

著作権等の理由により画像を掲載することができません。

OPENING UP BRAIN SURGERY

脳外科手術は、脳研究の最前線

Alison Abbott

Nature Vol.461(866-868)/15 October 2009

神経外科医はヒトの脳に最も近づくことができる人たちだ。彼らは基礎研究者とチームを組んで、脳の何が「人間らしさ」をもたらすのか、解明しようとしている。

字の書けない患者

2年前、イタリア北部のパビアにあるサン・マッテオ病院の救急外来に、大手技術系企業のトップセールスマンが1人でやってきた。彼はおびえていた。思考はしっかりしていて、手も正常に動かすことができたが、「来院までの数日間、字を書くことができなかった」という。パソコンに打ち込んだ仕事のメールも、後で読み返すと、

まったく意味をなしていなかった。また、手で簡単な単語も書けないことに気づいたという。

病院の検査では、彼に異常はなかった。何の問題もなく自分の意見を話したり、読んだり、単語の綴りを正しい字順でいったりすることができ、簡単な物体の絵を描くこともできた。そのため担当医たちは、精神科医をよぶべきかどうか思案した。と

ころが、脳のスキャンで小さい腫瘍らしきものが見つかり、神経外科医の Lorenzo Magrassi を呼んだ。腫瘍は周囲の脳領域を圧迫しており、Magrassi はすぐさま、その腫脹を抑える薬剤を処方した。2日も経たないうちに患者は字を書く能力を取り戻した。

Magrassi は興味をそそられた。このような字を書けない後天性失書症の例は、

ほかに聞いたことがなかったからだ。そこで彼は、翌週の腫瘍摘出手術を執刀したとき、ちょっとした研究を行った。患者に完全に了承を得たうえで、Magrassi がその脳を電極で刺激しているときに、しゃべってもらった。さらに、紙とペンを患者に渡し、書字能力を制御する脳領域を Magrassi が見つけるまで、文章を書き取ってもらった。

Magrassi の使った技術は新しいものではない。患者に意識があって質問に答えられる状態で、脳外科医が、摘出しようとしている腫瘍などの病変組織の周囲を刺激することはよくある。この「機能的脳マッピング」によって、メスを入れたくない、発語その他の大事な機能に関与する脳領域を特定できる（23 ページの図「開頭手術に伴う脳研究の歴史」を参照）。

新しかったのは、神経外科医が、こうした既存の技術を使って脳をより大胆に探索・マッピングしたことである。このような作業は基礎研究者と共同で行う場合も多い。要するに、神経外科医はヒトの脳にアクセスして刺激する特別な機会に恵まれているのだ。技術面の向上につれて、さらに多くの神経外科医がこの方法を使い始めている。「神経外科という医学の分野が、脳を探るための希少な窓ともいえる心をのぞき見ることで、神経科学に貢献できるのです。これによって、脳障害の研究にもとりかかることができると、カリフォルニア大学ロサンゼルス校の外科医である Itzhak Fried は話す。

こうした新しい共同研究の中には、「意識」や「言語」といった人間らしさのさまざまな面に取り組む研究がある。これらは神経科学者にとっては長年の関心の的であり、一方、神経外科医にとっては治療に直接関係する問題なのだ。Magrassi は、自分の行った脳の探査が単なる実験ではなく、外科手術に将来応用できる点を強調する。「外科手術後も書字能力がきちんと残るようにすることは、発語能力を残すことと同じくらい、治療上重要な場合が多

いのです。ですから、どの脳領域を傷つけないようにすべきか、知る必要があるわけです」。

一方で、脳科学の分野には既に恩恵がもたらされている。最初のマッピングの後、Magrassi は、書字困難がみられない別の脳腫瘍患者 2 人で、やはりインフォームドコンセントを行い、数か月にわたってマッピング作業を繰り返した。そして、書字能力に必要な脳領域が、大脳左半球の皮質にある上頭頂回とよぶ構造内の同じ箇所

に、常に存在することを見いだした。その研究結果（論文未発表）は、ヒト固有の機能である書字の神経回路に関して、これまでの理論を拡張するものだ。書字には、言語、視覚情報処理、円滑な動きに関与する脳領域が使われていると考えられ、これらの領域の一部に病変があると、書字能力が大きく損なわれる場合がある。こうした障害には、正常な発語や読字、動作ができなくなるなど、ほかの障害を伴うのが普通である。しかし、Magrassi の研究で見つかった「書字スポット」を刺激しても、これらの能力は障害されなかった。ということは、書字に関与する言語回路や運動回路は、今まで考えられていたよりも、互いに統合されていることがうかがえるのだ。

