

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2007～2009

課題番号：19390380

研究課題名（和文） 局所脳冷却による大脳神経生理機能の解明と制御
－臨床応用をめざして－

研究課題名（英文） Elucidation and control of cerebral neurophysiological function with focal brain-cooling for the purpose of clinical application.

研究代表者

鈴木 倫保 (SUZUKI MICHIIYASU)

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：80196873

研究成果の概要（和文）：

本研究は「温度による脳機能の制御：Thermal neuromodulation」という新たな治療パラダイムを構築し、難治性てんかんでなく、難治性疼痛、重傷頭部外傷および脳卒中などの治療に局所脳冷却を応用することを目的とした。てんかん重積発作の抑制は15℃～20℃の脳冷却で認められた。冷却時の脳血流は低下、代謝面ではグルタミン酸が減少、脳保護作用も示唆された。また脳冷却による組織学的影響は認められなかった。てんかん患者においても術中に15～20℃で脳冷却した結果、異常放電の抑制が確認された。さらに脳冷却により侵害受容性疼痛が抑制されることが明らかとなった。今後体内埋め込み型の冷却装置の開発により種々の神経難病が治療できる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

The aim of our study is to establish a focal brain cooling as a new treatment of epilepsy, intractable pain or severe neurotrauma. In the field of epilepsy, we demonstrated that focal cooling of the brain to a cortical surface temperature of 15 to 20 °C terminated epileptiform discharges without inducing irreversible neurophysiological dysfunctions or neuronal damage in brain tissue. We also confirmed the significant suppression of nociceptive pain due to the cooling of sensorimotor cortex, with a minimal influence on neurological functions in rats. Our studies suggest the focal cooling of the brain has a neuroprotective effect and has a therapeutic potential for patients who are suffering from severe brain disorders. Because of recent advances in the precision machinery industry, the application of an implantable local cooling system may be expected to become a reality in the near future. Finally, we advocate “thermal neuromodulation” as a new treatment paradigm.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	7,100,000	2,130,000	9,230,000
2008年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2009年度	3,300,000	990,000	4,290,000
年度			
年度			
総計	13,900,000	4,170,000	18,070,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：脳冷却、生体システム、ペルチエ素子、脳機能情報制御、てんかん、難治性疼痛
ニューロモデュレーション

1. 研究開始当初の背景

脳の「機能情報」や「循環・代謝」等の生理学的パラメーターと物理量としての「温度」との関連は、統合的に研究された事は僅かである。これまでに全身冷却による低脳温が脳保護作用を有すること(Suzuki M et al., J Neurotrauma 2003, Suzuki M, et al, Neurotrauma Res 2002)、脳冷却がけいれん異常波を抑制すること(Yang XF et al, Ann Neurol 2001)が報告されているのみであり、我々はその先駆けとなっている(Suzuki M et al, J Neurosurg 2006)。これまで脳機能情報解析や機能的脳神経外科治療では、「電気的刺激」が頻用されてきた。その本態は、神経細胞の脱分極を介して神経活動を抑制することであり。そのため、代謝上昇による相対的脳虚血は不可避であり、神経細胞における異常興奮の広範な伝播も懸念されている。事実、電気刺激による機能マッピングの際に全身痙攣や、片麻痺が生じることは広く知られている。このような経緯から、電気に代わる、さらに低侵襲な脳損傷に対する治療モダリティーが求められている。

2. 研究の目的

本研究では、脳の機能情報解析や治療における手段を「電気」から「温度」へパラダイムシフトさせることをゴールとする。具体的には、山口大学医学部脳神経外科と工学部及び九州工業大学が協力し、①脳の「機能情報」、②「循環・代謝」パラメーターの温度による変化を総合的に理解する、③冷却による脳保護閾値を解明し、新たな治療法を開発、④「温度」(冷却)による脳機能情報制御法の開発と臨床応用を目的とする。

3. 研究の方法

6つの分野に分け、研究を行った。

- (1) 2種の半導体を並列に接続し電流を流すと、片面が冷却され、片面に発熱が起こる。これをペルチェ効果と呼ぶ。この原理を応用して冷却効果を大きくした装置が熱電素子(ペルチェ素子)である。ペルチェ素子を用いた、埋め込み型冷却装置を作成した(図1)。
- (2) 脳局所冷却の神経生理機能および正常脳組織への影響を検討した。

