

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462221

研究課題名(和文) 微小電極と頭蓋内脳波の同時記録による病的および生理的脳活動の検出

研究課題名(英文) Evaluation of physiological and pathological brain activities by simultaneous recording of single unit and intracranial EEG

研究代表者

川合 謙介 (Kawai, Kensuke)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：70260924

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、ヒトにおける微小電極・頭蓋内脳波の同時計測用電極を作成し、病的・生理的な神経活動を解析する本邦では初めての試みである。このような計測により、これまで捉えられなかった神経活動の一部が明らかとなり、てんかんの病態や生理的脳活動への理解をさらに深められる可能性が期待できた。さらに、てんかん焦点診断の質や外科治療成績の向上、機能マッピングの精度を高める可能性が期待でき、将来的には、埋め込み型のneuromodulation therapyとして、脳神経疾患の治療や障害者支援のためのBMIへと発展する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The present study is the first attempt in Japan to analyze physiological and pathological brain activities using custom-made electrodes for simultaneous recording of intracranial EEG and single neuron firing. The study clarified some aspects of thus-far undetected brain activities and suggested possibilities that those recording promote the understanding of physiological and pathological neural processes. Furthermore, it was expected that those recording improve localization of epileptogenic zones and outcome of surgical treatment of epilepsy, improve the quality of functional mapping, and further help developing BMI for treatment of brain diseases and support for disabled as implantable neuromodulation therapy in future.

研究分野：脳神経外科、てんかん、てんかん外科

キーワード：単一ニューロン記録 頭蓋内脳波 頭蓋内電極 ブレインマシンインターフェース てんかん

1. 研究開始当初の背景

(1) 頭蓋内脳波の限界と現在行われている試み

てんかん外科で用いる頭蓋内脳波(iEEG)や皮質脳波(EECoG)は、てんかん焦点や脳機能局在診断に広く用いられてきたが、最近まで本質的な進歩はなく、てんかん手術成績向上の限界の一因となっていた。例えばMRI無病変新皮質てんかんの発作消失率は50%未満であり、治療範囲を決定するための手法として既存のiEEG、EECoGの限界を示している。

そこで最近では、頭蓋内脳波の解析対象周波数帯域を拡大し、高周波振動(HFO)やDC電位をてんかん焦点活動や生理的活動と関連付ける研究が進んでいる。しかし、HFOは病的状態と生理的賦活のどちらでも出現し、その発生機構も未解明で、臨床応用にはいまだ幾多の障壁がある。

(2) 微小電極同時記録の必要性和将来性

HFOの生理的基盤など、てんかん病態や正常脳機能をさらに解明する一つの可能性は、微小電極記録によるニューロン発火頻度や高解像度 local field potential (LFP) 記録と頭蓋内脳波をヒトで同時に記録し解析する方法である。臨床での長時間同時記録は、膨大な量のデータ保存・解析を要するため、かつては困難だったが、最近のコンピュータ技術の進歩により可能になってきた。この領域で先行する米国からは、ヒト脳のてんかん原性や正常機能についてきわめて重要な研究結果が相次いで報告されている。一方、わが国では、ヒト脳の病的・生理的活動の微小電極解析は皆無であった。

2. 研究の目的

上述の背景を踏まえ、本研究は、微小電極と従来の頭蓋内脳波を同時に計測することで、てんかんに代表される病的脳活動および言語・視覚認知に代表される生理的脳活動をより正確に検出し、病的および生理的脳活動の基盤となる機構を明らかにすることを目的とした。

具体的には、薬剤抵抗性てんかんに対する開頭手術に先立ち、手術適応や治療範囲を決定するために2-3週間、頭蓋内脳波電極を留置しiEEGやEECoGを解析するが(従来の手法)、この際に、微小電極を同時に留置して記録を行い、以下の点を明らかにすることを目的とした。

