

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 26 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：24700497

研究課題名(和文) 霊長類を用いた完全自律型のてんかん発作検知と局所脳冷却による発作抑制技術の実現

研究課題名(英文) Development of Closed-loop Implantable Focal Brain Cooling System for non-human primates

研究代表者

森廣 雄介 (MORIHITO, Yusuke)

山口大学・医学部・特別医学研究員

研究者番号：80448282

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：難治性てんかんに対する低侵襲治療法である局所脳冷却技術を用いた体内埋込み型のシステムについて検討した。本研究では、(1)埋込可能なシステムの開発を進め、(2)実際にネコ、サルに対して埋込みを実施することで性能評価を実施し、(3)計測された脳波データを用いた発作検知法を検討した。デバイス開発では小型化が大きな障壁であったが、システム本体をベスト内に搭載することでプロトタイプを試作した。動物実験では、装置小型化による冷却性能の限界を確認した。発作検知には、周波数解析によるスパイク検出が高い精度で発作を検出できた。本研究でデバイスとソフトの動物に対する親和性に関して一定の知見を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：Focal brain cooling has the therapeutic potential to various neurological diseases such as epilepsy. In this study, I developed a implantable cooling device that can be achieved with closed-loop system.

The cooling device composed of a PID-controlled, thermoelectric chip for cooling the brain and a reservoir for dissipating heat from the device. Semi-implantation of the cooling system in cats indicated the system could be controlled target temperature. Then the device was modified and implanted in adult monkey. However, a limitation of cooling performance was seen. Spike detection method based on frequency analysis was as the effective seizure detection by applying the optimal noise reduction. In the future, I'm considering the implementation of the analysis using the complex demodulation method and empirical mode decomposition.

The results potentially supported the technical feasibility of thermal neuromodulation based on the implantable focal brain cooling device.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：霊長類 マカクザル ネコ 局所脳冷却 てんかん

1. 研究開始当初の背景

てんかんは、脳細胞のネットワークにおきる異常な神経活動に由来する反復性の発作を主徴とする疾患である。てんかんと診断される患者は人口のおよそ1%存在し、薬物治療が行われるが、薬物治療で効果のない「難治性てんかん」には外科的に焦点領域の切除が行われる。しかし重要な脳機能を持つ部位が切除できない、手術侵襲が大きいなどの問題点が存在しすべての症例が手術適応となる訳ではない。近年迷走神経刺激装置などの体内埋込み式治療デバイスも開発されているが、発作抑制効果が弱い点に難点がある。このような背景から難治性てんかんに対する新たな低侵襲治療法の開発が望まれている。

21世紀に入り大脳の局所脳冷却に強力なてんかん性放電抑制効果があると報告(Yang, et al. 2000, 2001)された。当研究室においても大脳皮質を局所冷却する装置によるてんかんの新しい非切除的治療法を提案するべく、基礎および臨床研究を行った。その結果、ラットにおいて、15-20°Cの局所脳冷却により正常脳機能に影響なくてんかん性放電およびてんかん発作が抑制されることを世界に先駆け明らかにした(Imoto, et al. 2006, Tanaka, et al 2008, Oku, et al 2009, Fujii, et al 2010)。

これらの研究成果を基盤として、体内埋込み型を可能とする局所脳冷却システムの開発を進めてきた。まず、ラットを対象とした開発を進めたが、小型化に限界があったため、人に近いマカクザルを対象とした装置を開発し実際に制御可能であるかを検討する必要があると考えた。

2. 研究の目的

本研究では、てんかん焦点を持つ大脳皮質を冷却するためのペルチェ素子からなる冷却部を頭部に埋め込み、着用ベストに取り付けられた制御装置にて、脳波電極、脳表温度、脳血流といった生体信号をテレメータより解析PCに送り、複数の発作検知手法で観測された発作に対して瞬時脳冷却により発作を抑制するシステムを実現する。

