

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

てんかん発作前後の病的発射、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 の加算平均、時間-周波数解析により、側頭葉底部では視覚刺激が単純であればあるほど後頭極側に γ 帯域成分が集積する傾向があった。顔刺激では右優位であり、かつ両側側頭葉底部の前外側に γ 帯域成分の増加が広がっていた。記憶課題の時に 600msec ほどの潜時に陽性-陰性波を認めた。時間-周波数解析では、記憶課題時に内側側頭葉に 80-120Hz の γ 帯域成分が上昇していた。内側側頭葉の γ 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 γ 帯域成分を解析することで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

硬膜下電極により計測できる脳表電位 (ECoG) は、脳波、機能 MRI (fMRI) に比して、高い信号強度と空間-時間分解能を有している。このため硬膜下電極による正常・異常脳活動の解析のために ECoG 信号計測・分析に注目が集まっている。その一方でヒト頭蓋内に長期間多くの電極を留置することは、被験者への負担・侵襲が大きいため、てんかん外科専門医などの限られた医師のみが診断目的で行うことができる。異常脳活動の局在の必須脳機能野を同定することは患者にとって極めて有用であり、ECoG 脳機能解析方法を非侵襲的方法へ繋げていくために重要な計測機会である。本研究で H23 年は 1, 硬膜下電極留置により、運動、言語機能マッピング (皮質電気刺激; ECS)、運動、言語、記憶関連課題により誘発される認知 ECoG 計測を行う。2, 同様の課題を用いて fMRI による非侵襲的脳機能局在を行い、結果は皮質電気刺激マッピングと比較検討を行う。3, ECoG 高周波数帯域の分析 (γ 帯域の増加、 β 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。H24 年度は 4, 正常脳機能 ECoG を標準化することで、脳機能テンプレートを作成する。5, γ 帯域成分に着目することで、電氣的活動と fMRI 信号変

化を比較・検討を行う。

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、Wada test により言語・記憶優位半球を同定する。H23 年は脳表電極による皮質電気刺激 (ECS) で複数の認知課題を用いて詳細な言語機能マッピングを行う。認知 ECoG は文字読み、動詞の想起、図形名称、顔認知課題を行う。H24 年度からは“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も加えた。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。特に 60-120Hz の高周波帯域 (HGA) に着目した。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、臨床症状を同時に検討する。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性があること、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、覚醒下手術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で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。

東京大学とのデータ転送は専用回線とし、院内LANのHUBも切り分け、他コンピュータからのアクセスを制限している。

MRIとの接続は旭川医科大学倫理委員会、東京大学とのデータ共有は旭川医科大学、および東京大学倫理委員会で承認済みである。

C. 研究結果

48例の難治性てんかん症例に60-120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) 言語課題fMRIとECSとの結果を比較してfMRI信頼性について検討を行った。(2) ECoGは高周波律動HGAが統計学的に有意な領域、潜時を解析した。(3) 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。(4) 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。

(1) 文字読みfMRIはすべて前頭葉優位に活動を認めた。ECSによる前頭葉fMRIの比較では、fMRIの感度86%、特異度60%程度

であった。(2) 全症例において比較的単純な縞模様刺激では150-300msecの間後頭極に活動が限局していた。一方、顔刺激では150msecから両側側頭葉底部均等に活動、300msecになると縞模様刺激に比して右優位、かつ後頭極から前・外側の活動が強くなった。単語読みでは後頭極150msecにやや縞模様刺激より強い γ 帯域成分の上昇を認め、最終的に300secでは優位半球(左)の活動が続いた。意味を有していないアラビア語刺激でははじめは単語刺激と同様の反応を認めたが、両側側頭葉底部の活動が続いた。しかし、その活動範囲は顔認知領域に比して内側・後方であった。(3) 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。(4) 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。

D. 考察

本研究では多チャンネルECoGによる脳機能解明を目指した。ECSによりfMRIは感度はいまだ正常脳機能を正確に反映するには至っていないことを証明できた。次に様々な視覚刺激を提示したECoGを時間-周波数解析による患者毎のHGAダイナミクスを画像化した。さらに空間分解能の向上が倫理上困難であったECoG電極位置を標準化することで高密度のECoGテンプレートの作成ができた。さらにfMRI-HGAの標準化により、文字認知課題におけるHGAダイナミクスとfMRI信号の広がりについて解明した。また、脳深部である内側側頭葉が関連している記憶関連機能の検出に成功した。今まで海馬、海馬傍回の記憶関連機能に関する報告はなく、この記憶関連機能に関する潜時、周波数、ダイポール、電流方向などの詳細な検討が神経科学上も極めて興味深いものと考えられる。さらに、HGAに着目したリアルタイムマッピン

グシステムによりさらに脳機能ダイナミクスを詳細に捉えることが可能となる。高速の判別関数、脳機能テンプレートを用いることで、リアルタイム脳機能解読に結びつく可能性が期待できる。

E. 結論

本研究では多チャンネル ECoG による脳機能ダイナミクスを捉えることを目指した。ECS により fMRI は感度はいまだ正常脳機能を正確に反映するには至っていないことを証明した。次に様々な視覚刺激を提示した ECoG を時間-周波数解析による患者毎の HGA ダイナミクスを画像化した。さらに空間分解能の向上が倫理上困難であった ECoG 電極位置を標準化することで高密度の ECoG テンプレートの作成をした。さらに fMRI-HGA の標準化により、文字認知課題における HGA ダイナミクスと fMRI 信号の広がりの違いについて解明した。また、脳深部である内側側頭葉が関連している記憶関連機能の検出に成功した。今まで海馬、海馬傍回の記憶関連機能に関する報告はなく、この記憶関連機能に関する潜時、周波数、ダイポール、電流方向などの詳細な検討が神経科学上も極めて貴重である。

[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. 10.1111/j.1528-1167.2012.03650.x. Epub 2012 Sep 17. PubMed PMID: 22984839.

