

本田財団レポート No. 182

第 42 回 本田賞授与式 記念講演 (2021 年 11 月 17 日)

「物理学とセレンディピティは臨床神経科学に 利益をもたらすことができるか」

ジョゼフ・フーリエ大学 名誉教授

クリナテック・エドモンド J. サフラ生物医学研究センター 理事長

アリム・ルイ・ベナビッド 博士

公益財団法人 **本田財団**

アリム・ルイ・ベナビッド 博士

ジョゼフ・フーリエ大学名誉教授
クリナテック・エドモンド J. サフラ生物医学研究センター理事長



■生まれ

1942年5月2日 (フランス・グルノーブル)

■学歴・研修歴

医学学位 (グルノーブル大学)

1970年 修士論文

1972年 脳神経外科医

1978年 教授 (実験医学)

1984年 教授 (生物物理学)

1989～2007年 神経外科部長

科学学位 (グルノーブル大学)

1973年 科学修士

1978年 博士論文 (物理学)

■科学分野における職責

1978～2007年 比較実験医学外科学研究所 (LMCEC) 所長、
神経生物物理学研究所 所長

1984～1990年 磁気共鳴医学生物学研究所 (IRMBM) 所長

1988～2007年 研究ユニット INSERM 318 (前臨床神経生物学)
ユニット長

1995～1997年 遺伝子治療 (脳腫瘍) センター長

2007年～ CEA グルノーブル クリナテック研究所
プロジェクトディレクター

2008～2021年 CEA グルノーブル クリナテック エドモンド・
J. サフラ生物医学研究センター長

■医療分野における職責

1989～2004年 グアルダ・カ・グランダ病院、クラウディオ・
ムナリてんかん・運動障害センター (イタリア・
ミラノ) コーディネーターおよび神経外科部長

■運営に関する職責

科学評議会 :

1976～1986年 グルノーブル大学医学部

1976～1986年 グルノーブル大学

運営評議会 :

1989～1993年 INSERM (省庁による任命)

2006～2012年 ESRF (欧州シンクロトロン放射光研究所)
科学諮問委員会特別顧問

2007年～ CEA 研究技術部門部長科学顧問

2016年～ WYSS 財団 (ジュネーブ) 科学諮問委員会

■主な受賞歴

2007年 ジェームズ・パーキンソン賞 :
パーキンソン病財団 (ニューヨーク)

2008年 - 運動障害研究賞 : 米国神経学会
- 名誉賞 : INSERM

2013年 ロバート A. プリツカー賞 :
マイケル・J・フォックス財団

2014年 - ラスカー賞
- 生命科学ブレークスルー賞

2016年 欧州発明家賞

2021年 2021年国際脳刺激賞

*上記を含め 30 以上の賞・名誉を受賞

■主な出版物

- **Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease:** Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J: Appl Neurophysiol, 1987, 50:344-346.
- **Stimulation of subthalamic nucleus alleviates tremor in Parkinson's disease:** Krack P, Pollak P, Limousin P, Benazzouz A, Benabid AL: Lancet. 1997 Dec 6;350(9092):1675.
- **Chronic stimulation of subthalamic nucleus improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease:** Krack P, Limousin P, Benabid AL, Pollak P. : Lancet. 1997 Dec 6;350(9092):1676.
- **Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease:** Limousin P, Krack P, Pollak P, Benazzouz A, Ardouin C, Hoffmann D, Benabid AL: N Engl J Med. 1998 Oct 15;339(16):1105-1111.

物理学とセレンディピティは臨床神経科学に利益をもたらすことができるか？

Can Physics and Serendipity benefit to Clinical Neurosciences?

Alim Louis Benabid, MD, PhD

T Aksyonova, G Charvet, T Costecalde, S Cokungkor, V Auboiron, M Foerster, L Sekar, F Sauter, N Torres, C Mestais, S Chabardes.

The Edmond J Safra Research Center

CEA Leti Clinelec CHU UNIVERSITE JOSEPH FOURIER Inserm EDMOND J SAFRA PHILANTHROPIC FOUNDATION

理事長、ご出席の皆様、この度 2021 年の本田賞の受賞者に選ばれましたことは誠に感慨深く、たいへん光栄に存じます。

パーキンソン病の治療、さらに同様の神経変性疾患まで適用可能な治療法について、30 年間研究してきた成果の多くをこの場でお話しできることを嬉しく思っております。また、1980 年代の後半に見出した脳深部刺激療法 (DBS) の結果、さらに、最近の赤外線照射療法の導入についてもご紹介します。この赤外線照射療法が、パーキンソン病の予防と治療につながり、他の神経変性疾患にも適用拡大されるようになることを期待しています。

HONDA PRIZE 2021

**From
Deep brain HF stimulation
(Treatment of Symptoms)
to
Infra-Red Therapy
(Neuroprotection)**

Alim L. Benabid, MD, PhD

CEA Clinelec Edmond J Safra Biomedical Research Center
Grenoble France

CEA Leti Clinelec CHU UNIVERSITE JOSEPH FOURIER Inserm EDMOND J SAFRA PHILANTHROPIC FOUNDATION

I. Parkinson's Disease and Deep Brain Stimulation

Discovery of the Effects of High Frequency Stimulation and Establishment of a New Therapy

図-1

〈図-1〉パーキンソン病に対する脳深部刺激は、高周波刺激の影響を発見したことが基になり、そこから新たな治療法が確立されました。

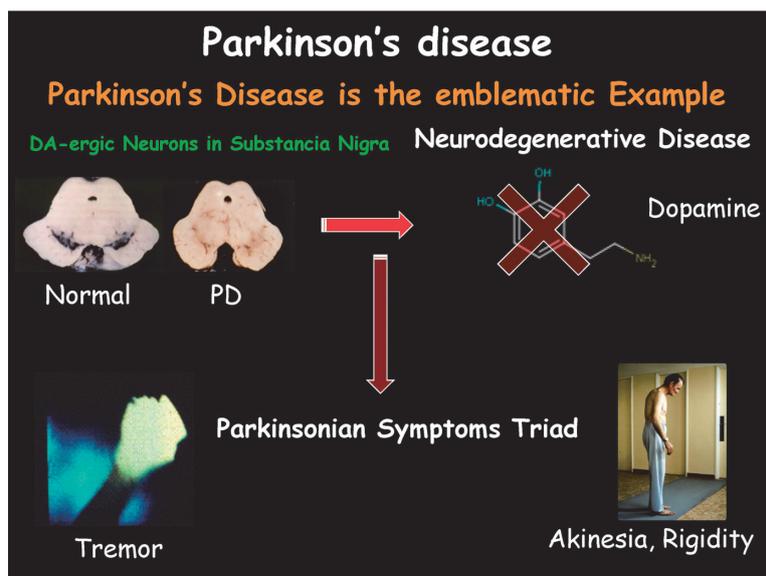
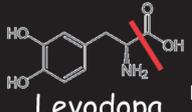


