

201224110B

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23年度～平成24年度 総合研究報告書

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23年度～平成24年度 総合研究報告書

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-----13

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-----19

3. 脳局所冷却装置の開発と臨床応用

藤井 正美-----25

4. てんかん発作の機序解明と治療法探索のための

新皮質の機能ネットワークの解析

高橋 宏知-----31

III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----35

IV. 研究成果の刊行物・別刷-----46

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した。

頭蓋内脳波活動について、視認に基づく現行の解析法から脱却し、高周波律動の解析法や表示法の確立と検証、さらにリアルタイムモニタリングシステムを開発した。また、本邦では初めての大脳皮質脳波・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。さらに、頭蓋内脳波活動にネットワーク理論や雪崩現象を応用した研究では、明確な発作予知特徴量の検出は困難であったが、発作起始には脳内ネットワーク状態や雪崩現象が関与している可能性が示唆された。これらの研究は、頭蓋内電極によるてんかん焦点局在診断や発作予知・発作検知における新しい診断システムの実用化のための基礎となるものである。

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電気生理学的な背景機構を解析し、迷走神経の上行性神経伝導を介して大脳皮質活動の異常同期性を抑制することを明らかにした。特に、恒常性維持的な大脳皮質同期性への影響は、今後の難治性てんかん治療のヒントとなるものである。局所脳冷却については、局所脳冷却システムについての動物実験を経て、ヒトにおける局所脳冷却の効果を基礎的に検証できた。

以上の開発と知見は、頭蓋内植込型の発作検知・予知-電気刺激・局所脳冷却による統合的発作抑制システムの基本要素となるものである。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。

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

本研究の目的は、根本的な治療法の存在しない難治性てんかんに対して、最先端の工学的手法を応用した脳活動解析を行い、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である。

てんかんの60-70%は抗てんかん薬で抑制可能で(1)、残りの薬剤抵抗性てんかんの10-30%は、限局性のてんかん焦点を有し、外科的なたんかん焦点切除手術が有効である(2)。それ以外のてんかんは根治的治療法が存在しない「真の難治性てんかん」であり、患者数は約20万人、年間発症は約1万人と見積られる。その治療成績向上は喫緊の課題である。

本研究の特徴は、基礎的・臨床的両アプローチからてんかんの病態解明・診断治療開発に携わってきた研究代表者の川合が中心となり、以下の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にある。すなわち、1) 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(分担: 長谷川功、鎌田恭輔)、2) 脳活動の解析や発作検知・発作予知に最新の数理工学的手法を導入(分担: 高橋宏知)、3) 非切除的治療として電気刺激に加えて脳局所冷却を応用(分担: 藤井正美)の4分担研究者である。

難治性てんかんに対する脳神経電気刺激療法は、本邦にも漸く導入された迷走神経刺激療法に加え、両側視床前核刺激や反応性脳刺激療法などの臨床治験が欧米で進行しているが(3)、わが国のこの領域の研究開発は大きく遅れていると言わざるを得ない。本研究は本邦独自の治療機器開発を目指すものである。

B. 研究方法

I. 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

(1) 難治性てんかん患者の頭蓋内脳活動記録

と解析

外科的なたんかん焦点切除術の成績不良因子は、MRIなど画像検査に異常が認められないことであり、このような患者にこれまで行われてきたような頭蓋内皮質脳波に基づいた焦点切除術を施行しても発作消失率は50%に及ばない。すなわち、てんかん発作起始部位や非発作時のてんかん異常波分布の視認に基づく現行の焦点局在診断では不十分であり、新たな解析法として時間周波数解析による高周波振動の出現部位、ネットワークとしての位相相関解析を行った。

難治性てんかん患者に対する頭蓋内電極の植込手術は東京大学医学部附属病院脳神経外科において川合がほぼ月1例の割合で行っており、2-3週間のモニタリング期間中に長時間ビデオ頭蓋内脳波記録を経ててんかん焦点局在診断を行い、焦点切除などの治療手術を行う。一方、モニタリング期間中に同時に行う頭蓋内脳波の神経科学的解析については「頭蓋内電極を用いた電気刺激、脳電位記録による機能的神経回路の研究(承認番号1797)」として施設内倫理委員会の承認を得ており、患者に負担とならない範囲で文字読みや画像判別などの課題時の脳活動を記録する。

