

平成21年6月3日現在

研究種目：基盤研究（A）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18200015
 研究課題名（和文） 生体神経ダイナミクス制御用複合マイクロプローブの試作と制御方式
 研究課題名（英文） Design and Fabrication of a Multi-functional Microprobe for Controlling Biological Neurodynamics
 研究代表者
 山川 烈 (YAMAKAWA TAKESHI)
 九州工業大学・大学院生命体工学研究科・教授
 研究者番号：00005547

研究成果の概要：

「てんかん発作」は、大脳皮質もしくは深部の神経ネットワークにおいて生じる大振幅の電気振動が原因であるが、その引き金となるのは、ある狭い領域（「てんかん原性域」）で発現する電気振動である。そこで、この「てんかん原性域」を探し出し、瞬間凍結融解壊死をさせ、他の組織には全く影響を与えないようなマイクロプローブを開発した。ラットの脳を使った生理実験では、直径300ミクロンという狭い領域を凍結させ、その両側にある神経組織を完全に分離することができた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	11,800,000	3,540,000	15,340,000
2007年度	8,500,000	2,550,000	11,050,000
2008年度	1,136,757	341,027	1,477,784
年度			
年度			
総計	21,436,757	6,431,027	27,867,784

研究分野：ソフトコンピューティング，集積回路，誘電泳動

科研費の分科・細目：情報学・感性情報学・ソフトコンピューティング

キーワード：凍結融解壊死，てんかん，誘発電位，SOR ネットワーク，逆問題

1. 研究開始当初の背景

「てんかん」とは、突然発作がおき、その発作を繰り返す大脳の慢性的な病気である。その発生メカニズムは、詳しくはまだ解明されていないが、神経細胞の集合体である大脳において、神経伝達の際の神経刺激が過剰に反応し、その刺激がショートすることにより発生するといわれている。この発作は、軽い

もので筋肉が一瞬びくつくものから、力が抜けて倒れこむもの、一瞬にして体が硬直するもの、間欠的なけいれん動作、意識を失う等々、重いものでは、日常生活に重大な影響を与える症状まである。

一方、細胞は凍結したあと融解する過程で、塩濃度の差の発生などにより、細胞死を起こすことが知られている。これを凍結融解壊死

という。(日本低温医学会ホームページ参照 <<http://homepage2.nifty.com/cryomedicine/index.html>>) この方法による細胞の破壊は、薬物や切除による場合と異なり、壊死した細胞が数週間後には周囲の組織に吸収されてしまうので、極めて自然な治癒が期待できる。マイクロな急速冷却と脳波の応答により特定した「てんかん」原性域の神経細胞群を、急速冷凍し融解することが可能になれば、脳の一部を切除することなしに、慢性的な脳の病気である「てんかん」を治療することが出来るはずである。

2. 研究の目的

本研究では、液体窒素や冷蔵庫などで冷媒として使用されているハイドロフロロカーボン (HFC) の気化熱 (吸熱) を利用し、「てんかん原性域」を急速冷凍し、壊死させるマイクロプローブの開発を行う。

3. 研究の方法

急速冷凍を行うためには低沸点液の気化熱を利用することのほかに、冷凍に関与するプローブの部分の形状を極力小さくし、比熱を小さくする必要がある。これを実現するために、本研究では、ハイドロフロロカーボン (HFC) を注入し、気化させるためのマイクロプローブを試作する。また、その機能を評価するために、ラットの海馬を使って、「てんかん波」拡大阻止実験を行う。

4. 研究成果

初年度は、真鍮をプローブ材料とし、液体窒素を冷媒とするマイクロフリーザーを試作した。これは、先端がおおよそ 200 ミクロン、根元が約 2.2 ミリの同心二重構造のプローブで、スイッチにより適量の液体窒素を先端部に注入できるので、先端部が気化熱を奪って急速にその温度が低下する。この試作マイクロフリーザーの先端部は、わずか 3 秒間で室温から -20°C に降下させることができ、40~50 秒で室温に戻すことができた。冷媒として液体窒素を使用すると沸点が低すぎて、プローブの途中も凍結してしまうので、脳内に刺入し先端だけ冷却するには不向きである。