図-2

〈図-2〉これは、パーキンソン病発症によって生じる問題が患者にみられた場合に、医師、外科医、神経科医が行う典型的なアプローチの例です。パーキンソン病症例は、基本的に黒質のドーパミン神経の様子を見ればわかります。黒質という名称はドーパミンに関連のあるメラニンからきています。そのため、黒質は正常であれば黒く見えます。疾患が進行する過程で、正常であればドーパミンを産生する神経細胞の減少が確認できます。疾患末期になり、細胞が消滅すると、解剖学的機能が失われます。つまり、ドーパミンを産生する神経細胞がすべて破壊され、消滅するという事です。この結果、1 つ目は振戦、次に無動、そして固縮というパーキンソン病の3大徴候が引き起こされ、この3徴候が患者の運動能力に実質的な影響を及ぼします。

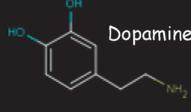
Can we Treat the Symptoms?
Therapeutic Options

Medications



Levodopa

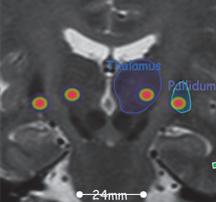
Replacement Therapy



Dopamine

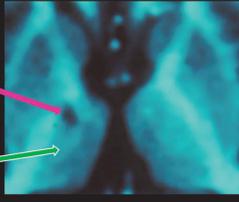
Effect / Triad
But: **Dyskinesias**

Neurosurgery



Thalamus
Pallidum

Destruction of « Targets »: Thalamus, Pallidum



Effect / Tremor
But: **Complications**

What else ?

図-3

〈図-3〉治療にはどのような選択肢があるのでしょうか？ 3つあります。1つ目は薬物療法で、不足しているものを補う治療法です。この治療法は、アルビド・カールソン (Arvid Carlsson) がドーパミンの前駆体であるレボドパを開発したおかげで可能になりました。レボドパは、血液脳関門を通過し、脳内で脱炭酸化されて、効率的に効果を発揮するドーパミン分子になります。

3 大徴候の振戦、無動、固縮のすべてに有効ですが、この素晴らしい効果にはジスキネジアという合併症が伴います。2 目目として、視床、淡蒼球といった標的部位を破壊する神経外科手術があります。標的は複数あって、視床または淡蒼球のいずれかになります。問題は、位置を正確に特定する必要があるということです。電解アッセイと電流を用いれば、病変部位は正確に特定されるはずですが、この症例の場合、正確な位置はもっと後ろになります。病変部位が十分に正確に特定されれば振戦が抑制されますが、特に部位を正しく特定できなかった場合、合併症が発生します。今、治療の選択肢を2つご紹介しましたが、同様の効果が得られ、かつ合併症のない治療法は他にあるのでしょうか？

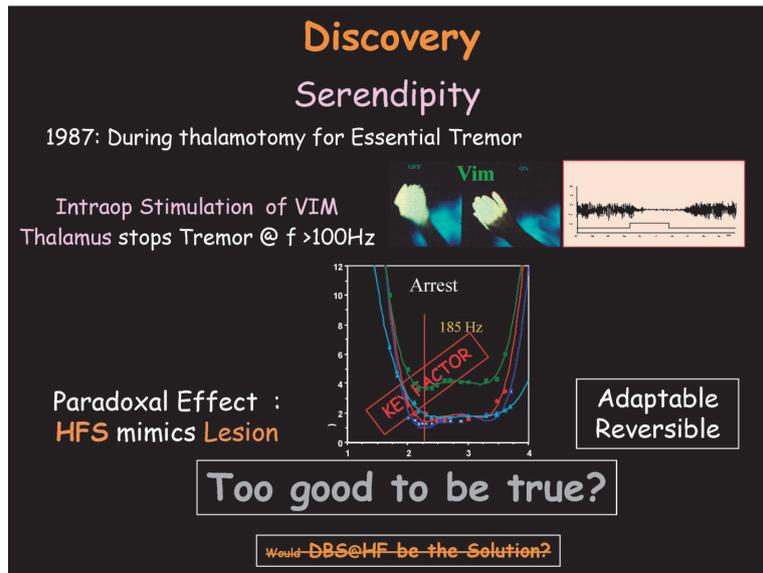


図-4

〈図-4〉ここから、高周波刺激につながる発見にたどり着きました。いわゆるセレンディピティと呼ばれる領域です。セレンディピティとは、本来、自分が想定していなかったものを発見することです。自分ではそうするつもりはなかったのですが、今抱えている問題、例えば振戦の抑制などで頭がいっぱいだったために、意図しない効果、意図しない事象がひとつの可能性になり得ると考えることがあります。これこそが有名な「アハ！」状態です。見えたことが期待していたこととは違っていても、それは求めていた解決策かもしれません。例えば、病変部位を特定する前に、視床中間腹側核を術中に刺激して画像を撮影し、位置が正確か否かを確認すれば、振戦によって不鮮明になっているのがわかります。正確な位置で適切なパラメータを用いれば、振戦が抑制され、適切な画像が得られます。重要なのは、従来の 50Hz よりも高い周波数、いわゆる高周波刺激とされる 100Hz 以上で振戦が抑制されることです。ここでは高周波刺激を加えると、振戦が直ちに、そして不可逆的に抑制されることがわかります。振戦の抑制は、115Hz～130Hz、さらに最大数千 Hz までで発生します。この場所に刺激を加えると振戦が抑制されます。ご存じのように、矛盾があります。学生には電気刺激によって励起効果が生じることを教えながら、ここでは病変の影響を再現しています。治療による影響は病変による影響と同様で、違いは不可逆的という点です。高周波刺激で重要な点は、調節可能で可逆的、さらに有益な作用でありながら合併症がないという理想的な治療になっていることです。お話ししたように、使用可能なのでしょうか？うますぎる話にも思えます。

Would DBS@HF be the Solution?

From Clinical Observation, How to set-up a Surgical Method ?

LUCK: Device Available, 3387

WORK: Multipolar **Electrode 3389**



WORK: Concept Confirmation: **The Frequency**
 LF: 50 Hz Excites HF: 130 Hz "Inhibits"

LUCK: Lack of IRB in 1987
 There is no **Outlaw** when there is no Law

図-5

〈図-5〉さて、問題は、高周波での脳深部刺激（DBS@HF）が解決策になるのか、ということです。臨床的観察から、手術方法の設定に向けてどのように取り組めばよいでしょうか？このような状況で、挿入部位の特定に用いた電極と、当時保有していた接触部を留置しました。当時の電極には接触部が1つだけで、当時メドトロニック社が作成した刺激発生装置に結合されました。両側で行うことも可能で、複数の電極を使用することもできます。また、幸運にも適応のあるデバイスが入手可能だったので、その時点でデバイスを開発する必要はなかったのですが、メドトロニック社には、電極の追加製作よりも、改善を依頼しなければなりません。一方、周波数が重要な要素であるという点では確信がありました。低周波数では励起が生じることが知られていますが、130Hzの高周波数では励起は抑制されます。これは正常な状態を確認するために用いました。そこで、多極電極を用いて特異度を高めることにしました。まず、新たな電極を開発するようメーカーを説得する必要がありました。接触部が4つある3389という新たな電極です。設定を変更して、電極電流を流す位置を変えることで、臨床で実現したいことの精度と効果が上がるということです。幸運なことに、当時、少なくともフランスには内部審査委員会がありませんでした。つまり、倫理委員会に呼び出されることもなければ、マウスを用いた複雑な前臨床データを提出する必要もなかったのです。こうした状況を生かして、非常に迅速に治療法を開発することができました。守るべき法律がなければ、違反も存在しないということです。

