

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：15501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24700420

研究課題名(和文)調節的局所脳冷却を用いた運動機能の抑制性制御に関する研究

研究課題名(英文)Basic and clinical study on inhibitory modulation of motor function using a regulatory focal brain cooling

研究代表者

井本 浩哉 (IMOTO, HIROCHIKA)

山口大学・医学部附属病院・診療助教

研究者番号：80464337

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：脳腫瘍、難治性てんかんなどの疾患に対する脳外科的治療(脳切除)において、脳機能局在を評価(脳機能マッピング)するため、電気刺激を行うが、けいれんを誘発してしまうなどの問題点があった。本研究では、局所脳冷却による脳機能への影響について調べた。その結果、局所脳冷却と脳機能の維持に関しては、機能脱落が引き起こされる冷却域の境界は、10～15℃である可能性が高く、部位特性よりも温度依存的に変化すると考えられた。また、機能脱落を引き起こさない15℃での冷却であれば、脳機能は破壊されず、局所脳冷却は可逆的な脳機能制御法であることが確認できた。

研究成果の概要(英文)：The neurosurgical treatment for diseases such as intractable epilepsy and brain tumors, functional localization of the brain is evaluated by functional brain mapping. However, There is a problem such as accidentally induced convulsion by electrical stimulation. In this study, we investigated the effects on brain function by focal brain cooling. As a result, the boundary of the cooling temperature to cause dysfunction, was 10-15 degC. Further, if the cooling at 15 degC does not cause loss of function, brain function was not disrupted. Therefore, the focal brain cooling is reversible brain function control method could be confirmed.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・融合脳計測科学

キーワード：脳機能計測 局所脳冷却 脳機能マッピング

### 1. 研究開始当初の背景

脳腫瘍、難治性てんかんなどの疾患に対して脳外科的治療(脳切除)を行う際には、個々の患者において脳機能局在を詳細に評価(脳機能マッピング)することは、手術合併症を回避する上で非常に重要である。そこで実際には、四肢運動機能障害を早期に検出するため運動誘発電位(motor evoked potential: MEP)や覚醒下手術による脳機能(言語野)マッピングなどを行ったうえで切除範囲を決定する手法が用いられている。

しかしいずれの方法も電氣的刺激を用いて局所脳機能を評価・モニターするものであるため、電気刺激による痙攣発作の誘発、電気刺激強度の設定に起因する測定結果解析のばらつきといった問題点がある。実際に覚醒下手術における言語野マッピングの際に電気刺激が原因でけいれん発作をきたすことは多く、覚醒下手術のリスクのひとつであり、今後克服する必要性の高い課題となっている。

近年我々は、20 以下の大脳局所冷却がてんかん発作抑制効果を示すことを報告し (Imoto H, et al. J Neurosurg 2006, Tanaka N, et al. J Neurosurg 2008) さらに組織学的および神経生理学的検索により、脳表を 0 まで冷却しても、不可逆的变化をきたさないことを証明した (Oku T, et al. J Neurosurg, 2009)。文献的にも術中脳機能マッピングの際、電気刺激によりけいれん発作が誘発された場合、4 の冷水を脳表に注ぎ、けいれん発作を抑制する手技が報告されている (Sartorius CJ, et al. J Neurosurg 1998)。さらに、我々の研究において、てんかん焦点を持つ脳表を 15 で冷却すると神経生理機能は抑制を受けずに異常放電のみが抑制され、10 以下に冷却することによってはじめて神経生理機能(運動)をも抑制されることを確認した。この成果の意味するところは、冷却直下の脳表の機能は完全には脱落せず、横方向の接続が密な 2-3 層の領域の神経活動を冷却温度の調節によって制御できる可能性を示唆している。