成長雄ラットを全身麻酔下に 9x10mm の開頭を行い、脳表(運動野)に冷却装置、温度計プローブを留置した。脳表を 5°C、10°C、15°C、20°C、25°C、36°C(control)の温度(n=5)

で1時間冷却後閉頭。翌日より1週間毎日

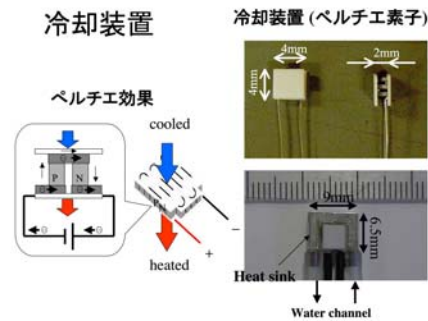


図1：冷却装置

beam-walking score により運動機能評価を行い、不可逆的变化(運動麻痺)を起こす温度閾値を検討した。1週間後ラットを断頭し、冷却部皮質の組織学的変化を、HE染色、Klüver-Barrera染色、TUNNEL染色法を用い検討した。

(3) 局所脳冷却によるてんかん放電の抑制効果を検討した。

①皮質てんかんモデル

ハロセン麻酔下に雄 Sprague-Dawley rat の頭頂側頭部を開頭し、脳表に熱電素子からなる大脳冷却装置、温度計および脳波電極を設置した。そして皮質下 2mm にカイニン酸 3 μg を定位的に注入することでてんかんモデルを作成した(図2)。

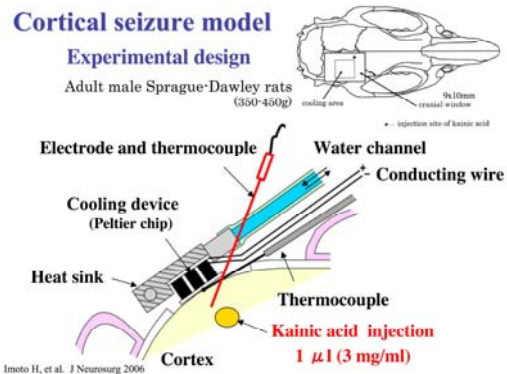


図2：皮質てんかんモデル

②側頭葉てんかんモデル

Sprague-Dawley rat をハロセン麻酔下に開頭後、ペルチェ素子を用いた深部冷却装置、脳波記録用電極および温度計を左海馬に刺入した。そして右海馬にカイニン酸(1 mg/ml, 1 μl)を注入し、対側海馬に伝播したてんかん性放電の抑制効果を検討した(図3)。

Hippocampal seizure model

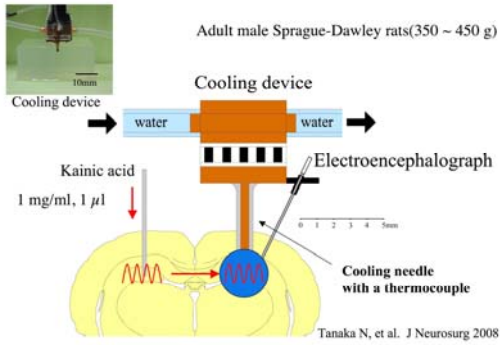


図3：側頭葉てんかんモデル

③ てんかん症例での検討

山口大学医学部倫理審査委員会の承認を得た後、難治性てんかんの手術に際し、冷却前後における脳表温および脳波の変化について検討した。症例は2才男児、皮質てんかんの症例である。慢性硬膜下電極留置によりてんかん原性域を同定、焦点切除術を施行する際、切除範囲内にペルチエ素子からなる冷却装置(15x10x7mm)、脳波記録用針電極および温度計(脳表、2mm および5mm 深部)を設置した(図4)。

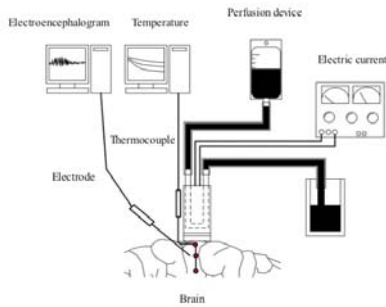


図4：てんかん症例における冷却研究概略

(4) 局所脳冷却による疼痛抑制効果を検討した。オス Wister ラットの右第一次体性感覚野(SI)領域に冷却装置を埋め込み、脳表を20、15、10℃に冷却した。52℃のホットプレート上にラットを乗せ、逃避行動(paw licking, jumping)を生じるまでの潜時を計測した。

