ウイルスあるいはアルコールを原因とした肝硬変を有し、顕性の肝性脳症がない症例を対象としている¹¹⁾。その結果、SBMにより左上側頭回と右楔前部に皮質厚の減少を観察している。ただし、彼らの症例では肝障害の原因は様々であり、その程度も重症である。いずれにせよ、その研究で使用したSBMは大脳皮質表面を小さな三角形のメッシュ構造に再構成し、各頂点のタライラッハ座標軸(X,Y,Z)を元に個々の大脳皮質表面積、皮質厚および皮質容積を計測する方法である。ボクセルごとに統計解析を行うVBMは大脳皮質の形態を丸く変形するので、脳回や脳溝に関する複雑な変化はわからないが、SBMは脳髄の幾何学的な構造上変化を詳細にとらえることができる¹²⁻¹⁴⁾。QDECは、一般化線形モデル

Table 1 HCV-associated central nervous system and neuromuscular syndromes

障害	主な臨床症状
神経学的所見 脳梗塞、一過性意識消失 急性脳症 白質脳症 脳脊髄炎 脊髄炎	局所的症状(麻痺、意識障害など) 昏迷、意識障害 認知障害、失語、四肢不全麻痺など 運動障害、感覚障害、痙攣 感覚障害、痙攣対麻痺
精神神経学的所見 易疲労感 気分障害 記憶障害	身体的・精神的疲労感 うつ、不安障害 言語障害、注意力障害、作業記憶障害
末梢神経障害 筋障害(炎症性、非炎症性)	知覚障害、下肢異常感覚、反射低下 筋萎縮、嚥下障害

文献2)を改変

(General Liner Model: GLM) によりデータが正規分布を示すかどうかに関わらず解析が可能であり, SBM で得られた各頂点の座標軸データを用いて, 自動的に統計解析を行うことができる. 脳地図には大脳半球を脳回や脳溝に沿って 34 分割した Desikan-Killiany atlas が用いられ, 34 領域における大脳皮質の脳表面積値や皮質厚値, 皮質容積値などの群間比較ができる. 以上の手法をもとに, 今回我々は, 日常臨床で使用している頭部 MRI 画像を SBM で統計解析することで, HCV 感染に関連した大脳皮質の形態的变化を検討した.

対象および方法

〔対象〕本研究は後ろ向き研究として, 日本大学医学部附属板橋病院に設置された倫理委員会の審査と承認を得て行った (No.RK-160614-7). 日本大学医学部附属板橋病院で, 2007 年 1 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日までに頭部 MRI の高分解能 3 次元 T1 強調矢状断像 (以下 3D 画像) が撮像されていた 1625 人の患者のうち, 以下の基準で疾患群と対照群を選別した.

疾患群の選択基準は, 1) 慢性 C 型肝炎の者, 2) 抗ウイルス薬治療の既往がない, 3) West Haven Criteria に基づいて顕性の肝性脳症は認めない, とした. 除外基準は疾患群, 対照群共に 1) HIV 陽性, 2) 頭蓋内の器質的疾患 (脳腫瘍, 脱髄性疾患, 神経変性疾患, 炎症性疾患など) の存在, 3) 精神神経疾患の既往のある者, 4) 脳形態に影響のある全身性疾患 (Wilson 病, アルコール多飲歴, 内分泌疾患など) の既往のある者, とした. 以上の基準を満たす慢性 C 型肝炎患者 11 人 (年齢 73.4 ± 9.4 歳, 男性 2 人, 女性 9 人, Child-Pugh 分類 A/B 10/1 人) を疾患群, 対照群は B 型及び C 型肝炎ウイルス非感染者 18 人 (69.2 ± 7.6 歳, 男性 11 人, 女性 7 人) を研究対象とした (Table 2).

〔MRI 撮像〕撮像装置は 1.5 Tesla MRI (MAGNETOM Symphony, Siemens, Erlangen, Germany) で, 受信コイルは Circular polarized head array coil であった. 撮像条件は以下の通りであった:

繰り返し時間 = 11.08 msec, エコー時間 = 4.30 msec, 反

転時間 = 300 msec, フリップ角 = 15° , 撮像視野 = $250 \times 250 \text{ mm}^2$, スライス厚 = 2 mm, acquisition matrix 512×224 , スライス間隔 -1 mm, ボクセルサイズ = $0.48 \times 1.12 \times 2.0 \text{ mm}^3$.