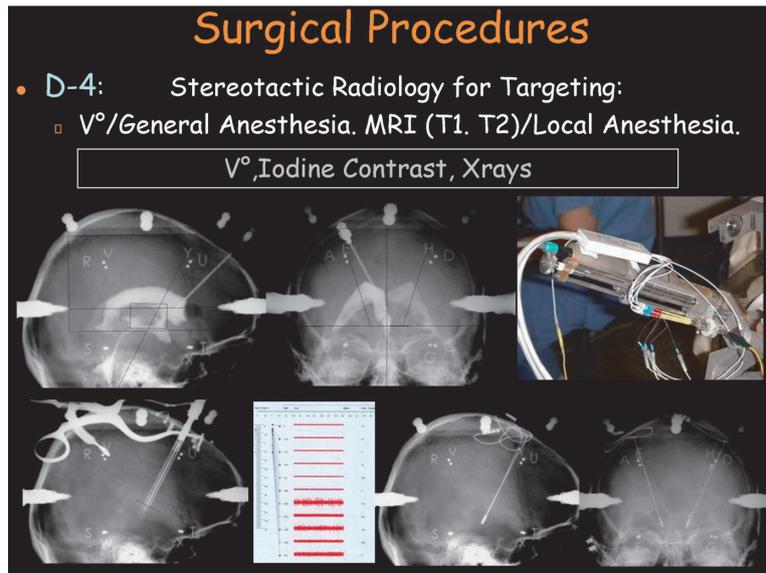


図-6

〈図-6〉実際にこれを実現する外科手術は、標的の局在性に基づいて行います。ここでは、ヨード造影剤を注入して幾何学的な構造を把握する脳室 X 線を用いています。平均位置が対象の患者に適合し、両側が正中線から 15mm 離れている様子を確認することができます。手術では、トラックに沿って電気活動を記録する微小電極を降下させることができるマイクロドライブを使用しました。トラックの上部には電氣的活動はありません。大脳基底核に挿入すると、トラックの末端に沿って様々な周波数やパターンが得られます。そこが電極を留置する重要な場所です。最終的に電極を設置すると決めた場所、ここがその場所です。こちらは、視床や他の対象の箇所にも留置する 4 つの接触電極です。完全に左右対称にして、臨床で患者を観察することができます。

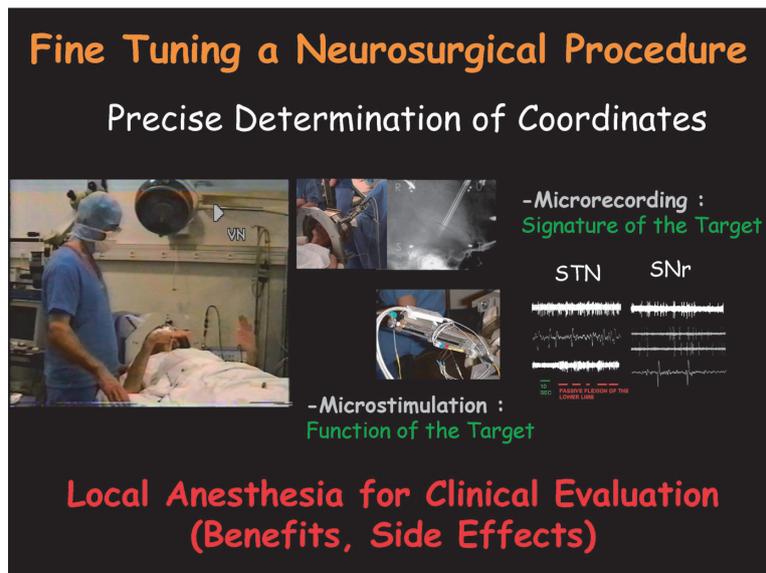


図-7

〈図-7〉この過程では、座標を正確に決定しなければなりません。複数の位置で刺激を入れたり切ったりして、症状を確認し、その直後の影響を確認します。ここで一方向性なのは、電気刺激が一方向性だからです。電気刺激を止めると、振戦が再び発生しました。この過程で、視床下核にある標的の特徴を調査するマイクロレコーディングを行うことができます。発火は、黒質網様部とは全く異なり、留置しようとしている位置が正しいかを確認することができます。また、他の影響も観察することができます。特に、患者に処置を行う際に、その後に行う微小刺激に対する発火の変化を確認することができます。これは、標的の機能を示しています。また、この場所に高周波刺激を加えると振戦が停止することは、もうおわかりかと思います。これより下の網状黒質では、全く異なるパターンがみられ、刺激による影響も全く異なります。臨床観察では、局所麻酔下で行われます。電極を装着する位置を確認することが非常に重要です。効果が得られるか否かを確認する必要があります。具体的には、症状が消えるか、また、ピリピリするなどの副作用がないかを確認します。これにより、感覚領域、運動領域、運動構造体のどの位置にいるのかがわかります。