パーキンソン病患者のケース

探索型の脳研究は、現在はまだ一般的ではない。手術室で患者に能動的に参加してもらって実験を行うことは、患者にストレスを与えたり集中力の低下を伴ったりするので、何かと難しいからである。

しかし状況によっては、患者の脳を外科手術後の数日間、研究に使うことは可能である。パーキンソン病患者に対して、神経外科医が大脳皮質下に電極を埋め込んで治療する「深部脳刺激療法（DBS）」がある。この手術の時、電極を刺激装置やバッテリーにつないで頭皮を縫合してしまう前に、埋め込みがうまくいったかどうかを確かめるため、電極のリード線を頭蓋

の外に 1～2 日間出したままにしておくケースがある。

ドイツにあるケルン大学の神経外科医 Volker Sturm は、精神疾患患者の臨床試験において、実験時間を確保するため、最長で 4 日間、電極のリード線を外に垂れた状態のままにしておいた。Sturm は現在、DBS 法の対象を、大うつ病や強迫神経症、アルコール依存症などの疾患へと広げている。この治療法では、側坐核内の小領域に電極を刺す必要がある。側坐核は、報酬系に重要な役割を果たしている微小な脳構造で、常習性薬物にハイジャックされやすい。電極リード線が外に出ている間に、Sturm と共同研究する神経科学者たちが行った検査の多くは、治療に直接関係するものだ。その中には、側坐核の刺激がニューロンの電気生理学的特性に与える影響を調べる検査、刺激後に現れる精神医学上のプラス面の予測に役立つかどうかを調べる検査もある。

その他、脳の基礎研究の実験とみられる検査もある。2009 年 6 月に発表した研究¹で Sturm たちは、患者が新しい状況に合わせるべく戦略を変えるとき、脳内で何が起こるかを報告している。側坐核の主な機能の 1 つは、報酬の価値を評価し、それに行動を対応させることである。研究チームは、手術したばかりの患者 6 人から得たデータを解析した。左右の側坐核に電極を埋め込んだ 1 日後に、電極周囲の局所場電位を記録した。さらに、頭皮に置いた電極を使って、側坐核と直接つながっている内側前頭皮質での神経生理的な電気シグナルの変化を記録した。

次に患者には、単純な賭けゲームの作業課題を与えた。いわゆる丁半博打で、コインの裏表どちらかが出れば賞金が得られる。賭け率つまり賞金額を変えると、患者側は賭けの戦略を変え、さまざまな脳領域の電気シグナルの同期性も変化した。このような結果から、研究チームは「患者が新しい状況に行動を適合させるとき、側坐核と内側前頭皮質との神経ネットワークが急

速に活性化する」という結論に至った。「確かにこれは基礎科学ですが、最終的には臨床治療に関係してきそうです」と、アムステルダム大学（オランダ）の心理学者でこの共同研究チームの一員である Michael Cohen はいう。例えば、内側前頭皮質は頭皮経由で刺激可能なので、それを介して側坐核を間接的に調節できれば、外科手術を回避できるかもしれないと彼は話す。

てんかん手術でも新しい流れ

てんかんの新しい外科的処置法が登場したことで、神経科学者の興味を大きくかき立てる状況が生まれている。こうした処置法のおかげで、思考の場である大脳皮質へ直接アクセスして、高精度の記録が得られるようになったからだ。

てんかんの中には治療薬に反応しない特に重篤な型がいくつかある。しかし、これらは内側側頭皮質で発生するため、原因領域を外科的に切除することで治癒できる。神経外科医は病変部を正確に突き止めるために、患者の内側側頭皮質の

周囲に少数の電極を埋め込み、自発的な発作が起きるのを待って、てんかんの発生源を決定する。普通使われるのは、直径 1 ミリメートルの電極で、だいたい 1000 個から 100 万個のニューロンの平均シグナルを感知する。

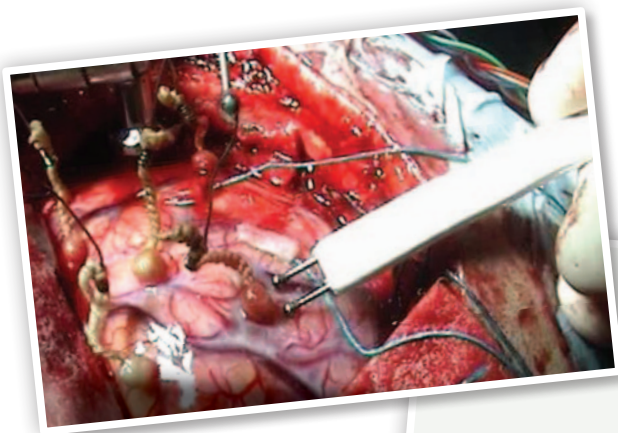
しかし、もっと細い「微小電極」を使い始めた研究チームも多い。この技術では、直径 50 マイクロメートル未満の微細な 8 本の記録用ワイヤーを、ちょうどクモのように、もっと大きい電極の末端に固定する。こうした微小電極が治療上の恩恵をもたらすかどうかはまだ未知数だが、害はないものと考えられている。一方、研究に関していえば、微小電極は、大きな細胞集団での振動から単一細胞での発火まで、さまざまなレベルの電気シグナルを記録できる技術なのだ。