- 1) 発作起始前後での発作起始部位および非起始部位に留置された微小電極のLFPと発火頻度を調べ、微小電極における発作起始指標を同定する。この指標による焦点局在と従来のiEEG/EECoGによる焦点局在の空間分布の差異を検討する。術後の発作成績から、微小電極を併用した焦点局在診断と従来のiEEG/EECoGによる焦点局在診断の精度の差を検討する。焦点部

位の病理診断による違いも検討する。

- 2) てんかん焦点領域においてiEEG/EECoGで検出されるHFOと微小電極による発火頻度との相関を調べ、病的HFOの発生機構を解明する。
- 3) 言語課題、視覚認知課題負荷時の微小電極間のLFPおよび発火頻度を調べ、微小電極における生理的活動賦活指標を同定する。この指標による機能局在と従来のiEEG/EECoGによる機能局在の空間分布の差異を検討する。
- 4) 機能賦活領域においてiEEG/EECoGで検出されるHFOと微小電極による発火頻度との相関を解析し、生理的HFOの発生機構を解明する。

3. 研究の方法

1) 対象患者

薬剤抵抗性てんかんに対する外科治療を前提とした頭蓋内電極留置術を受ける患者。年齢は15歳以上。術前検査として頭皮脳波、MRI、MEG、FDG-PET、ECD-SPECT、IMZ-SPECT、高次脳機能検査を必須とする。研究についての同意書を取得。未成年の場合は保護者より取得する。

2) 微小電極と留置手術

各患者の術前検査の結果から、頭蓋内電極留置部位を純粋に臨床的必要性に応じて決定する。電極留置部位に応じて、微小電極・頭蓋内脳波同時記録用の電極をカスタムメイドに作成する。高精度MRI-3次元画像から、安全な電極刺入部位・刺入経路をシミュレーションし、電極の長さを決定する。頭蓋内電極の留置手術は、東京大学医学部附属病院とNTT東日本関東病院の各脳神経外科で施行する。留置手術は全身麻酔下にコンピュータナビゲーションガイド下で行う。適切な開頭を行い、髄液漏出によるbrain shiftの影響を避けるため、硬膜は最小切開に止めて深部電極を刺入する。術前シミュレーションに従いコンピュータナビゲーションガイド下に留置する。その後硬膜を切開し、硬膜下電極や脳表刺入型の微小電極を留置する。最後に深部電極の中に微小電極を挿入し、先端から脳内に突出させる。これらの電極や留置方法は、先行する米国からの報告を参考にしているが独自に開発したものである。

3) 慢性記録

2~4週間の電極留置中に、てんかん焦点局在診断(iEEG/EECoGの視認による)と脳機能マッピング(通常は電気刺激による)を行い、手術治療適応、治療範囲、治療方法(切除か、海馬多切術/MSTか)を決定する。長時間記録による発作時活動の捕捉、言語・視覚認知課題負荷時の2種類の記録を行う。

4) データの解析

得られた大規模データを専用のワークステーションで解析する。iEEG/EECoGはこれまで通り時間周波数解析を加えてHFOを検出す

る。多点データについては周波数相関、位相相関の解析も加える。以下の点を検討する。

- 1) 発作起始前後における発作起始部位および非起始部位に留置された微小電極間のLFP および発火頻度を比較し、微小電極における発作起始指標を同定する。得られた焦点局在と従来の iEEG/ECOG による焦点局在の空間分布を比較する。
- 2) てんかん焦点領域において iEEG/ECOG で検出され HFO と微小電極による発火頻度との相関を解析し、病的 HFO の発生における単一ニューロン活動の役割を検討する。
- 3) 言語課題、視覚認知課題負荷時の微小電極間の LFP および発火頻度を比較し、微小電極における生理的活動賦活指標を同定する。得られた機能局在と従来の iEEG/ECOG による機能局在の空間分布を比較する。
- 4) 機能賦活領域において iEEG/ECOG で検出される HFO と微小電極による発火頻度との相関を解析し、生理的 HFO の発生における単一ニューロン活動の役割を検討する。