そこで、本研究では、局所脳冷却によって浅層領域の細胞層の神経活動を調節的に抑制することによって、これまで行われてきた単純な陰性効果による脳機能マッピングにとどまらない新しい手法を提案することができるのではないかと考えた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、脳表の直接冷却が引き起こす新皮質浅層領域の選択的機能抑制効果を活用し、脳機能の部位特異性を調べることである。目標として、脳腫瘍、難治性てんかんで行われる覚醒下手術時の電気刺激による Negative mapping から脱却し、4-10 の脳局所冷却を用いた神経機能の局所選択的抑制により、より前頭葉領域の階層的情報処理機構を安全かつ正確に調べる手法を提案

する。

### 3. 研究の方法

本研究では、3つの研究を実施した。

#### (1) ネコを用いた冷却による機能脱落試験

セボフルラン麻酔下において開頭により左半球の体性感覚野を露出したのち、脳波計測電極、温度センサを設置後、冷却デバイスにより体性感覚野を覆うことで、計測と冷温刺激が可能なセッティングとした。右上肢に電気刺激用の針電極を正中神経に沿って皮下に留置することで、体性感覚誘発電位を誘発できるようにした(図1)。上記のセッティングにより、体性感覚誘発電位が局所脳冷却により受ける影響を調べた。

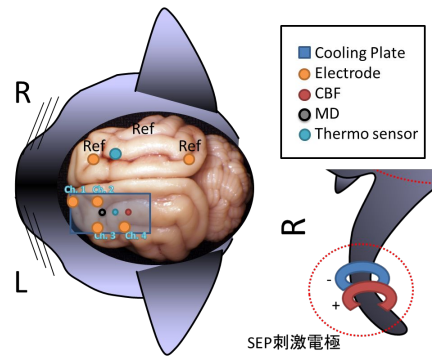


図 1

#### (2) サルを用いた冷却による機能脱落試験

マカクザルの体性感覚野と運動野領域を覆うような冷却デバイスを慢性的に留置して覚醒状態での運動機能への影響を Food Reaching 課題(直径7mmのペレットを掴んで食べる課題)と Dexterity Board 課題(直径15mmの小さなくぼみから直径7mmのペレットを取り出して食べる課題)の2種類を実施して調べた。それぞれ、粗大運動と巧緻運動を調べるために実施した。

#### (3) てんかん焦点切除術時における冷却研究

人に対するてんかん焦点切除術の前に切除対象となる部位を冷却し、マイクロダイアリスによる細胞外物質濃度と銀ボール電極を用いた脳波計測を実施した。

### 4. 研究成果

#### (1) ネコを用いた冷却による機能脱落試験

SEPは、15での脳表冷却では、機能脱落につながるような振幅の低下は見られなかった(図2)。この時、脳血流は堅調な低下を示したが、脳波の基礎律動は保たれていた。

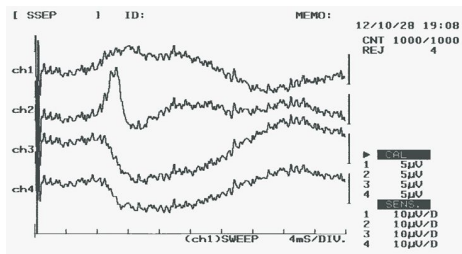


図 2

(2) サルを用いた冷却による機能脱落試験

Food Reaching 課題では、脳表の 10 冷却、15 冷却のいずれにおいても有意な機能低下は見られなかった(図 3)。脳表の 15 冷却では、巧緻の低下は起きたが、完全な機能脱落には至らなかった。10 の冷却では顕著な影響が見られた(図 4)。

