

平成29年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書
〔追跡評価用〕

平成29年4月21日現在

| | | | |
|---------------------------|--|---------------------------------------|--------------------------|
| 研究代表者 氏名 | 山川 烈 | 所属研究機関・ 部局・職 (研究期間終了時) | 九州工業大学・大学院生命体工学研究科・継続研究員 |
| 研究課題名 | ソフトコンピューティング技術による「てんかん」原性域の特定と低侵襲治療法の確立 | | |
| 課題番号 | 20001008 | 研究期間 | 平成20年度～平成23年度 |
| 研究組織 (研究期間終了時) | 研究代表者 山川 烈（九州工業大学・大学院生命体工学研究科・継続研究員） 研究分担者 鈴木 倫保（山口大学・大学院医学系研究科・教授） 山川 俊貴（静岡大学・工学部・助教） | | |

【補助金交付額】（研究期間全体）（直接経費）： 439,100 千円

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか
 特別推進研究によってなされた研究が、どのように発展しているか、次の(1)～(4)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究の概要

(研究期間終了後における研究の実施状況及び研究の発展過程がわかるような具体的内容を記述してください。)

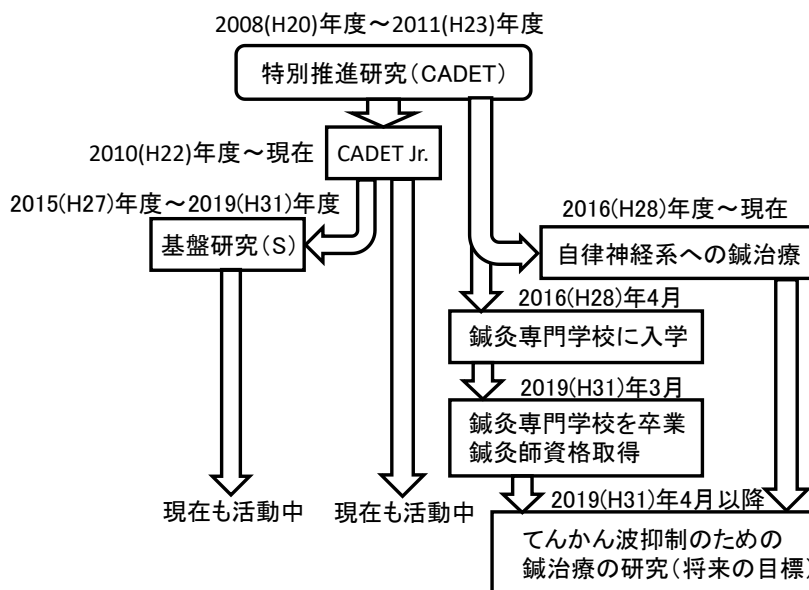


図1 西洋医学と東洋医学の統合

研究代表者・山川 烈は、現在、図1に示すように、特別推進研究をより幅広く発展させ、研究を推進している。まず基盤研究(S)の連携研究者として、脳神経科学、情報科学等の研究者とともに西洋医学・システム科学に則った研究を推進している。また一方で山川は、長年にわたる多品種多量の薬や、肉体的・経済的リスクの大きい脳外科手術から、患者を開放させる治療法を模索していた。東洋医学、なかんずく鍼治療にその可能性を見出し、平成28年に、別のプロジェクトを立ち上げた。鍼灸師を九州工業大学の博士課程に入学させ、山川が学外研究指導教員となり、九州工業大学教授(スポーツ心理学)、元福岡大学教授(内科学)も交えた4名体制で研究を進めている。現時点で、鍼による自律神経の調整や、ホースセラピーとの相乗効果などの実験結果が得られている。山川自身は、70歳の年齢を顧みず、鍼灸師の国家資格を取得するために、平成28年4月から、鍼灸専門学校(夜間コース)で東洋医学を勉強している。近い将来の夢は、鍼灸師国家資格を取得した後、鍼によるてんかん波抑制に関する本格的な研究を開始し、特別推進研究で得た知見と東洋医学の統合を実現することである。

【CADET (カデット)】特別推進研究の実施組織を、「先進てんかん治療開発共同体(Consortium of ADvanced Epilepsy Treatment: CADET)」と称した。研究代表者：山川 烈。(九州工業大学)

【CADET Jr. (カデット・ジュニア)】CADETのメンバーの中から若手研究者が次のステップのための勉強会を自主的に組織し、毎月、定例会を開催し、情報交換、技術相談、研究の方向性の模索を行っており、ここから基盤研究(S)の研究構想が生まれた。メンバーは、6大学の若手教授、准教授、講師、助教、研究員から大学院生まで16名からなる。世話人：井上貴雄(山口大学・医学部)

【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」

研究代表者：鈴木倫保(山口大学)

研究分担者：池田和司(奈良先端科学技術大学院大学)、加納 学(京都大学)、山川俊貴(熊本大学)

連携研究者：山川 烈(ファジィシステム研究所)、大和田祐二(山口大学)、野村貞宏(山口大学)、庭山雅嗣(静岡大学)、久保貴富(奈良先端科技大)、藤原幸一(京都大学)、ほか5名。

平成27年度 10,700,000円(直接経費)、平成28年度 13,000,000円(直接経費)、

平成29年度 9,800,000円(直接経費)、平成30年度 10,000,000円(直接経費)(予定)、

平成31年度 10,600,000円(直接経費)(予定)

