



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Development of a Closed-loop Transcranial Ultrasound Neuromodulation Technology for a Deep Brain Region with Genetic Enhancement of Ultrasound Sensitivity of Neurons
Author(s)	楊, 剛生
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第16793号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16793
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99638
Type	doctoral thesis
File Information	Gangsheng_Yang_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（生命科学） 氏 名 楊 剛生

審査担当者	主 査	教 授	南 雅 文
	副 査	教 授	小 川 美 香 子
	副 査	准教授	木 村 生
	副 査	教 授	竹 内 雄 一（近畿大学大学院薬学研究科）

学 位 論 文 題 名

Development of a Closed-loop Transcranial Ultrasound Neuromodulation Technology for a Deep Brain

Region with Genetic Enhancement of Ultrasound Sensitivity of Neurons

（深部脳領域における神経細胞の超音波感受性を遺伝子工学的に増強したクローズドルー

プ経頭蓋超音波神経調節技術の開発）

博士学位論文審査等の結果について（報告）

近年、外科的手術を必要とし、一定のリスクを伴う脳深部刺激に代わる手法として、非侵襲的神経調節技術が注目を集めている。しかし、経頭蓋磁気刺激や経頭蓋電気刺激を含む従来の非侵襲的脳刺激法は、刺激の到達深度が浅く、空間分解能が低いという制約を有している。そのため、これまでの多くの研究は大脳皮質表層の調節に焦点を当てており、深部脳構造を選択的かつ効果的に調節する研究はいまだ十分な知見が蓄積されていない未開拓の分野である。

経頭蓋集束超音波刺激は、音響エネルギーをミリメートルスケールの空間精度で脳深部へ集束可能であるという点において、非侵襲的脳刺激法の中でも独自の利点を有している。しかしながら、その潜在的有用性にもかかわらず、超音波による深部脳領域の神経調節効果は、神経細胞の機械刺激に対する感受性が本来的に低いことに起因して制限されてきた。この課題を克服するため、神経細胞に機械受容チャネルを遺伝子工学的に過剰発現させることで、神経細胞の超音波感受性を高める超音波遺伝学的手法が、超音波神経調節の効率および信頼性を向上させる有望な戦略として提案されている。

本論文において著者は、この未開拓の分野に対し、内側中隔核に着目して研究を行った。内側中隔核は、海馬への投射を介して海馬ネットワーク活動を制御する中心的役割を担う前脳基底部の領域である。その解剖学的位置および機能的重要性から、内側中隔核は経頭蓋超音波刺激の標的として適している。著者は、アデノ随伴ウイルスベクターを用いてラットの内側中隔核神経細胞に機械受容チャネルを発現させ、*in vivo* 電気生理学的記録および最初期遺伝子 *c-Fos* の免疫組織化学染色法を用いて、超音波刺激により誘発される神経応答を検討した。

その結果、機械受容チャネル *MscL-G22S* の過剰発現が、内側中隔核神経細胞の超音波応答性を顕著に増強することが示された。*MscL-G22S* を過剰発現した内側中隔核神経細胞では、超音波刺激に対して明瞭で時間的に同期した発火増加が多数観察されたのに対し、対照群では同一刺激条件下において応答は弱かった。定量解析の結果、*MscL-G22S* 群では超音波応答性神経細胞の割

合が有意に高く、応答潜時が短縮し、時間的精度が向上していることが示された一方で、最大発火率には有意な変化が認められなかった。これらの結果は、MscL-G22S の発現が神経細胞の内在的発火特性を変化させることなく、主として活性化閾値を低下させることを示唆している。さらに、これらの電気生理学的所見は、MscL-G22S 発現ラットにおいて、超音波刺激後の内側中隔核における c-Fos 陽性細胞数が有意に増加したことから、組織学的にも支持された。これに対し、内側中隔核における機械受容チャネル TRPC6 の過剰発現は、同一刺激条件下において、電気生理学的応答および c-Fos 発現のいずれにおいても、限定的かつ統計的に有意でない効果を示すに留まった。

さらに著者は、内側中隔核への超音波刺激が海馬活動に及ぼす効果を検討した。内側中隔核に MscL-G22S を過剰発現したラットにおいて内側中隔核を超音波刺激すると、海馬 CA1 神経細胞において軽度ではあるが明確に時間同期した発火応答が誘発され、対照群と比較して応答確率の有意な増加および応答潜時の短縮が認められた。一方、海馬 CA3 神経細胞では両群ともに応答は弱かった。これらの結果は既知の解剖学的結合と整合しており、超音波遺伝学的手法により強化された内側中隔刺激が、海馬回路を効果的に調節し得ることを示している。

加えて著者は、自由行動下動物においてリアルタイムかつ脳活動依存的な神経調節を可能とする閉ループ型経頭蓋集束超音波刺激システムを開発した。海馬電気キンドリングてんかんモデルラットを用いた検証において、本システムは発作関連神経活動を安定して検出し、内側中隔核へ正確なタイミングで超音波を照射することを可能にした。検討した刺激条件下では発作持続時間の有意な短縮は認められなかったものの、閉ループ制御経頭蓋集束超音波刺激システムの技術的実現可能性、安定性および適応性は明確に示され、今後の最適化に向けた技術的基盤が確立された。

これを要するに、著者は、超音波遺伝学を組み合わせた超音波による脳深部回路の非侵襲的神経調節に関して、新規知見を得るとともに、適応的神経調節に向けた生物学および技術的基盤を確立したものであり、将来的な脳疾患の制御を目的とした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（生命科学）の学位を授与される資格あるものと認める。