

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2012

課題番号：21390405

研究課題名（和文）神経回路過剰同期性に注目した新規てんかん焦点診断及び
治療の開発へ向けた総合的研究研究課題名（英文）Comprehensive study on the development of novel methods for localization
and treatment of epilepsy focusing on the abnormal synchronization of neural network

研究代表者

川合 謙介（KAWAI KENSUKE）

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：70260924

研究成果の概要（和文）：

本研究は、「大脳皮質における過剰同期性の特性解析とその抑制」をキーワードに、多点皮質脳波・単一ニューロン発射同時記録用電極の開発、ラット迷走神経刺激モデルの確立と作用機序解明、軟膜下皮質多切術と海馬多切術の長期的効果や機能温存効果の検証を行い、難治性てんかんに対する機能温存のおよび緩和的治療手技のてんかん原性抑制機構や機能温存機構を脳活動の異常同期性の観点から解明し、今後の治療開発の端緒を開いた。

研究成果の概要（英文）：

We conducted a comprehensive research using animal experimental studies and clinical epilepsy studies on the development of novel methods for localization and treatment of epilepsy focusing on the abnormal synchronization of neural network.

First, we developed a new intracranial electrode system that enables simultaneous recording of single neuron activity and wide-area electrocorticography. We succeeded in the simultaneous recording in 10 patients. We analyzed the efficacy and stability of recording, clarifying the future issues regarding this type of intracranial recording.

Second, we established a rat vagus nerve stimulation (VNS) model. Using this model, we studied the effect of long-term VNS on hippocampal neurogenesis in normal rats. After long-term VNS, numbers of BrdU positive cells and doublecortin positive cells were decreased. The result suggested that VNS inhibits neurogenesis and promotes neural differentiation. We then studied the effect of VNS on the cortical synchrony by recording activities of multiple neurons in the rat auditory cortex. VNS increased the local synchrony in the normal state but decreased it in the epileptic state. Thus, the homeostatic effect on the cortical synchrony was suggested.

The underlying mechanism of action of VNS is still largely unknown, particularly in clinical electrophysiological aspects. We established the method for recording vagal evoked potentials during implantation surgery of the VNS system. We evaluated electrophysiological property of vagal evoked potentials and demonstrated that the specific upward vagal conduction did occur in clinical VNS. Our analysis of electrocorticogram during craniotomy in patients with VNS suggested that VNS decreases abnormal cortical synchrony in human epilepsy as well.

We evaluated long-term seizure suppression and memory preservation of multiple subpial transection and hippocampal transection. The seizure outcome was comparable to the one after resection. Long-term preservation of memory was demonstrated but it was dissociated with preservation of regional glucose uptake.

Our comprehensive study revealed thus far unknown mechanisms of seizure suppression and functional preservation of nonpharmacological treatments of epilepsy in the aspect of cortical hypersynchrony, and contributed to future development of novel treatment modality of refractory epilepsy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
2010年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2011年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2012年度	2,000,000	600,000	2,600,000
年度			
総計	13,500,000	4,050,000	17,550,000

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：機能脳神経外科学、難治性てんかん、てんかん、大脳皮質、皮質脳波、軟膜下皮質多切術、迷走神経刺激療法

1. 研究開始当初の背景

抗てんかん薬が無効な難治性てんかんの一部は開頭手術で根治可能だが、適応となる患者は難治性てんかんの1-2割に留まる。非適応の原因の多くは、全般性焦点や両側多焦点であり、これらの患者に対応できる新たな治療法の開発が強く望まれる。広範なてんかん焦点は、切除不可能な機能領域を包含することが多く、治療には機能温存性が特に要求される。現在このような患者の治療には、軟膜下皮質多切術などの機能温存的な手技や迷走神経刺激(VNS)療法などの緩和的治療が行われるが、その効果は必ずしも充分ではなく、しかも効果発現機序が不明のままである。

近年、神経科学領域では大脳皮質活動をネットワークとして捉え、多点記録に対して様々な周波数解析やコヒーレンス解析を加えて、その同期性や振動性から大脳活動を捉えようという試みが盛んである。われわれは、「てんかん原性を有する大脳皮質の中で何が起きているのか」という疑問に立ち返り、これまで各測定点における「過剰興奮性」の観点のみで解析されてきたECoGを、ネットワークとしての性質に視点を移し、多点での「過剰同期性」に注目して解析する試みに思い至った。さらに大脳皮質での過剰同期性をネットワークとして捉える場合、径1cmの脳表電極によるECoGのみでは不十分で、皮質層毎のフィールド電位や、単一ニューロンのユニット記録による同期性の検討が必要であろうと考えた。このような背景を踏まえ、われわれは「過剰同期性とその抑制」に注目し、ECoG-unit同時記録によるネットワーク解析を主手法として、効果発現機序が未解明の治療法に検討を加え、さらに新たな治療法の開発へと発展させる研究計画を立案した。

