

603823

大脳基底核がてんかんに
及ぼす影響についての基礎的研究

(研究課題番号:15390427)

平成15年～16年科学研究費補助金(基盤研究(B)(2))研究成果報告書

平成17年3月

研究代表者 田中 達也

(旭川医科大学・医学部・教授)

は し が き

当代表研究者は、平成8年～平成10年度科学研究補助金、基盤研究C(脳幹および脳橋網様体内てんかん焦点による強直発作の発現機序に関する基礎的研究)、平成10、11、12年度科学研究補助金、基盤研究C(多発性てんかん焦点モデルの基礎的研究)において、実験てんかんモデルから、人の難治性てんかんの病態生理を明らかにするための基礎的な研究をおこなってきました。

今回は、さらに今までの研究を進めて、平成15年度から2年間にわたり、日本学術振興会科学研究補助金(基盤B)の助成のもとにおこなわれた「大脳基底核がてんかんに及ぼす影響についての基礎的研究」の研究成果をまとめることになりました。研究は、現在も進行中で、研究計画のすべてが達成できたわけではありませんが、いくつかの新しい知見が得られたので、以下に研究成果をまとめました。

研究組織

研究代表者： 田中 達也 (旭川医科大学医学部 脳神経外科学講座 教授)
協同研究者： 中井 啓文 (旭川医科大学医学部 脳神経外科学講座 助教授)
程塚 明 (旭川医科大学医学部 脳神経外科学講座 講師)
橋詰 清隆 (旭川医科大学医学部 脳神経外科学講座 講師)
櫻井 寿郎 (旭川医科大学医学部 脳神経外科学講座 助手)

交付決定金額

	直接経費	間接経費	合計
平成15年度	5,200		5,200
平成16年度	1,400		1,400
総計	6,600		6,600

千円 (金額単位：千円)

研 究 發 表

著 書

- 1 けいれん発作研究の進歩 203-216.2003
田中達也、飯沼一字、呉 繁夫、佐藤康二、
脳科学研究の現状と課題－脳とこころの病気の解明はここまで進んだ－
旭川てんかん研究 vol.Ⅲ 田中達也編著
- 2 旭川難治てんかん研究会 ササキ印刷 1-37.2004
- 3 Deep Brain stimulation and Epilepsy 209-214.2004
Tanaka T,Hashizume K,Matsuo A,Urino T,Tsuda H,Kato K,Hodozuka A,Nakai H
Focal stimulation versus deep brain stimulation
- 4 脳深部刺激 橋詰清隆、田中達也 脳神経外科外科学大系 10 409-412.2005
定位・機能神経外科
- 5 医学略語辞典 第4版
橋本信也、田中達也 2005

研 究 成 果

- | | | | |
|----|---|---------------------------------------|---------------------|
| 1 | 側頭葉てんかんの手術
田中達也、橋詰清隆 | 脳神経外科 | 31(7) 737-746. 2003 |
| 2 | てんかん発作と脳機能損傷
田中達也、橋詰清隆、津田宏重、松尾厚子、売野智之、櫻井寿郎 | 臨床脳波 | 45(8) 487-495. 2003 |
| 3 | Diencephalic syndromeを呈した視床下部gliomaの1例
程塚 明、広島 覚、和田 始、中井啓文、田中達也 | 小児の脳神経 | 28(4) 292-296. 2003 |
| 4 | 大脳皮質形成異常モデルにおける神経伝達物質受容体の変化
田中達也、津田宏重、橋詰清隆、松尾厚子
厚生労働科学研究費補助金
こころの健康科学研究事業乳幼児期に生じるけいれん発作の病態と治療に関する研究
平成14年度 総括研究報告書 | | 33-40. 2003 |
| 5 | SEP failed to demonstrate the protective effect of
mild hypothermia in focal cerebral ischemia of rats
Nakai H, Tanaka T, Hashizume K, Hodozuka A | Brain 03 and Brain PET 03 | 255.2003 |
| 6 | てんかんの診断と外科治療における3D画像
橋詰清隆、田中達也 | 日本臨牀 | 62(4) 723-732. 2004 |
| 7 | Deep brain stimulation in kainic acid-induced focal seizures
Tanaka T, Tsuda H, Matsuo A, Hashizume K, Sakurai J,
Hozozuka A, Nakai H | Epilepsia | 45(SUPPL.3)117.2004 |
| 8 | Clinical and experimental studies of epilepsy associated with
focal cortical dysplasia
Hashizume K, Tsuda H, Hodozuka A, Tanaka T | Psychiatry and Clinical Neurosciences | 58.26-29.2004 |
| 9 | Correct localization of epileptogenic focus with I-123 iomazenil
cerebral benzodiazepine receptor imaging: a case report of
temporal lobe epilepsy with discordant ictal cerebral blood
flow SPECT
Shuke N, Hashizume K, Kiriyama K, Okizaki A, Yamamoto W,
Zhao C, Nakai H, Tanaka T, Aburano T | Annals of Nuclear Medicine | 18 (6) 541-545.2004 |
| 10 | てんかん外科・・・基礎から臨床へ
田中達也 | 北野病院紀要 | (47) 34-44.2004 |

