

令和 2 年 7 月 7 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05719

研究課題名(和文) てんかん病態ダイナミクスの多面的計測による理解と局所脳冷却による制御

研究課題名(英文) Evaluation and control of epilepsy dynamics based on multimodal brain signals and thermal neuromodulation using focal brain cooling

研究代表者

鈴木 倫保 (SUZUKI, Michiyasu)

山口大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：80196873

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 152,600,000円

研究成果の概要(和文)：病態性脳活動の計測に必要なマルチモーダルセンサはプロトタイプが完成し、臨床研究での使用において安全かつ高精度に脳活動を計測することが可能となった。病態性脳活動は数理モデルにより適切な冷却条件の探索が可能となり、また脳活動のDC成分に着目することで、高精度に異常脳活動を検出できる可能性を見出した。脳冷却技術については、頭蓋内に埋植した際にも効率よく脳表を冷却できる冷却水路の最適な形状を考案することができた。これら冷却回路とマルチモーダルセンサを用いた術中研究によりてんかん焦点に対する冷却を実施することで、脳に及ぼす冷却効果を正確に評価できることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義：マルチモーダルセンサによる病態ダイナミクス監視型の局所脳冷却技術は難治性てんかんに対する低侵襲治療法として有効であるだけでなく、国内外の同種の研究(例えば侵襲的ブレイン・マシン・インターフェイス)とはコンセプトが異なるが技術的に類似する点も多い。てんかんとどまらず、臨床医学や脳科学へのインパクトは極めて大きい。

社会的意義：局所脳冷却はてんかんだけでなく脳卒中治療にも適用できる可能性がある。てんかんから脳卒中までの幅広い脳局所冷却の適応が実現すれば世界に類を見ない独創的かつ先駆的医療デバイスとなり、患者へ恩恵をもたらすだけでなく、その経済効果は計り知れない。

研究成果の概要(英文)：A prototype of a multimodal sensor for the measurement of multimodal brain activity was completed, and a safe and accurate recording was achieved in clinical bedside monitoring.

We were able to search for an appropriate cooling condition for pathological brain activity using a mathematical model. Moreover, we have succeeded to detect abnormal brain activity with high accuracy by focusing on the DC component of brain activity.

For the brain cooling device, we have constructed a water channel that can efficiently cool the brain surface as an implantable device. A prototype cooling device and a multimodal sensor were used to perform an intraoperative study of the epileptic focus. As a result, the temperature of the brain surface was controlled by the cooling device, and the cooling effect could be accurately assessed by sensing data.

研究分野：脳神経外科

キーワード：てんかん 局所脳冷却 TRP ニューロモデュレーション 数理モデル 脳波 脳温 NIRS

1. 研究開始当初の背景

てんかん発作は一過性の全身(部分)けいれんだけでなく、意識・記憶・認知・精神・運動・感覚の障害により多彩な症状を呈する。患者はこれらの発作により日常・社会生活に多大な支障をきたし、生命が危険にさらされる場合もある。人口の約 0.3%と言われる難治性てんかん患者に対しては脳の病巣を切除する「切除手術」や脳神経線維を切断して発作波伝搬を抑制する「遮断手術」等の外科治療が行われている。しかし、これら外科治療では、てんかん原生域の局在部位や原生域が不明瞭な症例など、すべての難治性てんかんが手術適応となる訳ではない。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。

てんかん治療に関しては、ここ数年ニューロモデュレーションによる治療技術が脚光を浴びている。迷走神経刺激法 (Vagus Nerve Stimulation: VNS) が緩和的治療法として、2010年7月より、本邦でも保険適用を得た。また、焦点部位の異常活動の検知に対するオンデマンド電気刺激法 (RNS™) も 2013 年末に米国 FDA の認可を受けた。その他、GABA 作動薬直接投与 [1] による治療法の研究も行われている。これらの技術は異常脳活動を電氣的・薬物的に攪乱・抑制するものであり、電気刺激は、長年の研究・臨床適用による安全性と制御性の十分な実績がある。脳内投薬は、研究段階だが、脳の異常興奮を薬物で抑えるという点では、臨床効果が期待できる。一方で、電気刺激は発作抑制効果、脳内投薬は薬物による強力な神経興奮抑制の制御技術に対する限界に直面している。