2: Kamada K, Kunii N, Hiroshima S, Ota T, Kawai K, Saito N. [Dynamics of the language/memory functional regions determining using ECoG and fMRI]. *Brain Nerve*. 2012 Sep;64(9):1001-12.

3: Hill NJ, Gupta D, Brunner P, Gunduz A, Adamo MA, Ritaccio A, Schalk G. Recording human electrocorticographic (ECoG) signals for neuroscientific research and real-time functional cortical mapping. *J Vis Exp*. 2012 Jun 26;(64).

4: Hill NJ, Gupta D, Brunner P, Gunduz A, Adamo MA, Ritaccio A, Schalk G. Recording human electrocorticographic (ECoG) signals for neuroscientific research and real-time functional cortical mapping. *J Vis Exp*. 2012 Jun 26;(64).

F. 研究発表 (2012/4/1~2013/3/31 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

⑯Kunii N, Kamada k, Ota T, Kawai K, Saito N, Correspondence:Kamada K
A detailed analysis of functional magnetic resonance imaging in the frontal language area: A comparative study with extraoperative electrocortical stimulation. **Neurosurgery** 査読有 2011 69(3) 590-597

⑰鎌田恭輔 DTI-based tractographyによる白質マッピングの脳神経外科手術への応用 **脳神経外科ジャーナル「微小脳神経外科解剖」** 査読有 2011 20(Suppl2) 111-117

⑱鎌田恭輔 各種疾患 脳腫瘍 脳腫瘍手術におけるfunctional neuronavigation **Annual Review 神経**2011 2011 212-220

⑲鎌田恭輔 海外で知られているレベチラセタムの臨床特性を本邦の実地臨床に適用可能か? **Brain and Nerve** 査読有 2011 63(3) 247-254

⑳鎌田恭輔 私の手術論 脳機能の可視化への挑戦 **脳神経外科速報** 査読有 2011 21 1184-1193

㉑Ota T, Kamada K, Kawai K, Yumoto M, Aoki S, Saito N Refined analysis of complex language representations by non-invasive neuroimaging techniques **British Journal of Neurosurgery** 査読有 2011 25(2) 197-202

㉒Kuroda Y, Kamada K, Hayashi Y, Imura M, Oshiro O Multimodal Neurosurgery force feedback system based on mesh fusion modeling **Biocybernetics and biomedicalengineering** 査読有 2011 31(2) 33-50

㉓Kunii N, Ota T, Kin T, Kamada K, Morita A, Kawahara N, Saito N Angiographic classification of tumor attachment of meningiomas at the cerebellopontine angle **World Neurosurgery** 査読有 2011 57(1) 114-121

㉔Anei R, Hayashi Y, Hiroshima S, Mitsui N, Orimoto R, Uemori G, Saito M, Sato M, Wada H, Hodozuka A, Kamada K
Hydrocephalus due to diffuse villous

hyperplasia of the choroid plexus-case report Neuro Med Chir(Tokyo) 査読有 2011 51(6) 437-441

㊟太田貴裕、鎌田恭輔、國井尚人、川合謙介、斉藤延人 慢性硬膜下電極による脳資質電位計測を用いた側頭葉内側記憶関連野の機能解明 てんかん治療研究振興財団研究年報 査読有 2011 22 69-76

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 Electrooculogram 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 Electrooculogram 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

⑯鎌田恭輔 脳皮質電位による言語・記憶機能野とてんかん焦点局在の解析 てんかん治療研究振興財団 第23回研究報告会 京都市 2012/3/9

⑰鎌田恭輔 ECoGによる認知情報デコー

ディング 平成 23 年度 統計数理研究所共同研究集会「招待講演」立川市 2011/11/27

⑮鎌田恭輔 脳機能画像、脳皮質電位の臨床応用 日本脳神経外科学会第 70 回学術総会 横浜市 2011/10/14

⑯鎌田恭輔 脳皮質電位と脳磁図によるヒト認知機能ダイナミクス 第 34 回日本神経科学大会 横浜市 2011/9/17

⑰鎌田恭輔 ECOG 時間一周波数解析によるてんかん原性発射の機械的ネットワークの画像化 第 13 回日本ヒト脳機能マッピング学会 京都市 2011/9/1

⑱鎌田恭輔 機能画像・モニタリングを融合脳機能温存・虚血回避を目指した手術 第 40 回日本脳卒中の外科学会「招待講演」京都市 2011/07/31

㉑鎌田恭輔 画像 Fusion 技術を応用した血管壁特性の検出法の現状 第 40 回日本脳卒中の外科学会「招待講演」京都市 2011/07/30

㉒鎌田恭輔 脳科学と外科の融合による神経機能の画像化 第 64 回新潟画像医学研究会「招待講演」新潟市 2011/06/18

㉓鎌田恭輔 脳機能・術中画像による手術支援 第 31 回日本脳神経外科コンgres 総会「招待講演」横浜市 2011/05/07

㉔鎌田恭輔 脳機能温存手術 第 3 回福岡脳神経先端治療研究会「招待講演」福岡市 2011/04/22

なし

3. その他

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

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

近年大脳の局所冷却に強力なてんかん性放電抑制効果のあることが報告され、てんかんの新しい治療法として注目を集めるようになった。そこで我々は大脳皮質局所冷却による低侵襲てんかん治療機器の開発を目指し、基礎および臨床研究を行った。ラットの慢性実験においては、15℃の冷却により、有意な発作頻度の抑制と神経機能（運動）の改善が認められた。しかし5-10℃の冷却により発作は著明に抑制されたが、神経機能の有意な悪化が認められた。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性放電の抑制と発作の消失が確認された。また10℃の冷却では正常運動機能も抑制された。さらにてんかん手術時てんかん焦点皮質を切除する前に、同部を15℃に冷却し、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。冷却によりてんかん性放電の抑制に伴い、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、脳局所冷却にはてんかん放電抑制効果および脳保護効果のあることが示された。我々は脳局所冷却のてんかん抑制効果を実証した。これらの研究成果から体内埋込み型局所脳冷却システムを開発・改良し、てんかん治療への実用化を目指している。