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によりその本質を理解し、局所脳冷却の技術を発揮することにより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、①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、②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③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。かつての特別推進研究で研究分担者であった山口大学医学部脳神経外科の鈴木倫保教授が研究代表者となり、山川 烈は連携研究者として、①脳機能計測、②脳情報解析、③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している。

【自律神経系への鍼治療】現在、山川 烈は、九州工業大学の学外研究指導教員として、社会人ドクター(鍼灸師、現在3年生)の博士學位論文の指導を実施している。九州工業大学教授(スポーツ心理学)、元福岡大学教授(内科学)、博士課程学生と山川の4名からなるプロジェクト。

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(2) 論文発表、国際会議等への招待講演における発表など（研究の発展過程でなされた研究成果の発表状況を記述してください。）

★Yuya Hirayama, Satoru Ishizuka, Zimin Lev Grigorievich, Takeshi Yamakawa, "Disappearance of Epileptic Bursts on Rat Hippocampal Slices by Using Laser Irradiation," International Journal of Intelligent Computing in Medical Sciences and Image Processing, Vol.4, No.2, pp.155-164, 2012.

★Satoru Ishizuka, Hiroaki Koga, Zimin Lev Grigorievich, Takeshi Yamakawa, "Cell Necrotization in Rat Brain by The Cryogenic Probe," International Journal of Intelligent Computing in Medical Sciences and Image Processing, Vol.4, No.2, pp.165-171, 2012.

★Kida H, Fujii M, Inoue T, He Y, Maruta Y, Nomura S, Taniguchi K, Ichikawa T, Saito T, Yamakawa T, Suzuki M, "Focal brain cooling terminates the faster frequency components of epileptic discharges induced by penicillin G in anesthetized rats," Clin Neurophysiol, Vol.123, No.9, pp.1708-1713, 2012.

★Yeting He, Masami Fujii, Takao Inoue, Sadahiro Nomura, Yuichi Maruta, Fumiaki Oka, Satoshi Shirao, Yuji Owada, Hiroyuki Kida, Ichiro Kunitsugu, Toshitaka Yamakawa, Tatsuji Tokiwa, Takeshi Yamakawa, Michiyasu Suzuki, "Neuroprotective Effects of Focal Brain Cooling on Photochemically-Induced Cerebral Infarction in Rats: Analysis from a Neurophysiological Perspective," Brain Research, Vol.1497, pp.53-60, 2013.

★Tatsuji Tokiwa, Takao Inoue, Masami Fujii, Satoru Ishizuka, Shuji Aou, Hiroyuki Kida, Yuichi Maruta, Toshitaka Yamakawa, Sadahiro Nomura, Michiyasu Suzuki and Takeshi Yamakawa, "Penicillin-induced epileptiform activity elevates focal brain temperature in anesthetized rats," Neuroscience Research, Vol.76, No.4, pp.257-260, 2013.

★【特別講演】山川 烈, 「てんかん低侵襲治療法の展望」, 第26回バイオメディカルファジィシステム学会, 北海学園大学豊平キャンパス, 2013.10.12.

★【Invited Talk】Takeshi Yamakawa, "Minimally Invasive Neurosurgical Treatment for Intractable Epilepsy," The 20th International Conference on Neural Information Processing (ICONIP 2013), Hotel Inter-Burgo EXCO, Daegu, Korea, 2013.11.5.

★【招待講演】山川 烈, 「難治性てんかん患者のための低侵襲外科治療法の開発」, 平成26年度日本生体医工学会九州支部学術講演会, 九州工業大学情報工学部, 2014.3.1.

★Sadahiro Nomura, 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, Vol.55, No.5, pp.770-776, 2014.

★【Keynote Speech】Takeshi Yamakawa, "Paradigm Shift of Epilepsy Treatment -From Ablation to Suppression-" Ninth International Conference on Innovative Computing, Information and Control (ICIC2014), Pukyong National University, 2014.6.17.

★Tatsuji Tokiwa, Lev Zimin, Satoru Ishizuka, Takao Inoue, Masami Fujii, Hiroshi Ishiguro, Hiroshi Kajigaya, Yuji Owada, Michiyasu Suzuki, and Takeshi Yamakawa, "The Palm-Sized Cryoprobe System Based on Refrigerant Expansion and Boiling and Its Application to an Animal Model of Epilepsy," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol.62, No.8, pp.1949-1958, 2015.

★【特別講演】山川 烈, 「心身医学へのファジィ的アプローチの可能性」, 第54回日本心身医学会九州地方会, 九州工業大学大学院生命体工学研究科, 2015.1.24.

★【Invited Speech】Takeshi Yamakawa, "Fuzzy Logic Control Covering SOR Network with Applications," College of Science and Engineering of Fu Jen Catholic University, Taipei, 2015.5.29.

★【Keynote Speech】Takeshi Yamakawa, "Mild Treatment for Epilepsy," The 4th International Conference on Informatics, Electronics & Vision (ICIEV2015), Kitakyushu International Conference Center, 2015.6.17.

★【Plenary Speech】Takeshi Yamakawa, "Potential Treatment for Epilepsy," The 16th International Symposium on Advanced Intelligent Systems (ISIS2015), Mokpo National University, Korea, 2015.11.6.

★【Invited Talk】Takeshi Yamakawa, "Mild Treatment for Epilepsy," 2016 Workshop on Intelligent System and Information Processing, Harbin Engineering University, 2016.8.15.