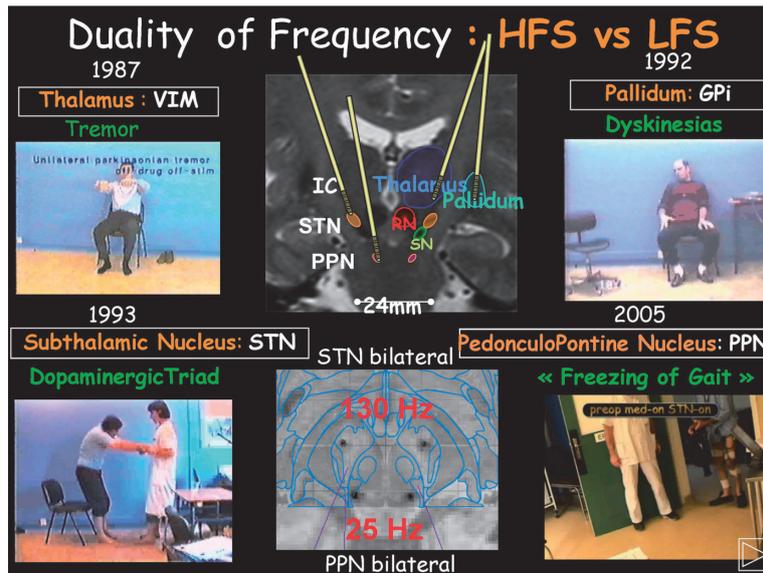


図-8

〈図-8〉重要なことですので、2種類の周波数についてお話ししましょう。低周波数（LFS）と比較して、高周波数（HFS）には抑制効果があるとされています。パーキンソン病で振戦がみられる患者の視床領域（視床中間腹側核）で、スタッフに合図して刺激をオンにしてもらおうと振戦は可逆的に消失します。これは、視床の場合です。視床よりも大きなターゲットである淡蒼球に入り、刺激をオンにすると、パーキンソン病患者に典型的なジスキネジアが消失して、患者が「はい、消えました」と言えば、ジスキネジアは消えたこととなりますが、電極の影響を受けていない反対側では残っていることがわかります。反対側では、淡蒼球を刺激しなければジストニア運動は持続します。3つ目の特に重要な標的で、1993年に検討対象とした視床下核は、脳幹の非常に低い位置にあります。〈図-8〉左下の患者さんですが、ドーパミン作動性の3徴候がみられます。筋強剛、無動がみられ、うまく体を動かすことができません。動かしてみてくださいと伝えたところ、高周波の電気刺激が伝わると問題なく手を動かし、正常に歩行できるようになります。観察しているのは核、すなわち中間腹側核（VIM）、淡蒼球内節（GPi）、視床下核（STN）で、正常な動きは130Hzの高周波数で観察されます。別の標的で、後部の脚橋被蓋核を刺激すると、異なる効果がみられ、高周波とは逆になります。このことはオックスフォードのチームによって発見されました。興奮性の25Hzよりも低い超低周波にする必要があります。この核は萎縮しているので抑制する必要はなく、逆に興奮させる必要があるため、低周波にします。脚橋被蓋核領域（PPN）に電極を留置した患者さんでは、歩行が乱れ、歩いても結局転倒してしまいます。特にストレスがかかると転倒してしまうのです。さらに、同じ日に同じ患者さんで刺激をオンにしてみると、低周波と高周波の違いがわかります。

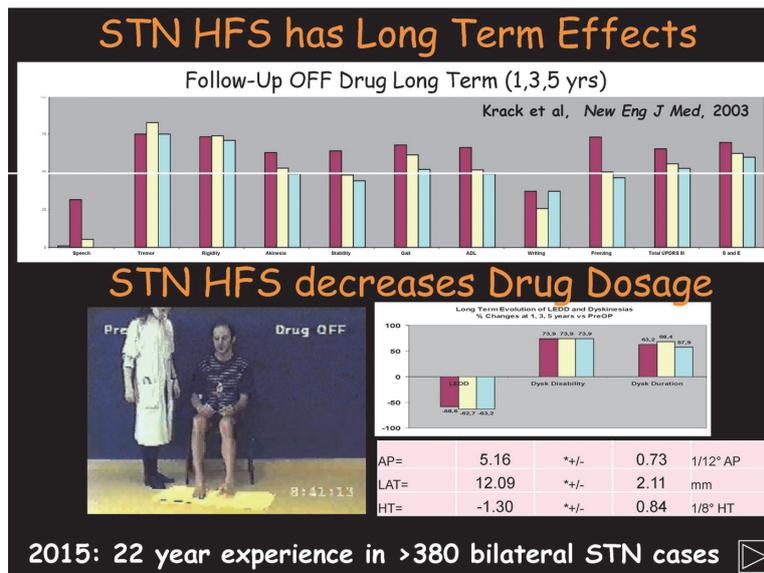


図-9

〈図-9〉パーキンソン病患者のSTN刺激に関する結果を見ると、様々な項目について、5年間の追跡調査結果がすでに公開されています。少数の項目、特に発話の項目を除けば、50%以上の改善がみられることがおわかりいただけると思います。反対側の脳への刺激、STNの高周波刺激によって薬剤の投与量を減らせることから、高用量で発生する副作用を減らすことができます。この患者さんでは、薬剤なしの場合、すべての症状が非常に顕著に出ていることがわかります。手の動きが遅く、歩行も遅くて、足指に振戦が生じており、身体が硬直しています。薬剤を投与するとジスキネジアが生じ、典型的な薬剤性ジスキネジア、身体障害が発生します。薬剤を中止して刺激を加えると、症状が消失し、医師が指示したことをできるようになります。指の動きが軽やかになり、刺激前と比べて歩行が大幅に改善したことがわかります。椅子から立ち上がったたり、歩いたり、前後に動いたりするのも、非常にたやすくできるようになりました。STN刺激の効果によって薬剤の投与量を大幅に減らすことができ、その結果ジスキネジアが生じる副作用を減らすこともできます。強力で持続的な改善が得られています。これらは定位脳手術システム内の座標で、脳室造影画像に基づいており、患者に留置する際に非常に精度が上がります。

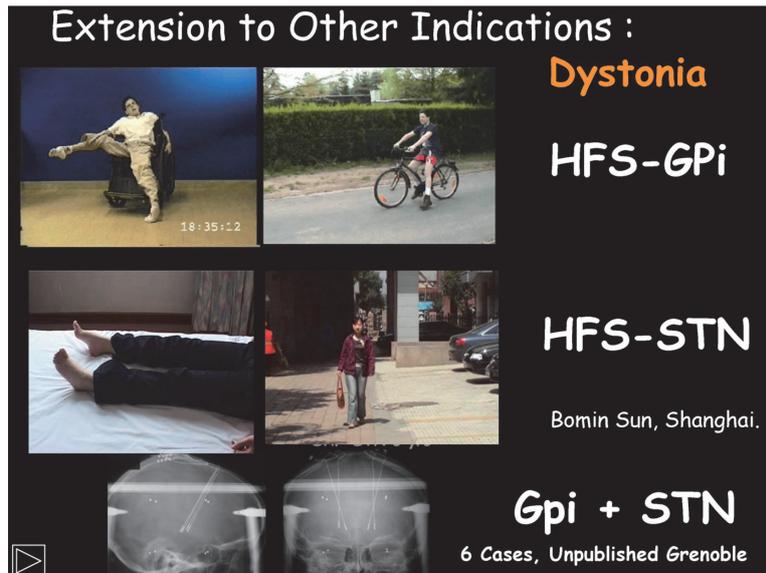


図-10

〈図-10〉その他にも適応症は複数あります。ジストニアに対する効果を見てみましょう。左上の若い患者さんは、DYT-1 変異により、下肢に運動障害があり、足のコントロールができない身体障害性ジストニアを発症しています。ところが、淡蒼球を高周波で刺激すると足を動かせるようになります。通常、この年齢であれば自転車に乗ります。下段の患者さんは、上海にいる同僚で友人でもある孫伯民博士が手術した患者さんです。手術前、この若い女性患者さんは用事があって、道を歩いています。こちらでは、方向を間違えているとはいえ、自転車に乗っています。2つの治療のターゲットに対しても、等しく効果的であるため、GPiと同様に有益な効果をもたらす視床下核で手術をしました。この2つを組み合わせることも可能です。淡蒼球の外側と、STNの内側という2対の電極を留置した患者さんに、効果が増強している様子をご覧ください。私たちは、6例の患者さんに淡蒼球とSTNの組み合わせで手術をしましたが、まだ発表はしていません。

Other Indications:

Psychosurgery: Heavy Past of Lobotomy:1970
 Moratorium *A Fool with a Tool is still a Fool* (Lars Leksell)

Recurrence of the Problem with HFS:2000:
 DBS @ HF: Inocuity, but risk of malpractice
 Obsessive Compulsive Disorders, Eating Disorders
 (Anorexia Mentosa, Obesity), Epilepsy,

