

# 【 神経精神疾患のリアルタイム制御に向けて 】

Toward real-time control of neuropsychiatric disorders

竹内 雄一

Yuichi Takeuchi

Key words

Psychiatric disorders, Oscillation, Cross-Spectral Factor Analysis, Closed-loop intervention, Epilepsy, Transcranial focused electrical stimulation

要 約

統合失調症や薬物依存症などの精神疾患は通常見られない行動表現型によって定義される。未だどのような脳活動により異常な表現型が生じるかは不明であるが、近年急速に発達した人工知能技術により、精神疾患症状に特異的な脳活動を同定・モデル化することが可能になりつつある。もし精神疾患症状に特異的な脳活動を同定できれば、当該脳活動へリアルタイム介入することで疾患症状を修飾できるかもしれない。我々はこのような仮説に基づき、特定脳活動の実時間検出と経頭蓋集束電気刺激とを組み合わせることで、精神疾患の症状をオンデマンドかつ非侵襲的に制御する技術を開発している。

はじめに

精神疾患は2011年に厚生労働省により5大疾患の1つに指定され、重点的な対策が必要とされている。特に統合失調症やうつ病は有病率が高いため社会的要請が大きく、効果的な診断・治療法の開発が急務である。これまでに多くの精神疾患関連遺伝子・分子の探索が行われてきたが、総じて個別の遺伝子・分子変異と疾患症状との相関は低い。現時点では個別の変異よりもむしろ複数の遺伝的リスクファクターおよび環境因子が積み重なって疾患症状が生じると考えることが妥当であろう。そのため精神疾患の診断・治療法開発のためには、要素還元的に個別の遺伝子・分子を狙うより、生体システムにおいて行動表現型に近い上位階層の中間表現型（脳活動／神経回路ダイナミクス）を標的と

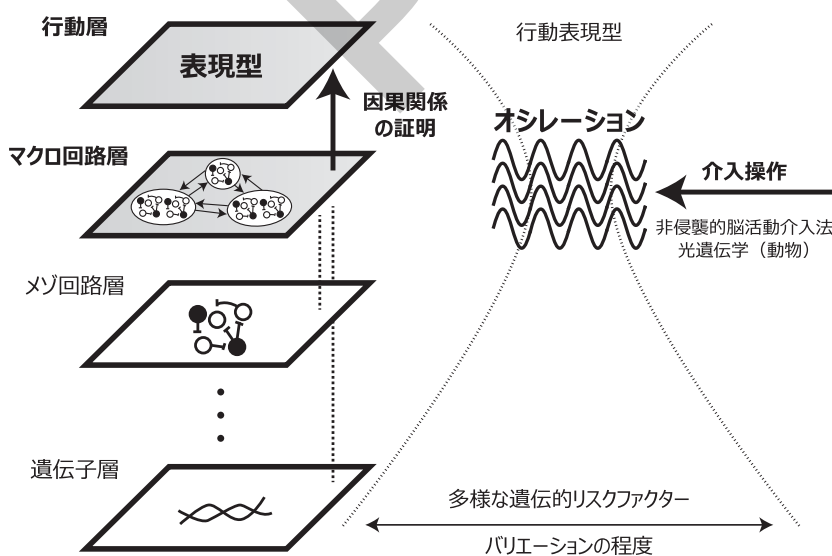


図1 オシレーション異常を標的とした精神疾患症状の制御（文献2より改変）。

大阪市立大学大学院医学研究科 神経生理学：Department of Physiology, Osaka City University Graduate School of Medicine  
〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1丁目4番3号 TEL: 06-6645-3717