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(3) 研究費の取得状況（研究代表者として取得したもののみ）

科学研究費補助金

基盤研究（A）

研究題目：「ソフトコンピューティングと誘電泳動現象を利用した血中循環腫瘍細胞の早期同定」

研究課題番号：

研究期間：平成 28 年度～平成 30 年度

研究経費：平成 28 年度 17,700,000 円（直接経費） 5,310,000 円（間接経費）

平成 29 年度 11,300,000 円（直接経費） 3,390,000 円（間接経費）

平成 30 年度 8,150,000 円（直接経費：予定） 2,445,000 円（間接経費：予定）

(4) 特別推進研究の研究成果を背景に生み出された新たな発見・知見

【瞬間凍結融解プローブの他研究分野への応用の可能性】

特別推進研究においては、頭皮および頭蓋骨に直径約 1.6mm のプローブ（図 2）を刺入できる穴を開け、そこから脳内の「てんかん原性域（いわゆる震源地）」まで刺入し、3 重構造になったプローブに冷媒を導入し、プローブ先端に接する脳を瞬時に凍結させ、壊死させる。凍結後、冷媒導入を停止すると、プローブから温熱が凍結内部に伝搬し、凍結部とプローブが離れ、凍結壊死した部位を脳内に残したままプローブを抜き取ることができるので、極めて低侵襲で「てんかんてんかん原性域」を破壊できる。この原理を使うと、冷媒を導入しながらプローブを抜き取れば凍結した組織を生きた体から切り離し、顕微鏡観察もできるはずである。現在、山川 烈（研究代表者）は、群馬大学医学部分子細胞生物学講座の柴崎貢志准教授との共同研究で、図 3 のような極めて細い瞬間凍結融解プローブを用いて、遺伝子改変マウスの脳以外の部位の組織をできるだけ低侵襲に取り出す手法を確立しようとしている。



図 2 特区别推進研究で開発した瞬間凍結融解プローブ

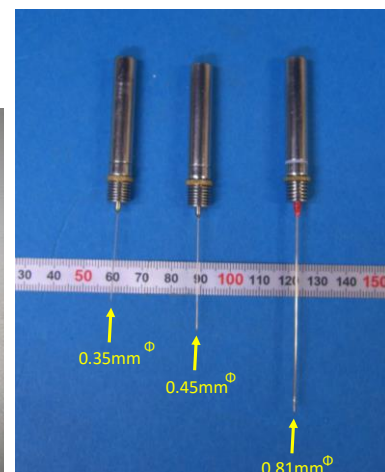


図 3 試作した「瞬間凍結融解プローブ」

【自律神経系への鍼治療】

特別推進研究を通して、得られた知見は、難治性てんかん患者の中には、脳外科手術でも寛解できない、あるいは後遺障害のリスクが大きい場合があることが分かった。そこで、東洋医学の手法を取り込めないかということから、まずは被験者本人の随意にならない自律神経系の調整を鍼治療で試みた。自律神経の交感神経と副交感神経の活動状況は HRV（心拍変動）の観測により客観的に把握した。経穴（ツボ）は、築竇（足の少陰腎経）と飛揚（足の太陽膀胱経）を左右合わせて 4 箇所利用した（図 4）。その実験結果から鍼治療の有意的な効果が見られたので、今後は鍼を利用して、脳内の活動をコントロールできる方法を開発する。

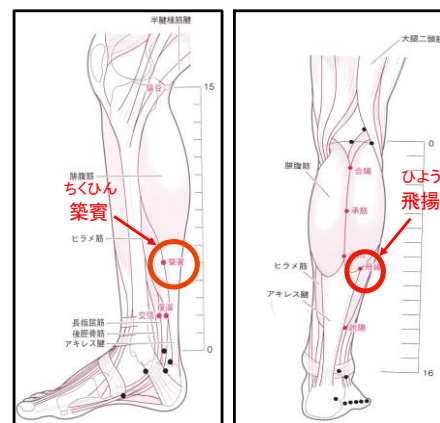


図 4 自律神経調節に利用した経穴（ツボ）

【NIRS と ECoG 電極を集積したプローブの試作】

脳の活動中の状態やてんかん発作の際には、脳内血中ヘモグロビン濃度を測定し、大脳皮質の脳波を測定することが必要になる。現行の方法では近赤外分光法（near-infrared spectroscopy : NIRS）で頭皮外から近赤外光プローブを当て、血中ヘモグロビン濃度を測るが、これでは空間的分解能が低い。我々は、NIRS による血中ヘモグロビン濃度計測と微小電極アレイによる ECoG（皮質脳波）の計測が同時に可能で、慢性硬膜下埋め込みが可能なフレキシブルなプローブを開発した（図 5）。NIRS は 2 波長の光を利用。ECoG 電極は、NIRS に対して光散乱による誤差を最小にするように、また LED から伝導性ノイズを小さくするように設計し、結果として実用上十分な精度の ECoG 空間分解能とマイクロモル以下のヘモグロビン濃度変化を生体内計測で示すことができた。