そこで 2 年目には、プローブ外形が 0.35 ミクロン、0.45 ミクロン、0.81 ミクロンの 3

種類の冷却プローブを試作し、冷媒とし沸点の比較的高いハイドロフロロカーボン (HFC) を使用した。これをゼラチンと水で作ったゼリー状の媒質の中で使用したところ、冷媒注入後 5 秒以内で、プローブ先端のみに氷ができることを確認した。これを利用して、生体組織の壊死実験を行った。5mM K^+ を含んだ人工脳脊髄液 (ACSF) で環流したラット海馬 CA3 脳切片を用い、苔状繊維を高頻度カオス刺激して安定した「てんかん様バースト波」を発生させ、試作した上記マイクロプローブで凍結させ、その後、再度、苔状繊維を高頻度カオス刺激して、「てんかん様バースト波」が再発することなく、その部分が壊死したことを確認した。

さらに 3 年目には、この冷凍プローブで脳を凍結融解壊死させる代わりに、レーザー光で脳を焼灼する手法の可能性を探る実験を行った。ウシガエルの坐骨神経 (神経束) を 10cm ほど取り出し、半導体ハイパワーレーザーから送り出されたレーザー光 (波長 808nm, パルス幅 990 μsec , 周期 20msec,) を直径 1mm のガラスファイバーを通して照射する実験を行った。レーザー光の励起電流を 10A 以上にすると神経束の伝達機能が徐々に阻害され、25A では 15 分間で完全に機能喪失し、その後回復することはなかった。このことから、レーザー光も凍結湯解壊死と同様に、てんかん原性域の破壊に使える可能性が出てきた。

この予備実験が終了した段階で、特別推進研究『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』(平成 20 年度~平成 23 年度) が採択されたので、本基盤研究 (A) は辞退し、特別推進研究で引き続き研究を行うことになった。

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 18 件)

1. Tomokazu Hiratsuka, Hakaru Tamukoh, Keiichi Horio, Takeshi Yamakawa, "A Novel Selection Circuit Based on Rough Comparison Method for Genetic Algorithm Hardware," IEEJ Trans. on Electronics, Information and Systems, Vol.128-C, No.3, pp352-362, 2008, 査読有
2. 古賀崇了, 堀尾恵一, 升井一朗, 山川烈「良

否を含む顎矯正手術事例の自己組織化学習による集約とその手術計画立案への援用」, 知能と情報(日本知能情報フレンジ学会誌), Vol.20, No.1, pp.41-52, 2008, 査読有

3.Hideaki Misawa, Takeshi Yamakawa, "Matching Parameter Optimization in Self-Organizing Relationship (SOR) Network by Employing Energy Functions," Neural Information Processing-Letters and Reviews, Vol.11, No.9, pp195-202, 2007, 査読有

4.Keiichi Horio, Takeshi Yamakawa, "Handwritten Character Recognition Based on Relative Position of Local Features Extracted by Self-Organizing Maps," International Journal of Innovative Computing, Information & Control, Vol.3, No.4, pp789-798, 2007, 査読有

5.Hakaru Tamukoh, Keiichi Horio, Takeshi Yamakawa, "A Bit-Shifting-Based Fuzzy Inference for Self-Organizing Relationship (SOR) Network," IEICE Electronics Express, Vol.4, No.2, pp.60-65, 2007, 査読有

6.Ryosuke Kubota, Keiichi Horio, Takeshi Yamakawa, "Binary Self-Organizing Map with Modified Updating Rule and Its Application to Reproduction of Genetic Algorithm," IEICE Transactions on Information and Systems, E90-D, No.1, pp.382-383, 2007, 査読有

7.Takanori Koga, Keiichi Horio, Takeshi Yamakawa, "The Self-Organizing Relationship (SOR) Network Employing Fuzzy Inference Based Heuristic Evaluation," Neural Network, Vol. 19, pp.799-811, 2006, 査読有

8.Takashi Aso, Noriaki Suetake, Takeshi Yamakawa, "A Weighted Linear Extrapolation-based Simple Image Enlargement Algorithm," Intelligent Automation and Soft Computing, Vol.12, No.3, pp.345-353, 2006, 査読有