PPN for Walking Disorders? DBS of VMH



Freeman & Watts



PPN ON

**Side effects are reversible
 but sometimes very
 interesting**

**PPN for Sleep Disorders? DBS of
 VMH**

LFS (10-25Hz) → alertness
 HFS (80Hz) → non REM sleep

図-11

〈図-11〉適応を拡大するとなると最初の手術は精神外科になりますが、1970年代のヨーロッパでは最も恐るべきものであったロボトミーの重い過去によって、一時停止が喚起されていました。そこで、高周波脳深部刺激療法（DBS）によって、別の状況を試みてきました。害がなければ受け入れてもらい易いからです。医療過誤を誘発しかねないとはいえ、リスクは低いので、試してみようとする医師は多くなるかもしれないと考えました。最も激しい強迫性障害、また摂食障害（神経性食欲不振や肥満症）、てんかんなどです。さらに、歩行障害の改善がみられた PPN についても、興味深い副作用がみられています。例えば、患者さんが朝起きたときの話です。バッテリー節約のため、夜間は刺激装置を止めているのですが、朝 5 時に突然目が覚めて、何かが起こっていると思ったと言うのです。実際、刺激装置が自動的にオンになっていました。さらに検討したいと考えました。ある効果がありました。覚醒効果です。

パーキンソン病と同様に、PPN を高周波で刺激するとどうなるでしょうか？この患者さんの場合、正常に見えますがすぐに眠ってしまい、その後、低周波で 2 時間刺激すると目が覚めます。これにより、低周波と高周波による正反対の効果によって新たな応用への道が開けます。まだ議論する必要がありますが、興味深いことです。高周波と低周波の構造は同じで、歩行だけでなく睡眠にも作用を及ぼすことから、睡眠障害に対してできることを探ることになりそうです。低周波は覚醒を、高周波はノンレム睡眠を誘導します。

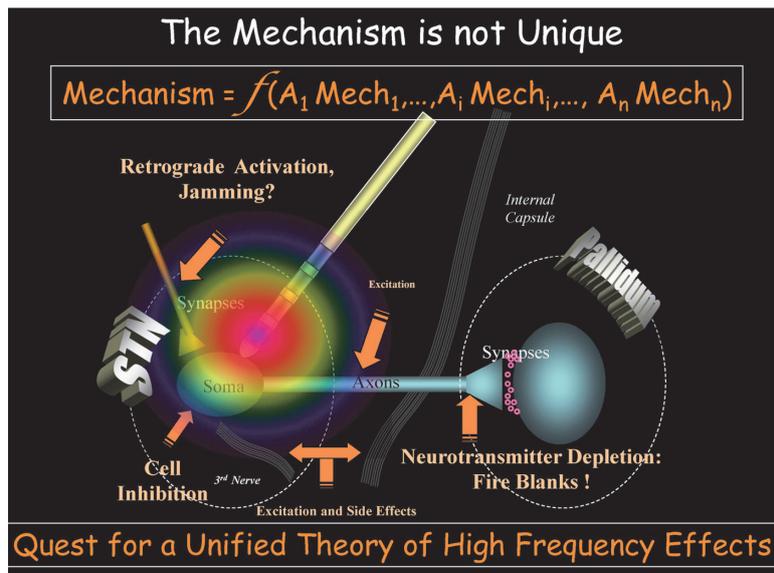


図-12

〈図-12〉このメカニズムはおそらく珍しいものではないでしょう。詳細は省きますが、細胞の抑制、逆行性活性化、興奮と副作用の組み合わせである可能性があります。また、神経繊維は容易に理解できますが、神経細胞の細胞体ではなく、軸索の興奮によって、シナプスから放出される神経伝達物質の枯渇が誘発され、刺激を与えると、ニューロンが空砲になるという可能性もあります。

II. Can we Treat the Disease?
Near InfraRed Neuromodulation
 DBS has demonstrated symptomatic effects contemporary to Stimulation
 The degenerative process has continued, the disease has progressed
 Current therapies have no curative potential.
Neuroprotection is the Holy Graal, the New Horizon

図-13

〈図-13〉さて、パーキンソン病は治療できるのでしょうか？DBS によって、刺激と同時に症状の改善はみられましたが、この間にも変性は進行し続けています。疾患が進行するため、現在の治療法では緩和が目的のDBS から治癒につながる可能性はありません。そこで問題は、別の目標に目を向けることです。別の目標とは神経保護で、現時点では聖杯、つまりまだ手が届く範囲ではなく、新たな領域です。

II. Near InfraRed Therapy

Motivation

Where does it come from?

Interactions of Light with Matter:
Reports of beneficial effects of exposure to Light, depending on the Wavelength, (Color), ie. Energy as $E=h.v$ which activates **Photoacceptors**.

Collab with John Mitrofanis in Sydney

図-14

〈図-14〉そこに至るきっかけは、光と物質との相互作用に関する知見や、波長依存性の光曝露の有益な作用についての報告でした。この作用は、シトクロムcオキシダーゼなどの光受容体の活性化に基づいて報告されています。この研究は、フランスで加わったジョン・ミトロファニスとの強力な協力体制の下行われました。

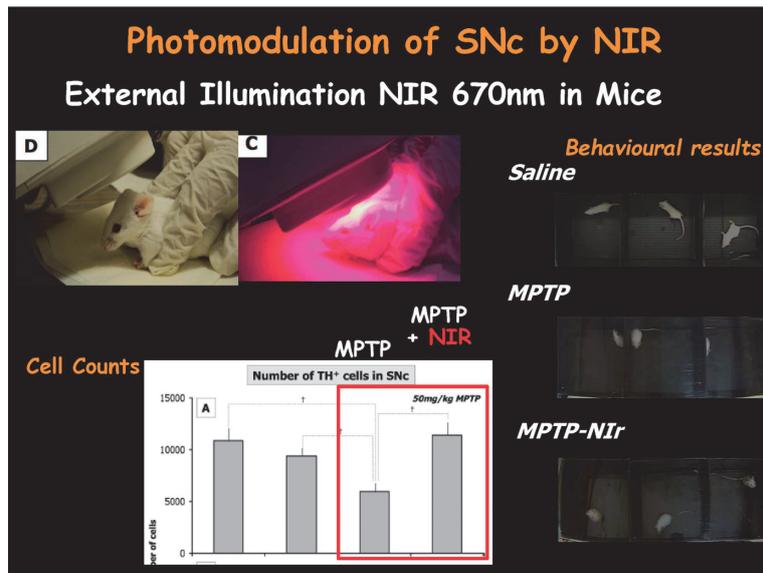


図-15

〈図-15〉マウスにMPTPを注射して、いわゆる「パーキンソン病」にします。パーキンソンのマウスでは、生物学的活性が低下し、ミトコンドリアもドーパミン神経細胞も減少しています。このマウスの治療は簡単です。必要に応じて照明装置を用いて670nmの近赤外線(NIR)に曝露させるだけです。行動を比較したところ、生理食塩水を投与したマウスはケージの中を活発に動き回りますが、MPTPを投与したマウスは活動が非常に低下することを確認しました。あまり動けないのだと思います。一方、近赤外線を照射したマウスでは、正常なマウスよりは劣りますが、それほどひどい活動の低下はみられませんでした。生物学的な側面から黒質網様部のTH細胞数を確認しますと、MPTPを投与したNIR照射マウスでは、TH染色細胞が大幅に減少していますが、照射なしのMPTPマウスでは、正常なマウスと比較して、明らかに残存しています。

