

機関番号：20101
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20591713
 研究課題名（和文）皮質形成異常におけるてんかん原性と脳機能に関わる病態解明と外科的治療の研究
 研究課題名（英文） Brain function and epileptogenicity in human cortical dysplasias
 研究代表者
 三國 信啓（MIKUNI NOBUHIRO）
 札幌医科大学・医学部・教授
 研究者番号：60314217

研究成果の概要（和文）：

ヒト皮質形成異常におけるてんかん原性に関わる病態解明、てんかん原性を持つ脳皮質における脳機能とそのネットワークの局在同定、およびそれらの可塑性や代償機構獲得の解明を行った。皮質形成異常と診断された難治性てんかんにて、手術治療に必要な検査である慢性硬膜下電極記録の結果、発作波が始まるてんかん原性焦点部位、発作間欠期に棘波が頻回に記録される電極下の皮質をそれぞれ採取した。さらに1回/1時間以下のみ棘波が記録される非てんかん性の部位であるが治療上摘出が望ましいと考えられる皮質をコントロールとして採取し、てんかん性放電の頻度と組織異常、NMDA受容体蛋白変化の相関につき同一患者内で比較検討した。高磁場MRI上に機能的MRI、脳磁図、拡散テンソルトラクトグラフィの結果を示すことにより術前脳機能評価を行った。てんかん原性焦点同定は脳波、MEG、PET/SPECT、硬膜下電極留置によって行った。それらの結果を術中参照可能なニューロナビゲーションシステムを導入し、てんかん原性と脳機能を併せ持つ脳を解剖学的に正確に同定後、電気生理学的かつ神経学的に機能を評価しながら摘出を覚醒下手術を導入して行った。てんかん原性を持つ皮質形成異常部位に脳機能が存在し、その摘出によって機能代償が生じることを確認しつつある。

研究成果の概要（英文）：

We have studied the mechanisms underlying epileptogenesis in cortical dysplasia by using a rat model and a human specimen. The results have shown that excitatory postsynaptic NMDA receptors played a critical role of epilepsy associated with cortical dysplasia. To clarify the mechanisms of human epilepsy, we examined the total protein levels of both NR1 and calmodulin, as well as their coassembly in the human non-epileptogenic cortical areas compared to those in the epileptogenic cortical areas (ictal EEG seizure onset areas as determined by subdural grid electrode recordings). The coassembly of calmodulin and NMDAR1 was decreased in epileptogenic dysplastic cortex compared with normal appearing non-epileptogenic cortex, while there was no significant difference in the total protein levels of calmodulin or NMDAR1 between the two EEG groups. These results suggest that decreased calmodulin-NMDAR1 coassembly is a cellular mechanism that contributes to hyperexcitability in dysplastic cortical neurons and in focal seizure onsets. Regarding the brain function, epileptic cortical dysplasia have language or motor function which could be compensated following resection.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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

キーワード：てんかん、脳機能、皮質形成異常

1. 研究開始当初の背景

申請者らは、てんかん原性に関わる一次的、二次的興奮性・抑制性調節機構を解明し、日本においては約20-30万人と想定される薬剤抵抗性の難治性てんかんに対する治療を進めるとともに、てんかん原性焦点そのものに存在する脳機能およびその可塑性や代償機構を研究することを全体構想としている。現在まではヒトや動物モデルにおける行動・脳波・病理組織像・興奮性抑制性受容体チャンネルの変化に注目しててんかん原性獲得から維持までの過程を研究、報告してきた。一方で、脳神経外科手術において最近の支援機器の急速な発展とともに詳細な脳機能研究を行うことが可能となり、解剖学および電気生理学的な情報を統合することによってさらに安全確実な手術が可能になることを報告した(Mikuni N, Okada T, Enatsu R, et al. Clinical impact of integrated functional neuronavigation and subcortical electrical stimulation to preserve motor function during resection of brain tumors. *J Neurosurg.* 2007;106:593-8)。てんかんの外科的治療に際しても高磁場 MRI と統合させた機能的 MRI、脳磁図、拡散テンソルトラクトグラフィ 結果によって術前脳機能評価を行う。さらにその評価結果を術中参照可能な機能ナビゲーションシステムや覚醒下手術を導入し、てんかん原性と脳機能を併せ持つ脳を解剖学的に正確に同定後、電気生理学的機能評価を行いながら摘出する方法を研究している (Mikuni N, Okada T, Taki J, et al. Fibers from the dorsal premotor cortex elicit motor evoked potential in a cortical dysplasia. *Neuroimage* 2007; 34(1):12-18)。この研究の発展によっててんかん焦点や脳機能部位が持つネットワークが解明されてくると考える。