〔画像再構成〕疾患群と対照群の頭部 3D 画像 (DICOM 画像) を Linux workstation (CentOS6.5, 64bit, Intel® Xeon® Processor X5680, 48 G RAM) に転送した. 本研究の画像処理や統計解析で用いた FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) は, SBM の一つで, Massachusetts General Hospital の研究グループが開発したソフトウェアである¹⁵⁻¹⁷⁾. まず, FreeSurfer ツールの Reconstruction processing で画像の補正を行い, 大脳以外の頭蓋骨, 脳幹部, 小脳を除外した. さらに, Surface-based model を用いて大脳の表面を三角形のメッシュ構造に再構成し, 各頂点のタライラッハ座標軸 (X,Y,Z) を元に個々の大脳皮質表面積, 皮質厚および皮質容積を算出した.

〔統計解析〕FreeSurfer の QDEC (1.5 version) を使用し, GLM による大脳皮質 34 領域の疾患群と対照群の二群間比較を行った. 性別と年齢を共変量とし, Full width at half maximum kernel は 10 mm で平滑化, False discovery rate は有意水準 $P < 0.05$ として多重比較補正をした. QDEC における Significant P 値は $-\log_{10}$ (P 値) を意味し, Significant P 値 = 3 の場合は $P = 0.001$, Significant P 値 = 4 の場合は $P = 0.0001$ となる. 本研究では, 脳表面積は両側 Significant P 値 < 5.50 , 両側 Significant P 値の閾値は 2.75, 皮質厚は両側 Significant P 値 < 7.01 , 両側 Significant P 値の閾値は 3.50 に設定した. そして, 疾患群と対照群の間で有意差のあった領域の皮質表面積や皮質厚の平均値と標準偏差を算出した.

結 果

疾患群および対象群ともに神経・精神症状を認めなかった. 疾患群では対照群と比較して, 左中側頭回 (Significant P 値 = -4.91 , $P < 0.001$), 左上前頭回 (Significant P 値 = -3.77 , $P < 0.001$), 左上側頭回 (Significant P 値 = -3.61 , $P < 0.001$), 右中心後回 (Significant P 値 = -5.51 , $P < 0.001$) に大脳皮質表面積の有意な低下を認めた (Fig. 1, Table 3). また, 疾患群では右下頭頂小葉の皮質厚に有意な増加を認めた (Significant P 値 = 5.46 , $P < 0.001$) (Fig. 2, Table 3).

考 察

HCV は HIV と同様に, 脳内のミクログリアやマクロファージに感染し, これらの細胞や炎症性サイトカインの活性化などにより, 直接的, 間接的に中枢神経系を障害する¹⁾. 慢性 C 型肝炎患者に対する頭部画像解析例は少なく, 本研究では日常臨床で使用している MRI 画像を用いて脳形態的变化の評価を試み, 特異的な大脳皮質の変化を見出すことができた. 慢性 C 型肝炎患者に対す

Table 2 Subject's clinical characteristics

	疾患群	対照群
症例数	11	18
年齢	73.4 ± 9.4	69.2 ± 7.6
性別 (男性/女性)	2/9	11/7
HCV	11	—
Child-Pugh A/B	10/1	—
ALT	53.4 ± 59.2	19.9 ± 18.3
AST	48.7 ± 74.8	36.8 ± 17.8
Ht (%)	36.7 ± 4.4	37.4 ± 5.7

ALT = Alanine aminotransferase,

AST = Aspartate aminotransferase, Ht = Hematocrit.

A. The lateral face of left hemisphere

B. The medial face of left hemisphere

C. The lateral face of right hemisphere

Fig. 1 Vertex-wise analysis of cortical surface area in patients compared to controls.

The cortical surface areas of the left middle and superior temporal gyri (A), superior frontal gyrus (B), and the right postcentral gyrus (C) were decreased in patients (blue regions).

Fig. 2 Vertex-wise analysis of cortical thickness in patients compared to controls.

The cortical thickness of the right inferior parietal gyrus was increased in patients (red region).

る大脳皮質の形態的変化については、Sarma らがVBM解析を行い、両側大脳皮質の広範な皮質容積低下を報告している¹⁰⁾。しかし本研究では、大脳皮質全体の容積低下は認めなかった。その理由として、まずはHCV感染後の罹病期間や重症度分類、臨床症状の違いが影響していることが推察される。さらに、既報告の統計解析では多重比較補正を行っていないが、本研究は多重比較補正を行っており、検定がより厳密になった点も考えられる。

