

令和元年6月3日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10732

研究課題名(和文) 脳局所電場電位に着目した脳虚血の病態解析と新治療の開発

研究課題名(英文) Pathophysiology of oscillation in ischemic condition

研究代表者

三上 毅 (Mikami, Takeshi)

札幌医科大学・医学部・講師

研究者番号：30372816

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：慢性脳虚血性疾患の血行再建術の際に、皮質脳波をモニターして血流増加による脳機能ネットワークを解析した。もやもや病の手術の際に得られた脳表脳波からパワースペクトラムを解析した。ここで得られたデータは、 β 帯域(13-30 Hz)や γ 帯域(30-80 Hz)の変化、特徴的なオシレーションである。すなわち、もやもや病ではコントロール例と比較し、 β 帯域のパワースペクトラムが低く、血行再建術後にパワースペクトラムが上昇するという結果であった。また、脳梗塞モデルラットにおいて、皮質刺激による β 帯域や γ 帯域の変化の解析モデルを作成しており、ニューロモデュレーションによる脳梗塞の縮小効果を解析中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

平成29年の「人口動態統計の概要」によると、日本人の脳血管障害による死亡数は全死因の中でも3番目という結果であった。脳血管障害にかかる医療費は、約1.8兆円であり介護費も2.5兆円といわれている。中でも脳梗塞は最も多く約60%を占める。脳梗塞は様々な機序で発症するが、慢性的に経過した状態を如何に向上させるかも重要である。脳梗塞慢性期の機能改善に関しては、再生医療からのアプローチが進んでおり、現在いくつかの臨床試験が実施されている。しかしながら、現在のところ効果は限定的であり、別の視点からの脳機能の改善を試みる必要であり、電気生理学的なニューロモデュレーションに活路を見出そうと試みた。

研究成果の概要(英文)：To evaluate the neurofunction and effectiveness of revascularization, electrocorticography was evaluated in moyamoya disease. The average spectral power ratio of the beta band per total band in moyamoya disease before bypass was lower than that of control, and the significance disappeared after bypass surgery. The spectral power levels of the beta band and gamma band were increased in moyamoya disease after bypass surgery. Using rat model, similar result could be obtained in ischemic condition. Then, an effective neuromodulation is developing with neuro-stimulation.

研究分野：脳神経外科

キーワード：ischemia oscillation electroencephalography power spectrum

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

課題遂行時の神経活動と局所脳血流には、密接な関連があることがよく知られている。このようなマイクロレベルの脳機能活動を評価する方法には、脳循環代謝測定 (PET)、BOLD 信号オシレーション (fMRI)、酸素供給能オシレーション (酸素ポラログラフィー、レーザードプラ)、局所電場電位オシレーション (脳波、脳磁図) がある。中でも脳波計測は、時間分解能が高く、デジタル測定による周波数解析により、著しく進歩している脳機能計測方法の1つである。脳神経外科手術においては、開頭術中に皮質脳波をモニターすることによりこれまでノイズと考えられた高周波帯域の神経活動変化を評価することが可能である。この手技は、侵襲を追加することなく脳機能ネットワークの解析が可能であり、てんかん外科において脳機能解析が飛躍的に発展してきた。一方で、脳虚血状態における神経活動や神経症状出現のメカニズムは、不明な点が多いのが現状である。

すでにわれわれはてんかん外科の技術を応用し、慢性脳虚血性疾患の血行再建術の際に、皮質脳波をモニターして血流増加による脳機能ネットワークを解析してきた。ここで得られたプレリミナリーデータは、下図に示すように 帯域 (13-30 Hz) や 帯域 (30-80 Hz) の変化、特徴的なオシレーションである。脳虚血状態では、これまで低周波帯域の活動にしか注目されていなかった。高周波帯域の活動は、相対的パワーとしては小さくても機能的に重要である。特に 帯域のオシレーションは、Binding 仮説で説明される視覚的特徴の統合やニューロンと意識の統合など認知機能と関連するとされ、高い注目をあびており、この領域への可能性を示唆するデータである。今後は基礎的実験を行うとともに、臨床例では症例数を増やして正常例と比較し、より詳細な解析を行う必要がある。

このような 帯域の活動が血流に引き起こされているのが確認できれば、壊死に陥っていない部位の虚血の客観的評価のみならず、血行再建術の効果や有害事象をいち早く予測できることが可能になると推定される。さらに 帯域の活動は、皮質単発電気刺激でも誘発することが可能で、CCEP (皮質・皮質間誘発電位) でも確認されている。このような皮質電気刺激により、脳活動を変化させて脳血流を制御することも可能かもしれないと考えた。

2. 研究の目的

臨床例において、非虚血性疾患から得られた皮質脳波のパワースペクトラムパターンと特徴的なオシレーションと比較解析することで、虚血における神経活動のメカニズムを探索する。さらに基礎的実験として、電気生理学的に神経活動をコントロールするニューロモデュレーションを開発し、脳梗塞に対する新たな治療の可能性を探ることを目的とした。

