

201224110A

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野）

真の難治性てんかんに対する非切除的治療法の開発研究

平成24年度 総括・分担研究者報告書

研究代表者 川合 謙介

平成25（2013）年 5月

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業（神経・筋疾患分野）

真の難治性てんかんに対する非切除的治療法の開発研究

平成24年度 総括・分担研究者報告書

研究代表者 川合 謙介

平成25（2013）年 5月

## 目 次

I. 総括研究報告	
真の難治性てんかんに対する非切除的治療法の開発研究	
川合 謙介	1
II. 分担研究報告	
1. 頭蓋内脳活動解析用の大脳皮質脳波・単一ニューロン記録技術の開発	
長谷川 功	8
2. 脳皮質電位による認知反応、てんかん原性ネットワークの解明	
鎌田 恭輔	12
3. 脳局所冷却装置の開発と臨床応用	
藤井 正美	16
4. 迷走神経刺激による新皮質の局所同期の変化	
高橋 宏知	20
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	23
IV. 研究成果の刊行物・別刷	27

## 真の難治性てんかんに対する非切除的治療法の開発研究

研究代表者：川合謙介 東京大学・准教授

### 研究要旨

本研究は根本的な治療法の存在しない難治性てんかんに対して、従来とは異なる視点によるてんかん焦点局在診断法や発作検知・予知法を確立し、電気刺激や脳局所冷却など非切除的治療法を開発することを目指すものである。特に、各分野の専門家による有機的な共同体制を組織し、診断治療機器の開発の可能性を高めることを重視する。

まず、頭蓋内脳波解析システムの開発の第一段階として、有意な高周波律動が認められる電極を表示するシステムを開発し頭蓋内脳波解析システムの汎用性を高め、発作起始部位の同定や機能領域の検出における妥当性を確認した。皮質脳波・単一ニューロン活動同時記録では、電極や留置技術の改良を行い、最長1ヶ月間にわたる安定した効率の高い記録が可能となった。

電気刺激による発作抑制に関する研究では、迷走神経刺激が健常なラットでは、聴覚野内の近い電極間の位相同期性を増大するが、カイニン酸誘発発作中には、遠い電極間の位相同期性を減少させ、大脳皮質恒常性を維持する作用を有することを明らかにした。脳局所冷却による発作抑制に関する研究では、脳表の15℃の冷却により正常脳機能の温存とてんかん性発射抑制効果が得られることを明らかにした。

本研究の対象領域では、欧米と比較してわが国の研究開発が大きく遅れており、本研究は本邦独自の診断治療機器開発の大きな端緒となった。

### 研究分担者

長谷川 功	新潟大学・教授
鎌田 恭輔	旭川医科大学・教授
藤井 正美	山口大学・准教授
高橋 宏知	東京大学・講師

### A. 研究目的

本研究は根本的な治療法の存在しない難治性てんかんに対して、従来とは異なる視点によるてんかん焦点局在診断法や発作検知・予

知法を確立し、電気刺激や脳局所冷却など非切除的治療法を開発することを目指すものである。特に、各分野の専門家による有機的な共同体制を組織し、診断治療機器の開発の可能性を高めることを重視する。

まず、頭蓋内脳波解析システムの開発の第一段階として、前年度にはそのダイナミクスを画像化する系を確立した。今年度はこの頭蓋内脳波解析システムの汎用性を高め、てんかんネットワークの局在診断や発作検知・予知への応用へと進めることを目的とした。また、前年度は、皮質脳波・単一ニューロン活

動同時記録電極を開発し、これらの技術が生理的および病的ネットワークの検出や発作予知に有用である可能性が得られたため、さらに方法論を確立しその効果を検証することを目的とする。非切除的治療法の開発としては、そのモデルである迷走神経刺激療法の電気生理学的特性について、前年度は誘発電位測定系を確立することによりその一端を明らかにしたが、今年度は、てんかん発作の本態とも言える大脳皮質の異常同期性を抑制する電気刺激の特性についての解明を目的とする。また、脳局所冷却によるてんかん放電抑制効果および脳保護効果についての開発研究を継続する。得られた知見を統合し、発作検知・予知システムと電気刺激・局所脳冷却による非切除的治療システムの確立を目指す。

## B. 研究方法

### (1) 難治性てんかん患者の大脳皮質活動計測・解析システムの開発

東京大学脳神経外科におけるてんかん外科治療の豊富な症例を有効活用し、本研究に同意した患者の頭蓋内脳波データを用いて、時間周波数解析による高周波振動の出現部位をオンラインでリアルタイムに捉えるシステムを開発し、その有効性を臨床例で検証した。

大脳皮質活動の計測にあたり、大脳皮質脳波のみならず複数の単一ニューロン発射を同時記録することで、てんかん性ネットワーク異常の検出能や発作予知能を向上できる可能性がある。すでに前年度までに基本的な電極デザインが完成し臨床例からの記録にも成功しているので、さら電極の改良、留置方法や記録方法の技術的改良を進め、記録効率を向上させた。

### (2) 非切除的発作抑制システムの開発

非切除的発作抑制システム開発は電気刺激によるアプローチと脳局所冷却によるアプロ

ーチを行った。電気刺激では、迷走神経刺激療法をモデルとして、てんかん発作の本態とも言える大脳皮質の異常同期性を抑制する電気刺激の特性を解析した。ラットに迷走神経刺激装置を植込み、聴覚皮質における多点 LFP の計測を行い、易けいれん性の指標として多点 LFP の位相同期度 phase locking value (PLV) を算出する。健常状態とカイニン酸誘発発作状態とにおいて、さまざまな VNS 刺激による位相同期度の変化を明らかにした。

脳局所冷却からのアプローチでは、ネコやサルなど中・大型実験動物において水還流型の冷却装置を用いた発作抑制効果の検討を行った。また、ヒトにおいてペルチエ素子を用いた局所脳冷却システムの効果を基礎的に検証した。

### (倫理面への配慮)

データの神経科学的解析や頭蓋内脳波・単一ニューロン同時記録用の電極開発は東京大学医学部倫理委員会の承認を得て、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して施行された。また、各分担研究者による臨床研究または動物実験は、各々の施設における倫理委員会の承認を得た上で、臨床研究または動物実験に関する倫理指針を遵守し、患者の同意を得て行われた。すべての研究対象者及びその家族から本研究に関するインフォームド・コンセントを得た。本研究に付随して発生する個人データは、申請者および共同研究者により情報保護区域において厳密に管理された。