A. 研究目的

てんかんの有病率は人口の1%を占める。治療法として薬物および外科治療が行われているが、約30%は治療に抵抗を示す難治性てんかんであり、新たな治療法の開発が望まれる。そのような状況下、21世紀に入り大脳の局所冷却に強力なてんかん性放電抑制効果があると報告され、注目を集めるようになった。そこで我々は大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、動物実験および臨床研究を行った。

B. 研究方法

1) てんかんモデルラットにおける局所脳冷却の脳波周波数解析

局所脳冷却によりてんかん性放電およびてんかん発作が抑制されることはこれまでの研究から明らかになった。しかし冷却温度と抑制時脳波の周波数成分の関係は明らかにされていない。そこでてんかんモデルラットを作成し、周波数成分解析によりてんかん波に対する局所脳冷却の効果を検討した。てんかんモデルを作成するために、ウレタン麻酔したSDラット大脳皮質運動野にペニシリンG（2000IU）を投与した（n=5）。また投与部位硬膜上に脳波電極、温度センサー、ペルチエ式脳冷却装置を静置し、持続的な皮質脳波・脳表温度記録および

局所脳冷却を実施した。脳波の周波数解析として、高速フーリエ変換によるオフライン解析を行った。

2) 局所脳冷却によるてんかん発作抑制のための至適冷却温度についての検討

局所脳冷却が正常脳機能に影響を与えずに発作を抑制できるかどうかについては明らかではない。そこで正常脳機能に影響を与えず発作が抑制できる至適温度が存在するのか検討した。脳表に冷却装置、温度計、脳波計を埋没したfree-moving ratを用い、脳表（感覚運動皮質）にペニシリンG（1200IU）またはcobalt powder（Sigma, 8mg）を注入することにより部分てんかんモデルを作成した。脳表を20℃、15℃、10℃に冷却し、発作頻度、てんかん性放電および運動感覚機能の変化を評価した。

3) 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。

4) 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°C 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) てんかんモデルラットにおける局所脳冷却の脳波周波数解析

皮質内へのペニシリン G 投与によって、1 時間以上持続するてんかん性棘波が観察された。周波数解析から優位に増加した脳波成分は α 波 (9-14 Hz) と $\beta 1$ 波 (14-24 Hz) であることが示された。十分なてんかん性棘波が確認された後、25°C・20°C・15°C の条件で脳局所冷却を行った。1) 25°C ではてんかん性棘波に対する脳波 $\beta 1$ 波だけが有意に抑制された。2) 20°C では α 波、 $\beta 1$ 波の両方が有意に抑制された。3) 15°C ではどの周波数成分においてもてんかん波は完全に抑制された (図 1)。

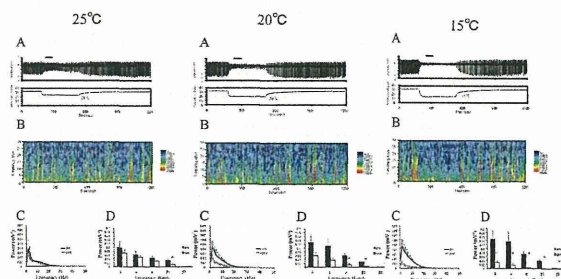


図 1 : 局所脳冷却時の脳波周波数解析

2) 局所脳冷却によるてんかん発作抑制のための至適冷却温度についての検討

20°C 以下の冷却によりてんかん性放電は明らかに抑制された。15°C の冷却により、非冷却時に比べ有為な発作頻度の抑制と神経機能 (運動) の改善が認められた。しかし 10°C の冷却により発作は著明に抑制されたが、神経機能の有意な悪化が認められた。さらに正常ラットにおいて脳表を 15°C に冷却すると、運動感覚機能の悪化が認められた。

3) 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

3-1) 覚醒下にネコの運動野を 15°C 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 2)。

Changes in EEG during focal brain cooling (cat)

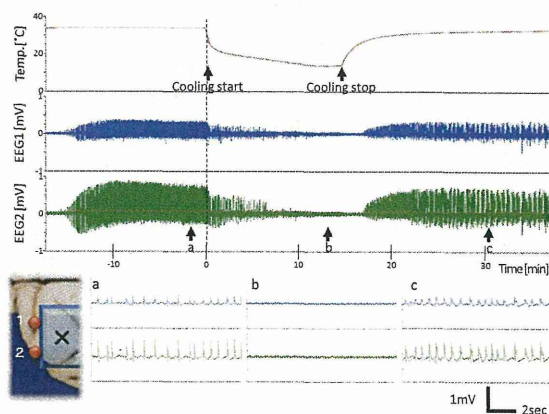


図 2 . ネコの脳表冷却時の脳波変化

3-2) 覚醒下に雌ニホンザルの脳表を 15°C にて冷却すると、ネコと同様に明らかなたんかん制放電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

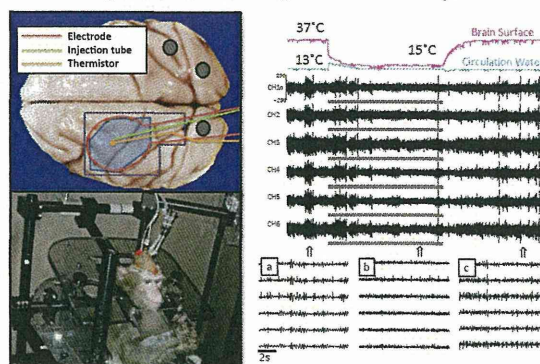
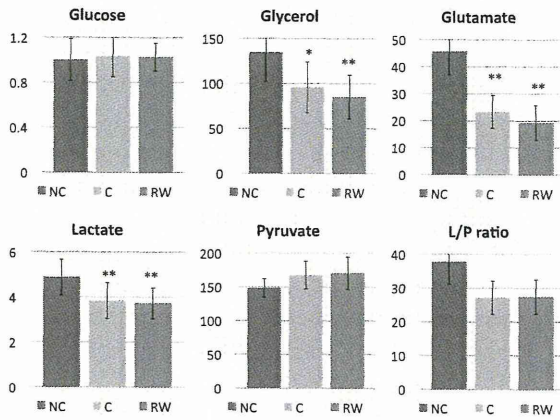