21 世紀に入り大脳の局所冷却によりてんかん性異常脳波が抑制されるとの報告がなされた [2]。我々は治療装置としての点に着目し、基礎研究を進めてきた。ペルチェ素子からなる冷却デバイスを用い、薬物誘発てんかん性異常脳波が 20~25 の焦点領域の冷却で抑制されることを明らかにした [3,4]。さらに、15 までの冷却であれば正常な神経機能が維持されることを動物実験により得た [5]。一方、10 以下では神経機能の一過性脱落を起こすが、0 冷却でも大脳の組織破壊は起きないことを明らかにした [6]。以上より、世界に先駆けて、てんかん焦点切除術時に焦点部位の冷却を行い、異常脳波の抑制効果を確認し、その有効性に確信を得た [7]。

近年、てんかんの病態は、時間をかけて徐々にダイナミクスを変化させることがわかってきた [8]。我々は動物実験で、脳波以外の生理信号がてんかん病態と密接に関わることを見出し [9]、臨床研究では、くも膜下出血の手術患者に対し、脳波・脳温・脳圧計測による術後病態計測を実施したところ、てんかんでも見られる現象の皮質拡延性抑制を正確に捉え、予後予測に有効であった [10]。そこで、我々は局所脳冷却を臨床応用するにあたり、病態性の信号変化を用いた計測・解析・制御統合型治療システムの開発へと舵を切るに至った。

2. 研究の目的

我々は本課題において、てんかんの病態に潜む病態ダイナミクスを多面的に計測することでその本質を理解し、局所脳冷却の技術を発揮することでその病態を制御する手法を確立する。局所脳冷却によるてんかん発作波の抑制が 2001 年に見出され、我々は 2003 年より局所脳冷却による難治性てんかん治療法の研究を進めてきた。その結果、脳波・脳温・脳血流・頭蓋内圧のマルチモーダルな脳機能計測、時々刻々と変化するてんかん病態ダイナミクスの情報解析、及び局所脳冷却による病態制御のそれぞれにおいて有効性を見出した。山口大学医学部脳神経外科が統括する医工連携体制によって、脳機能計測、脳情報解析、脳病態制御の 3 要素を統合する局所脳冷却難治性てんかん治療技術の確立を目指す。

3. 研究の方法

(1) マルチモーダルセンサの試作と計測技術開発

頭蓋内留置用多点測温プローブや NIRS プローブを改良し、Pt/Au 電極(皮質脳波)・NIRS 用光学素子(脳血液動態)・微小サーミスタ(脳温度)・MEMS 圧電センサ(頭蓋内圧)・加速度センサ(頭部動作)を同一基板上に組み込む。フレキシブル回路技術を用いた小型・薄型化により、冷却の治療効果を阻害しない多面的計測を実現する。

(2) 病態ダイナミクスの理解と解析技術開発

局所脳冷却の数値モデリング

冷却に対する感受性の違いを検証し、作用メカニズムに対する理解を深めるためにラットでの局所脳冷却実験のデータを踏まえて神経細胞群をモデル化し、冷却効果のシミュレーションを行う。

脳機能マルチモダリティデータ解析

脳活動の中でもゆっくりとした変化を抽出することで病態性のイベントを時間周波数解析手法を用いて自動検出する方法を検討する。

(3) 冷却デバイスの試作と制御技術開発

Pennes モデルと数値流体力学モデルを用いることで、最適流路構造を検討し、効率よく冷却可能なチタン製冷却デバイスの形状を検討する。

(4) 動物実験・臨床研究

動物実験（皮質広範性脱分極に対する脳冷却）

麻酔下ラットに対して皮質に塩化カリウムを投与することにより、強制的に病態性脳活動の一つである皮質広範性脱分極（CSD）を出現させる。誘発した CSD の伝搬経路上を冷却することで CSD の伝搬を止めることができるかを調べる。

動物実験（温度感受性 TRP チャネルによる擬似脳冷却）

温度を感知するイオンチャネルである TRP により擬似的脳冷却が可能かを調べる。麻酔ラットにおいて、ペニシリン G (PG) 誘発性の異常脳波が特定の TRP アゴニストにより抑制されるかどうかを検討する。