3. 研究の方法

(計画1)

慢性脳虚血性疾患 (動脈硬化性病変やもやもや病) の脳血行再建術の際に測定した皮質脳波からパワースペクトラムと特徴的なオシレーションを解析し、非虚血性疾患 (未破裂脳動脈瘤など) と比較解析を行う。

皮質脳波測定

症候性慢性脳虚血性疾患 (動脈硬化性病変やもやもや病) においては、頭蓋内血行再建術が必要な症例がある。この手術に際して、前頭葉の皮質脳波を持続的に測定する。計測部位は、バイパスを行う recipient artery の末梢側で、手術の進行は妨げない部位で行う。麻酔は 2% セボフルレン (呼吸終末期濃度) と同一条件で計測する。測定機器は、デジタル脳波計 EEG-1100 (日本光電、東京) であり、当院ですでにてんかん外科手術の際に使用している機器である。

解析方法

得られた脳波データから周波数解析を行い、非虚血性疾患 (未破裂脳動脈瘤など) と比較し、虚血性疾患に特徴的なスペクトラムを検討する。解析は、ワークステーション (MATLAB, MathWorks, Massachusetts) で行い、帯域を基準として 帯域、帯域のパワースペクトラムを比較検討する。

(計画2)

慢性脳虚血性疾患における脳血行再建術後の皮質脳波のパワースペクトラムと特徴的なオシレーションの変化を解析する。上記 (計画1) と同様に、血行再建術前から血行再建術後まで持続的に皮質脳波を測定する。この際に得られた脳波データから、血行再建術に伴って変化したパワースペクトラムを解析する。パワースペクトラムの解析は、特に 帯域と 帯域に着目して血行再建術前後の変化の割合を算出する。また、脳血流の変化とパワースペクトラムの変化との変化の相関を検討し、血行再建術に伴って発生した特徴的な事象関連電位成分や MRI 上の白質における変化を抽出する。

(計画3)

実験動物における電気生理学的評価は、Pinnacle Technology 社の大脳皮質脳波測定システムで行った。使用するシステムは皮質脳波測定のため、低周波帯域のみならず、高次脳機能を反映する 波や 波などの高周波帯域のパワースペクトラム解析を行うことが可能である。電極の留置は、上記の頸動脈閉塞の1週間前に腹腔内注射による深麻酔下で行った。解析は、MATLAB

(Mathworks, Natick, Massachusetts, USA) を用いて行い、統計解析は SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) を使用した。ラット内頸脳動脈閉塞モデルを作成し、留置した電極から脳波を抽出し、皮質脳波の変化をパワースペクトラム解析により行った。皮質脳波の変化は 帯域や 帯域に着目した。

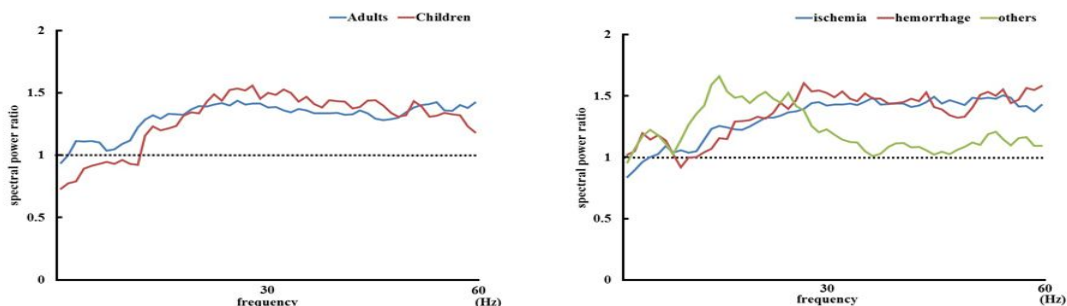
4. 研究成果

(計画1)

もやもや病では、 帯域(13-30 Hz)や 帯域(30-80 Hz)において、特徴的なオシレーションが捉えられた。すなわち、もやもや病ではコントロール例と比較し、 帯域や 帯域のパワースペクトラムが高く、 帯域のパワースペクトラムが低いという結果であった。脳虚血状態では、これまで低周波帯域の活動にしか注目されていなかったが、高周波帯域の活動は、相対的パワーとしては小さくても機能的に重要である。特に 帯域のオシレーションは運動感覚の制御などと関連するとされ、高い注目をあびており、この領域への可能性を示唆するデータである。

(計画2)

血行再建術による効果については、血行再建術後にパワースペクトラムが上昇するという結果であった(文献1)。この結果については、症例数を重ねても同様の傾向がみられた。さらに小児と成人では小児の方が血行再建術による改善効果(低周波領域での上昇と高周波領域での低下)がみられた。また、症候性例の方が、その他の無症候性例よりも変化が強かった。これは、未発表データであるが、現在 submission 予定である。