図 2 . サルの脳表冷却時の脳波変化

4) 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)。



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

D. 考察

我々はラットおよび中型動物のネコおよび non-human primate 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。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が示された。脳表の 20-15°C の冷却により運動感覚機能の温存とてんかん発作抑制効果が期待できるが 15°C 以下では正常神経機能の抑制が生じる可能性がある。

この発作抑制と正常神経機能の乖離には皮質層 (I-VI) における neuronal connection の差異が関与している。これは周波数解析において冷却に伴いてんかん性放電を主体とする高周波成分から抑制され、正常脳機能を反映する低周波成分の抑制が遅れることから理解出来る。すなわち脳表冷却によりてんかん放電の伝播に関わる大脳皮質浅層 (II-III 層) からまず機能抑制が起こり、温度の低下に伴い正常脳機能に関わる深層 (V-VI 層) が続いて機能抑制を来すためと考えられる。従って至適な冷却温度を見つければ、正常脳機能に影響を及ぼさずてんかん放電の抑制が可能と考えられる。

ヒトにおいても明らかなてんかん性放電抑制効果が確認された。また 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。このようにヒトにおいても脳局所冷却の安全性とてんかん発作抑制効果が確認でき、冷却装置の開発によりてんかんの新たな治療法につながる可能性が示され

た。

我々はこれらの生理実験データから、体内埋込み型の冷却装置の開発を行い、現在完全埋込み型および体外からの冷却水還流型の 2 つのタイプを検討している。前者は難治性てんかんに対する慢性埋込み装置として、後者はてんかん重積時の短期間埋込み装置として開発を進めている (図 4)。

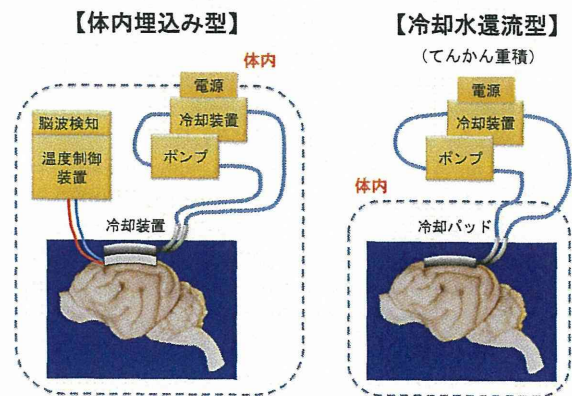


図 4 脳局所冷却装置の開発

E. 結論

脳局所冷却法は脳保護的に作用し、脳表を 20-15°C に冷却すること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が動物実験および臨床研究において示された。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]

- Hill MW, Wong M, Amarakone A, Rothman SM: Rapid cooling aborts seizure-like activity in rodent hippocampal-entorhinal slices. *Epilepsia* 41: 1241-1248, 2000.
- Yang X-F, Rothman SM: Focal cooling rapidly terminates experimental neocortical seizures. *Ann Neurol*. 49:721-726, 2001.
- Javedan SP, Fisher RS, Eder HG, Smyth K, Wu J: Cooling abolishes neuronal network synchronization in rat hippocampal slices. *Epilepsia* 43: 574-580, 2002.
- Karkar KM, Garcia PA, Bateman LM, Smyth MD, Barbaro NM, Berger M. Focal cooling suppresses spontaneous epileptiform activity without changing the cortical motor threshold. *Epilepsia* 43: 932-935, 2002.
- 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.
- 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.

7. Tanaka N, Fujii M, Imoto H, Uchiyama J, Nakano K, Nomura S, Fujisawa H, Kunitsugu I, Saito T, Suzuki M: Effective suppression of hippocampal seizures in rats by direct hippocampal cooling using a Peltier chip. *J Neurosurg* 108:791-797, 2008.
8. Nolte J "Cerebral cortex," in J. Nolte (ed): *The Human Brain, an introduction to its functional anatomy*, 6th ed., Philadelphia, Mosby Elsevier, pp. 541-579, 2009.
9. Oku T, Fujii M, Tanaka N, Imoto H, Uchiyama J, Oka F, Kunitsugu I, Fujioka H, Nomura S, Kajiwara K, Fujisawa H, Kato S, Suzuki M: The influence of focal brain cooling on neurophysiopathology: validation for clinical application, *J Neurosurg* 110:1209-1217,2009.
10. Rothman SM :The therapeutic potential of focal cooling for neocortical epilepsy. *NeuroRx*. 6:251-257, 2009.
11. Fujii M, Fujioka H, Oku T, Tanaka N, Imoto H, Maruta Y, Nomura S, Kajiwara, K, Saito T, Yamakawa T Jr, Yamakawa T, Suzuki M: Application of focal cerebral cooling for the treatment of intractable epilepsy. *Neurol Med Chir* 50: 839-844,2010.

F. 研究発表 (2011/4/1~2013/3/31 発表)

1. 論文発表

1. Suehiro E, Fujisawa H, Nomura S, Kajiwara K, Fujii M, Suzuki M. Significance of differences between brain temperature and core temperature (ΔT) during mild hypothermia in patients with diffuse axonal injury. *Neurol Med Chir* 2011: 51:551-555.
2. 藤井正美、井上貴雄、賀業霊、奥高行、井本浩哉、田中信宏、丸田雄一、野村貞宏、内山城司、斉藤俊、山川烈、鈴木倫保: 脳内埋め込み型大脳局所冷却装置によるてんかん治療法の開発, てんかん治療研究振興財団研究年報 2011: 22 : 91-98.
3. 末廣栄一、藤澤博亮、小泉博靖、米田浩、石原秀行、野村貞宏、藤井正美、鈴木倫保: 頭部外傷に対する低体温療法の適応と限界, *脳神経外科ジャーナル*(*Jpn J Neurosurg*) 2011:20: 873-879.
4. Fujii M, Inoue T, Suzuki M, et al. Cooling of the Epileptic Focus Suppresses Seizures with Minimal

Influence on Neurological Functions. *Epilepsia* 2012: 53: 485-493.