## C. 研究結果

### (1) 難治性てんかん患者の大脳皮質活動計測・解析システムの開発

発作時の脳皮質電位 (ECoG) 上で 80Hz を中心とした高周波律動 (high Gamma

activity: HGA) を発作間欠期の平均値と比較して、有意な HGA が認められる電極を表示するシステムを開発した。このリアルタイム活動マップと発作時ビデオを同期させることで、HGA と発作の症状、病態、さらには発作起始部の同定ができた。また、このシステムの検証として、記憶課題を含めた高次脳機能関連 HGA ダイナミクスと同様の課題による fMRI の比較検討を行い、妥当性が検証できた。また、側頭葉内側手術後の記憶障害出現と記憶課題による海馬傍回 HGA の関係の検討からもこの方法の妥当性が検証できた。

皮質脳波・単一ニューロン活動同時記録電極については、微小電極のインピーダンスの調整、基準電極の留置部位変更、深部電極が長期留置中に脳内に沈下しないような改良などを行い、微小電極の約 30%において単一ニューロン発射が最長 1 ヶ月間にわたって記録できることを明らかにした。発作時には臨床発作に先行するニューロン発射頻度の増加が捉えられた。

電気刺激による発作抑制に関する研究では、VNS の大脳皮質同期性について検討したが、まず健常なラットでは、VNS の直後で近い電極間の PLV が上昇した。カイニン酸を投与すると、ラット聴覚皮質における PLV は、漸増傾向を示したが、VNS により遠隔の電極間で減少する傾向が認められた。

脳局所冷却による発作抑制に関する研究では、ネコ、サルともに、覚醒下で脳表を 15°C に冷却することで、てんかん性放電を抑制できた。ネコでは運動野の 15°C への冷却を行っても、運動機能の低下は認められなかった。ヒトでは難治性てんかんに対する切除手術中に、切除予定部位を麻酔下に脳表を 30 分間 15°C に冷却すると、てんかん性放電の抑制効果および脳血流低下が認められた。冷却脳組織における微小透析法では冷却時に glycerol、

lactate、glutamate の有意な減少が認められたが、lactate/pyruvate 比に明らかな変化をきたさなかった。

#### D. 考察

本研究により、発作起始部位や非発作期異常波分布の視認に基づく現行の焦点局在診断・治療範囲決定法に替わる、新たな解析法を提案することができ、真の難治性てんかんの診療成績向上の妨げの 1 つである診断面についてその改善の端緒を開いた。HGA の解析法や表示法の確立は、頭蓋内電極によるてんかん焦点局在診断や発作予知・発作検知における診断システムの実用化に向けた大きな一歩となった。

本邦では、初めて頭蓋内脳活動解析用の大脳皮質脳波・単一ニューロン同時記録用電極を開発し、安定した記録が行えるような手技を確立したことは、てんかん病態解明・ヒト脳機能マッピング・ヒト脳機能解明の各領域においてその進歩を促し、将来的な発展に繋がる点で大きな意義がある。さらに電極や手技の改良を進めるとともに、発作起始部位において皮質脳波活動と単一ニューロン発射にどのようなパターン変化を明らかにしてゆくことが今後の課題である。本研究によって開発された同時記録の手法がてんかんの診断・治療法の開発に新たな可能性を開くのみならず、顔と文字の脳内表現や、皮質脳波と局所フィールド電位、単一細胞活動の関係、といった脳機能の基礎的な理解にとっても有用であることが示された。このように、本手法を応用して、脳機能の正常な動態の解明と、てんかん病態の理解を相補的に進めることが重要である。

電気刺激療法については、発作対応型の電気刺激装置の開発に向け、迷走神経刺激療法における大脳皮質同期性に対する影響を明らかにした。特に、これまで機序不明であった

本治療について、大脳皮質活動における異常同期性を抑制していることを初めて証明した意義は大きい。また、局所脳冷却については、ペルチエ素子を用いた局所脳冷却システムについての動物実験を重ね、ヒトにおける局所脳冷却の効果を基礎的に検証できたことは、新たな低侵襲治療機器開発の観点から大きな意義を有する。

てんかんは、発作そのものによる身体的・社会的障害のみならず、随伴する発達障害や認知機能障害が患者の日常生活・社会参加を妨げ、社会保健行政上看過できない問題を呈する。特に、抗てんかん薬が無効で、外科的なてんかん焦点切除術の適応とならない真の難治性てんかんは、根本的な治療法が存在せず、本研究のような試みによるその治療成績向上がもたらす意義は大きい。

欧米ではてんかん研究は神経科学と密接に関連しており、病態解明・診断治療開発に対して、最先端の電気生理学的・分子的アプローチが進められている。特にてんかん外科治療で頭蓋内に留置される電極から得られる脳活動の解析が盛んである。さらに脳深部や大脳てんかん焦点に電気刺激を加えててんかんを治療しようという非切除的な植込型電気刺激治療機器が開発され、既に臨床治験が終了しつつある。この領域での本邦の遅れは看過できないものであり、最終的には治療機器を輸入に頼らざるを得ないことによる医療費の国外流出の原因となっている。本研究はこのような傾向に歯止めをかけるものであり、さらに、最終的には埋め込み型の *neuromodulation therapy* として、てんかん以外の脳神経疾患の治療や、障害者支援機器としてのブレイン・マシン・インターフェースの開発にも発展する可能性を示した。

## E. 結論

根本的な治療法の存在しない難治性てんかんに対して、従来とは異なる視点によるてんかん焦点局在診断法や発作検知・予知法を確立し、電気刺激や脳局所冷却など非切除的治療法を開発することを目的として研究を行った。

本研究により、頭蓋内脳波データのダイナミクスを画像化し、発作の起始・伝搬や脳機能ネットワークのダイナミクスを解明した。また、皮質脳波と単一ニューロン活動同時記録、脳溝内への皮質脳波電極留置の技術を動物実験で開発し、臨床的にも安定した記録を行うシステムを開発し、有用性を検証した。非切除的治療法として、迷走神経刺激療法が大脳皮質の異常同期性を抑制することを明らかにした。さらに、脳表の 15°C の冷却により正常脳機能の温存とてんかん発作抑制効果が期待できることを明らかにした。

本研究の対象領域では、欧米と比較してわが国の研究開発が大きく遅れており、本研究は本邦独自の診断治療機器開発の大きな端緒となったと言える。

## [参考文献]

- (1) Zijlmans M, Huiskamp GM, Cremer OL, Ferrier CH, van Huffelen AC, Leijten FS. Epileptic high-frequency oscillations in intraoperative electrocorticography: the effect of propofol. *Epilepsia*. 2012 Oct;53(10):1799-809.
- (2) X. J. Wang. Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiological Reviews*. 2010; 90; 1195-1268.
- (3) Theodore WH, Fisher RS. Brain stimulation for epilepsy. *Lancet Neurol* 3: 111-8. 2004.