(5) けいれん・虚血等の合併症が多い電気刺激による脳機能局在同定法に変わり、局所脳冷却による新たな局在同定法を開発した。

(6) 局所脳冷却が脳循環代謝に及ぼす影響について検討した。

4. 研究成果

(1) PID 制御により瞬時に脳表が冷却できる装置を試作した。

(2) 結果は-5℃群においてのみ運動機能障害および不可逆的組織変化が認められたが、0℃以上では異常を認めなかった(図5)。

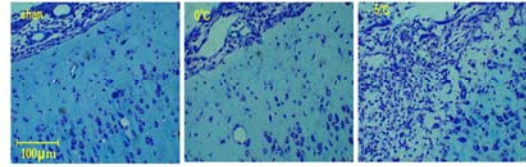


図5：冷却時の組織変化

(3)-① 脳表温を30℃、28℃、25℃に変化させ冷却を行うと、てんかん性放電は徐々に抑制された(図6)

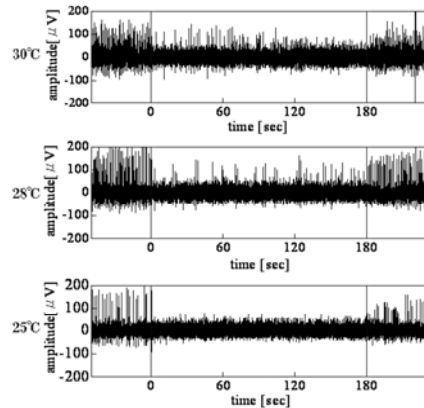


図6：冷却温度とてんかん放電

(3)-② 海馬を2.4mm径の範囲で20℃に冷却することにより、てんかん放電の抑制効果が認められた(図7 a, b)

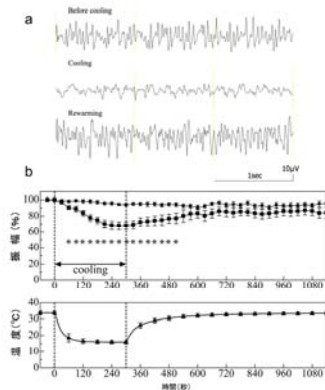


図7 a:海馬冷却時のてんかん放電の変化
b:てんかん放電の有意な抑制効果(*p<0.05)

(3)-③ 冷却装置に1Aの電流を流すと、脳表温は2分後に20℃まで低下した。それに伴い冷却前に認められたてんかん性放電は著明に抑制され、抑制効果は復温後もしばらく持続した(図8)

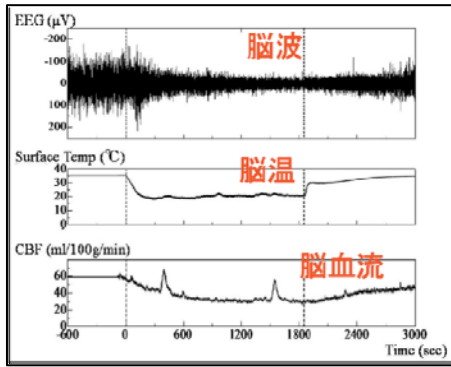


図 8 : てんかん患者における冷却のてんかん性放電抑制効果

(4) 15°C以下の冷却では右上下肢の挙上と paw licking が観察されたが、左上下肢には逃避行動はほとんど生じなかった ($p < 0.05$)。また 15°Cでの前肢領域の受容野は非冷却群と比較し有意に低下していた ($p < 0.05$)。本研究によりはじめてラット SI 皮質の冷却による疼痛抑制効果が示唆された (図 9)。

