

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09349

研究課題名(和文) 深在性かつ広範に跨る脳疾患部位を効果的に冷却できるハイブリッド脳冷却技術の開発

研究課題名(英文) Development of a hybrid brain cooling system to simultaneously cool the deep brain and widespread cortical surfaces

研究代表者

井上 貴雄 (Inoue, Takao)

山口大学・大学研究推進機構・准教授

研究者番号：80513225

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：局所脳冷却は異常活動の抑制と神経保護に有効だが、広範な冷却が困難で特に重症脳外傷への適用が難しい。

そこで、ハイブリッド脳冷却デバイスを開発し、広範な冷却を試みた。試作のために、熱伝導シートと冷却ニードルの材料と厚さの選定、配置最適化、ニードル型デバイスの構造の確定などを進めた。その結果、熱伝導シートによる冷却範囲拡大とネコの脳虚血モデルでの脳梗塞サイズ縮小効果を確認した。ニードル型デバイスは金属ロッドでシンプルに熱を奪う方法を採用することで、熱伝導シートとニードル型デバイスを統合した一体化デバイスを試作することができた。このデバイスにより、広範な脳組織の冷却が可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は脳温制御の研究に焦点を絞り研究を進めてきたが、最終的に本デバイスはセンサと組み合わせることで、脳活動を同時計測できるニューロモデュレーションデバイスとすることができる。脳活動計測に基づく脳温制御を実現することで、脳神経外科疾患に対する治療効果の改善はもとより、基礎研究における神経機構の調節技術の向上を期待できる。

近年、侵襲式デバイスは世界的にも関心を集めるテーマとなっている。侵襲式の脳活動計測制御デバイスの開発を推進することで、脳疾患治療の先にあるトランスヒューマニズムとも呼ばれる人類の機能を拡張する分野にも関与できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Focal brain cooling face challenges in cooling wide brain tissue regions, particularly in severe cerebral infarction or head injury cases. Hence, we developed a hybrid brain cooling device that combines a thermal conductive sheet and a cooling needle array. To achieve optimal cooling performance, we selected suitable materials and thickness for the thermal conductive sheet, optimized the sheet and cooling device's arrangement, and determined the needle-type device's structure. Our results demonstrated that the thermal conductive sheet expanded the cooling area and effectively reduced cerebral infarct size in a feline cerebral ischemia model. Furthermore, we successfully utilized metal rods for heat conduction in the needle-type device. Ultimately, we created an integrated device combining the thermal conductive sheet and needle-type device. With further research and development of hybrid brain cooling devices, it has great potential as an effective treatment for severe brain diseases.

研究分野：脳情報工学

キーワード：局所脳冷却 脳梗塞

## 1. 研究開始当初の背景

局所脳冷却は大脳皮質に存在する疾患部位を選択的に冷却することで病態を制御したり疾患を治療したりできる(Imoto *et al.*, 2006; Fujii *et al.*, 2012)。てんかん性異常脳波に対しては 15~25°Cの冷却で脳機能を維持しつつ異常脳活動を抑制することができる(Fujii *et al.*, 2012)。さらに、この温度域での冷却効果は脳実質に対して可逆的なため、異常脳活動の抑制と共に神経保護効果を期待できる。一方で、脳は局所な領域においても核や層、さらにはネットワークといった空間的広がりにより機能が維持・構築されているため、脳表からの冷却ではその空間的に広がる疾患部位を一様に冷却できなかった。脳の局所冷却には、面状の冷却デバイスを脳表に押し当てる方法の他に針状の冷却デバイスを脳実質に刺入する方法がある。動物を用いた基礎研究では、冷却により神経細胞の活動性が抑制される特長を活かし高次脳機能に関する多くの知見が得られてきた(Sasaki and Gemba, 1984)。特に深部冷却は、高熱伝導率の金属針を脳実質に刺入することで、脳内の特定の神経核等に対して冷却による可逆的不活性化作用を引起し、脳機能の解明の一端を担ってきた(Tsujimoto, Gemba and Sasaki, 1993)。深部冷却技術の中でも Cryosurgery と呼ばれる細胞凍結を目的とした手術法は肝癌・腎癌、または皮膚病に対する確立した低侵襲治療法である。

近年、我々は、てんかん外科治療を目的とした熱電対機能内蔵型の冷却・凍結プローブを開発し(Tokiwa *et al.*, 2015)、従来よりも高精度にプローブ先端部位の測温が可能で、ラット脳の薬物誘発てんかんモデルへの治療にも有用であることを立証した(Tokiwa *et al.*, 2019)。しかし、同デバイスのヒトへの外挿を考えると、ヒト脳は、実験動物の脳と比較しても数十倍~数百倍の大きさを有する発熱体であるために十分な冷却性能が得られず、検討の余地があった。