## F.健康危険情報

なし

## G.研究発表

### 1.論文発表

1. Matsuo T, Kawai K, Uno T, Kunii N, Miyakawa N, Usami K, Kawasaki K, Hasegawa I, Saito N. Simultaneous Recording of Single-neuron Activities and Broad-area Intracranial Electroencephalography: Electrode Design and Implantation Procedure. Neurosurgery. Epub 2013/4/29: *inpress*.
2. Usami K, Kawai K, Sonoo M, Saito N. Scalp-recorded evoked potentials as a marker for afferent nerve impulse in clinical vagus nerve stimulation. Brain Stimul, Epub 2013/10/11: *inpress*.
3. Kawai K, Morino M, Iwasaki M. Modification of vertical hemispherotomy for refractory epilepsy. Brain Dev, Epub 2013/02/17: *inpress*.
4. Kunii N, Kamada K, Ota T, Kawai K, Saito N. Characteristic profiles of high gamma activity and blood oxygenation level-dependent responses in various language areas. NeuroImage 65: 242-9, 2013.
5. Kunii N, Kamada K, Ota T, Greenblatt RE, Kawai K, Saito N. The dynamics of language-related high-gamma activity assessed on a spatially-normalized brain. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology 124(1): 91-100, 2013.
6. 川合謙介. 【てんかん余話】 Wilder Penfield. Epilepsy 6(1): 54-5, 2012.
7. 川合謙介, 日本てんかん学会ガイドライン作成委員会. てんかんに対する迷走神経刺激療法の実施ガイドライン. てんかん研究 30(1): 68-72, 2012.
8. Takahashi M, Soma T, Kawai K, Koyama K, Ohtomo K, Momose T. Voxel-based comparison of preoperative FDG-PET between mesial temporal lobe epilepsy patients with and without postoperative seizure-free outcomes. Ann Nucl Med 26(9): 698-706, 2012.
9. Soma T, Momose T, Takahashi M, Koyama K, Kawai K, Murase K, et al. Usefulness of extent analysis for statistical parametric mapping with asymmetry index using inter-ictal FGD-PET in mesial temporal lobe epilepsy. Ann Nucl Med 26(4):319-26, 2012.
10. Takahashi H, Takahashi S, Kanzaki R, Kawai K. State-dependent precursors of seizures in correlation-based functional networks of electrocorticograms of patients with temporal lobe epilepsy. Neurol Sci 33(6):1355-64, 2012.
11. Usami K, Kawai K, Koga T, Shin M, Kurita H, Suzuki I, et al. Delayed complication after Gamma Knife surgery for mesial temporal lobe epilepsy. J Neurosurg 116(6):1221-5, 2012.
12. 川合謙介. 【高次脳機能イメージングの



- 脳科学への新展開】 てんかん外科治療における高次脳機能イメージングの役割. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 64(9):1013-22, 2012.
13. 鎌田恭輔, 國井尚人, 広島覚, 太田貴裕, 川合謙介, 斉藤延人. 【高次脳機能イメージングの脳科学への新展開】 脳皮質電位と機能的MRIによる言語・記憶機能ダイナミクス. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 64(9):1001-12, 2012.
  14. 宇佐美憲一, 川合謙介, 斉藤延人. 【いま知っておくべきてんかん 診る・治す・フォローする-てんかん診療の新展開】 てんかんの外科適応. Mebio 29(11):99-106, 2012.
  15. 川合謙介, 斉藤延人. 【側頭葉とその周辺の解剖と手術 I】 側頭葉内側の動脈と手術における留意点. 脳神経外科ジャーナル 21(8):594-603, 2012.
  16. 森岡隆人, 佐山徹郎, 下川能史, 濱村威, 橋口公章, 川合謙介, et al. 難治てんかんに対する迷走神経刺激療法導入1年後の状況 九州労災病院と全国における状況. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 64(6):681-7, 2012.
  17. 川合謙介. 症候・疾患と検査・診断 てんかんの治療 特に外科的治療について. 小児神経学の進歩 41:57-68, 2012.
  18. 川合謙介, 卜部貴男, 藤本礼尚, 太組一朗. 脳神経疾患に伴うてんかんの治療戦略 QOLに着目した薬物治療の実践. Pharma Medica 30(4):123-8, 2012.
  19. 川合謙介. 新しいてんかん治療法—脳刺激療法—. In: 加藤進昌, 神庭重信, 笠井清登 編, TEXT 精神医学 改訂4版. 東京: 南山堂; 2012. p. 392-3.
  20. 川合謙介. 迷走神経刺激療法. In: 辻省次, 宇川義一 編, 【アクチュアル 脳・神経疾患の臨床】 てんかんテキスト New Version. 東京: 中山書店; 2012. p. 278-82.
  21. 川合謙介. 【Case Study】 Case 3. In: 辻省次, 宇川義一 編, 【アクチュアル 脳・神経疾患の臨床】 てんかんテキスト New Version. 東京: 中山書店; 2012. p. 318-22.
  22. 川合謙介. 迷走神経刺激療法. 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC74 てんかん. 東京: 最新医学社; 2012. p. 226-34.
- ## 2.学会発表
1. 川合謙介. 【ランチョンセミナー】 てんかんの診断と治療-外科の立場から-. 第30回日本神経治療学会総会. 小倉 2012.11.28.
  2. 川合謙介. 【特別講演】 側頭葉の解剖・機能・手術. 第10回北九州脳神経外科フォーラム. 小倉 2012.11.22.
  3. 川合謙介. 【特別講演】 てんかん治療アップデート. 新規抗てんかん薬と外科治療. 相模原てんかん講演会. 町田 2012.11.21.
  4. 川合謙介. おさえておきたいてんかん診療の基礎知識. 運転免許や妊娠の指導など. 荒川区医師会学術講演会. 東京 2012.11.16.
  5. 川合謙介. 【ランチョンセミナー】 Medial temporal lobe の手術. 第5回東海若手脳腫瘍手術研究会. 名古屋 2012.11.11.
  6. Kawai K, Matsuo T, Kunii N, Uno T, Miyakawa N, Usami K, et al. Experience of simultaneous placement of micro-and macroelectrodes in epilepsy patients. 6th Asian Epilepsy