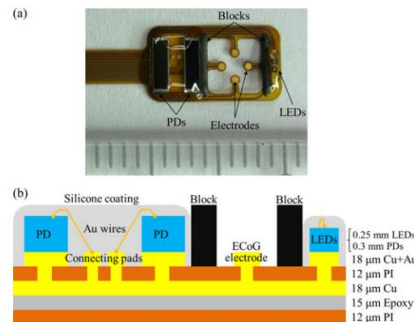


図 5 NIRS と ECoG 電極を集積したプローブの試作

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況

特別推進研究の研究成果が他の研究者に活用された状況について、次の(1)、(2)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 学界への貢献の状況（学術研究へのインパクト及び関連領域のその後の動向、関連領域への関わり等）

CADET グループの発表論文が、他の関連領域の研究与えたインパクトの例として、主なものを以下に列記する。

<ケース1>

【CADET プロジェクトの発表論文】

Koichi Fujiwara, et al., "Epileptic Seizure Prediction Based on Multivariate Statistical Process Control of Heart Rate Variability Features," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 63.6, 1321-1332, 2016.

【上記論文を引用した関連領域における論文】

Md. Khayrul Bashar, et al., "Epileptic seizure classification from intracranial EEG signals: A comparative study EEG-based seizure classification," 2016 IEEE EMBS Conference on Biomedical Engineering and Sciences (IECBES), Dec. 2016.

【引用概要】

CADET グループの研究成果から派生した心拍変動の MSPC 解析による発作予知技術が、当該グループが開発した脳波をもとてんかん発作を分類する技術のベンチマークの一つとして紹介された。

<ケース2>

【CADET プロジェクトの発表論文】

Koichi Fujiwara, et al., "Epileptic Seizure Prediction Based on Multivariate Statistical Process Control of Heart Rate Variability Features," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 63.6, 1321-1332, 2016.

【上記論文を引用した関連領域における論文】

Nikita S. Valke, B. R. Karthikeyan, "Development of classification algorithm for epileptic seizures using electrocardiogram signal," 2016 IEEE Annual India Conference (INDICON), Dec. 2016.

【引用概要】

CADET グループの研究成果から派生した心拍変動の MSPC 解析による発作予知技術が、当該グループが開発した心電図をもとてんかん発作を分類する技術のベンチマークの一つとして紹介された。

<ケース3>

【CADET プロジェクトの発表論文】

Koichi Fujiwara, et al., "Epileptic Seizure Prediction Based on Multivariate Statistical Process Control of Heart Rate Variability Features," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 63.6, 1321-1332, 2016.

【上記論文を引用した関連領域における論文】

Eri Nakahara, et al., "Canine emotional states assessment with heart rate variability," 2016 Asia-Pacific Signal and Information Processing Association Annual Summit and Conference (APSIPA), Dec. 2016.

【引用概要】

CADET グループの研究成果から派生した心拍変動の MSPC 解析による発作予知技術をもとに、イヌの心拍数変動より情動推定する技術が開発された。

<ケース4>

【CADET プロジェクトの発表論文】

Toshitaka Yamakawa, et al., "Development of an implantable flexible probe for simultaneous near-infrared spectroscopy and electrocorticography," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 61.2, 388-395, 2014.

【上記論文を引用した関連領域における論文】

Minako Uga, et al., "Direct cortical hemodynamic mapping of somatotopy of pig nostril sensation by functional near-infrared cortical imaging (fNCI)," NeuroImage, 91.1, 138-145, May. 2014.

【引用概要】

当該グループが発見した NIRS を用いた脳表の局所的計測の応用例として、CADET グループが開発した頭蓋内 NIRS-ECog 同時計測技術が望ましいとして言及された。

<ケース5>

【CADET プロジェクトの発表論文】

Nobuhiro Tanaka, et al., "Effective suppression of hippocampal seizures in rats by direct hippocampal cooling with a Peltier chip," Journal of Neurosurgery, 108.4, 791-797, 2008.

【上記論文を引用した関連領域における論文】

Rothman, S.M. "The Therapeutic Potential of Focal Cooling for Neocortical Epilepsy," Neurotherapeutics, 6 (2), pp. 251-257, 2009.