てんかん原性と機能性の両視点から電極でカバーされた複数の脳内部位の周波数相関、位相相関を解析し、任意の複数部位における生理的および病的なネットワーク相関を記述した上で、非切除的手法である軟膜下皮質多切術や海馬多切術によって生理的相関を維持しつつ病的相関を抑制しうるかどうかを検証した。

この研究では、川合・鎌田の指導の下、東京大学大学院生の國井尚人、宇野健志、Felipe Serratos が研究協力者として研究に従事した。

(2)頭蓋内脳波における高周波律動のリアルタイムモニタリングシステムの開発と検証

近年、頭蓋内脳波のうち高周波律動が、てんかん原性や生理的脳機能に密接に関連していることが明らかにされつつある(3)。しかし、このような新しい脳波解析方法は記録後にオフラインで解析し結果を得るものであった。診断・治療システムの実用化のためには高周波律動をリアルタイムでモニターするシステムの開発が必要であり、その開発を進めた。その結果は、fMRI や視認脳波など他のモダリティを比較検証した。この研究では、鎌田・川合の指導の下、東京大学大学院生の國井尚人が研究協力者として研究に従事した。

(3)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用電極の開発

大脳皮質脳波はきわめて多数のニューロンのシナプス電位の総和を反映するもので、てんかん原性や病的ネットワーク相関の解明には不十分である。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、さらに生理的機能マッピングの精度を向上できる可能性があり(4,5)、そのような電極や留置・記録方法の開発を進めた。また、臨床例で使用する電極の開発と平行して、より新しい電極やその留置方法の開発を進め、マカクザルで使用実験を行い、記録効率の検証を行った。

この研究では、川合・長谷川の指導の下、新潟大学の宮川尚久、東京大学大学院生の松尾健が研究協力者として従事した。

(4)頭蓋内脳活動のさまざまな解析法による発作予知・発作検知法の開発

(1)で得られた脳活動データを、主成分分析、グラフ理論、雪崩現象などを用いて(6)、非発作期・発作直前期・発作期を弁別し、発作予

知・発作検知が可能かどうかを検証した。この研究は、主に高橋が行った。

II. 非切除的発作抑制システムの開発

(1)電気刺激によるアプローチ

電気刺激では、迷走神経刺激療法をモデルとして(7)、その作用機序を解明して、より効率的な新たな発作抑制システムに応用しようと考えた。上行性神経伝達が発作抑制の背景にあると推察されていたがその根拠は欠如していたため、まず迷走神経の上行性伝達を証明するべく誘発電位の測定システムを確立し、この仮説を検証した。この研究は、川合の指導の下、東京大学大学院生の宇佐美憲一が研究協力者として従事した。

また、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。この研究は、高橋の指導の下、東京大学大学院生の宇佐美憲一が研究協力者として従事した。

(2)脳局所冷却によるアプローチ

まず、ペルチエ素子または冷却水灌流システムを用いた局所脳冷却の効果をラット、ネコ、ニホンザルを用いた動物実験で確認した。評価指標としては、脳波の周波数特性への影響、てんかん発作抑制のための指摘温度、正常脳機能の温存性などである。さらに、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。この研究は藤井が行った。

(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

I. 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

(1) 難治性てんかん患者の頭蓋内脳活動記録と解析

MRI 無病変の難治性局在関連てんかん患者の頭蓋内脳波データを収集、解析した。まず、てんかん性活動の解析に先立ち、言語課題負荷時の活動解析を行った。大脳皮質脳波について高周波律動が統計学的に有意な領域、潜時を解析し、この領域と文字読み fMRI を標準脳上に重畳して、fMRI 活動と高周波律動ダイナミクスとの関係を調べた。また、言語課題、記憶課題を含めた高次脳機能関連高周波律動ダイナミクスを可視化した。fMRI との整合性、課題による活動部位伝搬形式、切除手術後の症状との関連などにおいて、この方法の妥当性を証明できた (Kunii et al. NeuroImage 2013, Kunii et al. Clin Neurophysiol 2013, Kunii et al. submitted to Neurology)。

