

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670614

研究課題名(和文) 鎮静を用いない小児脳磁図計測技術の開発

研究課題名(英文) Development of pediatric MEG measurement without sedation

研究代表者

中里 信和 (Nakasato, Nobukazu)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80207753

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：新型のTMR脳磁計開発を見据えたてんかん患者らを対象とした脳磁計の基礎データ収集を行った。病理学的背景(皮質形成異常)、年齢因子(小児期発症てんかん)、解剖学的要因(半球間裂起始てんかん)等の多角的要因が脳磁計データに及ぼす影響を検討した。また脳磁計による聴覚誘発反応の解析を通して脳内のプロセッシング過程の知見を集積した。

研究成果の概要(英文)：We applied superconducting quantum interference device (SQUID)-based magnetoencephalography (MEG) to measure both normal brain function and epilepsy-related abnormal activity for future development of tunnel-magnetic-resistance (TMR)-based high resolution MEG system. Subjects were people with epilepsy with focal cortical dysplasia, with various types of age-dependent epilepsy, or with interhemispheric foci; and normal subjects. Time-axis waveforms and sensor-based isofield maps were analyzed for both epileptic and normal auditory function. These basic data can be used to apply future development of high-resolution MEG system using TMR sensors.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：脳磁図 てんかん 脳機能マッピング

1. 研究開始当初の背景

有病率1%のてんかんにおいて発作時脳波はてんかん焦点の情報を含むと重要視される検査である。しかし導電率の不均一性の影響などで空間分解能が落ちるために、本検査でもその同定は必ずしも容易ではない。脳磁図は信号源を高い時間的空間的分解能をもって推定できるのが最大の長である。局在診断において脳磁図が高い時空間分解能を有することはすでに確立されている。しかし測定中患者が動いた場合、従来の脳磁図ではこの高い空間分解能は保証されていない。最近我々のグループではトンネル磁気抵抗素子(TMR)を用いた、従来とは全く異なるシステムによる室温下の脳磁図の研究・開発をすすめている。この新型脳磁計の脳活動測定はセンサーのついた帽子を頭にかぶることで行うが、センサーが頭皮に密着することで体動下でも信頼できる脳活動の記録が可能となるばかりでなく、従来の小児脳磁計測の大きな問題となっていた信号減衰の問題をクリアする可能性が高まる。

2. 研究の目的

本格的な TMR 脳磁計を設計するための基礎データとするための正常な脳機能と、てんかに起因する異常な脳活動を従来型の脳磁計において測定し、その振幅や周波数分布、信号源推定位置などの特徴を抽出する。

3. 研究の方法

病理学的背景(皮質形成異常)、年齢因子(小児期発症てんかん)、解剖学的要因(半球間裂起発てんかん)等のてんかに及ぼす諸要因が磁場活動にどのように影響するかを症例ベースで検討した。また聴覚誘発反応の解析を通して脳内のプロセッシング過程の知見を集積した。

4. 研究成果

初年度は以下のような研究を行った。

大脳の脳溝深くに存在する微小な皮質形成異常を伴う難治性てんかん症例において脳波と脳磁図による棘波の信号源推定を行った。異常活動の検出と信号源推定により、従来の脳 MRI では正常と判断されていた感覚運動症状の発作をもつ患者で、微小な皮質形成異常の存在を予測することが可能であった。

さらに、正常脳機能の代表として聴覚誘発脳磁図を計測し、難聴を訴える患者において聴覚誘発反応が検出しえなかった症例においても、脳磁図が大脳皮質聴覚野から信号を検出できることを示した。

また施設外の研究者とも共同で、現在の脳磁図臨床応用の実態についても調査報告を行った。

二年目には以下のような研究を行った。良性ローランドてんかんは小児期発症の良性部分てんかんである。一部の患者は脳波上睡眠時に持続する棘徐波複合を呈したり、臨床的に多彩な発作症状や認知機能の低下を示すことが知られている。その病態の詳細は未だ明らかになっていないことから、今回脳磁図により病態の詳細な検討を試みた。その結果、棘波信号源は主に中心溝ならびにシルビウス溝に推定された。エトサクシミドに対する良好な反応も考慮すると、この患者群は中心溝ならびにシルビウス溝にてんかん焦点を有し、異常な皮質視床回路の活性化が主たる病態であることが示唆された。