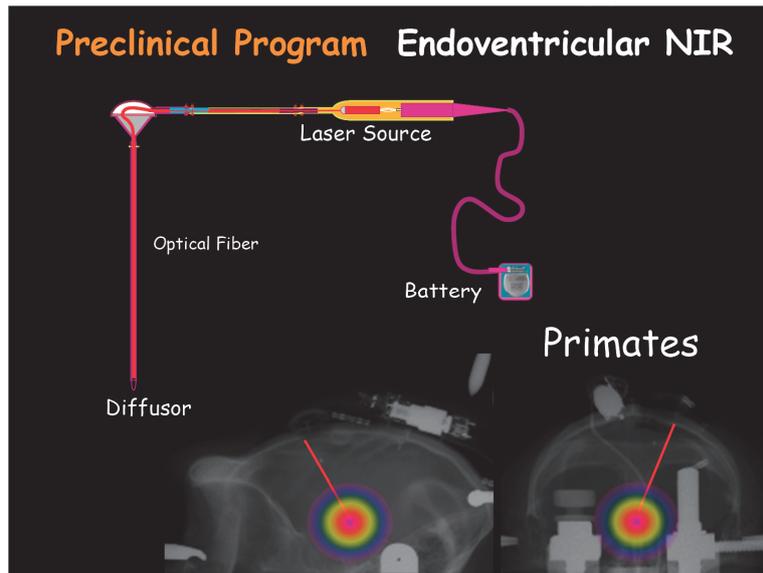


図-16

〈図-16〉そこで、患者に適用できるプロトタイプを作成しました。このプロトタイプは、DBSで使用しているバッテリーを電源としてレーザー光源に接続し、これを光ファイバーに接続して、この光ファイバーを黒質部位の近くまで挿入するというものです。この装置をサルに留置しました。レーザーファイバーの軌跡を確認します。刺激をオンにすると、脳室内の空間で、2つの黒質を覆うように赤外線が照射されています。

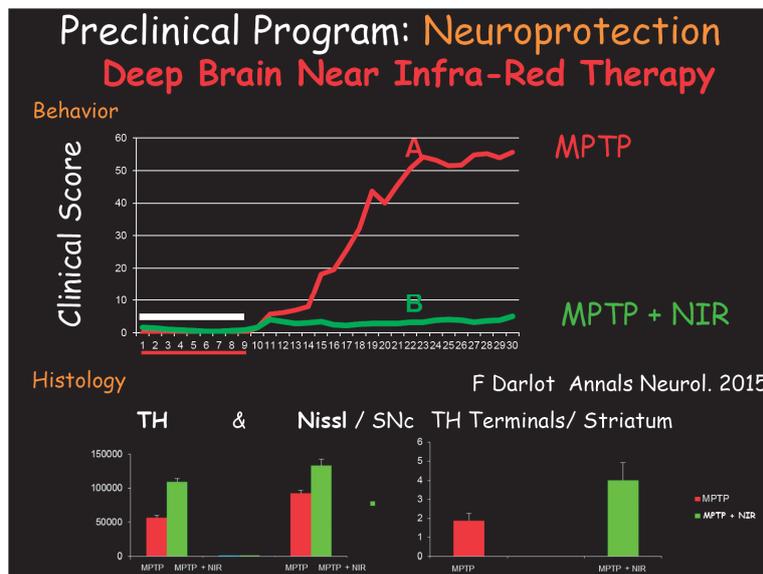


図-17

〈図-17〉この装置で治療したサルのデータを見てみましょう。MPTPのみを投与したサルは、極度の身体障害状態です。〈図-17〉は障害のスコアです。障害の重症度が上がっているのがわかります。MPTPのみを投与したサルは、治療と介護、さらに薬剤の投与も必要になりますが、MPTPを投与してNIRを照射したサルでは、まだ正常に近い行動がみられています。組織学的側面から、MPTPに加えNIRを照射した場合、MPTPのみを投与した場合と比較して、TH染色細胞がほぼ正常であることが改めて確認されました。線條体でも同様に、NIRを照射していない場合と比較して、TH末端の数が相対的に保たれています。

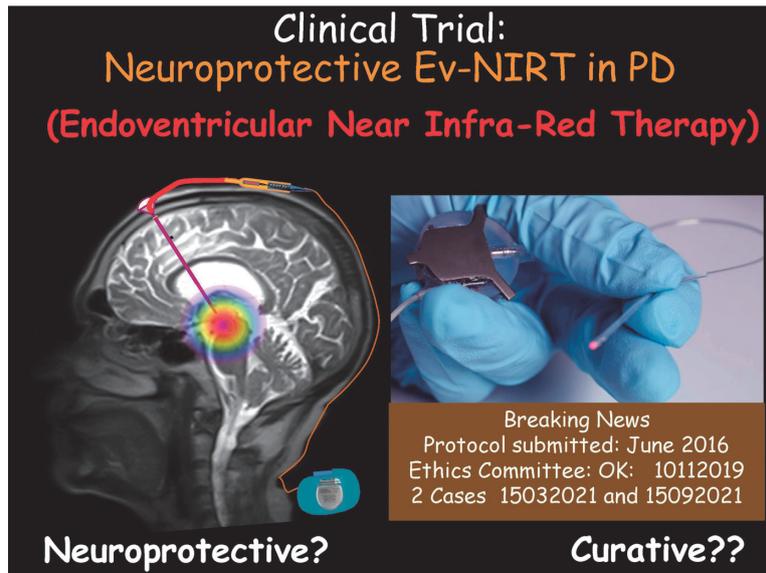


図-18

〈図-18〉このように、近赤外線神経保護効果が実証されるようになったことを踏まえ、ヒトでの臨床試験を行うことにしました。〈図-18〉のこの装置は、DBSで使用した刺激装置に接続し、これを動力源として、黒質網様部に近い第三脳室にファイバーを挿入しています。刺激をオンにすると、照射した赤外線がここに見えます。赤外線は、クリナテック (Clnatec) で設計・製作されたレーザー光源から出ているファイバーの先端から照射されています。臨床試験の実現に向けたプレゼンテーションも説得も簡単ではありませんでしたが、最終的には承認を得て、2016年には治験実施計画書を提出しました。3年後に委員会から合意を得て、2021年3月に最初の患者さんに留置して、同年9月半ばに2例目の手術を行いました。試験では、神経保護に加えて治癒するか否かを確認しようとしてしました。最初の患者さんは、照射開始から3週間後の時点では、靴を履いたり紐を結んだりするのが難しいという症状がみられましたが、現在はできるようになりました。発表するほどではありませんが、良い方向に向かっています。