9.Masaaki Iwasaki, Takeshi Yamakawa, "Insect Vision Inspired Visual Sensor Employing New Collision Avoidance Algorithm Based on Collision Possibility of Approaching Object," International Journal of Knowledge-based and Intelligent Engineering Systems, Vol.10, pp.67-81, 2006, 査読有

10.Kirmene Marzouki, Takeshi Yamakawa, "Interactive Adaptation/Correction Behavior by Involving SOM Internal Structure in Learning Process," International Journal of ICIC, Vol.2, No.2,

pp.411-426, 2006, 査読有

他 8 件

[学会発表] (計 19 件)

1.Hideaki Misawa, "An Energy Function-Based Optimization of Matching Parameters and Reference Vectors in SOR Network," WSOM2007, September 4, 2007, Bielefeld University

2.Hakaru Tamukoh, "Rough-Winner-Take-All Self-Organizing Neural Network for Hardware Oriented Vector Quantization Algorithm," MWSCAS2007, August 5, 2007

3.Takanori Koga, "Summarization and Visualization Tool for Orthognathic Surgery Planning," BMFSA2007, August 3, 2007

他 16 件

[図書] (計 1 件)

1.堀尾恵一, 升井一郎, 山川烈, シュプリンガー・ジャパン株式会社, 「自己組織化マップとその応用(第14章 重み付き距離速度に基づく自己組織化マップとその顎変形症診断支援システムへの応用)」, pp.185-196, 2007,

[産業財産権]

○出願状況 (計 4 件)

1. 名称: 情報処理装置並びに方法, それを用いたレイアウト装置並びに方法, 及びプログラム

発明者: 山川烈, 堀尾恵一, 星野雅治

権利者: 国立大学法人九州工業大学

種類: 特許, 特願 2007-061826

出願年月日: 平成 19 年 3 月 12 日

国内外の別: 国内

2. 名称: データ処理装置, データ処理方法及びプログラム

発明者: 山川烈, 古賀崇了

権利者: 国立大学法人九州工業大学

種類: 特許, 特願 2006-298308

出願年月日: 平成 18 年 11 月 1 日

国内外の別: 国内

3. 名称: データ処理装置及び方法

発明者: 山川烈, 堀尾恵一, 田中隆博

権利者: 国立大学法人九州工業大学

種類: 特許, 特願 2006-240739

出願年月日: 平成 18 年 9 月 5 日

国内外の別: 国内

4. 名称: データ生成回路及びデータ生成方法

発明者: 山川烈, 田向権

権利者: 国立大学法人九州工業大学

種類: 特許, 特願 2006-198797

出願年月日: 平成 18 年 7 月 20 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計1件)

1. 名称：制御装置における動作信号と操作量との関係を決定する装置、制御装置、データ生成装置、入出力特性決定装置及び相関関係評価装置

発明者：山川烈，堀尾恵一

権利者：山川烈

種類：特許

番号：4267726

取得年月日：平成21年2月27日

国内外の別：国内

[その他]

山川研究室ホームページ：

<http://www.brain.kyutech.ac.jp/~yamakawa>

石塚研究室ホームページ：

<http://www.brain.kyutech.ac.jp/~ishizuka/>

堀尾研究室ホームページ：

<http://www.brain.kyutech.ac.jp/~horio/>

先進てんかん治療開発共同体 (CADET) ホームページ：

<http://www.brain.kyutech.ac.jp/~cadet/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山川 烈 (YAMAKAWA TAKESHI)

九州工業大学・大学院生命体工学研究科・教授

研究者番号：00005547

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

石塚 智 (ISHIZUKA SATORU)

九州工業大学・大学院生命体工学研究科・准教授

研究者番号：40124804

ジミン レフ グリゴリエビッチ

(ZIMIN LEV GRIGORIEVICH)

九州工業大学・大学院生命体工学研究科・教授

研究者番号：90380724

堀尾 恵一 (HORIO KEIICHI)

九州工業大学・大学院生命体工学研究科・准教授

研究者番号：70363413