

報酬系脳領域刺激による脳疾患治療

Time-targeted stimulation of the brain rewarding system as a novel brain disorder treatment

原 巧樹・竹内 雄一

北海道大学 大学院薬学研究院 医療薬学部門

Key Words: Deep Brain Stimulation, Closed-loop control, Reward system, Post Traumatic Stress Disorder, Epilepsy, Oscillation

■Abstract

てんかんや運動障害など神経疾患の治療目的で脳深部刺激が行われている。また近年うつ病など治療抵抗性精神疾患の治療のため、報酬系脳領域を標的とした脳深部刺激も研究開発されている。当該脳深部刺激の副作用、耐性や依存の発現を抑制するためには、必要な時に必要なだけ刺激を行う時間特異的の刺激が有効である。報酬系脳領域刺激と時間特異的の刺激を組み合わせることで、任意脳状態の強化・固定化が可能になりつつある。時間特異的な報酬系脳領域刺激による任意脳状態の強化・固定化により、心的外傷後ストレス障害や薬物抵抗性てんかんを治療できる可能性がある。

■序 論

てんかんやパーキンソン病等の神経疾患や、うつ病や強迫性障害等の精神疾患の制御のため様々な治療法が研究開発されている。しかしながら例えばそれぞれ代表的な神経疾患および精神疾患であるてんかんおよびうつ病のうち約3割は薬剤抵抗性・治療抵抗性である。そのため近年、神経・精神疾患への脳深部刺激療法 (Deep Brain Stimulation : DBS) が適応・研究開発されており、本態性振戦、パーキンソン病、ジストニア、薬物抵抗性てんかん、強迫性障害等の治療法として米国食品医薬品局により承認されてきた^{1~6)}。対象とする疾患によりDBSの標的脳部位は視床前核

や海馬、側坐核など多様である^{2~4)}。また、うつ病を対象としたDBSは現在臨床研究段階であり、その標的脳部位として報酬系脳領域が挙げられる⁷⁾。筆者らも報酬系脳領域刺激による神経・精神疾患制御法、特に時間特異的な刺激のデリバリー法を研究開発している。従来の持続的刺激法、即ち時間非特異的な刺激法では必要以上の刺激を行うことになり、錐体外路障害などの副作用や長期的刺激による耐性発現が問題となる。また報酬系脳領域刺激は依存を生じる可能性もある。近年はこうした持続的かつ一定強度の刺激から、刺激のタイミングや強度を脳状態に応じて変化させるaDBS (adaptive Deep Brain Stimulation : 適応的脳深部刺激療法) が運動障害を対象に適応されつつある⁸⁾。我々はそのような時間刺激技術と報酬系脳領域刺激とを組み合わせ脳活動や行動を適切に制御する新手法の創出を目指している。本報では、報酬系脳領域刺激の現況について近年の研究報告に言及しながら概説する。

■時間特異的報酬系脳領域刺激

特定の脳状態を検出し、その時間特異的な報酬系脳領域刺激で脳回路、更には行動の変化が生じる例を紹介する。例えば de Lavilléon らは2015年に、マウスがオープンフィールド迷路を探索する際の海馬場所細胞を特定し、その後の睡眠中においてその海馬場所細胞の活動電位をトリガーとして報酬系脳領域を刺激した。その後当該マウスに

Koki Hara, Yuichi Takeuchi
Department of Biopharmaceutical Sciences and Pharmacy,
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University