- Surgery Congress. Busan2012.11.10.
7. 川合謙介. 【第7回てんかん学研修セミナー】小児てんかんの外科治療と術後管理. 第46回日本てんかん学会. 東京 2012.10.13.
  8. 川合謙介. 【ランチョンセミナー】内科医によるてんかん診療におけるVNSの役割-本邦の現状-. 第46回日本てんかん学会. 東京 2012.10.12.
  9. 川合謙介, 宇佐美憲一, 高橋宏知, 斉藤延人. 【シンポジウム1: てんかんとニューロモデュレーション】迷走神経刺激療法とニューロモデュレーション. 第46回日本てんかん学会. 東京 2012.10.11.
  10. 川合謙介. 【特別講演】てんかんの外科治療 up to date. 東京 Epilepsy コンファレンス 2012. 東京 2012.9.29.
  11. 川合謙介. 【特別講演】てんかん診療 up to date. 運転免許からVNSまで. 第5回東北ニューロモデュレーション研究会. 仙台 2012.9.27.
  12. 川合謙介. 成人てんかんの病因、診断、治療. 日医生涯教育協力講座「てんかんの診断から最新の治療まで」. 東京 2012.9.8.
  13. 川合謙介. 【イブニングセミナー】てんかん外科治療の課題と未来. 第5回日本てんかん学会東海・北陸地方会. 金沢 2012.7.14.
  14. 川合謙介. 【特別講演】てんかんの治療 UPDATE 「外科治療と迷走神経刺激療法」. 福島県てんかん懇話会. 福島 2012.6.9.
  15. 川合謙介. 【特別講演】てんかんに対する迷走神経刺激療法. 第27回てんかんの精神症状と行動研究会. 東京 2012.4.21.
  16. 川合謙介. 脳神経外科診療に役立つてんかん外科手技と抗てんかん薬の使い方. 第21回脳神経外科手術と機器学会 (CNTT). 大阪 2012.3.30.
  17. Kawai K, Usami K, Kubota M, Saito N. Long-term outcome of multiple hippocampal transection for temporal lobe epilepsy. 9th Asian & Oceanian Epilepsy Congress. Manila2012.3.23.
  18. Kawai K, Morino M, Iwasaki M. Modification of Delalande's vertical hemispherotomy. International Symposium on Surgery for Catastrophic Epilepsy in Infants (ISCE) The 14th annual meeting of ISS. Tokyo2012.2.18.
- H.知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)
- 1.特許取得  
なし
  - 2.実用新案登録  
なし
  - 3.その他  
なし

## 頭蓋内脳活動解析用の大脳皮質脳波・単一ニューロン記録技術の開発

研究分担者 長谷川 功 新潟大学・教授

### 研究要旨

難治性てんかんに対して、マクロの脳波レベルからマイクロのユニットレベルまで診断技術を拡大することを目的とし、皮質脳波と単一ニューロン活動の同時記録を高精度に安定的におこなう系を動物実験、およびヒトを対象としたヒトにおける臨床研究で開発した。これらの技術は脳機能の正常動態の理解とてんかんの診断法の開発にとって有望なツールと考えられる。

### A. 研究目的

本研究班の目的は、難治性てんかんに対して、従来とは異なる視点による焦点局在診断法や発作検知・予知法を確立する診断治療機器の開発の可能性を高めることである。その中で、本分担研究では脳活動の解析対象をマクロの脳波レベルからマイクロのユニットレベルまで拡大することを目指している。このため、

- 1) 皮質脳波/単一ニューロン活動同時記録
  - 2) 皮質脳波電極の脳溝内留置
  - 3) 誘発皮質脳波の刺激選択性の検証
- という3つの下位目標を立てた。

### B. 研究方法

- 1) マカクザルで皮質脳波法と微小電極法による同時記録の系を開発した。また川合グループとの共同研究において、ヒト被験者に対して単一ニューロン活動細胞外記録と皮質脳波記録を同時に行う記録系の開発を進めた。
- 2) マカクザル大脳の脳溝（上側頭溝・中心溝）内への低侵襲留置電極および手術法を開発する。
- 3) ヒト大脳側頭葉紡錘回において、特に高い刺激選択性が認められた”顔”と”文字列”とい

う二つのカテゴリーに着目し、両カテゴリーに選択的な記録チャンネルの解剖学的な位置関係と、機能的な因果関係について解析を行った。また1)で開発したマカクザルの同時記録系で得られた結果をもとに、皮質脳波、単一ニューロン活動、局所フィード電位の視覚誘発信号の刺激選択性の相関を検討した。

### （倫理面への配慮）

ヒトを対象とする研究は、新潟大学医学部と東京大学医学部の研究倫理委員会で承認を受け、被験者に説明と同意を得たうえで、被験者の個人情報を匿名化し、厳正に管理しながら、ヘルシンキ宣言の精神に則り、関連学会や厚生労働省の指針を遵守して進めている。動物実験は、新潟大学の動物実験倫理委員会で承認された計画のみを、関連法令、学内動物実験規則、厚生労働省の指針を遵守して進めた。

### C. 研究結果

- 1) 1.2 mm 間隔の電極アレイを用いてマカクザル側頭葉局所から皮質脳波多点記録と微

小電極多点記録を同部位から同時に行う系を開発した。また前年度に引き続き川合グループとの共同研究において、ヒトのワイヤレスナビゲーションシステムを用いた手法により海馬と側頭葉皮質から単一ニューロン活動細胞外記録と近傍の皮質脳波の同時記録が高精度に、安定的に行えることを検証した(Matsuo et al *in revision*)。

2) マカクザル大脳の脳溝(上側頭溝・中心溝)内への低侵襲留置電極および手術法の開発は前倒して前年度に終了した(Matsuo et al *Front Systems Neurosci* 2011)。

3) ヒト大脳側頭葉の紡錘回において、“顔”と“文字列”という二つのカテゴリーに選択的応答を呈する皮質脳波記録チャンネルは従来考えられていたように一続きの単一なクラスターとして存在するわけではなく、解剖学的には入り混じっている、すなわち複数の顔選択的領域と複数の文字列選択的領域が一部重なり合いながら互いに入れ違いになっていることがわかった。また、顔選択的チャンネルから文字列選択的チャンネルへの機能結合はその逆向きの機能結合に比べて有意に強いことがわかった(Matsuo et al *in preparation*)。マカクザルの同時記録系で得られた視覚誘発信号の解析では、皮質脳波と近傍の局所フィールド電位、単一ニューロン活動の応答選択性の相関を調べた。

#### D. 考察

1)では動物実験、ヒト臨床研究ともに、近傍の脳部位から安定的に電極を留置する系を開発できたことは意義深い。さらに電極の改良等を重ねて、特にヒトにおける単一ニューロン活動記録の収率を向上させることは今後の

検討課題である。

3)の結果から、本研究によって開発された同時記録の手法がてんかんの診断・治療法の開発に新たな可能性を開くのみならず、顔と文字の脳内表現や、皮質脳波と局所フィールド電位、単一細胞活動の関係、といった脳機能の基礎的な理解にとっても有用であることが示された。このように、本手法を応用して、脳機能の正常な動態の解明と、てんかん病態の理解を相補的に進めることが重要である。

