

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 3月 31日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591873

研究課題名（和文） 日本人脳による定位脳手術用デジタル脳座標アトラスの開発

研究課題名（英文） Construction of Stereotactic Brain Atlas of the Japanese

研究代表者

宮城 靖 (MIYAGI YASUSHI)

九州大学・医学研究院・心臓血管病態制御学講座

研究者番号：10380403

研究成果の概要（和文）：

日本人脳の形態に特化した脳アトラスを作成し、脳神経疾患のテイラーメイド治療に応用できる脳の座標アトラスを開発する。デジタル画像処理技術を用いて脳疾患のない日本人の脳で完全な連続標本を作成し、全ての可視化脳内構造を3Dマップ化する方法を確立した。これにより日本人のホルマリン脳標本を材料とし、三次元的整合性を持ち、細部に至るまで細胞構築を観察できる本邦初の脳アトラスとなるべき標本が1体分ほぼ完成した。

研究成果の概要（英文）：

Using the digital imaging technique and micro-slicing technique, we have developed a novel method to construct the stereotactic brain atlas of human with the successful preservation of both histological quality and stereotactic accuracy. This method enabled the construction of stereotactic brain atlas of the Japanese.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	200,000	60,000	260,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学

キーワード：脳神経外科学

1. 研究開始当初の背景

脳深部刺激療法(deep brain stimulation, DBS)は、年々増加の一途をたどっており、近年の外国の臨床研究ではうつ病や強迫性障害、難治性てんかんなどの機能的神経疾患（神経回路不全症候群）をはじめ拒食症や肥満症にさえも、脳内のさまざまな神経核や線維束を標的としたDBSの応用範囲が広がっている。

機能的定位脳手術は解剖学的標的設定と電気生理学的同定が必要とされる。現在日本国内で機能的定位脳手術に使用されている

脳アトラスはSchaltenbrand&Wahren (1977)やTalairach & Tournoux (1988)のみである。これらの脳アトラスは手術用にデジタル化されているものの(Nowinski 2004)、各切片が等間隔ではない、観察方向によって個体が異なるため座標に整合性がなく神経核は三次元的に不自然な形状を呈する、冠状断切片は交連間線に垂直ではなく7°傾斜している、等の欠点がある。しかしこれらの脳図譜の最大の欠点は1)異なる人種の脳であることと、2)個人の脳に適応するための変形が単純な変

倍操作のみで自由度がないことである。その結果、臨床応用するには脳画像に合わせてかなりの縮尺調整を行う必要があり、個体差対応した変形できずテイラーメイド手術ができないばかりか、術中に生理学的検索で同定した神経核の範囲を脳アトラス上にプロットすると標的神経核から離散し、生理学的なデータを統合することができない。

申請者は現在まで1100例以上の定位脳手術（うち600本以上の刺激電極の植込み）を行ってきた経験から、既存の脳アトラスでは治療効果の向上に限界があるばかりか、視床・淡蒼球内節・視床下核以外の新たな手術標的を開発することが危険であることを指摘してきた(宮城 2002)。その主な理由は以下の2点である。

1) 日本人に適した脳アトラスがない。

脳のサイズや形状には明らかな人種差があり、東アジア人の脳や神経頭蓋は白色人種に比較して前後径が短く幅が広く球体に近い形状となっている(Rushton 2003)。脳内構造の人種差は全く未知の領域であるが、少なくとも西洋人1個体の脳アトラスを普遍化するのは無理があり、ましてや単純な変倍操作によって日本人用の脳内座標を決めるのは非常に危険である。

2) 個人の脳に応用できない。

現在の脳アトラスでは交連間線を基準に3方向に拡大縮小操作を加え変形するのみで、個体差に全く対応できない。現実の脳は加齢による萎縮や脳室の拡大、左右差など先天的な構造偏倚、病変による変形が多い。交連間線から離れるほど誤差が大きくなり、テイラーメイドであるべき脳手術に危険を伴う。