2. 研究の目的

(1) ECoG-unit同時記録電極の開発と同時記録によるてんかん病態と生理的脳機能の解析

まず、ニホンザルを用いて、ECoG-unit同時記録を行い、てんかん焦点におけるネットワーク過剰同期性の特性とその抑制方法を明らかにする。さら

に、ヒトにおいて手術中の記録および、1ヶ月までの慢性頭蓋内脳波モニタリング中に記録できるようなECoG-unit同時記録電極とその留置方法を開発し、てんかん病態と生理的脳機能におけるECoG-unit連関について解析を加える。

(2) ラットVNSモデルにおけるてんかん抑制機構の解明

ラット長期VNSモデルを確立し、長期VNS後の多点ECoG-unit同時記録で過剰同期性が抑制されるかどうかを明らかにする。また、VNS療法臨床例でのてんかん抑制効果は、長期的、蓄積的なものであり、直接的な電気刺激効果のみでは説明しがたく、分子レベル・神経回路レベルでの変化、すなわち神経可塑性の関与を明らかにする。

(3) ヒト臨床VNS療法における臨床電気生理学的なてんかん抑制機構の解明

VNSによるてんかん発作抑制機序の解明は新たなてんかん治療の可能性に繋がるが、特に臨床電気生理学的な側面についてはほとんど未解明であり、その機序を解明することを目的とする。特に、本治療法による迷走神経の特異的な上行神経伝導を検証し、大脳皮質の神経活動、特に同期性に対する影響を解析する。

(4) 軟膜下皮質多切術・海馬多切術の長期有効性と機能温存性に関する臨床研究

これらの手術手技を受けた患者の長期追跡を行い、発作抑制に関する長期有効性と機能温存性を検証する。臨床例による発作抑制については発作成績のみならず、術後患者にMEGの詳細な解析を行い、処置領域の棘波発射の変化を明らかにする。さらに課題負荷時のMEGやfMRIを術前後に行って賦活領域を検討することにより、これらの手技が機能を温存する機構を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) ECoG-unit同時記録電極の開発と同時記録によるてんかん病態と生理的脳機能の解析

まず、ニホンザルを用いて、ヒト臨床例における記録の前段階として、記録の安全性やセットアップの確実性、測定系・解析系の妥当性を検討した。次いで、臨床例で効率良くECoG-unit

同時記録を行うための電極の調整を行った。電極の脳接触部は臨床で既に用いられているものを使用したが、unit 記録電極の刺入部分を短くし、ECoG 電極と接着するなどの加工を行って、至適電極を作成した。これらの電極を留置する方法を確立し、術中記録や1ヶ月以内の留置による長時間持続記録を行い、てんかん病態と生理的脳機能における ECoG-unit 連関について解析を加えた。

(2)ラットVNSモデルにおけるてんかん抑制機構の解明

VNSシステムは、臨床システムの製造元である米国サイバロニクス社から提供された小動物専用のものである。留置手術法を確立した後、ラット大脳皮質において多点ECoG-unit同時記録を行い、過剰同期性に対するVNS の効果を検証した。一方、神経可塑性への影響は、長期VNSのラット海馬のBrdU 陽性細胞数、doublecortin 陽性細胞数の変化により評価した。

(3)ヒトVNS療法における臨床電気生理学的なてんかん抑制機構の解明

臨床 VNS システムの植込術中に頭部から刺激パルスに関連する誘発電位を測定する方法を確立した。電極の留置部位、測定部位、刺激電流条件を変えて誘発電位を測定し、迷走神経に特異的な上行性神経伝導の有無を検証し、その電気生理学的特性を解析した。また、VNS 療法施行中の患者の開頭手術中に記録した頭蓋内脳波について同期性の変化に注目して解析した。

(4)軟膜下皮質多切術・海馬多切術の長期有効性と機能温存性に関する臨床研究

発作については、術後1年毎に外来・電話・手紙による追跡調査を行った。静的な機能画像による評価として、術前後で、MRI による海馬体積測定、海馬と連絡する脳弓の fractional anisotropy 値測定、FDG-PET による局所糖代謝測定、ECD-SPECT による局所脳血流測定を行い、比較検討した。次に、fMRI や課題負荷 MEG、事象関連電位など賦活試験によって処置領域およびその他の領域での賦活パターンの術前後の変化を検討した。