臨床研究（てんかん焦点に対する局所脳冷却）

難治性てんかん患者に対する外科的手術において、切除部分となるてんかん焦点を切除する前に、マルチモーダルセンサを用いて、焦点領域で起きている脳活動を計測すると同時に、センサ上部より冷却デバイスを設置して局所脳冷却を実施する。これらの術中の操作によって、冷却デバイスとセンサの親和性と各種性能の評価を実施する。

臨床研究（マルチモーダルセンサを用いたモニタリング）

難治性てんかんやくも膜下出血の患者に対する開頭クリッピング術症例に対して、てんかんの病態とも関連する皮質拡延性抑制(Cortical Spreading Depression)を計測する目的で、手術の際に硬膜下にマルチモーダルセンサを留置し、術後急性期モニタリングを実施する。

臨床研究（ヒト脳組織を用いた、冷却試験）

脳冷却のてんかん放電抑制メカニズムを調べるために、ラット脳および側頭葉切除術を受けた難治性てんかん患者からのサンプルから皮質スライスを準備した。35、25、15 の温度下でホールセルパッチクランプ記録を行った。

4. 研究成果

(1) マルチモーダルセンサの試作と計測技術開発

頭蓋内留置可能なセンサとして、脳波、脳温、脳循環を計測できるデバイスを開発した。各脳活動を正確かつ安全に計測できるように、白金電極、NTC サーミスタ、770nm と 810nm の LED、近赤外領域対応のフォトダイオード (PD) をフレキシブル基板上に搭載し、サーミスタ、LED、PD をシリコンで封入した。さらに、生体適合性材料であるパリレンを真空蒸着により 5 マイクロメートルの膜厚でセンサ全体をコーティングした。動物実験により微小脳活動が計測できることを確認した後、臨床研究においても病態性脳活動を計測することができた（後述）。脳波は、DC-100Hz までの帯域の脳活動、脳温は 0.02 度の変動、脳循環は酸化ヘモグロビン、脱酸化ヘモグロビン、組織酸素飽和度の各変動捉えることができた[11]。頭蓋内圧計測用の圧センサについても麻酔下のネコを用いて性能を確認し、脳表からの計測が可能であることを確認できた。

(2) 病態ダイナミクスの理解と解析技術開発

病態ダイナミクスおよび局所脳冷却の数値モデリング

温度係数 Q10 を用いることにより、動物実験のデータをシミュレーションモデルで、よく表現することができた。温度係数の導入においては、より複雑なモデルにするほど実データとのフィッティングは良くなったが、神経細胞の発火とシナプス後膜におけるインパルス応答に関して温度係数をそれぞれ一つずつ導入することがもっとも性能の向上に寄与していた[12]。

脳機能マルチモダリティデータ解析

難治性てんかん患者に対してマルチモーダルセンサを用いたモニタリングにより、複数のモダリティでてんかん発作特有の活動を検出することができた。しかしながら、発作の予知に関わるような活動を検出できなかった。そこで、発作等のイベントを確実に検出する方法を検討した。脳活動の中でもゆっくりとした脳活動変化（DC 成分）に含まれる病態性イベントを抽出するために古典的時間周波数解析技術を用いた。この方法により、病態性の DC 成分を検出可能な特徴量を新たに発見した。

(3) 冷却デバイスの試作と制御技術開発

冷却デバイスの形状の検討においては、単純な構造と複雑な構造それぞれ 2 種類、合計 4 種類の流路構造を持つ冷却デバイスを設計し、これら冷却デバイスを脳モデルに組み込むことで冷却効果を確認した。その結果、複雑な構造にすることで脳をより均一に冷却できることがわかった[13]。実際に冷却デバイスをチタン素材を加工することで試作し、臨床研究において脳冷却効果を確認した（後述）。また、シミュレーションに基づく冷却デバイスを駆動するためのベスト型システムについて、その要件を満たす装置構成を確定した。