3. 研究の方法

(1) 中大動物用冷却システムの開発

ネコ・サルに対して埋め込みが可能な冷却システムを開発する上で、埋め込みを実施する前段階のベスト搭載型のシステムを開発を行った。システムの開発においては、図1のようなブロック図を元に開発を進めた。システムの駆動は有線によるマニュアル操作と赤外線信号をトリガとした操作の二種類とした。生体シグナルのサンプリングはテレメータを用いて無線で収集する方法とした。

(2) ネコ・サルを用いた動物実験

施策した埋込型の冷却システムをネコ・サルそれぞれに適用し冷却性能についての検

討を実施した。また、てんかん性異常脳波は冷却を止めると温度依存的に再発する場合があるため、ネコを用いて1時間を超える長期冷却による影響を検討した。

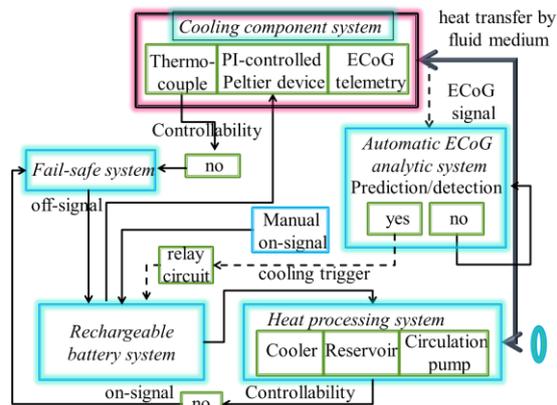


図1 冷却システムブロック図

(3) 発作検知手法の検討

以下の3種類の方法を検討した。

- ① スパイク解析：当研究室と山口大学工学部にて2008年に開発した解析手法を用いた。12Hz以上60Hz以下の帯域を用い、てんかん発作でみられる棘波(スパイク)を検知する方法とした。
- ② 高周波振動解析：発作起始に関わる高周波信号帯域として200Hz以上を対象として、解析評価を実施した。
- ③ 自己組織化関係ネットワーク解析：ソフトコンピューティング技術を用いた発作検知手法を用いて検出可能かどうか検討した。

4. 研究成果

(1) 中大動物用埋込型冷却システム

中大動物用に試作した局所脳冷却システムを図2に示す。

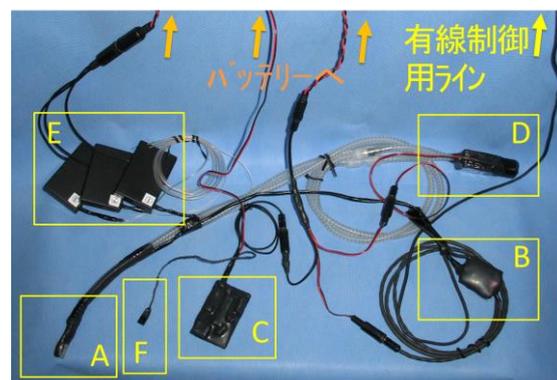


図2 中大動物用局所脳冷却システム

図2の各部分については以下のとおりである。

A:ペルチェ冷却デバイス：冷却面にペルチェ素子を搭載し、ペルチェ素子の放熱側にアルミニウム製の水路を設けた。水路はコイル

入りチューブでポンプと接続される。

B:ペルチェ素子温度制御回路:ペルチェ素子の温度を 10-20°Cの目的の温度に制御するために、PID 制御による回路(電熱制御社製)を使用した。

C:外部トリガ駆動用リレー回路:冷却の ON/OFF を外部で操作するためのリレー回路であり、有線での制御と赤外線による無線制御の双方に対応可能とした。

D:冷却水還流用ポンプ:ペルチェ素子の放熱面を冷却するために小型のポンプとして人工心臓にも使用されているダイアフラムポンプを用いた。

E:温度センサ用テレメータ:脳表の温度や体温を常時記録するための温度センサとして熱電対用のテレメータを試作した(Ymatic社製)。

F:外部トリガ用赤外線受光部:冷却 ON/OFF のための外部トリガ入力として赤外線信号を受光するために用いる。皮下に搭載した場合でも、赤外線のため皮膚を透過する事ができる。