5) 患者の追跡調査、術後転帰と電気生理学的指標との関連についての解析

術後の患者は 1 年以上追跡し、発作転帰、認知機能の転帰（術前と同様の高次脳機能検査）頭皮脳波・MEG による残存てんかん性異常波の評価を行う。発作転帰や認知機能転帰について病理診断別に、微小記録と頭蓋内脳波記録の比較を行う。

4. 研究成果

(1) 微小電極について

微小電極は、海馬など深部構造に留置する深部電極の先端から microwire を突出させて記録する Behnke-Fried type（図 1）と、剣山型の深部電極を脳表に刺入すると同時に脳表脳波を記録できる Hybrid type（図 2）を開発した。前者よりも後者で安定した単一神経細胞発火を記録できる確率が高かった。前者では留置手技の安定化に伴って記録確率が上昇したが、使用電極の 50% を超えず（図 3）更なる工夫が必要と考えられた。

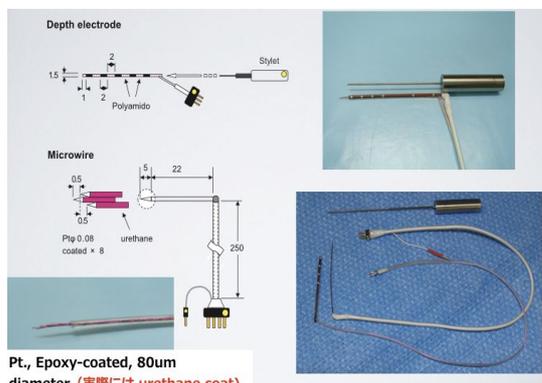


図 1 . Behnke-Fried Type の開発電極



Pt., Epoxy-coated, 200um diameter

図 2 . Hybrid type の開発電極

Rate of successful recording			
Type of electrode	Total number of electrode	Number of electrode with successful recording	Rate of successful recording
I (depth)	128	11	9%*
IIa (surface: side contact)	16	0	0%
IIb (surface: needle)	24	4	17%**
III (sulcal)	3	2	67%

* 26% in last 3 patients, max 40% in a patient
** max 75% in a patient

図 3 . 単一神経細胞記録の成功率

(2) 記録の安定性について

発作時の同時記録を安定して得ることは、課題負荷時による反応性活動を記録すること比べると困難だったが、1 例ではそのような記録が行えた。臨床的および脳波上の発作起始の 10 分以上前に活動性を変化させる神経細胞が存在すること、発作起始と同時に、発火頻度を上昇させる細胞、低下させる細胞、変化のない細胞などさまざまな活動性変化パターンがあり、てんかん発作は単一神経細胞レベルでは一様な異常興奮とは言えない可能性が示された。

(3) 発声に関連する単一ニューロン活動

顔面運動領域に留置したハイブリッド電極（図 4）によって記録した、発声に関連した単一ニューロン活動を解析した。電極は微小針電極 30 極（長さ 1.4mm~3.0mm）と円盤状電極 2 極からなるものである。

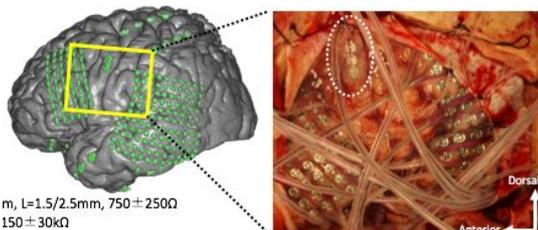


図 4 . 電極留置部位

合計 14 個のニューロンから活動電位が記録できた（図 6）。

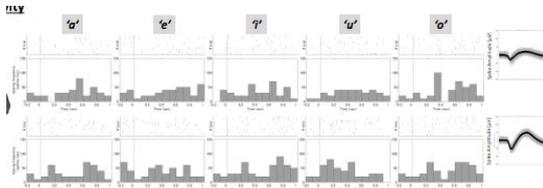


図6 . 各母音に対応した単一ニューロン発火

測定された神経活動を特徴量としたデコーディングを sparse logistic regression 解析を用いて施行したところ、従来型の電極を用いた場合よりも高い母音識別精度が得られた(図6)。