5. Maruta Y, Fujii M, Imoto H, Nomura S, Oka F, Goto H, Shirao S, Yoshikawa K, Yoneda H, Ideguchi M, Suehiro E, Koizumi H, Ishihara H, Kato S, Kajiwara K, Suzuki M. Intra-operative monitoring of lower extremity motor-evoked potentials by direct cortical stimulation. *Clin Neurophysiol* 123, 2012, 1248-1254
6. Kida H, Fujii M, Inoue T, Yeting He, , Maruta Y, Nomura S, Taniguchi K, Ichikawa T, Saito T, Yamakawa T, Suzuki M. Focal brain cooling terminates the faster frequency components of epileptic discharges induced by penicillin G in anesthetized rats. *Clin Neurophysiol* 123, 2012, 1708-1713
7. Masami Fujii. Focal Brain Cooling: Revisiting a Potential Therapeutic Option for Intractable Epilepsy. *The Bulletin of the Yamaguchi Medical School* 59, 2012, 35-41
8. 藤井正美、鈴木倫保: 機能外科療法: 神経疾患最新の治療 2012-2014: 2012, pp86-90, 南江堂, 東京
9. 丸田雄一、藤井正美、井本浩哉、野村貞宏、岡史朗、出口誠、吉川功一、米田浩、石原秀行、山川烈、鈴木倫保. 光トポグラフィ装置を用いた無侵襲言語優位半球の同定法について-Wada test との比較-*臨床神経生理学* 40, 2012, 519-526
10. 井本浩哉、藤井正美、丸田雄一、貞廣浩和、出口誠、石原秀行、野村貞宏、鈴木倫保. 難治性複雑部分発作を呈した島回部髄膜腫の1例. *脳神経外科* 40, 2012, 799-804
11. He Y, Fujii M, Inoue T, Nomura S, Maruta Y, Oka F, Shirao S, Owada Y, Kida H, Kunitsugu I, Yamakawa T, Tokiwa T, Suzuki M. Protective effects of focal brain cooling on photochemically induced cerebral infarction in rats. *Brain Research* 1497, 2013, 53-60

2. 学会発表

1. Fujii M, Inoue T, He Y, Suzuki M, et al. Application of focal brain cooling for the treatment of intractable epilepsy. BIT' s 2nd Annual Congress of Neuro Talk-2011. Dalian, China 2011. 5. 22-25.
2. Fujii M, Inoue T, Imoto H, Suzuki M, et al. Alternative treatment of intractable epilepsy with focal brain cooling. 29th International Epilepsy Congress. Rome

2011. 8. 28-9. 1.
3. 藤井正美、井上貴雄、賀業彙、井本浩哉、丸田雄一、小泉博靖、野村貞宏、常盤達司、山川俊貴、山川烈、鈴木倫保. 大脳局所冷却法. 第45回日本てんかん学会(シンポジウム) 新潟 2011. 10. 6-7.
 4. Fujii M, Inoue T, Suzuki M, et al. Alternative treatment of intractable epilepsy with focal brain cooling -A review of our past studies-. IEEE SMC 2011, Anchorage, USA, 2011. 10. 9-12.
 5. 藤井正美、井本浩哉、井上貴雄、賀業彙、丸田雄一、野村貞宏、鈴木倫保、山川烈. てんかん外科のこれまでの歩みと新たな展開-低浸襲治療法の開発-. 日本脳神経外科学会 第70回学術総会(シンポジウム). 横浜 2011. 10. 12-14.
 6. Fujii M, Inoue T, Suzuki M, et al. Cooling of the Epileptic Focus Suppresses Seizures with Minimal Influence on Neurological Functions. American Epilepsy Society, Annual Meeting 2011, Baltimore, USA 2011 12. 1-5
 7. 藤井正美、井上貴雄、山川俊貴、常盤達司、野村貞宏、山崎博実、齊藤俊、大和田祐二、山川烈、鈴木倫保. 局所脳冷却を用いた難治性てんかん治療装置の開発と臨床応用の実現に向けた医工連携 日本てんかん外科学会(シンポジウム) 東京 2012. 1. 19-20.
 8. 井上貴雄、藤井正美、賀業彙、丸田雄一、野村貞宏、常盤達司、山川俊貴、山川烈、鈴木倫保. 局所脳冷却によるてんかん発作抑制のための至適冷却温度についての検討 第35回日本てんかん外科学会 東京 2012. 1. 19-20
 9. 木田裕之、藤井正美、井上貴雄、賀業彙、丸田雄一、野村貞宏、谷口和博、市川琢也、齊藤俊、鈴木倫保、山川烈: てんかんモデルラットにおける局所脳冷却の脳波周波数解析. 第6回日本てんかん学会中国・四国地方会 高知 2012. 2. 11
 10. 井上貴雄、藤井正美、常盤達司、木田裕之、賀業彙、山川俊貴、井本浩哉、丸田雄一、野村貞宏、山川烈、鈴木倫保: 霊長類を用いた薬物誘発てんかんモデルに対する局所脳冷却の効果. 第19回九州山口てんかん外科研究会 福岡 2012. 2. 4
 11. 常盤達司、ジミンレフ、井上貴雄、粟生修司、石塚智、藤井正美、中司弘樹、古賀裕章、丸田雄一、野村貞宏、鈴木倫保、山川烈: 多機能凍結プローブの開発と薬物誘発海馬てんかんモデルへの適応 第19回九州山口てんかん外科研究会 福岡 2012. 2. 4
 12. 井上貴雄、藤井正美、常盤達司、山川俊貴、丸田雄一、木田裕之、賀業彙、野村貞宏、山川烈、鈴木倫保: 霊長類を用いたてんかん発作に対する局所脳冷却療法の確立 第21回脳神経外科手術と機器学会 大阪 2012. 3. 30-31
 13. 賀業彙、藤井正美、井上貴雄、野村貞宏、木田裕之、丸田雄一、國次一郎、山川烈、鈴木倫保: Focal brain cooling suppresses periodic epileptiform discharges and lessens brain injury after cerebral ischemia in rats. 第6回 Motor Control 研究会 愛知 2012. 6. 21-23
 14. Inoue T, Fujii M: Challenges and opportunities for development of a focal cooling device for intractable epilepsy. The 5th JES-KES Joint Symposium, Incheon, Chorea, 2012. 6. 7-9.
 15. 藤井正美: てんかんの診断から治療まで～てんかんの定義と背景、診断、治療戦略～日医生涯教育協力講座 セミナー; てんかんの診断から最新の治療まで. 山口 2012. 7. 7
 16. 藤井正美: 温度制御を用いた神経疾患治療法の開発 -Thermal neuromodulationの提唱- (教育講演) 第20回九州・山口機能神経外科セミナー 福岡 2012. 8. 18-19
 17. 井上貴雄、藤井正美、木田裕之、山川俊貴、丸田雄一、賀業彙、常盤達司、野村貞宏、大和田祐二、山川烈、鈴木倫保: 霊長類を用いたけいれん誘発てんかんモデルに対する局所脳冷却と運動機能への抑制効果 第46回日本てんかん学会 東京 2012. 10. 11-12
 18. 賀業彙、藤井正美、井上貴雄、野村貞宏、木田裕之、丸田雄一、國次一郎、山川烈、鈴木倫保: Focal brain cooling suppresses periodic epileptiform discharges and lessens brain injury after focal cerebral ischemia in rats. 第46回日本てんかん学会 東京 2012. 10. 11-12
 19. 山川俊貴、井上貴雄、藤井正美、鈴木倫保、山川烈. 形状記憶合金と微細加工技術を用いた硬膜下グリッド電極による低浸襲な皮質脳波計測 第46回日本てんかん学会 東京 2012. 10. 11-12
 20. 藤井正美、丸田雄一、井本浩哉、五島久陽、