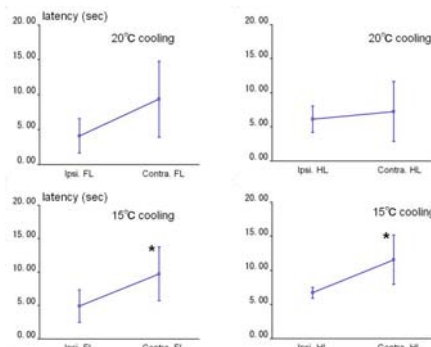


図 9 : 15°Cの冷却により有為な疼痛抑制作用を認める。

(5) これまでに開発してきた局所脳冷却を改良し、覚醒下手術時、脳機能局在を詳細に評価 (脳機能マッピング) するためのハンドヘルド型冷却装置を開発した (図 10)。



図 10 : ハンドヘルド型冷却装置

(6) 皮質てんかん患者の術中に焦点切除部位内において、神経伝達物質の測定を行った。

冷却時の脳循環は低下したが、代謝面ではグルタミン酸が減少、乳酸/ピルビン酸比が不変なことより局所冷却の脳保護作用が示唆

された (図 11)。

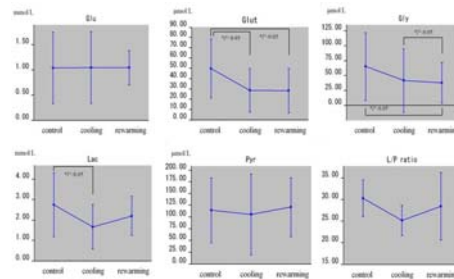


図 11 : 冷却時の神経伝達物質の変化

(7) 研究の総括と今後の展望

我々のこれらの研究から大脳皮質または海馬を 20°C程度に局所冷却することで、正常脳組織に悪影響を及ぼすことなく、てんかん性放電や疼痛を抑制し、さらに局所脳冷却に脳保護作用があることが明らかとなった。その結果、局所脳冷却は神経難病に対する低侵襲治療になりうる可能性が示唆された。現在我々は工学系との共同研究により体内埋め込み型の脳冷却装置の開発に取り組んでおり、その一部はすでに特許を取得している (特許第 3843054 号)。今後、放熱システムや電源などまだ超えなければならない課題は多いが、本装置の実用化が実現でき、難治性神経疾患の新しい低侵襲治療法として確立できれば、多くの患者の福音になることが期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 33 件)

①Fujioka H, Fujii M, Koizumi H, Imoto H, Nomura S, Saito T, Yamakawa T, and Suzuki M. An implantable, focal brain cooling device suppresses nociceptive pain in rats. Neuroscience Research 66, 402-405, 2010 (査読有)

②藤井正美、鈴木倫保: てんかんの新しい治療: 局所脳冷却療法, 医学のあゆみ 232(10) : 1062-1068, 2010(査読無)

③ Saito K, Fujii M, Kajiwara K, Suzuki M: Introducing Site Track: Continuous patient motion monitoring during stereotactic radiotherapy for the head. *Neurosurgery* 64:110-122, 2009 (査読有)

④ Oka F, Fujisawa H, Nomura S, Kajiwara K, Kato S, Fujii M, Suzuki M. Mechanistic insight into neurotoxicity of tissue plasminogen activator-induced thrombolysis products in a rat intraluminal middle cerebral artery occlusion model. *J Neurotrauma*. 26:1577-84, 2009 (査読有)

⑤ Saito K, Imate Y, Fukuda T, Kajiwara K, Suzuki M: Successful Stereotactic Radiosurgery with the CyberKnife of a Giant Arteriovenous Malformation of the Tongue: A Case Report, *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 87: 182-190, 2009 (査読無)

⑥ Oku T, Fujii M, Kajiwara K, Suzuki M: The influence of focal brain cooling on neurophysiopathology: validation for clinical application. *J Neurosurg* 110 :1209-1217, 2009 (査読有)

⑦ Ideguchi M, Kajiwara K, Yoshikawa K, Kato S, Fujii M, Fujisawa H, Suzuki M: Benign fibrous histiocytoma of the skull with increased intracranial pressure caused by cerebral venous sinus occlusion, *Journal of Neurosurgery* 111(3): 504-508, 2009 (査読有)

⑧ 齊藤 俊、藤井正美、鈴木倫保: 大脳局所冷却装置を用いたてんかん治療 *日本機械学会誌* 112(1087): 470-471, 2009 (査読有)