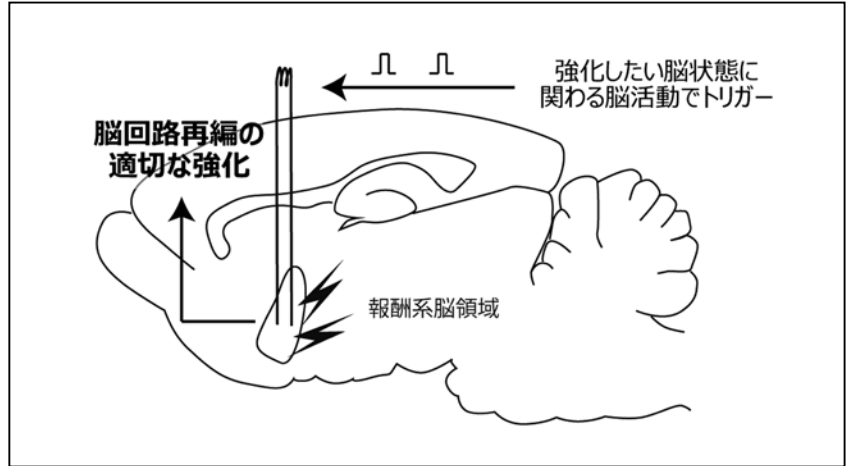


図1 時間特異的な脳内報酬系刺激による脳回路再編の適切な強化

再び当該オープンフィールド迷路内を探索させると、刺激をトリガーに用いた海馬場所細胞の担当場所フィールドでの滞在時間が増加し、当該場所への嗜好性が大幅に上昇したと報告した⁹⁾。また同年に乗本と池谷らは、盲目ラットの一次視覚野に地磁気チップ連動型刺激装置を埋め込んで頭部の向きを一次視覚野への電気刺激として実時間フィードバックすることで、当該ラット脳回路が地磁気情報を利用できるように変化し、迷路内における餌探しが健常ラットと同程度に可能になったと報告した¹⁰⁾。これらの報告から、時間特異的な脳刺激と報酬系脳領域刺激や餌による正の強化子を組み合わせることで、行動変化や潜在能力の顕在化を生じることが可能である(図1)。

時間特異的な報酬系脳領域刺激は新規脳疾患治療法のシーズとしても有望である。Sierra および Pedraza らは 2022 年に、音条件刺激および足底電気刺激 (CS + US+) で恐怖条件付けしたラットについて音条件刺激のみの環境 (CS+ US-) で恐怖記憶の消去学習をおこない、その後の睡眠中に記憶の固定化に関与すると考えられている海馬シャープウェーブリップル波 (Sharp Wave / Ripple : SWR) でトリガーした報酬系脳領域刺激を行った¹¹⁾。すると海馬 SWR をトリガーにして報酬系脳領域刺激を行った群においては恐怖すくみ反応を指標とした恐怖記憶の消去が無刺激群

に比べ有意に効率的に学習された(図2A)。当該 SWR トリガー報酬系脳領域刺激群は、SWR に関係しないタイミングで同刺激を行った群に比較して、音条件刺激に対する恐怖反応が有意に早く低下した。一方で恐怖消去学習を経ず、ただ睡眠時に SWR をトリガーとした報酬系脳領域刺激を行っても恐怖反応の低下速度は変化しなかった。当該研究の成果は、心的外傷後ストレス障害 (Post Traumatic Stress Disorder: PTSD) の新規治療法として応用される可能性がある。

このような時間特異的かつ脳状態特異的な脳刺激を効果的に実装するためには、まず脳状態を高精度に検出する必要がある。その一例として我々はてんかん病態の迅速定量法を創出するため、発作間欠期の脳波記録からてんかんの発作感受性を解釈・定量する手法を研究開発している。例えば我々は最近デューク大学のグループが開発した脳の律動的活動を対象とした解析法であるクロススペクトル因子分析法 (Cross Spectral Factor Analysis : CSFA) に着目している¹²⁾。我々は当該法の応用により、脳波等多チャンネル時系列データから発作感受性を説明する脳活動パターンを抽出・モデル化し、任意の脳活動記録から発作感受性を定量するシステムを構築した¹³⁾。現在、発作感受性が低下した脳状態をトリガーとした報酬系脳領域刺激で発作感受性の低下を強化・固定化することで発