#### E. 結論

皮質脳波と単一ニューロン活動の同時記録を高精度に安定的におこなう系を動物実験、およびヒトにおける臨床研究で開発した。これらの技術は脳機能の正常動態の理解とてんかんの診断法の開発にとって有望なツールと考えられる。

#### [参考文献]

Hasegawa I, Matsuo T\*, Kawasaki K\*. Intracortical electrocorticography in macaque monkeys with minimally invasive neurosurgical protocols. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2011;5:34. doi: 10.3389/fnsys.2011.00034, \* equal contribution

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Miyakawa N, Hasegawa I. Representation and readout of object information in macaque higher visual cortex. *BRAIN and NERVE*. *in press*

2. Kato K, Hasegawa I. Cognitive brain-machine interface. Journal of Clinical and Experimental Medicine. *in press*
  3. 長谷川 功. 皮質脳波による大脳視覚イメージの復号化. 新潟医学会雑誌. *in press*
  4. Hasegawa I. Electrographic decoding of visual information. The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine. 2012 : 49 ; 720-725.
  5. Tomen N, Takemiya M, Matsuo T, Hasegawa I, Kamitani Y. Feature Space Quantization for Data-Driven Search. IEEE International Workshop on Pattern Recognition in Neuroimaging. 2012 ; 41-44.  
doi: 10.1109/PRNI.2012.17
  6. Iijima A, Komagata S, Kiryu T, Bando T, Hasegawa I. Vergence Eye Movements Signifying 3D Depth Perception from 2D Movies. Displays. 2012 : 33 ; 91-97.  
doi: 10.1016/j.displa.2011.11.001
- 2. 学会発表**
1. Suzuki T, Kotake N, Watanabe H, Nishimura Y, Isa T, Sawahata H, Miyakawa N, Kawasaki K, Toda H, Hasegawa I. Flexible surface electrode array for ECoG based BMI. BMI Osaka 2012. 大阪, 2012.10.20
  2. 松尾 健, 間島 慶, 川寄 圭祐, 川合 謙介, 斉藤 延人, 神谷 之康, 長谷川 功. 文字の脳内表現と復号化. 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会. 大阪, 2012.10.19
  3. Iwata Y, Iijima A, Hasegawa I. Construction of articulated symbols for categorizing objects in macaque monkeys. Society for Neuroscience. New Orleans, 2012.10.16
  4. Kawasaki K, Sawahata H, Miyakawa N, Matsuo T, Iijima A, Tanigawa H, Suzuki H, Hasegawa I. Hierarchical and parallel propagation of visual response through ventral visual areas. Society for Neuroscience. New Orleans, 2012.10.16
  5. Matsuo T, Kawasaki K, Kawai K, Masuda H, Murakami H, Kunii N, Kameyama S, Saito B, Hasegawa I. Intercalated and asymmetrically linked face-selective and word-selective patches in the ventral occipitotemporal cortex. Society for Neuroscience. New Orleans, 2012.10.14
  6. Sawahata H, Suzuki T, Toda H, Hasegawa I. Two-dimensional spatiotemporal Fourier analysis of ultra-high-density electrocorticogram in the rat primary visual cortex. 第 35 回日本神経科学大会. 名古屋, 2012.9.18
  7. Sato S, Nakahara K, Kawasaki K, Horie M, Sawahata H, Leon G, Toda H, Hasegawa I. Spatiotemporal analysis of optogenetically evoked cortical activity using micro-ECoG array in the

rat visual cortex. 日本神経回路学会 第  
22回全国大会. 名古屋, 2012.9.12

8. 中島 啓, 川寄 圭祐, 澤畑 博人, 鈴木  
隆文, 長谷川 功. サル下側頭葉皮質の動  
きの処理について. 日本視覚学会 2012年  
夏季大会. 山形, 2012.8.7

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 脳皮質電位による認知反応、てんかん原性ネットワークの解明

研究分担者：鎌田恭輔 旭川医科大学・教授

### 研究要旨

異なる視覚刺激を提示による認知脳機能反応を、広範に脳表を覆った頭蓋内電極より Electrocorticogram (ECoG) を計測した。ECoG の時間-周波数解析により、側頭葉底部における視覚課題別の反応パターンを画像化した。さらに 30 人の患者脳を標準化してテンプレート脳上にすべての ECoG 電極を重畳した。これにより各刺激、高次脳機能別の代表的は ECoG ダイナミクスを作成できた。また、物品名称・記憶課題関連 ECoG の時間-周波数解析では、記憶課題時に内側側頭葉に刺激提示後 500-600msec に 80-120Hz の  $\gamma$  帯域成分が有意に上昇していた。この  $\gamma$  帯域成分の上昇のある内側側頭葉に手術を行った 4 例で記銘力障害が出現した。記憶課題により誘発された内側側頭葉の  $\gamma$  帯域成分は記憶機能と密接に関連しているものと考えられた。さらに 15 秒間の物語読みなどの課題を行いなが計測した結果を高速処理するリアルタイムマッピングシステムを構築した。

### A. 研究目的

視覚課題毎に誘発された ECoG ダイナミクスを画像化することは H23 年度に行った。本研究では、個々の患者で表していた ECoG 変化を、標準脳変換することで、複数の患者データを一つのテンプレート脳上に表示し、脳機能テンプレートを作成した。また、非侵襲的脳機能画像と ECoG の解析結果を患者毎の脳表に三次元投射することで画像結果の検証と、脳内電流の伝搬を画像化することを試みる。さらに言語、記憶関連課題により誘発される認知 ECoG 計測を行う。ECoG 高周波数帯域の分析 ( $\gamma$  帯域の増加; HGA、 $\beta$  帯域の減少) などを異常・正常脳活動全体とそのネットワーク解析を行う。また、 $\gamma$  帯域成分に着目することで、データ処理を高速化して、ECoG を用いたリアルタイム脳機能マッピングシステムを構築する。本結果を脳皮質電気刺激(ECS)により検証して、必要な周波数、潜時などに関して検討する。

### B. 研究方法

術前に高密度電極脳波により側頭葉言語機能とてんかん焦点局在、機能 MRI で前頭葉言語機能局在した。H24 年度からは標準化した ECoG と fMRI の結果の比較を行い、脳の電気生理学的変化と fMRI による脳血流変化の関係について検討した。また、“物語を聴く”-“Robik cube を解く”-“物語を読む” -“数を数える”課題を 15 秒間つづ繰り返しをリアル

タイム脳機能マッピングを行った。さらに提示図形の有無の判断する記銘課題も行った。ECoG 生データから時間-周波数解析を行い機能局在に関与する関心周波数の同期、脱同期と非侵襲的機能画像、脳皮質電気刺激による言語機能局在結果を比較検討する。また異常活動の広がりとしててんかん発作形式をスパイクのダイナミクスと、臨床症状を同時に表示するソフトウェアを開発した。これらの組み合わせによりてんかん焦点、重要脳領域との関連解析、脳機能ネットワークの解明を行う。

