



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	超音波刺激を用いた神経変調システムの開発と生体脳活動修飾への応用 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	古川, 凌
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(工学)
Dissertation Number	甲第16510号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95161
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Ryo_Furukawa_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（工学） 氏名 古川 凌

学 位 論 文 題 名

超音波刺激を用いた神経変調システムの開発と生体脳活動修飾への応用
(Development of Neuromodulation Systems Using Ultrasound Stimulation and Their Applications in Modulating Brain Activity In Vivo)

本研究では、超音波を用いて、電気的な神経活動の変調（神経変調）の方法を提案し、その機序について明らかにしている。神経変調は、神経系の機能障害の補綴器、新たな治療用装置、および、基礎的な神経科学の研究用ツールなどの幅広い用途で応用されている。神経活動の変調には、主に、神経系における活動電位の誘発と抑制を制御する方法を用いる。従来の神経変調では、電磁気刺激が主に用いられ、臨床における脳疾患の治療と神経科学において脳刺激法として利用されてきた。しかし、それらの電磁気刺激には、臨床で応用する上で、空間分解能（局在性）と深部到達性、および、脳内への挿入を伴わない非侵襲性の3点に物理的な制約があった。これらの制約から、脳の深部にある領域を正確にかつ非侵襲的に刺激することは困難である。したがって、これらの難点を克服し、神経変調を通じて、正確に脳機能を調節する新たな代替手法の開発が求められている。

これに対して、本研究で主に扱う方法は、超音波の機械的な振動を用いた脳刺激法（超音波刺激法）である。超音波刺激法は、比較的新しい手法であるため、神経変調の詳細な機序の理解や刺激装置の構成法に不明な点が多い。特に、近年、頭蓋骨を開くことなく超音波を印加する経頭蓋超音波刺激法（transcranial ultrasound stimulation, TUS）が、従来の電磁気刺激法の限界を克服する可能性がある技術として注目されている。TUSは、経頭蓋により、1～5 mmの空間局在性で、脳の深部（10～15 cm）に刺激を到達させ、脳機能に局所的な変化を誘発できることが明らかになっている。TUSにより、特定の脳領域の機能をより詳細に制御および調査できる可能性がある。しかし、脳は、領域ごとに特徴的な神経回路網を形成しており、各領域でTUSがどのような効果をもたらすのか、不明な点が多い。また、所望の神経変調をTUSで実現するために、どのような装置構成が効率性に優れ、副作用を回避できるかなどの問いにも、未だ十分な知見が得られていない。

また、脳疾患の治療に神経変調を応用するためには、長期的な変調効果の持続が求められる。脳内の神経細胞間はシナプスと呼ばれる結合部を介して信号の伝達を行い、複雑な神経回路網を形成している。脳刺激によって、このシナプスの結合状態を増強、あるいは、抑圧できることが知られており、シナプスの可塑的な結合状態の変化をシナプス可塑性と呼ぶ。

現在、治療への応用に向けて、神経変調によるシナプス可塑性の誘導方法の開発が進められている。加えて、神経変調を治療に応用するためには、刺激装置システムの構成と機能も重要である。例えば、てんかん発作や精神疾患などの疾患では、治療期間が長期間にわたる可能性があるため、近年、過度な脳刺激を回避する方法の開発が進められている。従来の脳刺激法は、脳の突発的な活動を加味して、適応的に刺激パターンに反映できず、予め決められたパターンや強度で刺激を続ける方法が用いられてきた。脳の活動状態をフィードバックしないことから、このような刺激系を「開ループ型」と呼ぶ。こうしたシステム構成では、刺激の過度な強度や時間的な特徴によっては、過剰な神経活動や意図しない可塑性を誘発するリスクが懸念されている。

本研究で、筆者は、超音波刺激の作用機序の理解とシステム構成の開発が現時点で不十分な課題に着目した。特に、特定の脳領域に応じた超音波刺激の効果や作用機序の解明、および、所望の用途に応じた刺激システムを開発することで、脳刺激法の実用性の向上が期待される。

本研究では、初めに、特定の脳領域における、長期抑圧とよばれるシナプス可塑性について取り上げた。ここでは、未解決の課題として、特に、聴覚皮質における可塑性の機序の解明に注目した。特に、マウス脳を切片状に成形した脳スライスを使った実験データと、シナプスの状態の変化を表現する数理モデルを組み合わせて、長期抑圧の仕組みの一部を解明した。

次に、脳スライスを使った実験系に特化させて開発した小型超音波刺激装置の一構成法を提案した。既存の超音波刺激装置は、脳スライスを用いた実験系に応用するのが困難であることが知られているため、この問題の改善策を提案した。新規に開発した装置の、物理的特性の評価と脳スライスの神経変調を実際に行い、予め設定した目標を実現することでその有効性を実証した。

さらに、動物脳内で対象とする神経経路にのみ、効率的に変調効果を及ぼす超音波の波形パターンの特徴を明らかにした。ここでは、神経経路として聴覚系以外を対象脳領域として選択しても、超音波刺激を印加した際に、実験動物に対して副次的に音の知覚を誘発する問題を取り上げた。特に、副次的に音の知覚を誘発する機序を基に、副次的な効果を最小限に抑えながら所望の脳領域のみに刺激効果を効率的に与える方法を考案した。

最後に、脳活動をモニタリングする機能を有する、小型の経頭蓋超音波刺激装置の一構成法を提案した。ここでは、従来の刺激装置が、実験動物の頭部に対して大型であること、および、脳活動のモニタリング機能と超音波刺激の印加機能とが相互に独立しており、過剰な活動の誘発を回避する仕組みが不足している問題に着目した。具体的には、従来の開ループ型とは異なる、「閉ループ型」の機能を有する小型デバイスの開発に取り組んだ。作製したデバイスの特性評価の結果から、超音波刺激と脳波のモニタリング機能の有用性が示された。これらの結果から、慢性的な脳疾患治療効果の検証を目的とした動物実験に応用できる可能性が示された。将来的には、過剰な神経活動の誘発を防ぎながら、より安全かつ効率的な脳疾患治療の実現が期待できる。

これを要するに、筆者は本研究を通じて、超音波刺激を用いて神経変調を実施する装置システムの一構成法を提案し、その誘発応答の特徴を明らかにした。これにより、脳の一領域である聴覚皮質における神経活動修飾を効率的に行う知見を得た。また、慢性的な脳刺激における過活動を回避する方法を提案することで、脳刺激における安全性を向上させる方法を示唆した。今後は、慢性的な治療効果の検証実験に向けて、神経活動の誘発機序に関する知見や構築したシステムの展開が期待される。