(2) 頭蓋内脳波における高周波律動のリアルタイムモニタリングシステムの開発と検証
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。

(3) 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用電極の開発

まず、脳表電極や脳溝電極を微小なものにすることにより、単一ニューロン記録とほぼ同等の情報量が得られることをまず動物実験で明らかにした (Matsuo et al. Front Syst Neurosci 2011)。

次いで臨床で使用する ECoG/single unit 同時記録電極の開発を行った。15 例に使用し電極の改良、留置方法や記録方法の技術的改良を進めた。特に、定位装置を用いずともナビゲーションシステムを用いれば開頭による硬膜下電極同時留置手術で、てんかん術前の慢性記録に単一ニューロン記録が行えることを明らかにした。症例を経て、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 (Matsuo et al. Neurosurgery 2013 Epub ahead of print)。

(4) 頭蓋内脳活動のさまざまな解析法による発作予知・発作検知法の開発

頭蓋内脳波から得られた多チャンネル数値データを使用し、まずグラフ理論を用いた発作予知研究を行った。皮質脳波から推測した脳全体の機能ネットワークは、数秒単位の局所的な変化に加えて、数時間単位のグロー

バルな変化まで、様々なタイムスケールで変化することが明らかとなった。したがって、グローバルな脳の状態ごとに発作の起こりやすさを定量化することや、状態ごとに発作の予兆を同定することが発作予知に重要であると示唆された(Takahashi et al. *Neurol Sci* 2012)。

雪崩現象としての解析では、雪崩現象の時間発展を表す分岐パラメータ σ が、てんかん発作が近づくにつれ有意に増大しており、発作予測指標として可能性が示唆された。

II. 非切除的発作抑制システムの開発

(1) 電気刺激によるアプローチ

非切除的電気刺激治療として一つの有力なモデルである迷走神経刺激療法について電気生理学的特性の解析を行った。まず、臨床的にはその作用機構がいまだ不明であることより、誘発電位の記録を行ったところ、世界で初めて迷走神経の上行性誘発電位を記録することができた。算出された神経伝導速度から、有髄の A 線維を介した神経伝達であることを明らかにした(Usami et al. *Brain Stimul* 2013 Epub ahead of print)。

また、迷走神経刺激療法中の頭蓋内脳波を 1 例で解析した結果、刺激オン・オフによる棘波発射頻度や γ 帯域まで周波数など旧来の視認的指標には変化がないものの、高周波数帯域に変化がある可能性が示唆された。

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。

(2) 脳局所冷却によるアプローチ

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(Fujii et al. *Epilepsia* 2012, Kida et al. *Clin Neurophysiol* 2012)。

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、難治性てんかんの診療成績向上の妨げのうち診断面についてその改善の端緒を開いた。高周波律動の解析法や表示法の確立、特にリアルタイムモニタリングシステムの確立は、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と言える。

本邦では初めての大脳皮質脳波・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。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。

頭蓋内脳波活動にネットワーク理論や雪崩現象を応用した研究では、明確な発作予知特徴量の検出は困難であったが、発作起始には脳内ネットワーク状態や雪崩現象が関与している可能性が示唆された。この研究は、発作予知・発作検知モジュールの開発の第一歩となったと言える。

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電気生理学的な背景機構の一端を明らかにすることができた。これまで機序不明であった本治療について、迷走神経の上行性神経伝導による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証明した意義は大きい。特に、恒常性維持的な大脳皮質同期性への影響は、きわめて魅力的な側面であり、今後の難治性てんかん治療のヒントとなるものである。