### (倫理面への配慮)

本研究に参加する患者に対しては、MRI 装置内で 30 分ほどの安静臥床を保つ必要があること、検査中に複数の課題の遂行が必要であることを事前に説明する。また、治療戦略上、頭蓋内電極留置による脳機能マッピングが必要となる際にも、患者、家族にその必要性を十分に説明し、当施設の倫理委員会承認された検査同意書に署名をしてもらう。これらのデータはすべて患者の個人情報であるため、施設内サーバーにパスワード管理、患者データは暗号化して厳重に保管する。施設内サーバーは MRI 装置からはサーバーへの一方向性の LAN で接続し、サーバーは 2 枚のネットワークカードにより他の画像解析装置と MRI との接続を防止している。データを管理している画像解析室は脳神経外科医局内（オートロック）の専用室で無人とのと

きは鍵をかけた状態とし、二重のセキュリティ体制としている。

### C. 研究結果

40例の難治性てんかん症例に120-250チャンネルの電極を埋めこみ ECoG 計測を行った。ECoG 計測は NeuroMaster (256ch: 日本光電) と gAMP (64ch., g-Tec) を購入して 1000Hz のサンプリング周波数以上のデータ取得を可能とした。さらに1コンピュータで刺激提示、データ保存、リアルタイムデータ処理が可能なシステムを構築した。(1) SPM8 を用いて個人 MRI 脳を標準化し、その変換関数を用いて個人頭部 CT (電極) に同様の座標変換を行った (Normalization)。この Normalization 法で ECoG と文字読み fMRI を標準脳上に重畳して、fMRI 活動と HGA ダイナミクスとの関係を調べた。(2) 記憶課題を含めた高次脳機能関連 HGA ダイナミクスを可視化した。HGA-normalization と同様の課題による fMRI の比較検討では、前頭葉と側頭葉言語野の HGA-fMRI ダイナミクスを比較した。特に fMRI 活動を強く認めた前頭葉は HGA が、側頭葉に比して刺激提示後 1500msec まで長く出現していた。(3) 記銘課題に関連した HGA は左右に分離して検出された症例は 10 例あった。HGA のある側の海馬を切除した 4 例中 3 例で記銘力障害が出現した。一方、HGA のない側の手術した 6 例ではすべて記銘力障害は現れなかった。記銘課題により誘発された側頭葉内側部 HGA は記憶機能予後を強く予測する指標となる可能性があった。安静時と課題時の HGA の有意な変化を Real time に表示できる Real-time brain mapping ソフトウェアを作成した。その結果と脳皮質電気刺激マッピング結果の比較検討をした。Real-time brain mapping では Story listening と Story reading 課題で、中側頭回側頭葉後部に HGA が強く表れていた。Story reading では後頭葉、側頭葉底部の活動を認めた。それらの領域を電気刺激したところ失語、失読、幻視を誘発し、Real-time brain mapping により正確に脳機能マッピングが行える可能性を示唆できた。

### D. 考察

HGA の解析は脳機能解明に極めて有用であった。今後の検討課題として 1, Normalization-ECoG による高次脳機能テンプレートを作成できた。従来は fMRI でのみ normalization が行われていたが、ECoG によ

る報告が極めて新しい。2, fMRI の画像上の特徴を ECoG 解析により電気生理学的所見により説明することができた。3, 記憶関連海馬 HGA と聴覚 P300 との違い、周波数性状などを詳細に検討できた。4, リアルタイム脳機能マッピングを行い、その精度検証と R リアルタイム脳機能クラス分け (decoding) への応用に結びつく可能性がある。

### E. 結論

ECoG 解析により高次脳機能標準化テンプレートが作成できた。fMRI では前頭葉が強く活動が、これは前頭葉で HGA が 1.5sec 程度まで比較的長く活動していることを反映しているものと考えられた。海馬由来の記憶関連活動は P300 とは異なり、記憶課題を遂行したときにのみ HGA として現れた。リアルタイム脳機能マッピングソフトウェアは今後臨床で普及するものと期待できる。

### [参考文献]

1. Sinai A, Bowers CW, Crainiceanu CM, Boatman D, Gordon B, Lesser RP, et al. Electrographic high gamma activity versus electrical cortical stimulation mapping of naming. *Brain*. 2005 Jul;128(Pt 7):1556-70.
2. Halgren E, Squires NK, Wilson CL, Rohrbaugh JW, Babb TL, Crandall PH. Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science*. 1980 Nov 14;210(4471):803-5.
3. Klaver P, Fell J, Dietl T, Schur S, Schaller C, Elger CE, et al. Word imageability affects the hippocampus in recognition memory. *Hippocampus*. 2005;15(6):704-12.
4. Puri AM, Wojciulik E, Ranganath C. Category expectation modulates baseline and stimulus-evoked activity in human inferotemporal cortex. *Brain Res*. 2009 Dec 8;1301:89-99.
5. Zijlmans M, Huiskamp GM, Cremer OL, Ferrier CH, van Huffelen AC, Leijten FS. Epileptic high-frequency oscillations in intraoperative electrocorticography: the effect of propofol. *Epilepsia*. 2012 Oct;53(10):1799-809.



## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- ① Kunii N, \*Kamada K (2 番目), et. al.  
Characteristic profiles of high gamma activity and blood oxygenation level dependent responses in various language areas **NeuroImage** 65 242-249 2013 査読有
- ② Kunii N, \*Kamada K (2 番目), et. al.  
Dynamics of language-related high-gamma activity assessed on a spatially-normalized brain **Clin Neurophysiol** 124(1) 91-100 2013 査読有
- ③ Koga T, Kamada K (4 番目), et. al.  
Integration of Corticospinal Tractography Reduces Motor Complications After Radiosurgery **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 83(1) 129-133 2012 査読有
- ④ Koga T, Kamada K (3 番目), et. al. Outcomes of Diffusion Tensor Tractography-Integrated Stereotactic Radiosurgery **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 82(2) 799-802 2012 査読有
- ⑤ Kayama T, Kamada K (11 番目), et. al. The guidelines for Awake Craniotomy **Neurologia medico-chirurgica** 52(3) 119-141 2012 査読有
- ⑥ Wada H, Kamada K (5 番目), et. al. Ruptured aneurysm with delayed distal coil migration requiring surgical treatment **Neurologia medico-chirurgica** 52(6) 439-442 2012 査読有
- ⑦ Ozaki I, Kamada K (3 番目), et. al. Publication criteria for evoked magnetic fields of the human brain: A proposal **Clin Neurophysiol** 123 2116-2121 2012 査読有
- ⑧ 鎌田恭輔, 佐藤正夫 脳皮質電位による認知機能野の局在解析 てんかんをめぐって 31 51-60 2012 査読有