野村貞宏、鈴木倫保 下肢 MEP の現状
第 42 回日本臨床神経生理学学会学術大会
(シンポジウム) 東京 2012. 11. 8-10

21. 賀 業霆、井上貴雄、丸田雄一、木田裕之、
岡 史朗、野村貞宏、藤井正美、大和田祐
二、山川 烈、鈴木倫保：Protective
effects of focal brain cooling on
photochemically-induced cerebral
infarction 第 24 回日本脳循環代謝学
会総 広島 2012. 11. 8-9
22. 井上貴雄、藤井正美、藤岡裕士、賀 業霆、
丸田雄一、小泉博靖、野村貞宏、末廣栄一、
井本浩哉、出口 誠、歌田浩二、石田和慶、
松本美志也、山川 烈、鈴木倫保 てんか
ん焦点の脳局所冷却における脳循環代謝
第 24 回日本脳循環代謝学会総 広島
2012. 11. 8-9
23. Y. He, M. Fujii, T. Inoue, S. Nomura, Y.
Maruta, Y. Owada, H. Kida, T. Yamakawa,
T. Tokiwa, T. Yamakawa, M. Suzuki: Local
Brain Hypothermia Suppresses Perifocal
Epileptiform Discharges Induced By
Focal Cerebral Ischemia In Rats. 66th
Annual Meeting, American Epilepsy
Society San Diego, 2012. 12-1-5
24. Inoue T, Fujii M, Kida T, Yamakawa T,
Maruta Y, Tokiwa T, He Y, Nomura S, Owada
Y, Yamakawa T, Suzuki M: Epidural Focal
Brain Cooling suppresses Neocortical
Seizures in Cats and Non-human
Primates. 66th Annual Meeting, American
Epilepsy Society San Diego, 2012.
12-1-5
25. 井上貴雄、藤井正美、山川俊貴、堀尾恵一、
丸田雄一、野村貞宏、石塚智、粟生修司、
大和田祐二、山川烈、鈴木倫保： 脳・デ
バイス・ソフトの巧みな融合による局所脳
冷却てんかん低侵襲治療システムの実現
に向けた取り組み。第 36 回日本てんかん
外科学会 (シンポジウム) 岡山
2013. 1. 17-18
26. 賀 業霆 井上貴雄 丸田雄一 木田裕
之 岡 史朗 野村貞宏 藤井正美 鈴
木倫保：局所脳冷却は脳皮質虚血により
誘発されるてんかん性放電を抑制する。
第 36 回日本てんかん外科学会 岡山
2013. 1. 17-18

1. 特許取得

特願 2010-071321 (2012 年国際特許出願中)
特許の名称: 大脳局所冷却プローブ及び脳機能マ
ッピング装置
発明者: 鈴木倫保 藤井正美 斉藤 俊 梶原浩司
吉川功一 野村貞宏

2. 実用新案登録

特記すべきことなし。

3. その他

特記すべきことなし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

研究分担者：高橋宏知 東京大学・講師

研究要旨

てんかん発作の機序解明，発作予測法の確立，治療法の探索を目的として，新皮質の神経活動の時空間的な活動パターンを考察した．具体的には，皮質脳波を対象にした神経活動の雪崩現象と，動物に刺入した微小電極アレイから取得した局所的な同期現象に注目した．両指標とも，てんかん発作の発生付近で変化することから，予測には有用な指標になり得る．今後，両者の関係性を考察していくことで，さらなる発展が期待できる．