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。頭蓋内脳活動のさまざまな解析法による発作予知・発作検知法の検証を行った。非切除的治療法として、迷走神経刺激療法の電気生理学的特性を明らかにし、大脳皮質の異常同期性を抑制することを明らかにした。また、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) Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. **N Engl J Med** 342: 314-9. 2000.
- (2) Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. **N Engl J Med** 345: 311-8. 2001.
- (3) Engel J Jr, Bragin A, Staba R, Mody I. High-frequency oscillations: what is normal and what is not? **Epilepsia** 50: 598-604, 2009
- (4) Truccolo W, Donoghue JA, Hochberg LR, et al. Single-neuron dynamics in human focal epilepsy. **Nat Neurosci** 14: 635-641, 2011
- (5) Truccolo W, Hochberg LR, Donoghue JP. Collective dynamics in human and monkey sensorimotor cortex: predicting single neuron spikes. **Nat Neurosci** 13: 105-111, 2010
- (6) Plenz D and Thiagarajan TC. The organizing principles of neuronal avalanches: cell assemblies in the cortex? **Trends Neurosci** 30: 101-110, 2007
- (7) Theodore WH, Fisher RS. Brain stimulation for epilepsy. **Lancet Neurol** 3: 111-8. 2004.

F. 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 FDG-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に着眼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ー脳刺激療法ー. 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.
 23. Koizumi S, Kawai K, Asano S, Ueki K, Suzuki I, Saito N. Familial lateral temporal lobe epilepsy confirmed with intracranial electroencephalography and successfully treated by surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 51: 604-10. 2011.
 24. Kunii N, Kamada K, Ota T, Kawai K, Saito N. A detailed analysis of functional magnetic resonance imaging in the frontal language area: a comparative study with extraoperative electrocortical stimulation. *Neurosurgery* 69: 590-6; discussion 596-7. 2011.
 25. Matsuo T, Kawasaki K, Osada T, Sawahata H, Suzuki T, Shibata M, Miyakawa N, Nakahara K, Iijima A, Sato N, Kawai K, Saito N, Hasegawa I. Intracal electrocorticography in macaque monkeys with minimally invasive neurosurgical protocols. *Front Syst Neurosci* 5: 34. 2011.
 26. Ota T, Kamada K, Kawai K, Yumoto M, Aoki S, Saito N. Refined analysis of complex language representations by non-invasive neuroimaging techniques. *Br J Neurosurg* 25: 197-202. 2011.
 27. 宇佐美憲一, 川合謙介. 脳外科領域で用いられる機器最前線 迷走神経刺激装置 植込み型迷走神経刺激装置. *脳神経外科速報* 21: 904-909. 2011.
 28. 宇佐美憲一, 川合謙介. 【最新の治療デバイス】 刺激・微量注入デバイス 迷走神経刺激療法(Vagus nerve stimulation). *Clinical Neuroscience* 29: 422-425. 2011.
 29. 川合謙介. 【医療現場におけるてんかん診療の現状と展望】 てんかん外科の種類と適応 どのような患者をいつどこに紹介するか. *医薬ジャーナル* 47: 1465-1469. 2011.
 30. 川合謙介. 【てんかんの新しい治療】 てんかんに対する迷走神経刺激療法. *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩* 63: 331-346. 2011.
 31. 川合謙介. 【てんかん治療 New Standards】 その他のポイント 迷走神経刺激療法. *Clinical Neuroscience* 29: 76-77. 2011.
 32. 川合謙介. 大脳底部 limbic/paralimbic tumor 切除における穿通動脈損傷のリスクとその回避. *Video Journal of Japan Neurosurgery* 18. 2011.
 33. 川合謙介, 宇佐美憲一. 【小児医療における診断・治療の進歩】 てんかんに対する迷走神経刺激療法. *小児科* 52: 1689-1695. 2011.
 34. 川合謙介, 宇佐美憲一, 斎藤延人. てんかんの迷走神経刺激療法. *臨床神経学* 51: 990-992. 2011.
 35. Soma T, Momose T, Takahashi M, Koyama K, Kawai K, Murase K,