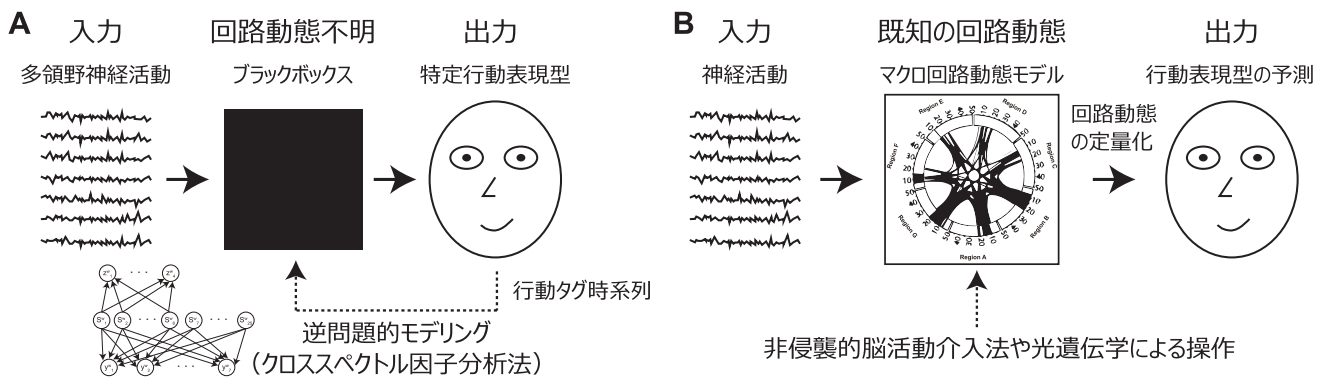


図2 精神疾患に特異的な行動表現型を生じる脳活動の抽出  
 A クロススペクトル因子分析法による神経回路ダイナミクスのモデリング  
 B モデルを用いた特定神経回路ダイナミクスの定量と表現型の予測

した方が良い結果が得られる可能性がある (図1)。

我々は精神疾患症状の中間表現型として、周期的脳活動 (オシレーション) の異常に注目している<sup>2)</sup>。精神疾患の診断は専門医の問診に依るが、もしオシレーション異常を精神疾患のバイオマーカーとして確立できれば、より効果的で客観的な診断の助けになるであろう。オシレーション異常の程度で治療効果を評価できる可能性もある。さらにもしオシレーション異常と精神疾患症状との関係が因果であれば、オシレーション異常への刺激介入により症状を改善できるかもしれない。現在の治療法は主に薬物療法や心理社会行動療法であるが、これらの成績が十分でないため新しい治療オプションの開発が望まれている。我々は時空間特異的な脳活動介入法をセゲド大学の Berényi 博士らと共同開発し、上記課題に取り組んできた。本稿では我々の取り組みを中心に、当該領域における最近の動向を概説する。

## 1. 精神疾患の行動表現型を生じる 脳活動の抽出

精神疾患症状および治療効果を評価するため、精神病態および疾患傾向を定量化する手法 (疾患バイオマーカー) の開発が望まれている。例えば脳波検査を用いることができれば有用であろう。そのため我々はデューク大学の Dzirasa 博士らが最近開発した、クロススペクトル因子分析法 (Cross-Spectral Factor Analysis: CSFA) に注目している<sup>3)</sup>。クロススペクトル因子分析法は、脳波や局所電場電位記録など多チャンネル時系列データを、パワースペクトルおよびクロス

スペクトル密度の集合 (CSFA 因子) に分解・重み付けしてモデル化する機械学習アルゴリズムの一種である<sup>3,4)</sup>。クロススペクトル因子分析法により、例えば患者群と対照群との脳波記録を識別するようにモデルを訓練・構築することが可能である (図2)。さらに構築した病態脳活動モデルを用い、任意の脳波記録における当該病態の程度 (病態を説明する脳波パターンの含有量) を定量化することができる。実際 Dzirasa 博士らは、うつ病の動物モデルである慢性社会性敗北ストレスモデルを用い、個別の電気生理記録からストレス脆弱性を定量化した<sup>5)</sup>。我々はこの戦略を統合失調症や薬物依存症、てんかんに応用することで、病態および疾患脆弱性の定量法を開発している。これまでに疾患モデル動物を用いたプレリミナリな病態識別機の構築に成功した<sup>4)</sup>。今後、当該識別機の精度や頑健性を評価し、さらにはヒトのデータに基づいた病態識別機、疾患発症予測機となるモデルの構築に取り組む予定である。

## 2. 前頭前皮質機能低下と精神症状としての 行動発現機構

我々は特に、精神疾患時の不合理で衝動的な意思決定の神経基盤 (脳活動/神経回路ダイナミクス) とその制御に興味を持っている。ヒトや動物の行動は内的欲求等による動機づけで裏付けられる。脳は、内的欲求に加えて感覚入力に基づく状況分析や懲罰記憶の想起により未来予測を行い、適切な意思決定を下すことで、適応的な行動を司る。欲求とネガティブな未来予測とが対立する場合、ただ欲求に従って衝動的に行動