A. 研究目的

てんかん発作の機序解明，発作予測法の確立，治療法の探索を目的として，新皮質の神経活動の時空間的な活動パターンを考察した．第一に，皮質脳波を解析の対象にして，大脳皮質のグローバルな活動の指標として，神経活動の雪崩現象に注目した [1]．すなわち，大脳皮質の神経活動が自己組織的な臨界現象を示せば，神経活動のスケールとそのスケールの神経活動の出現確率は，べき則に従うはずである．この雪崩現象を指標にして，てんかん発作の予測手法の確立を試みた．第二に，動物モデルを用いて，局所的な位相同期を調べた．動物モデルでは，健常状態とてんかん発作状態の位相同期の特徴を調べ，さらに，迷走神経刺激（VNS）が同期に及ぼす影響を明らかにした．

B. 研究方法

雪崩現象の解析：学内の倫理委員会の承認のもと，診断用に埋め込まれた頭蓋骨内電極により，皮質脳波(Electrocorticogram; ECoG)を取得した．解析対象とした ECoG は数日間に渡り長時間計測した．各計測点での脳波の振幅ピークを抽出し，そのピーク数の時空間的な分布から雪崩のサイズを定義した．

局所同期の解析：学内の動物実験委員会の承認のもと，4 mm 角に 10×10 個の計測点を持つ多点電極を用いて，麻酔下のラット聴覚皮質第 4 層の LFP を同時計測した．カイニン酸 n 水和物 3 mg を腹腔注射し，人工的にてんかん性異常脳波，すなわち，発作状態を誘発した．神経活動の同期度の指標として，任意の計測電極間の位相同期度 (Phase Locking Value; PLV) を導出した．この PLV を聴覚皮質内の計測点

の全組み合わせで求め、その平均値を神経活動全体の同期の指標として用いた。なお、健常状態、発作状態の両方で、VNSが同期に与える影響も調べた。

C. 研究結果

雪崩現象の解析：雪崩現象の時間発展を表す分岐パラメータ σ は、適当な時間窓を設ければ、てんかん発作が近づくとつれ、有意に大きくなった。したがって、このパラメータは、発作の予測に有望である。なお、最適な時間窓は、被験者ごとに異なるが、10 ms程度だった。また、てんかん患者の脳波には、高い振幅が長時間に渡り続く高エネルギーバースト状態がある。このようなバースト状態が発作の予測に有効であるという先行研究はあるものの、本研究ではそのような傾向は認められなかった。また、バースト状態では、 σ は、非バースト状態に比べて高くなる。したがって、 σ に基づいて発作を予測する場合、バースト状態と非バースト状態を切り分ける必要がある。

局所同期の解析：健常なラットでは、VNSの直後でPLVが上昇した。このようなPLVの上昇は、すべての帯域で認められた。これらのPLVの上昇は、特に、局所的な同期、すなわち、電極間距離が1～2 mmのときに顕著に認められた。カイニン酸を投与すると、ラット聴覚皮質におけるPLVは、時間経過に伴い、漸増傾向を示した。この発作状態では、VNSにより、PLVは減少する傾向にあった。このようなPLVの減少は、特に、 δ 、Low- β 帯域で有意に認められた。これらのPLVの減少は、電極間距離が大きいほど、顕著に認められた。すなわち、てんかん発作時のVNSは、広域的な同期を抑制する傾向にある。

D. 考察

雪崩現象の指標となる σ は、興奮性と抑制性シナプスのバランスに依存すると考えられている。今後、動物実験を併用して、 σ の変化に関わる生理学的なメカニズムを明らかにすれば、信頼性の高い予測手法の確立につながると考える。

同期の機能は、周波数帯域によって異なる。低周波の同期は、領野横断的な情報処理に、高周波の同期は、領野内における局所的な情報処理に関わっているとされる[2]。特に、高い帯域の同期は、抑制性の介在神経細胞の活動に関わる。また、低い帯域の脱同期化は、領野間の活動を脱同期化させることによって、脳の広範囲な同期活動を抑制している可能性がある。これらの変化は、 σ のダイナミクスに密接に関係する可能性が高い。

今後、雪崩現象と同期の関係性を皮質脳波と動物モデルの両面から考察していく必要がある。

E. 結論

脳の状態を定量化する指標として、雪崩現象と局所同期を考察した。両指標とも、てんかん発作の発生付近で変化することから、予測には有用な指標になり得る。今後、両者の関係性を考察していくことで、てんかん発作の機序解明、予測手法の確立、治療方法の探索などに資すると考える。

[参考文献]

[1] D. Plenz and T. C. Thiagarajan: "The organizing principles of neuronal avalanches: cell assemblies in the cortex?" Trends in Neuroscience. 2007: 30; 101-110

[2] X. J. Wang. Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiological Reviews*. 2010: 90; 1195-1268.

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hirokazu Takahashi, Shuhei Takahashi, Ryohei Kanzaki, Kensuke Kawai: "State-dependent precursors of seizures in correlation-based functional networks of electrocorticograms of patients with temporal lobe epilepsy." *Neurological Sciences* 33 (6): pp. 1355-1364, 2012

2. 学会発表

1. 高橋宏知: 「ワークショップ1 『新治療法開発の手がかりを求めて』 発作検知と発作予知」, てんかん研究 29 (2) (第45回日本てんかん学会(新潟)プログラム・予稿集): p. 127, 2011 (新潟, 2011年10月7日)
2. 李夏栄, 川合謙介, 神崎亮平, 高橋宏知: 「てんかん患者の多点皮質脳波における神経活動の雪崩現象の検証」, 電気学会研究会資料 医用・生体工学研究会 MBE-12-034~049: pp. 41-46, 2012 (東京, 2012年3月20日)
3. 李夏栄, 川合謙介, 神崎亮平, 高橋宏知: 「神経活動の雪崩現象に基づくてんかん患者の多点皮質脳波の解析」, 生体医工学 50 (特別号): #01-08-6 (CD-ROM), 2012 (第51回日本生体医工学会大会, 福岡, 2012年5月10日)