⑨和田 始, 鎌田恭輔 (9 番目)他7名 脳神経外科診療の実績作りに脳血管内治療医は貢献しているか? **脳卒中の外科** 40(5) 317-321 2012 査読有

⑩鎌田恭輔, 他4名 脳皮質電位による言語・記憶機能野の局在解析 てんかん治療研究振興財団研究年報 23 47-56 2012 査読有

⑪安栄良悟, 鎌田恭輔 (8 番目) 他6名 脳機能画像に基づいた脳神経外科手術 V. 手術支援としてのニューロイメージング

**The Mt. Fuji Workshop on CVD イメージテクノロジーの進歩と脳卒中治療** 30 95-99 2012 査読有

⑫白石秀明, 鎌田恭輔 (5 番目)他9名 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第2報):小児疾患 **臨床神経生理学** 40(4) 203-208 2012 査読有

⑬露口尚弘, 鎌田恭輔 (2 番目)他11名 脳磁図の臨床応用に関する文献レビュー(第2報):虚血性脳血管障害 **臨床神経生理学** 40(4) 195-202 2012 査読有

⑭鎌田恭輔, 他5名 脳皮質電位と機能的MRIによる言語・記憶機能ダイナミクス **Brain and Nerve** 64(9) 1001-1012 2012 査読有

⑮鎌田恭輔, 他4名 皮質電位による視覚認知ネットワークの解明 **脳神経ジャーナル** 22(3) 178-184 2013 査読有

### 2. 学会発表

①鎌田恭輔 (招待講演) Spatial and Temporal Dynamics of Language-Related and Face Recognition Brain Functions by Electrocorticogram and MEG **The 8th Asia Pacific Symposium on Neural Regeneration** 2012/04/14 Taipei, Taiwan

②鎌田恭輔 (プレナリーセッション) 皮質脳波による視覚認知ネットワークの解明 **第32回日本脳神経外科コンgres** 2012/05/12

横浜

③鎌田恭輔 (ワークショップ) BMI and ECoG  
BCI Workshop CME2012 2012/07/01 神戸

④鎌田恭輔 (シンポジウム) 知識・技術・経験  
の共有による機能モニタリング脳神経外科  
手術 第15回日本病院脳神経外科  
2012/07/14 函館

⑤鎌田恭輔 (招待講演) 機能解剖と神経画像の  
応用による ADVANCED NEUROSURGERY 弘前脳  
疾患臨床セミナー 2012/06/29 弘前

⑥鎌田恭輔 (招待講演) 脳神経外科手術 前頭  
葉機能マッピングと解剖 第4回お茶の水  
Neuroimaging Conference 2012/09/01  
東京

⑦鎌田恭輔 (シンポジウム) 脳皮質電位によ  
る言語・記憶機能野の局在解析 第27回生  
体・生理工学シンポジウム 2012/09/20 札  
幌

⑧鎌田恭輔 (招待講演) 脳腫瘍摘出法と後療法  
第5回日本癌治療アップデート教育コース  
2012/09/16 札幌

⑨鎌田恭輔 (招待講演) State-of-the-art  
Neuroimaging and Intraoperative  
monitoring for maximal tumor resection  
第2回北海道探索病理学研究シンポジウム  
2012/10/06 札幌

⑩鎌田恭輔 (シンポジウム) 脳皮質電位による  
脳機能解読の臨床応用への可能性 第71回  
日本脳神経外科学会総会 2012/10/18 大阪

⑪鎌田恭輔 (招待講演) Imaging and Decoding  
of Semantic Responses related to Visual  
Stimuli by Electroencephalogram  
BMI Osaka 2012 2012/10/20 大阪

⑫鎌田恭輔 (シンポジウム) ECoGによる顔-文  
字-図形認知ダイナミクス 第42回日本臨床  
神経生理学会学術大会 2012/11/10 東京

⑬鎌田恭輔 (招待講演) 北海道におけるてん  
かん治療の現状 てんかんセミナー in

Nayoro 2012/11/29 名寄

⑭鎌田恭輔 (招待講演) 脳皮質電位と白質画  
像融合による顔・表情認知システムの解明  
新学術領域研究「学際的研究による顔認知メ  
カニズムの解明」班会議 2013/01/13 沖縄  
県宜野湾市

⑮鎌田恭輔 (招待講演) 脳機能の画像化によ  
る脳神経外科手術の未来 第17回ニューロ  
イメージングカンファレンス 2013/01/26  
名古屋

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

### 1. 特許取得

研究期間累積件数：1件

1. 発明者： 鎌田 恭輔  
発明の名称： 電極付きフェンスポ  
スト  
出願人： 旭川医科大学  
出願日： 2012/5/9  
出願番号： 2012-107219

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 脳局所冷却装置の開発と臨床応用

研究分担者：藤井正美 山口大学・准教授

### 研究要旨

21世紀に入り大脳の局所冷却は強力なてんかん性放電抑制効果を有すると報告され、注目を集めるようになった。そこで我々は脳皮質局所冷却による低侵襲てんかん治療機器開発を目指し、基礎および臨床研究を継続した。中型動物（ネコ、サル）に冷却装置を埋込み慢性実験を実施した。覚醒下にペニシリンGを皮質内に注入し、てんかん発作を誘発、その後に皮質を5-15℃に冷却するとてんかん制放電の抑制と発作の消失が確認された。また5℃の冷却では正常運動機能も抑制されることが確認された。臨床研究では、てんかん手術時にてんかん焦点皮質を切除する前に、同部を15℃に冷却、脳波変化および脳内代謝物質および神経伝達物質の変化を検討した。その結果冷却によりてんかん制放電の抑制に伴い、乳酸、グリセロールの低下およびグルタミン酸の低下を認めた。これらの結果から、脳局所冷却にてんかん放電抑制効果および脳保護効果があることが示された。

### A. 研究目的

我々はこれまでラットを用いた実験により、局所脳冷却によりてんかん性放電が抑制されることを世界に先駆けて報告してきた。今回は今までの研究をさらに発展させ、中大型動物において同様の効果が認められるのかおよびヒトにおいても有効性が示されるのかという観点から研究を行った。

### B. 研究方法

#### 1) 中・大型動物を用いたてんかん発作に対する局所脳冷却の効果

ネコを全身麻酔下に開頭術を行い、脳表に冷却水還流型の局所脳冷却装置を設置した。同時に温度計、脳波電極の埋め込みも行った。慢性期にカニューラからペニシリンGを脳表に注入し、てんかん発作を誘発した後、脳冷却を行い、発作の抑制効果を検討した。