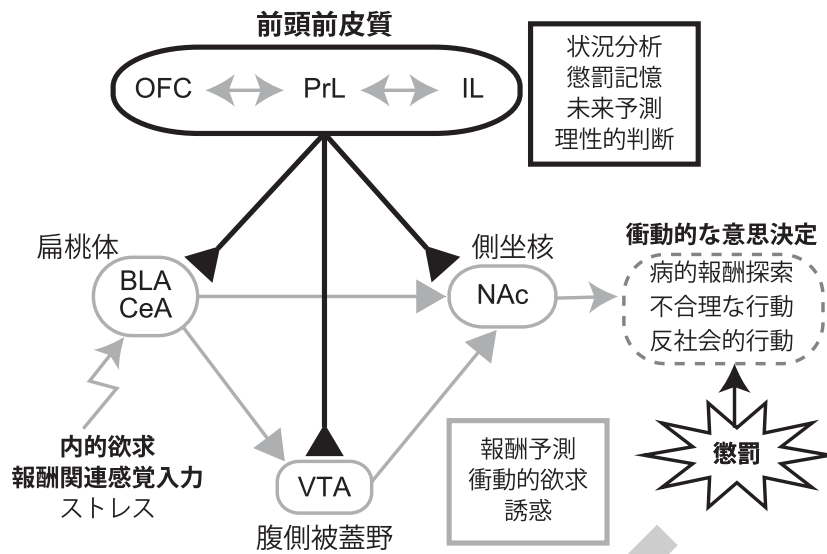


図3 葛藤下の意思決定に関わる神経回路ダイナミクス (仮説)

しては様々な不都合が生じてしまうため、予定した行動の実行を抑制する必要がある。こうした葛藤を伴う状況における適切な意思決定は、自己の生存確率や集団の利益を将来に渡り最大化するために重要である。統合失調症や薬物依存症等は、内的欲求を自制する能力が低下した病態であると捉えることが可能であり、例えば薬物依存患者は大きな懲罰のリスクを無視して報酬を求めてしまう。こうした不適切な意思決定を司る脳活動を明らかにし、その理解に基づいた制御法を開発する必要がある。

我々は前頭前皮質から皮質下構造へのトップダウン経路の活動が葛藤下の意思決定を司る可能性があると考えている(図3)。前頭前皮質は機能的脳画像解析などから、ルールや状況分析に基づく意思決定を司ると報告されており、さらに前頭葉機能低下症(hypofrontality)が衝動的な意思決定を生じる多くの精神疾患に共通するためである<sup>26)</sup>。例えば動物実験により、前頭前皮質-扁桃体経路の同期的オシレーションが、恐怖記憶によるすくみ行動や不安関連行動の制御に関わると報告されている<sup>7)</sup>。しかしながら他の脳領域・経路がより重要な働きを担う可能性もあり、さらなる検討が必要である。我々は、前述のクロスベクトル因子分析法など機械学習技術と大規模電気生理学記録とを組み合わせることで、意思決定に関わる殆どの脳領域から当該意思決定を説明する脳活動をバイアス無く抽出・同定できることを見出しつつある(図2)。その概念実証のため、脳内に多数の記録電極を留

置したラットに報酬と懲罰予測に基づいて適応的な判断を行わせる実験を現在行っている。

### 3. 時空間特異的な脳活動介入法

もし精神疾患症状を生み出す脳活動を同定・モデル化できれば、当該脳活動に介入することで疾患症状を修飾できる可能性がある。そのためには効果的なオンデマンド脳活動介入法および非侵襲的脳活動介入法の開発が必要である。筆者は2015年よりセゲド大学のBerényi博士と共同研究体制を築き、上記の技術開発を行ってきた。当該プロジェクトでは、主にてんかん発作のリアルタイム制御を直接の目的としていたが、プロジェクトで得られた基盤技術は精神疾患症状の制御にも応用可能である。

難治性てんかんや精神疾患(統合失調症、薬物依存症、うつ病等)の症状改善に、脳深部刺激法や経頭蓋脳刺激法が用いられている<sup>2)</sup>。ただし症状の間欠期における刺激介入は、正常の脳活動・機能を妨げ、認知機能障害など副作用を生じる。刺激介入を必要時に限ることでそうした副作用を低減可能であり、また神経回路の可塑的变化による耐性発現も抑えられる<sup>2)</sup>。実際我々はこれまでに、欠神発作や側頭葉てんかんのモデル動物において、刺激介入を発作時に限るオンデマンド脳活動介入法の有用性を示してきた<sup>89)</sup>。臨床においても発作やその前兆を実時間検出して脳深部または大脳皮質を電気刺激するシステム Responsive