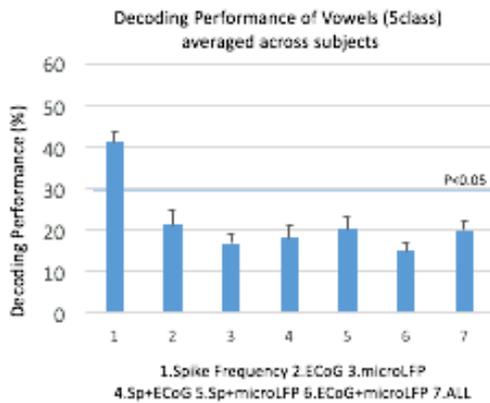


図6 . 母音識別精度の比較 . 左から 1 . ユニット発火頻度、2 . 皮質脳波、3 . 微小 LFP、4 . ユニット発火頻度 + 皮質脳波、5 . ユニット発火頻度 + 微小 LFP、6 . 皮質脳波 + 微小 LFP、7 . すべて

本研究は、病的・生理的な神経活動の解析対象をマクロの脳波レベルからミクロの単一ニューロンレベルまで拡大し解析する点に特徴がある。特にヒトにおける微小電極・頭蓋内脳波の同時記録は、日本では初めてのものである。解析対象をミクロ側に拡大することで、これまで捉えられなかった神経活動が明らかとなり、てんかんの病態や生理的脳活動の基盤への理解をさらに深められる可能性が期待できた。臨床に直結する側面としては、てんかん焦点診断の質や外科治療成績を向上させ、機能マッピングの精度を高める可能性が期待でき、将来的には、埋め込み型の neuromodulation therapy として、てんかん以外の脳神経疾患の治療や、障害者支援機器としてのブレイン・マシン・インターフェースの開発にも発展する可能性が示唆された。

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9件)

Usami K, Kawai K(3番目), Kunii N(4番目),他7人. Long-term outcome and

neuroradiologic changes after multiple hippocampal transection combined with multiple subpial transection or lesionectomy for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 57, 931-940, 2016. 査読有り .

DOI:10.1111/epi.13374.

Shiramatsu T, Hitsuyu R, Ibayashi K, Kanzaki R, Kawai K, Takahashi H. Effect of vagus nerve stimulation on neural adaptation in thalamo-cortical system in rats. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2016; 2016: 1834-1837. 査読有り .

DOI:10.1109/EMBC.2016.7591076.

Kamiya K, Kunii N(4番目), Kawai K(5番目), 以下5人. Machine Learning of DTI Structural Brain Connectomes for Lateralization of Temporal Lobe Epilepsy. *Magn Reson Med Sci* 2016; 15: 121-129. 査読有り .

DOI:10.2463/mrms.2015-0027

Kawai K. Epilepsy surgery: current status and ongoing challenges. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2015; 55: 357-366. 査読有り .

DOI:10.2176/nmc.ra. 2014-0414.

Shimada S, Kunii N, Kawai K, 以下5人 . Spontaneous temporal pole encephalocele presenting with epilepsy: report of two cases. *World Neurosurg* 2015; 84: 867.e1-6. 査読有り .

DOI:10.1016/j.wneu.2015.04.028

Matsuo T, Kawai K(3番目), Kunii N(7番目), 他7人. Alternating zones selective to faces and written words in the human ventral occipital cortex. *Cereb Cortex* 2015; 25: 1265-1277. 査読有り .

DOI:10.1093/cercor/bht319

Uno T, Kawai K, Kunii N(6番目), 他5人). Dissociated roles of the inferior frontal gyrus and superior temporal sulcus in audiovisual processing: top-down and bottom-up mismatch detection. *PLoS One* 2015; 10: e0122580. 査読有り .