- 11 Epileptogenicity in the experimental model of focal cortical dysplasia...cross-link between clinical and experimental patho-physiology
Journal of Brain Science (30).53.2004
Tanaka T, Tsuda H, Hashizume K
- 12 Effect of continuous electrical focus stimulation to the amygdala in a model of temporal lobe epilepsy
Epilepsia 45(suppl 8) 77.2004
Urino T, Horii T, Kato K, Yoshida A, Hashizume K, Tanaka T
- 13 Neurogenesis in hippocampus of kainic acid-induced seizures
Epilepsia 45(suppl 8) 78.2004
Yoshida K, Hashizume K, Tanaka T
- 14 Electrophysiological and behavioral features of mediodorsal nucleus of thalamus seizures induced by kainic acid injection in rat
Epilepsia 45(suppl 8) 79.2004
Kato K, Urino T, Horii T, Tsuda H, Yoshida K, Hashizume K, Tanaka T
- 15 An experimental model of focal cortical dysplasia: KA injection in neonatal rat
Epilepsia 45(suppl 8) 79.2004
Tsuda T, Hashizume K, Sawamura A, Yoshida K, Tanaka T
- 16 Electrical stimulation of the subthalamic nucleus suppresses kainic acid-induced neocortical seizure
Epilepsia 45(suppl. 8) 79.2004
Hashizume K, Tsuda H, Kato K, Yoshida K, Tanaka T
- 17 Experimental callosotomy: Electrophysiological and Metabolic approach
Epilepsia 45(suppl.7) 340.2004
Tanaka T, Hashizume K, Tsuda H, Sakurai J, Wada H, Hodozuka A, Nakai H
- 18 Antiepileptic effect of chemical suppression of the subthalamus
Epilepsia 45(suppl. 7) 19.2004
Hashizume K, Tanaka T
- 19 Deep brain stimulation in kainic acid-induced focal seizure
Epilepsia 45(suppl. 3) 117.2004
Tanaka T, Tsuda H, Matsuo A, Hashizume K, Sakurai J, Hodozuka A, Nakai H
- 20 Clinical application of experimental cortical dysplasia in rats
Journal of Neurology Child inpress. 2005
Tanaka T, Tsuda H, Hashizume K, Sakurai J, Hodozuka A, Nakai H

学会発表・講演

1	てんかんと神経可塑性 東京女子医科大学脳神経外科学術講演会	田中 達也 東 京	2003/01/16
2	てんかんと可塑性について -実験てんかんからのアプローチ 奈良エPILEプシークラブ講演会	田中 達也 奈 良	2003/01/25
3	難治性てんかんの治療-基礎から臨床へ -第4回Nanakuma Neuroscience Seminar	田中 達也 福 岡	2003/04/18
4	難治てんかんの外科治療・・・基礎から臨床へ 第5回北里機能的脳神経外科学術研究会	田中 達也 神奈川	2003/11/19
5	難治てんかんの外科治療-基礎からのアプローチ 第6回東海定位脳治療研究会 てんかん手術の実験的検証	田中 達也 名古屋	2003/11/28
6	-Risk Cost Benefit- 東京女子医科大学脳神経外科学術講演会	田中 達也 東 京	2004/01/28
7	Le Quattro Stagioni 第20回白馬脳神経外科セミナー	田中 達也 富良野	2004/01/31
8	第16回山口てんかん研究会	田中 達也 山口	2004/07/08
9	難治てんかんの最新外科治療 第1回沖縄ブレイン	田中 達也 那覇市	2004/07/16
10	難治てんかんの最新外科治療 脳神経外科市民セミナー	田中 達也 名古屋	2004/10/09
11	てんかん焦点の脳波と脳機能画像 第34回日本臨床神経生理学会学術大会	田中 達也 東 京	2004/11/18
12	てんかん焦点の画像診断-基礎から臨床へ 第28回日本てんかん外科学会	田中 達也 大 阪	2005/01/20
13	てんかんの基礎:生理学的・生化学的側面 第28回日本てんかん外科学会、 第44回日本定位・機能神経外科学会合同教育セミナー	田中 達也 大 阪	2005/01/21
14	てんかん焦点からの発作伝播 -基礎と臨床福岡臨床と脳波懇話会	田中 達也 福 岡	2005/01/26
15	難治てんかんの外科治療 -基礎と臨床のcross-link- 第29回北陸てんかん懇話会	田中 達也 金 沢	2005/03/12
16	てんかん焦点の脳機能画像～基礎からのアプローチ～ 第28回日本脳神経CI学会総会	田中 達也 高 松	2005/03/19