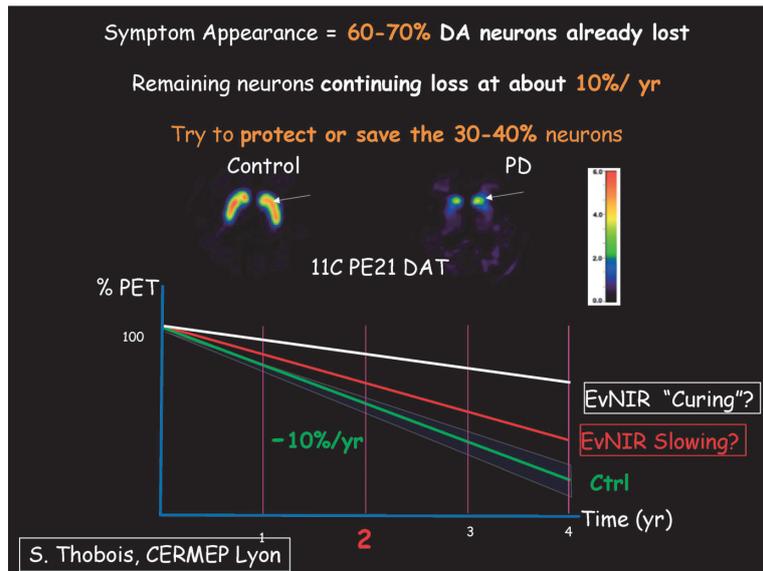


図-19

〈図-19〉臨床試験では、陽電子放出断層撮影 (PET) スキャンで観察します。PET スキャン PU2I では黒質のドーパミン神経細胞数のモニタリングが可能です。パーキンソン病患者では、症状が出始めた時点で細胞のおよそ70%が失われ、その後も1年に10%の割合で細胞が失われていくことがわかっています。ですので、目標は、30%の残ったドーパミン神経を保護し、救うことです。左の画像は正常な人のPET スキャン、右の画像はパーキンソン病が進行した患者さんのPET スキャンです。残った細胞がごくわずかになっています。通常、試験開始当初と比較して、終了までの4年間で、未治療の患者さんではこのように進行すると予想されます。赤外線照射した場合、悲観的な見方をすれば、大幅には改善しておらず、おそらくこの10%の細胞減少はそれほど抑制されていませんが、私たちが期待していることでもっと重要なことは、細胞減少を遅らせて、この病の治癒に近づけていくことです。



図-20

〈図-20〉ここが CEA (フランス原子力庁) のクリナテックです。グルノーブル大学病院と提携しています。この建物で、本日のような研究に専念しています。手術前後の患者さんを対象とした臨床エリアがあります。また、講義室や研究者のオフィス、実験棟もあります。

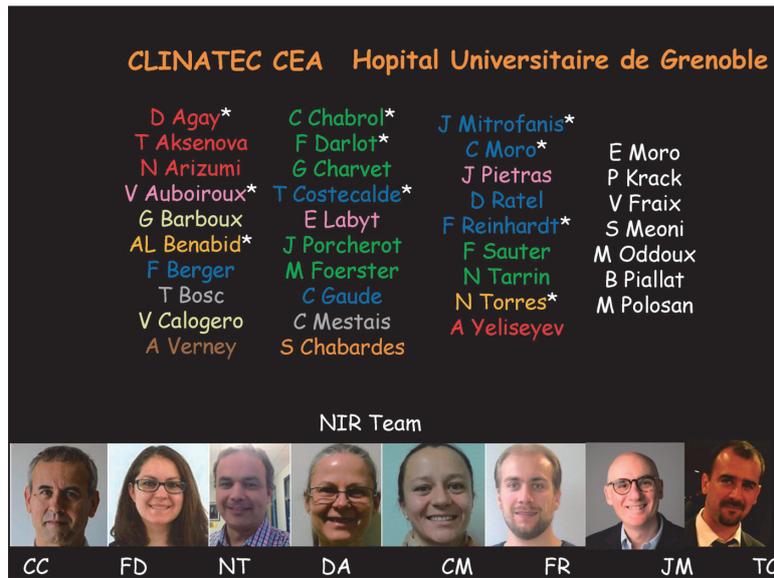


図-21

〈図-21〉 CEA、クリナテックの NIR チームの皆さんです。本日ご提示した全データについて、責任を持って提供して下さったことに感謝しています。ご清聴ありがとうございました。

**III. Compensation of Spinal Cord
Injury Deficits
Brain Computer Interfaces**

A Fortunate Circumstance

To execute a movement or
just to think of it evoke
similar Brain Activities

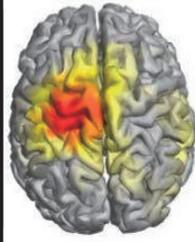


図-22

〈図-22〉脳は非常に利己的であるため、とても幸運な状況であるといえます。予測される運動野の皮質ニューロンを活性化させるようなことをしたい場合です。しかし、もし私がそれを望めば、あるいは自分でそれを実行すれば、これに関与する皮質ニューロンは、下位レベル、特に脊髄で生じることとは無関係に発火します。それで、「脳は語るが、誰も耳を傾けていない」とよく言ったものです。

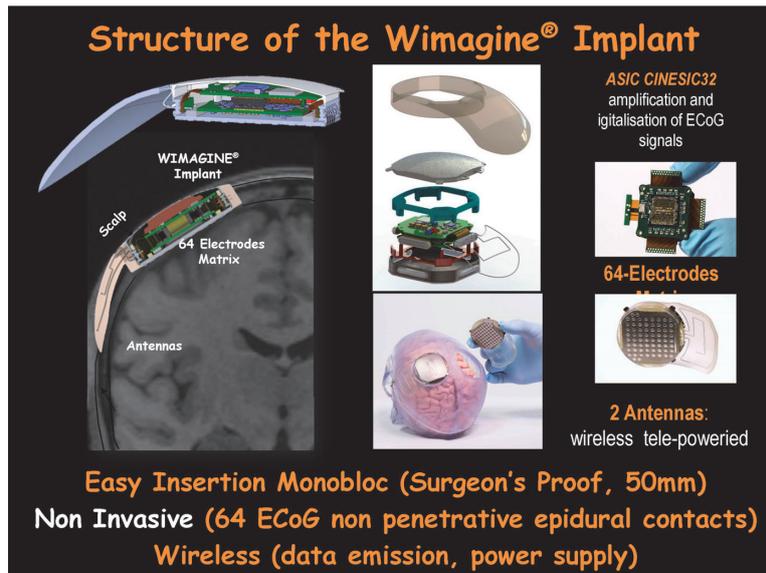


図-23

〈図-23〉CEAセンター内のクリナテックの力を借りて、コードレスかつワイヤレスの植込み型装置を設計しました。この装置は感覚運動野の前に埋め込みます。64個の電極で活動を記録するパワーがあり、記録をデジタル化して変換し、無線モジュールで送信する装置で、キャップのツバのように見えます。このシリコンフラップは、データを発信するアンテナに加え、リンクを通じてエネルギーを受信するアンテナから成り、外部と接続せずすべてが機能するので、感染のリスクもありません。埋め込む場所は硬膜外です。硬膜外なので、感染に関しても安全です。高位レベルで何らかの感染が発生しても、脳や、くも膜下腔にも感染が及ぶことはないでしょう。植込み型装置は、非常に頑丈なバリアである硬膜上に留置しているだけだからです。さらに、非侵襲的であることに加え、医療過誤の可能性を大幅に低減するため、外科の先生からもお墨付きをもらいました。