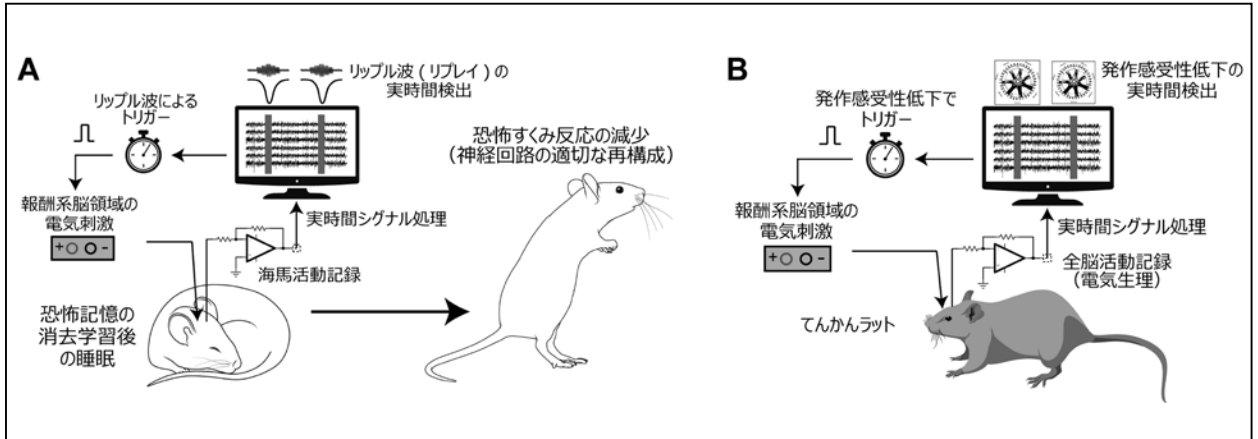


図2 閉ループ報酬系脳領域刺激による脳回路再編の適切な強化法

(A) 恐怖記憶消去学習後の睡眠時における海馬シャープウェーブリップル波をトリガーとした報酬系脳領域刺激は、恐怖記憶の消去を促通する¹¹⁾。(マウス図：<https://doi.org/10.5281/zenodo.3925931> <https://doi.org/10.5281/zenodo.3926215>)

(B) 発作感受性低下の実時間検出をトリガーにした脳内報酬系刺激。

作感受性の低減・消去が可能である、という概念実証研究を行っている (図2B)。

■おわりに

報酬系脳領域刺激、特に時間特異的な刺激による脳疾患治療について概説した。我々は時間特異的な脳刺激による神経・精神疾患の治療法創出を目指し、主にモデル動物における概念実証に取り組んでいる¹³⁾。興味を持たれた方は筆者まで連絡されたい (<https://ytake.org>)。

文 献

- 1) Kwan P., Schachter S. C., and Brodie M. J.: Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med.* 2011; 365(10): 919-926.
- 2) Li M. C. H. and Cook M. J.: Deep brain stimulation for drug resistant epilepsy. *Epilepsia.* 2018; 59(2): 273-290.
- 3) Mayberg H. S., Lozano A. M., Voon V. *et al.*: Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron.* 2005; 45 (5): 651-660.
- 4) Blomstedt P., Sjöberg R. L., Hansson M. *et al.*: Deep brain stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *World Neurosurg.* 2013; 80 (6): e245-e253.
- 5) Lee D. J., Lozano C. S., Dallapiazza R. F. *et al.*: Current and future directions of deep brain stimulation for neurological and psychiatric disorders. *J Neurosurg.* 2019; 131(2): 333-342.
- 6) Nakajima A., Shimono Y., Fuse A., *et al.*: Case report: Chronic adaptive Deep Brain Stimulation personalizing

therapy based on Parkinsonian state. *Front Human Neurosci.* 2021; 15: 702961.

- 7) Fenoy A. J., Schulz P., Selvaraj S. *et al.*: Deep brain stimulation of the medial forebrain bundle: Distinctive responses in resistant depression. *J Affect Disord.* 2016; 203: 143-151.
- 8) Priori A., Maiorana N., Dini M. *et al.*: Adaptive deep brain stimulation (aDBS). *Int Rev Neurobiol.* 2021; 159: 111-127.
- 9) de Lavilléon G., Lacroix M. M., Rondi-Reig L. *et al.*: Explicit memory creation during sleep demonstrates a causal role of place cells in navigation. *Nat Neurosci.* 2015; 18: 493-495.
- 10) Norimoto H. and Ikegaya Y.: Visual cortical prosthesis with a geomagnetic compass restores spatial navigation in blind rats. *Curr Biol.* 2015; 25(8): 1091-1095.
- 11) Sierra R. O., Pedraza L. K., Barcsai L., *et al.*: Closed-loop brain stimulation to reduce pathologic fear. *bioRxiv.* 2022; 501314; DOI: <https://doi.org/10.1101/2022.07.24.501314>
- 12) Gallagher N. M., Ulrich K., Talbot A., *et al.*: Cross-Spectral Factor Analysis. *Advances in Neural Information Processing Systems* 30. 2017; 6845-6855.
- 13) Takeuchi Y.: Development of on-demand interventions of epileptic seizures and a quantitative method of seizure susceptibility. *Medical Science Digest.* 2020; 46(2):118-121.
- 14) Takeuchi Y. and Berényi A.: Oscillotherapeutics – Time-targeted interventions in epilepsy and beyond. *Neurosci Res.* 2020; 152: 87-107.

謝辞

本研究は、科研費 (19H03550, 22H04762), AMED (JP21zf0127004, 22gm6510015h0001), 高橋産業経済研究財団, 旭硝子財団, ノーステック財団, 武田科学振興財団, 立石科学技術振興財団, 永井記念薬学国際交流財団, 西宮機能系基礎医学研究助成基金, カシオ科学振興財団, および島津科学技術振興財団の助成を受けた。