

【助成 40-39】

脳—計算機—超音波閉ループによるてんかん発作の実時間制御

北海道大学大学院薬学研究院 准教授 竹内 雄一

北海道大学大学院薬学研究院 特任助教 Michele Chan

〔研究の概要〕

てんかん患者の約3割は薬物抵抗性であるため、非薬物療法的にその発作を制御する手法の新規開発が求められている。また臨床応用のため、当該法は侵襲性が低いことが望ましい。そこで本研究では、研究代表者らが開発してきた脳—計算機—脳深部電気刺激閉ループによるてんかん発作の制御法に関して、侵襲的な脳深部電気刺激部分を非侵襲的な脳刺激法である経頭蓋超音波照射法で置き換えた、新規てんかん制御法の創出を目的とした。てんかんモデル動物における概念実証のため、まずげっ歯類の頭蓋上にも留置可能なほど小型な経頭蓋集束超音波照射装置を作製し、その出力音場分布のシミュレーションおよび実測を実施した。さらにてんかんモデルラットにおいて、脳活動パターンの実時間シグナル分析によるオンデマンド経頭蓋超音波照射システムを確立し、てんかん発作の非薬物性かつ非侵襲的な制御に成功した。

〔研究経過および成果〕

(研究の目的)

てんかんやアルツハイマー病などの神経疾患、うつ病や依存症などの精神疾患はしばしば薬物抵抗性である。これらの脳疾患は脳の働き方の障害であるためその症状制御には、ウェアラブル医療機器等を介した脳刺激で疾患症状を司る脳活動に直接介入して脳内神経細胞の活動を操作することで、脳の働き方を整える戦略が効果的である。脳刺激による脳活動介入は、正常生理機能を司る脳活動の阻害回避による副作用減少のため、必要な際のみオンデマンドに刺激を行うことが重要である。そのためには脳活動を常にモニターし、病的な脳活動へオンデマンドに介入するウェアラブルあるいは埋込医療機器の開発が必要である。脳活動のモニター・刺激介入をオンデマンドに行う医療機器により、神経・精神疾患を克服した社会の実現が求められている。

そこで本研究では、研究代表者らが開発した脳—計算機—脳深部電気刺激閉ループによるてんかん発作の制御法に関して (Takeuchi *et al.*, Brain 144: 885-908, 2021)、侵襲的な脳深部電気刺激部分を非侵襲的な経頭蓋超音波照射法で置き換えた、新しいてんかん発作制御法の創出を目的とした。

1. 小型オンヘッド集束超音波照射装置の開発

げっ歯類の頭蓋上にも留置可能なほど小型の集束超音波照射装置を開発した。まず中心周波数1、5、10 MHz、直径10 mm、焦点距離10 mmのチタン酸ジルコン酸鉛超音波振動子を特注作製した(富士セラミックス)。当該振動子を収納するケースを光造形3Dプリンターで作製し、エポキシ系接着剤で振動子をケースに固定した。その後、振動子の共振周波数におけるインピーダンスを測定し、当該インピーダンスを駆動用高周波増幅器(T145-4726AA, Thamway)の出力インピーダンスと整合した。振動子の駆動波

形生成には一般的なファンクションジェネレーターを用いた。超音波振動子の音場分布はk-Waveソフトウェアを用いてシミュレーションするとともに、Pulser/Receiver (1050 PRJ/ Accu-Tron) を用いて3次元的に計測した。音圧の測定は、ニードル型ハイドロフォン(NH0500 型、Eastek)を用いて実施した。

例として、1 MHz 振動子のインピーダンスを計測した結果、実際の中心周波数は0.95 MHzであり、当該周波数におけるインピーダンスは約 200 Ω であった。パワーアンプの出力インピーダンスが 50 Ω であるため、パルストランスにより電気インピーダンス整合を行った。その結果、超音波振動子の出力エネルギー(音響放射圧)が著明に増加した。5 MHz 振動子では、集束超音波ビームの方位方向(XY 平面)に 0.5 mm 程度および長軸方向(Z 軸)に 1.0 mm 程度の焦点を得た。焦点の大きさは周波数依存であり、超音波の周波数が高いほど焦点サイズは小さかった。

2. てんかん発作の制御

てんかんモデル動物として雄性 Long-Evans ラット(3–12 ヶ月齢)を用い、自発的なてんかん発作の発生を電気生理学的に確認した。次に当該ラットの頭蓋上に研究項目1で作製した小型超音波照射装置を慢性留置した。てんかん発作を実時間シグナル分析装置(RX8, TDT)でリアルタイム検出し、オンデマンドに経頭蓋超音波照射したところ、発作を直ちに終息させることに成功した。

本研究で、オンデマンド経頭蓋超音波照射による欠伸発作の制御をプレリミナリーに達成できた。発作制御の機序として、超音波が発作リズムを生じる脳内神経回路を発作エピソードの初期において断ち切った可能性がある。

[発表論文]

1. Yoshida K, Minami M, Takeuchi Y, A closed-loop transcranial ultrasound irradiation system for an awake rat model of absence epilepsy, The 46th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Sendai, Japan. Aug 1, 2023.
2. Xu Y, Yoshida K, Takeuchi Y, Toward non-invasive, precise control of internal organs via ultrasound neuromodulation of the autonomic nervous system. *Proc. SPIE* 12608, Biomedical Imaging and Sensing Conference, 126081O. 20 Sep 2023.
3. 鈴木尚也ら、超音波ニューロモジュレーション用発振回路の製作、第40回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, 7P2-PS-25. 07 Nov 2023
4. 三村聡優ら、経頭蓋ソノポレーションによる大脳神経細胞を標的とした新規遺伝子導入法、日本薬学会第143年会、札幌、3月26日、2023.
5. Chan M, et al., Non-invasive gene transfection to neurons in the cortex using transcranial ultrasound irradiation, The 46th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. Sendai, Japan. Aug 3, 2023.
6. Li Q and Takeuchi Y, *et al.*, Reinstating olfactory bulb derived limbic gamma oscillations alleviates depression-like behavioral deficits in rodents. *Neuron* 111: 2065–2075. 05 Jul 2023.
7. Sierra RO and Pedrasa LK, *et al.*, Closed-loop brain stimulation augments fear extinction in male rats, *Nat Commun* 14: 3972. 05 Jul 2023.