

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔平成30年度研究進捗評価用〕

平成27年度採択分
平成30年3月28日現在

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

Evaluation and control of epilepsy dynamics based on multimodal brain signals and thermal neuromodulation using focal brain cooling

課題番号：15H05719

鈴木 倫保 (SUZUKI MICHIIYASU)

山口大学・大学院医学系研究科・教授



研究の概要

本研究はてんかんに潜む病態性の脳活動情報を温度により効果的に制御する低侵襲治療法を確立し、「サーマルニューロモデュレーション」を提唱する。その方法として、マルチモーダルセンサの開発、病態ダイナミクスの解析、局所脳冷却デバイスの制御手法の開発を進め、最終的にそれらを統合することにより、医療機器開発へと繋げる。

研究分野：脳神経外科

キーワード：局所脳冷却、てんかん、低侵襲治療システム

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多彩な症状を呈し、患者は社会生活に支障をきたす。約30万人と言われる日本の難治性てんかん患者に対しては病巣であるてんかん焦点の切除や、脳神経線維を切断する等の外科治療が行われている。しかし、すべての難治性てんかんが適応とはならず、適応を広げる新規治療法の開発が望まれている。21世紀に入りてんかん焦点のみの冷却により異常脳波が抑制されるとの報告がなされた。我々は治療装置としての点に着目し、世界に先駆け、てんかん焦点切除術時に焦点部位の選択的冷却を行うことで異常脳波の抑制効果を確認し、その有効性に確信を得た。さらに、脳波以外の生理信号もてんかん病態と関わっていることを見出した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、病態脳に対する計測・解析・制御の巧みな融合による低侵襲局所脳冷却システムを実証することである。

3. 研究の方法

本研究では、硬膜下に留置可能な超薄型フレキシブル基板上に脳波・脳温・脳血液循環・頭蓋内圧を計測可能なセンサを搭載することで、脳活動をマルチモーダルに捉える。そして時々刻々と変動する「病態ダイナミクス」を信号処理、統計解析と病態変化の数理モデリングと『局所脳冷却』の持つオンデマンド性を活かして制御する方法を開発する。

4. これまでの成果

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を開発し、臨床研究で病態性脳活動を計測することができた。

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理モデリングにおいて、温度係数 Q_{10} 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、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有効であった。

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具体化することができた。

④動物実験・臨床研究

1) 麻酔下ラットにおいて皮質に直接塩化カリウムを投与することにより、強制的に病態性脳能活動の一つである皮質拡張性抑制を出現させた。皮質拡張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張性抑制を抑制することができた。2) 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。3) 冷却デバイスのシミュレーションに必要な係数を算出するため、ネコを用いてチタン製デバイスを用いた局所冷却のデータ取得を実施した。

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。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。

くも膜下出血後の開頭クリッピング術において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。術後に20%程度の確率で発声する病態製異常脳活動を複数のモダリティで確認することができた。

5. 今後の計画

各分担機関において、試作中のデバイスやモデルの完成度を高めることに注力する。

山口大学では、動物実験での評価試験に注力しつつ、てんかん患者に対するデバイスの一時埋め込みを検討を進める。

H31 年度においては、H30 年度中に計測センサ・解析モデル&シミュレーション・制御デバイスの各研究に関して統合化を実施し、Closed-loop のシステムのプロトタイプを用いた実証試験をマカクザルで実施する。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

藤原 幸一, 宮島 美穂, 山川 俊貴: “ウェアラブルデバイスとスマートフォンを用いたてんかん発作予知技術,” *Epilepsy*, Volume 11(2), Pages 7-13, 2017

Jaymar Soriano, *Takatomi Kubo, Takao Inoue, Hiroyuki Kida, Toshitaka Yamakawa, Michiyasu Suzuki, Kazushi Ikeda: “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”, *PLoS Computational Biology*, 13(10): e1005736, 2017

藤原幸一, 宮島美穂, 鈴木陽子, 山川俊貴, 加納学: “多変量統計プロセス管理と心拍変動解析を用いたてんかん発作予知技術の開発”, 計測と制御, Vol 56(7), Pages 526-529, 2017

Takao Inoue, Masami Fujii, Hiroyuki Kida, Toshitaka Yamakawa, Yuichi Maruta, Tatsuji Tokiwa, Yeting He, Sadahiro Nomura, Yuji Owada, Takeshi Yamakawa, Michiyasu Suzuki: “Epidural Focal Brain Cooling Abolishes Neocortical Seizures in Cats and Non-human Primates”, *Neuroscience Research*, Vol 122, Pages 35-44, 2017

Sadahiro Nomura, Takao Inoue, Hirochika Imoto, Eiichi Suehiro, Yuichi Maruta, Yuya Hirayama, Michiyasu Suzuki: “Effects of focal brain cooling on extracellular concentration of neurotransmitters in patients with epilepsy”, *Epilepsia*, Volume 58(4), Pages 627-634, 2017

ホームページ等

なし