2. 研究の目的

本研究では、“皮質形成異常におけるてんかん原性と脳機能に関わる病態解明と外科的治療の研究”を主題とする。難治性、局在関連性てんかんの中で最も典型的な側頭葉てんかんでは様々な動物モデルがすでに完成されており、てんかん原性やその獲得への機構の解明が進み、手術を含めた有効な治療法が確立している。一方で側頭葉てんかんに次ぐ手術件数が報告されている皮質てんかんに対しては必ずしもその治療成績は良好とは言えない。側頭葉てんかんでは内側側頭葉特に海馬を中心とした焦点を形成し、その摘出により約70%は発作が

消失し、優位な改善まで入れると90%の症例で有効である。一方で、皮質てんかんでは発作消失は50%ほどに留まるために手術適応そのものの慎重な検討を要する。皮質てんかんのモデル動物での基礎研究は少なく、てんかん原性獲得の機構に関して未だ不明な点が多いことが基盤となり、さらに焦点がしばしば広範囲に及ぶ、あるいは脳機能部位を含むことが治療を困難にしている。これらの背景に基づき、皮質形成異常における、1：主にラットモデルにおけるてんかん原性獲得の機構解明、2：ヒト皮質形成異常におけるてんかん原性に関わる病態解明、3：てんかん原性を持つ脳皮質における脳機能とそのネットワークの局在同定、およびそれらの可塑性や代償機構獲得の解明、4：脳（深部、または表層）電気刺激による皮質てんかん治療の可能性の検討とその機序解明、を具体的目的とする。

3. 研究の方法

皮質形成異常と診断された難治性てんかんにて、手術治療に必要な検査である慢性硬膜下電極記録の結果、発作波が始まるてんかん原性焦点部位、発作間欠期に棘波が頻回に記録される電極下の皮質をそれぞれ採取した。さらに1回/1時間以下のみ棘波が記録される非てんかん性の部位であるが治療上摘出が望ましいと考えられる皮質をコントロールとして採取し、てんかん性放電の頻度と組織異常、NMDA受容体蛋白変化の相関につき同一患者内で比較検討した。細胞レベルでの変化は単にてんかん原性と相関するだけではなく、脳機能の局在決定やその可塑性と代償機構にも影響を及ぼすと考えられる。血流・代謝による脳機能イメージングと電気生理学的検査による脳機能検索を行うことによって形態学的変化部位(皮質形成異常)、電気生理学的異常部位(てんかん原性焦点)と重なる脳機能部位とそのネットワークの局在同定を行う。さらに脳神経外科手術において病変部摘出に際しては解剖学的機能的ネットワークをそれぞれ拡散テンソルトラクトグラフィ、誘発電位記録によって検証しかつ覚醒下手術での臨床症状モニタリングを行うことによって、多様な生理学的情報を得て脳機能の可塑性や代償機構の検討を行う。

