



Title	微小コイル磁気刺激法の確立とその脳活動修飾への応用 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	長内, 尚之
Citation	北海道大学. 博士(情報科学) 甲第13084号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/70529
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Hisayuki_Osanai_abstract.pdf (論文内容の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（情報科学） 氏名 長内 尚之

学位論文題名

微小コイル磁気刺激法の確立とその脳活動修飾への応用

(Establishment of a method of micro-coil based magnetic stimulation and its application to the modulation of brain activity)

本論文では、磁気刺激装置の小型化における微小コイル刺激印加システムの一構成法、および、磁気刺激の脳活動への影響について動物モデルに対する実験結果を基に論じた。

脳磁気刺激法は、電磁誘導によって脳内に渦電流を誘導し、中枢神経系を刺激する手法である。特に、経頭蓋磁気刺激法は耳鳴りなどの神経疾患の治療法として広く注目されている。しかし、経頭蓋磁気刺激法に用いる装置は大型であり、一回の治療効果は短時間しか継続しないことが知られている。したがって、医療機関に通院する負担を軽減するために、磁気刺激に用いるコイルを小型化し、携帯可能な磁気刺激治療装置を実現すれば、治療の負担を大幅に軽減し、日常生活の質の向上が期待できる。

近年、直径 0.5 mm の微小コイルがコイル近傍 (約 100 μm) において神経細胞の細胞体や軸索に活動電位を誘発できることが明らかになった。しかし、コイルが作る磁場・電場の強さはコイルからの距離に応じ反比例的に減衰するため、脳を傷つけずに脳表から磁気刺激を与える場合は、活動電位を誘発するのに十分な強さの電場を誘導できないと予想される。一方で、近年ではマウス脳スライスを用いた研究から、活動電位を発生しない強度の反復磁気刺激が神経細胞の興奮性を変化させることが明らかになった。これらの背景から筆者は、微小コイルの近傍でなくとも神経活動の誘発が可能であり、脳表に磁気刺激を与えることで脳を傷つけずに皮質神経活動を誘発できる可能性があるという着想に至った。

また、これまで、磁気刺激が神経細胞の興奮性を変化させることは報告されているが、皮質神経回路レベルにおける磁気刺激誘発応答の生成機序は明らかではない。皮質神経回路は感覚信号の情報処理にも深く関わっていることから、磁気刺激が皮質神経回路に与える影響を解明することは、磁気刺激の神経疾患治療メカニズムを解明する上でも重要である。

本論文では、微小コイルを用いた低侵襲磁気刺激法を提案し、具体的に刺激システムの一構成法を示した。特に、磁気刺激誘発活動の皮質内における空間局所性、コイルの向きと神経誘発活動の関係、微小コイルを用いた磁気刺激のどの物理特性が最も神経活動に影響するかについて、実験と数値計算による解析に基づき検討した。また、そのシステムを用いて、生体脳への影響を皮質神経回路レベルで明らかにした。さらに、皮質神経回路動態の理解のための基礎的知見として、麻酔薬が皮質神経回路活動に及ぼす影響を検討した。

学位論文は全 5 章で構成されている。第 1 章では、本研究の背景と目的を示すとともに、本論文の構成について記述した。

第 2 章では、微小コイルを用いた低侵襲磁気刺激法の確立について記述した。まず、微小コイルを用いて磁気刺激装置を作製し、磁気刺激システムを構築した。そして、構築した磁気刺激システムを用いて、麻酔下のマウス聴覚皮質の脳表に磁気刺激を与え、多点電極アレイを用いて磁気刺激

誘発活動の電気生理学的計測を行った。また、死後脳を用いて磁気刺激由来の電氣的アーティファクトの周波数成分を同定することで、電氣的アーティファクトと神経活動とを分離した。加えて、微小コイル磁気刺激法の空間分解能を調べるために、多点脳表電極を用いて磁気刺激誘発活動の皮質側方方向の伝搬を計測した。その結果、微小コイル磁気刺激法は脳を傷つけずに皮質神経活動を誘発することができ、ミリメートルオーダーの空間分解能を持つことが示された。

第3章では、磁気刺激の生体脳への影響について記述した。皮質神経回路は緻密な配線構造を持つことから、磁気刺激によって誘発される活動は皮質神経回路の構造の制約を受けると予想される。そこで、この仮説を検証するために、多点電極アレイを用いてマウス聴覚皮質の層構造横断的に神経活動計測を行い、微小コイルによる磁気刺激応答活動と感覚刺激(音刺激)応答活動の動態を時空間的に比較した。その結果、磁気刺激応答活動と感覚刺激応答活動の時空間特性は類似しており、磁気刺激と感覚刺激は類似の神経回路の活動を誘発することが示唆された。また、誘導電場の向きが神経誘発活動に影響すると予測されていることから、コイルを配置する向きが皮質誘発応答に影響を及ぼす可能性がある。そこで、コイルの向きと神経誘発活動の関係を調べるために、コイルの配置が皮質表面に対して水平の場合と特定の角度をつけた場合とで磁気刺激誘発活動を比較した。加えて、脳内に発生する誘導電場の数値計算を行うことで、誘導電場の不均一性が磁気刺激誘発活動に大きく影響することを見出した。

第4章では、皮質神経回路の活動計測における麻酔薬の影響について記述した。実験に用いる麻酔薬は神経活動に影響を及ぼすことから、神経回路活動計測の実験結果を解釈するうえで麻酔薬の影響を考慮する必要がある。しかし、使用される麻酔薬の種類は研究者によって異なるにもかかわらず、麻酔薬の種類が脳の局所神経回路活動にどのように影響するのかについて、詳細な知見はほとんど報告されていない。そこで、本章ではケタミン麻酔下および三種混合麻酔下のラットを用いて聴覚皮質神経活動を層構造横断的に計測し比較した。それぞれの麻酔下のラットにおいて、自発活動および音刺激誘発活動を計測した結果、2種類の麻酔薬の影響は皮質層構造依存的に異なり、皮質神経回路の動態を議論するうえで麻酔薬の種類を考慮する必要があることが示された。

第5章では、本研究で得られた結果をまとめるとともに、将来展望について記述した。

本研究では、微小コイルを用いた低侵襲磁気刺激法を考案した。この方法は磁気刺激装置の小型化だけでなく、磁気刺激の空間局所性の向上にも大きく寄与する。また、皮質局所神経回路における磁気刺激応答活動の *in vivo* 電気生理学的計測は本研究が初の試みであり、磁気刺激の神経疾患治療メカニズムを理解する上で基礎的な知見となる。さらに、麻酔薬の種類によって神経活動が皮質層構造依存的な影響を受けることを明らかにした点は、局所神経回路の動態を議論する上で今後の重要な知見となる。

微小コイル磁気刺激法の確立は、小型・携帯可能な磁気刺激装置の開発に重要であり、慢性的な神経疾患に対する新規治療法の開発に繋がると期待される。今後、微小コイル磁気刺激法が神経疾患治療に応用できるかを検証するためには、神経疾患モデル動物への磁気刺激の影響の解析や、可塑的变化を誘発する磁気刺激パラメータの探索が必要である。また、マルチコイルアレイを用いた小型磁気刺激装置の開発は、より大きい強度の誘導電場を生成可能にし、磁気刺激を経頭蓋的に施すことで将来的にはヒトに応用可能な低侵襲で小型・携帯可能な神経疾患治療装置の開発に繋がると考えられる。