4. 狩野竜示, 宇佐美研一, 野田貴大, 磯口知世, 川合謙介, 神崎亮平, 高橋宏知: 「ラット聴覚皮質の局所電場電位における迷走神経刺激による同期度の変化」, 平成24年電気学会電子・情報・システム部門大会講演論文集: pp. 164-169, 2012 (弘前, 2012年9月5日)
5. 李夏栄, 川合謙介, 神崎亮平, 高橋宏知: 「てんかん発作開始に至るまでの高振幅皮質脳波の伝播」, 第27回生体理工学シンポジウム講演論文集: pp. 168-171, 2012 (札幌, 2012年9月18日)
6. 李夏栄, 川合謙介, 神崎亮平, 高橋宏知: 「てんかん脳の高振幅皮質脳波における神経活動の雪崩現象」, 神経オシレーションカンファレンス: #P09, 2012 (岡崎, 2012年7月12日)
7. 宇佐美憲一, 川合謙介, 高橋宏知, 狩野竜示, 野田貴大, 磯口知世, 斉藤延人: 「迷走神経刺激の脳皮質活動に及ぼす影響 - ラット迷走神経刺激モデルを用いて -」, 日本脳神経外科学会第71回学術総会 (大阪, 2012年10月17日)
8. 狩野竜示, 宇佐美憲一, 野田貴大, 白松(磯口)知世, 神崎亮平, 川合謙介, 高橋宏知: 「迷走神経刺激によるラット脳皮質の神経活動の同期度の変化」, 電気学会研究会資料 医用・生体工学研究会 MBE-13: 投稿中, 2013 (東京, 2013年3月22日)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

別添5

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
藤井正美 鈴木倫保	機能外科療法	小林祥泰 水澤英洋	神経疾患最近の 治療	南江堂	東京	2012	86-90
川合謙介	新しいてんかん 治療法—脳刺激 療法—	加藤進昌, 神庭重信, 笠井清登	TEXT精神医学 改訂4版	南山堂	東京	2012	392-3
川合謙介	迷走神経刺激療 法	辻省次, 宇 川義一	【アクチュアル 脳・神経疾患の臨 床】てんかんテキ スト New Version.	中山書店	東京	2012	278-82
川合謙介	【Case Study】 Case 3	辻省次, 宇 川義一	【アクチュアル 脳・神経疾患の臨 床】てんかんテキ スト New Version.	中山書店	東京	2012	318-22
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	最新医学社	東京	2012	226-34

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	51	604-10	2011
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	590-597	2011

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.	Intrasulcal electrocorticography in macaque monkeys with minimally invasive neurosurgical protocols.	Front Syst Neurosci	5	34	2011
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
Usami K, Shin M, Kawai K.	Editorial response to JNS11-2119	J Neurosurg			
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
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
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
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
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
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
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	臨床神経学	51	990-992	2011
川合謙介	脳室病変とてんかん	Clinical Neuroscience	30	447-449	2012
川合謙介	【てんかん余話】 Wilder Penfield.	Epilepsy	6	54-55	2012
飯島 淳彦, 小杉 剛, 木竜 徹, 松木 広介, 長谷川 功, 板東 武彦.	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	46(6)	946-51	2011

Sawahata H, Toda H, Suzuki T, Hasegawa I.	Time-frequency domain analysis of the multi-channel electrocorticogram in the primary visual cortex of the hooded rat.	Acta Medica et Biologica	58(2)	2011-09	2011
飯島 淳彦, 小杉 剛, 木竜 徹, 長谷川 功, 板東 武彦.	3D映像視聴による自律神経系への影響.	自律神経	48	208-210	2011
Masamizu Y, Okada T, Kawasaki K, Ishibashi H, Yuasa S, Takeda S, Hasegawa I, Nakahara K.	Local and retrograde gene transfer into primate neuronal pathways via adeno-associated virus serotype 8 and 9.	Neuroscience	193	249-258	2011
Toda H, Suzuki T, Sawahata H, Majima K, Kamitani Y, Hasegawa I.	Simultaneous recording of ECoG and intracortical neuronal activity using a flexible multichannel electrode-mesh in visual cortex.	Neuroimage	54	203-212	2011
鎌田恭輔	DTI-based tractographyによる白質マッピングの脳神経外科手術への応用	脳神経外科ジャーナル「微小脳神経外科解剖」	20(Sup p12)	111-117	2011
鎌田恭輔	各種疾患 脳腫瘍 脳腫瘍手術におけるfunctional neuronavigation	Annual Review 神経2011	-	212-220	2011
鎌田恭輔	海外で知られているレベチラセタムの臨床特性を本邦の現地臨床に適用可能か?	Brain and Nerve	63(3)2	247-254	2011
鎌田恭輔	私の手術論 脳機能の可視化への挑戦	脳神経外科速報	21	1184-1193	2011
Kuroda Y, Kamada K他	Multimodal Neurosurgery for ce feedback system based on mesh fusionmodeling	Biocybernetics and biomedicalengineering	31(2)	33-50	2011
Kunii N, Ota T, Kin T, Kamada K, Morita A, Kawahara N, Saito N	Angiographic classification of tumor attachment of meningiomas at the cerebellopontine angle	World Neurosurgery	57(1)	114-121	2011
Anei R, Kamada K他	Hydrocephalus due to diffuse villous hyperplasia of the choroid plexus-case report	Neuro Med Chir(Tokyo)	51(6)	437-441	2011
太田貴裕, 鎌田恭輔, 國井尚人, 川合謙介, 斉藤延人	慢性硬膜下電極による脳資質電位計測を用いた側頭葉内側記憶関連野の機能解明	てんかん治療研究振興財団研究年報	22	69-76	2011
Fujii M, Inoue T, Suzuki M, et al.	Cooling of the Epileptic Focus Suppresses Seizures with Minimal Influence on Neurological Functions.	Epilepsia	53	485-493	2012