大脳半球間裂に由来するてんかん性活動は、電流方向が頭皮に水平であることが多いため、脳波上変化として捉え難い、または広範な脳波異常として認められることが多く、焦点の同定がしばしば困難である。まして発作症状が自律神経症状である場合、

診断が正しくなされない可能性も出てくる。そこで、大脳半球間裂てんかんのうちでも自律神経症状を呈する帯状回てんかんにおける脳磁図の臨床的有用性を検討した。MRI 上あきらかな病変を認めない帯状回てんかんの症例において、全般性変化を呈した脳波と対照的に脳磁図は帯状回てんかん焦点を推定した。この正確性は他のモダリティでも確認された。この報告は、帯状回てんかんにおける脳磁図の有用性を明らかにした。

さらに、正常脳機能の代表として聴覚定常応答が対側耳からのノイズにより抑制されることを脳磁図で初めて明らかにした。

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 19 件)

1. Fujikawa M, Kishimoto Y, Kakisaka Y, Jin K, Kato K, Iwasaki M, Nakasato N. Obsessive-compulsive behavior induced by levetiracetam. *J Child Neurol*, 2015 (in press). 査読あり
2. 吉野彰兼、柿坂庸介、神一敬、加藤量広、佐藤志帆、藤川真由、北澤悠、岩崎真樹、板橋尚、中里信和. 不快な感覚・尿意切迫感を自覚する単純部分発作を呈した前帯状回てんかんの一例. *小児科臨床*, 2015 (in press). 査読あり
3. 江面道典, 柿坂庸介, 神一敬, 加藤量広, 岩崎真樹, 藤川真由, 青木正志, 中里信和: 複数の発作周辺期精神症状を含む多彩な発作症状を呈した部分てんかんの 1 例. *BRAIN and NERVE* 67: 105-109, 2015 査読あり
4. Kato K, Jin K, Itabashi H, Iwasaki M, Kakisaka Y, Aoki M, Nakasato N: Earlier tachycardia onset in right than left mesial temporal lobe seizures. *Neurology* 83: 1332-1333, 2014. 査読あり
5. Kakisaka Y, Fujikawa M, Kaneko S, Nakasato N. Prolonged depersonalization/derealization-like symptom after migraine headache: A case report. *Neurol Sci* 35: 1483-1484. 2014. 査読あり
6. Usubuchi H, Kawase T, Kanno A, Yahata I, Miyazaki H, Nakasato N, Kawashima R, Katori Y: Effects of contralateral noise on the 20-Hz auditory steady state response - magnetoencephalography study. *PLoS ONE* 9(6): e99457, 2014. 査読あり
7. Itabashi H, Jin K, Iwasaki M, Okumura E, Kanno A, Kato K, Tominaga T, Kawashima R, Nakasato N: Electro- and magnetoencephalographic spike source localization in patients with small focal cortical dysplasia in the dorsal peri-rolandic region. *Clin Neurophysiol* 125: 2358- 2363, 2014. 査読あり
8. Shiraishi H, Haginoya K, Nakagawa E, Saitoh S, Kaneko Y, Nakasato N, Chan D, Otsubo H: Magnetoencephalography localizing spike sources of atypical benign partial epilepsy. *Brain Dev* 36: 21-27, 2014. 査読あり
9. 岩崎真樹, 神一敬, 加藤量広, 大沢伸一郎, 下田由輝, 中里信和, 富永悌二: 両側頭蓋内電極留置によって術前精査と逆側の発作起始を捉えた側頭葉てんかんの 1 手術例. *脳外誌* 23: 744-749, 2014 査読あり
10. 板橋泉, 岩崎真樹, 神一敬, 櫻庭