(4) 動物実験・臨床研究

動物実験（皮質広範性脱分極に対する脳冷却）

皮質拡延性抑制が冷却により抑制を受けるかどうかを確認したところ2時間程度の冷却で完全に皮質拡延性抑制を抑制することができた。さらに、くも膜下出血とCSDの発生頻度に関連性があることを見出した[14]。

動物実験（温度感受性 TRP チャンネルによる擬似脳冷却）

ラットを用いて局所脳冷却のメカニズムについて詳細な検討を実施した。特に、温度感受性 TRP チャンネルが局所脳冷却におけるてんかん性異常脳波の抑制に関わっているかどうかを調べたところ、TRPM8 受容体が関与していることがわかってきた[15]。

臨床研究（てんかん焦点に対する局所脳冷却）

てんかん焦点切除術において、マルチモーダルセンサをてんかん焦点に設置しその直上よりチタン製冷却デバイスによる冷却を実施した(n=8)。これによって、マルチモーダルセンサによる脳冷却効果を脳波を含む複数のモダリティで確認することができた。特に、15℃まで冷却することで、酸化ヘモグロビン濃度が特異的に上昇することがわかってきた。

臨床研究（マルチモーダルセンサを用いたモニタリング）

くも膜下出血後の開頭クリッピング術後にマルチモーダルセンサを留置し、術後モニタリングを実施した(n=34)。術後に発生する病態性異常脳活動である皮質拡延性抑制(Cortical Spreading Depolarization: CSD)を複数の脳波・脳温・脳循環のいずれのモダリティでも確認することができた。

臨床研究（ヒト脳組織切片を用いた冷却試験）

ヒトのニューロンの発火閾値は、35℃ (-27.0mV)よりも25℃ (-32.6mV)の方が低かった。また、25℃から15℃に冷却すると、静止膜電位は-65.5mVから-54.0mVに上昇し、再分極遅延により波形は1.85msから6.55msに広がった。これらの変化は、最初のスパイクの出現を増強し、スパイクの頻度を減少させた[16]。