Fried は 1970 年代からこの電極システムを使っており、研究界ではこの技術の先駆者として知られている。ここ数年のデータ解析の進歩によって、1 個の細胞に由来する微弱で低頻度のシグナルを、ノイズ

の中から拾い出せるようになった。こうしたシグナルは、有名人の顔など、珍しいものや何気ない出来事を反映するため、ヒトの意識に関心をもつ研究者にとってはありがたい存在だ。

Fried の共同研究者の 1 人で、物理出身の神経科学者 Rodrigo Quian Quiroga は、2005 年に「ジェニファー・アニストン・ニューロン」という概念²を発表して、世界中でニュースに取り上げられた（アニストンは米国の女優）。Quian Quiroga は、2001 年にパサデナにあるカリフォルニア工科大学（Caltech）にポスドクとして入ったが、それは主に、Fried が手術していたてんかん患者で、単一ニューロン由来のシグナルを記録するためだった。彼は特に、ヒト内側側頭葉の一部である海馬が、ヒトや物体の認知にどう関与しているかに興味をもった。

64 個の電極からなる電極アレイを脳につけて記録を取ると、1 日当たり数百ギガバイトもの情報が得られる。そこで Quian Quiroga は、山のようなデータをうまく選



著作権等の理由により画像を掲載することができません。

研究に協力する脳外科手術患者は増えつつある。

開頭手術に伴う 脳研究の歴史

侵襲的な脳の外科手術と記録
における重要な出来事。

1934

脳外科手術の
最中に、初めて
電極を使って皮
質表面から記
録が取られた。

1941

ヒト脳深部の
大脳基底核から
初めて記録
を得た。

1958

Wilder Penfield
が、電氣的記録を用
いた運動皮質およ
び感覚皮質のマッ
ピング研究の20年
間をまとめた『The
Excitable Cortex
in Conscious
Man (意識のあるヒ
トの興奮性皮質)』
を出版。

1960

ローマで開催した
神経外科の会議
で、脳外科手術を
受けている患者で
の記録用プローブ
の使用に関する倫
理ガイドラインを
まとめる。

1963

単一ニューロンの
活動電位を記録。

1987

脳深部刺激
法の導入。

1988

微小電極を用い
て言語や情報処
理などの重要な
機能を調べる研
究が始まる。

2005

進歩したデータ
解析により単一
ニューロン由来
の微弱なシグナ
ルを捕捉。

り分ける方法を見つけることを、第一の課題にした。物理学の基礎知識にも助けられ、彼は2003年までに巧妙なアルゴリズムを考案した。これによって、からみ合った複数の電気シグナルを解きほぐして分けたり、単一ニューロンに由来するスパイクを明確に特定したりすることができた。この仕事によって、研究分野全体を一気に盛り上げたのだった。

彼は認知の問題に取り組むため、患者がパソコン画面上の写真を見ているときの単一ニューロンの活動を追跡した。見せた写真は、女優のジェニファー・アニストンから世界遺産のシドニー・オペラハウスまで、数百枚に上った。それぞれのニューロンは主として1つの概念に対して発火したが、実際のところ予想以上に柔軟に発火した。

問題のジェニファー・アニストン・ニューロンは、この女優のさまざまな写真に対して発火し、ほかの有名人には発火しなかった。何人かの患者では、ジェニファー・アニストンが出演した有名なテレビドラマシリーズの『フレンズ』に登場するほかの女優に対しても、このニューロンは発火した。ところが、顔がよく似ていること以外に関連性のない女優に対しては、決して発火しなかった。現在は英国のレス

ター大学にいる Quian Quiroga は、その研究を振り返り、「患者と会ってから2日しか経っていなかったのに、1個のニューロンが僕に反応して発火するのを見つけたときは、さすがに驚きました」と語ってくれた。