研究成果

本研究補助金が授与された 2 年間に、てんかんの難治化の機序を明らかにする目的で、てんかん発作に大脳基底核および視床がどのように関与しているのか、カイニン酸を局所注入して過剰興奮を誘発する方法と、双極電極を局所刺入して、高頻度電気刺激をおこなうことにより、局所の抑制を得る方法で、てんかん原性の抑制機序を検討した。難治性てんかんの症例は、薬物治療が有効でなく、悲惨な社会生活が余儀なくされ、大きな問題となっている。脳深部電気刺激による発作抑制効果が近年注目されているが、基礎的なデータが少ないのが実情である。本研究の初年度では、てんかんの難治化に大脳基底核がどのように関与しているのか研究するために、焦点てんかん発作重積モデルの大脳基底核回路網を機能的に抑制し、発作に及ぼす影響を検討した。

実験 1) Wistar ラットの一侧の大脳皮質にカイニン酸を注入して、焦点発作重積を誘発した。発作が安定して出現するようになってから、両側の視床下核に定位的に刺入した双極電極を、130Hz で電気刺激したところ、発作重積が抑制されることを明らかにした。さらに、¹⁴C-deoxyglucose を用いたオートラジオグラフィを行ったところ、コントロールに比較して、焦点発作の発作減弱と反対側大脳皮質への、発作伝播の抑制を認めた。この結果は、平成 15 年 10 月に、ポルトガルのリスボンで開催された、第 25 回国際てんかん学会にて発表し、大きな反響を得た。

実験 2) Wistar ラットの一侧の大脳皮質にカイニン酸を注入して、焦点発作重積を誘発した。両側の視床下核にムシモールを注入して、両側視床下核の機能を抑制したところ、脳波上の焦点発作重積が抑制された。この事実から、視床下核を抑制系の GABA で不活化すると、淡蒼球と黒質を結ぶ機能的な神経回路が変化して、発作が抑制されることを明らかにした。

この研究は、薬物治療に抵抗し、しかもてんかんの焦点切除手術が不可能な難治性てんかんの症例に対する新しいてんかん治療として光明を与える可能性がある。発作抑制の機序としては、視床下核の機能的な抑制が、大脳基底核のてんかん促進回路を抑制したために、発作重積状態が減弱されたと考えられる。

2 年度では、てんかん発作の伝播と難治化に大脳基底核および視床の興奮がどのように関与しているのかを明らかにするために、次のように実験を展開した。

実験 3) 慢性ラットの大脳基底核の淡蒼球内節にカイニン酸を微量注入して、脳波および行動を、ビデオ・モニタリングシステムにより観察した。注入側上下肢から始まる強直・間代性けいれん発作が誘発された。淡蒼球内節は大脳皮

質から入力を受けることより、その興奮は、てんかん発作の促進に関与していることが明らかになった。

実験4) 視床CM核は、大脳皮質および大脳基底核に広範に投射している非特殊核である。慢性ラットの視床CM核内に、カイニン酸を微量注入して、脳波および行動を観察した。注入後30分後に、注入側と反対側の上下肢から始まる部分てんかん発作と、それに引き続いて、二次性全般化発作が誘発された。これらの事実より、淡蒼球内節および、視床CM核の高頻度電気刺激はこれらの組織の機能的抑制が誘発されることより、焦点てんかん発作時における淡蒼球または視床CM核の高頻度電気刺激がてんかん発作抑制のためのターゲットとなりうることを明らかにした。

今後の展望

実験3、実験4) に関しては、現在も進行中であり、最終論文は、投稿準備中である。本研究で得られた結果より、脳深部電気刺激による難治性てんかんの治療はより低侵襲であることより、今後の展開が期待されるので、今後の研究計画としては、カイニン酸皮質内注入てんかんモデルを用いて、淡蒼球内節または視床CM核および前視床核の高頻度電気刺激により発作が抑制されるかどうか検討する。この研究は、人の難治性てんかんで、てんかん焦点が機能のある脳皮質にあるため切除できないため手術適応がないと診断された症例や、てんかん手術後も発作が改善しない、最も難治性のてんかん症例の治療に応用される可能性があり、今後の研究をさらに発展させる予定である。