



# HOKKAIDO UNIVERSITY

|                     |                                                                                                                                     |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | Precise Control of Heart Rate via Closed-Loop Medulla Stimulation and Non-Invasive Cardiac Modulation using Sonogenetics            |
| Author(s)           | 徐, 一洲                                                                                                                               |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                                               |
| Degree Name         | 博士(薬科学)                                                                                                                             |
| Dissertation Number | 甲第16605号                                                                                                                            |
| Issue Date          | 2025-09-25                                                                                                                          |
| DOI                 | <a href="https://doi.org/10.14943/doctoral.k16605">https://doi.org/10.14943/doctoral.k16605</a>                                     |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/98215">https://hdl.handle.net/2115/98215</a>                                                   |
| Type                | doctoral thesis                                                                                                                     |
| File Information    | Yizhou_Xu_review.pdf, 審査の要旨 <a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a> |



## 学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学）氏 名 徐 一 洲

|       |     |      |     |                   |
|-------|-----|------|-----|-------------------|
|       | 主 査 | 教 授  | 南   | 雅 文               |
| 審査担当者 | 副 査 | 教 授  | 小 川 | 美 香 子             |
|       | 副 査 | 教 授  | 中 川 | 真 一               |
|       | 副 査 | 客員教授 | 竹 内 | 雄 一（近畿大学大学院薬学研究科） |

## 学 位 論 文 題 名

Precise Control of Heart Rate via Closed-Loop Medulla Stimulation and Non-Invasive Cardiac  
Modulation using Sonogenetics

（閉ループ延髄刺激による心拍数の精密制御と超音波による心機能制御）

博士学位論文審査等の結果について（報告）

不整脈や心不全等の心疾患は悪性新生物に次いで我が国における死亡原因の第2位であり、高血圧や脳卒中などを含めた循環器疾患は世界的に全死因の約30%を占める。そのため、自律神経系の精密な制御法をはじめとする革新的な治療法の開発によって、当該疾患を克服することは喫緊の社会的要請となっている。現在、循環器疾患の治療において主な手段は薬物療法であるが、時空間特異性の欠如に由来する副作用は課題であり、さら薬物治療の特性上、交感神経および副交感神経の活動を任意の時間および程度で精密に制御するには適していない。

このような背景から、本論文は、時間特異的な脳幹植物機能の直接電気刺激法という生理学的手法と制御工学に基づく閉ループ制御法とを融合することで、心臓をモデルに時空間特異的な自律神経操作と内臓機能を任意の人工セットポイントに固定する概念実証実験の達成を実験動物において目指したものである。さらに著者は近年急速に発達した、非侵襲的脳刺激法の一つである超音波遺伝学法を用いて、当該新規脳刺激法の非侵襲化も目指した。

具体的には、著者は、麻酔下ラットにおいて、延髄腹外側野、尾側腹外側野、および迷走神経を様々な周波数で電気刺激することで、各標的刺激部位における心機能制御に最適な刺激周波数を、心拍数変化を指標に解明した。延髄腹外側野の刺激は即時的な頻脈を惹起し、一方尾側腹外側野刺激は心房―心室伝導系への影響を及ぼすことなく著明な徐脈を誘発したことから、双方向性の心臓機能制御を達成した。次に、著者は、オン・オフアルゴリズムを利用した閉ループ制御システムを構築し、心拍数を正常心拍の $\pm 20\%$ の範囲において任意の値に90%以上の精度で精密に制御することに成功した。当該心拍数高精度制御法により、高心拍数および低心拍数の心臓疾患モデルにおいて、心拍数を正常値付近に修正することに成功した。さらに、著者は、アデノ随伴ウイルスベクターを用いて延髄腹外側野の神経細胞に機械受容チャネルを強制発現させることで、経頭蓋集束超音波照射での当該神経細胞の刺激により心拍数を非侵襲的に操作することに成功した。

これを要するに、著者は、心臓をモデルに内臓機能の自在操作を可能にする自律神経系の非侵襲的かつ時空間特異的な精密制御法創出に資する新しい知見を得たものであり、循環器

疾患の制御をはじめとする新規医療技術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（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。