頭部MRIを用いた慢性C型肝炎患者の認知機能障害の検討では、T2強調画像での微小な血管障害を示唆する脳室周囲白質の高信号域増加との関連が指摘されている²⁾。さらに、大脳白質に対する詳しい研究としては、Diffusion tensor imaging (DTI) やMagnetic resonance spectroscopy (MRS) を用いた報告がある¹⁸⁻²⁰⁾。Forton らは、慢性C型肝炎患者は健常者や慢性B型肝炎患者よりも、MRSで大脳白質にコリン/クレアチニン比が上昇すると報告している¹⁸⁾。これは、慢性感染や炎症反応の増加を示すことから、炎症性サイトカインやミクログリアの異常活性が推察される。Bladowska らは15人の慢性C型肝炎患者におけるDTI解析で、下前頭-頭頂束、脳梁などの大脳白質にFractional anisotropy低下とApparent Diffusion Coefficient上昇を、MRSでは前頭葉、頭頂葉白質におけるN-アセチルアスパラテート/クレアチニン

Table 3 Significantly different areas between patients and controls

	疾患群	対照群	Significant P value
Surface area (mm ²)			
疾患群 < 対照群 左中側頭回	544.27 ± 163.42	651.06 ± 79.30	-4.91
疾患群 < 対照群 左上前頭回	4730.27 ± 753.19	5262.44 ± 588.38	-3.77
疾患群 < 対照群 左上側頭回	3618.55 ± 625.98	3724.44 ± 615.53	-3.61
疾患群 < 対照群 右中心後回	1031.27 ± 183.24	1208.28 ± 181.55	-5.51
Thickness (mm)			
疾患群 > 対照群 右下頭頂小葉	2.62 ± 0.14	2.53 ± 0.23	5.46

Significant P value = -log₁₀ (P value)

比の低下を報告している¹⁹⁾。加えて、Thamesらは、76人の慢性C型肝炎患者は前頭頭頂束と外包にMean diffusivityの増加、MRSでN-アセチルアスパラゲートの低下、両側前頭葉白質にミオイノシトールの増加を報告している²⁰⁾。以上のように、HCV感染は脳の形態、機能や代謝に広く影響しており、我々の検討結果と関連すると考えられた。

本研究で解析したSBMの脳表面積は、大脳皮質内の情報処理の最小機能単位である皮質カラムの数を反映すると推測されている^{14, 21)}。皮質カラムは直径300~500 μm 程度の円柱状構造で、皮質の6層構造の中を垂直に伸びている。また、脳表に沿って並列しており、皮質のしゅう曲に関連している。従って、今回の疾患群の左中側頭回、左上側頭回、左上前頭回、右中心後回の脳表面積低下は、脳表における皮質カラム数の減少を示唆し、脳表のしゅう曲の変化をとらえたものと考えられる。皮質カラムの集合体はその局在に対応して機能が分化している。例えば、左中側頭回は顔や言語の認知を司り、会話やコミュニケーション能力に関連する²²⁾。左上側頭回はウェルニッケ野を含んでおり、聴覚からの短期記憶や言語理解に関与する²³⁾。また、左上前頭回は作業記憶に関係し²⁴⁾、右中心後回は一次体性感覚野である²⁵⁾。脳回の形状は大脳皮質の機能と関連しており、これまでも認知障害や統合失調症、注意欠陥障害、双極性障害などで脳回の形態的变化が報告されている²⁶⁻²⁸⁾。大脳皮質の脳回や脳溝の形態に関しては諸説があり、代表的なものが、Essenらが提唱するCortico-cortical connections説である²⁹⁻³¹⁾。これは、機能的に類似したグリア線維や軸索が相互に引っ張り合い、可能な限り近づくため、脳溝が形成されるという理論である。一方で、Richmanらは、皮質層の上位と下位の発達の差が脳溝を生むと推測している^{32, 33)}。脳溝の形成によって、大脳皮質の神経細胞同士の距離が縮まり、刺激伝達速度の短縮やエネルギー効率が向上し、神経の局所連結機能が高まるとされている³¹⁾。本研究の慢性肝炎例は、顕性の肝性脳症やその他の精神神経症状は見られておらず、前臨床段階と考えられる。また、慢性肝炎も軽度であり、肝硬変までは至っていない。しかし、本研究の結果により左中側頭回、左上側頭回、左上前頭回などには、何らかの要因でHCV増殖による直接的障害、炎症性サイトカインの活性化などによる間接的障害を受けやすいことが推察される。特に炎症性サイトカインの病的な活性化は、大脳皮質の表面積の低下を招くことが報告されており⁵⁾、今回の結果と関連している可能性がある。しかしながら、これらの部位がなぜ障害を受けやすいのかは不明である。さらに、インターフェロン治療によって脳波に変化が起こるという報告⁹⁾があり、インターフェロンが炎症性サイトカインの産生や神経内分泌系などに関与することで、脳形態的变化があることが推察されている。加えて、大脳皮質のグ