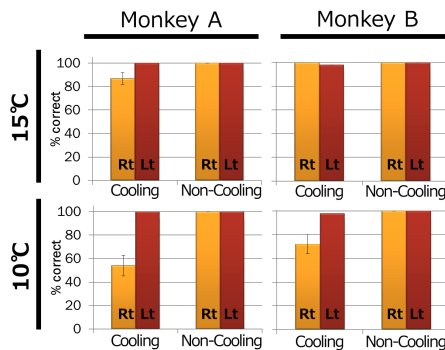


図 3

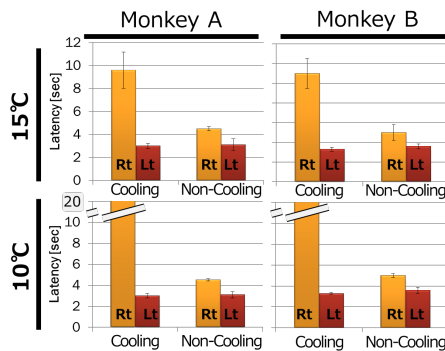


図 4

(3) てんかん焦点切除術時における冷却研究

15 で脳部位を冷却することによって、てんかん焦点より確認できる非発作時の棘波が抑制されるだけでなく、グルタミン酸と GABA の細胞外濃度が低下した。この影響は、冷却部位が海馬、大脳皮質のいずれにおいても確認できた。局所脳冷却により受ける影響として、部位特性は強くなく、いずれの部位においても抑制的に働き、かつその影響は可逆的であるため、脳機能を破壊することはなかった。

以上の結果より、局所脳冷却と脳機能の維持に関しては、機能脱落を引き起こされる冷却域の境界は、10 ~15 である可能性が高く、部位特性よりも温度依存的に変化すると考えられた。

一般的に、第一次運動野の機能抑制は体性感覚野や運動前野による代償作用が働くことで機能回復が起きる (Sasaki and Gemba 1984)。本実験では、冷却域として第一次運動野だけでなく運動前野や体性感覚野に関しても冷却域に含まれているため、局所脳冷却による運動機能の低下は代償作用が働かなかった可能性がある。

また、機能脱落を引き起こさない 15 での冷却であれば、脳機能は破壊されず、局所脳冷却は可逆的な脳機能制御法であることが確認できた。

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 3 件)

Sadahiro Nonura, Masami Fujii, Takao Inoue, Yeting He, Yuichi Maruta, Hiroyasu Koizumi, Eiichi Suehiro, Hirochika Imoto, Hideyuki Ishihara, Fumiaki Oka, Mishiya Matsumoto, Yuji Owada, Takeshi Yamakawa, and Michiyasu Suzuki "Changes in glutamate concentration, glucose metabolism, and cerebral blood flow during focal brain cooling of the epileptogenic cortex in humans" *Epilepsia* (査読有), Vol.55(5), 2014, 770-776, doi: 10.1111/epi.12600

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” *脳神経外科* (査読有), Vol.40, 2012, 799-804.

丸田雄一, 藤井正美, 野村貞宏, 井本浩哉, 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* (査読有), Vol.40, 2012, 519-526.

[学会発表](計 3 件)

藤井正美, 井上貴雄, 賀業霆, 丸田雄一, 井本浩哉, 田中信宏, 奥高行, 藤岡裕士, 米田 浩, 小泉博靖, 野村貞宏, 鈴木倫保 “機能神経外科の新たなアプローチ: Thermal Neuromodulation”、日本脳神経外科学会第 71 回学術総会, 2012/10/17, 大阪(大阪国際会議場)

丸田雄一, 藤井正美, 井本浩哉, 野村貞宏, 五島久陽, 田中信宏, 貞廣浩和, 末廣栄一,

米田 浩、鈴木倫保 “透過における長期脳波ビデオモニタリングの記録と解析における工夫”、第 46 回日本てんかん学会、2012/10/11、東京（都市センターホテル）

井本浩哉、藤井正美、丸田雄一、野村貞宏、鈴木倫保 “痙縮に対する脊髄刺激療法の効果”、第 26 回日本ニューロモデュレーション学会、2012/5/26、東京（都市センターホテル）

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

井本 浩哉 (IMOTO, HIROCHIKA)  
山口大学・医学部附属病院・診療助教  
研究者番号：80464337