新たなヒト脳アトラスの開発は近年では殆ど行われていない。長期間にわたる樹脂固定の必要性や大標本をスライスする機材が入手困難になっているためである。

2. 研究の目的

日本人脳半球の完全な解剖学的データベースを構築し、脳神経疾患のテイラーメイド治療に応用できる、定位脳手術用ヒト脳デジタルアトラスを開発する。

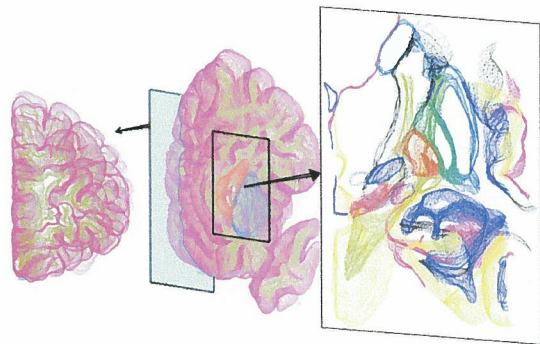
3. 研究の方法

九州大学神経形態学教室の共同研究で、篤志献体で保存状態の良い遺体を選び標本作製に用いた。まず、MRIとレーザースキャナで頭部を計測し、得られた3D画像から脳の形状をモデル化した。この形状モデルは、脳スライス標本作製の際や3D再構成する際に生じた変形の補正に用いた。次にホルマリン固定された大脳は特殊脳切断器（本研究室で開発済み）で50x50x10mm大のブロックに正確に裁断した。樹脂包埋を要しない振動刃マ

イクロスライス技術を用い、100 μ m厚の連続切片を作製し、1mm間隔で選んだ切片をニッスル染色や髄鞘染色後、スキャナで記録することで、各切片のデジタルスライス画像を得た。先に保存した脳形状モデルとスライス画像の相対関係を求め、画像間の構造的整合性を考慮しながら画像を変形させ、データ補完・修正を行った。その後、脳標本のデジタル組織画像をもとに、線維・神経核・亜核構造の境界をコンピュータで描出し3D化した。

4. 研究成果

ホルマリン固定のまま脳半球を1cm厚にブロック化した。ブロックをゼラチンに包埋し、全体を4%パラフォルムアルデヒドで一晩固定し振動刃マイクロトームにより薄切標本を作成する。組織の変形度を検証するため、切片周囲部のゼラチンに垂直に刺入したマーキング間の距離を測定すると、変動係数0.005-0.01ときわめて良好な結果が得られた。ブロックを組み合わせると三次元的に高い整合性が得られ、ヒト大脳皮質に特有の深い脳溝や複雑な脳回が正確に再現でき、脳内部の様々な領域の分画が可能になった。



現在脳疾患のない日本人脳半球の連続スライス標本がほぼ1体分完成し、デジタル化を進めているところである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7件)

1. 宮城 靖, 諸岡健一, 福田孝一, 岡本 剛, 陳 献, 早見武人, 砂川賢二, 飛松省三, 吉浦 敬, 他: 日本人脳デジタルアトラス作成に向けた技術開発. 機能的脳神経外科 48(1): 68-9, 2009

2. Fukuda T, Morooka K, Miyagi Y: A simple but accurate method for histological reconstruction of the large-sized brain tissue of the human that is applicable to construction of digitized brain database. Neurosci Res 67(3): 260-265, 2010

3. 宮城 靖, 福田孝一, 諸岡健一 他: デジタル画像処理技術を用いた脳座標アトラス作成法. 機能的脳神経外科 49(1):82, 2010

4. 宮城 靖, 福田 孝一, 諸岡 健一, 陳献, 早見 武人, 岡本 剛, 砂川 賢二, 飛松 省三, 吉浦 敬: ヒト脳座標アトラス作成におけるデジタル画像技術の応用. 機能的脳神経外科 49: 136-141, 2010

5. Miyagi Y, Morooka K, Fukuda T, Okamoto T, Sunagawa K: Construction of brain simulator system for computer-aided diagnosis and therapy: Progress overview FY2010. The 2nd international symposium on computational anatomy pp136-139, 2011