雌ニホンザルに対し、左半球の運動野・体性感覚野を覆う水還流型の冷却装置を硬膜上に留置した。施術から回復期間を置いた後、無麻酔覚醒状態のサルに対し、1) 冷却水を還流させることで、脳表を目的の温度まで冷却可能か調べ、2) ペニシリンG投与により冷却パッド直下の運動野領域にてんかん焦点を作製し、てんかん性放電とけいれん発作に対して局所脳冷却を実施し、抑制効果を調べた。

#### 2) ヒトにおける脳局所冷却がてんかん焦

### 点に及ぼす効果についての検討

てんかん症例9例（側頭葉てんかん3例、側頭葉外てんかん6例）の手術時に、切除する予定のてんかん焦点皮質または海馬に脳波電極、microdialysis probeを設置後、ペルチエ素子からなる冷却プローブを設置し、脳表を30分間15℃に冷却した。冷却前、中、後の脳波変化および脳内代謝物質の変化について検討した。

#### （倫理面への配慮）

動物実験はすべて山口大学医学部動物実験施設のガイドラインに沿って実施された。また実験は疼痛などの侵襲が最低限になるよう麻酔等に配慮し実施された。

臨床研究に関しては大学内倫理委員会の承認を得た後、臨床研究に関する倫理指針を遵守し、患者の同意を得て行われた。

### C. 研究結果

#### 1) 中・大型動物を用いたてんかん発作に対する局所脳冷却の効果

1-1) 覚醒下にネコの運動野を15℃に冷却すると、てんかん制放電が明らかに抑制された。しかし運動機能の著明な悪化は認められなかった（図1）。

## Changes in EEG during focal brain cooling (cat)

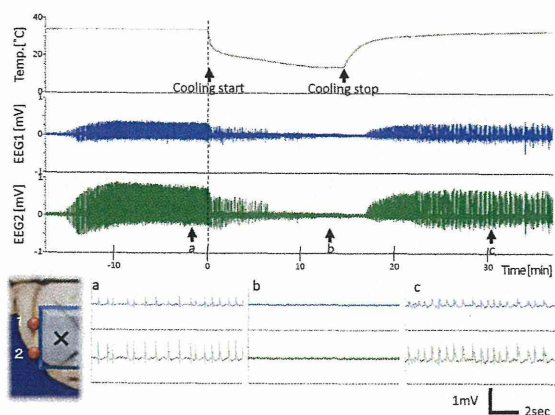


図 1. ネコの脳表冷却時の脳波変化

1-2) 覚醒下に雌ニホンザルの脳表を 15°C に冷却すると、ネコと同様に明らかでてんかん抑制効果が認められた (図 2)。

### Suppression of Penicillin G-induced epileptic discharges during focal brain cooling in a non-human primate

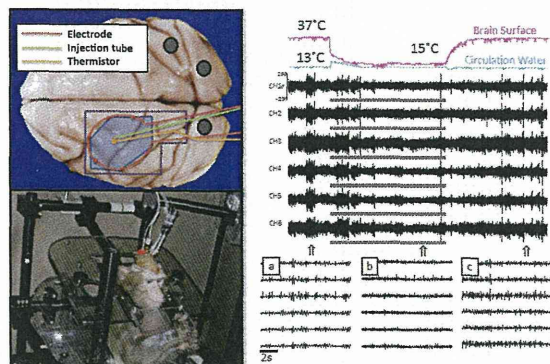


図 2. サルの脳表冷却時の脳波変化

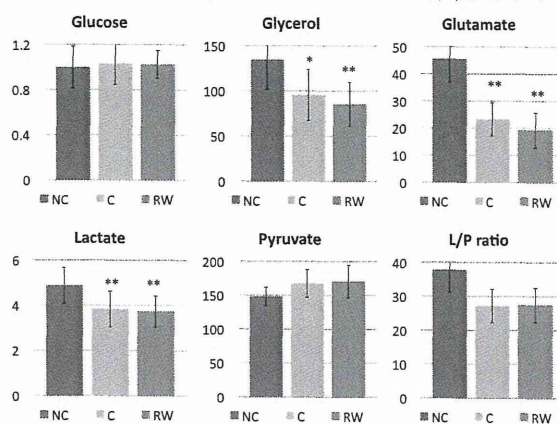
### 2) ヒトにおける脳局所冷却がてんかん焦点に及ぼす効果についての検討

ヒトの脳表冷却によりてんかん性放電の抑制効果および脳血流低下が認められた。Microdialysis 法では冷却時に glycerol、lactate の有意な減少が認められたが、lactate/pyruvate 比に明らかな変化をきたさなかった。また glutamate の有意な低下も認められた (図 3)。

## D. 考察

我々はこれまでのラットを用いた研究において脳局所冷却のてんかん性放電抑制効果を実証してきた。今回の研究において中型動物のネコおよび non-human primate においても脳局所冷却のてんかん性放電抑制効果が示された。また 15°C の冷却では正常な脳機能 (運動機能) に悪影響がおこらないことも示された。さらにヒトにおいても明らかでてんかん

性放電抑制効果が確認された。Microdialysis の結果では P/L ratio に変化がなかったことおよび glutamate の低下が認められたことより、脳内代謝においても脳冷却は脳保護作用を有していることが示唆された。このように脳局所冷却は脳に悪影響を及ぼさずことなくてんかん発作抑制効果があることが確認された。



NC; non-cooling, C; cooling, RW; rewarming

図 3. 脳局所冷却による脳内代謝物質変化

## E. 結論

脳局所冷却法は脳保護的に作用し、てんかん放電抑制効果をもつことが大型動物およびヒトにおいて示された。脳局所冷却はてんかんの新たな治療法としての潜在的な可能性を秘めており、体内埋込み型脳局所冷却装置の開発はてんかん患者の福音につながることを期待される。

### [参考文献]

1. Yang X-F, Rothman SM: Focal cooling rapidly terminates experimental neocortical seizures. *Ann Neurol.* 49:721-726, 2001.
2. Yang X-F, Kennedy BR, Lomber SG, Schmidt RE, Rothman SM: Cooling produces minimal neuropathology in neocortex and hippocampus. *Neurobiol Dis.* 23:637-643, 2006.
3. Imoto H, Fujii M, Uchiyama J, Nakano K, Kunitsugu I, Nomura S, Fujisawa H, Saito S, Suzuki M: Use of a peltier chip with a newly devised local brain-cooling system for neocortical seizure in the rat. *J Neurosurg* 104:150-156, 2006.
4. Tanaka N, Fujii M, Imoto H, Uchiyama J, Nakano K, Nomura S, Fujisawa H, Kunitsugu I, Saito T, Suzuki M: Effective suppression of hippocampal