- 理絵, 加藤量広, 板橋尚, 中里信和: Brain electrical source analysis (BESA) epilepsy を使用した長時間脳波判読補助: 新人脳波技師と脳波認定医の比較 ~ 小人数での予備的検討 ~ . 臨床神経生理学 42: 100-105, 2014 査読あり
- 1 1. 櫻庭理絵, 岩崎真樹, 神一敬, 板橋泉, 加藤量広, 板橋尚, 中里信和: Brain Electrical Source Analysis (BESA) Epilepsy を使用した長時間脳波判読補助: 棘波検出の効率化の検討 . 臨床神経生理学 42: 78-83, 2014 査読あり
- 1 2. Kawase T, Kanno A, Tanaka Y, Nakasato N, Kawashima R, Kobayashi T: Positive auditory cortical responses in patients with absent brainstem response. Clin Neurophysiol 125: 148- 153, 2013. 査読あり
- 1 3. Okumura E, Iwasaki M, Sakuraba R, Itabashi I, Osawa SI, Jin K, Itabashi H, Kato K, Kanno A, Tominaga T, Nakasato N: Time-varying inter-hemispheric coherence during corpus callosotomy. Clin Neurophysiol 124: 2091-2100, 2013. 査読あり
- 1 4. Osawa S, Iwasaki M, Hosaka R, Matsuzaka Y, Tomita H, Ishizuka T, Sugano E, Okumura E, Yawo H, Nakasato N, Tominaga T, Mushiaki H: Optogenetically induced seizure and the longitudinal hippocampal network dynamics. PLoS One. 10;8(4):e60928, 2013. 査読あり
- 1 5. 平田雅之, 亀山茂樹, 柳澤琢史, 貴島晴彦, 押野 悟, 吉峰俊樹, 井口義信, 石井良平, 尾崎勇, 鎌田恭輔, 白石秀明, 露口尚弘, 渡辺裕貴, 中里信和, 橋本勲: 脳磁図を用いたてんかん診断の臨床応用: 最近の動向と将来展望 . 日本生体磁気学会誌 26: 138-139, 2013. 査読なし
- 1 6. 露口尚弘, 鎌田恭輔, 中里信和, 宇田武弘, 池田英敏, 坂本真一, 尾崎勇, 井口義信, 平田雅之, 亀山茂樹, 石井良平, 白石秀明, 渡辺裕貴, 中里信和, 橋本勲: 脳磁図の臨床応用: 虚血性脳血管障害領域での最近の動向と将来展望 . 日本生体磁気学会誌 26: 140-141, 2013. 査読なし
- 1 7. 白石秀明, 尾崎勇, 井口義信, 石井良平, 鎌田恭輔, 亀山茂樹, 露口尚弘, 中里信和, 平田雅之, 渡辺裕貴, 橋本勲: 脳磁図を用いた小児疾患診断の臨床応用: 最近の動向と将来展望 . 日本生体磁気学会誌 26: 142-143, 2013. 査読なし
- 1 8. 石井良平, 渡辺裕貴, 青木保典, 平田雅之, 白石秀明, 尾崎勇, 井口義信, 露口尚弘, 鎌田恭輔, 亀山茂樹, 中里信和, 橋本勲, 武田雅俊: 脳磁図の臨床応用: 精神科疾患・認知症領域での最近の動向と将来展望 . 日本生体磁気学会誌 26: 144-145, 2013. 査読なし
- 1 9. 板橋泉, 神一敬, 岩崎真樹, 加藤量広, 板橋尚, 菅野彰剛, 富永悌二, 川島隆太, 中里信和: ビデオ脳波モニタリングおよび脳磁図を用いた外傷性てんかんの診断 . 日本生体磁気学会誌 26: 192-193, 2013. 査読なし
- [学会発表](計1件)
1. 柿坂庸介、神一敬、加藤量広、岩崎真樹、藤川真由、中里信和、板橋尚: 胸部不快感と自律神経症状を呈した自閉症スペクトラムの14歳男児(日本臨床

神経生理学会学術大会、福岡国際会議
場、2014/10/19、福岡)

〔その他〕

東北大学医学系研究科てんかん学分野ホーム
ページ

<http://www.epilepsy.med.tohoku.ac.jp/index.html>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

中里 信和 (NAKASATO
NOBUKAZU)

東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：80207753