彼はその後の研究で、これらのニューロンは、患者が意識のある状態で写真を認知した場合にだけ発火すること³や、誰かが人名や物の名前をいった場合にも発火すること⁴を明らかにした。「海馬にあるこれらのニューロンは、そこに入ってくる感覚情報の種類にかかわらず、情報を非常に抽象的な形で符号化しています。長期記憶が抽象的概念として、つまりジェニファー・アニストンが概念として保存されることや、ヒトは彼女の髪がどうなっているかなど細かいところまでは覚えていないことを考えると、これはうなずける話です」と Quian Quiroga は話す。

こうした意外な事実が明らかになったため、当然のことながら、てんかんを治療するほかの神経外科医たちも参入するようになり、微小電極を使ったり、神経科学者との創意に富む共同研究を組み上げたりしているわけだ。特に現在では、高度に洗練された専用の部品も販売されている。

しかし、研究の歩みはゆっくりである。1つの理由は、この種の神経外科手術を受ける患者がまれであることだ。Fried のいる大規模な医療センターでも、こうした患者の手術は年に10件余りほどしかない。もう1つの理由は、専門的技術を開発したり研究チームを構築したりするには時間がかかることだ。ロンドン大学キングスカレッジ（英国）の神経学者 Mark Richardson は、最初の患者たちに微小電極を埋め込んだ時点から2年経っているが、研究に関していえばまだ開始段階にすぎないと認めている。「これが当たり前になるには非常に時間がかかるでしょう」と彼は話す。

対象が「人間」ゆえの課題

米国カリフォルニア州ロサンゼルスにあるシーダーズ・サイナイ医療センターの神経外科医 Adam Mamelak は、Caltech の神経科学者たちとの共同研究をいくつか立ち上げた。そうした試みの1つが、ヒトのさまざまな型の学習に根本的にかかわってくる「新規性」を感知する能力を探ることだった。研究チームは、海馬や扁桃にあるニューロンのうち、脳が新規の画像に出会うと発火頻度が上がる一部のニューロンや、見慣れた画像に出会った

ときに発火頻度が上がるニューロンを特定した⁵。彼は Caltech との別の共同研究で、神経経済学者の Antonio Rangel とともに、意識のある状態で賭け事の課題を遂行した場合の意思決定について調べている。「動物ではこの種の課題をこなすことができませんから」と彼はいう。

ただし、動物を使うことにも大きな利点がある。それは、実験にあたって脳内のどこに電極を置くかを自由に決められることだ。人間の患者の場合は、電極を治療上の必要性に従って正確な位置に置かねばならない。「実験者のなすべき仕事は、その限られた特別な状況において、何が実験できるかを見抜くことなのです。常に患者を何よりも優先し、もし患者が疲れたり来客があったりした場合には何も行いません」と Quian Quiroga は話す。

すべての実験は倫理委員会によって注

意深く規制されている。しかし、神経外科医たちの話によれば、ほとんどの患者は実験への参加に同意し、実験を楽しんでもいるようだ。「患者にとってリスクはまったくなく、何もしないで退屈してしまうほどです」と Mamelak はいう。Fried は「患者の方たちは脳科学という学問に貢献することを誇りに思っています」と付け加えた。

Qian Quiroga たちとの共同研究のおかげで、記憶に関する一連の研究を追認できたという Fried は話す。「意識のある状態で思い出すことは、すべて海馬で情報処理されているはずですよ」と彼はいい、こうした研究は最終的に、てんかんで内側側頭葉を外科手術するのに役立つだろうと付言した。「内側側頭葉では、記憶ネットワークがてんかんネットワークと重なり合う場合があるのです」。

Fried によれば、神経外科医の中には、本当は、実験をしないことこそが非倫理的なのではないか、と考える人もいるという。自分たちの腕に託されている脳について、わかっていることはとても少ない。しかしいま、それを知る機会が目の前にある。人間らしさの神経的基盤について知ることができ、それゆえに、手術時にその機能を残す試みができるとき、それを見逃す人はいないはずだ。（船田晶子 訳）



Alison Abbott は、Nature の欧州シニア特派員。

1. Cohen, M. X. et al. *J. Neurosci.* **29**, 7591-7598 (2009).
2. Quian Quiroga, R., Reddy, L., Kreiman, G., Koch, C. & Fried, I. *Nature* **435**, 1102-1107 (2005).
3. Quian Quiroga, R., Mukamel, R., Isham, E. A., Malach, R. & Fried, I. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **105**, 3599-3604 (2008).
4. Quian Quiroga, R., Kraskov, A., Koch, C. & Fried, I. *Curr. Biol.* **19**, 1308-1313 (2009).
5. Rutishauser, U., Mamelak, A. N. & Schuman, E. M. *Neuron* **49**, 805-813 (2006).