図2の試作システムの他に、脳波テレメータ(DSI社製、3Ch)と放熱を兼ねるリザーバー(50ml)を含めた総重量は500gとなった。そのうち、バッテリーが半分の重量(約224g)を占めた。中大動物に搭載する重量として可能であるが、サイズが十分には小さくなく、腹腔、背部に分散して装置を留置した場合でも、動物に対する過剰な負担がかかると考え、埋め込み実験においては、ポケット付きのベストに搭載する方法を採用した。なおベスト装着の場合、ペルチェ素子放熱面を冷却するための冷却水路とペルチェ駆動用の電源ラインについて頭蓋内部と交通することになるため、頭部に水路チャンネルと電源コネクタを有するヘッドピースを形成することで、実験の際のみベストを装着し水路チャンネルと電源ラインを接続する方式を採用した。

(2) 動物実験による評価

試作した局所脳冷却システムを用いて、まずネコを用いた実験を実施した。その結果、ネコに対しては、脳表を冷却可能であったが、ペルチェ素子の放熱面側を冷却するための還流水の温度を低く保つ必要があった。結果として、ネコ用の冷却デバイスに使用しているペルチェ素子のパワーでは、サルを十分に冷却できない可能性が有ることが分かった。特に、硬膜上からの冷却を実施する場合、硬膜の厚さが硬膜下の脳表の冷却に大きな影響を与えることが確認された。硬膜自体にも血管の走行はあるため、冷却性能の低下は起きることは想定していたが、それよりも硬膜による冷却性能の低下は深刻であることがわかった。

サルを用いた実験においては以上の結果を踏まえて実験を実施した。実際に硬膜や脳

のサイズが大きいことが埋込型冷却デバイスにおける問題点として残った。問題の解決のためには、ペルチェ素子の性能向上と、ペルチェ素子の放熱面を効率よく冷却するための冷却ブロック内の水路や冷却ブロックとペルチェ素子のハンダ付けによる冷却性能向上が必要であると考えられた。

(3) オフラインによる発作検知

動物実験と並行して、発作検知システムの検討を実施した。本研究では、①スパイク検出、②Complex Demodulation法やウェーブレット解析による脳波高周波成分解析、③SORネットワーク解析の3種類により検討を実施し、ペニシリンG(PG)を用いた急性焦点に対しては、スパイク検出手法が有効であった。脳波の高周波成分に関しては、PGモデルでは、高周波成分を確認できなかった。SORネットワーク解析を用いた手法はてんかん焦点の推定には有効と見られたが、実時間成分を含む信号に対する特徴抽出能力が弱く、発作検出手法に対しては、ソフトコンピューティングとしての能力を十分発揮できないと考えられた。

今後の発作検知手法については、それぞれの発作検知手法や脳波解析手法の検討により、ノイズ除去には経験的モード分解(EMD; Empirical Mode Decomposition)を実施し、併せて高周波成分を含む固有モード関数(IMF; Intrinsic mode function)を抽出することで、発作検知に必要な信号のみを解析する手法が有効であると考えている。また、脳波自体の視覚的評価においては、ウェーブレット解析よりもComplex Demodulation法を用いたTime Frequency Analysisが有効であった。オフライン解析による手法が固まった段階で、デバイス慢性留置動物モデルに対して、評価実験を行っていく。

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 1件)

Yusuke Morihira, Yuki Yasumoto, Linda Koshy, Hirokazu Sadahiro, Tomoyuki Uchida, Akinori Inamura, Kasen Shaifi, Makoto Ideguchi, Sadahiro Nomura, Nobuyuki Tokuda, Shoji Kashiwabara, Aya ishii, Eiji Ikeda, Yuji Owada, Michiyasu Suzuki: Fatty acid binding protein 7 as marker of glioma stem cells. Pathology International, 査読有, Vol.63, 2013, 546-553.

10.1111/pin.12109.

[学会発表] (計 0件)

[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]

ホームページ等：なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森廣 雄介 (MORIHIRO, Yusuke)

山口大学・医学部・特別医学研究員

研究者番号：80448282