⑨ Tanaka N, Fujii M, Imoto H, Nomura S, Suzuki M: Effective suppression of hippocampal seizures in rats by direct hippocampal cooling using a Peltier chip. *J Neurosurg* 108: 791-797, 2008 (査読有)

⑩ Goto H, Nomura S, Fujii M, Suzuki M: Neurotoxic Effects of Exogenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator on the Normal Rat Brain. *J Neurotrauma* 24: 745-752, 2007 (査読有)

⑪ Amano T, Kajiwara K, Yoshikawa K, Ideguchi M, Nomura S, Fujii M, Suzuki M: Antitumor effects of vaccination with dendritic cells transfected with modified receptor for hyaluronan-mediated motility mRNA in a mouse glioma model. *J Neurosurg* 106 : 638-645, 2007 (査読有)

⑫ Kato S, Ishihara H, Nakayama H, Fujii M, Fujisawa H, Kajiwara K, Nomura S, Sadanaga H, Suzuki M: Transvenous Embolization for Dural Arteriovenous Shunt of the Cavernous Sinus -Comparison of Multi-Staged Transvenous Embolisation and Transvenous Embolization with Sinus Packing- *Interventional Neuroradiology* 13: 353-358, 2007 (査読有)

⑬ 藤井正美、井本浩哉、田中信宏、鈴木倫保、内山城司、齊藤 俊: 脳内局所冷却法によるてんかん治療, *カレントセラピー* 25(4) : 70-74, 2007 (査読無)

[学会発表] (計 64 件)

① Masami Fujii, Yuichi Maruta, Hirochika Imoto, Hiroshi Yoneda, Hideyuki Ishihara., Sadahiro Nomura, Koji Kajiwara, Shoichi Kato, Michiyasu Suzuki. Efficacy of the Motor Evoked Potentials Monitoring During cerebral aneurysm surgery, 9th International Conference on Cerebrovascular Surgery, Nagoya, Japan 2009, 11,11-13

② Masami Fujii, Hiroshi Fujioka, Takayuki Oku, Nobuhiro Tanaka, Hirochika Imoto, Sadahiro Nomura, Michiyasu Suzuki, Application of focal brain cooling to the treatment of intractable epilepsy, 9th World Congress of the International Neuromodulation Society, Seoul, South Korea 2009, 9.11-15

③ Fujii M, Fujioka H, Oku T, Tanaka N, Nomura S, Saito T, Yamakawa T, Suzuki M, Application of focal brain cooling to the treatment of intractable epilepsy; Experimental and clinical studies, 28th International Epilepsy Congress, Budapest Hungary, 2009, 6.29

④ Hiroshi Fujioka, Masami Fujii, Nomura Sadahiro, Takashi Saito, Takeshi Yamakawa, Michiyasu Suzuki. Focal Brain Cooling as a New Therapy for Epilepsy. The 3rd Asian Epilepsy Surgery Congress Osaka, Japan 2009.6.18-19

⑤ 藤井正美, 藤岡裕士, 奥 高行, 田中信宏, 井本浩哉, 野村貞宏, 鈴木倫保: 局所脳冷却のてんかん放電抑制効果についての臨床的研究, 第 32 回日本てんかん外科学会, 東京, 2009. 1. 22-23

⑥ 藤岡裕士, 藤井正美, 井本浩哉, 野村貞宏, 鈴木倫保: 局所脳冷却法によるてんかん焦点決定への新しいパラダイムについて, 第 32 回日本てんかん外科学会, 東京, 2009. 1. 22-23

⑦ Hiroshi Fujioka, Hidekazu Kaneko, Masami Fujii, Hirochika Imoto, Sadahiro Nomura, Michiyasu Suzuki. Epileptiform Discharges and Neuronal Plasticity Co-Exist within Hours of the Peri-Infact Cortex of Rats The 4th Korean-Japanese Joint Stroke Conference Fukuoka, Japan 2008.11.21-23

⑧ Koizumi H, Fujii M, Imoto H, Uchiyama J, Nomura S, Saito T, Suzuki M: Focal brain cooling for the treatment of intractable epilepsy: Experimental and clinical studies. 2nd International brain hypothermia symposium, Miami, USA, 2007. 10.24-27