4. 研究成果

ヒト皮質形成異常におけるてんかん原性に関わる病態解明、てんかん原性を持つ脳皮質における脳機能とそのネットワークの局在同定、およびそれらの可塑性や代償機構獲得の解明を行った。皮質形成異常部位においては興奮性NMDA受容体に変容し、calmodulinによる抑制が減弱していた。硬膜下電極留置や脳磁図、PETにて同定したてんかん原性焦点には術前の脳機能診断から焦点における脳機能の内在的存在が予測された。術中のニューロナビゲーションシステムにより脳機能を持つ焦点が確認され、覚醒下手術によるその摘出によって機能代償が生じることを確認しつつある。

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 13 件)

1. Matsumoto R, Nair DR, Ikeda A, Fumuro T, Lapresto E, Mikuni N, Bingaman W, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Najm I, Shibasaki H, Lüders HO. Parieto-frontal network in humans studied by cortico-cortical evoked potential. Hum Brain Mapp.2011 Sep 19. doi: 10.1002/hbm. 21407. [Epub ahead of print]
2. Imamura H, Matsumoto R, Inouchi M, Matsuhashi M, Mikuni N, Takahashi R, Ikeda A. Ictal wideband ECoG: Direct comparison between ictal slow shifts and high frequency oscillations. Clin Neurophysiol. 2011 Aug;122(8):1500-1504.
3. Kikuchi T, Matsumoto R, Mikuni N, Yokoyama Y, Matsumoto A, Ikeda A, Fukuyama H, Miyamoto S, Hashimoto N. Asymmetric bilateral effect of the supplementary motor area proper in the human motor system. Clin Neurophysiol . 2011 Jul 26. [Epub ahead of print]
4. Mitsueda-Ono T, Ikeda A, Inouchi M, Takaya S, Matsumoto R, Hanakawa T, Sawamoto N, Mikuni N, Fukuyama H, Takahashi R. Amygdalar enlargement in patients with temporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry.2011 Jun;82(6):652-657.
5. Matsumoto R, Imamura H, Inouchi M, Nakagawa T, Yokoyama Y, Matsuhashi M, Mikuni N, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Ikeda A. Left anterior temporal cortex actively engages in speech perception: A direct cortical stimulation study. Neuropsychologia 49:1350-1354, 2011.
6. Mikuni N, Yokoyama Y, Matsumoto A, Kikuchi T, Yamada S, Hashimoto N, and S Miyamoto S. Intravenous methylprednisolone reduces the risk of propofol-induced adverse effects during Wada testing. Neurol Med Chir. 50:622-6, 2010.
7. 三國信啓. 皮質形成異常の診断と外科治療. Epilepsy. 2010;4:35-42.
8. 三國信啓. 覚醒下手術と大脳機能局在. CLINICAL NEUROSCIENCE 2010;28:1115-1117.
9. 三國信啓. 小児てんかんに対する外科的治療. 脳神経外科ジャーナル 2010;19:321-331.
10. 三國信啓. 皮質形成異常の診断と外科治療. Epilepsy 2010;4:35-42.
11. Moritake K, Mikuni N, Akiyama Y, Nagai H, Maruyama N, Takada D, Sugimoto K, Nagasako N, Hashimoto N. Long-term seizure outcome in patients

undergoing resection of lesions detected by magnetic resonance imaging. *Neurol Med Chir.* 48:546-51, 2008.

12. Moritake K, Mikuni N, Akiyama Y, Nagai H, Maruyama N, Takada D, Daisu M, Nagasako N, Hashimoto N. Postoperative quality of life outcome and employment in patients undergoing resection of epileptogenic lesions detected by magnetic resonance imaging. *Neurol Med Chir* 49(7):281-286, 2009.
13. Ikedo A, Hirasawa KI, Kinoshita M, Hitomi T, Matsumoto R, Mitsueda T, Taki JY, Inouchi M, Mikuni N, Hori T, Fukuyama H, Hashimoto N, Shibasaki H, Takahashi R. Negative motor seizure arising from the negative motor area: Is it ictal apraxia? *Epilepsia.* 50(9):2072-84, 2009