以上の通り、脳の冷却手法には脳表冷却と脳深部冷却の 2 通りが存在している。これは、元々が脳の「局所」を選択的に冷却することが目的であったためである。現在でも、脳の選択的冷却は重要な手法であるが、より広範な冷却を実現することができれば、適用可能な脳疾患としてこれまで難しいと考えられてきた重症脳梗塞や重症頭部外傷に対しても有効な手法となりうる可能性がたかい。そこで、我々は局所脳冷却研究を進める中で、深部冷却と広範冷却の 2 つの冷却技術を融合させることで、脳組織の後半な冷却を実現できるのではないかと考えた。

## 2. 研究の目的

本研究では「高熱伝導性を有する薄型シート（シート状冷却デバイス）」と「冷却針をグリッド状に配置したデバイス（冷却ニードルアレイ）」を組み合わせた「ハイブリッド脳冷却デバイス（シート+ニードルアレイ）」により広範な脳組織の冷却を実現し、重症脳疾患治療につなげることを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 熱伝導シートによる冷却範囲の拡大

熱伝導シートを脳表に敷き込み、その上に小型の冷却デバイスを設置することで、脳表の広い領域を冷却する方法について検討した。まずファントム実験として、200x200mm の温調プレート上に各種熱伝導シートを設置し、その上から冷却デバイスを設置することで、冷却効果を確認した。冷却デバイス流入部の冷却水の流量は 200 ml/min、流入温度は 8°C とした。シートには四種類の厚さの黒鉛シート (A: 0.22 mm 厚, B: 0.42 mm 厚, C: 0.66 mm 厚, D: 1.10mm 厚)、E: 0.3mm 厚のアルミ板、F: 0.3mm 厚の銅板の六種類を用いた。温度分布の評価にはサーモグラフィ (Model: FLIR-E6390) を使用した。各素材の反射率

を統一するために黒体スプレーを塗布した。

続いてネコ過性中大脳動脈閉塞モデルに対する局所脳冷却の効果を検討した。ネコの大脳左半球に対して実験的に脳虚血を引き起こし、それによって起きる脳障害に対する局所脳冷却の効果を調べた。具体的には経眼窩的に左中大脳動脈起始部をクリップにより閉塞させ、虚血状態を3時間維持した。その後、閉塞を解除し、24時間の局所脳冷却(15°C)を実施した。24時間の冷却後に脳を摘出し、TTC染色により梗塞部位のサイズを調べた。本実験では、冷却デバイス設置群(CL)、冷却デバイスの範囲を広げる冷却シートを用いた群(CL+G)、そして対象群として非冷却群(NC)の3つの群で冷却効果を比較した。

#### (2) ニードル型デバイスの開発

ニードル型デバイスの構造と形状を確定するために、模擬脳を用いてデバイスの侵襲度、配置、冷却性能について検討を進めた。

#### (3) 熱伝導シートとニードル型デバイスの統合

熱伝導シートとニードル型デバイスの形状と性能を確認したのち、一体化デバイスの開発に取り組んだ。材料は純チタンとし、組み合わせ方について検討を進めた。

### 4. 研究成果

#### (1) 熱伝導シートによる冷却範囲拡大効果

黒鉛シートを用いて、銅板よりも効率よく脳表の広い領域を冷却することができた。黒鉛シート D では、27.8°Cまでシート端部の温度を降下させることができた(図1)。てんかんにおいては、てんかん性異常脳波を抑制するためには25°C以下に脳表温度を低下することが有効であることがわかっており、今回の結果では、熱伝導シート端部が25°Cに到達することはなかった。より冷却効果を高めるために、金属製冷却デバイスとシートの接触状態を高めることが必要と考えられた。一方、ネコを用いた実験では、熱伝導シートを用いた冷却によって梗塞巣のサイズを縮小することを確認できた。これは、てんかん発作の抑制に対しては、神経活動を抑制するために強力に脳を冷却しなければならないが、広範な虚血領域に対しては、神経活動を抑えるよりも脳保護効果を持続的に維持することが重要であったと考えられる。

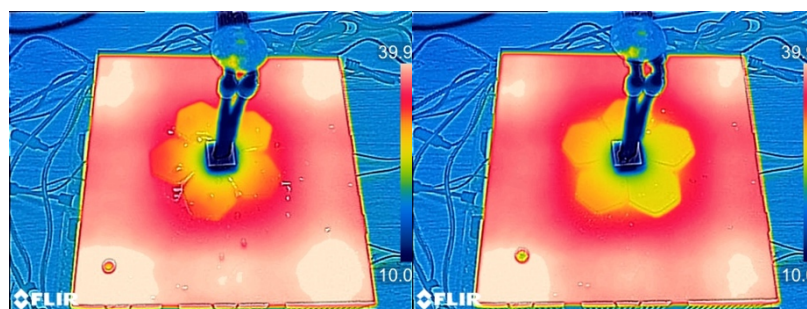


図1 冷却時の銅板(左)と黒鉛シートD(右)の温度分布

#### (2) ニードル型デバイスの開発

ニードル型デバイスの構造を確定するために、内部に流路を持つ構造を検討したが、試作において複雑になることと、漏水の問題を解決できなかった。最終的に、金属ロッドをそのまま使用の方針で確定した。熱伝導により深部の熱も奪えることを確認できた。