<引用文献>

1. Epilepsia. 2009 Apr;50(4):678-93.
2. Ann Neurol. 2001 Jun;49(6):721-6.
3. J Neurosurg. 2006 Jan;104(1):150-6.
4. J Neurosurg. 2008 Apr;108(4):791-7.
5. Epilepsia. 2012 Mar;53(3):485-93.
6. J Neurosurg. 2009 Jun;110(6):1209-17.
7. Epilepsia. 2014 May;55(5):770-6.
8. J Neurosc Methods. 2011 Aug 30;200(1):80-5.
9. Neurosci Res. 2013 Aug;76(4):257-60.
10. 脳循環代謝 2013;24:16-20.
11. IEEE Trans Biomed Eng. 2019 Nov;66(11):3204-3211.
12. PLoS Comput Biol. 2017 Oct 5;13(10):e1005736.
13. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. 2019 Feb;27(2):162-171.
14. Ann Neurol. 2018 Dec;84(6):873-885.
15. Front Pharmacol. 2019 Jun 13;10:652
16. J Cereb Blood Flow Metab. 2018 Aug 17;271678X18795365.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Moriyama Hiroshi, Nomura Sadahiro, Kida Hiroyuki, Inoue Takao, Imoto Hirochika, Maruta Yuichi, Fujiyama Yuichi, Mitsushima Dai, Suzuki Michiyasu	4. 巻 10
2. 論文標題 Suppressive Effects of Cooling Compounds Icilin on Penicillin G-Induced Epileptiform Discharges in Anesthetized Rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 652
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphar.2019.00652	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Shibasaki Koji, Yamada Katsuya, Miwa Hideki, Yanagawa Yuchio, Suzuki Michiyasu, Tominaga Makoto, Ishizaki Yasuki	4. 巻 100
2. 論文標題 Temperature elevation in epileptogenic foci exacerbates epileptic discharge through TRPV4 activation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 274 ~ 284
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41374-019-0335-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamakawa Toshitaka, Inoue Takao, Niwayama Masatsugu, Oka Fumiaki, Imoto Hirochika, Nomura Sadahiro, Suzuki Michiyasu	4. 巻 66
2. 論文標題 Implantable Multi-Modality Probe for Subdural Simultaneous Measurement of Electrophysiology, Hemodynamics, and Temperature Distribution	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 IEEE Transactions on Biomedical Engineering	6. 最初と最後の頁 3204 ~ 3211
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/TBME.2019.2902189	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 HE Yeting, INOUE Takao, NOMURA Sadahiro, MARUTA Yuichi, KIDA Hiroyuki, YAMAKAWA Toshitaka, HIRAYAMA Yuya, IMOTO Hirochika, SUZUKI Michiyasu	4. 巻 59
2. 論文標題 Limitations of Local Brain Cooling on Generalized Motor Seizures from Unknown Foci in Awake Rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica	6. 最初と最後の頁 147 ~ 153
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2176/nmc.oa.2018-0112	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hata Kei, Fujiwara Koichi, Inoue Takao, Abe Takuto, Kubo Takatomi, Yamakawa Toshitaka, Nomura Sadahiro, Imoto Hirochika, Suzuki Michiyasu, Kano Manabu	4. 巻 27
2. 論文標題 Epileptic Seizure Suppression by Focal Brain Cooling With Recirculating Coolant Cooling System: Modeling and Simulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering	6. 最初と最後の頁 162 ~ 171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/TNSRE.2019.2891090	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 加納学、柳井宏之、井上貴雄、鈴木倫保	4. 巻 83
2. 論文標題 てんかん発作および脳神経保護を目的とした局所脳冷却システムの設計	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 化学工学会誌	6. 最初と最後の頁 67 ~ 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nomura Sadahiro, Kida Hiroyuki, Hirayama Yuya, Imoto Hirochika, Inoue Takao, Moriyama Hiroshi, Mitsushima Dai, Suzuki Michiyasu	4. 巻 39
2. 論文標題 Reduction of spike generation frequency by cooling in brain slices from rats and from patients with epilepsy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism	6. 最初と最後の頁 2286 ~ 2294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678X18795365	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugimoto Kazutaka, Nomura Sadahiro, Shirao Satoshi, Inoue Takao, Ishihara Hideyuki, Kawano Reo, Kawano Akiko, Oka Fumiaki, Suehiro Eiichi, Sadahiro Hirokazu, Shinoyama Mizuya, Oku Takayuki, Maruta Yuichi, Hirayama Yuya, Hiyoshi Koichiro, Kiyohira Miwa, Yoneda Hiroshi, Okazaki Koki, Dreier Jens P., Suzuki Michiyasu	4. 巻 84
2. 論文標題 Cilostazol decreases duration of spreading depolarization and spreading ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 873 ~ 885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.25361	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hata Kei, Abe Takuto, Inoue Takao, Fujiwara Koichi, Kubo Takatomi, Yamakawa Toshitaka, Nomura Sadahiro, Imoto Hirochika, Suzuki Michiyasu, Kano Manabu	4. 巻 44
2. 論文標題 CFD-Based Design of Focal Brain Cooling System for Suppressing Epileptic Seizures	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Computer Aided Chemical Engineering	6. 最初と最後の頁 2089 ~ 2094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/B978-0-444-64241-7.50343-8	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Soriano Jaymar, Kubo Takatomi, Inoue Takao, Kida Hiroyuki, Yamakawa Toshitaka, Suzuki Michiyasu, Ikeda Kazushi	4. 巻 13
2. 論文標題 Differential temperature sensitivity of synaptic and firing processes in a neural mass model of epileptic discharges explains heterogeneous response of experimental epilepsy to focal brain cooling	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS Computational Biology	6. 最初と最後の頁 e1005736
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pcbi.1005736	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Takao, Fujii Masami, Kida Hiroyuki, Yamakawa Toshitaka, Maruta Yuichi, Tokiwa Tatsuji, He Yeting, Nomura Sadahiro, Owada Yuji, Yamakawa Takeshi, Suzuki Michiyasu	4. 巻 122
2. 論文標題 Epidural focal brain cooling abolishes neocortical seizures in cats and non-human primates	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 35 ~ 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2017.04.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nomura Sadahiro, Inoue Takao, Imoto Hirochika, Suehiro Eiichi, Maruta Yuichi, Hirayama Yuya, Suzuki Michiyasu	4. 巻 58
2. 論文標題 Effects of focal brain cooling on extracellular concentrations of neurotransmitters in patients with epilepsy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Epilepsia	6. 最初と最後の頁 627 ~ 634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/epi.13704	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ideguchi Makoto, Kajiwara Koji, Yoshikawa Koichi, Goto Hisaharu, Sugimoto Kazutaka, Inoue Takao, Nomura Sadahiro, Suzuki Michiyasu	4. 巻 126
2. 論文標題 Avoidance of ischemic complications after resection of a brain lesion based on intraoperative real-time recognition of the vasculature using laser speckle flow imaging	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 274 ~ 280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2016.1.JNS152067	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugimoto Kazutaka, Shirao Satoshi, Koizumi Hiroyasu, Inoue Takao, Oka Fumiaki, Maruta Yuichi, Suehiro Eiichi, Sadahiro Hirokazu, Oku Takayuki, Yoneda Hiroshi, Ishihara Hideyuki, Nomura Sadahiro, Suzuki Michiyasu	4. 巻 25
2. 論文標題 Continuous Monitoring of Spreading Depolarization and Cerebrovascular Autoregulation after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 e171 ~ e177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.07.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計29件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 13件)