ルコース代謝率低下と線条体のドパミン使用率低下がうつや易疲労感などの精神神経症状と関連しているという報告⁶⁾もあり、慢性C型肝炎患者の大脳皮質の形態や機能、代謝性変化に関しては、治療の有無を含め、今後も研究の余地があると思われる。

皮質厚は個々の脳表頂部と皮髄境界の距離の平均で算出され、皮質カラムの層構造を反映している^{14, 21)}。SBMによって皮質厚の形態的变化がより詳細に解明され、疾患における皮質厚の変容が報告されている^{34, 35)}。慢性C型肝炎患者を対象とした本研究での右下頭頂小葉の皮質厚の増加は、作業注視や空間認識に関連した領域の形態的变化を示唆するものと考えられた³⁶⁾。

本研究の限界は4つある。一つは後ろ向き研究であった点である。そのためにHCVのマーカーである遺伝子タイプやRNA量、易疲労感、うつ、記憶障害の程度を判定する精神神経学的検査のThe Word Figure Memory test, Beck's Depression Inventory や Hospital Anxiety and Depression Scale, Fatigue Impact Scale, 利き手などのデータが得られず、本研究ではこれらのデータと大脳皮質の形態的变化との関連性を評価できなかった。2つ目は、疾患群の脳内にあるミクログリアやマクロファージがHCVに感染しているか否かは、実際に剖検を行っていないため、組織的な裏付けはない。さらに、HCVウイルスの言語野などへの親和性も、今回のSBM解析で示唆されたものの、HCV感染者のみを対象とした大脳皮質に対する画像解析例は依然少なく、感染症学的あるいは病理学的にも十分に証明できてはいない。3つ目は、疾患群と対照群の男女比がマッチされていない点である。4つ目は、症例数が少ない点であり、将来的にはさらに症例数を増やし、大脳皮質の変化があった領域と臨床経過との検討が必要と思われる。

結 語

本研究では、慢性C型肝炎患者において言語領域を主体とした大脳皮質の形態的变化が認められた。これらの変化はHCV感染によって惹起された中枢神経障害の影響が考えられた。

謝 辞

本研究に際し、日本大学医学部生体機能医学系薬理学分野の浅井聡教授、日本大学医学部臨床試験研究センターの高橋泰夫准教授、西田弥生先生には多大なる御援助を賜りました。また、御指導と御校閲を頂きました日本大学医学部放射線医学系放射線医学分野の天野康雄教授と諸先生方、東京大学大学院医学系研究科放射線診断学分野の阿部修教授に感謝と御礼を申し上げます。