6. Miyagi Y, Morooka K, Fukuda T, Okamoto T, Sunagawa K, Chen X, Hayami T: Three-dimensional reconstruction of human brain histological section and the development of digital brain atlas of the Japanese. Proceedings of the 3rd international symposium on digital manufacturing, pp153-158, 2011

7. Miyagi Y, Morooka K, Fukuda T, Okamoto T, Sunagawa K: Construction of brain simulator system for computer-aided diagnosis and therapy: Progress overview FY2011. The 3rd international symposium on computational anatomy pp108-109, 2012

[学会発表] (計 23 件)

1. 宮城 靖, 諸岡健一, 福田孝一, 他: 日本人脳デジタルアトラス作成に向けた技術開発. 第 48 回日本定位・機能神経外科学会 (東京) 2009

2. 福田孝一, 諸岡健一, 宮城 靖: ヒト脳のデジタル再構築: 新技術の融合により脳組織構造の 3 次元データベースを創る試み. 第 114 回日本解剖学会総会・全国学術集会 (岡山) 2009

3. Miyagi Y, Morooka K, Fukuda T, et al: Three-dimensional reconstruction of human brain histological section: A novel computer graphic technique for the development of digitalized human brain atlas. Neuroscience 2009 (Chicago, USA) 2009

4. Morooka K, Miyagi Y, et al: Digital brain atlas for safe and accurate stereotactic neurosurgery. 6th Annual world congress for brain mapping and image guided therapy, (Boston, USA) 26-29 August, 2009

5. 宮城 靖, 諸岡健一, 福田孝一, 陳献, 早見 武人, 岡本 剛, 砂川 賢二, 飛松 省三, 吉浦 敬: デジタル画像処理技術を用いた脳座標アトラス作成法. 第 49 回日本定位・機能神経外科学会 (大阪) 2010 年 1 月 23 日

6. 宮城 靖: DBS の刺激部位と臨床神経生理. 第 40 回日本臨床神経生理学会学術大会 (岡山) 2010 年 11 月 1 日

7. Morooka K, Miyagi Y, Fukuda T: Digital brain tissue atlas for safe and accurate stereotactic functional neurosurgery. Proc. The 6th Joint Workshop on Machine Perception and Robotics, pp.OS2-3, (Fukuoka) October 2010

8. 宮城 靖, 諸岡健一, 福田孝一, 倉岡晃夫, 砂川賢二, 岡本 剛, 吉浦 敬, 陳 献, 早見 武人, 飛松省三: ジストニアやパーキンソン病の定位脳手術支援のための脳座標アトラス. 平成 22 年度日本生体医工学会九州支部学術講演会 (福岡) 2011 年 1 月 8 日

9. Miyagi Y, Morooka K, Fukuda T, Okamoto T, Sunagawa K: Construction of brain simulator system for computer-aided diagnosis and therapy: Progress overview FY2010. The 2nd international symposium on the project computational anatomy, Nagoya, March 6, 2011

10. Miyagi Y: Application of digital imaging technique for the construction of stereotactic human brain atlas. Interactive poster presentation, The 2nd international symposium on the project computational anatomy, Nagoya, March 6, 2011

11. Miyagi Y, Fukuda T, Morooka K, Okamoto T, Samura K, Sunagawa K: Three-dimensional reconstruction of human brain histological section and the development of digital brain atlas of the Japanese. The 8th Asian Australasian society of stereotactic & functional neurosurgery scientific meeting, Jeju, Korea, June 16, 2011

12. Miyagi Y, Samura K, Okamoto T, Hayami T: Clinical implication of short circuit in DBS. The 8th Asian Australasian society of stereotactic & functional neurosurgery scientific meeting, Jeju, Korea, June 18, 2011