1. 発表者名 Takuto Abe, Takao Inoue, Koichi Fujiwara, Sadahiro Nomura, Hirochika Imoto, Michiyasu Suzuki, Manabu Kano
2. 発表標題 Surrogate Modeling for Neuroprotective Focal Brain Cooling Device
3. 学会等名 IEEE EMBC 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuya Ishihara, Shun Sakai, Toshitaka Yamakawa, Takao Inoue, Michiyasu Suzuki
2. 発表標題 Intraoperative Cerebral Measurements using Implantable Cortical Multimodality Probe
3. 学会等名 IEEE EMBC 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jaymar Soriano, Takatomi Kubo, Kazushi Ikeda
2. 発表標題 Probing the association between axonal sprouting and seizure activity using a coupled neural mass model
3. 学会等名 CNS*2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上貴雄、柳井宏之、野村貞宏、山川俊貴、井本浩哉、庭山雅嗣、岡史朗、末広栄一、鈴木倫保
2. 発表標題 局所脳冷却による脳保護技術の実用化に向けた研究開発
3. 学会等名 第6回脳神経外科BMI研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山川俊貴、井上貴雄、庭山雅嗣、岡史朗、井本浩哉、野村貞宏、鈴木倫保
2. 発表標題 硬膜下に慢性留置可能で皮質脳波・血液動態・温度を同時計測するフレキシブルセンサの開発
3. 学会等名 第6回脳神経外科BMI研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加納学
2. 発表標題 最少の圧力損失で最高の冷却性能を実現する局所脳冷却デバイスの設計
3. 学会等名 第6回脳神経外科BMI研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田和司、久保孝富
2. 発表標題 局所脳冷却効果の発現機序解明に向けた数理モデルアプローチ
3. 学会等名 第6回脳神経外科BMI研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木倫保
2. 発表標題 温度神経生物学とてんかん
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森山博史、野村貞宏、井上貴雄、井本浩哉、土師康平、丸田雄一、鈴木倫保
2. 発表標題 TRPA1アゴニスト、アリルイソチオシアネートによるペニシリンG誘発てんかん様異常脳波の抑制効果
3. 学会等名 第53回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木倫保
2. 発表標題 脳局所冷却の現状と未来～「温度神経生物学」事始め～
3. 学会等名 第22回日本脳低温療法・体温管理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 末廣栄一、鈴木倫保
2. 発表標題 頭部外傷におけるcortical spreading depolarizationの発生と脳温管理の重要性
3. 学会等名 第22回日本脳低温療法・体温管理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takuma Nishimoto, Fumiaki Oka, Takao Inoue, Michiyasu Suzuki
2. 発表標題 Effects of Intracranial Hypertension on the Cortical Spreading Depolarization
3. 学会等名 iCSD2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山川俊貴、井上貴雄、庭山雅嗣、岡史朗、井本浩哉、野村貞宏、鈴木倫保
2. 発表標題 硬膜下に慢性留置可能で皮質脳波・血液動態・温度を同時軽装するフレキシブルセンサの開発
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上貴雄、柳井宏之、野村貞宏、井本浩哉、山川俊貴、庭山雅嗣、岡史朗、末廣栄一、鈴木倫保
2. 発表標題 局所脳冷却による脳神経保護技術の開発ー薄型センサとチタン製冷却デバイスによる病態計測ー
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroshi Moriyama, Sadahiro Nomura, Hiroyuki Kida, Takao Inoue, Hirochika Imoto, Yuichi Maruta, Yuichi Fujiyama, Dai Mitsushima, Michiyasu Suzuki.
2. 発表標題 Influence of a cooling compound, icilin, on penicillin G-induced epileptiform discharges in a rat model: Validation of focal cortical cooling effects by TRPM8 activation
3. 学会等名 Neuroscience2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takuto Abe, Takao Inoue, Koichi Fujiwara, Sadahiro Nomura, Hirochika Imoto, Michiyasu Suzuki, Manabu Kano
2. 発表標題 Optimization of Channel Structure and Operating Condition of Neuroprotective Focal Brain Cooling Device
3. 学会等名 AES2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuichi Maruta, Takao Inoue, Hirochika Imoto, Sadahiro Nomura, Masami Fujii, Michiyasu Suzuki
2. 発表標題 The Attempt to Purify Electroencephalogram Data Using Empirical Mode Decomposition (EMD) Reconstruction Method
3. 学会等名 AES2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森山 博史、野村 貞宏、木田 裕之、井上 貴雄、井本 浩哉、丸田 雄一、藤山 雄、土師 康平、美津島 大、鈴木 倫保
2. 発表標題 TRPM8 チャネル活性化による薬剤誘発性てんかん様異常脳波の抑制効果
3. 学会等名 第52回日本てんかん学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上貴雄、山川俊貴、野村貞宏、岡史朗、杉本至健、井本浩哉、石原秀行、末廣栄一、庭山雅嗣、鈴木倫保