[学会発表] (計 13 件)

1. 三國信啓. ランチョンセミナー: てんかん外科治療の適応と実際. 第 45 回日本てんかん学会: 2011 年 10 月 7 日: 新潟
2. 三國信啓. てんかんの手術について. (社) 日本てんかん協会北海道支部記念講演会: 2011 年 4 月 24 日: 旭川
3. 三國信啓. てんかんの外科治療. 第 13 回北海道脳神経外科手術研究会: 2011 年 2 月 19 日: 札幌
4. Mikuni N, Susumu M. Integrated functional neuronavigation during neurosurgery. ICCN: 2010 Oct 30th Kobe, Japan
5. 三國信啓. 脳神経外科疾患に伴うてんかんの治療戦略. (ランチョンセミナー) 第 69 回日本脳神経外科学会総

会:2010 年 10 月 29 日: 福岡

6. 三國信啓. 小児神経外科の ABC. (教育セミナー) 第 38 回日本小児神経外科学会: 2010 年 6 月 3 日: 富山
7. 三國信啓. てんかん外科の進歩 海馬切除術. (プレナリーセッション) 第 30 回日本脳神経外科コンgres 総会:2010 年 5 月 6 日:横浜
8. 三國信啓. てんかんに対する覚醒下手術. (シンポジウム) 第 19 回脳神経外科手術と機器学会:2010 年 3 月 20 日: 東京
9. 三國信啓. 選択的扁桃体海馬切除術—側頭下アプローチ. (シンポジウム) 第 33 回てんかん外科学会:2010 年 1 月 22 日:大阪
10. Mikuni N. Epilepsy Surgery preserving functions. In:The 2nd Korean-Japanese Epilepsy Society Symposium: 2009 Oct 23rd Hirosaki, Japan
11. 三國信啓. 脳神経外科開頭手術後のてんかんに対する予防と治療. (シンポジウム) 第 43 回日本てんかん学会:2009 年 10 月 22 日:弘前
12. 三國信啓. 新皮質てんかんの外科治療. (特別講演) 第 50 回京滋てんかん懇話会:2009 年 3 月 14 日:京都
13. 三國信啓. 新皮質てんかんにおける焦点同定と摘出のための検討. (シンポジウム) 第 32 回てんかん外科学会:2009 年 1 月 22 日:東京

[図書] (計 5 件)

1. 三國信啓. 腫瘍. 江藤文夫, 飯島節編. 神経内科学テキスト改訂第 3 版. 東京: 南江堂;2011. pp253-260.
2. 三國信啓. 機能的脳神経外科. 児玉南海雄監修. 標準脳神経外科改訂第 12 版. 東京: 医学書院;2011. pp327-340.
3. 三國信啓. てんかん焦点診断. 端 和

夫編. 脳神経外科臨床マニュアル改訂
第4版. 東京:シュプリンガー・ジャパ
ン;2010. pp1203-1213.

4. 三國信啓. 側頭葉・後頭葉の手術 後
頭葉てんかんの手術. 齊藤延人編. ビ
ジュアル脳神経外科シリーズ2. 側頭
葉・後頭葉. 東京:メジカルビュー
社;2010. pp160-165.
5. 三國信啓. 内側側頭葉てんかん:手術
適応の判断基準と治療戦略は?. 宮本
享、鈴木倫保、渋谷壯一郎、中瀬裕之
編. EBM脳神経外科疾患の治療2010-
2011. 東京:中外医学社;2010.
pp313-316.

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三國 信啓 (MIKUNI NOBUHIRO)
札幌医科大学・医学部・教授
研究者番号: 60314217

(2) 研究分担者

池田 昭夫 (IKEDA AKIO)
京都大学・医学研究科・准教授
研究者番号: 90212761
松本 理器 (MATSUMOTO RIKI)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号: 00378754

(3) 連携研究者

()

研究者番号: