

労災疾病臨床研究事業費補助金

革新的高次脳機能診断法・治療法の樹立
(14050101-01)

平成26年度～28年度 総合研究報告書

研究代表者 石内 勝吾

平成29（2017）年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
革新的高次機能診断法・治療法の樹立に関する研究	1
研究代表者氏名 石内勝吾	
II. 分担研究報告	
1. 経頭蓋直流電流刺激による高次脳機能障害の治療の樹立に関する研究	11
分担研究者 4 氏名 西村正彦	
分担研究者 1 氏名 菅原健一	
分担研究者 2 氏名 渡邊孝	
研究代表者 氏名 石内勝吾	
2. 革新的高次脳機能障害治療患者脳におけるグラフ理論の応用による	15
機能的ネットワーク解析に関する研究	
分担研究者 4 氏名 西村正彦	
研究代表者 氏名 石内勝吾	
3. 革新的高次脳機能治療法の樹立に関する研究	21
—高密度 (256ch) 脳波計を用いた解析—	
分担研究者 5 氏名 土田幸男	
分担研究者 4 氏名 西村正彦	
4. 高次脳機能障害患者に対する神経心理学的解析に関する研究	25
分担研究者 5 氏名 土田幸男	
分担研究者 4 氏名 西村正彦	
5. 高次脳機能障害患者に対する	29
Diffusion Tensor Image (DTI) 解析に関する研究	
分担研究者 6 氏名 宇杉竜一	
分担研究者 3 氏名 外間洋平	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	31
IV. 研究成果の刊行物・別刷	35

I. 労災疾病臨床研究事業費補助金
(総括) 研究報告書

革新的高次脳機能診断法および治療法の樹立に関する研究
研究代表者 石内 勝吾

研究要旨： 本事業では抜本的な高次脳機能障害に対する診断法および治療法の樹立に向けて、大脳・小脳を含む神経回路網の機能的ネットワークの再生と同時に海馬機能の回復が重要とする我々の仮説に基づき、脳機能イメージングの手法を駆使して大規模ネットワーク内での相互作用の解析と同時によりスケールダウンした海馬体に焦点を絞った研究を行った。最終年度には、診断法の汎用化を目的に開発した簡易脳波計測システムを用いてタッチパネルに表示された海馬課題から事象関連電位 **ERP (Event Related Potentials)** を取得し機能解析に応用できることを証明した。電極は 10/20 法の **Fz**、**Cz**、**Pz**、左右頬骨突起下部 (**Foreface: FF1**、**FF2**) に導出電極を設置し、基準電極は耳朶に **glabella** にアース電極を設置することで刺激呈示前 100 ms から刺激呈示後 2000 ms の区間を分析区間とした。**New**、**Lure**、**Same** 刺激課題ごとに加算平均を行い、事象関連電位 (**ERP**) さらに **wavelet** 法による時間周波数解析が可能となった。**fMRI** 対応 256 channel の **Dense array EEG (EGI 社)** システム同様に簡易脳波計システムからも海馬歯状回機能を反映する θ 波に着目した時間周波数解析が可能であり海馬神経新生機能の評価法となりうることを確認した。平成 29 年 3 月 31 日までの期間に **fMRI** 検査を実施した 1137 件のうち、海馬機能検査を実施したのは 832 件、海馬のパターン分離能の障害は 662 件で見られた。海馬機能は機能的磁気共鳴画像による独自に開発した **Lure task** を用いて海馬パターン分離及びパターン補完を評価することで神経新生能力を 4 段階で評価した。最も重症なのは神経新生能が途絶した **Grade III** で経頭蓋的電気刺激法や薬物による賦活治療の適応となる。これにより神経新生の促進が期待できる。**Grade II** は神経新生能の途絶はしていないが機能低下が 1 ヶ月以上継続している患者で内服薬や経頭蓋的電気刺激法の適応である。**Grade I** は 1 ヶ月以内の最近の新生機能低下が示唆されライフスタイル等の改善で根本原因を除去するだけで回復が期待できる。**Grade0** は新生機能が正常範囲にあるタイプである。海馬神経新生機能が低下した高次脳機能障害患者の **tDCS** 治療は左側 **DLPFC** を陽極刺激 (陰極は全例右側前額部とした) で治療後に非競合的な **NMDA** 受容体拮抗薬 **memantine** を用いて薬物療法することで **grade III** の海馬新生機能の途絶した患者群においても海馬機能の回復が図れるばかりではなく高次脳機能の回復と維持

が実現できることが判明した。本事業で確立された診断法と治療法はいずれも有害事象の発生がなくまた簡易式脳波計であれば汎用化が可能であり、大規模臨床試験での有効性の確認の道が開かれたといえるだろう。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

菅原健一・琉球大学医学部・講師
渡邊孝・琉球大学医学部・講師
外間洋平・琉球大学医学部・助教
西村正彦・琉球大学医学部・助教
土田幸男・琉球大学医学部・特命助教
宇杉竜一・琉球大学医学部・大学院生
米須 諒・琉球大学医学部・大学院生
小林 繁貴・琉球大学医学部・大学院生

A. 研究目的

本研究の目的は労災による1) 交通事故, 転倒・転落事故等によるびまん性軸索損傷, 2) 過労により発症した心筋梗塞や脳卒中による低酸素脳症 3) 炭塵爆発事故による遷延化した一酸化中毒を対象に疾患により引き起こされた高次脳機能障害の革新的な診断法および治療法の確立することで労災補償行政の施策等への活用の道を見出すことを目的とする。

B. 研究方法

本研究では以下の2つの仮説を理論的な背景として解析を進めた。第一の仮説として高次脳機能障害を小脳と海馬および前部帯状回中間部を含む神経回路網のネットワーク障害として捉える (*Cerebellum* 2015)¹。第二の仮説は障害の回復には、海馬機能の回復が必須である。この仮説の検証のため

の方法論として1) 治療前に高次脳機能障害患者の海馬機能評価および脳内ネットワークの評価をする。2) 海馬機能ことに神経新生能に対して促進的に働きかつ有効な革新的治療剤を同定する。3) 治療効果およびその回復の脳内ネットワーク動態を **neuroimaging** の手法により可視化する。4) 得られた知見や方法を一般化・汎用化する道を探索する。以上の4点を課題として研究を遂行した。

海馬機能は機能的磁気共鳴画像による独自に開発した **Lure task** (特開 2015-19583 5)²を用いて海馬パターン分離及びパターン補完を評価することで神経新生能力を4段階で評価した。最も重症なのは神経新生能が途絶した **Grade III**で経頭蓋的電気刺激法や薬物による賦活治療の適応となる。これにより神経新生の促進が期待できる。 **Grade II** は神経新生能の途絶はしていないが機能低下が1ヶ月以上継続している患者で内服薬や経頭蓋的電気刺激法の適応である。 **Grade I**は1ヶ月以内の最近の新生機能低下が示唆されライフスタイル等の改善で根本原因を除去するだけで回復が期待できる。 **Grade0** は新生機能が正常範囲にあるタイプである。得られた海馬機能評価法にて海馬新性能低下が判明した場合は脳の可塑性を高める方法として安全性が高く汎用性、効果も高い **tDCS(transcranial Direct current stimulation)** (**DC-STIMULATOR Plus;neuroConn**)を用いて1日1回1mA, 30分間まで

左側DLPFC(dorsolateral prefrontal cortex)を陽極刺激し右側前額部に陰極電極を留置し1クール5回とし、最大2クール(10 sessions)まで施行した。

本研究は患者の脳機能解析・神経心理理解に対して倫理を重んじ患者利益を損ない事の無いよう配慮を行なうとともに琉球大学倫理委員会の承認を受け、患者本人、およびその家族に対して十分な説明を行い書面にて同意を得ている。尚、本研究では非競合的な NMDA 受容体拮抗薬 memantine 5mg または 10mg 1 日 1 回の内服を原則とした。

C. 研究結果

平成 29 年 3 月 31 日までに fMRI 検査を実施した 1137 件のうち、海馬機能検査を実施したのは 832 件、海馬のパターン分離能の障害は 662 件で見られた。海馬機能検査を実施したのは 832 件のうち海馬のパターン分離能の障害は 662 件の検査で見られた。また平成 29 年 3 月 31 日までの期間に tDCS 治療を受けた患者数は 61 名であった。

革新的診断技術確立のための研究結果

機能的磁気共鳴画像 (functional MRI lure task) から得られる BOLD (Blood Oxygenation Dependent Level) 反応解析

図 1 に健常者 30 名 (平均年齢 24.5.2 歳, 22-35 歳, 男性 21 名, 女性 9 名) の BOLD 反応を示す。N1 (first negative peak) は 1.7 (1.3) Mean (SD) latency (second) (n=30), N2 (second negative peak) は 8.3 (5.1), P1 (first positive peak) は 3.9 (4.2) であっ

た。BOLD 反応の低下はシナプス機能の低下の指標になる。高次機能障害患者では典型的な negative BOLD (N1 後に P1 を経ずに N2 が起こるパターン) (経頭蓋直流電流刺激の項目を参照)を示しシナプス機能の比較的重篤な低下を反映する。

海馬課題遂行中のintrahippocampal pathwayの可視化

fMRIによる海馬課題遂行中の患者に対して海馬のsubregion間の機能連関に関してBOLD反応を時間軸から追跡し動画化することでintrahippocampal pathwayの可視化に成功した。Lure課題ではEC (entorhinal cortex) / DG / CA3 / CA1 / 海馬台を通るpolysynaptic (tripartite) pathway、New課題ではEC / CA1 direct pathway、Same課題ではその双方の回路に沿ったsignalを描出した。高次脳機能障害患者ではLure課題でECの賦活はあるもDGに流れず、また全体にsignalが大きく過活動を呈する。図2は右側海馬のmetabolic mapを示す。海馬歯状回 (CA4) で血流の上昇を認める。高次脳機能障害患者ではnegative BOLD反応に呼応してCA4はcold spotとなることが多い。

高密度脳波計および簡便型脳波計を用いた海馬新生機能バイオマーカー探索

海馬パターン分離能評価課題中に被験者 EEG 反応から得られた ERP (Event Related Response) を解析すると右側海馬においてLure課題時にのみ1000ms周辺で特徴的な陰性成分が惹起 (図3 orange color) した。

この1000ms付近の陰性波をN1000と名付けpattern分離能もしくは神経新生能のバイオマーカーとして同定した。興味深い点はN1000はNew課題（図3 blue color）やsame課題中（図3 green color）には惹起しない。時間周波数分析では、特徴的な θ 帯域（4～6 Hz）の活動が検出され、右側海馬歯状回 神経幹細胞もしくは前駆細胞のシナプス発火が示唆される。この θ 帯域波は左側海馬では生じず右海馬においてLure課題に対してのみ特異的な反応を示していることから新生ニューロンの働きを反応していると推察できる。Pattern separationを担う θ 帯域波の空間的な広がりをもヒト被験者において256 channel のDense array EEGを用いて同定すると右側小脳crus I, 左側aMMC (anterior Mid Cingulate Cortex)と同期していることが判明した。図6の赤で表示してある電極 15ch (左側aMMCに相当), 137ch (右側海馬), および187ch (右側小脳CrusI)で検知した。簡易脳波計測システムを用いてFz、Cz、Pz、左右頬骨突起下部 (Foreface: FF1、FF2) に導出電極を設置し (図7), 基準電極は耳朶に設置しglabellaにアース電極を設置することで刺激呈示前100 msから刺激呈示後2000 msの区間を対象に解析すると、New, Lure, Same刺激ごとに加算平均化して得られた事象関連電位 (ERP) さらにwavelet法による時間周波数解析にて、fMRI対応256 channel のDense array EEG (EGI 社) システムを用いた解析と同様の海馬歯状回機能を反映する θ 帯域波の同期がFzとFF2で確認できた。

革新的治療技術確立のための研究結果

海馬機能評価後に61名の患者にtDCSを施行した。Targetは原則左側DLPFC (Dorsolateral Prefrontal Cortex)としたが、情動障害または運動機能障害や慢性疼痛を主体とした16名は後方の左側Primary motor cortexを含むCS (Central Sulcus)とした。Table1に示すように標的部位を問わず劇的な海馬機能の回復を認めたが、pattern separation 能の回復の観点からはDLPFCの方がより改善度が高い。また標的部位を問わず非競合的なNMDA受容体拮抗薬memantineを用いた薬物療法はその効果維持に有効であった。

D. 考察

本事業では抜本的な高次脳機能障害に対する診断法および治療法の樹立に向けて、大脳・小脳を含む神経回路網の機能的ネットワークの再生と同時に海馬機能の回復が重要とする我々の仮説に基づき研究を施行した。図8に示すように海馬課題施行中にはaMMC (A and B) DG (C and D), 左右CrusI (E and F)が活性化してさらにBOLD反応の上昇と共にLure課題の正答率との優位な相関を認める 左側aMMC - 右側DG - 右側CrusI の記憶の回路網の重要性が再確認できた。磁気共鳴画像を用いた安静時脳活動画像 (resting state fMRI;rs-fMRI) 解析では図9に示すように健常者では前頭葉、海馬、小脳の各モジュールは相互に結合性を示していないが、疾患脳 (グラフ理論の項目参照) では大脳・大脳間および大脳・小脳間の皮質結合が増強する。tDCSによる加療はこの皮質間結合を一次的に離断させることにより機能的な回路網の再構築を促

すことが判明した。また、非競合的なNMDA受容体拮抗薬 **memantine**は再構成の促進とその機能維持に有効である。このようなヒト疾患脳で起こる大規模ネットワークの再構成のメカニズムの背景を解明するため動物モデルによる脳機能解析システムの樹立、3次元神経回路網の再構築画像化システムにより生体(ヒト)およびex vivo(生体より取り出した組織)を用いた神経回路網の再生・損傷状態の画像解析システムを樹立した。同時に多チャンネル神経活動記録装置(32chシステム)により神経活動をmoving状態で解析しヒトで得られたERP所見との比較検証から機能再構成のメカニズムを現在解析中である。機能回復過程におけるヒトの血液バイオマーカーの同定も急いでいる。

E. 結論

本事業において脳機能イメージングの手法を駆使して大規模ネットワーク内での相互作用の解析と同時によりスケールダウンした海馬体に焦点を絞った研究を行った。確立された診断法と治療法はいずれも有害事象の発生がなくまた簡易式脳波計の導入によりfMRIや高密度EEGに頼らなくとも海馬機能評価が可能となるため大規模臨床試験での有効性確認の道が開かれたといえるだろう。

F. 健康危険情報

研究代表者、研究分担者等本研究事業に参画したものは特に研究環境の安全衛生面での問題はなかった。研究対象者に対しては検査時間の短縮に努めると同時にマイクロホンによる検査施行中の意思疎通に努め、予め承諾

を得た上でのテレビカメラによるモニターを行い患者が安全に検査が受けられる環境の形成に努める配慮を行い有害事象の発生はない。

文献

1) Shiroma A., et al., *Cerebellum*. 2016; 15: 645-662

2) 特開 2015-195835 海馬機能の評価値算出方法、海馬機能の評価値算出システム、海馬機能の評価方法およびテストアイテムセット

G. 研究発表

1. 論文発表

A case of high-grade astrocytoma with B RAF and ATRX mutations following a long-standing course over two decades. *in press*

Nakata S, Horiguchi K, Ishiuchi S, Yoshimoto Y, Yamada S, Nobusawa S, Ikota H, Hirato J, Yokoo H
Neuropathology

Cerebellar Contribution to Pattern Separation of Human Hippocampal Memory Circuits.

Shiroma A, Nishimura M, Nagamine H, Miyagi T, Hokama Y, Watanabe T, Murayama S, Tsutsui M, Tominaga D & Ishiuchi S
Cerebellum 2016. 15(6):645-662.

SLC44A1-PRKCA fusion in papillary and rosette-forming glioneuronal tumors.

Nagaishi M, Nobusawa S, Matsumura N, Kono F, Ishiuchi S, Abe T, et al.
Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia doi:10.1016/j.jocn.2015.04.021.

A novel insulinotropic mechanism of whole grain-derived γ -oryzanol via the suppression of local dopamine D2 receptor signaling in mouse islet.

Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, Higa M, Ohshiro Y, Tanaka H, et al.
British journal of pharmacology doi:10.1111/bph.

13236. 2015.

Effect of caffeine contained in a cup of coffee on microvascular function in healthy subjects.

Noguchi K, Matsuzaki T, Sakanashi M, Hamadate N, Uchida T, Kina-Tanada M, Kubota H, Nakasone J, Sakanashi M, Ueda S, Masuzaki H, Ishiuchi S, Ohya Y, Tsutsui M.

J Pharmacol Sci. 2015 Feb;127(2):217-22.

Gamma-oryzanol protects pancreatic β -cells against endoplasmic reticulum stress in male mice.

Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, Higa M, Tanaka H, Shimizu-Okabe C, et al.

Endocrinology: en20141748.

doi:10.1210/en.2014-1748. 2015.

Ca²⁺-permeable AMPA α -type glutamate receptors and glioblastomas

Ishiuchi S

Progress in Neuro-Oncology 22-2 1-8. 2015.

Progression of cerebellar chronic encapsulated expanding hematoma during late pregnancy after gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformation.

Watanabe T, Nagamine H, Ishiuchi S.

Surg Neurol Int. 2014 5(Suppl 16):S575-9.

Identification of a novel cell-penetrating peptide targeting human glioblastoma cell lines as a cancer-homing transporter.

Higa M, Katagiri C, Shimizu-Okabe C, Tsumuraya T, Sunagawa M, Nakamura M, Ishiuchi S, Takayama C, Kondo E, Matsushita M.

Biochem Biophys Res Commun. 2015 Feb

6;457(2):206-12.

Development of an experimentally useful model of acute myocardial infarction: 2/3 nephrectomized triple nitric oxide synthases-deficient mouse.

Uchida T, Furuno Y, Tanimoto A, Toyohira Y, Arakaki K, Kina-Tanada M, Kubota H, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Igarashi T, Ueno S, Matsushita M, Ishiuchi S, Masuzaki H,

Ohya Y, Yanagihara N, Shimokawa H, Otsuji Y, Tamura M, Tsutsui M.

J Mol Cell Cardiol. 2014 Dec;77:29-41.

Usefulness of the apparent diffusion coefficient (ADC) for predicting the consistency of intracranial meningiomas.

Yogi A, Koga T, Azama K, Higa D, Ogawa K, Watanabe T, Ishiuchi S, Murayama S.

Clin Imaging. 2014 38:802-7.

Enhanced expression of proapoptotic and autophagic proteins involved in the cell death of glioblastoma induced by synthetic glycans.

Fariel A, Arifin MZ, Ishiuchi S, Kuwano H, Yazawa S.

J Neurosurg. 2014 120:1298-308.

脳腫瘍学—基礎研究と臨床研究の進歩—IX
脳腫瘍の治療 脳腫瘍の放射線治療法
放射線治療：概論

石内勝吾 日本臨床 74巻 増肝号7 pp570-576 2016

希少疾病ライブラリ

膠芽腫

石内勝吾 CareNet 公開日2017 3月21日

<http://www.carenet.com/report/library/general/rare/gbm.html>

脳腫瘍臨床病理アトラス 第4版 Central neurocytoma. Extraventricular neurocytoma, Cerebellar liponeurocytoma

石内勝吾、鈴木博義 医学書院 2017 *in press*

脳腫瘍病理アトラス 3. 脳腫瘍の臨床 治療 中里洋一編集

石内勝吾 中外医学社 2017 *in press*

A case of high-grade astrocytoma with B RAF and ATRX mutations following a long-standing course over two decades.

Nakata S, Horiguchi K, Ishiuchi S, Yoshimoto Y, Yamada S, Nobusawa S, Ikota H, Hirato J, Yokoo H. Neuropathology.

2017 *in press*

ワーキングメモリと学習方法の関連性
土田幸男、室橋春光

教職をめざす人のための発達と教育の心理学 第6章 自己理解とパーソナリティ

土田幸男、富永大介、平田幹夫、竹村明子、金武育子 ナカニシヤ出版 2016.5.15

改訂 生理心理学 第Ⅲ巻 ワーキングメモリと注意
土田幸男、室橋春光、苅阪満里子
北大路書房 *in press*

ワーキングメモリと学習方法の関連性
土田幸男、室橋春光 子ども発達臨床研究
9号 pp47-55 2017

教職をめざす人のための発達と教育の心理学 コラム3 ワーキングメモリと実行機能系と脳
土田幸男、富永大介、平田幹夫、竹村明子、
金武育子 ナカニシヤ出版 2016.5.15

2. 講演
-倫理が育む健康・福祉に貢献する研究-
石内勝吾、招待講演、公開シンポジウム、Neurological surgery based on brain science
2014年3月8日、OIST

脳の加齢と海馬新生能
石内勝吾、特別講演、2014年3月5日、東北大学加齢研究所

脳科学に基づいた脳神経外科学の発展をめざして、Development of neurological surgery based on brain science-
石内勝吾、記念講演、群馬大学医学部脳神経外科同門会講演、2014年6月21日、マリーキュリーホテル前橋

「分子を基盤とした神経機能と病態」、「神経幹細胞とグリオーマ遺伝子から疾患までの垂直的統合研究」
石内勝吾、特別講演、第16回ブレインサイエンス研究会、2014年6月28日、沖縄かりゆしアーバンリゾート・ナハ

「放射線神経生物学の夜明け」、「中枢神経系への放射線照射によって生じる高次機能障害の評価及びその予防法」
石内勝吾、シンポジウム、第36回日本生物学的精神医学会第57回日本神経化学会合同年会、2014年9月30日、奈良県新公会堂

脳科学に基づいた脳神経外科学の発展をめざして
石内勝吾、特別講演、第8回奈良脳腫瘍研究会、2014年10月3日、スイス南海大阪

中枢神経系への放射線照射によって生じる高次機能障害の評価及び予防法
石内勝吾、シンポジウム、第73回日本脳神経外科学会学術総会、2014年10月10日、グ

ランドプリンスホテル高輪

Glomagenesis and GRIA2 -An Integrated vertical study -from gene to disease-
石内勝吾、会長招聘講演、第58回日本神経化学大会、2015年9月13日、大宮ソニックシティ

ロボットスーツHALを用いたニューロリハビリテーション
石内勝吾、基調講演、第4回日本脳神経HAL研究会、2015年12月26日、京都国際会館

グリオーマの最新知見 グリオーマ浸潤性増殖と治療抵抗性機能性ネットワーク形成
石内勝吾 シンポジウム The 36th Annual meeting of the Japanese Congress of Neurological Surgeons
2016 5. 27 大阪国際会議場

高次脳機能障害と関連判例
石内勝吾 教育講演 高次脳機能障害研究会 沖縄県弁護士会館
2016 7月8日

グリオーマ手術と脳ネットワーク理論
石内勝吾 シンポジウム 臨床脳神経外科学会 2016 7.23 埼玉・熊谷市

脳科学を基盤とする脳神経外科学の樹立・Development of Neurosurgery based on brain science-
石内勝吾 教育講演 Brain tumor in Sendai 2016 9.7 仙台市

神経膠芽腫に対する新規認知能治療の開発
石内勝吾 第75回社団法人日本脳神経外科学会総会 2016 9.26 福岡国際会議場

脳波解析の最先端 機能画増解析を応用した脳疾患の診断と治療
石内勝吾 モーニングセミナー 第19回薬物脳波学会 第4回宮古島神経科学カンファレンス
2016 11. 12 ホテルブリーズベイマリーナ 宮古島

琉球大学でのロボットスーツHAL研究
石内勝吾 基調講演 第5回日本脳神経HAL研究会 2016 12 17 京都大学百年記念館

新規抗てんかん薬Lacosamideの薬理作用
石内勝吾 基調講演 第1回 沖縄ラコサミド研究会 2017 1.17 ラグナガーデン

宜野湾市

先天性第XI因子欠損症を合併した中心前回
膠芽腫の一例

菅原健一、金城雄生、小林繁貴、長嶺英樹、
外間洋平、宮城智央、田村貴光、渡邊孝、
石内勝吾、第32回日本脳腫瘍学会学術集会、2
014年11月30日、シェラトン・グランデ・ト
ーキョーベイ・ホテル（舞浜）

当院における低磁場術中MRIを併用した脳
腫瘍手術

菅原健一、金城雄生、小林繁貴、長嶺英樹、
外間洋平、宮城智央、田村貴光、渡邊孝、
石内勝吾、第15回 日本術中画像情報学会、
2015年6月20日、川崎

当院における低磁場術中MRIを併用した画
像誘導手術 Image-guided surgery using
low field intraoperative MRI system in
our hospital

菅原健一、金城雄生、小林繁貴、長嶺英樹、
外間洋平、宮城智央、田村貴光、渡邊孝、
石内勝吾、一般社団法人・日本脳神経外科
学会第74回学術総会、ポスター、2015年10
月14日、札幌

当院における低磁場術中MRIを併用した画
像誘導手術 Image-guided surgery using
low field intraoperative MRI system in
our hospital

菅原健一、金城雄生、小林繁貴、外間洋平、
宮城智央、渡邊孝、石内勝吾、第167回琉球
医学会例会、2015年10月27日、沖縄

悪性脳腫瘍に対する術中MRIを併用した画
像誘導手術

菅原健一、石内勝吾、第116回 四金会、20
16年2月19日、沖縄

脳腫瘍に対する低磁場術中MRIを併用した
画像誘導手術 -Image-guided surgery usin
g low field intraoperative MRI system for
brain tumors-

菅原健一、金城雄生、小林繁貴、外間洋平、
宮城智央、渡邊孝、石内勝吾 ポスター 一
般社団法人日本脳神経外科学会第75回学術
総会 2016.9.29 マリンメッセ福岡

成長ホルモン産生下垂体腺腫に対する内視
鏡下経蝶形骨洞手術と薬物療法を併用した
治療成績

渡邊孝、外間洋平、小林繁貴、金城雄生、
石内勝吾、第25回日本間脳下垂体学会、201
5年2月27日、京都

琉球大学における成長ホルモン産生下垂体

腺腫に対する治療成績

渡邊孝、外間洋平、小林繁貴、金城雄生、
石内勝吾、沖縄間脳下垂体腫瘍研究会、201
5年4月24日

主要硬膜静脈洞に浸潤する髄膜腫の摘出術
渡邊孝、菅原健一、金城雄生、小林繁貴、
長嶺英樹、外間洋平、宮城智央、石内勝吾、
日本脳神経外科学会第74回学術総会、2015
年10月15日、札幌

小脳動静脈奇形に対するガンマナイフ治療
9年後の妊娠後期に急激に進行した慢性被
膜下脳内血腫の1例

渡邊孝、長嶺英樹、石内勝吾 ポスター 第
41回日本脳卒中学会総会 2016.4.15

頭蓋内髄膜腫および腫瘍周辺部浮腫の局在
が神経認知機能へ与える影響

渡邊孝、菅原健一、金城雄生、小林繁貴、
長嶺英樹、外間洋平、宮城智央、石内勝吾
一般口演 一般社団法人日本脳神経外科
学会第75回学術総会 2016.9.30 福岡国
際会議場

2016WHO脳腫瘍分類における悪性神経膠
腫に対するbevacizumabを用いた化学療法
の効果 -Efficacy of bevacizumab for high
grade glioma according to the 2016 Wo
rld Health Organization Classification of
Tumors of the Central Nervous System-
渡邊孝、菅原健一、金城雄生、小林繁貴、
外間洋平、宮城智央、石内勝吾 ポスター
第34回日本脳腫瘍学会学術集会 2016.1
2.5 甲府富士屋ホテル 甲府市

異なる手術到達法による経鼻的経蝶形骨洞
手術後の鼻腔合併症の比較検討 -Comparis
on of sinonasal complications after two d
ifferent surgical approach, transseptal mic
roscopic and binostril endoscopic transsp
henoidal surgery for pituitary lesions.-

渡邊孝、外間洋平、石内勝吾 シンポジウ
ム第27回日本間脳下垂体腫瘍学会 2017.2.
25 日本経済新聞社東京本社ビル

聴神経腫瘍手術におけるDiffusion tensor tr
actographyの有用性

外間洋平、宮城智央、小林繁貴、金城雄生、
菅原健一、渡邊孝、石内勝吾 一般口演 第
25回日本聴神経腫瘍研究会 2016.6.4 興
和株式会社東京支店

放射線障害に対する高気圧酸素療法の神経
保護効果 拡散MRI像を用いた定量解析

外間洋平、小林繁貴、金城雄生、宮城智央、
長嶺英樹、菅原健一、渡邊孝、石内勝吾 ポ
スター 一般社団法人日本脳神経外科学会

第75回学術総会 2016.9.30 福岡国際会議場

ロボットスーツHAL単関節上肢タイプによる上肢機能訓練の有効性について

西村正彦、石内勝吾、第49回日本作業療法学会、2015年6月20日、神戸ポートピアホテル・神戸国際展示場

ロボットスーツによる機能訓練は歩行機能の改善に寄与する。

西村正彦、小林繁貴、金城雄生、長嶺英樹、菅原健一、石内勝吾 一般口演 第50回日本作業療法学会 2016.9.10 ホテルさっぽろ芸文館 札幌市

視覚注意スパンのトレーニング効果の検討
土田幸男、宇野智己、米須諒、関あゆみ 一般口演 第2回坂本勉記念神経科学研究会 2017.2.18 大正大学2号館 東京都豊島区

術前診断に苦慮した、造影効果の乏しいcentral neurocytomaのMRS所見

小林繁貴、渡邊孝、菅原健一、金城雄生、長嶺英樹、外間洋平、石内勝吾、日本脳神経外科学会第74回学術総会、2015年10月15日、札幌

クロナゼパムが有効であったHemiballism and hemichoreaの症例

小林繁貴、菅原健一、金城雄生、上原卓実、外間洋平、宮城智央、渡邊孝、石内勝吾、四金会、2015年12月13日

¹H-MRSによるglioblastomaおよびmalignant lymphomaの鑑別

小林繁貴、渡邊孝、菅原健一、金城雄生、長嶺英樹、外間洋平、石内勝吾 一般口演 一般社団法人日本脳神経外科学会第75回学術総会 2016.9.29 マリンメッセ福岡

当院における悪性神経膠腫に対する光線力学療法

小林繁貴、菅原健一、金城雄生、外間洋平、宮城智央、渡邊孝、石内勝吾 一般口演 第125回日本脳神経外科学会九州支部会 2017.3.11 福岡大学医学部RI講義棟

3次元CG支援による脳神経外科

宮城智央、小林繁貴、金城雄生、長嶺英樹、外間洋平、西村正彦、田村貴光、菅原健一、渡邊孝、石内勝吾、第73回日本脳神経外科学会学術総会、2014年10月10日、グランドプリンスホテル高輪

The most advanced neurosurgicalsimulation.

Tomohisa Miyagi, Shigetaka Kobayashi,

Yuki Kinjo, Hideki Nagamine, Yohei Hokama, Yukio Tsuchida, Masahiko Nishimura, Kenichi Sugarawa, Takashi Watanabe, Shogo Ishiuchi. Panel The 9th international society for simulation surgery 2017.12.3 Nara Centennial Hall

術中における3DCGを用いたナビゲーションシステムの最先端応用についての臨床経験

宮城智央、小林繁貴、金城雄生、外間洋平、宇杉竜一、土田幸男、西村正彦、菅原健一、渡邊孝、石内勝吾 シンポジウム 第40回日本脳神経CI学会総会 2017.3.3 鹿児島サンロイヤルホテル

術前と術中における立体コンピュータ画像と立体モデルの最先端臨床応用

宮城智央、小林繁貴、金城雄生、長嶺英樹、外間洋平、城間綾乃、宇杉竜一、土田幸男、西村正彦、菅原健一、渡邊孝、石内勝吾 一般口演 一般社団法人日本脳神経外科学会第75回学術総会 2016.10.1 福岡国際会議場

Hyperbaric oxygenation treatment improves radioresponse in glioblastoma xenograft mouse model.

Katagiri C, Matsushita M, Ishiuchi S. The 5th International Society of Radiation Neurobiology Conference, 2015

Hyperbaric oxygenation treatment effects on radioresponse in malignant glioblastoma.

片桐千秋、長嶺英樹、松下正之、石内勝吾、第58回日本神経化学学会大会、2015、大宮、ポスター

Hyperbaric oxygenation treatment effects on radioresponse in malignant glioblastoma.

片桐千秋、石内勝吾、第74回日本癌学会学術総会、2015、名古屋、ポスター

Katagiri C. Hyperbaric oxygenation treatment prevent cellular hypoxic response by radiotherapy in glioblastoma. The 6th international society of radiation and neurobiology conference, Oral presentation, Feb 2016, Nagasaki

放射線治療による低酸素応答における高気圧酸素療法の影響 -Effect of hyperbaric oxygenation treatment radiotherapy induced cellular hypoxic response in Glioblastoma

片桐千秋、長嶺英樹、松下正之、石内勝吾
ポスター 第39回日本分子生物学会年会
2016.12.2 パシフィコ横浜

Hyperbaric oxygenation treatment suppresses radiotherapy induced cellular hypoxic response in glioblastoma.
Chiaki Katagiri, Hideki Nagamine, Shogo Ishiuchi. general presentation The 7th International Society of Radiation Neurobiology Conference 2017.2.9 Hotel Futaba

Radiation induced cellular hypoxic response is suppressed by hyperbaric oxygenation treatment.
片桐千秋、石内勝吾 ポスター 第94回日本生理学会大会 2017. アクトシティ浜松 静岡県浜松市

早期に再発をきたしたpleomorphic xanthoastrocytoma with anaplastic featuresの一例
金城雄生、菅原健一、渡邊孝、石内勝吾 ポスター 第34回日本脳腫瘍病理学会 2016.5.28 東京コンファレンスセンター・有明

神経線維腫症 1 型に合併した椎骨動静脈瘻の治療 1 例～再発なく長期経過良好な治療例～
田村貴光、石内勝吾、第 30 回日本脳神経血管内治療学会学術総会、2014 年 12 月、パシフィコ横浜

Balloon occlusion test in carotid body tumors
田村貴光、石内勝吾、第 73 回日本脳神経外科学会学術総会、2014 年 10 月、グランドプリンスホテル高輪

H. 研究発表

1. 特許取得

特開 2015-195835

【発明の名称】

海馬機能の評価値算出方法、海馬機能の評価値算出システム、海馬機能の評価方法およびテストアイテムセット
発明者： 石内 勝吾

図1

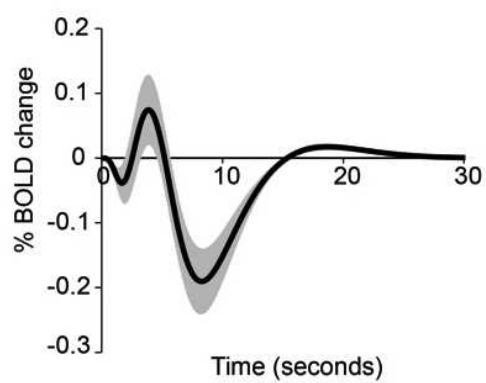


図2

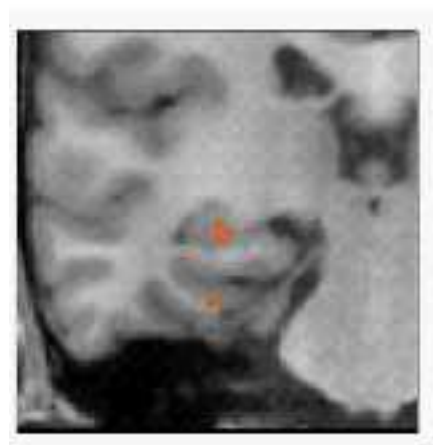


図3

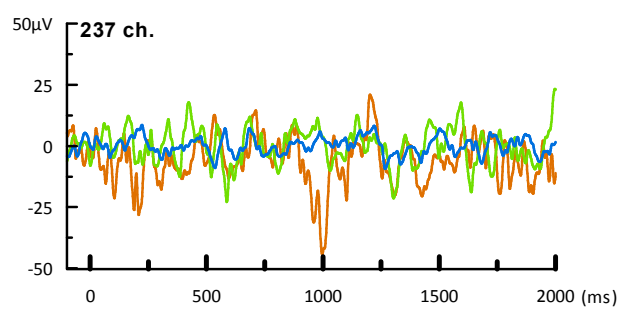


図4

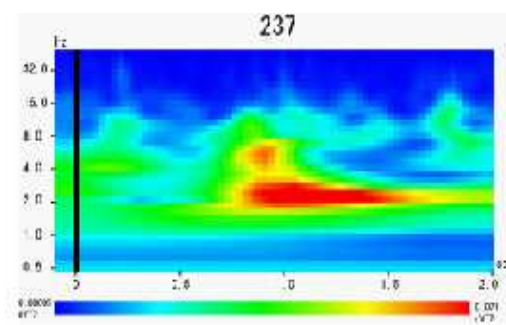


図5

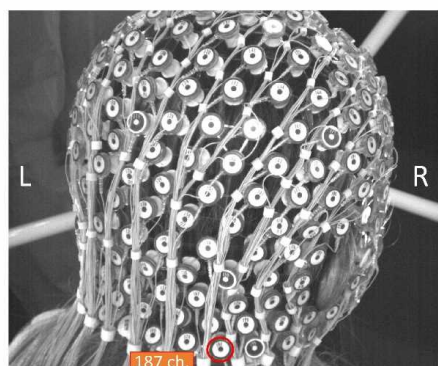


図6

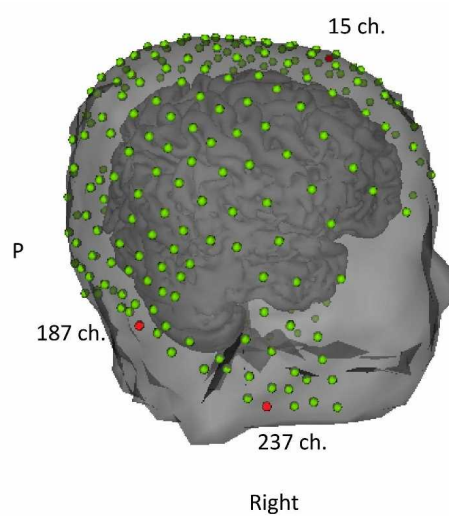


図7

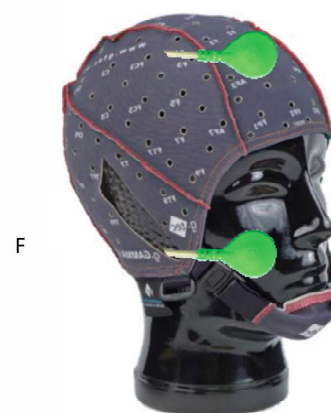


図8

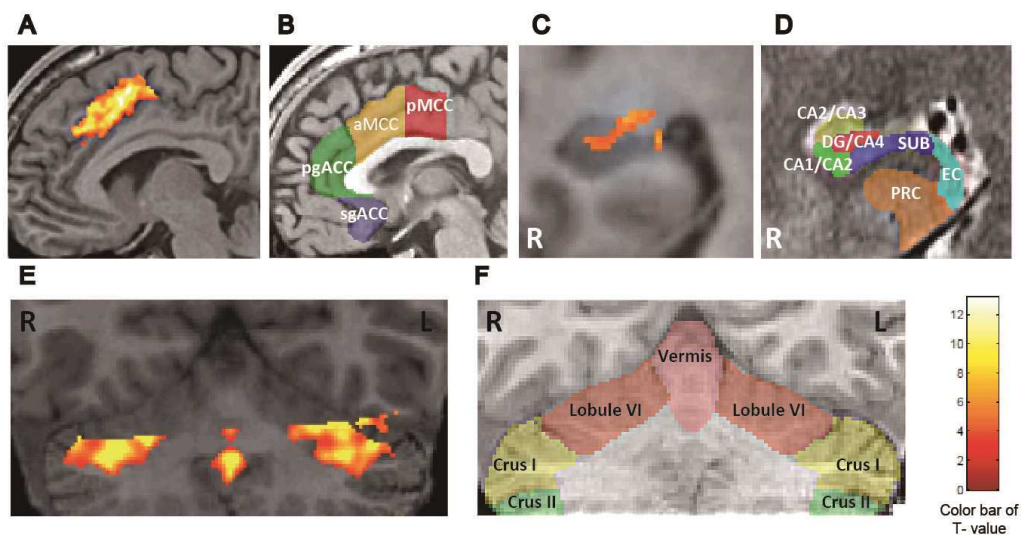


図9

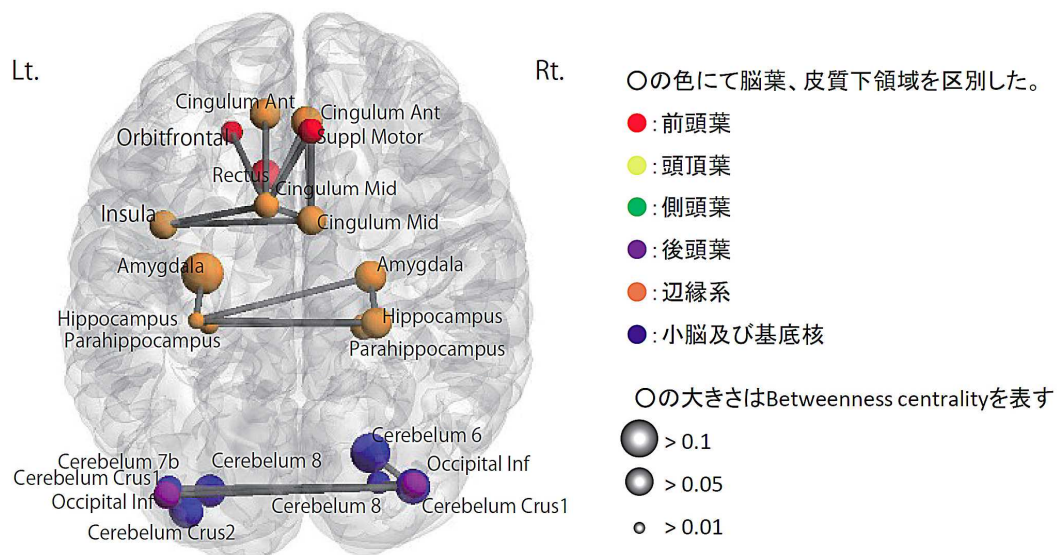


Table 1

		治療前			治療後	
	new	lure	same	new	lure	same
tDCS施行例 (n=36)	75±35	21±22	61±37	80±31	40±19***	76±27
Lt.DLPFC 刺激 (n=7)	66±40	8±11	48±33	86±19	46±11***	76±23
Lt.CS刺激 (n=19)	78±33	26±23	66±39	77±35	38±21	76±29

***: $p < 0.001$

II-1. 労災疾病臨床研究事業費補助金 (分担) 研究報告書

経頭蓋直流電流刺激による高次脳機能障害の治療の樹立に関する研究
研究分担者 西村 正彦、菅原 健一、渡邊 孝、石内 勝吾

研究要旨： 革新的高次脳機能治療法の樹立を目的に高次脳機能障害患者の脳の可塑性を高め、海馬パターン分離能の改善を促進させる方法として経頭蓋直流電流刺激 (transcranial Direct Current Stimulation: 以下 tDCS) を用いて、1mA の電流にて情動障害を認める場合は central sulcus を含む primary motor cortex (n = 19)、Left Dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC, n = 7) を target とし 30 分間、陽極刺激を施行した。平成 26 年 9 月 1 日から平成 29 年 3 月 31 日までの期間にて tDCS 治療を受けた患者 61 名のうち、高次脳機能障害にて tDCS 治療と海馬機能検査にて海馬パターン分離能を行った 21 例について各群の有効継続日数(mean±S.D.)は、メマンチン酸塩単独(30.1±34.3 日, n =17)と比較して、tDCS 治療単独(93.6±85.8 日, n =10)及びメマンチン酸塩+tDCS 治療併用群(91.0±84.3 日, n =7)の有意な効果の延長が認められた。

A. 研究目的

本研究の目的は労災による 1) 交通事故、転倒・転落事故等によるびまん性軸索損傷、2) 過労により発症した心筋梗塞や脳卒中による低酸素脳症 3) 炭塵爆発事故による遷延化した一酸化中毒を対象に疾患により引き起こされた高次脳機能障害の革新的な治療法の確立を目的に経頭蓋直流電流刺激法の有効性について評価することを目的とする。

B. 研究方法

平成 29 年 3 月 31 日までの期間に fMRI 検査を実施した 1137 件を対象とした。

海馬パターン分離能を評価するための海馬機能検査 (図 1) ¹⁾を用い、正答率と海馬の BOLD 反応について評価した。被験者は MRI 装置 (3 テスラ Discovery750、GE 社) のガントリー内で、ヘッドコイルの外側に固定されたゴーグルディスプレイ

(Resonance Technologies 社) に表示される写真を見て、検査中に初めて提示された写真 (New) であれば赤ボタンを、提示された写真が前にも提示された写真と同じ

(Same) ならば青ボタンを、提示された写真が前に提示された写真と似て非なる場合

(Lure) は緑ボタンを押すように指示された。ボタン装置は非磁性体で製作されたもの (Current Designs 社製) を用い、刺激の提示は Presentation® (Neurobehavioral Systems 社) にて画面上に 2.5 秒間提示され、被験者のボタン反応は刺激提示コンピューターに記録された。

海馬機能検査にて海馬パターン分離能の障害分類 (表 1) にて機能が低下し、治療を希望する脳損傷患者に対し、経頭蓋直流電流刺激 (transcranial Direct Current Stimulation; tDCS) を施行した。tDCS には DC- STIMULATOR Plus (neuroConn

社製)を使用し、国際 10/20 法にて F3 (左背外側前頭前野)上に陽極電極を固定し、陰極電極は右前額に固定し 30 分間、1mA の電流量にて左背外側前頭前野を刺激した。tDCS は 1 日 1 回を原則として施行し、治療期間は 1 クール 5 セッションとし、最大 2 クール (10 セッション) の治療を実施した。

C. 研究結果

平成 23 年 4 月 1 日から平成 29 年 3 月 31 日までの期間にて fMRI 検査を実施した 1137 件のうち、海馬機能検査を実施したのは 832 件であった。海馬のパターン分離能の障害はそのうち 662 件で見られた (表 1)。

平成 26 年 9 月 1 日から平成 29 年 3 月 31 日までの期間にて tDCS 治療を受けた患者数は 61 名であった (表 2)。脳血管障害患者が最も多く 20 名、次いで慢性疼痛患者 15 名、脳腫瘍患者 14 名、頭部外傷患者 8 名、その他 (脳炎、うつ病、キアリ奇形 I 型、結節性硬化症) 4 名であった (図 2A)。また、治療の目的は、疼痛軽減が最も多く 41%、次いで運動機能の改善が 28%、認知機能の改善は 18%、眼球運動障害の改善が 11%、その他が 2%であった (図 2B)。tDCS 刺激中に刺激部位の疼痛、治療部位の熱傷や炎症反応などの有害事象の発生は無かった。

tDCS 治療を受け、fMRI による海馬機能検査を実施した症例は 21 名、海馬機能検査での Lure task の成績を基にした重症度の内訳について表 3 に示す。tDCS 治療実施前、Grade III (Lure task の正答率 9%以下) の重度海馬機能障害に分類された症例は 6 例、Grade II (Lure task の正答率 10~28%

の範囲) の中等度障害に分類された症例は 10 例、Grade I (Lure task 正答率の平均以下) の軽度海馬機能障害に分類された症例は 3 例、Grade 0 (Lure task 正答率の平均以上) 正常は 2 例で、およそ 9 割の患者の海馬機能が障害されていた。海馬機能障害のない症例への tDCS 治療は、運動機能障害や慢性疼痛の治療を目的とした。1 クールの tDCS 治療実施後、海馬機能の改善が見られた。Grade III の症例は 6 名から 0 名に、Grade II の症例は 10 名から 4 名へと減少した。海馬機能検査の正答率の比較では tDCS 治療後の Lure task 平均正答率が $45 \pm 17\%$ と、治療前の平均正答率 $22 \pm 18\%$ と比較して有意な改善を示した

($p=0.0006$)。統計学的有意差は示さなかったが、New task と Same task の平均正答率も tDCS 治療実施後のスコアの改善を認めた (図 3)。

図 4 に交通事故に起因した頭部外傷により高次脳障害を呈した 40 歳代男性の海馬機能検査の成績と Lure task の海馬歯状回の活性化と BOLD 反応を提示する。治療前の Lure task 正答率は 0%で重度の海馬機能障害を呈したが、1 クールの tDCS 治療終了後に正常域 50%まで Lure task の成績は改善した。Lure task に対する BOLD 解析では海馬の反応は両側において陰性であり、海馬歯状回シナプス機能低下が示唆された。歯状回の BOLD 反応は約 1.8 秒にて overshoot し、次いで 4.8 秒にて undershoot する典型的な negative BOLD 反応を示したが、1 クールの tDCS 治療実施後、Lure task 正答率は 50%、Same task は 94%と海馬機能検査の正答率は、健常者の成績と差が無くなった。歯状回の BOLD 反応は

1.7 秒で undershoot のピークを示し、次いで 4 秒をピークに overshoot した。tDCS 治療実施の BOLD の波形は健常者のパターンにかなり似通ったものに変化したが、overshoot した BOLD 反応のピークの値は 0.4 と健常者の 0.07 に比べ、5 倍以上も高い値を示している。

図 5 に tDCS 治療に加え、NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチン酸塩の服用を併用した場合とメマンチン酸塩の非併用群の海馬機能検査の正答率を示す。メマンチン酸塩は 1 日 5mg を原則として投与した。

tDCS 治療にメマンチン酸塩の服用を併用した Lure task 正答率は $50 \pm 16\%$ で、メマンチン酸塩を服用しない tDCS 治療のみの Lure task 正答率 $38 \pm 22\%$ に比べ、tDCS 治療にメマンチン酸塩の服用を併用した場合の方が Lure task の正答率は高値ではあったが、統計学的な有意差は認めなかった。tDCS 治療のみ、メマンチン酸塩の服用のみ、tDCS 治療にメマンチン酸塩の服用を併用した場合での Lure task 正答率の改善持続期間を比較したところ (図 6)、メマンチン酸塩の服用のみ群に比べ、tDCS 治療のみ群と tDCS 治療とメマンチン酸塩の併用群は有意に改善期間が持続した ($p < 0.05$)。さらに tDCS 治療のみ実施した患者の海馬機能の重症度と tDCS 治療にメマンチン酸塩の服用を併用した患者の重症度の分布を比較すると (図 7)、tDCS 治療のみ群の Grade 0 は 44%、Grade I は 22%、Grade II は 33% に対し、tDCS 治療とメマンチン酸塩の併用群の Grade 0 は 71%、Grade I 14%、Grade II 14% と Lure task の正答率が正常範囲内まで改善する割合が、tDCS

治療とメマンチン酸塩の併用群で多く、治療効果が高いことが判明した。

情動障害を認める場合は central sulcus を含む primary motor cortex ($n = 19$)を、海馬機能障害単独の場合は Left DLPFC ($n = 7$)を target として陽極刺激を行った。

central sulcus を含む primary motor cortex を target に陽極刺激を施行した 19 例の治療後の Lure task 平均正答率は $38 \pm 21\%$ と、治療前の Lure task 平均正答率 $26 \pm 23\%$ と比較して、スコアの改善は認めたが、統計学的有意差は示さなかった。Left DLPFC を target に治療を施行した症例群の治療後の Lure task 平均正答率は $46 \pm 11\%$ と、治療前の Lure task 平均正答率 $8 \pm 11\%$ と比較し、有意な改善を示した ($p = 0.001$)。Left DLPFC target 群は治療後の海馬機能が正常域に達したが、central sulcus を含む primary motor cortex target 群の海馬機能は改善するが正常域まで達しないことが示され、Left DLPFC への陽極刺激が海馬機能障害の治療に最適であることが判明した。

D. 考察

脳損傷により高次脳障害を呈した患者に tDCS による微弱な電流刺激を行なうことは海馬のパターン分離能を改善する上で、安全かつ有効であることが分かった。tDCS 治療は海馬機能の改善を促進し、海馬歯状回の活動を正常に近づける働きがある。高次脳機能障害患者は治療後に BOLD 反応性の増大、すなわち %BOLD 反応における amplitude の増加を来すことが判った。この現象は治療前に認められるシナプス機能の異常を示唆する negative BOLD パタ

ーンと異なるもので、機能回復過程で生じる現象を捉えている可能性があり、その詳細なメカニズムは今後の検討を要する。

また、tDCS 単独の治療と比較して、NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチン酸塩の服用を併用した群が、海馬パターン分離能の回復を促進し、正常範囲で維持しやすいことが示された。%BOLD 反応のパターンもより健常者に近くなることが判明している（平成 27 年度報告書—機能的ネットワーク解析の項 参照）。メマンチン酸塩が神経新生を促進することがシナプス機能に有利に働いていることを示唆するもので大変興味深い。

Left DLPFC と primary motor cortex どちらの刺激 target とも海馬機能の回復を促すが、Left DLPFC の刺激がより有効であることが判明した。その理由と詳細については今後の脳内賦活機序の解明を待たなければならない。

1) Shiroma A., et al., Cerebellum. 2016;
15: 645-662

図1 海馬機能検査

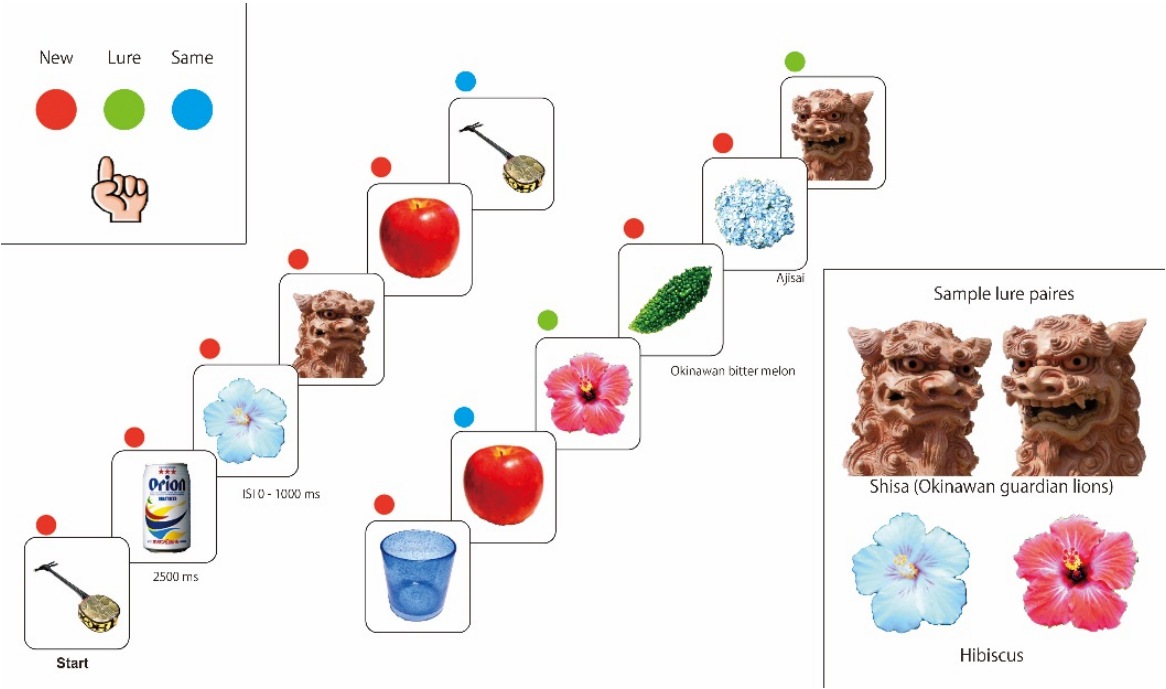


表1 海馬機能検査施行数

施行例 総数 (件数)	832
Grade III 重度障害 2SD超 (lure 9点以下)	240
Grade II 中等度障害 2SD～1SD (lure 10～28点)	255
Grade I 軽度障害 1SD以下 (lure 29～47点)	167
Grade 0 正常範囲 平均点以上 (lure 48点以上)	170

表2 tDCS治療施行数

	高次脳機能障害有	高次脳機能障害なし
施行例 総数 (人数)	21	40
Grade III 重度障害 2SD超 (lure 9点以下)	6	5
Grade II 中等度障害 2SD～1SD (lure 10～28点)	10	2
Grade I 軽度障害 1SD以下 (lure 29～47点)	3	4
Grade 0 正常範囲 平均点以上 (lure 48点以上)	2	4
lure task施行なし (resting fMRIのみ)		25

図2 tDCS治療を実施した症例内訳と治療も目的

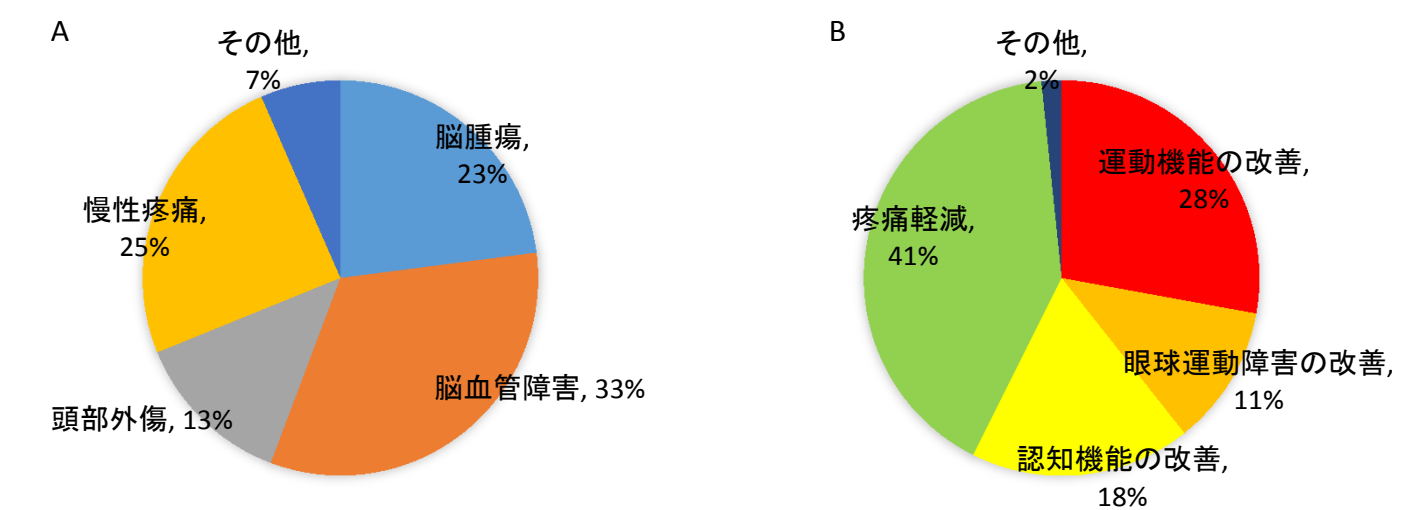
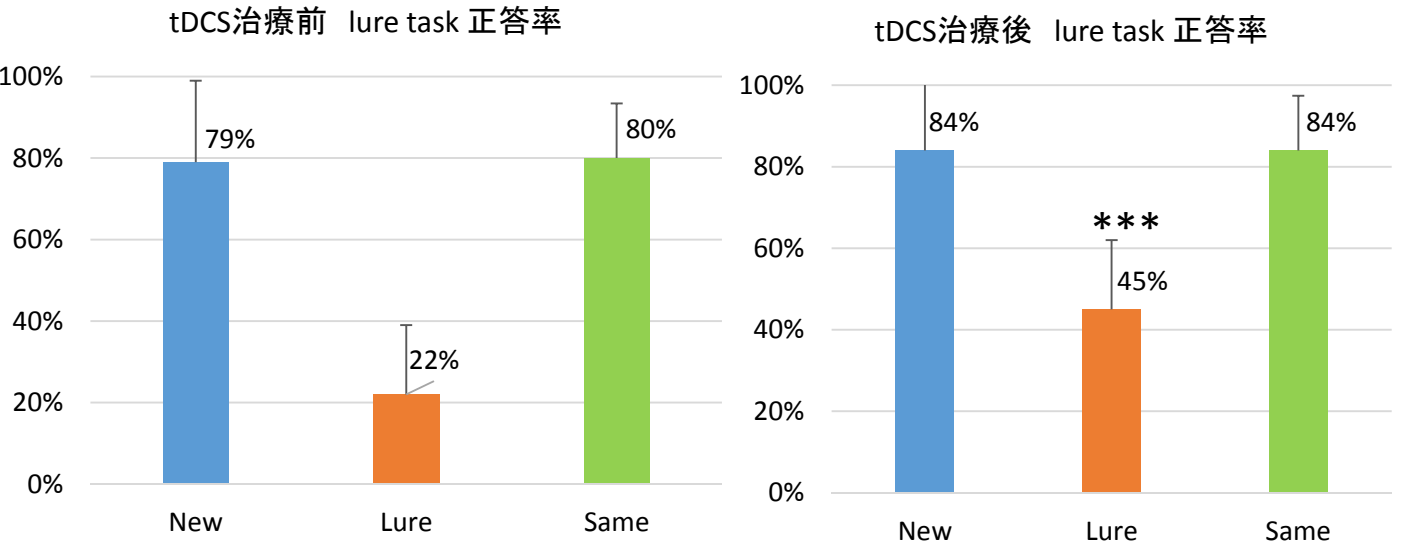


表3 tDCS治療前後の重症度の比較

	治療前	治療後
施行例 総数	21	20
Grade III 重度障害 2SD以下 (lure task 9点以下)	6	0
Grade II 中等度障害 2SD～1SD (lure 10～28点)	10	4
Grade I 軽度障害 平均点以下～1SD (lure 29～47点)	3	4
Grade 0 正常範囲 平均点以上 (lure 48点以上)	2	13

図3 tDCS治療による海馬機能の改善



海馬機能検査の成績、Lure taskの成績が改善している。 ***P < 0.001

図4 tDCS治療後の海馬機能検査の結果と海馬歯状回のBOLD反応

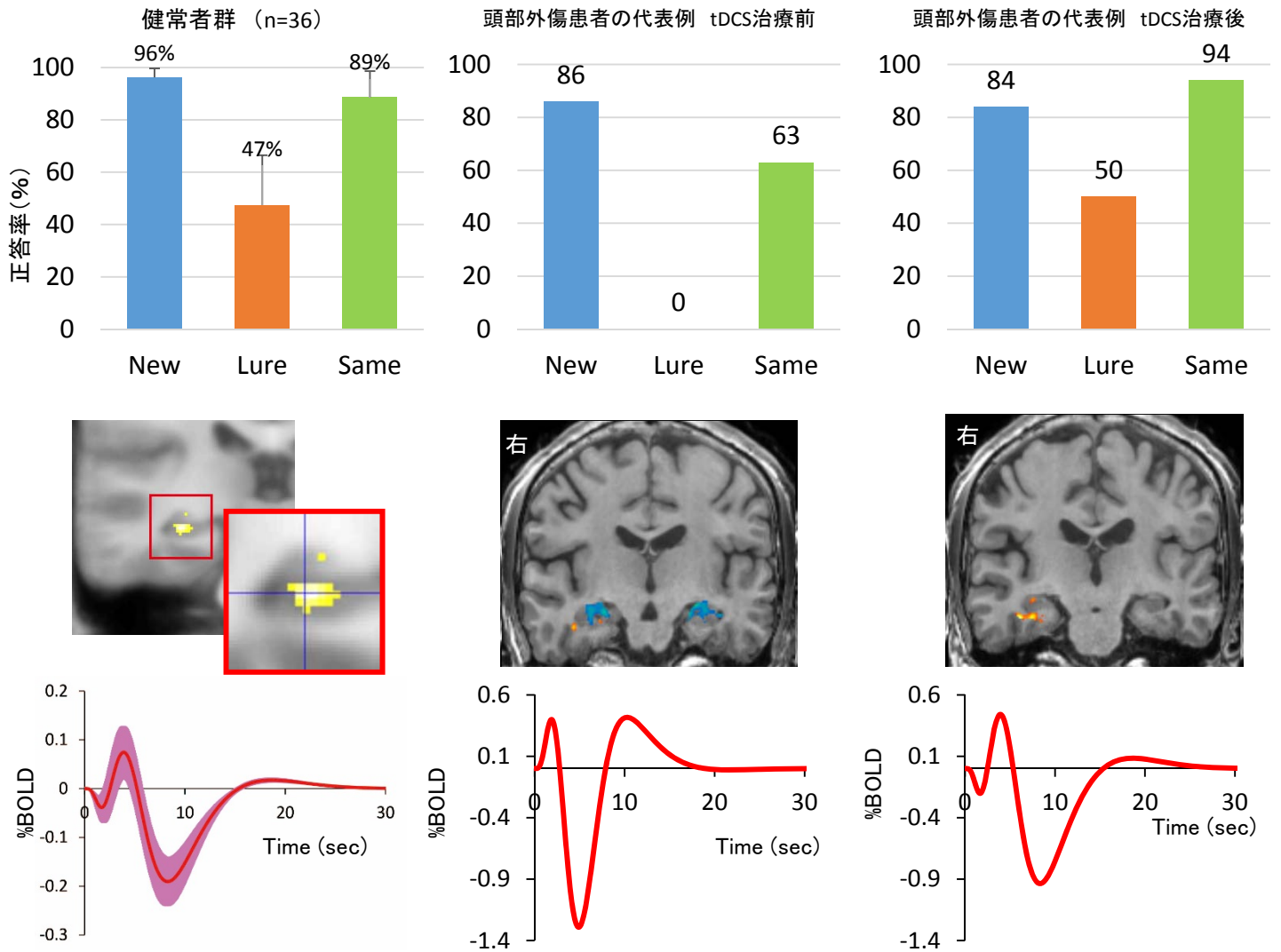


図5 tDCS治療にメマンチン酸塩を併用した場合の海馬機能検査の結果

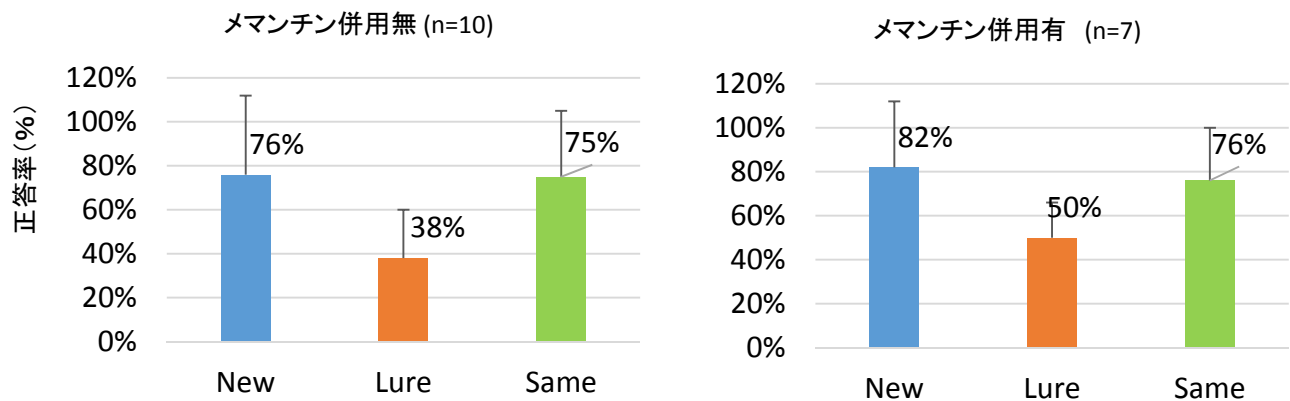


図6 tDCS治療とメマンチン酸塩の併用有無による改善持続期間

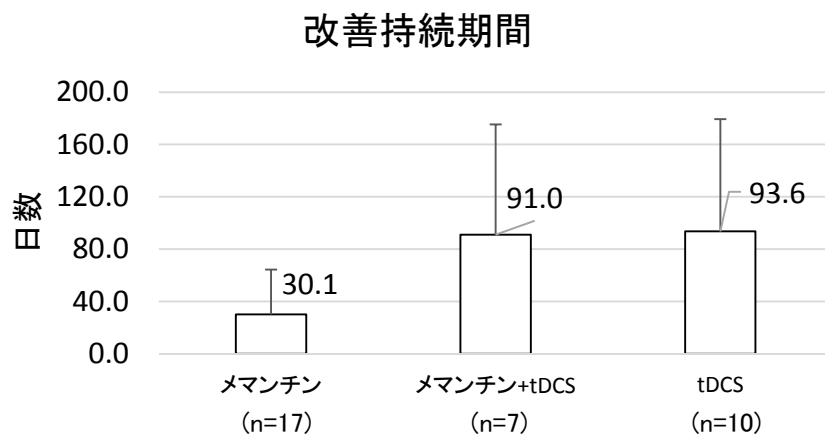
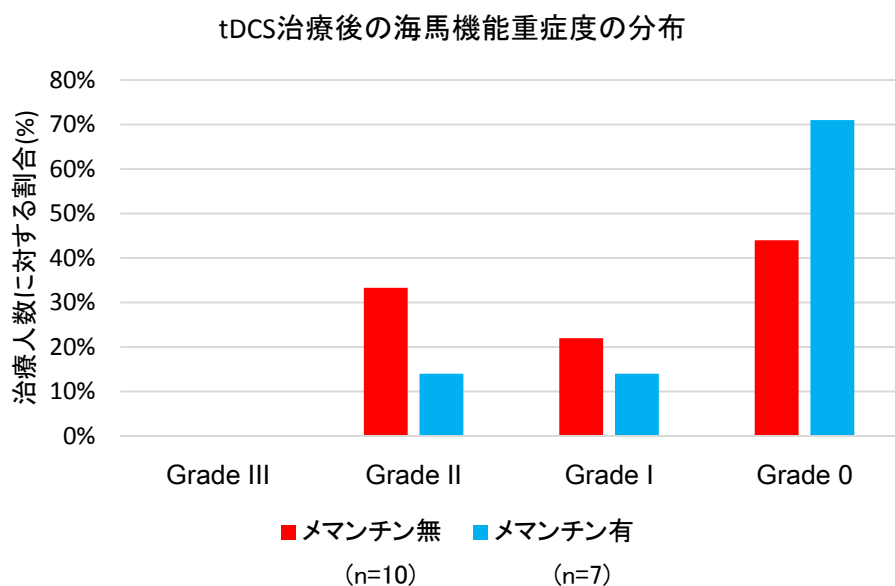
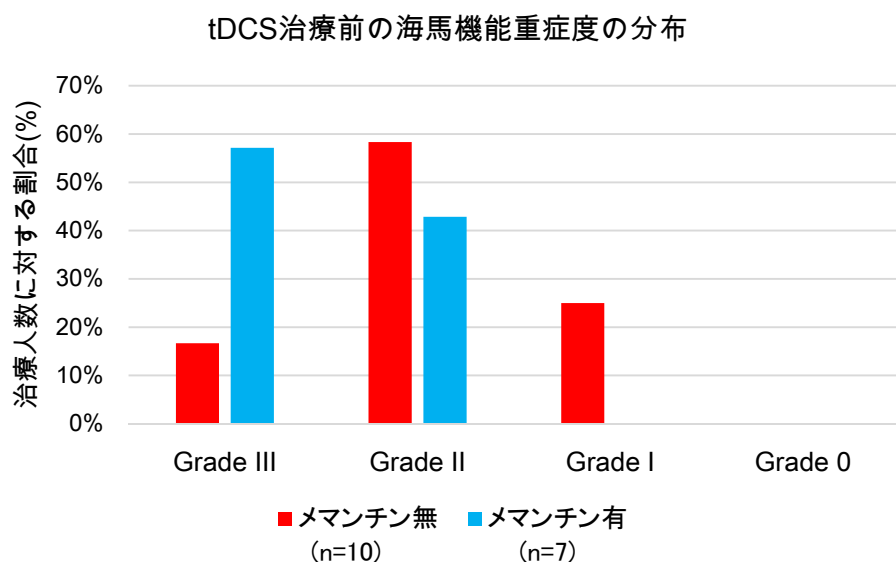


図7 tDCS治療 and/or メマンチン酸塩の海馬機能重症度の変化



II-2. 労災疾病臨床研究事業費補助金 (分担) 研究報告書

革新的高次脳機能障害治療患者脳におけるグラフ理論の応用による
機能的ネットワーク解析に関する研究
研究分担者 西村 正彦、石内 勝吾

研究要旨： 革新的高次脳機能治療法の樹立を目的に経頭蓋直流電流刺激
(transcranial Direct Current Stimulation: 以下 tDCS) にて治療を受け
た 61 名のうち、治療の前後に海馬機能検査にて海馬機能評価を行った高次
脳機能障害患者 6 例と健常者 13 名の安静時脳活動データを用いて、海馬パ
ターン分離能と関連がある小脳 Crus、海馬、中部帯状回を中心にグラフ理
論を応用したネットワーク解析を行った。その結果高次脳機能障害患者にお
いては多種類の皮質間結合が認められていたが、tDCS 治療によりその結合
は離断され、再構成されることにより海馬パターン分離能の改善が認められ
ることが判明した。

A. 研究目的

本研究の目的は労災による 1) 交通事故、
転倒・転落事故等によるびまん性軸索損傷、
2) 過労により発症した心筋梗塞や脳卒中に
よる低酸素脳症 3) 炭塵爆発事故による遷
延化した一酸化中毒を対象に疾患により引
き起こされた高次脳機能障害に対する革新
的な治療法の樹立をめざす。本研究では高
次脳機能障害を小脳と海馬及び帯状回にお
ける神経回路網のネットワーク障害として
捉え、高次脳機能障害に対する治療介入が
海馬機能と機能的ネットワークへ及ぼす影
響について評価した。

B. 研究方法

平成 26 年 9 月 1 日から平成 29 年 3 月 31
日までの期間で tDCS 治療を受けた 61 名の
うち、脳損傷により高次脳機能障害を呈し、
海馬機能検査を実施した 6 症例 (表 1) を
対象に tDCS 治療前後の記憶課題成績の比
較とグラフ理論解析を基にネットワーク解

析を行った。対照として健常者 13 名 (男性
8 名、女性 5 名、 30 ± 16 歳) の安静時脳活
動データからネットワーク解析を行ない、
高次脳機能障害患者群と比較を行なった。

海馬機能検査¹⁾を用い、記憶機能について
評価した。被験者は MRI 装置 (3 テスラ
Discovery750、GE 社) のガントリー内で、
ヘッドコイルの外側に固定されたゴーグル
ディスプレイ (Resonance Technologies 社)
に表示される写真を見て、検査中に初めて
提示された写真 (New) であれば赤ボタン
を、提示された写真が前にも提示された写
真と同じ (Same) ならば青ボタンを、提示
された写真が前に提示された写真と似て非
なる場合 (Lure) は緑ボタンを押すように
指示された。ボタン装置は非磁性体で製作
されたもの (Current Designs 社製) を用
い、刺激の提示は Presentation®

(Neurobehavioral Systems 社) にて画面
上に 2.5 秒間提示され、被験者のボタン反
応は刺激提示コンピューターに記録された。

ネットワーク解析には fMRI にて撮像した安静時全脳 Echo-planar imaging データを用いた。撮像に係る時間は 5 分、axial 42slices, スライス厚は 4mm、マトリクスは 64 x 64、Field of View 192mm x 192mm、繰り返し時間は 2 秒にて、合計 150 の全脳 Echo-planar imaging データを撮像した。

解析には MATLAB 上で動作する SPM12 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London)、conn toolbox²⁾、Brain connectivity toolbox³⁾ を用いた (図 1)。小脳を含む全脳を 116 に区画した脳アトラス (AAL ROI⁴⁾) を用い、脳領域間の機能的な結合について、BOLD 波形の相関分析を行った。116 の脳領域間の相関係数を算出し、さらに Fisher の Z 変換にて Z 値へと標準化し、 $Z > 1.96$ ($p < 0.05$) を有効な結合とした。また、各脳領域間の相関係数から、グラフ理論解析の機能結合変数である Degree, Betweenness centrality, Average path length を算出し、Degree, Betweenness centrality の値の上位 10% の領域と Average path length の値の下位 10% の領域について棒グラフに描画した。海馬パターン分離能の関与が示唆されている小脳 Crus1、海馬及び中部帯状回の機能的ネットワークについて評価した。脳領域がもつネットワーク数の指標 Degree は機能結合の強度を表す。ある関心領域が他の関心領域間の中継地としての指標 (Hub, Betweenness centrality) が高値ほど Hub 機能が高いと考えられている。Average path length は各皮質間の平均経路長であり、値が小さいほど近接する領域との機能結合を持つ³⁾。

C. 研究結果

tDCS 治療前の海馬機能検査の平均正答率 (図 2) は New task $62 \pm 36\%$ 、Lure task $13 \pm 11\%$ 、Same task $64 \pm 35\%$ であったが、tDCS 治療後の平均正答率は New task $83 \pm 20\%$ 、Lure task $52 \pm 7\%$ 、Same task $87 \pm 7\%$ と全ての刺激条件で点数が上昇したが、有意差を認めたのは Lure task 正答率だけであった ($p = 0.002$)。6 例中 5 例の患者の Lure 正答率が正常範囲となった。

健常者 13 名の degree (図 3A) の上位 10%には小脳 Crus1 に近接する両側小脳 6 野が含まれた。Betweenness centrality (図 3B)は右小脳 Crus1 で高値であり、Average path length (図 3C) では両側中部帯状回、右小脳 Crus1 で低値であった。両側の海馬、小脳 Crus1、中部帯状回とネットワークを持つ領域を図 3D に描画した。それぞれ近接する領域とのネットワークを持ち機能的なモジュールを形成していることが分かった。両側海馬は両側扁桃、海馬傍回を連結する Hub として機能している。帯状回のモジュールでは左中部帯状回を中心に前頭葉と両側の前部帯状回とのネットワークを持つ。小脳のモジュールでは、両側小脳 Crus1 は近接する小脳皮質と後頭葉視覚領域との Hub として機能し、ネットワークを形成することが分かった。

Case1 から Case6 までの機能的ネットワーク解析結果を図示する (図 4 : Case1、図 5 : Case2、図 6 : Case3、図 7 : Case4、図 8 : Case5、図 9 : Case6)。

Case 1 は自動車単独の交通事故により瀰漫性軸索損傷を呈し、中等度の海馬機能障害 (Grade III) と四肢、体幹の運動機能

障害を合併した症例である。帯状回ネットワークと海馬ネットワークが低形成であったが、tDCS 治療後、海馬機能は Grade I に改善し、小脳・大脳間ネットワークと帯状回ネットワークが形成された (図 4)。

Case 2 はバイク走行中に転倒し、慢性硬膜下血腫を呈し、中等度の海馬機能障害

(Grade II) をきたした症例である。tDCS 治療後、海馬機能は正常値化し、機能的ネットワークでは anterior middle cingulate gyrus モジュールの顕著な再構成に伴い小脳ネットワークは低形成された (図 5)。

Case3 は自宅での転落事故により脳挫傷を呈し、重度の海馬機能障害 (Grade III) をきたした症例である。tDCS 治療後に海馬機能は重度障害 grade III から正常域に回復し、anterior middle cingulate gyrus モジュール、海馬小脳モジュールのネットワーク形成が再構成された (図 6)。Case4 は階段からの転落事故により外傷性くも膜下出血を呈し、海馬機能が中等度障害 (Grade II) された症例。tDCS 治療後に海馬機能は正常値化 (Grade 0) した。機能的ネットワークは治療前の上前頭回、偏桃体の hub 値の高値は治療後に減弱し、tDCS 治療後は帯状回モジュールの形成と海馬・小脳ネットワーク形成が再構成された (図 7)。

Case5 は DAI, shearing injury による遷延性意識障害から回復後に当院に紹介された。tDCS 治療後、海馬機能は中等度障害

(Grade II) から正常域 (Grade 0) に改善し、大学へ復学できた。治療後、左海馬と小脳モジュールを中心としたネットワーク機能の回復が認められた (図 8)。Case6 は通勤中バイク運転中に交通事故に遭い、顔面骨骨折を受傷した症例である。FLAIR,

diffusion, T2, T1 画像にて頭蓋内に病巣が見出せなかったが、重度の海馬機能障害 (Grade III) を来していた。tDCS 刺激とメマンチン酸塩 5mg 内服にて海馬機能は正常値化 (Grade 0) した。機能的ネットワークでは上前頭回、島回モジュールが治療後に減弱し、帯状回、海馬、小脳ネットワーク形成が再構成された。

機能的ネットワーク解析の結果から、健常者群の Degree では上位 10% に海馬、小脳 Crus1、中部帯状回が入っていないが、治療前の Degree では Case4,5,6 の海馬、小脳 Crus1、中部帯状回はいずれかの領域が上位 10% に位置していた。また、Case 2 以外では上位 10% 以上の領域に小脳皮質と後頭皮質が入っており、治療後の Degree は case2,6 を除く症例には小脳皮質と後頭皮質領域が上位 10% に入っている。Case2,6 以外の症例の治療後の New task と Same task の成績は正常範囲外であった。後頭皮質領域の結合強度とパターン補完機能は逆相関していた。健常者の Degree の最高値は右小脳 6 野で 12 ± 4 であったが、症例の中には degree が 20 を超える者もあり、高い値を示した。脳損傷症例は健常者に比べ、脳領域間の結合強度が高くなる傾向にあると思われる。Betweenness centrality では上位 10% に入る領域に 6 症例に共通したものはないが、患者の Betweenness centrality の値 0.05~0.15 は健常者群の 0.03~0.04 に比べ、高い値となっており、高次脳機能障害を呈する脳損傷患者の脳領域は Hub 機能が健常者に比べ高い傾向にある。健常者の Average path length は下位 10% に右小脳 Crus1、両側中部帯状回が入るが、高次脳機能障害患者でこの 3 領域

全てが下位 10%に位置する症例は治療前、治療後にもなかった。**Average path length** は近接する領域との結合を示す指標であるが、治療前と治療後の機能ネットワーク(図 4D~図 9D)において、海馬、小脳 CrusI、中部帯状回のネットワーク網は前頭葉から後頭葉または小脳までの遠隔領域とのネットワークを形成していた。tDCS 治療によって、**Lure task** 正答率は正常範囲内にまで改善した症例は、健常者では海馬、小脳 CrusI、中部帯状回それぞれの機能単位でのネットワークを形成するのに対して、小脳と前頭葉、帯状回と側頭葉、小脳と頭頂葉など、遠隔領域と直接的なネットワークを形成していた。**Lure task** 以外の記憶課題との関連では、治療後 **new** の正答率が低い **case1,4,6** は小脳内モジュールのネットワークが密であるが、**new** の正答率が 90%を超える **case 2, 3** の小脳内ネットワークは小さくなっている。健常者群の小脳内ネットワークと比較してネットワーク数が多い。

D. 考察

tDCS 治療により、海馬パターン分離能が改善した高次脳機能障害患者 6 名の機能的ネットワークはパターン分離能が正常範囲に改善しても健常者とは異なるネットワーク構造を呈した。

健常者の機能ネットワークは海馬、帯状回、小脳 Crus1 はそれぞれが近接する脳領域とのネットワーク網を持ち、機能モジュールを形成している。安静時における海馬、帯状回、小脳 Crus1 の機能モジュールは互いに干渉せずに機能している状態を保っている。高次脳機能障害患者は、疾病や外傷により損傷された機能モジュールを代償す

るためか海馬、帯状回、小脳 Crus1 が遠隔領域とのネットワークが形成され、また、小脳と後頭皮質との連結は小脳が視覚情報の入力に関与し、海馬パターン分離能に関係すると推察される。**New task** の正答率が芳しくない症例では、健常者や **New task** 正答率の高値の症例と比べても小脳内のネットワークが強固であった。一方で感覚入力連合野である頭頂後頭皮質とのネットワークは持たなかった。小脳内のネットワーク数の増加と小脳後頭皮質間のネットワークの減少は視覚情報の処理に良くない影響として働く可能性が考えられた。

グラフ理論を基にした高次脳機能障害患者の機能的ネットワーク解析は、高次脳機能障害の回復、障害を判定するための評価の一つとして有用である。

E. 結論

高次脳機能障害は脳機能ネットワークの障害であることが今回の解析において示された。

疾病や外傷により障害された脳機能ネットワークを修復する治療法の確立は高次脳機能患者の社会復帰を援助する上で重要な課題である。tDCS 治療は障害された脳機能ネットワークを改変させ、高次脳機能を改善する治療法の一つとして有効な手段であり、その機能的ネットワークに対する役割は過剰に連結した皮質結合間の離断にあり、その後の機能的脳ネットワークの再構成が形成されることが今回の研究で示唆された。

文献

- 1) Shiroma A., et al., Cerebellum 2016;
15: 645-662
- 2) Whitfield-Gabrieli S., et al., Brain
Connect 2012; 2: 125-141
- 3) Rubinov, M., et al., Neuroimage 2010;
52: 1059-1069
- 4) Tzourio-Mazoyer N., et al.,
Neuroimage 2002; 15: 273-289

図1 グラフ理論解析の流れ

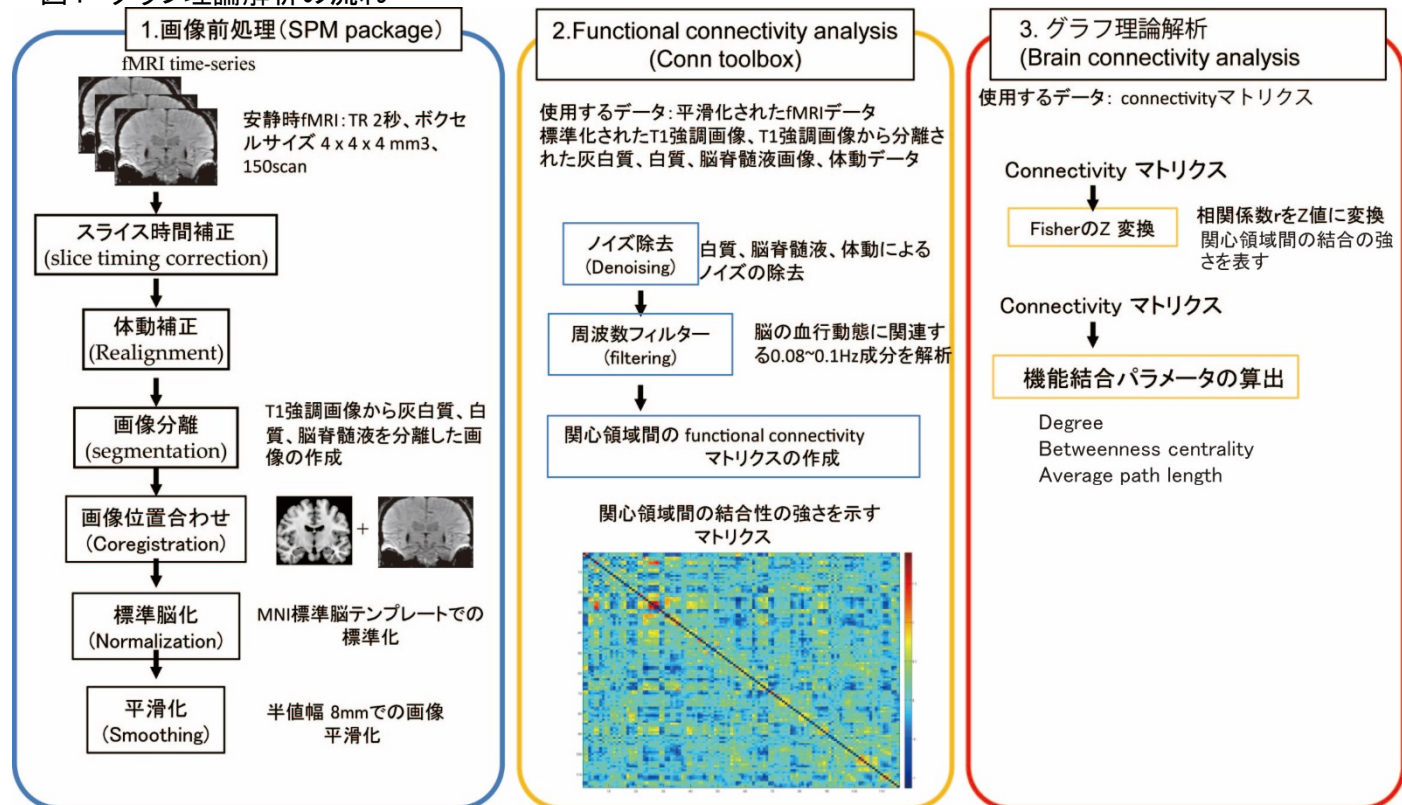
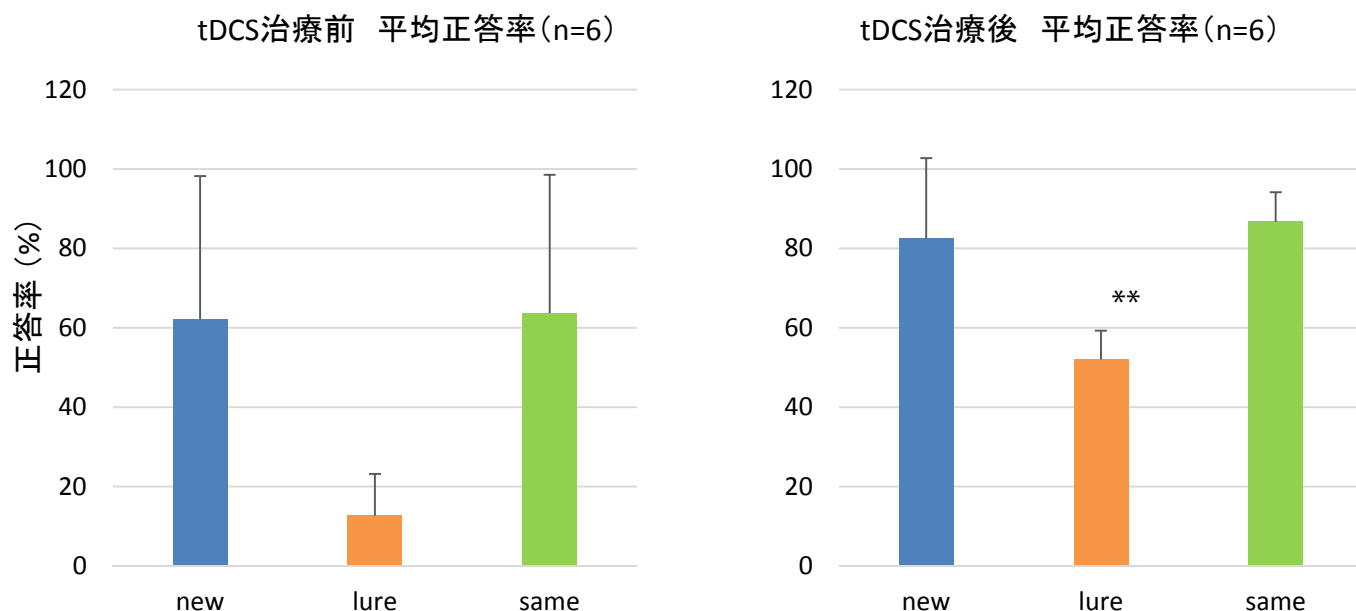


表1 症例一覧

	年齢	性別	診断名	tDCS治療前			tDCS治療後			重症度	
				new	lure	same	new	lure	same	治療前	治療後
case1	19	M	び慢性軸索損傷	42	25	75	43	38	88	II	I
case2	43	M	慢性硬膜下血腫	99	19	56	99	56	88	II	0
case3	67	F	鞍上部髄膜腫、脳挫傷	0	0	0	96	56	75	III	0
case4	32	M	外傷性くも膜下出血	79	19	94	86	56	94	II	0
case5	21	M	び慢性軸索損傷	67	13	94	87	56	81	II	0
case6	42	M	交通外傷	86	0	63	84	50	94	III	0

図2 海馬機能検査の結果



** : $p < 0.01$

図 3 健常者ネットワークデータ

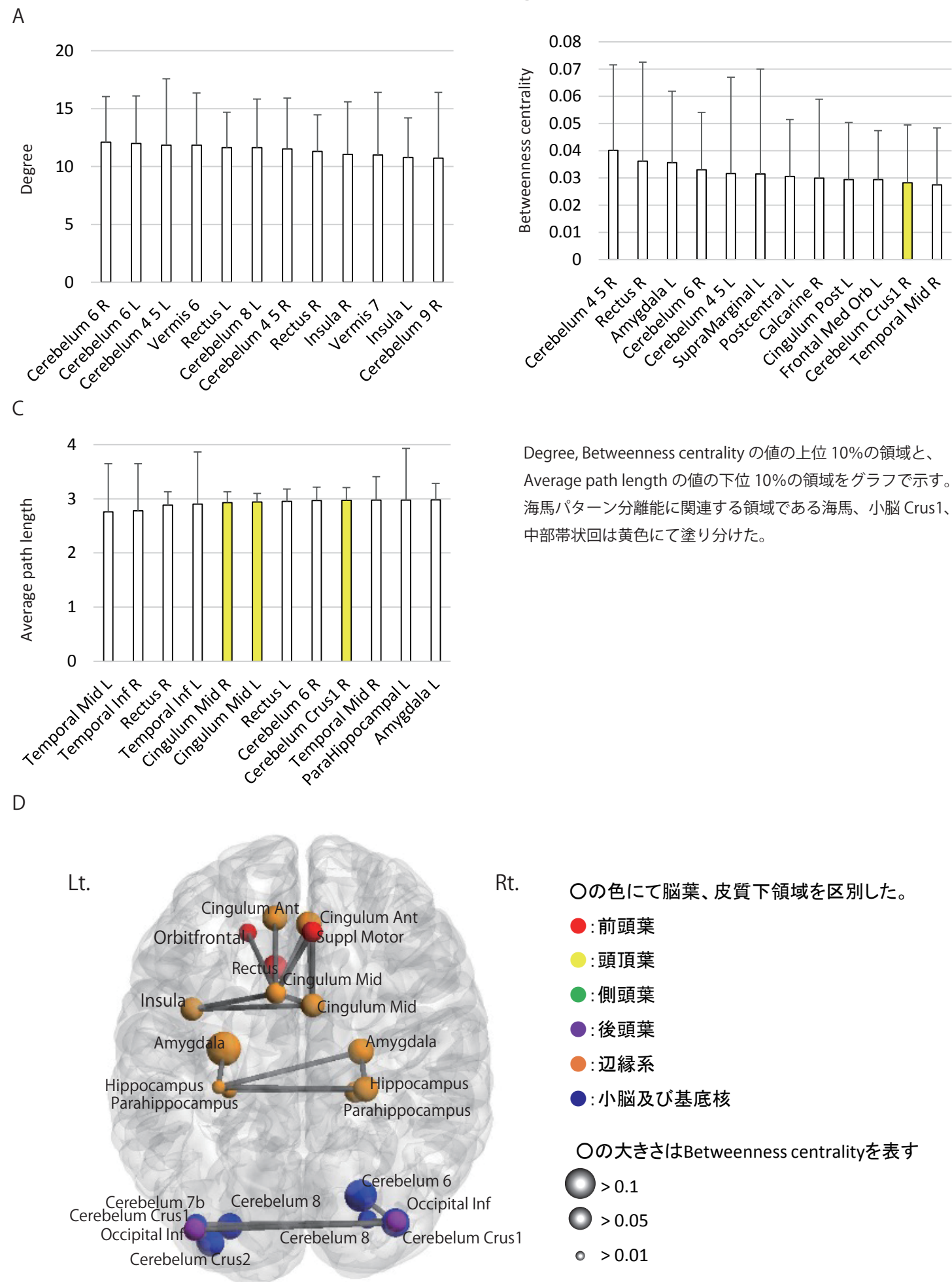


図 4 case1 機能的ネットワークデータ tDCS 治療後、小脳・大脳間ネットワークと帯状回ネットワークが形成された

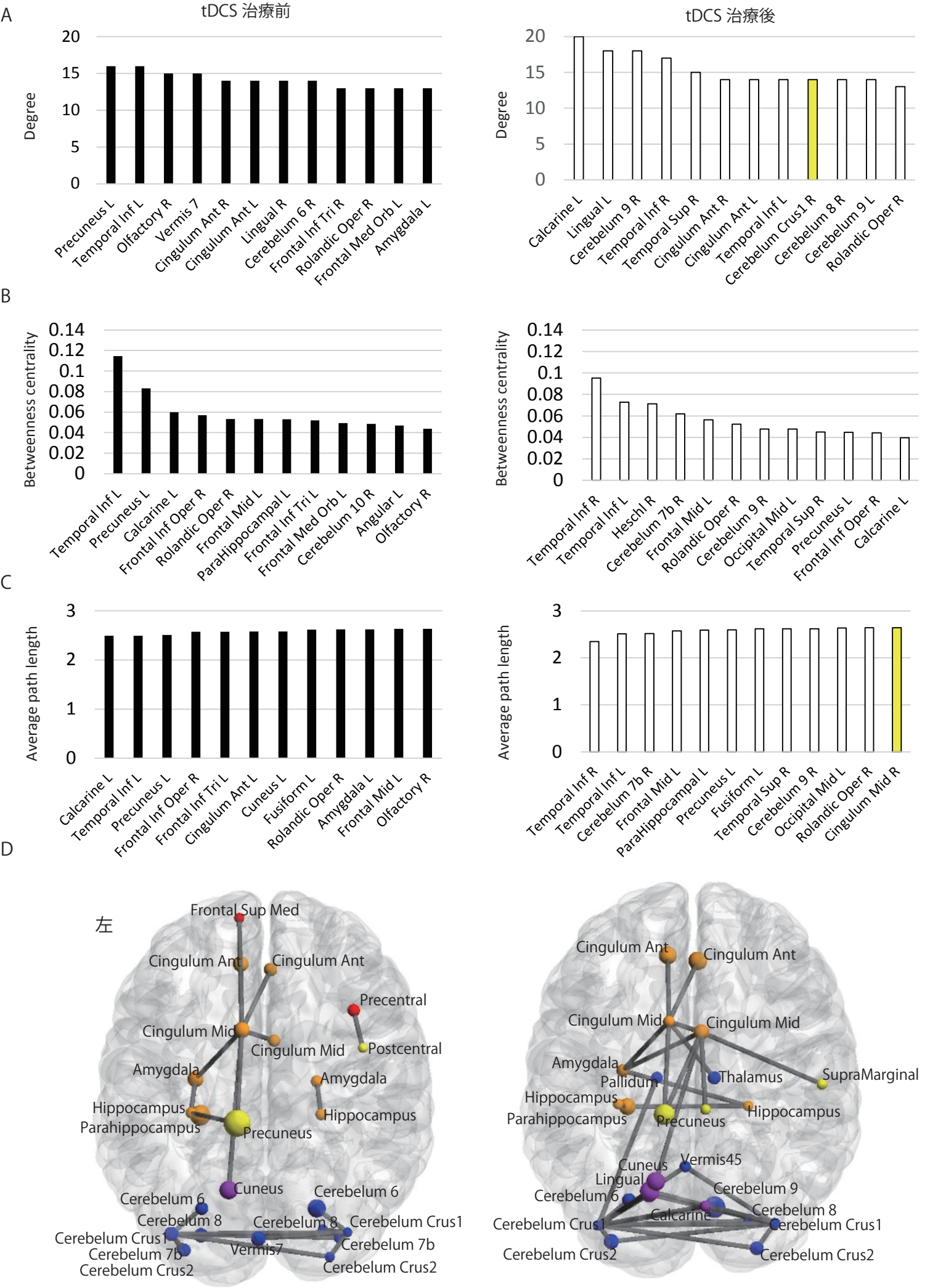


図 5 case2 機能的ネットワークデータ anterior middle cingulate gyrus モジュールの顕著な再構成に伴い小脳ネットワークは低形成されている。

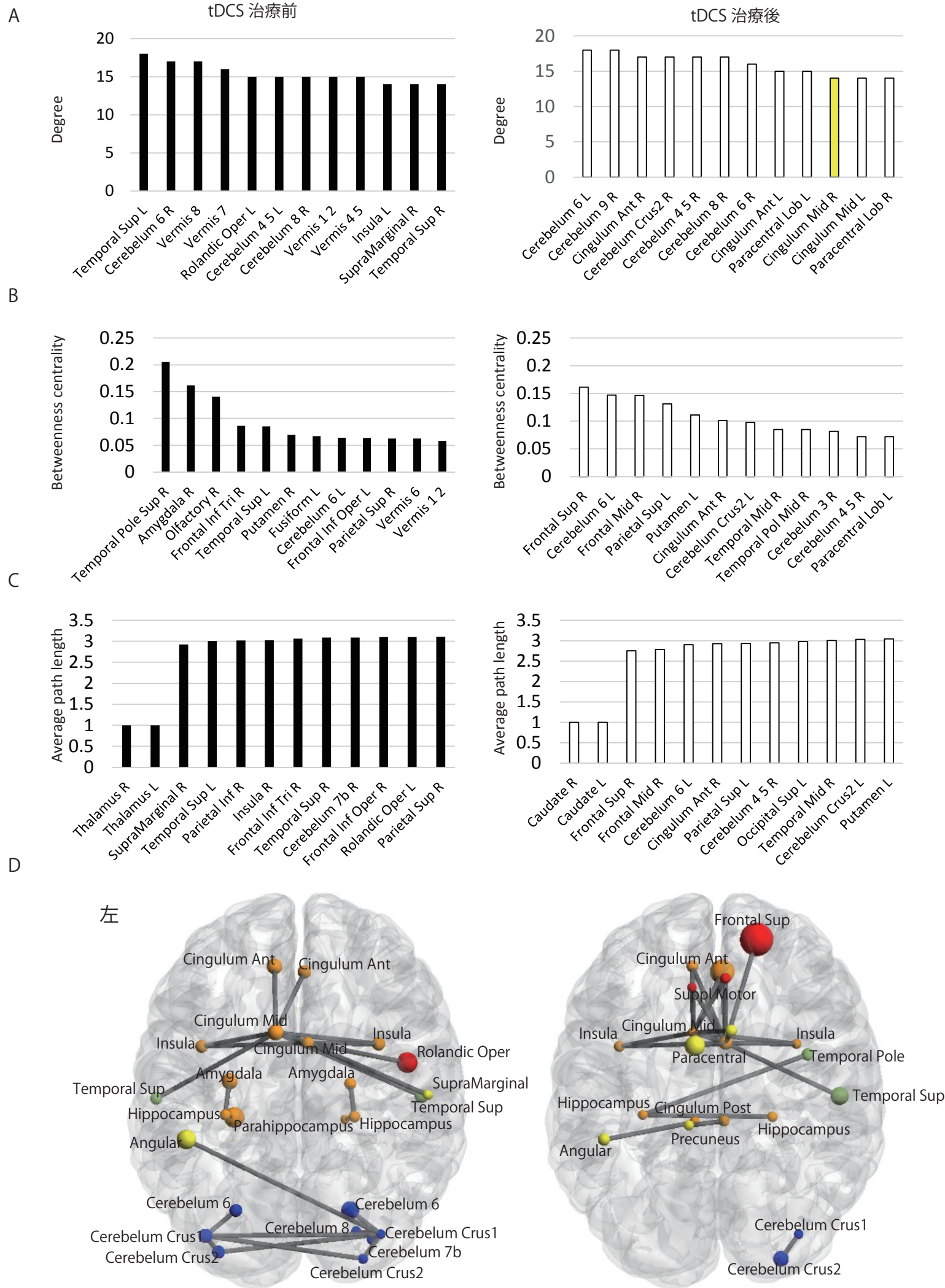


図 6 case3 機能的ネットワークデータ 海馬機能は重度障害 grade III から正常域に回復した症例で anterior middle cingulate gyrus モジュール、海馬小脳モジュールのネットワーク形成が再構成されている。

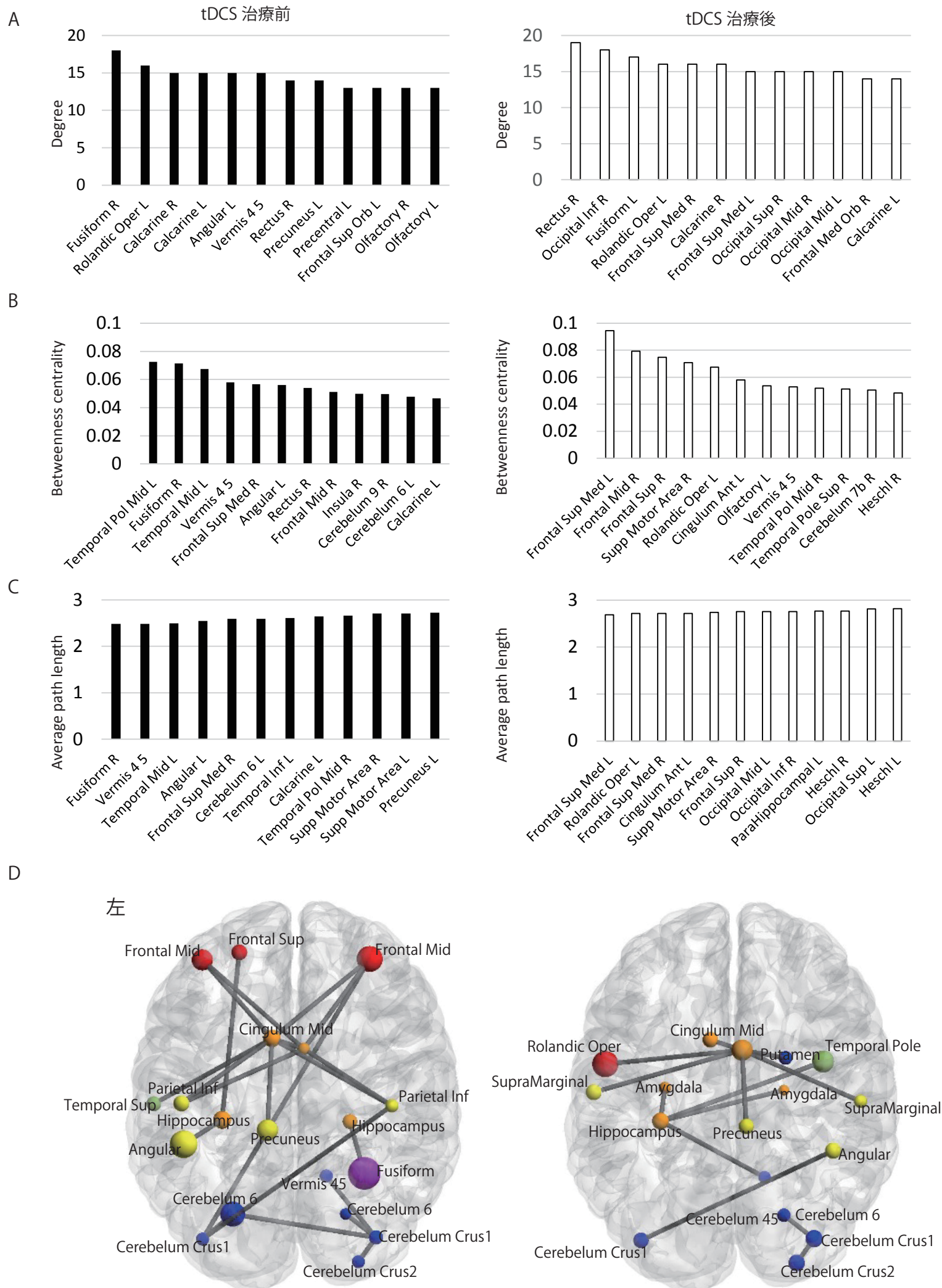


図 7 case4 機能的ネットワークデータ 外傷性くも膜下出血の症例、tDCS 治療前は上前頭回、扁桃体の hub 値は高値を示していたが、治療後には減弱し、小脳ネットワーク形成が再構成されている。

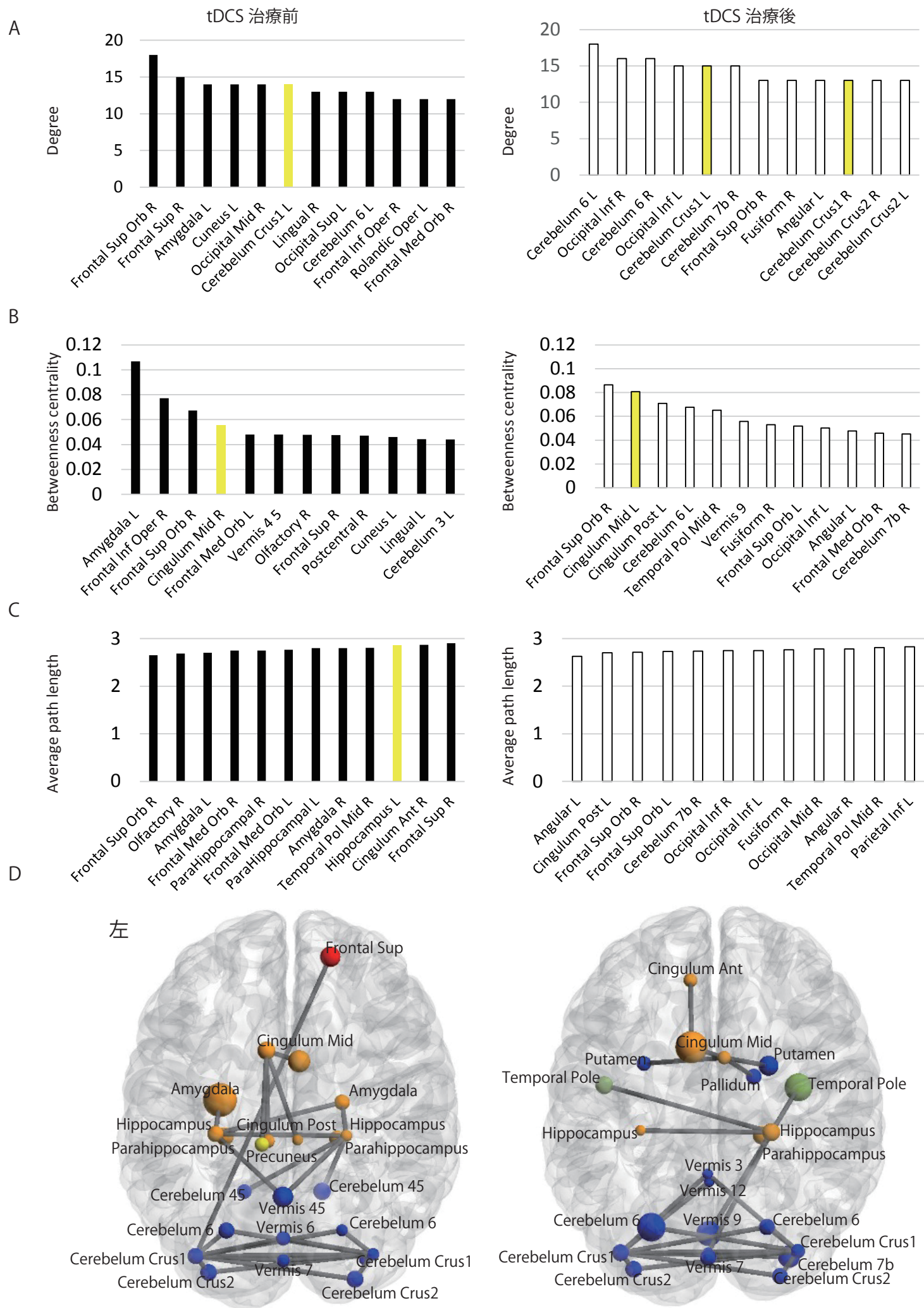


図 8 case5 機能的ネットワークデータ DAI, shearing injury による遷延性意識障害から回復後に当院に紹介された患者。tDCS 治療後、海馬機能は中等度障害から正常域に改善し、大学へ復学できた。治療後、左海馬と小脳モジュールを中心としたネットワーク機能の回復が認められる。

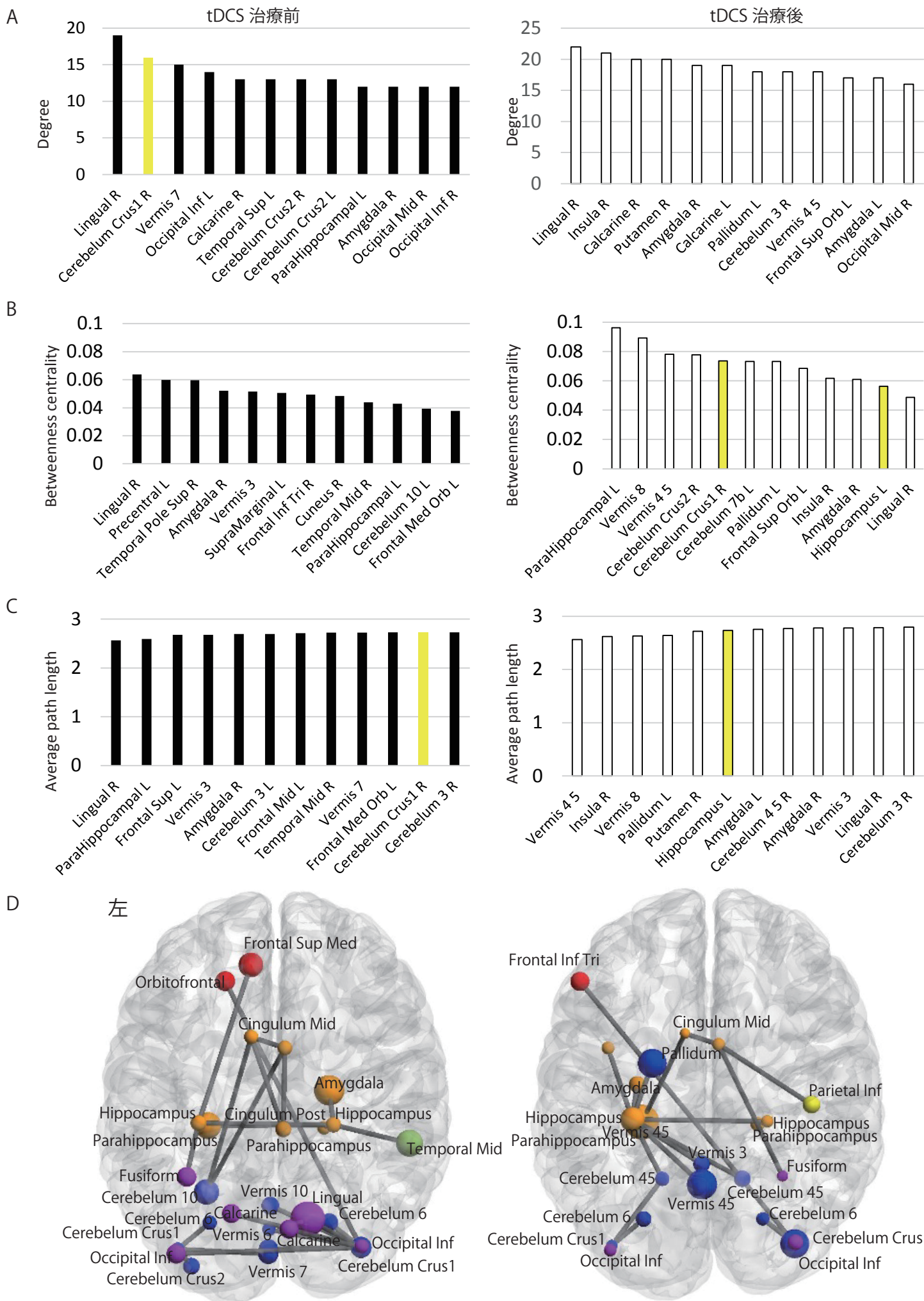
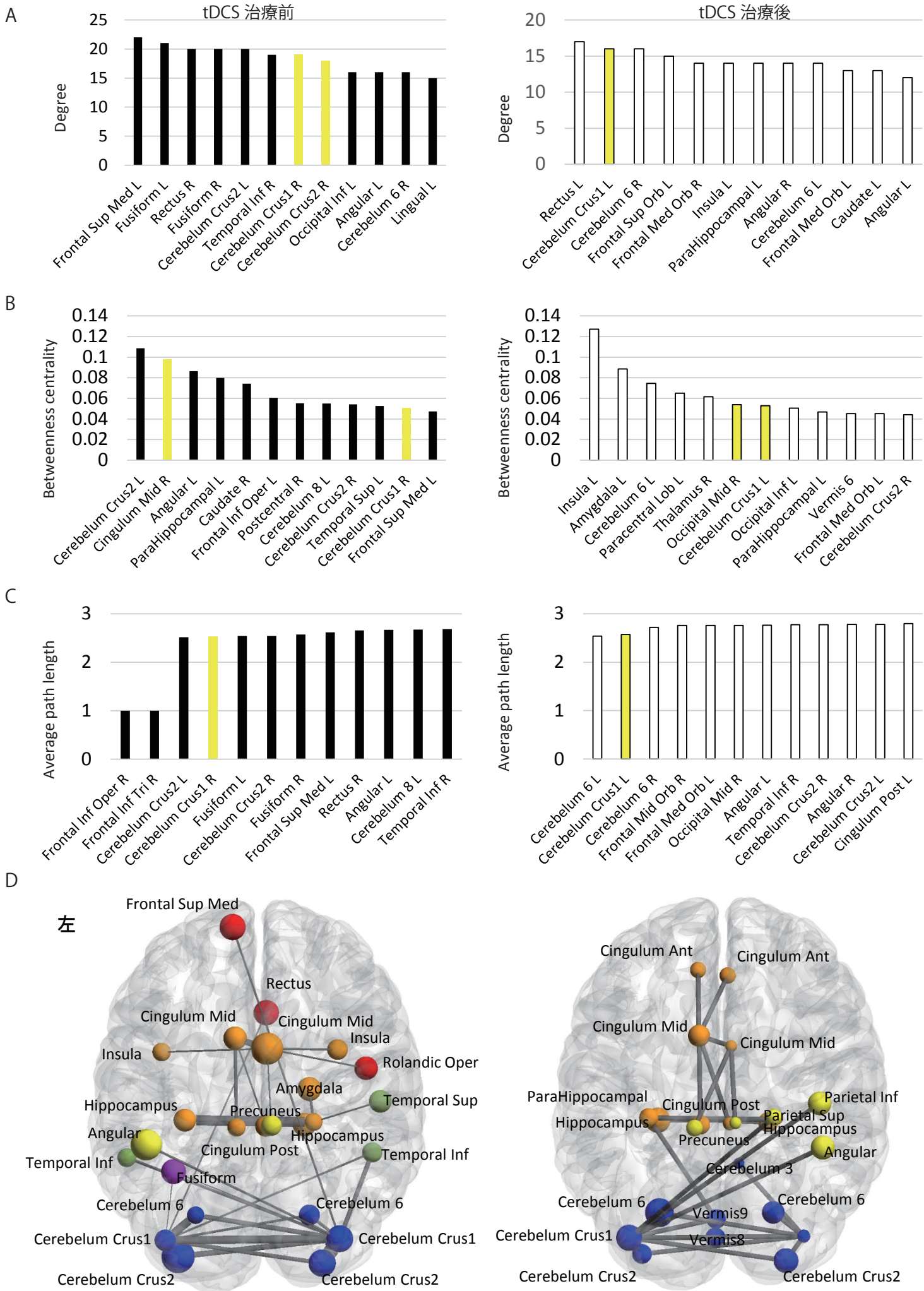


図9 case6 機能的ネットワークデータ 通勤中バイク運転中に交通事故に遭い、顔面骨骨折を受傷。頭蓋内にFLAIR, diffusion, T2, T1 画像にて病巣が見出せなかった症例。重度の海馬機能障害 (grade III) であったが、tDCS とメマンチン酸塩 5mg 内服にて海馬機能は正常値化した。上前頭回、島回モジュールは治療後に減弱し、帯状回、海馬、小脳ネットワーク形成が再構成された。



II-3. 労災疾病臨床研究事業費補助金 (分担) 研究報告書

革新的高次脳機能治療法の樹立に関する研究
—高密度 (256ch) 脳波計を用いた解析—
研究分担者 土田 幸男、西村 正彦

研究要旨： 革新的高次脳機能治療法の樹立を目的に、高次脳機能障害の治療的有効性を評価するための指標として高密度脳波計を用いて海馬機能を反映するパターン分離遂行中の脳活動を解析した。健常成人 15 名、患者群 33 名から海馬パターン分離機能を反映する事象関連電位が得られた。また、時間周波数解析も併せて実施することにより、適切な海馬機能評価が可能となった。この知見を踏まえ、高次脳機能障害患者 4 例における海馬機能について検討した。これにより、精度の高い高次脳機能障害の治療有効性評価の確立ができるものと思われる。

A. 研究目的

本研究の目的は労災による1)交通事故, 転倒・転落事故等によるびまん性軸索損傷, 2)過労により発症した心筋梗塞や脳卒中による低酸素脳症, 3)炭塵爆発事故による遷延化した一酸化中毒を対象に疾患により引き起こされた高次脳機能障害について、高密度 (256ch) 脳波計およびfMRIを用いた高次脳機能障害の治療的有効性を評価する脳活動の特定を目的とする。

高次脳機能障害治療へのアプローチとして、海馬の新生細胞が注目されている。海馬の新生細胞に関与する機能としてパターン分離が提唱されている。これは記憶における似ているが細かい部分が異なる対象物の識別を行う能力である。パターン分離が要求される Lure task (資料 1) 遂行中、海馬の歯状回 (DG), CA3 が賦活することが fMRI 研究で報告されている。fMRI による BOLD 効果を用いた検討は空間分解能に優れ、脳の活動部位を特定できる。一方、時間分解能は劣るため、活動の時系列的な分

析は困難である。また、BOLD 効果は一時的な神経活動を間接的に捉えているに過ぎないという側面も持っている。こうした点を解決する方法の 1 つとして、脳波を用いた同時計測がある。脳波は神経細胞の興奮性シナプス高電位を反映し、時間分解能に優れているという特徴を持っている。本研究は fMRI と高密度脳波計の同時計測を行い、海馬機能の活動を検討することで高次脳機能障害の治療的有効性を評価する脳活動を検討する。

B. 研究方法

2015 年から 2016 年度に高密度脳波計を用いて計測した患者は 110 例、健常成人は 19 例、合計 129 例であった。患者 110 例のうち、再検査を除いた検査実数は 72 人であった。そのうち事象関連電位 (Event related potential: ERP) を測定した 18～59 歳の脳腫瘍、脳血管障害、そして頭部外傷による高次脳機能障害患者は 38 人であ

った。この中から、教示の理解が困難であった者、lureの正答率が0%であった者、記録の問題により分析ができなかった者を除いた33人(40±10歳、女性20名)を対象に検討を行った(資料2)。健常成人19例のうち、機械的問題による計測の問題を認めた例、これまでの健常成人データ平均の正答率と比べて-2SDを超えた例を除いた15名(女性9名、男性6名、平均年齢28±12歳)を健常者群とした。両群で海馬機能の違いについて検討を行った。

高密度センサー脳波計測は、EGI HydroCel Geodesic Sensor Net 256-cannelを用いた。fMRIは、GE 3T Discoveryを用いた。脳波計測のサンプリング周波数は1000 Hz、Referenceは全電極平均とした。電極インピーダンスはシステム推奨の50 kΩ以下とした。計測後、EGI Net Station Toolsを用い、0.10HzのHighpassフィルタを適用、そしてMRI計測に伴うグラディエントノイズと心拍動のノイズを除去した。分析時はSSI EMSEを用いて、0.5-40 HzのBandpass、ICAによる眼球運動ノイズ除去を適用した。正答試行のみを分析の対象とした。刺激呈示前100 msから刺激呈示後2000 msの区間を分析区間とし、刺激ごとに加算平均を行いERPを算出した。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対しては検査時間の短縮に努め又随時不安の軽減目的に声かけをしている。高密度脳波型電極の取り付けは、従来のペースト法ではなく最新型アレーを用いており軽く水にぬらすのみで装着可能で所要時間の大幅な短縮が得られ可能で入室から30分弱で

完了する。またMRI撮像に関しては検査時間の短縮に努めると同時に同時にマイクロホンによる検査施行中の意思疎通に努めている。撮像時間はLure taskが7分、その後安静時脳活動検査を行う事で5分間の休憩ができる。安静時脳活動はこの休憩時に撮像している。この間、緊急時のブザーを用意して常に緊急コールが出来る状態で検査を進めている。予め承諾を得た上でのテレビカメラによるモニターを行い患者が安全に検査を受けられる環境の形成に努める配慮を行っている。現在までのところ有害事象の発生はない。

C. 研究結果

Lure task(似ているが細かい部分が異なる対象物の識別能力検査)にて、海馬のパターン分離機能を検討した。資料3に健常群データの平均を、資料4に患者群データの平均を示す。正答率に対し刺激と群の2要因分散分析を実施したところ、交互作用の傾向が見られた($F(2, 92) = 3.36, p = .052$)。下位検定の結果、Lure ($F(1, 46) = 4.87, p = .032$)とSame ($F(1, 46) = 4.27, p = .045$)において健常群の方が患者群よりも成績が良かった。同様に反応時間に対し2要因分散分析を実施したところ、刺激の主効果が見られ、Newの反応時間が最も短く、続いてSame、そしてLureに対する反応時間は最も延長していた($F(2, 92) = 61.51, p = .001$)。群の主効果および交互作用は統計的に有意ではなかった。

続いて健常群のパターン分離のERP(資料3)を解析した。Lureに対し、前頭部電極のERPは刺激呈示後約1000 msと1400 ms付近に陰性成分を惹起した。これは再認識記憶研究で報告されている曖昧な記憶痕跡

を評価する過程と類似している¹⁾。海馬体の電気活動を取得できると報告されている右・左顔面部位電極のERPにおいて、Lureは前頭より速い800 ms付近の時間帯で陰性成分を惹起した。時間周波数分析では、記憶活動に関連する θ 帯域(4~8 Hz)の活動が前頭部では $0.02 \mu V^2$ と弱く、右顔面部位では $0.2 \mu V^2$ と強く見られた。一方、左顔面部位では θ 帯域のパワーは弱かった。顔面部位電極の脳活動は左よりも右において、Lureに対する特異的な反応を示す可能性を示唆している。

次に患者群のパターン分離のERP(資料4)を解析した。Lureに対し、前頭部電極で約1000 ms付近と1400 ms付近に陰性成分が惹起しているが、健常成人群より振幅が小さい。右・左顔面部位電極では明瞭なピークを認めず、時間周波数分析の θ 帯域(4~8 Hz)の活動は最大でも $0.04 \mu V$ と極めて弱かった。

パターン分離のERPが健常群と患者群でどのような違いがあるのか検討した。我々の報告²⁾では、パターン分離中の脳活動として右海馬と前部帯状回の活動が示された。このため、前頭部(前部帯状回付近)と右顔面部位電極(海馬機能を反映)における陰性成分について、部位と群を要因とした2要因分散分析を行った。ERP陰性成分の振幅では、統計的に有意な効果は見られなかった。患者群の方が健常群よりもLure正答率が低いにも関わらず効果が出なかったことは、分析において正答した試行のみを対象としていることに起因していると考えられる。一方、ERP陰性成分の頂点潜時においては群と部位の交互作用傾向が見られた($F(1, 46) = 2.96, p = .092$)。患者群に比

べ健常群は、右前顔部におけるERP陰性成分の頂点潜時が前頭部の陰性成分頂点よりも早かった(資料2下段)。このことは、健常群では前頭部より先に海馬が活動しているのに対し、患者群ではそうになっていない可能性を示唆している。

より詳細な分析を行うため、fMRIデータを含めた個別データの検討を行った。健常者1と2は正常範囲のLure正答率を示した(資料5一段目)。顔面部位電極でのERPにおいて、Lureは刺激呈示後約1000 msに大きな陰性成分を惹起した(資料5二段目)。時間周波数分析では、同時時間帯で θ 帯域の活動が見られた(資料5三段目)。ERP後の時間帯の分析となるfMRIでは、右海馬の賦活を認め、initial dipが存在する正常なBOLD活動が示された。

症例1(術前)は両側前頭葉の神経膠腫患者である。低いLure正答率を示し、ERPの陰性成分は惹起したものの活動が遅いことを示した。時間周波数分析では、顕著な θ 帯域活動を認めなかった。fMRIでは、右海馬の低活動を認め、initial dipが存在しない異常なBOLD活動が示された。症例1(術後)では、正常範囲のLure成績を示し、ERPにおいても、1000 msに大きな陰性成分を惹起した。時間周波数分析では θ 帯域活動を認めた。fMRIのデータも術前より健常者に近いデータとなっている。

症例2(tDCS治療前正答時)はうつ病による認知機能低下を主訴としてtDCS治療を行った患者である(資料6)。極めて低いLure正答率であった。正答時のERP陰性成分は惹起し、 θ 帯域の活動も見られている。一方、大多数を占める誤答時は、 θ 帯域の活動は見られるものの、ERPは全般的に陽

性の極性を示した。症例2 (tDCS治療後) では, Lure正答率が上昇し, ERPは顕著なピークを認めないものの, 全般的に陰性の極性を示した。 θ 帯域の活動も認められた。これらの所見は, tDCS治療の効果を反映している可能性を示唆している。

症例3 (治療前) は交通外傷後の患者である (資料7)。事故直後に脳画像上の異常所見は認められなかったが, 職場復帰後に認知機能の低下を自覚している。Lureに対する正答率は0であった。誤答に対するERPを分析したところ, 約1600 msに陰性成分を認め, θ 帯域を含めた幅広い帯域の強い活動を認める。脳の機能不全による過活動的な状態が示唆される。症例3 (memantine + tDCS治療直後) では, Lure成績は劇的に改善しており, 1000 msに大きな陰性成分が惹起, θ 帯域活動を認めている。症例3 (tDCS治療3ヶ月経過) では, 2回目と比べパワーは低いものの1000 ms以降に θ 帯域の活動を認める。過活動が収束し, 適切な脳活動になってきていることが示唆される。症例4 (術前) は, 左前頭葉退形成性上衣腫の患者である (資料8)。Lure正答率は25%とやや低い。ERPは脳全体で非常に高振幅となっていて, 乱れた様相となっている。時間周波数解析ではLureに対し, 前顔部電極の400 ms付近や1500 ms以降に強いパワーを認めるが, 主に3 Hzまでの帯域となっていて, θ 帯域の活動は弱い。症例2 (術後) は, Lure正答率は大幅に改善し (56%), ERPは正答時は700, 1200, そして1800 ms付近に大きな陰性成分を認めている。 θ 帯域の活動も相対的に強くなっている。術前と比べパワーは低いものの,

過活動が収束し, 安定した脳活動を示していると考えられる。

D. 考察

15名の健常成人および33名の患者を対象にLure task遂行中の脳波を検討した。先行研究に類似した, 前頭部の記憶に関連した脳活動が見られるとともに, それに先行する形で海馬体の活動が生じている可能性が示唆された。時間周波数解析では, 記憶の活動と密接な関係がある θ 帯域と海馬機能の関連を検討し, 左よりも右部位で関連が強いことが示唆された。前顔部電極を用いた脳波計測は海馬機能評価に有効であると考えられる。

また, 高次脳機能障害を持つ患者4名を対象に, 治療前後の脳波を検討した。ERPに加え, 時間周波数解析を用いて検討することで海馬機能の精度の高い評価が可能となった。

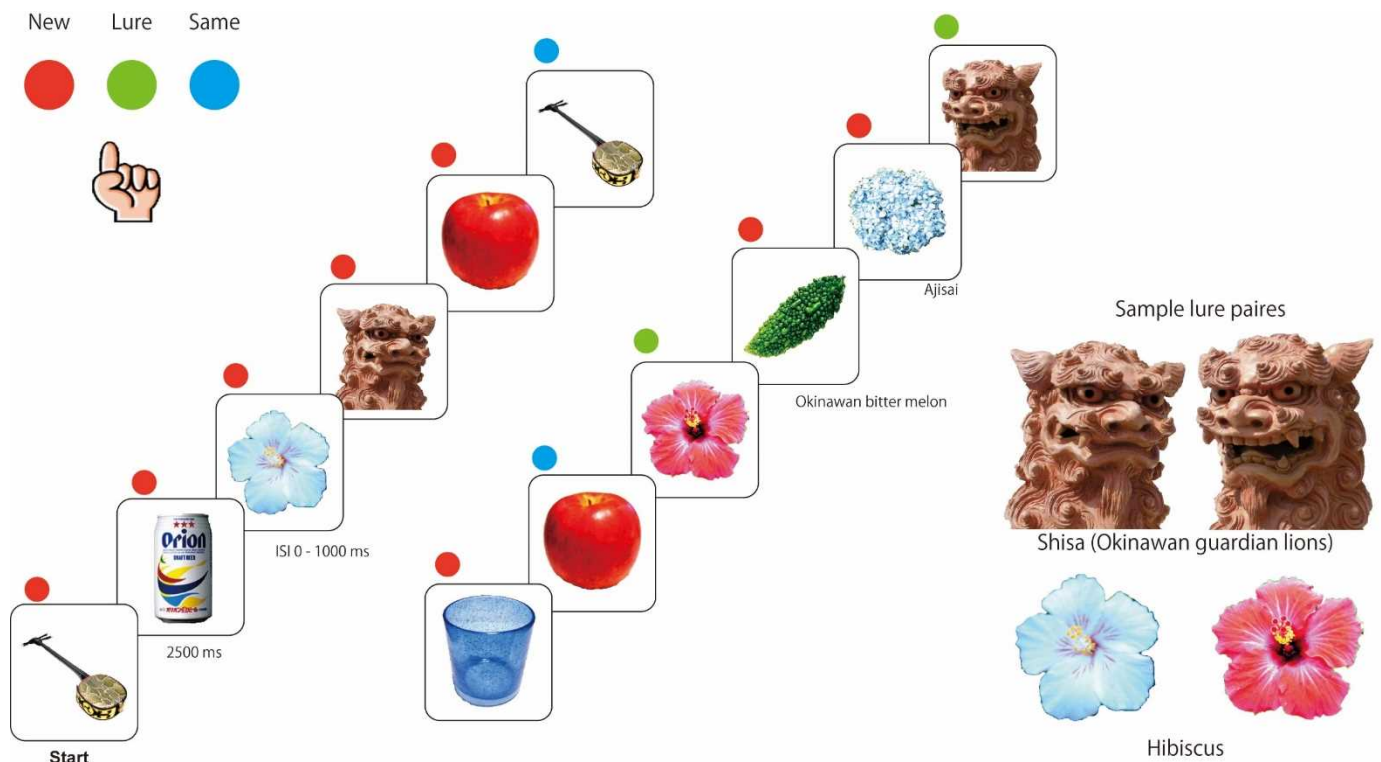
E. 結論

健常成人15名, 患者33名, そして4症例を対象としたERPおよび時間周波数解析し, 前顔部電極の陰性電位が海馬機能の評価に有用である可能性が示唆された。これにより, 高次脳機能障害の治療有効性評価の確立ができるものと思われる。

1) Rugg M.D. & Curran T., Trends Cogn Sci. 2007;11:251-257.

2) Shiroma A. et al., Cerebellum. 2016;15:645-662.

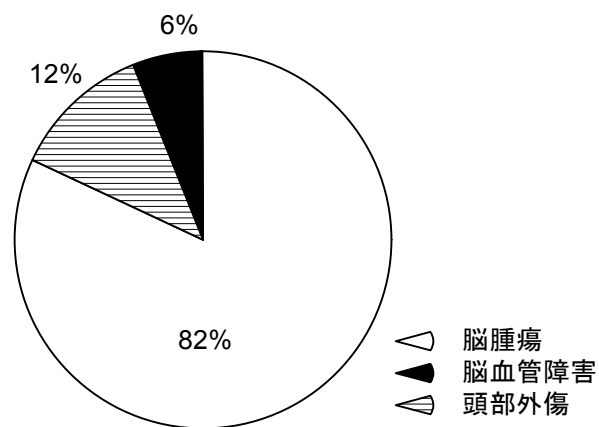
資料 1 Lure Task—Cerebellum 2015 より引用—



画面に写真を 1 枚ずつ呈示し，その写真についてボタンを押しを求めた。

ボタンは 3 つあり，初めて見る写真（New），前に見た写真と同じもの（Same），前に見た写真と似ているが異なる写真（Lure）を判断し，異なる指でボタン押しを行うように教示した。刺激の呈示時間は 2500 ms，刺激間間隔は 0～1000 ms とした。刺激の呈示順序は疑似ランダムとし，New 刺激は 76 個，Same 刺激は 16 個，そして Lure 刺激は 16 個で構成した。

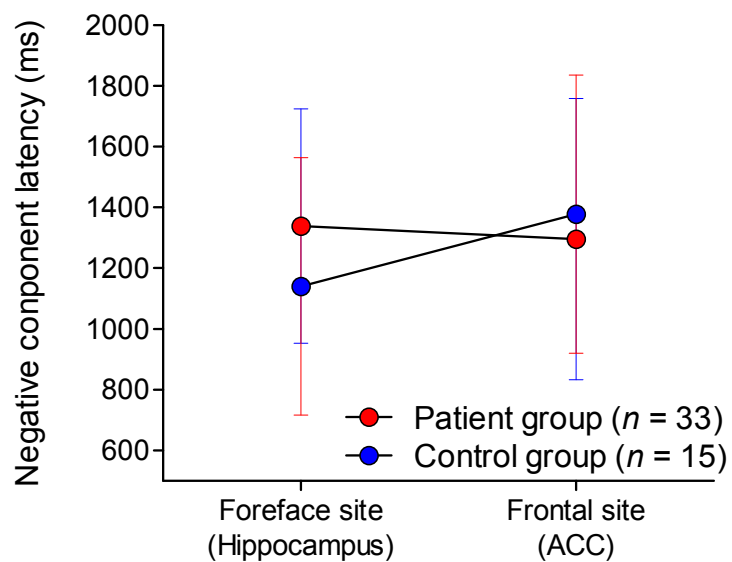
資料 2 患者群の詳細データ



高次脳機能障害患者 33 名の内訳

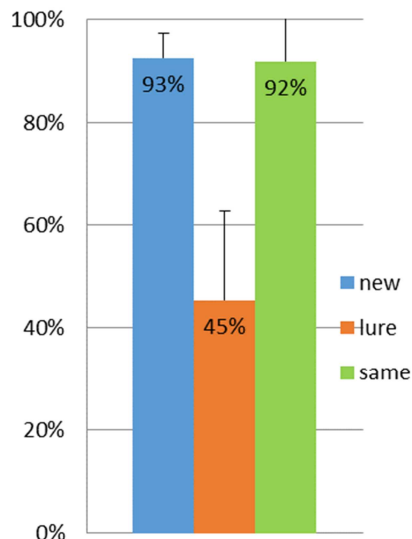
Demographic data

	Gender		Age	
	Female	Male	<i>M</i>	<i>SD</i>
Control group	9	6	27.6	(12.2)
Patient group	20	13	40.1	(10.5)

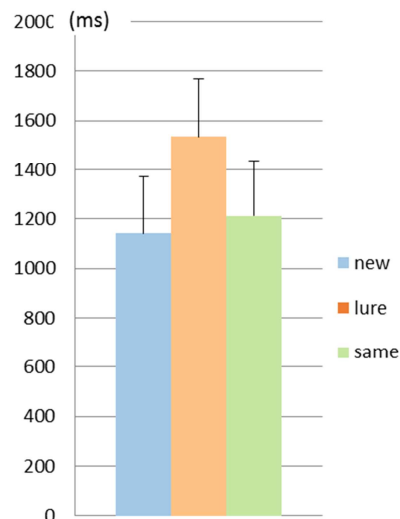


患者群 (n = 33) と健常群 (n = 15) における前顔部位と前頭部位での
ERP 陰性成分の頂点潜時

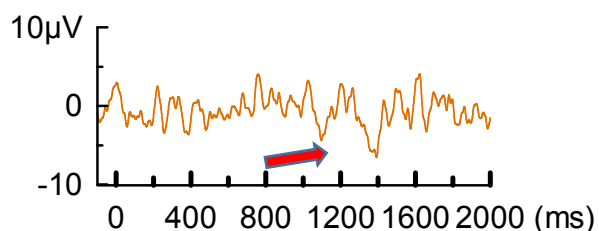
資料 3 健康成人 15 名の平均



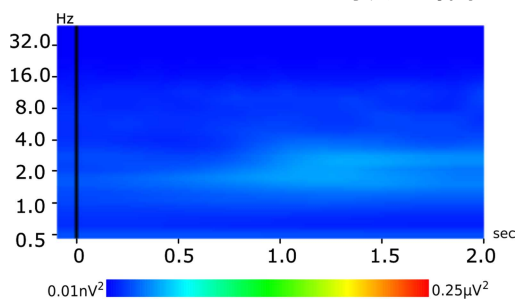
Lure task 平均正答率



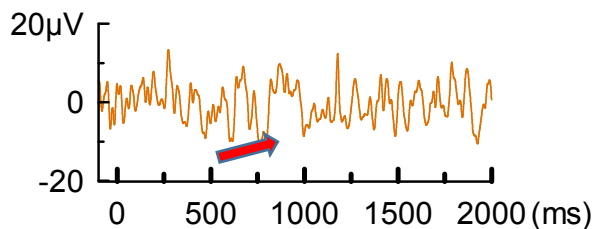
Lure task 平均反応時間



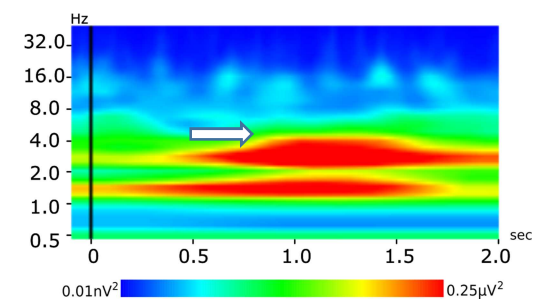
前頭部位電極における Lure task のパターン分離に対する ERP



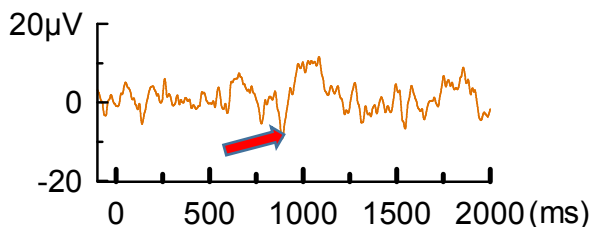
前頭部位電極における Lure task のパターン分離に対する時間周波数分析



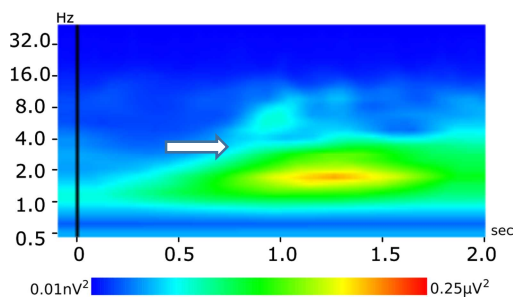
右顔面部位電極における Lure task のパターン分離に対する ERP



右顔面部位電極における Lure task のパターン分離に対する時間周波数分析



左顔面部位電極における Lure task のパターン分離に対する ERP

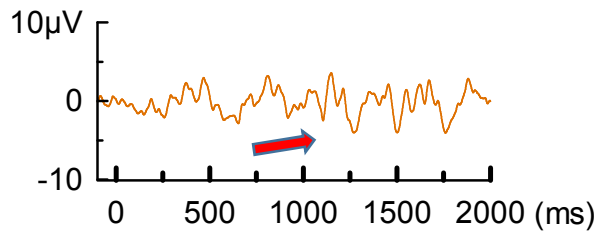
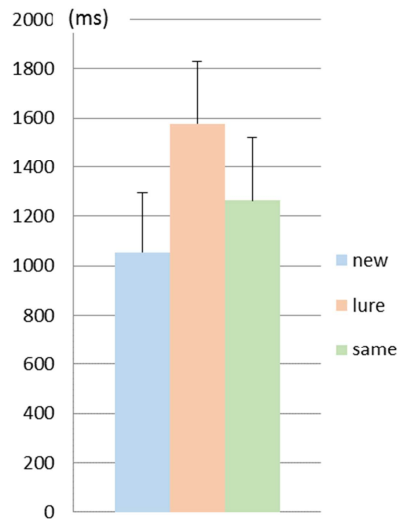
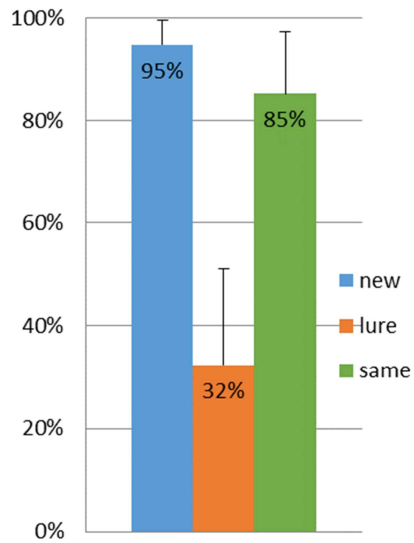


左顔面部位電極における Lure task のパターン分離に対する時間周波数分析

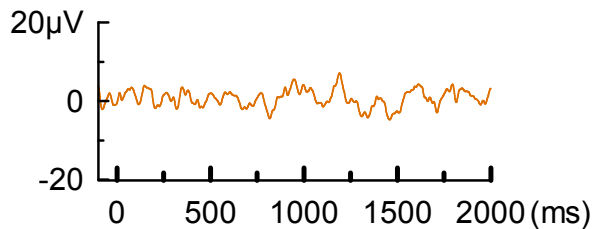
Lure に対し、前頭部電極で約 1000 ms 付近と 1400 ms 付近に、右・左顔面部位電極ではより早い 800 ms 付近の時間帯で陰性成分が惹起（左列）。時間周波数分析では、 θ 帯域（4～8 Hz）の活動が前頭部では弱く、右顔面部位では強く見られた（右列）。左顔面部位では θ 帯域のパワーは弱かった。

資料 4 患者群 33 名の平均

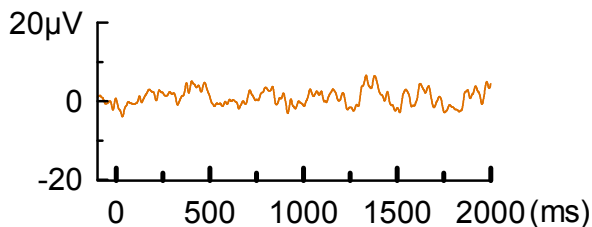
患者群 33 名



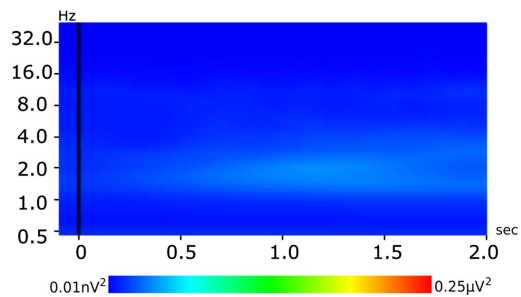
前頭部位電極における Lure task のパターン分離に対する ERP



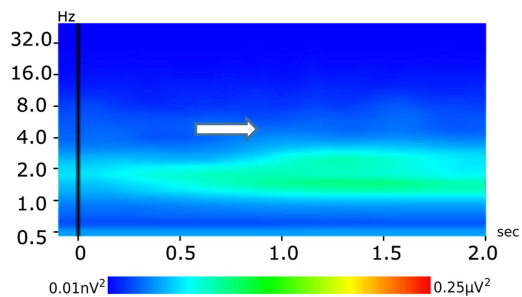
右顔面部位電極における Lure task のパターン分離に対する ERP



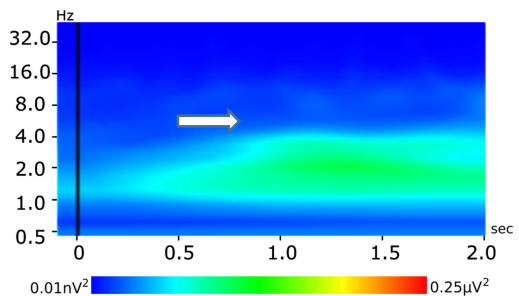
左顔面部位電極における Lure task のパターン分離に対する ERP



前頭部位電極における Lure task のパターン分離に対する時間周波数分析



右顔面部位電極における Lure task のパターン分離に対する時間周波数分析



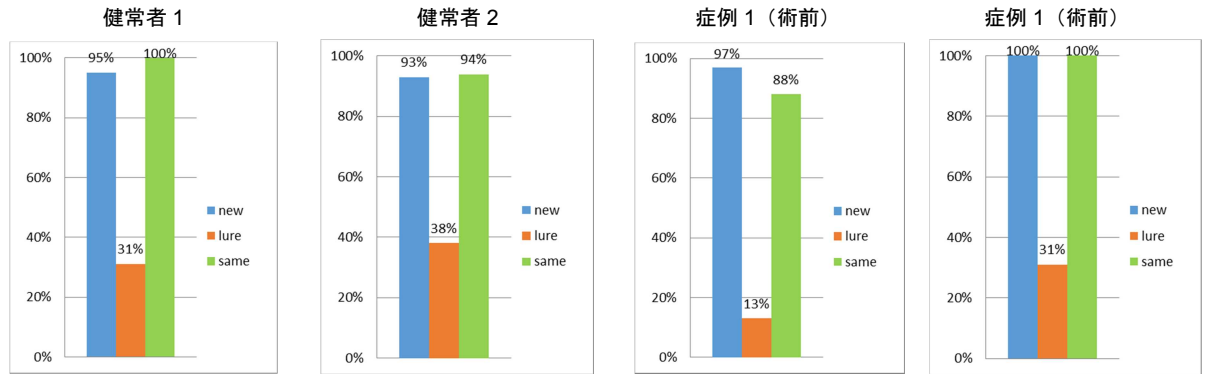
左顔面部位電極における Lure task のパターン分離に対する時間周波数分析

Lure に対し、前頭部電極で約 1000 ms 付近と 1400 ms 付近で陰性成分が惹起しているが、健常成人群より振幅が小さい（左列）。右・左顔面部位電極では明瞭なピークを認めず（左列 2・3 行目）、時間周波数分析の θ 帯域（4~8 Hz）の活動は極めて弱かった（右列）。

資料 5 健常者 1・2 と症例 1 のケース検討

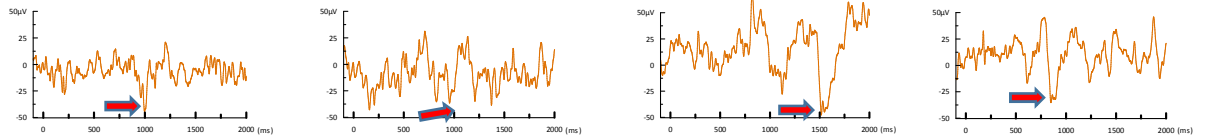
Lure task

正答率



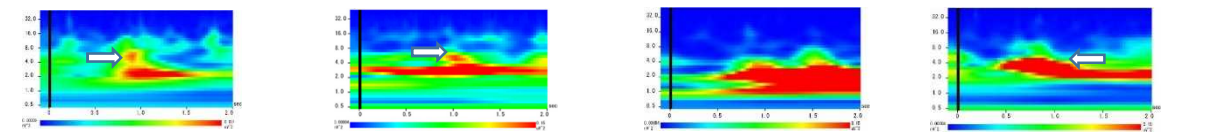
ERP

(顔面部位電極)



時間周波数分析

(顔面部位電極)

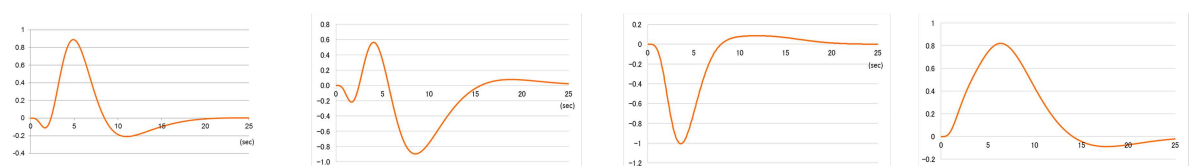


MRI



% signal

change



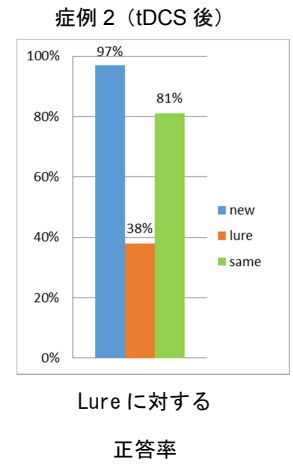
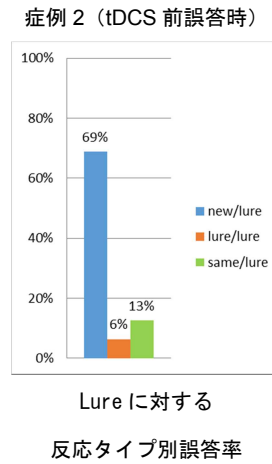
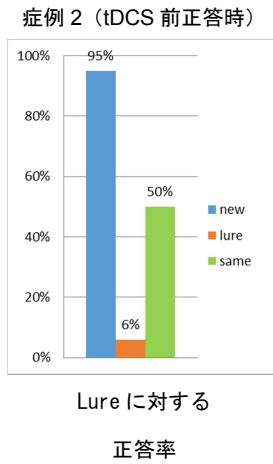
健常者 1 と 2 は正常範囲の Lure 正答率（資料 5 一段目）。顔面部位電極で約 1000 ms に大きな陰性成分が惹起（資料 5 二段目）。時間周波数分析では、約 1000 ms で θ 帯域の活動が見られた（資料 5 三段目）。fMRI では、右海馬の賦活、initial dip を認めた（資料 5 四段目）。

症例 1（術前）は、低い Lure 正答率、ERP の陰性成分頂点は約 1500ms と遅延、 θ 帯域活動を認めず、fMRI では右海馬の低活動、initial dip が存在しなかった（三列目）。 症例 1（術後）では、Lure 成績は正常、1000 ms に大きな陰性成分が惹起、 θ 帯域活動を認め、fMRI のデータも術前より健常者に近いデータとなった（四列目）。

資料 6 症例 2 のデータ

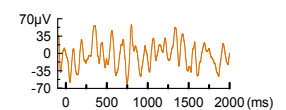
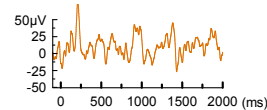
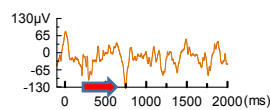
Lure task

正答・誤答率



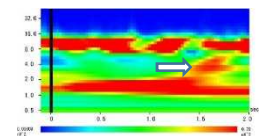
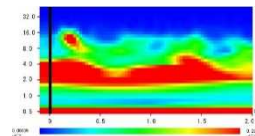
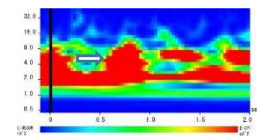
ERP

(顔面部位電極)



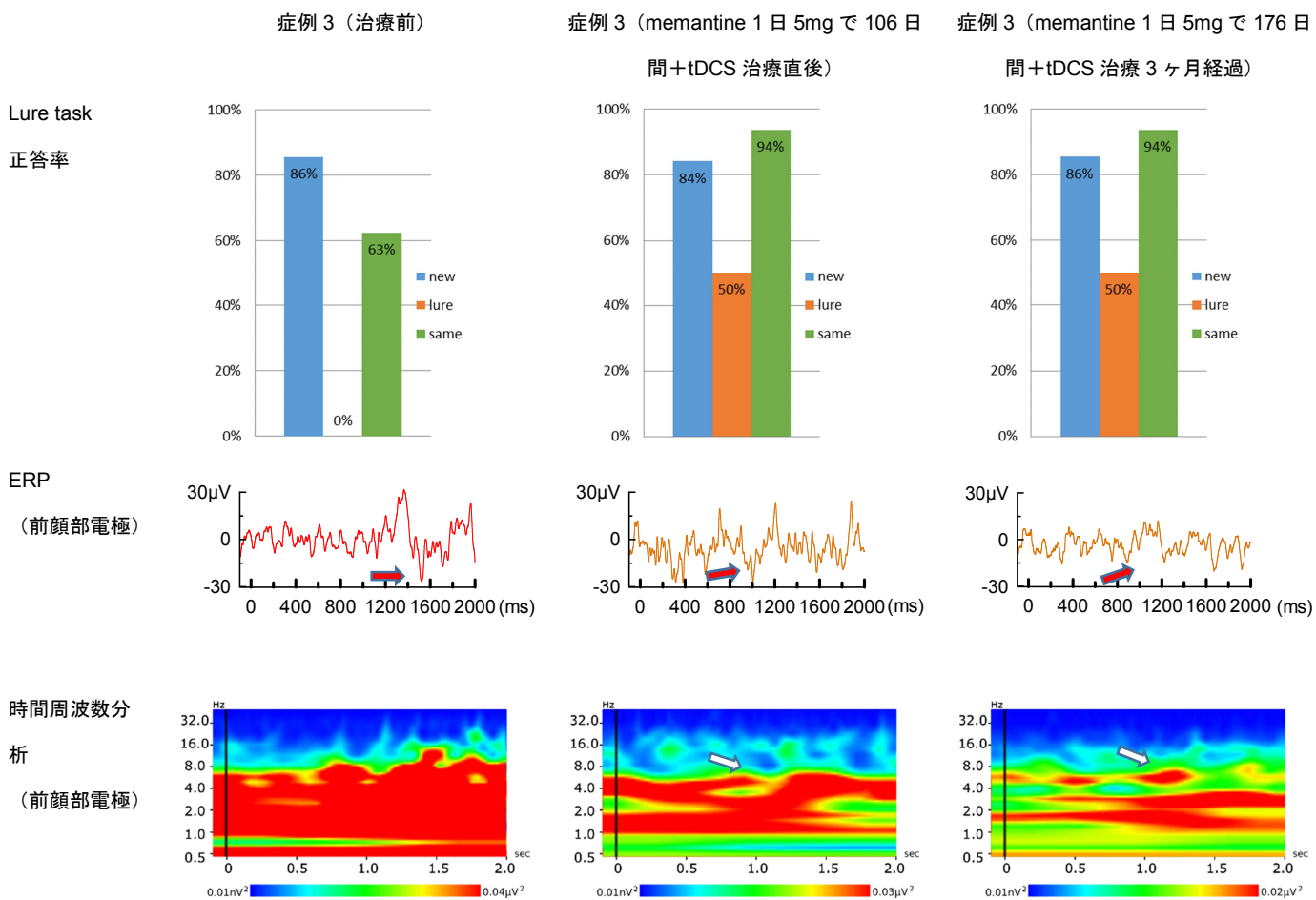
時間周波数分析

(顔面部位電極)



症例 2 (tDCS 治療前正答時) は極めて低い Lure 正答率 (6%), 正答時は 750 ms に ERP 陰性成分および θ 帯域の活動を認めている (一列目)。大多数を占める誤答時は, θ 帯域の活動は見られるが, ERP は全般的に陽性の極性を示した (二列目)。症例 2 (tDCS 治療後) では, Lure 正答率が上昇, ERP は顕著なピークを認めないものの, 全般的に陰性の極性, θ 帯域の活動を認めた (三列目)。

資料 7 症例 3 の Lure task データ

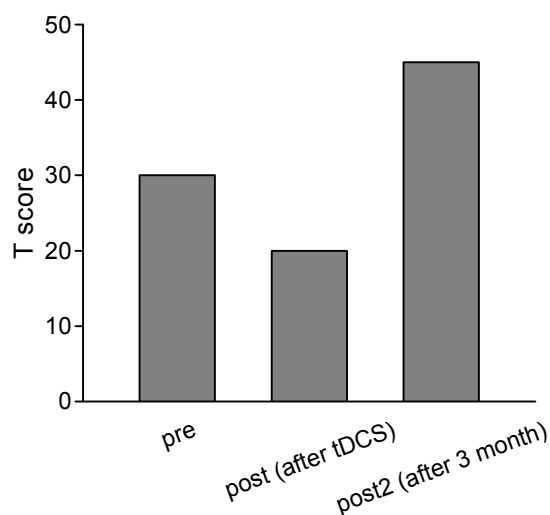


症例 3 (治療前) は、Lure の正答率が 0 であった。誤答に対する ERP を分析、約 1600 ms に陰性成分を認め、 θ 帯域を含めた幅広い帯域の強い活動を認める (一列目)。脳の機能不全による過活動的な状態が示唆される。

症例 3 (memantine 1 日 5mg で 106 日間+tDCS 治療直後) では、Lure 成績は劇的に改善しており、1000 ms に大きな陰性成分が惹起、 θ 帯域活動を認めている (二列目)。

症例 3 (memantine 1 日 5mg で 176 日間+tDCS 治療 3 ヶ月経過) では、二列目と比べパワーは低いものの 1000 ms 以降に θ 帯域の活動を認める (三列目)。過活動が収束し適切な脳活動になってきていることが示唆される。

症例 3 の治療経過に伴う HVLT-R 成績の変化

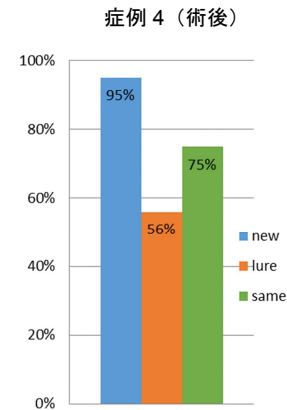
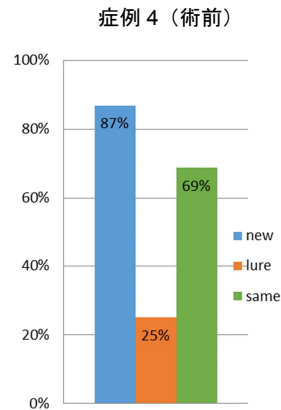


症例 3 は記憶障害を主訴としており、言語刺激を用いた記憶検査 (HVLT-R) では、以前に記憶した項目に類似した項目との判別を反映する、再認識指数が治療前では特に低下していた。memantine+tDCS 治療直後 (post) では上に示した Lure に反映される海馬機能は改善していたが、HVLT-R による言語記憶の再認識指数は改善していなかった。tDCS から tDCS 治療 3 ヶ月経過 (post2) では、大幅な改善が見られた。時間を要して、治療の効果が言語記憶にまで波及したことを反映している。

資料 8 症例 4 のデータ

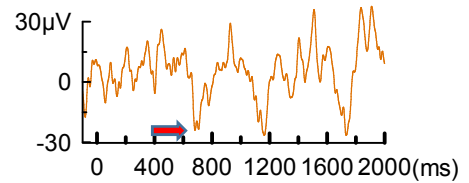
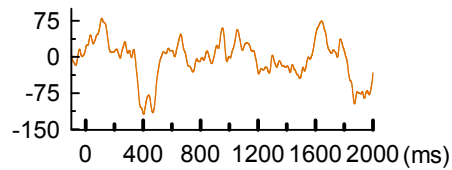
Lure task

正答率



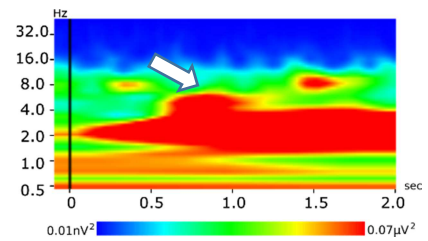
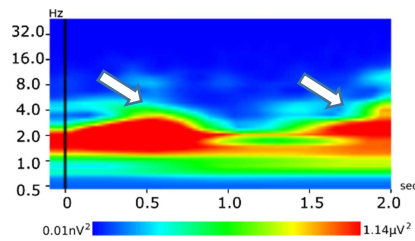
ERP

(前顔部電極)



時間周波数分析

(前顔部電極)



一列目は症例 4 (術前) の各種データを示す。Lure 正答率は 25% でやや低い。ERP は脳全体で非常に高振幅となっていて、乱れた様相となっている。時間周波数解析では Lure に対し、前顔部電極の 400 ms 付近や 1500 ms 以降に強いパワーを認めるが、主に 3 Hz までの帯域となっていて、 θ 帯域の活動は弱い。

術後は Lure 正答率は大幅に改善し (56%)、ERP は正答時は 700, 1200, そして 1800 ms 付近に大きな陰性成分を認め、 θ 帯域の活動を認めている (二列目)。術前と比べパワーは低いものの、過活動が収束し、安定した脳活動を示している。

II-4. 労災疾病臨床研究事業費補助金 (分担) 研究報告書

高次脳機能障害患者に対する神経心理学的解析に関する研究
研究分担者 土田 幸男、西村 正彦

研究要旨: 平成 26 年 10 月～平成 29 年 3 月間で神経心理検査を 554 名に施行した。

頭部外傷による高次脳機能障害患者で、検査結果が $-2SD$ 以上低下していた症例は 21 例であった。神経心理学的検査により、中等度の記憶障害や、情報処理速度の低下といった認知機能障害を示し、海馬機能に回復を認めたものの復職に問題を認めた症例が 2 例存在し、これらの症例に tDCS を施行した。両症例とも tDCS 加療により高次脳機能の改善が認められた。頭部外傷による高次脳機能障害は器質的病変の多様性やその重篤性は症例ごとに様々であり、社会復帰を実現化するためには神経心理学的検査による患者の認知様相の評価は重要であると考えられる。

A. 研究目的

本研究の目的は労災による 1) 交通事故、転倒・転落事故等によるびまん性軸索損傷、2) 過労により発症した心筋梗塞や脳卒中による低酸素脳症 3) 炭塵爆発事故による遷延化した一酸化中毒などの疾患により引き起こされた高次脳機能障害の神経心理学的評価を目的とする。

B. 研究方法

本研究ではスクリーニング検査として、全般性認知機能評価に MMSE (Mini-mental state examination)、記憶機能評価に HDS-R (長谷川式簡易知能評価スケール) を使用している。また、より具体的な認知機能領域の評価として以下の検査を実施している。情報処理速度評価に WAIS-R の Digit symbol test (DST)、注意・作業記憶の評価に WAIS-R の Digit span test、遂行機能の柔軟性の評価に Trail Making Test (TMT)、遂行機能の抑制の評価に Stroop test (ST)、そして視空間構成

機能評価に WAIS-R の Block test を使用している。これらの検査で全体的な認知様相を把握した後、スクリーニング検査では把握しきれない記憶機能のような、より詳細な評価が必要な患者には Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLTR) 等を実施している。

高次脳機能障害患者には認知リハビリテーションの介入が望まれるが、当科ではニューロリハビリテーションの一環として transcranial direct cortical stimulation (tDCS) を実施している。その際、tDCS による治療介入前後の認知機能の評価した。

C. 研究結果

平成 26 年 10 月～平成 29 年 3 月の期間で神経心理検査を実施した総数は 554 名であった (Figure 1A)。このうち、再検査を除いた患者実数は 372 名であった (Figure 1B)。患者の内訳は、脳腫瘍が 230 名 (62%) と最も多く、頭部外傷が 21 名 (6%)、脳梗塞/脳血管障害が 43 名 (12%) と続いてい

る。これらの中で高次脳機能障害と考えられる、神経心理検査の結果が同年齢平均より $-2SD$ 以上低下している、あるいはカットオフ値を越えた症例が発生する頻度をFigure2に示す。16歳未満は基準が存在しないため除いている。記憶領域と遂行機能—柔軟性—の発生が最も多い結果となっている。このうち、tDCSによる治療介入により認知機能の改善が認められた2症例についてその詳細を報告する。

【症例1】42歳男性、交通外傷後、高次脳機能障害の症例である。オートバイに乗車中、右折車と衝突し、右側上顎骨陥没骨折。事故直後に脳画像上の異常所見は認められなかったが、職場復帰後に認知機能の低下を自覚している。Memantine (5mg/日)による治療を開始したが、効果の自覚に乏しく、tDCS (1mA, 20分間, 10セッション)による治療を開始。

【主訴】言葉がうまく出てこない、会話がスムーズではない、また、記銘力の低下を自覚している。

【認知的特徴】tDCS治療前：スクリーニング検査であるMMSEは28/30、HDS-Rは29/30と極軽度の低下が認められた。ある程度機能が保たれている者の場合、スクリーニング検査では詳細な記憶機能の評価が困難である。このため、年齢群ごとに標準化された記憶検査であるHVLT-Rを実施した。その結果、再認識別指数が $-2SD$ を下回る水準であった (Figure 3A)。以前に記憶した項目に類似した項目との判別を特に苦手としており、高次脳機能障害診断ガイドライン¹⁾における中等度の記憶障害が示唆された。また、精神運動速度の低下も生じている (Figure 3B)。

tDCS治療直後：スクリーニング検査であるMMSEは27/30、HDS-Rは26/30と遅延再生の低下が残存している。精神運動速度はやや改善を認めるが、記憶検査のHVLT-Rでは前回よりも成績が低下しており、tDCSの即時効果は神経心理学検査上明らかではなかった。

tDCS治療3ヶ月後：スクリーニング検査である3MSの得点は99/100点と改善し、異常所見を認めない。HVLT-Rでは再生合計などの項目では $-1SD$ の低下が残存しているが、再認識別指数は正常範囲となり、治療前より改善が認められた。DSTによる精神運動速度は治療前が7/10点と $-1SD$ の低下であったが、治療後は8/10と正常範囲と改善を認めた。一方、遂行機能では治療前がTMTで9/10点、STで10/10点と正常域であったものが、治療後ではTMTとSTどちらも7/10点となり、 $-1SD$ の低下が認められた。

【治療経過】tDCS治療により海馬機能の改善に伴い不安が強かった表情が和らぐなど、情動は安定した。記憶障害については治療後も低下は残存するものの、明らかな改善を認めた。一方、軽度の遂行機能障害は残存し、継続的なフォローが必要と考えられ、継続的な認知機能改善を目的にmemantineに人参養栄湯を追加し、現在も治療を継続している。

【症例2】29歳男性、交通外傷後、感情失禁および高次脳機能障害の症例である。オートバイに乗車中に軽乗用車と衝突し、左側頭部打撲、右側頭骨骨折、右急性硬膜下血腫、硬膜外血腫、右前頭葉脳挫傷、びまん性軸索損傷 (DAI)。緊急開頭血腫除去、外減圧術後となる。意識回復後、感情失禁

と高次脳機能障害を認めている。安静時 fMRI で感情失禁の原因と考えられる前部帯状回中間部の過活動を認めたため、tDCS (1mA, 20 分間, 10 セッション) による治療を行った。

【主訴】不安が強く、感情をコントロールできない。

【認知的特徴】tDCS 治療前：スクリーニング検査である MMSE, HDS-R では異常を認めなかった (Figure 4A)。しかし、DST による精神運動速度は 4/10 点であり、同年齢平均と比較して-2SD の低下であった

(Figure 4B)。TMT による実行機能 (柔軟性) もまた 6/10 点と-1SD 以下の低下を認めた。脳挫傷や DAI による高次脳機能障害が示唆される。

t-DCS 治療後：スクリーニング検査である MMSE, HDS-R では治療前と同様異常所見を認めなかった。各領域の認知機能検査では、治療前と比較して全般的な改善が認められた (Figure 4B)。特に、精神運動速度は 7/10 点と同年齢の-1SD の範囲まで上昇しており、明確な改善が認められた。

【治療経過】高次脳機能障害の改善とともに、感情失禁の症状も軽減が見られた。会話も治療前と比べ劇的にスムーズとなり、表情も明るく落ち着きが見られている。

D. 考察

頭部外傷による高次脳機能障害は器質的病変の多様性や重篤性は症例ごとに様々である。神経心理学的検査による患者の認知様相の評価は重要である。tDCS の治療効果にあたっては、こうした心理学的評価とあわせた評価が必要である。その際は、多様な病相に対応し、患者ごとに調整された神経心理検査バッテリーの使用が望まれる。

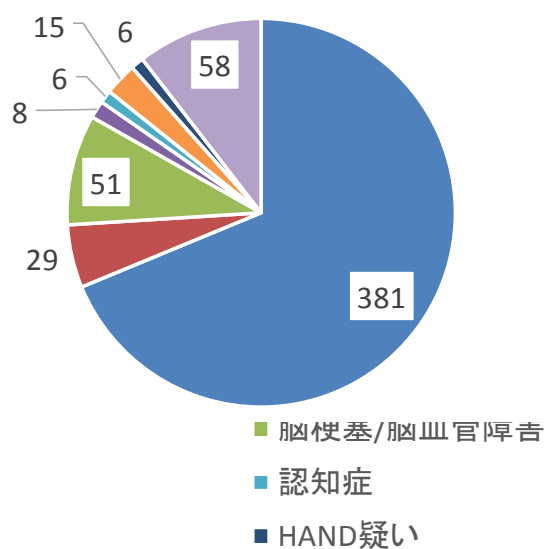
E. 結論

中等度以上の認知機能障害が示唆され高次機能障害を呈した患者 2 名に tDCS で治療を施行した 2 例の両症例で高次脳機能障害の回復が得られた。

文献

1) 厚生労働省社会・援護局障害保健福祉部
国立障害者リハビリテーションセンター,
http://www.rehab.go.jp/brain_fukyu/data/,
2008.

A.



B.

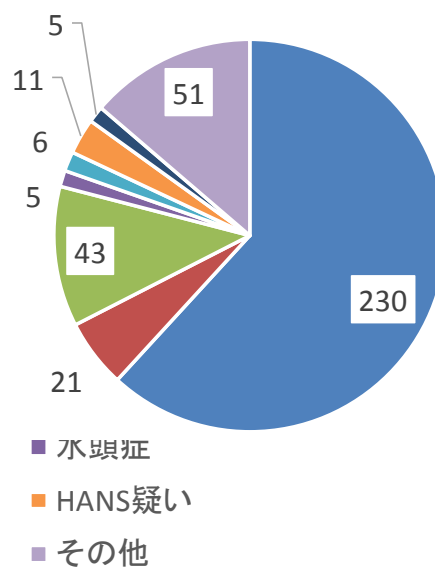


Figure 1 2014 年 10 月～2017 年 3 月の神経心理検査 における患者人数内訳

A : 神経心理検査実施総数, B : 再検査を除いた患者実施総数

HANS: 子宮頸がんワクチン関連神経免疫異常症候群, HAND: ヒト免疫不全ウイルス関連神経認知障害, その他の内訳(脳炎疑い, 変性疾患疑い, 多発性硬化症等).

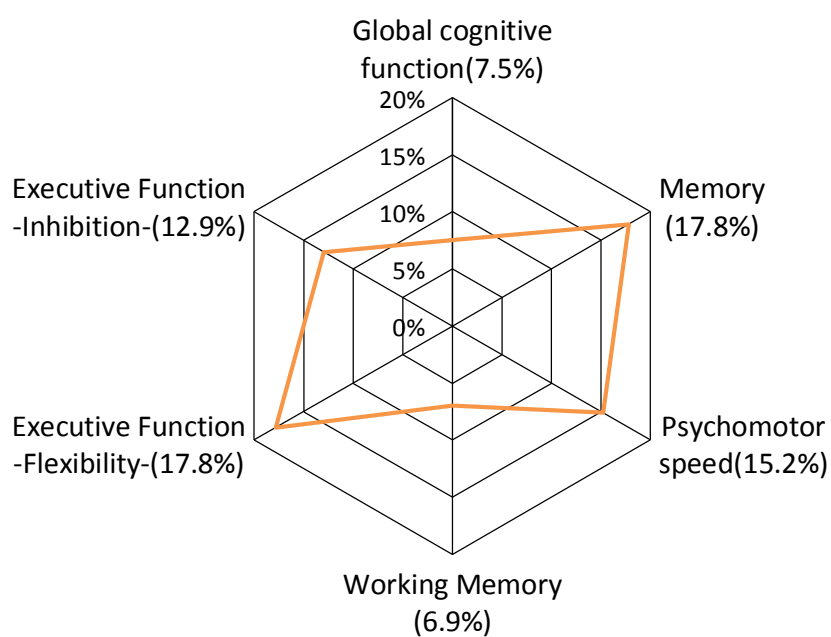


Figure 2 高次脳機能障害患者における神経心理検査結果

Global cognitive function: MMSE, Memory: HDS-R, Psychomotor speed: Digit symbol test, Working Memory: Digit span test, Executive function -Flexibility-: Trail making test, Executive function -Inhibition-: Stroop test.

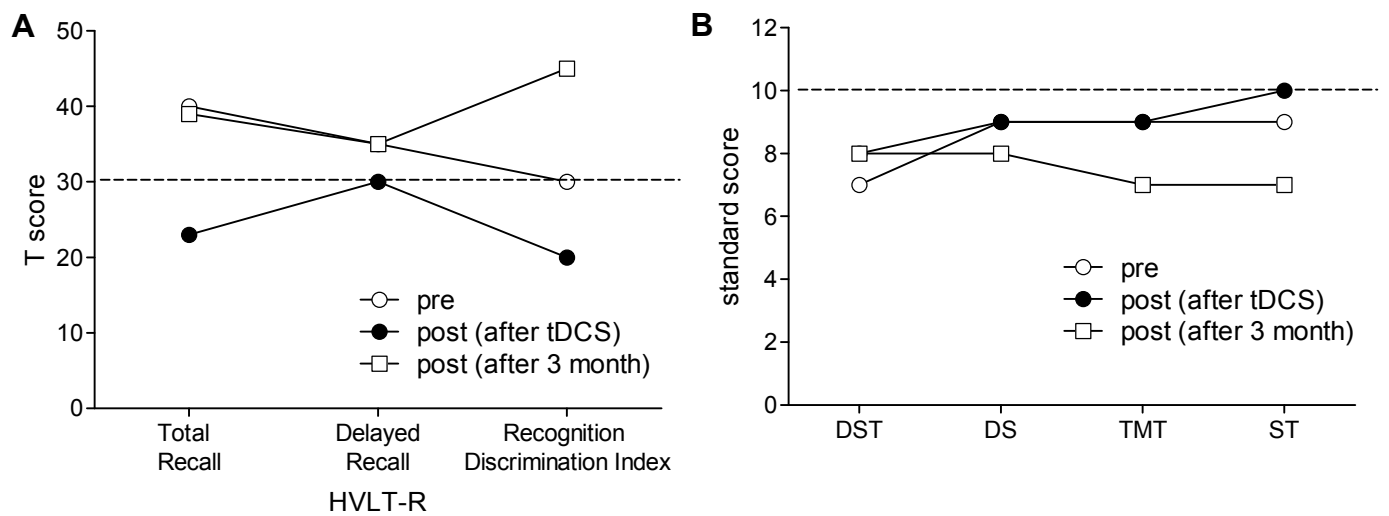


Figure 3 A. The vertical axis shows T score and the horizontal axis shows each sub score in HVLt-R. Thirty points are minus 1 SD values in the same age group (broken line).

B. The vertical axis shows standardized points, and the horizontal axis shows each subtest. DST: Digit Symbol Test (Psychomotor speed), DS: Digit Span (Attention), TMT: Trail Making Test (Executive function-flexibility-), ST: Stroop Test (Executive function-inhibition-). Ten points are average values in the same age group (broken line).

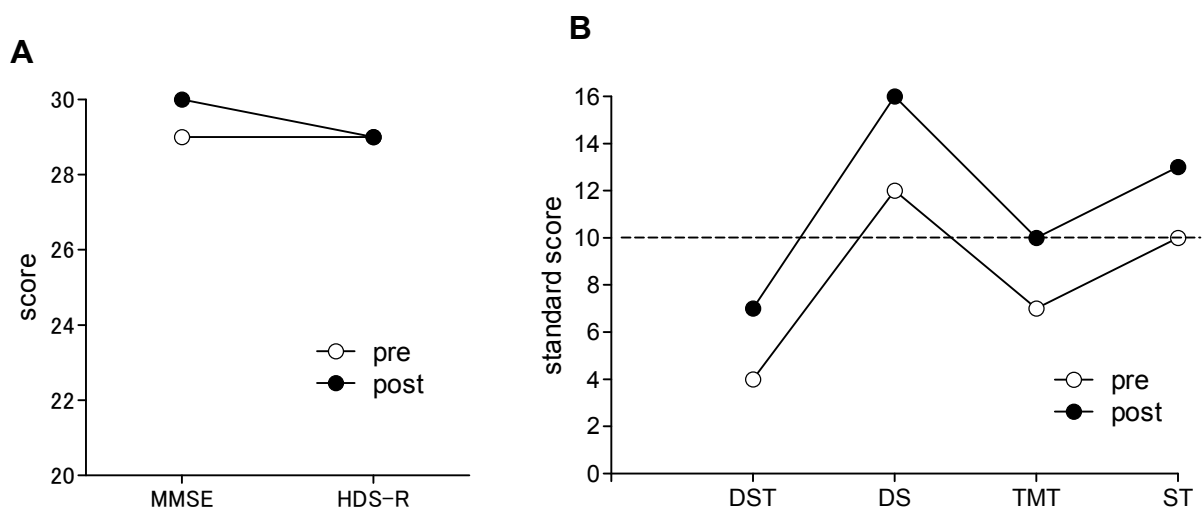


Figure 4 A. The vertical axis shows score and the horizontal axis shows each subtest. MMSE: Mini Mental State Examination (Global cognitive function), HDS-R: Hasegawa's Dementia Scale for Revised (Memory).

B. The vertical axis shows standardized points, and the horizontal axis shows each subtest. DST: Digit Symbol Test (Psychomotor speed), DS: Digit Span (Attention), TMT: Trail Making Test (Executive function-flexibility), ST: Stroop Test (Executive function-inhibition-). Ten points are average values in the same age group (broken line).

II -5. 労災疾病臨床研究事業費補助金
(分担) 研究報告書

高次脳機能障害患者に対するDiffusion Tensor Image (DTI)解析に関する研究
研究分担者 宇杉 竜一、外間 洋平

研究要旨： 平成 26 年から 28 年度の 2 年半間で Diffusion Tensor Image (DTI)解析を実施し、神経心理学的検査も平行して実施した高次脳機能障害患者は 54 例（平均年齢 51.21 歳±18.3 歳、脳腫瘍 42 名、頭部外傷 5 名、脳血管障害 3 名、その他機能的疾患 4 名）であった。健常被験者 20 名（平均年齢 38.6 歳 ±16.9 歳男性 10 名、女性 10 名）であった。

A. 研究目的

本研究の目的は労災による1) 交通事故、転倒・転落事故等によるびまん性軸索損傷、2) 過労により発症した心筋梗塞や脳卒中による低酸素脳症 3) 炭塵爆発事故による遷延化した一酸化中毒などの疾患により引き起こされた高次脳機能障害の神経心理学的評価を目的とする。

B. 研究方法

平成26から27年度は解析ソフトMedinriaによるマニュアル2ROI法によるトラクトグラフィーを実施した。マニュアル2ROI法による方法とTBSSによる自動解析で算出した白質統合性指標である異方性比率fractional anisotropy (以下FA値) には有意な相関関係があることを確認し、平成28年度より、TBSSによる自動解析で実施した。平成28年度から開始したTBSSによるコマンドラインでの自動解析法では、アトラスを利用して左右12神経線維束(帯状回、海馬傍回、錐体路、前視床放線、上縦束、弓状束、下縦束、前頭後頭束、鉤状束、大鉗子、小鉗子、Frontal aslant tract 以下FAT)の白質統合性指標を短時間で算出することが可能となった。

C. 研究結果

高次脳機能と神経線維束との関連性：

脳疾患症例と健常被験者を対象に、左右各12神経線維束のFA値を測定し、高次脳機能との関連を検討した。認知機能、言語機能、疼痛の改善とともに、神経線維束の形態的变化を捉えることが可能であった。

言語機能との関連については、健常者を対象とした解析で語想起数とFATのFA値との相関がみられた。脳腫瘍32例を対象にした解析では語想起の低下を示した症例群では前頭葉領域の小鉗子のFA値との有意な相関がみられ、前頭葉領域の白質線維と語想起との関連性が示唆された。

全般的認知機能との関連について、脳腫瘍症例32例を対象にした解析では、両側の側頭葉領域から海馬傍回領域、脳梁膨大部から後頭頭頂領域へ投射する大鉗子、前帯状回領域から前頭葉への投射線維である小鉗子など広く神経線維束のFA値と相関がみられた。

個別症例での治療経過を追った縦断的な解析では、線維筋痛症に対して実施したtDCS(transcranial Direct Current Stimulation 経頭蓋直流刺激)治療後に疼痛緩和が得られた症例では帯状回の神経線維束のStream number (神経線維束)の増加し、帯状回と疼痛との関連性が示唆された。頭部外傷後の注意・記憶障害に対するtDCS

治療後に症状の改善が得られた症例では、海馬傍回の FA 値の増加が確認された。

D. 考察

労災による交通事故、転倒、転落事故等によるびまん性軸索損傷、過労により発症した心筋梗塞や脳卒中による低酸素脳症、炭塵爆発事故による遷延化した一酸化中毒等の脳疾患による白質線維束の解剖学的な変化を神経線維毎に定量化することで、治療の計画立案や治療経過のモニタリングが可能となった。

E. 今後の展望

年齢群別の健常者データの蓄積と代表的な神経線維束に焦点を当てた解析を継続しながら、大脳皮質の全領域間を交錯する神経回路網についてグラフ理論を応用した解析へと繋げていく予定である。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石内勝吾	経頭蓋直流電気刺激法と脳腫瘍手術	石内勝吾	ブレインナビゲーション	M C メデ ィカ出版	日本	2015	83-85
石内 勝吾	脳腫瘍の放射線治療法 放射線治療：概論	若林 俊彦	日本臨牀 74 巻 増刊号7 脳腫瘍学 -基礎研究と 臨床研究の進 歩-	日本臨牀 社	日本	2016	570- 576
石内 勝吾	膠芽腫		希少疾病ラ イブラリ	株式会 社 ケア ネッ ト	日本	2017	-
石内 勝吾 鈴木 博義	Central neurocytoma. Extraventricular neurocytoma, Cerebellar liponeurocytoma		脳腫瘍臨床 病理カラー アトラス 第4版	医学書院	日本		
石内 勝吾	脳腫瘍の臨床	中里 洋一	脳腫瘍病理 アトラス	中外医学 社	日本		

雑誌

発表者名	論文タイトル名	発表雑誌	巻号	ページ	出版年
Noguchi K, Matsuzaki T, Sakanashi M, Hamadate N, Uchida T, Kina-Tanada M, Kubota H, Nakasone J, Sakanashi M, Ueda S, Masuzaki H, Ishiuchi S, Ohya Y, Tsutsui M.	Effect of caffeine contained in a cup of coffee on microvascular function in healthy subjects.	Journal of Pharmacological Sciences	127	217-222	2015
Watanabe T, Nagamine H, Ishiuchi S.	Progression of cerebellar chronic encapsulated expanding hematoma during late pregnancy after gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformation.	Surgical Neurology International	5	575-579	2014
Higa M, Katagiri C, Shimizu-Okabe C, Tsumuraya T, Sunagawa M, Nakamura M, Ishiuchi S, Takayama C, Kondo E, Matsushita M.	Identification of a novel cell-penetrating peptide targeting human glioblastoma cell lines as a cancer-homing transporter.	Biochemical and Biophysical Research Communications	457	206-212	2015
Uchida T, Furuno Y, Tanimoto A, Toyohira Y, Arakaki K, Mika Kina-Tanada M, Kubota H, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Igarashi T, Ueno S, Matsushita M, Ishiuchi S, Masuzaki H, Ohya Y, Yanagihara N, Shimokawa H, Otsuji Y, Tamura M, Tsutsui M.	Development of an experimentally useful model of acute myocardial infarction: 2/3 nephrectomized triple nitric oxide synthases-deficient mouse	Journal of Molecular and Cellular Cardiology	77	29-41	2014
Yogi A, Koga T, Azama K, Higa D, Ogawa K, Watanabe T, Ishiuchi S, Murayama S	Usefulness of the apparent diffusion coefficient (ADC) for predicting the consistency of intracranial meningiomas.	Clinical Imaging	38	802-807	2014
Fariel A, Arifin MZ, Ishiuchi S, Kuwano H, Yazawa S.	Enhanced expression of proapoptotic and autophagic proteins involved in the cell death of glioblastoma induced by synthetic glycans	Journal of Neurosurgery	120	1298-1308	2014
渡邊 孝, 菅原 健一, 長嶺 英樹, 石内 勝吾	神経膠芽腫に対するAktを標的とした分子標的療法	琉球医学会誌	33	1-8	2014
Shiroma A, Nishimura M, Nagamine H, Miyagi T, Hokama Y, Watanabe T, Murayama S, Tsutsui M, Tominaga D, Ishiuchi S.	Cerebellar Contribution to Pattern Separation of Human Hippocampal Memory Circuits.	Cerebellum	15	645-662	2016
Nagaishi M, Nobusawa S, Matsumura N, Kono F, Ishiuchi S, Abe T, Michimasa Ebato, Yin Wangg, Hyodo A, Yokoo H, Nakazato Y.	SLC44A1-PRKCA fusion in papillary and rosette-forming glioneuronal tumors.	Journal of clinical neuroscience	23	73-75	2015

Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, Higa M, Ohshiro Y, Tanaka H, Shimizu-Okabe C, Takayama C, Matsushita M, Tsutsui M, Ishiuchi S, Nakata M, Yada T, Miyazaki J, Oyadomari S, Shimabukuro M, Masuzaki H.	A novel insulinotropic mechanism of whole grain-derived γ -oryzanol via the suppression of local dopamine D2 receptor signaling in mouse islet.	British journal of pharmacology	172	4519-4534	2015
Kozuka C, Sunagawa S, Ueda R, Higa M, Tanaka H, Shimizu-Okabe C, Ishiuchi S, Takayama C, Matsushita M, Tsutsui M, Miyazaki J, Oyadomari S, Shimabukuro M, Masuzaki H.	Gamma-oryzanol protects pancreatic β -cells against endoplasmic reticulum stress in male mice.	Endocrinology	156(4)	1242-1250	2015
Ishiuchi S	Ca ²⁺ -permeable AMPA α -type glutamate receptors and glioblastomas	Progress in Neuro-Oncology	22-2	1-8	2015
Nakata S, Horiguchi K, Ishiuchi S, Yoshimoto Y, Yamada S, Nobusawa S, Ikota H, Hirato J, Yokoo H	A case of high-grade astrocytoma with BRAF and ATRX mutations following a long-standing course over two decades. <i>in press</i>	Neuropathology	-	-	-

特許

特開2015-195835	【発明の名称】 海馬機能の評価値算出方法、 海馬機能の評価値算出システム、 海馬機能の評価方法およびテストアイテムセット	発明者： 石内 勝吾
---------------	--	------------