13. 宮城 靖, 福田孝一, 諸岡健一, 左村和宏, 岡本 剛, 砂川賢二, 陳 献, 早見武人, 吉浦 敬, 飛松省三: 新しいヒト脳図譜の開発 ~ 安全・正確な定位脳手術のために~ 日本脳神経外科学会 第 70 回学術総会 (東京) 2011 年 10 月 13 日

14. 左村和宏, 宮城 靖, 上加世田和文, 岡本剛, 早見武人: 脳深部刺激療法術後の長期予後における Short circuit の診断・臨床的意義とその対応 日本脳神経外科学会 第70回学術総会 (東京) 2011年10月13日

15. Miyagi Y, Morooka K, Fukuda T, Okamoto T, Samura K, Sunagawa K, Chen X, Hayami T: Three-dimensional reconstruction of human brain histological section and the development of digital brain atlas of the Japanese. The 3rd international symposium on digital manufacturing 2011 (ISDM 2011), Kitakyushu, Nov 30, 2011

16. 宮城 靖, 上加世田和文: 成長期前の淡蒼球刺激は無効か? 小児 DYT1 ジストニアの2例 第196回日本神経学会九州地方会(沖縄) 2011年12月10日

17. 宮城 靖: 淡蒼球刺激療法の効果が一過性だった小児全身性ジストニア 第51回日本定位・機能神経外科学会 (東京) 2012年1月20日

18. 宮城 靖: 合同教育講演 パーキンソン病の手術適応と手術手技~基本と応用 第51回日本定位・機能神経外科学会 (東京) 2012年1月20日

19. 左村和宏, 宮城 靖, 上加世田和文, 岡本剛, 早見武人: Short circuit の診断・臨床的意義とその対応 第51回日本定位・機能神経外科学会 (東京) 2012年1月20日

20. 宮城 靖, 福田孝一, 諸岡健一, 左村和宏, 岡本 剛, 砂川賢二, 陳 猷, 早見武人, 吉浦敬, 飛松省三: 機能的定位脳手術における脳座標アトラスの役割 第51回日本定位・機能神経外科学会 (東京) 2012年1月21日

21. 宮城 靖: パーキンソン病の視床下核刺激療法~私はこうしている 第51回日本定位・機能神経外科学会 (東京) 2012年1月21日

22. 宮城 靖: 離院~STN-DBS 後パーキンソン病の衝動制御障害 第51回日本定位・機能神経外科学会 (東京) 2012年1月21日

23. Miyagi Y, Morooka K, Fukuda T, Kobayashi K, Samura K, Okamoto T, Sunagawa K: Construction of brain simulator system for computer-aided diagnosis and therapy: From stereotactic human brain atlas to brain simulator Progress overview FY2011. The 3rd international

symposium on the project computational anatomy, Fukuoka, March 3, 2012

[図書] (計 0件)

[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]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮城 靖 (MIYAGI YASUSHI)
九州大学医学研究院 共同研究員
研究者番号: 10380403

(2) 研究分担者

諸岡健一 (MOROOKA KEN-ICHI)
九州大学システム情報科学研究院 准教授
研究者番号: 80323806
(H21, 22→H23: 連携研究者)

福田孝一 (FUKUDA TAKAICHI)
熊本大学生命科学研究部 教授
研究者番号: 50253414
(H21, 22→H23: 連携研究者)

飛松省三 (TOBIMATSU SHOZO)
九州大学医学研究院 教授
研究者番号: 40164008
(H21, 22→H23: 連携研究者)

吉浦 敬 (YOSHIURA TAKASHI)

九州大学病院 講師
研究者番号：40322747
(H21, 22→H23: 連携研究者)

倉岡晃夫 (KURAOKA AKIO)
九州大学医学研究院 准教授
研究者番号：30253412
(H22→H23: 連携研究者)

(3)連携研究者

陳 献 (CHEN XIAN)
山口大学医学研究院 教授
研究者番号：70313012

早見武人 (HAYAMI TAKEHITO)
岡山大学医学研究院 助教
研究者番号：60364113

岡本 剛 (OKAMOTO TSUYOSHI)
九州大学医学研究院 准教授
研究者番号：90432913