【引用概要】

CADET グループの研究成果である、局所的冷却によるてんかん波の抑制法を、Rothman, S.M が新皮質てんかん発作の抑制に適用した。

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況（続き）

(2) 論文引用状況（上位10報程度を記述してください。）

【研究期間中に発表した論文】

| No | 論文名・著者名・発行年・ページ数等 | 日本語による簡潔な内容紹介 | 引用数 |
|----|--|---|-----|
| 1 | Nobuhiro Tanaka, Masami Fujii, Hirochika Imoto, Joji Uchiyama, Kimihiko Nakano, Sadahiro Nomura, Hirosuke Fujisawa, Ichiro Kunitsugu, Takashi Saito, and Michiyasu Suzuki, "Effective suppression of hippocampal seizures in rats by direct hippocampal cooling with a Peltier chip," Journal of Neurosurgery, 108.4, 791-797, 2008. | カイニン酸をラットの海馬に注入して作成した側頭葉てんかんモデルにおいて、海馬を20°Cに局所冷却することによって、てんかん性放電が抑制されたという論文。側頭葉てんかんに対して局所脳冷却がてんかん発作の抑制に有効であることを証明した初の論文である。 | 30 |
| 2 | Hiroyasu Koizumi, Hirosuke Fujisawa, Eiichi Suehiro, Satoshi Shirao, and Michiyasu Suzuki, "Neuroprotective Effects of Ebselen Following Forebrain Ischemia: Involvement of Glutamate and Nitric Oxide," Neurol Med Chir (Tokyo), 51, 337-343, 2011. | フリーラジカルを処理する薬剤をラットの脳虚血モデルに投与し、脳保護作用を確認した実験。 | 30 |
| 3 | Takayuki Oku, Masami Fujii, Nobuhiro Tanaka, Hirochika Imoto, Joji Uchiyama, Fumiaki Oka, Ichiro Kunitsugu, Hiroshi Fujioka, Sadahiro Nomura, Koji Kajiwara, Hirosuke Fujisawa, Shoichi Kato, Takashi Saito, and Michiyasu Suzuki, "The influence of local brain cooling on neurophysiopathology: validation for clinical application," Journal of Neurosurgery, 110.6, 1209-1217, 2009. | 正常ラットの大脳皮質を局所冷却した時、組織学的に変化（損傷）を起こす温度について調べた論文。脳表を20°C, 15°C, 10°C, 5°C, 0°C, -5°Cに2時間冷却した場合、0°C以下になって初めて皮質の損傷が認められることを報告した。脳はかなり低温でも損傷を受けないことが実証された。これによって、てんかん発作を抑制するため15-20°Cに脳を冷却しても脳に不可逆的变化が起こらないことが示された。 | 19 |
| 4 | Masami Fujii, Takao Inoue, Sadahiro Nomura, Yuichi Maruta, Yeting He, Hiroyasu Koizumi, Satoshi Shirao, Yuji Owada, Ichiro Kunitsugu, Toshitaka Yamakawa, Tatsuji Tokiwa, Satoshi Ishizuka, Takeshi Yamakawa, Michiyasu Suzuki, "Cooling of the Epileptic Focus Suppresses Seizures with Minimal Influence on Neurological Functions," Epilepsia, 53.3, 485-493, 2012. | ペニシリンGをラットの大脳皮質に注入して皮質でてんかんモデルを作成し、20°C, 15°C, 10°Cに冷却した時のてんかん発作抑制効果と正常の運動感覚機能に与える影響について調べた論文。15°C以下の冷却はてんかん放電抑制効果が強いが、正常の運動感覚機能にも抑制をもたらすことが示された。脳表を15-20°Cで冷却すれば、正常脳機能に影響なくてんかん発作が抑制できる可能性を証明した論文。 | 17 |
| 5 | Masami Fujii, "Application of focal cerebral cooling for the treatment of intractable epilepsy," Neurologia medico-chirurgica, 50.9, 749-755, 2010. | 20°C前後の局所脳冷却により、正常脳機能に悪影響を及ぼすことなく、てんかん発作を抑制することができるということをまとめた総説。 | 16 |
| 6 | Shirao, Satoshi, Yoneda, Hiroshi, Ishihara, Hideyuki, Harada, Kei, Ueda, Katsuhiko, Sano, Yuichi, Kudomi, Shohei, Hayashi, Yukari, Shigeeda, Tomoko, Nakano, Kaori, Nomura, Sadahiro, Fujii, Masami, Kato, Shoichi, Suzuki, Michiyasu, "Fate of clots in patients with subarachnoid hemorrhage after different surgical treatment modality: a comparison between surgical clipping and Guglielmi detachable coil embolization," Neurosurgery, 68.4, 966-973, 2011. | くも膜下出血が脳に悪影響を与えることはよく知られている。出血した後の血液を早期に排泄する方法を比較した論文。 | 15 |
| 7 | Yuichi Maruta, Masami Fujii, Hirochika Imoto, Sadahiro Nomura, Fumiaki Oka, Hisaharu Goto, Satoshi Shirao, Kouichi Yoshikawa, Hiroshi Yoneda, Makoto Ideguchi, Eiichi Suehiro, Hiroyasu Koizumi, Hideyuki Ishihara, Shoichi Kato, Koji Kajiwara, Michiyasu Suzuki, "Intra-operative monitoring of lower extremity motor-evoked potentials by direct cortical stimulation," Clinical Neurophysiology, 123.6, 1248-1254, 2012. | 脳動脈瘤手術の術中に大脳皮質（下肢運動野）を電気刺激することにより、運動誘発電位が記録できることを示した論文。この手法を用いることで安全な開頭手術ができることを証明した。 | 12 |
| 8 | Hiroyuki Kida, Masami Fujii, Takao Inoue, Yeting He, Yuichi Maruta, Sadahiro Nomura, Kazuhiro Taniguchi, Takuya Ichikawa, Takashi Saito, Takeshi Yamakawa, Michiyasu Suzuki, "Focal brain cooling terminates the faster frequency components of epileptic discharges induced by penicillin G in anesthetized rats," Clinical Neurophysiology, 123.9, 1708-1713, 2012. | 大脳冷却療法によって、てんかん性脳波、正常脳波のそれぞれの部分が抑制されやすいかを調べた研究。 | 11 |
| 9 | Hiroshi Fujioka, "An implantable, focal brain cooling device suppresses nociceptive pain in rats," Neuroscience Research, 66.4, 402-405, 2009. | 大脳冷却療法を疼痛モデルに使用した論文。疼痛抑制効果が確認された。 | 10 |
| 10 | Eiichi Suehiro, Hirosuke Fujisawa, Hiroyasu Koizumi, Hiroshi Yoneda, Hideyuki Ishihara, Sadahiro Nomura, Koji Kajiwara, Masami Fujii, Michiyasu Suzuki, "Survey of current neurotrauma treatment practice in Japan," World Neurosurgery, 75, 3-4, 563-568, 2011. | 現在の日本における頭部外傷の治療についてまとめた論文。CADET研究の成果が市場に出た際に必要になる情報が得られた。 | 9 |