2. 発表標題 マルチモーダルセンサを用いたてんかん焦点における多面的脳活動計測と局所脳冷却デバイスによる脳活動制御
3. 学会等名 第5回脳神経外科BMI研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuya Ishihara, Shun Sakai, Toshitaka Yamakawa, Takao Inoue, Michiyasu Suzuki, Tadashi Sakata, and Yuichi Ueda
2. 発表標題 Evaluation of Implantable Cortical Multimodality Probe in a Feline
3. 学会等名 IEEE EMBC 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kei Hata, Takuto Abe, Takao Inoue, Koichi Fujiwara, Takatomi Kubo, Toshitaka Yamakawa, Sadahiro Nomura, Hirochika Imoto, Michiyasu Suzuki, Manabu Kano
2. 発表標題 CFD-Based Design of Focal Brain Cooling System for Suppressing Epileptic Seizures
3. 学会等名 13th International Symposium on Process Systems Engineering (PSE2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsuyoshi Udhida, Koichi Fujiwara, Takao Inoue, Yuichi Maruta, Manabu Kano, Michiyasu Suzuki
2. 発表標題 Analysis of VNS Effect on EEG Connectivity with Granger Causality and Graph Theory
3. 学会等名 APSIPA 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井上貴雄、山川俊貴、藤原幸一、久保孝富、岡史朗、庭山雅嗣、野村貞宏、井本浩哉、貞廣浩和、杉本至健、石原秀行、末廣栄一、河野亜希子、柳井宏之、加納学、池田和司、鈴木倫保
2. 発表標題 脳梗塞に対する局所脳冷却：効果実証を目指したプロトタイプ機の開発
3. 学会等名 STROK2018 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Jaymar Soriano, Takatomi Kubo, Takao Inoue, Hiroyuki Kida, Toshitaka Yamakawa, Michiyasu Suzuki, Kazushi Ikeda
2. 発表標題 Bifurcations in a temperature-dependent neural mass model reveal heterogeneous effect of focal cooling on epileptic discharges
3. 学会等名 CNS*2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kei Hata, Koichi Fujiwara, Manabu Kano, Takao Inoue, Sadahiro Nomura, Hirochika Imoto, Michiyasu Suzuki
2. 発表標題 Design of focal brain cooling system for suppressing epileptic seizures
3. 学会等名 IEEE EMBC 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kei Hata, Kochi Fujiwara, Manabu Kano, Takao Inoue, Sadahiro Nomura, Hirochika Imoto, Michiyasu Suzuki
2. 発表標題 Design of Focal Brain Cooling Device for Suppression of Epileptic Seizures by Numerical Simulation Based on Pennes Bioheat Equation and Fundamental Equations of Fluid Dynamics
3. 学会等名 AES2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Jaymar Soriano, Takatomi Kubo, Takao Inoue, Hiroyuki Kida, Toshitaka Yamakawa, Michiyasu Suzuki, Kazushi Ikeda
2. 発表標題 A temperature-dependent neural mass model for suppression of epileptic discharges
3. 学会等名 Neuroscience2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kei Hata, Kochi Fujiwara, Manabu Kano, Takao Inoue, Sadahiro Nomura, Hirochika Imoto, Michiyasu Suzuki
2. 発表標題 CFD-based Design of Focal Brain Cooling Device for Preventing Epileptic Seizures
3. 学会等名 PSE Asia 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Takao Inoue, Yeting He, Sadahiro Nomura, Yuichi Maruta, Hiroyuki Kida, Toshitaka Yamakawa, Yuya Hirayama, Hirochika Imoto, Michiyasu Suzuki
2. 発表標題 Temperature-dependent alterations of bicuculline-induced generalized seizures by focal brain cooling
3. 学会等名 AES2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 焦点性てんかん発作の抑制又は治療剤	発明者 鈴木倫保、野村真 宏、森山博史、井上 貴雄	権利者 国立大学法人山 口大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-108041	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 生体内冷却装置	発明者 鈴木倫保、井上貴 雄、宇都俊彦、深谷 浩平	権利者 国立大学法人山 口大学、株式会 社カネカ
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-053935	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 生体内冷却装置	発明者 鈴木倫保、井上貴雄	権利者 国立大学法人山 口大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-059327	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