文 献

- 1) Tomasz L, Marek R, Debra M, et al. Emerging evidence of hepatitis C virus neuroinvasion. *AIDS* 2005; **19**(3): 140–144.
- 2) Monaco S, Ferrari S, Gajofatto A, et al. HCV-related nervous system disorders. *Clin Dev Immunol* 2012; 236148.
- 3) Cacciarelli TV, Martinez OM, Gish RG, et al. Immunoregulatory Cytokines in Chronic Hepatitis C Virus Infection: Pre- and Posttreatment With Interferon Alfa. *Hepatology* 1996; **24**(1): 6–9.
- 4) Yarlott L, Heald E, Forton D. Hepatitis C virus infection, and neurological and psychiatric disorders – A review. *J Adv Res* 2017; **8**: 139–148.
- 5) Marsland AL, Gianaros PJ, Kuan DC, et al. Brain morphology links systemic inflammation to cognitive function in midlife adults. *Brain Behav Immun* 2015; **48**: 195–204.
- 6) Heeren M, Weissenborn K, Arvanitis D, et al. Cerebral glucose utilisation in hepatitis C virus infection-associated encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; **31**: 2199–2208.
- 7) Kramer L, Bauer E, Funk G, et al. Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection. *Journal of Hepatology* 2002; **37**: 349–354.
- 8) 入戸野宏. P300 応用：認知科学の立場から. 臨床神経生理 2015; **41**(2): 86–92.
- 9) Kamei S, Morita A, Tanaka N, et al. Relationships between Quantitative Electroencephalographic Alterations and the Severity of Hepatitis C Based on Liver Biopsy in Interferon- α Treated Patients. *Internal Medicine* 2009; **48**: 975–980.
- 10) Sarma MK, Nagarajan R, Hinkin CH, et al. Voxel-Based Morphometric Analysis of Brain Volumetry and Diffusivity in Hepatitis C. *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 2010; **18**: 2426.
- 11) Montoliu C, Gonzalez-Escamilla G, Atienza M, et al. Focal cortical damage parallels cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy. *Neuroimage* 2012; **61**: 1165–1175.
- 12) Voets NL, Hough MG, Douaud G, et al. Evidence for abnormalities of cortical development in adolescent-onset schizophrenia. *Neuroimage* 2008; **43**: 665–675.
- 13) Worker A, Blain C, Jarosz J, et al. Cortical thickness, surface area and volume measures in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *PLoS One* 2014; **9**: e114167.
- 14) Riccelli R, Toschi N, Nigro S, et al. Surface-based morphometry reveals the neuroanatomical basis of the five-factor model of personality. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2017; **12**(4): 671–684.
- 15) Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis I: Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 1999; **9**(2): 179–194.
- 16) Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis II: Inflation, Flattening, and a surfaced-based coordinate system. *Neuroimage* 1999; **9**: 195–207.
- 17) Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; **97**: 11050–11055.
- 18) Forton DM, Allsop JM, Main J, et al. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *The Lancet* 2001; **358**(9275): 38–39.
- 19) Bladowska J, Zimny A, Knysz B, et al. Evaluation of early cerebral metabolic, perfusion and microstructural changes in HCV-positive patients: A pilot study. *Journal of Hepatology* 2013; **59**: 651–657.
- 20) Thames AD, Castellon SA, Singer EJ, et al. Neuroimaging abnormalities, neurocognitive function, and fatigue in patients with hepatitis C. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; **2**: e59.
- 21) Rakic P. Evolution of the neocortex: a perspective from developmental biology. *Nat Rev Neurosci* 2009; **10**: 724–735.
- 22) Yun JY, Kim JC, Ku J, et al. The left middle temporal gyrus in the middle of an impaired social-affective communication network in social anxiety disorder. *J Affect Disord*. 2017; **214**: 53–59.
- 23) Leff AP, Schofield TM, Crinion JT, et al. The left superior temporal gyrus is a shared substrate for auditory short-term memory and speech comprehension: evidence from 210 patients with stroke. *Brain* 2009; **132**: 3401–3410.
- 24) Boissgueheneuc F, Levy R, Volle E, et al. Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study. *Brain* 2006; **129**: 3315–3328.
- 25) Ogino Y, Nemoto H, Goto F. Somatotopy in human primary somatosensory cortex in pain system. *Anesthesiology* 2005; **103**: 821–827.
- 26) Gautam P, Anstey KJ, Wen W, et al. Cortical gyrification and its relationships with cortical volume, cortical thickness, and cognitive performance in healthy mid-life adults. *Behavioural Brain Research* 2015; **287**: 331–339.
- 27) Csernansky JG, Gillespie SK, Dierker DL, et al. Symmetric abnormalities in sulcal patterning in schizophrenia. *Neuroimage* 2008; **43**: 440–446.
- 28) Wisco JJ, Kuperberg G, Manoach D, et al. Abnormal cortical folding patterns within Broca's area in schizophrenia: evidence from structural MRI. *Schizophr Res* 2007; **94**: 317–327.
- 29) Wallace GL, Robustelli B, Dankner N, et al. Increased gyrification, but comparable surface area in adolescents with autism spectrum disorders. *Brain* 2013; **136**: 1956–1967.
- 30) Van Essen DC. A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature* 1997; **385**(6614): 313–318.
- 31) Hilgetag CC, Barbas H. Role of mechanical factors in the morphology of the primate cerebral cortex. *PLoS Comput Biol* 2006; **2**: e22.
- 32) Kriegstein A, Noctor S, Cerdeno VM. Patterns of neural stem and progenitor cell division may underlie evolutionary cortical expansion. *Neuroscience* 2006; **7**: 883–890.
- 33) Richman DP, Stewart RM, Hutchinson JW et al. Mechanical model of brain convolutional development. *Science* 1975; **189** (4196): 18–21.
- 34) Reynolds S, Carrey N, Jaworska, et al. Cortical thickness in youth with major depressive disorder. *BMC Psychiatry* 2014; **14**: 83.
- 35) Pagonabarraga J, Corcuera-Solano I, Vives-Gilabert Y, et al. Pattern of regional cortical thinning associated with cognitive deterioration in Parkinson's disease. *PLoS One* 2013; **8**: e54980.
- 36) Singh-Curry V, Husain M. The functional role of the inferior parietal lobe in the dorsal and ventral stream dichotomy. *Neuropsychologia* 2009; **47**: 1434–1448.