4. 研究成果

(1) ECoG-unit同時記録電極の開発と同時記録によるてんかん病態と生理的脳機能の解析

2頭のニホンザルにおいて記録方法の妥当性を確認した後、ヒト用電極の開発を開始した。電極の耐用性、リード接続部の改良、留置方法などさまざまな改良を加え、本研究期間内に10例でECoG-unit 同時記録に成功した。図1は、海馬など深部の目的部位から記録を行うタイプで、これまでの深部電極が硬膜や頭蓋に固定されているため拍動する脳実質との間のずれが避けられなかったが、脳と一緒に拍動する点が新しい。これにより1ヶ月間にわたり安定した記録が得られるようになった。また、図2は脳表に刺入するタイプのものである。用手的に容易

に脳表に設置でき、皮質脳波とユニットの同時記録が可能となった。

このような単一ニューロン発射の記録を行うことにより、発作時には脳波変化に先立ってユニット発射の増大がみられることがあること、皮質脳波からでは推察困難な、ヒト個人レベルでの視覚認知が弁別できることが示された(図3)。

これらは、本邦では初の試みであり、その結果を電極の記録効率、耐性の観点から解析し、今後の改善点を明らかにできた(Matsuo et al. Neurosurgery, in press)。

(2)ラットVNSモデルにおけるてんかん抑制機構の解明

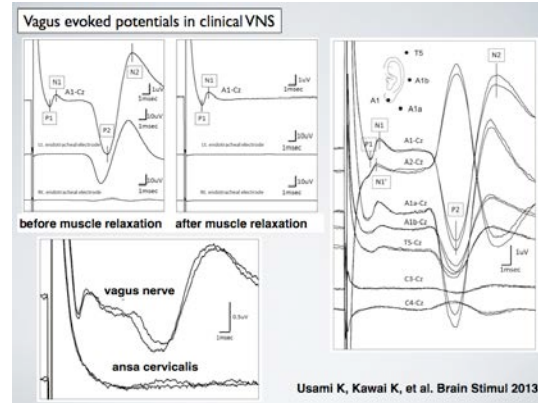
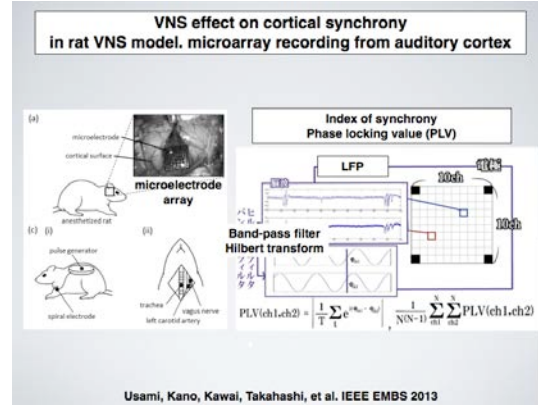
ラット迷走神経刺激モデルを確立し、健常ラットにおける迷走神経長期刺激が海馬の細胞新生に及ぼす影響を調べた。迷走神経刺激群では、BrdU 陽性細胞、doublecortin 陽性細胞ともに減少する傾向にあり、細胞新生をおさえ細胞分化を促進している可能性が示唆された。また、微小電極アレイによるラット聴皮質多点計測に

より、多数のニューロンの同期性に対する迷走神経刺激の影響を見たところ

(図4)、迷走神経刺激が健常状態では局所的な同期性を増大させるが、カイン酸によるてんかん発作状態では、同期性を減少させ、恒常性維持作用を発揮していることが示唆された(Usami et al. IEEE EMBS 2013)。

(3)ヒトVNS療法における臨床電気生理学的なてんかん抑制機構の解明

迷走神経刺激療法の臨床的作用機序は未解明であり、上行性神経伝導を確認するために刺激装置植込術中の誘発電位測定法を確立した。約20例で記録を行い、誘発電位の特性を明らかにし、臨床的な迷走神経刺激における迷走神経に特異的な上行性の神経伝達を初めて証明した



(図5、6) (Usami et al. Brain Stimul Epub 2012)。また、VNS 施行中の患者の開頭手術中に記録した頭蓋内脳波の解析では、やはり VNS による同期度の減少が示唆された。

(4)軟膜下皮質多切術・海馬多切術の長期有効性と機能温存性に関する臨床研究

臨床てんかん症例における軟膜下皮質多切術と海馬多切術の長期的な発作抑制効果や機能温存効果を検証した。術後発作転帰はほぼ切除手術に匹敵するものだが、まれに長期経過中に悪化する例があり、さらなる長期追跡が必要と考えられた。また、切除術に比した機能温存効果が確認されたが、糖代謝とは解離があった。