【研究期間終了後に発表した論文】

| No | 論文名・著者名・発行年・ページ数等 | 日本語による簡潔な内容紹介 | 引用数 |
|----|---|---|-----|
| 1 | Suehiro E, Koizumi H, Kunitsugu I, Fujisawa H, Suzuki M, "Survey of brain temperature management in patients with traumatic brain injury in the Japan neurotrauma data bank," J Neurotrauma, 31.4, 315-320, 2014. | 低体温療法が現在の日本でいかに有効に行われているかを調査した論文。本法に代わる冷却療法を開発する必要性が分かる。 | 14 |
| 2 | Maruta Y, Fujii M, Imoto H, Nomura S, Oka F, Goto H, Shirao S, Yoshikawa K, Yoneda H, Ideguchi M, Suehiro E, Koizumi H, Ishihara H, Kato S, Kajiwara K, Suzuki M, "Intra-operative monitoring of lower extremity motor-evoked potentials by direct cortical stimulation," Clin Neurophysiol, 123.6, 1248-1254, 2012. | 脳動脈瘤手術の術中に大脳皮質（下肢運動野）を電気刺激することにより、運動誘発電位が記録できることを示した論文。この手法を用いることで安全な開頭手術ができることを証明した。 | 12 |
| 3 | Kida H, Fujii M, Inoue T, He Y, Maruta Y, Nomura S, Taniguchi K, Ichikawa T, Saito T, Yamakawa T, Suzuki M, "Focal brain cooling terminates the faster frequency components of epileptic discharges induced by penicillin G in anesthetized rats," Clin Neurophysiol, 123.9, 1708-1713, 2012. | ペニシリンGをラットの大脳皮質に注入して、てんかんモデルを作成、脳を25°C, 20°C, 15°Cに冷却した時、脳波のどの周波数帯域が抑制されるかを検討した論文。冷却温度を下げていくと、てんかん放電を含む高周波帯域（β帯域）がまず抑制され、さらに下げて行くとα帯域、θ帯域、δ帯域の順に抑制されることが示された。 | 11 |
| 4 | Koichi Fujiwara, Miho Miyajima, Toshitaka Yamakawa, Erika Abe, Yoko Suzuki, Yuriko Sawada, Manabu Kano, Taketoshi Maehara, Katsuya Ohta, Taeko Sasai-Sakuma, Tetsuo Sasano, Masato Matsuura, Eisuke Matsushima, "Epileptic Seizure Prediction Based on Multivariate Statistical Process Control of Heart Rate Variability Features," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol.63, No.6, pp.1321-1332, 2016. | 多変量統計的プロセス管理という解析手法により、心拍変動からてんかん発作の兆候を検知する技術に関する論文。脳局所冷却による発作抑制のトリガとして有用となる。 | 10 |
| 5 | Kida H, Nomura S, Shinoyama M, Ideguchi M, Owada Y, Suzuki M, "The effect of hypothermia therapy on cortical laminar disruption following ischemic injury in neonatal mice," PLoS One, 8.7, 1-10, 2013. | 脳冷却法が大脳皮質のどの層を保護するかを、マウスの虚血低酸素モデルを使って調べた。 | 9 |
| 6 | Inamura A, Adachi Y, Inoue T, He Y, Tokuda N, Nawata T, Shirao S, Nomura S, Fujii M, Ikeda E, Owada Y, Suzuki M, "Cooling treatment transiently increases the permeability of brain capillary endothelial cells through translocation of claudin-5," Neurochem Res, 38.8, 1641-1647, 2013. | 中枢神経に存在する血液脳関門が、温度によって一時的に解放されることを in vitro モデルで調べた研究。 | 8 |
| 7 | Sadahiro Nomura, Takao Inoue, Hideyuki Ishihara, Hiroyasu Koizumi, Eiichi Suehiro, Fumiaki Oka, Michiyasu Suzuki, "Reliability of laser speckle flow imaging for intraoperative monitoring of cerebral blood flow (CBF) during cerebrovascular surgery: Comparison with CBF measurement by single photon emission computed tomography," World Neurosurgery, 82.6, e753-e757, 2014. | 大脳表面の血流を測定する方法を開発し、臨床例に応用した論文。てんかん症例にも適応可能であることが分かった。 | 6 |
| 8 | Toshitaka Yamakawa, Takao Inoue, Yeting He, Masami Fujii, Michiyasu Suzuki, Masatsugu Niwayama, "Development of an Implantable Flexible Probe for Simultaneous Near-Infrared Spectroscopy and Electrocorticography," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 61.2, 388-395, 2014. | 近赤外分光法 (NIRS) による血液動態と、皮質脳波 (ECoG) を同時計測する機能をもった硬膜下に留置可能なフレキシブルプローブを試作し、動物実験によりその機能を確認した。 | 6 |
| 9 | He Y, Fujii M, Inoue T, Nomura S, Maruta Y, Oka F, Shirao S, Owada Y, Kida H, Kunitsugu I, Yamakawa T, Tokiwa T, Yamakawa T, Suzuki M, "Neuroprotective effects of focal brain cooling on photochemically-induced cerebral infarction in rats: analysis from a neurophysiological perspective," Brain Research, 1497, 53-60, 2013. | 光による脳梗塞のラットモデルを作成し、脳冷却が脳梗塞範囲を小さくできることを証明した。 | 6 |
| 10 | Masatsugu Niwayama, Toshitaka Yamakawa, "Implantable Thin NIRS Probe Design and Sensitivity Distribution Analysis," Electronics Letters, 50.5, 346-348, 2014. | 上記7のNIRS-ECoG同時計測プローブの光学シミュレーションおよびそれを用いた設計法を明らかにした。 | 4 |
| 11 | Sadahiro Nomura, 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, 55.5, 770-776, 2014. | てんかん患者の脳を冷却することで、興奮性アミノ酸が減少し、脳虚血が改善されることによって脳が保護されることを証明した。 | 4 |