- Ohtomo K. Usefulness of extent analysis for statistical parametric mapping with asymmetry index using interictal FGD-PET in mesial temporal lobe epilepsy. *Ann Nucl Med*. in press
36. 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*. in press
37. 川合謙介. 脳室病変とてんかん. *Clinical Neuroscience* 30: 447-449. 2012
- ## 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. Busan 2012.11.10.
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 カンファレンス 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. Kawai K, Usami K, Kubota M, Saito N. Long-term outcome of multiple hippocampal transection for temporal lobe epilepsy. 9th Asian & Oceanian Epilepsy Congress 【ポスター】 Manila. 2012.3.23
 17. 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.
 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. Tokyo 2012.2.18.
 19. 川合謙介. てんかん外科の現在過去未来. 第 33 回新潟てんかん懇話会【特別講演】新潟. 2011.11.19
 20. Matsuo T, Miyakawa N, Kunii N, Usami K, Hasegawa I, Kawai K, Saito N. Placement of microwire electrodes using Stealth Navigation System. Single-unit recording in humans 【ポスター】 New York. 2011.11.10
 21. 川合謙介, 松尾健, 宇佐美憲一, 國井尚人, 宮川尚久, 長谷川功, 斉藤延人. より確実な焦点診断のための皮質脳波・単一ニューロン同時記録用電極の開発. 第 70 回日本脳神経外科学会総会【特別シンポジウム 07. てんかん原性の確実な診断と適切な治療】横浜. 2011.10.13
 22. 川合謙介, 松尾健, 宇佐美憲一, 國井尚人, 宮川尚久, 長谷川功, 斉藤延人. てんかん術前モニタリングにおける単一ニューロン記録電極の開発と皮質脳波同時測定を試み. 第 45 回日本てんかん学会【一般口演】新潟. 2011.10.7
 23. 川合謙介. VNS の必要性: 脳神経外科の立場から. 第 45 回日本てんかん学会【ランチョンセミナー5. 迷走神経刺激療法の実践】新潟. 2011.10.7
 24. 川合謙介. 難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法. 第 36 回東京てんかんフォーラム【特別講演】東京. 2011.10.4
 25. 川合謙介. 難治性てんかんに対する迷走神経刺激療法. 第 7 回 Hyogo Neuroscience Seminar【特別講演】神戸. 2011.9.24
 26. 川合謙介. てんかんの最新外科治療. 第 61 回広島てんかん懇話会【特別講演】広島. 2011.9.17
 27. 川合謙介. てんかんの治療—特に外科的治療について—. 第 41 回小児神経学セミナー【講演】大阪. 2011.9.18
 28. 川合謙介. てんかんに対する迷走神経刺激療法. 第 6 回日本てんかん学会九州地方会【特別講演】鹿児島. 2011.6.11
 29. 川合謙介, 宇佐美憲一, 斉藤延人. てんかんの迷走神経刺激療法. 第 52 回日本神経学会学術大会【シンポジウム 15. 最新のてんかんの病態と治療】名古屋. 2011.5.19
 30. 川合謙介, 斉藤延人. 側頭葉の血管支配と手術における留意点. 第 31 回日

本脳神経外科コンgres総会【プレナ
リセッション2.側頭葉とその周辺の
解剖と手術】横浜. 2011.5.7

G.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。これらの技術により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) 高密度柔軟皮質脳波電極を開発し、ラット動物実験でフィージビリティを検証したのちに、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海馬/側頭葉皮質から単一ニューロン活動を細胞外記録する多点金属微小電極を試作し、皮質脳波との同時記録系の開発

を進めた。

2) 脳溝（上側頭溝・中心溝）に低侵襲的に留置するため、マカクザル用の柔軟皮質脳波電極と手術手技を開発した。

3) ヒト大脳側頭葉紡錘回において24の物体カテゴリーから選ばれた計120種類の画像を提示し、視覚誘発皮質脳波の刺激選択性を検証した。

（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) まず柔軟な網状の皮質脳波電極を開発した。次にラット動物実験で大脳視覚野からの皮質脳波・単一ニューロン活動同時記録をおこなったところ、皮質脳波の信号記録特性・安定性は微小電極法と比べて遜色ないことがわかった (Toda et al *Neuroimage* 2011)。さらに 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、ヒト海馬において、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) マカクザルの脳溝内に低侵襲的に電極を留置する手法を開発し、誘発電位の信号記録特性や電気刺激の閾値が脳表電極に比べて遜色ないか優れていることがわかった (Matsuo et al *Front Syst Neurosci* 2011)。

3) ヒト大脳側頭葉紡錘回からの皮質脳波多点記録において、24 の物体カテゴリーのうち、顔と文字列の 2 カテゴリーに対する応答選択性が、特に 60Hz 異常のハイガンマ帯域で顕著に高かった。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

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

Hasegawa I, Toda H. Simultaneous recording of ECoG and intracortical neuronal activity using a flexible multichannel electrode-mesh in visual cortex. *Neuroimage*. 2011;54:203-212.