また、上記のような電気生理学的変化をきたす要因として、画像上の病巣として捉えにくい形態的特徴を検討した。慢性閉塞性疾患であるもやもや病では、脳小血管病と同様に、白質変化、微小脳出血、血管周囲腔拡大、脳萎縮、ラクナ梗塞などの脳虚血性変化をきたす。これらの脳虚血性変化が血管病変や虚血の程度の違いにより、脳に及ぼす影響の違いを検討してきた。また、これらの変化は従来不可逆的变化であるといわれてきたが、これらの中でも白質変化や血管周囲腔の拡大は、血行再建術等により可逆的であることを見出した(文献2)。また、狭窄性変化においてみられる血管周囲腔の変化は、虚血の程度で異なる(文献3)。これは、脳虚血状態における代償性変化が虚血の程度に依存していることを明らかにした。

(計画3)

パワースペクトラムの変化は、閉塞後に低周波帯域でのパワー値の上昇と高周波帯域でのパワー値の低下がみられ、時間とともに control 値に近くなるのが認められた(下図右)。この変化は、内頸動脈閉塞後の変化として妥当であり、虚血後のモデルとして確立することが可能と考えている。従って、これを基にこのような変化を促進する電気生理学的あるいは薬物的な介入について現在実験を継続している。

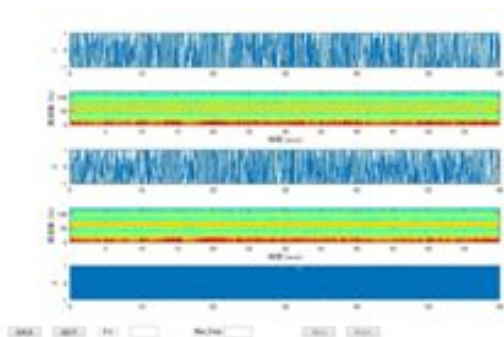


Fig MATLABによるラット内頸動脈閉塞モデルの皮質脳波測定

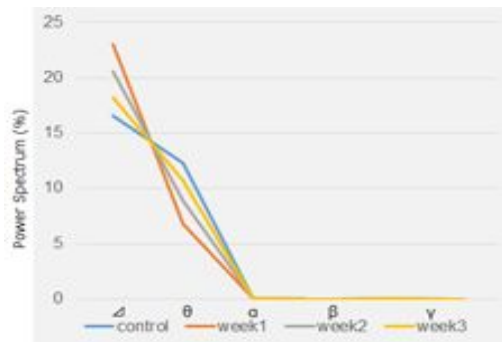


Fig 皮質脳波のパワースペクトラム解析の変化(未発表データ)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

1. Noshiro S, Mikami T (2nd author), Mikuni N (corresponding author) et al., Neuromodulatory Role of Revascularization Surgery in Moyamoya Disease, World Neurosurg, 査読有, 91, 2016, 473-82
2. Suzuki H, Mikami T (corresponding author), Mikuni N (9th author) et al., Pathophysiological consideration of medullary streaks on FLAIR imaging in pediatric moyamoya disease, J Neurosurg Pediatr, 査読有, 19, 2017, 560-566.
3. Kuribara T, Mikami T (corresponding author), Mikuni N (7th author) et al., Prevalence of and risk factors for enlarged perivascular spaces in adult patients with moyamoya disease, BMC Neurol, 査読有, 17, 2017, 149
4. Komatsu K, Mikami T (corresponding author), Mikuni N (10th author) et al., Electrophysiological influence of temporal occlusion of the parent artery during aneurysm surgery, J Clin Neurosci, 査読有, 45, 2017, 199-204
5. Mikami T, Tamada T, Mikuni N (6th author) et al., Influence of hemodynamics on enlarged perivascular spaces in atherosclerotic large vessel disease, Neurol Res, 査読有, 40, 2018, 1021-1027

〔学会発表〕(計 5 件)

1. 能代将平、三上毅、菅野彩、江夏怜、矢澤省吾、長峯隆、松橋真生、三國信啓、もやもや病の神経活動が及ぼす電気神経生理学的影響、第41回日本脳卒中学会総会、札幌、2016.4.14-16
2. 鈴木比女、三上毅、栗原伴佳、吉藤和久、三國信啓、小児もやもや病におけるFLAIR画像での拡大血管周囲腔の高信号域、第36回The Mt. Fuji Workshop on CVD、大阪、2017.8.26
3. 三上毅、玉田智晃、鈴木比女、鶴飼亮、鰐淵昌彦、三國信啓、虚血が血管周囲腔拡大に及ぼす影響、第27回日本脳ドック学会総会、盛岡、2018.6.29-30
4. 三上毅、三國信啓、虚血が血管周囲腔拡大に及ぼす影響、第60回日本脳循環代謝学会学術集会、豊中、2017.11.3-4
5. 能代将平、三上毅、三國信啓、大瀧雅文、もやもや病に対する直接血行再建術による皮質脳波変化の解析、第61回日本脳循環代謝学会学術集会、盛岡、2018.10.19-20

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年：
 国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。