3. その他、効果・効用等の評価に関する情報

次の(1)、(2)の項目ごとに、該当する内容について具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究成果の社会への還元状況（社会への還元の程度、内容、実用化の有無は問いません。）

【基調講演、特別講演、セミナー等】

| 講演年月日 | 講演場所 | 主催学会等 | 講演者氏名 | タイトル |
|-------------|--|---|-------|---|
| 2012年4月19日 | 山口大学霜仁会館 | 難治性てんかんの迷走神経刺激療法講演会 | 鈴木倫保 | Optimizing outcomes in refractory epilepsy with VNS therapy |
| 2012年7月7日 | 山口県健康づくりセンター | 日医生涯教育協力講座 | 藤井正美 | てんかん治療における地域連携・病診連携 |
| 2012年8月18日 | レイクサイドホテル久山 | 第20回九州・山口機能神経外科セミナー | 藤井正美 | 温度制御を用いた神経疾患治療法の開発 |
| 2012年9月27日 | 山口大学霜仁会館 | 山口 Epilepsy Seminar 2012 | 鈴木倫保 | てんかんをめぐる最近の話題 |
| 2012年11月28日 | パシフィコ横浜 | マイクロウェーブ展 2012 | 山川 烈 | 遥かなるデジタルの海を越えて |
| 2012年11月28日 | 静岡大学 | The 14th Takayanagi Kenjiro Memorial Symposium | 山川俊貴 | A Minimally Invasive Brain-Machine Interface Employing Flexible Electronics |
| 2012年10月26日 | キエフ | 13th International Young Scientists Conference | 山川俊貴 | Flexible Electronics for Diagnostics and Treatment of Intractable Epilepsy |
| 2012年7月7日 | コロンボ | International Conference on Advanced Materials, Science and Engineering 2012 | 山川俊貴 | Development of a Focal Brain Cooling Device for the Treatment of Intractable Epilepsy |
| 2013年10月24日 | キエフ | 14th International Young Scientists Conference | 山川俊貴 | Implantable Optronics with Multimodal Sensing Capability for Brain Function Diagnosis |
| 2013年10月12日 | 北海学園大学 | 第26回バイオメディカルファジィシステム学会 | 山川 烈 | 「てんかん低侵襲治療法の展望」 |
| 2013年11月5日 | Daegu, 韓国 | ICONIP 2013 | 山川 烈 | Minimally Invasive Neurosurgical Treatment for Intractable Epilepsy |
| 2014年3月1日 | 九州工業大学 | 平成26年度日本生体医工学会九州支部学術講演会 | 山川 烈 | 難治性てんかん患者のための低侵襲外科治療法の開発 |
| 2014年6月17日 | Pukyong National University | ICICIC2014 | 山川 烈 | Paradigm Shift of Epilepsy Treatment -From Ablation to Suppression- |
| 2014年7月3日 | ホノルル | International Conference on Advanced Materials, Energy, and Environments 2014 | 山川俊貴 | Simultaneous Recording of Near-Infrared Spectroscopy and Electrocorticography Employing Polyimide-Based Flexible Probe Implantable in the Brain |
| 2014年7月12日 | 島津製作所イベントホール | 第20回日本脳神経モニタリング学会 | 野村貞宏 | 脳動脈瘤手術における神経生理モニタリングと血流画像モニタリング |
| 2014年9月18日 | ヒルトン福岡シーホーク | 第23回脳神経外科手術と機器学会 | 鈴木倫保 | 局所脳冷却療法の開発と課題 |
| 2014年10月18日 | 大阪大学医学部 銀杏会館 | 第1回脳神経外科 BMI 懇話会 | 野村貞宏 | 難治性てんかんに対する局所大脳冷却療法の開発と Thermal Neuromodulation への応用 |
| 2014年10月24日 | Politehnica University of Bucharest | Electronics Computers and Artificial Intelligence 2014 | 山川俊貴 | Implantable Electronics for Diagnosis and Treatment of Intractable Epilepsy |
| 2015年6月17日 | Kitakyushu International Conference Center | ICIEV2015 | 山川 烈 | Mild Treatment for Epilepsy |
| 2015年11月6日 | Mokpo National University, Korea | ISIS2015 | 山川 烈 | Potential Treatment for Epilepsy |
| 2016年1月1日 | 足柄下郡 | MICT/MoNA/ASN 合同研究会 | 山川俊貴 | Mild Treatment for Epilepsy |
| 2016年8月15日 | Harbin Engineering University | 2016 Workshop on Intelligent System and Information Processing | 山川 烈 | Mild Treatment for Epilepsy |