Neurostimulation が近年難治性てんかん患者に適応されている (<https://www.neuropace.com/>)。てんかん波は正常脳波と明確に異なるため、比較的容易に実時間検出できる。一方、精神疾患症状に特異的な脳活動の検出には、高品質な多チャンネル時系列データと、より複雑な計算が必要であろう。精神疾患症状に特異的な脳活動の実時間検出とその信頼性・安定性向上のため、シグナル処理アルゴリズムと計算機実装と両面で今後さらなる技術開発が必要である<sup>2)</sup>。

十分な刺激効率を得るためには、脳実質への刺激電極の刺入が最も効果的である。電極を刺入することにより標的脳部位を効果的かつ選択的に刺激可能である。ただし電極刺入は侵襲を伴う。感染症や脳出血のリスクがあり、また刺入経路に沿った脳実質の微少な損傷は避けられない。そこで最近我々は、頭蓋外から任意の脳部位を電気刺激する新しい技術、経頭蓋集束電気刺激法 (Intersectional Short Pulse: ISP 法) を開発した<sup>10)</sup>。ISP 法では、複数の電極対間で 2.5–10  $\mu$ s 幅の刺激を高速ローテーション適応し、それら複数刺激ビームの交点に刺激強度を集束する<sup>2,10)</sup>。複数の電極対を用いることで、個々の電極直下の電流密度を低く保って疼痛などの副作用を軽減する一方、標的脳部位においては従来法に比べて 10 倍程度強い電流を集束できる (< 16 mA)。ISP 法の刺激力価は経頭蓋磁気刺激法ほどは強くないが、それでも我々は健常被験者における検討で標的部位における脳活動を刺激強度依存的に変調することに成功した<sup>10)</sup>。ISP 法は電気刺激法であるため、磁気刺激法や超音波刺激法に比べて刺激装置の小型化が容易であり、ウェアラブルまたは埋め込み装置に実装しやすいのも利点である。ISP 法はてんかん発作への介入制御のみならず、精神疾患症状のオンデマンド制御にも用いられる可能性がある<sup>2)</sup>。

## おわりに

現在筆者らは、精神疾患症状のオンデマンド制御を目指し、疾患モデル動物における概念実証に取り組ん

でいる (<https://ytake.org>)。またオンデマンド脳活動介入法を実用化するため、Berényi 博士を中心に、臨床で利用可能な医療機器の開発を行っている (<https://neunos.com/>)。我々の研究に興味を持たれた方は、ぜひお気軽にご連絡ください。

## 文 献

- 1) Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium.: Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014; 511: 421–427.
- 2) Takeuchi Y. and Berényi A.: Oscillotherapeutics – Time-targeted interventions in epilepsy and beyond. *Neurosci Res*. 2020; 152: 87–107.
- 3) Gallagher N. M., Ulrich K., Talbot A., *et al.*: Cross-Spectral Factor Analysis. *Advances in Neural Information Processing Systems*. 2017; 30: 6845–6855.
- 4) Takeuchi Y.: Development of on-demand interventions of epileptic seizures and a quantitative method of seizure susceptibility. *Medical Science Digest*. 2020; 46: 118–121.
- 5) Hultman R., Ulrich K., Sachs B. D., *et al.*: Brain-wide electrical spatiotemporal dynamics encode depression vulnerability. *Cell*. 2018; 173: 166–180.
- 6) Koukoulis F., Rooy M., Tziotis D., *et al.*: Nicotine reverses hypofrontality in animal models of addiction and schizophrenia. *Nat Med*. 2017; 23: 347–354.
- 7) Likhtik E., Stujenske J. M., Topiwala M. A., *et al.*: Prefrontal entrainment of amygdala activity signals safety in learned fear and innate anxiety. *Nat Neurosci*. 2014; 17: 106–113.
- 8) Berényi A., Belluscio M., Mao D., *et al.*: Closed-loop control of epilepsy by transcranial electrical stimulation. *Science*. 2012; 337: 735–737.
- 9) Takeuchi Y., Harangozó M., Pedraza L., *et al.*: Closed-loop stimulation of the medial septum terminates epileptic seizures. *Brain*. In press.
- 10) Vöröslakos M., Takeuchi Y., Brinyiczki K., *et al.*: Direct effects of transcranial electric stimulation on brain circuits in rats and humans. *Nat Commun*. 2018; 9: 483.

## 謝 辞

本研究は、科研費 (18KK0236, 19H03550, 19H05224)、上原記念生命科学財団、かなえ医薬振興財団、およびライフサイエンス振興財団の助成を受けたものです。

※「Medical Science Digest」2020年6月号より編集部への依頼により一部改変の上、転載されました。

☆ ☆ ☆