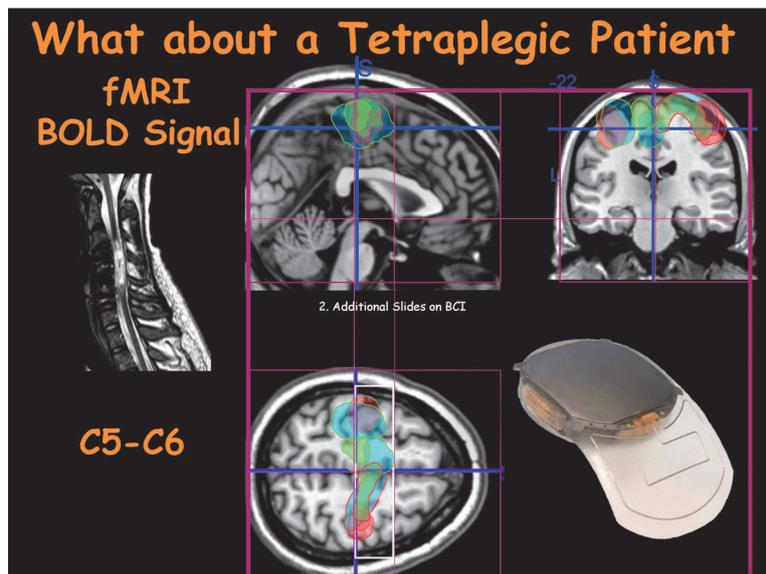


図-24

〈図-24〉脳磁図（MEG）解析と機能的磁気共鳴画像（fMRI）の3つの画像では、四肢麻痺の患者さんですが（現時点の適応患者はすべて四肢麻痺です）、足や手を動かしてくださいと指示すると、皮質レベルで活動が生じている場所が非常に的確に示されています。3つのセグメントのfMRIからわかるように、C5とC6で髄質と脊髄が完全に破壊されています。

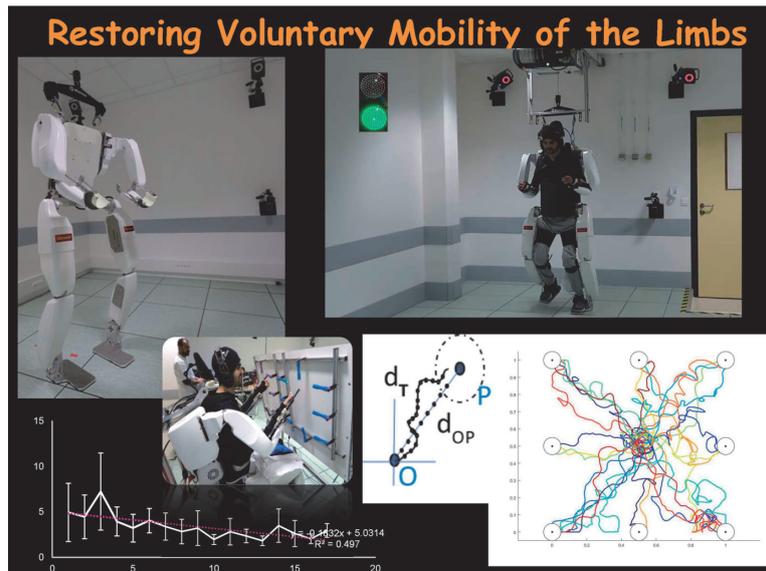


図-25

〈図-25〉左上の画像からわかるように、このスライドでは、患者さんに装着する外骨格の設計についてお話ししましょう。安全上の理由から、患者さんを天井から吊り下げて装着しているときは、自動平衡によって装置が必要以上に作動することはありません。歩行を指示する場合は、緑のライトで知らせると患者さんは下肢の歩行シーケンスを始めます。赤いライトが点灯すると患者さんは動きを止めることになっています。まだ、進展させなければならない点も多く、これを実現するためには現在取得していない認可を多数申請しなければなりません。下の写真では、外骨格を装着した患者さんがパネルの前に座っています。様々なターゲットがLEDの赤や緑に点灯して表示され、患者さんは点灯した順番にタッチしていきます。この患者さんは上肢で行っています。効率、は、出発点のゼロから到達点のPまで外骨格のインデックスに従って動かした距離を測定することで算出します。実際に動かした距離を測定し、直進軌道からの隔たりを算出することができます。右側には、様々な試行錯誤の結果が表示されています。左下のグラフは、このアプローチの効率を示しています。時間をかけ、繰り返してトレーニングを重ねることで、数ヶ月後にはかなり正確にターゲットに到達できるようになることが確認されています。これは最終目標の1つだと思います。



図-26

〈図-26〉これが最後のスライドです。先ほどご覧いただいたものと同じです。クリナテックで興味深い点は、医学・生理学的な技術と工学・技術的なソリューションが1カ所に集結していることです。このため、多岐にわたる分野の研究者が必要で、このシステムで実現している集学的アプローチが本質的に示されていると思います。上層部から理解され、望まれていることばかりではありませんが、道を探すというアプローチが重要だと考えており、クリナテックとは、医療従事者、生物医学者、技術者が協力してひとつのプロジェクトに取り組み、それぞれの資質や可能性を融合させていく場所だと考えています。言うのは簡単ですが、実現するのも運営するのも簡単ではありません。ですが、これが本田財団のモットーなのです。これらはすべて、難しいかどうかは別として、患者さん、特に運動機能が低下した患者さんの健康の向上だけを唯一の目的としているわけではないこともあります。これはホンダでは理解されていることだと確信していますが、ホンダがまさに行っていることは地球の地図上で居場所を変えることができるマシンを提供することで、それはホンダの利益のためでもあります。皆さんが感じた方向性と同じで、クリナテックも方向性は同じです。そして、このような素晴らしい賞をいただいたことに感謝します。この賞は、特に、かなりの頻度で外傷などによって運動能力が低下した患者さんの状態を改善する、という目標が共有されていることを意味するからです。もちろん、これはここにいる皆さんのモットーでもあるでしょう。努力が報われ、この賞をいただいたことにあらためて感謝します。そして、さらに申し上げたいことは、この賞には、管轄当局や、患者さんの利益のために取り組んでいる施設の運営側からの理解を得るといふ影響力もあります。患者さんが失ったものを忘れないことが重要です。些細なことのように見えても、運動能力は重要なのです。

本研究を支援して下さったことに対し、本田財団にあらためて感謝申し上げます。非常に光栄に思っていますし、とても感動しています。謙虚に受け止めつつも、たいへん感激しています。

この度はありがとうございました。

- このレポートは本田財団のホームページに掲載されております。
- 講演録を使用される場合は、事前に当財団の許可を得てください。

発行所 公益財団法人 **本田財団**
104-0028 東京都中央区八重洲2-6-20 ホンダ八重洲ビル
Tel. 03-3274-5125 Fax. 03-3274-5103
<https://www.hondafoundation.jp>
発行者 亀岡 晃浩