【マスコミ（新聞、雑誌等）報道】

2012(H24)年4月26日 「てんかん診療の進展へ-専門領域の垣根を越えた連携、教育」(Medical Tribune)

2012(H24)年12月21日 「局所脳冷却によるてんかん治療」(科学新聞)

2013(H25)年11月3日 「病院の実力」(読売新聞)

2015(H27)年7月31日 「てんかん治療について」(読売新聞)

2016(H28)年4月2日 「てんかんセンター設置」(毎日新聞)

【他研究機関・病院等への知識、技術、装置等の提供】

特別推進研究で修得した脳血流装置(NIRS)の計測・解析技術を、広島大学医学部耳鼻咽喉科で行われた「高齢者ふらつきに関連した脳血流変化に関する研究」に応用した。

【学界・社会への貢献】

山口県内の企業である、伸和精工、太見機械工業の協力を得て局所脳冷却デバイスの医療機器実現に向けて本格的開発フェーズに入った。本事業は山口県の推進する「やまぐち産業戦略研究開発等補助金」の補助を受けてH26年度より4年計画で実施中である。事業名称：「てんかん病態の多面的計測による局所脳冷却制御技術の開発」(山口大学)

3. その他、効果・効用等の評価に関する情報（続き）

(2) 研究計画に関与した若手研究者の成長の状況（助教やポスドク等の研究終了後の動向を記述してください。）

【平成24年度の活動状況】

| 研究期間中の職名 | H24度の研究機関・職名 | 研究費獲得状況 | 研究業績・招待講演・受賞等 |
|--------------|--------------|---------------------------------|---------------|
| 静岡大学・工学部・助教 | 同左 | 若手研究(B)（代表） JST・A-STE・シーズ顕在化 | 国際会議招待講演3件 |
| 山口大学・大学院・助教 | 同左 | | 優秀論文賞受賞 |
| 山口大学・学術研究員 | 同左 | 挑戦的萌芽研究 | 米国でプレス発表 |
| 九州工業大学・博士研究員 | 広島市立大学・助教 | | 助教に採用 |

【平成25年度の活動状況】

| 研究期間中の職名 | H25度の研究機関・職名 | 研究費獲得状況 | 研究業績・招待講演・受賞等 |
|--------------|--------------|--|------------------------------|
| 静岡大学・工学部・助教 | 同左 | 基盤研究(B)（分担） JST・A-STE・シーズ顕在化 JST・A-STEP・探索 | 国際会議招待講演1件 静岡大学電子工学研究所を兼任 |
| 山口大学・大学院・助教 | 山口大学・学術研究員 | 若手研究(B) | 術中神経モニタリングバイブル（羊土社）共同執筆 |
| 山口大学・学術研究員 | 山口大学・大学院・助教 | 挑戦的萌芽研究 | 各種プロジェクトのマネジメント |
| 九州工業大学・博士研究員 | 広島市立大学・助教 | | Neuroscience Research |
| 山口大学・医員（院生） | 同左 | | Neurochemical Res |
| 山口大学・医学部生 | 同左 | | Brain Tumor Pathol |

【平成26年度の活動状況】

| 研究期間中の職名 | H26度の研究機関・職名 | 研究費獲得状況 | 研究業績・招待講演・受賞等 |
|--------------|--------------|-------------|----------------------|
| 静岡大学・工学部・助教 | 熊本大学・助教 | 基盤研究(B)（分担） | 優秀論文賞受賞 制御部門大会賞受賞 |
| 山口大学・大学院・助教 | 山口大学・学術研究員 | 基盤研究(C) | |
| 山口大学・学術研究員 | 山口大学・大学院・助教 | 若手研究(B) | |
| 九州工業大学・博士研究員 | 広島市立大学・助教 | 特定研究費（広島市大） | |

【平成27年度の活動状況】

| 研究期間中の職名 | H27度の研究機関・職名 | 研究費獲得状況 | 研究業績・招待講演・受賞等 |
|-------------|--------------|---|---|
| 静岡大学・工学部・助教 | 熊本大学・助教 | 若手A(代表), 基盤S(分担) 挑戦的萌芽(代表) 基盤B(分担), 基盤C(分担) | 招待講演1件 ICGE2016 Young Scientist Award 受賞 論文1報採択 |
| 山口大学・学術研究員 | 山口大学・講師 | 基盤研究(C)（代表） | 講師に昇任 |
| 山口大学・医員（院生） | 山口大学・大学院・助教 | | |
| 九州工業大学・大学院生 | 山口大学・学術研究員 | | |

【平成28年度の活動状況】

| 研究期間中の職名 | H28度の研究機関・職名 | 研究費獲得状況 | 研究業績・招待講演・受賞等 |
|--------------|--------------|---|----------------------|
| 静岡大学・工学部・助教 | 熊本大学・助教 | 若手A(代表), 基盤S(分担) 挑戦的萌芽(代表) 基盤B(分担), 基盤C(分担) | 制御学会技術賞受賞 市村学術賞受賞 |
| 山口大学・学術研究員 | 山口大学・講師 | 基盤研究(C)（代表） | |
| 九州工業大学・博士研究員 | 広島市立大学・講師 | 特定研究費（広島市大）2件 | 講師に昇任 |

上記のほか、多くの学生が博士号を取得して社会に巣立った。