DOI:10.1371/journal.pone.0122580.

Kunii N, Kawai K, 以下3人. The significance of parahippocampal high gamma activity for memory preservation in surgical treatment of atypical temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 1594-1601. 査読有り .

DOI:10.1111/epi.12764.

Majima K, Kawai K(4番目), 他5人. Decoding visual object categories from temporal correlations of ECoG

signals. Neuroimage 2014; 90: 74-83.
査読有り.
DOI:10.1016/j.neuroimage.

〔学会発表〕(計 10 件)

井林賢志、國井尚人、川合謙介、ほか。新型ハイブリッド型電極を用いたヒト顔面運動野の神経活動計測と平假名調音のデコーディング。第 3 回脳神経外科 BMI 懇話会。2016 年 10 月 15 日。旭川医科大学研究棟 1 階小講堂(北海道、旭川市)。
Ibayashi K, Kunii N, Kawai K, et al. Decoding articulation by neuronal spike frequency and power spectrum recorded from human face motor cortex. Human Single Unit Meeting (国際学会)。2016 年 11 月 10 日。Beckman Institute, California Institute of Technology (Pasadena, California, USA)。
Ibayashi K, Kunii N, Kawai K, et al. Decoding articulation by neuronal spike frequency and power spectrum recorded from human face motor cortex. 北米神経科学会 (国際学会)。2016 年 11 月 14 日。San Diego Convention Center (San Diego, California, USA)。
Ibayashi K, Kunii N, Kawai K, et al. Decoding articulation of Japanese alphabet by unit firing pattern and power spectrum obtained from the human face motor cortex. 第 39 回日本神経科学大会。2016 年 7 月 20 日。パシフィコ横浜(神奈川県、横浜市)。
國井尚人、川合謙介、ほか。海馬望海高周波脳律動活動は TLE 術後記憶力低下の予測因子となり得るか。第 17 回日本脳機能マッピング学会。2015 年 7 月 2 日。毎日新聞オーバルホール(大阪府、大阪市)。
井林賢志、國井尚人、川合謙介、ほか。単一ニューロン記録を用いた発声の復号化。第 2 回脳神経外科 BMI 懇話会。2015 年 11 月 14 日。東京大学鉄門記念講堂(東京都、文京区)。
松尾健、國井尚人、川合謙介、ほか。てんかん外科における次の一手: single unit 記録。第 38 回日本てんかん外科学会。2015 年 1 月 16 日。都市センターホテル(東京都、千代田区)。
川合謙介、國井尚人、ほか。Cut it, leave it or shred it? 第 48 回日本てんかん学会学術集会。2014 年 10 月 3 日。京王プラザホテル(東京都、新宿区)。
Kawai K, Kunii N, et al. Neuronal & neural networks in epilepsy: surgical perspective. 8th Asian Epilepsy Surgery Congress AESC 2014 (国際学会)。2014 年 10 月 5 日。都市センターホテル(東京都、千代田区)。

川合謙介。てんかん外科: その進歩と今後の展開。第 73 回日本脳神経外科学会学術総会。2014 年 10 月 11 日。グランドプリンスホテル新高輪(東京都、港区)。

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: 頭蓋内電極構造体
発明者: 國井尚人、川合謙介
権利者: 東京大学
種類: 特許
番号: 特願 2014-196399
出願年月日: 平成 26 年 9 月 26 日
国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等
<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/neurosurg/research/kenkyu.html#res12>
<http://www.jichi.ac.jp/brain/research/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川合 謙介 (KAWAI, Kensuke)
自治医科大学・医学部・教授
研究者番号: 70260924

(2) 研究分担者

國井 尚人 (KUNII, Naoto)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 80713940

(3) 連携研究者

松尾 健 (MATSUO, Takeshi)
東京医療保健大学・医学保健学部・講師
研究者番号: 10733941

(4) 研究協力者

井林 賢志 (IBAYASHI, Kenji)
東京大学・医学系研究科・大学院生