基盤研究(S) 『てんかん病態ダイナミクスの多面的計測による理解と局所脳冷却による制御』
<https://bit.ly/2Sha3fv>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	池田 和司 (IKEDA Kazushi) (10262552)	奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・教授 (14603)	
研究分担者	加納 学 (KANO Manabu) (30263114)	京都大学・情報学研究科・教授 (14301)	
研究分担者	山川 俊貴 (YAMAKAWA Toshitaka) (60510419)	熊本大学・大学院先導機構・助教 (17401)	
研究協力者	丸田 雄一 (MARUTA Yuichi)		
研究協力者	サリアノ ジェイマー (SORIANO Jaymar)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	平山 祐哉 (HIRAYAMA Yuya)		
研究協力者	小林 牧子 (KOBAYASHI Makiko) (90629651)		
研究協力者	山川 烈 (YAMAKAWA Takeshi) (00005547)		
連携研究者	野村 貞宏 (NOMURA Sadahiro) (20343296)	山口大学・医学部附属病院・准教授 (15501)	
連携研究者	庭山 雅嗣 (NIWAYAMA Masatsugu) (40334958)	静岡大学・工学研究科・准教授 (13801)	
連携研究者	久保 孝富 (KUBO Takatomi) (20631550)	奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・准教授 (14603)	
連携研究者	藤原 幸一 (FUJIWARA Koichi) (10642514)	名古屋大学・工学研究科・准教授 (13901)	
連携研究者	井本 浩哉 (IMOTO Hirochika) (80464337)	山口大学・医学部附属病院・助教 (15501)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	井上 貴雄 (INOUE Takao) (80513225)	山口大学・医学部・講師（特命） (15501)	
連携研究者	木田 裕之 (KIDA Hiroyuki) (70432739)	山口大学・大学院医学系研究科・講師 (15501)	
連携研究者	森山 博史 (MORIYAMA Hiroshi) (40816633)	山口大学・医学部附属病院・助教 (15501)	