#### (3) 熱伝導シートとニードル型デバイスの統合

最終段階の二種類のデバイスの統合を進めた。中型動物に使用できるサイズで試作を開始したが、溶接に問題が発生したため、ヒト用のサイズでの試作を実施した(図2)。冷却源としてデバイス中央に設置する冷却ブロックのサイズを40×40mmとし、そのブロックに12個の貫通穴を設けることで、そこに金属ニードルを個別に挿入できる構造とした(図2)。これによって、血管走行の影響でニードルを刺入できる場所とできない場所を任意に選択できる構造とした。また、黒鉛シートについては、固定方法について検討すべき

課題が残っていたが、ニードルを貫通させることによって、自然と黒鉛シートを固定できることがわかった。以上の通り、複雑な構造や追加の治具を必要とすることなく、一体型のデバイスを手作業で簡便に組み上げることができた。このデバイスの性能を確認し、脳実質を一塊に冷却できる手法であることがわかった。

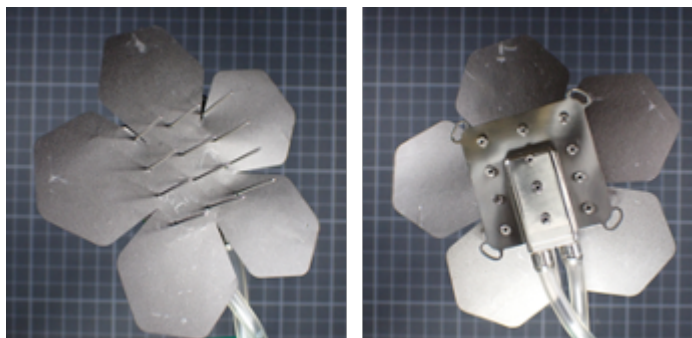


図2 試作したハイブリッド冷却デバイス

<引用文献>

Fujii, M. *et al.* (2012) ‘Cooling of the epileptic focus suppresses seizures with minimal influence on neurologic functions’, *Epilepsia*, 53(3), pp. 485–493.

Imoto, H. *et al.* (2006) ‘Use of a Peltier chip with a newly devised local brain-cooling system for neocortical seizures in the rat. Technical note’, *Journal of neurosurgery*, 104(1), pp. 150–156.

Sasaki, K. and Gemba, H. (1984) ‘Compensatory motor function of the somatosensory cortex for the motor cortex temporarily impaired by cooling in the monkey’, *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale*, 55(1), pp. 60–68.

Tokiwa, T. *et al.* (2015) ‘The Palm-Sized Cryoprobe System Based on Refrigerant Expansion and Boiling and Its Application to an Animal Model of Epilepsy’, *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 62(8), pp. 1949–1958.

Tokiwa, T. *et al.* (2019) ‘A Palm-Sized Cryoprobe System With a Built-In Thermocouple and Its Application in an Animal Model of Epilepsy’, *IEEE transactions on bio-medical engineering*, 66(11), pp. 3168–3175.

Tsujimoto, T., Gemba, H. and Sasaki, K. (1993) ‘Effect of cooling the dentate nucleus of the cerebellum on hand movement of the monkey’, *Brain research*, 629(1), pp. 1–9.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nomura Sadahiro, Inoue Takao, Imoto Hirochika, Sadahiro Hirokazu, Sugimoto Kazutaka, Maruta Yuichi, Ishihara Hideyuki, Suzuki Michiyasu	4. 巻 2
2. 論文標題 A focal brain-cooling device as an alternative to electrical stimulation for language mapping during awake craniotomy: patient series	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery: Case Lessons	6. 最初と最後の頁 CASE21131
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3171/CASE21131	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 井上貴雄、岡史朗、山川俊貴、西本拓真、久恒和希、和久屋愛美、野村貞宏、鈴木倫保
2. 発表標題 広範な脳領域の冷却を目的とした熱伝導シートによる脳冷却技術の開発ーネコ重症脳梗塞モデルを用いた検証ー
3. 学会等名 第7回日本BMI研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上貴雄
2. 発表標題 局所脳温の制御による脳神経疾患治療法の進展
3. 学会等名 第52回日本臨床神経生理学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上貴雄
2. 発表標題 局所脳温制御技術を用いた脳神経外科疾患治療技術の研究開発
3. 学会等名 新結晶成長学シンポジウム2023（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 常盤達司
2. 発表標題 脳への適用を目指した凍結治療機器の開発
3. 学会等名 第5回先端医工学講演会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 Inervital cooling device	発明者 Michiyasu Suzuki, Takao Inoue	権利者 ANT5株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、US17/949,735	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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	常盤 達司  (Tokiwa Tatsuji)  (00636219)	広島市立大学・情報科学研究科・准教授   (25403)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------