



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_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (工学) 氏名 古川 凌

審査担当者 主 査 教 授 舘野 高

 副 査 教 授 橋本 守

 副 査 教 授 平田 拓

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、超音波を用いた新しい神経変調法を提案し、その変調法が誘発する神経活動変化の特徴を明らかにすることを目的とした。神経変調は、脳疾患の治療や基礎神経科学の研究に広く応用されているが、従来用いられてきた電磁気刺激法には、空間分解能や深部到達性、非侵襲性といった点で限界があり、特に脳深部における空間局在性に優れた刺激が困難であった。この課題に対処するため、本研究では、特に経頭蓋超音波刺激法に着目し、刺激デバイスを試作すると共に、その有効性と応用の可能性を検討した。経頭蓋超音波刺激法は、頭蓋骨を開くことなく脳深部へ刺激を届けることが可能であり、空間分解能が高く、非侵襲的な手法として注目されている。しかし、特定の脳領域における作用機序や刺激効率に優れた装置設計に関する知見は未だ不十分であり、独自に試作したデバイスを用いて、それらの点を解明することが本研究の主な目的である。

本研究では、まず、聴覚皮質を対象に、シナプス可塑性の一形態である長期抑圧のメカニズムを解明することを試みた。マウス脳スライスを用いた実験系を構築し、高頻度の電気刺激を印加した前後の神経細胞群の誘発応答を実験的に計測した。また、シナプス伝達を阻害(促進)する薬理的な実験条件下で神経応答変化を計測した。その結果にシナプス可塑性の数値モデルを適用することで、可塑性を誘発する条件である高頻度電気刺激が神経回路に与える影響を詳細に検討した。その結果、高頻度電気刺激に対する、長期抑圧誘発の作用メカニズム、および、特定の脳領域における効果の詳細を明らかにした。さらに、脳スライス実験に適した小型超音波刺激装置を開発し、その物理的特性を評価するとともに、実際に神経活動を誘発して装置の有効性を検証した。本装置は、従来の神経細胞の分散培養系に用いる装置と比較して、脳スライスを用いる実験系への適合性が高く、目標とする刺激を効率的に脳組織へ印加可能であることが確認された。今後、脳スライスを用いて、超音波刺激が神経活動を誘発する作用機序の解明に利用できると期待される。

次に、in vivo の齧歯類生体脳を用いて、特定の神経経路(主に聴覚系経路)に対して効率的かつ選択的に作用する超音波刺激波形パターンを明らかにした。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知覚を誘発する難点の解決法に取り組んだ。また、超音波刺激の印加時に生じる副次的な音知覚を抑制する方法を考案し、実際に動物実験でその方法の有用性を検証した。本実験では、特に、従来の方法では回避が難しかった、骨伝導によって生じる音知覚を軽減しながら、対象領域の中枢系の神経活動を効果的に誘発および制御することに成功した。

また、脳活動をリアルタイムでモニタリングする機能を備えた閉ループ型の経頭蓋超音波刺激装置を新たに開発した。従来の開ループ型の刺激装置では、脳活動の変化を考慮しない固定的な刺激が用いられていたが、閉ループ型システムの導入により過剰な神経活動や不要な可塑性誘発のリスクを低減することが可能になる利点が示唆された。この超音波印加装置は、自由行動下の動物実験への応用を想定して設計されており、慢性的な脳疾患治療に向けた基盤技術としての可能性が示された。

これを要するに、著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、脳の聴覚系経路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可能性を示唆した。したがって、神経工学分野において、新たな脳疾患治療に向けた刺激装置の開発に貢献するところ大なるものがある。よって著者は、北海道大学博士(工学)の学位を授与される資格あるものと認める。