図 1



図 2

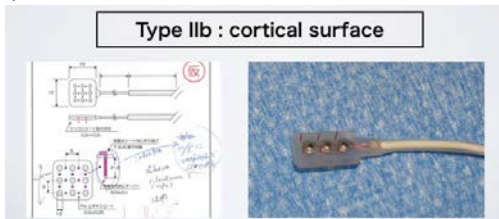


図 3

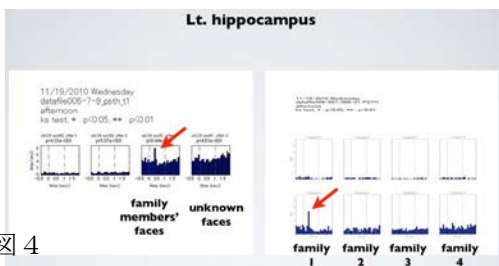
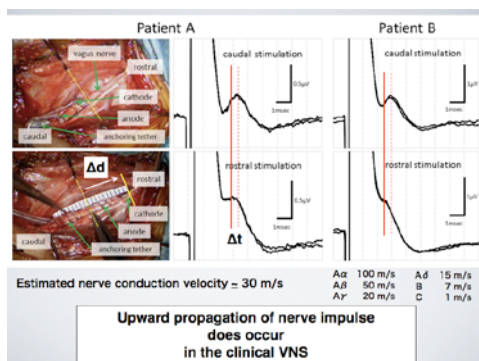


図 4

図 5

図 6



5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 23 件)

- 1) Usami K, Kano R, Kawai K, Noda T, Isoguchi T, Saito N, Takahashi H. Modulation of cortical synchrony by vagus nerve stimulation in adult rats. IEEE EMBS, 査読有, 2013
- 2) 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, 査読有, Epub 2013/4/29: *inpress*.
- 3) 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, 査読有 Epub 2013/10/11: *inpress*. DOI: 10.1016/j.brs.2012.09.007.
- 4) Kawai K, Morino M, Iwasaki M: Modification of vertical hemispherotomy for refractory epilepsy. Brain Dev, 査読有, 2013, *inpress*. DOI: 10.1016/j.braindev.2012.12.013
- 5) 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, 査読有, 65, 2013, 242-249. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.09.059
- 6) Kunii N, Kamada K, Ota T, Greenblatt R E, 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, 査読有, 124, 2013, 91-100. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.06.006
- 7) 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, 査読有, 26, 2012, 698-706. DOI: 10.1007/s12149-012-0629-9
- 8) 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 inter-ictal FDG-PET in mesial temporal lobe epilepsy.

- Ann Nucl Med, 査読有, 26, 2012, 319-326.
DOI: 10.1007/s12149-012-0573-8
- 9) 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*, 査読有, 33, 2012, 1355-1364.
DOI: 10.1007/s10072-012-0949-5
- 10) Usami K, Kawai K, Koga T, Shin M, Kurita H, Suzuki I, Saito N: Delayed complication after Gamma Knife surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg*, 査読有, 116, 2012, 1221-1225.
DOI: 10.3171/2012.2.JNS111296
- 11) 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)*, 査読有, 51, 2011, 604-610.
- 12) 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*, 査読有, 69, 2011, 590-596; discussion 596-597.
DOI: 10.1227/NEU.0b013e3182181be1
- 13) 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*, 査読有, 5, 2011, 34.
DOI: 10.3389/fnsys.2011.00034
- 14) 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*, 査読有, 25, 2011, 197-202.
DOI: 10.3109/02688697.2010.505986
- 15) Ota T, Kawai K, Kamada K, Kin T, Saito N: Intraoperative monitoring of cortically recorded visual response for posterior visual pathway. *J Neurosurg*, 査読有, 112, 2010, 285-294.
DOI: 10.3171/2009.6.JNS081272
- 16) 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*, 査読有, 30, 2012, 68-72.
- 17) 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*, 査読無, 64, 2012, 1013-1022.
- 18) 川合謙介, 齊藤 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*, 査読有, 21, 2012, 594-603.
- 19) 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*, 査読無, 41, 2012, 57-68.
- 20) 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*, 査読無, 63, 2011, 331-346.
- 21) 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*, 査読無, 29, 2011, 76-77.
- 22) 川合謙介, 宇佐美 憲一: 【小児医療における診断・治療の進歩】 治療技術 てんかんに対する迷走神経刺激療法. *小児科*, 査読無, 52, 2011, 1689-1695.
- 23) 川合謙介, 宇佐美 憲一, 齊藤 延人: 最新のてんかんの病態と治療 てんかんの迷走神経刺激療法. *臨床神経学*, 査読無, 51, 2011, 990-992.
〔学会発表〕 (計 13 件)
- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 川合謙介, 宇佐美憲一, 高橋宏知, 齊藤 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.
- 4) 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
- 5) 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.
- 6) 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

- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
〔図書〕(計4件)
- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川合 謙介 (KAWAI KENSUKE)
東京大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号: 70260924

(2) 研究分担者

鎌田 恭輔 (KAMADA KYOSUKE)
東京大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 80372374
(H 2 1)

辛 正廣 (SHIN MASAHIRO)
東京大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 70302726
(H 2 2-2 4)

(3) 連携研究者 なし