⑨ 藤岡裕士、藤井正美、齊藤 俊、井本浩哉、野村貞宏、梶原浩司、藤澤博亮、加藤祥一、鈴木倫保: 埋め込み型大脳局所冷却装置による

るてんかん発作抑制の最適冷却温度について第 42 回日本てんかん学会 東京 2008.10.18-19

⑩藤井正美、藤岡裕士、奥 高行、田中信宏、井本浩哉、小泉博靖、末廣栄一、野村貞宏、梶原浩司、藤澤博亮、加藤祥一、鈴木倫保：難治性てんかんに対する脳局所冷却療法 第 67 回（社）日本脳神経外科学会学術総会 盛岡 2008.10.1-3

⑪Hiroshi Fujioka, Masami Fujii, Hiroyasu Koizumi, Joji Uchiyama, Yuji Kurata, Takashi Saito, Hirochika Imoto, Sadahiro Nomura, Michiyasu Suzuki. An Implantable, Automated Focal Cerebral-Cooling System Suppresses Epileptic Seizures in Free-Moving, Spontaneously Epileptic Rats. Congress of Neurological Surgeons, 2008 Annual Meeting, Orlando USA, 2008.9.20-25

⑫奥 高行、田中信宏、岡 史朗、藤井正美、野村貞宏、斉藤 俊、鈴木倫保：脳局所冷却が脳組織および脳機能におよぼす影響についての実験的検討。第 66 回日本脳神経外科学会総会、東京 2007, 10.3-5

⑬田中信宏、藤井正美、井本浩哉、内山城司、野村貞宏、斉藤 俊、鈴木倫保：海馬冷却によるてんかん放電抑制についての実験的検討、第 10 回日本脳低温療法学会、下関 2007, 7.6-7

〔図書〕（計 14 件）

①藤井正美：今日の治療指針「てんかんの外科治療」医学書院、pp743-744, 2010

②鈴木倫保・森松光紀：脳・神経疾患ベストナーシング、学研、pp1-209, 2009

③鈴木倫保：標準脳神経外科学、医学書院、pp261-271, 2008

④野村貞宏、鈴木倫保：神経。中外医学社、pp91-95, 2008

⑤小泉博靖、鈴木倫保：脳保護・脳蘇。生克誠堂出版、pp57-67, 2008

⑥藤井正美、長谷川寿紀、林隆：てんかん Q & A。日本文化科学社、pp1-142, 2008

〔産業財産権〕

○出願状況（計 2 件）

①名称：完全埋め込み型局所冷却装置

発明者：藤岡裕士、藤井正美、鈴木倫保、
斉藤俊

権利者：国立大学法人 山口大学

種類：特許、特願

番号：2009-236290

出願年月日：2009 年 10 月 13 日

国内外の別：国内

②名称：重症てんかん発作抑制用脳冷却装置
発明者：藤岡裕士、藤井正美、鈴木倫保、

斉藤俊

権利者：国立大学法人 山口大学

種類：特許、特願

番号：2009-236291

出願年月日：2009 年 10 月 13 日

国内外の別：国内

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

山口大学医学部脳神経外科

<http://ds.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~neuro-w1/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 倫保 (SUZUKI MICHIASU)

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：80196873

(2) 研究分担者

藤井 正美 (FUJII MASAMI)

山口大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：90181320

斉藤 俊 (SAITO TAKASHI)

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：10162207

野村 貞宏 (NOMURA SADAHIRO)

山口大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20343296

石塚 智 (ISHIZUKA SATOSHI)

九州工業大学・大学院生命体工学研究科・
准教授

研究者番号：40124804

梶原 浩司 (KAJIWARA KOJI)

山口大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：90253161

(3) 連携研究者

無し

(4) 研究協力者

丸田 雄一 (MARUTA YUICHI)

山口大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：30543970

2008 年度～2009 年度

藤岡 裕士 (FUJIOKA HIROSHI)

山口大学・医学部附属病院・研修医

研究者番号：なし

2008 年度～2009 年度

奥 高行 (OKU TAKAYUKI)

山口大学・大学院医学系研究科・博士課程

研究者番号：なし

2008 年度

内山城司 (UCHIYAMA JYOUJI)

山口大学・大学院医学系研究科・博士課程

研究者番号：なし

2007 年度

田中信宏 (TANAKA NOBUHIRO)

山口大学・大学院医学系研究科・博士課程

研究者番号：なし

2007 年度