F. 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. Electrocorticographic 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
7. 長谷川 功, 飯島 淳彦. ストレス状態の推定に有効な瞳孔反応パラメータの探索. *生体医工学*. 2011:49;946-951.
8. Hasegawa I, Sawahata H. Time-frequency domain analysis of the multi-channel electrocorticogram in the primary visual cortex of the hooded rat. *Acta Medica et Biologica*. 2011:58.
9. 長谷川 功, 飯島 淳彦. 3D映像視聴と自律神経. *自律神経*. 2011:48;208-210.
10. Hasegawa I, Masamizu Y. Local and retrograde gene transfer into primate neuronal pathways via adeno-associated virus serotype 8 and 9. *Neuroscience*. 2011:193; 249-258.
11. 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

12. Hasegawa I, Toda H. Simultaneous recording of ECoG and intracortical neuronal activity using a flexible multichannel electrode-mesh in visual cortex. Neuroimage. 2011;54:203-212.

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
9. Miyakawa N, Majima K, Sawahata H, Kawasaki K, Kotake N, Matsuo T,

- Suzuki T, Kamitani Y, Hasegawa I. Category representation in macaque anterior inferotemporal cortex revealed with simultaneous electrocorticogram and multi-channel unit recording. Society for neuroscience. Washington, D.C., 2011.11.14.
10. 長谷川 功. 大脳視覚連合野の皮質脳波から物体視の脳情報を読み解く BMI. 第 41 回日本臨床神経生理学学会・学術大会. 静岡, 2011.11.11.
11. 長谷川 功. 皮質脳波法による視覚認知情報の解読と Brain-machine-interface への応用. 第 48 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 幕張, 2011.11.3.
12. Osada T, A J Molcard, Matsuo T, Kawasaki K, Adachi Y, Miyamoto K, Watanabe T, Hasegawa I, Miyashita Y. Intracortical ECoG approach to cortico-cortical connectivity using electrical stimulation-induced evoked potentials in macaques. 第 34 回日本神経科学大会. 横浜, 2011.9.17.
13. Kawasaki K, Matsuo T, Osada T, Sawahata H, Suzuki T, Shibata M, Miyakawa N, Nakahara K, Sato N, Kawai K, Saito N, Hasegawa I. Intracortical electrocorticography in macaque monkeys. 第 34 回日本神経科学大会. 横浜, 2011.9.17.
14. Iijima A, Hatano Y, Fujisawa N, Hasegawa I. Composition of double-articulated symbols for categorizing objects in macaque monkeys. 第 34 回日本神経科学大会. 横浜, 2011.9.17.
15. Miyakawa N, Majima K, Sawahata H, Kawasaki K, Matsuo T, Kotake N, Suzuki T, Kamitani Y, Hasegawa I. Category decoding from macaque anterior inferotemporal cortex with simultaneous electrocorticogram and multi-channel unit recording. 第 34 回日本神経科学大会. 横浜, 2011.9.16.
16. Toda H, Sawahata H, Suzuki T, Kotake N, Horie M, Hasegawa I. Electrocorticographically distinguished multiple visual / auditory areas in rat temporal cortex with MEMS-based flexible electrode-meshes. 第 34 回日本神経科学大会. 横浜, 2011.9.15.
17. Sakatani T, Watanabe H, Nishimura Y, Nambu A, Hasegawa I, Suzuki T, Sato M, Kawato M, Isa T. Estimation of the intracortical LFPs from microECoGs based on spontaneous neuronal activities. 第 34 回日本神経科学大会. 横浜, 2011.9.15.

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