

7 時間標的脳深部刺激法による 神経・精神疾患の制御法開発

竹内 雄一

近畿大学 薬学部 医療薬学科 薬物治療学研究室



keywords

時間特異的脳刺激、経頭蓋集束電気刺激、経頭蓋集束超音波刺激、
クロススペクトル因子分析法、発作感受性

1. はじめに

てんかんやうつ病などに代表される神経・精神疾患はしばしば薬剤抵抗性である^{1,2)}。例えば、てんかんにおいて薬剤により約7割の症例を制御可能だが、一方、残りの3割は制御不良である。特に薬物療法開始から2年が経過しても発作が抑制されなければ難治性である割合が高い。難治てんかんのうち、一部は発作焦点切除などの外科手術が奏効する。しかしながら発作焦点がはっきりしない、複数存在する、あるいは切除不可能な箇所位置する場合は外科手術の適応とならない。さらに外科手術には、高侵襲性、不可逆的な脳部位・機能の喪失というデメリットがある。そこで外科手術に代わる新しいてんかんの治療法として、電気、磁気、あるいは超音波など物理的な外力を用いた脳刺激法が注目されている。筆者は2015年に時間特異的脳刺激法の研究開発で著名な Antal Berényi 博士@セグド大学と共同研究体制を築き、神経・精神疾患の制御を目的とした新規脳刺激法の研究開発に取り組んできた。本稿では筆者らの最近の取り組みを中心に概説する。

2. 時間特異的脳深部刺激

2.1 てんかん発作の制御

脳深部刺激や迷走神経刺激など電気による脳活動介入により、難治てんかんを制御する試みが行われている。ただし発作間欠期における刺激介入は、正常の脳活動を妨げ、認知機能障害など副作用を生じる可能性がある。刺激介入を発作時のみに限ることで、そうした副作用を低減可能であると考えられる。例えば、Berényi らは、欠神てんかんラットの脳波を常時モニターして、発作出現時にのみ電気刺激で脳活動に介入する、閉ループてんかん制御システムを開発し³⁾、当該システムにより、発作の持続時間を有意に減少することに成功した。この発作時間短縮作用に耐性は発達せず、少なくとも数ヵ月以上は効果の持続が認められた。

海馬を焦点とする内側側頭葉てんかんは、欠神てんかんなど他のてんかん症候群に比べて薬剤抵抗性で難治性である割合が高い。側頭葉てんかんは適切に制御しないと、二次性に全般化して突然死の原因にもなる

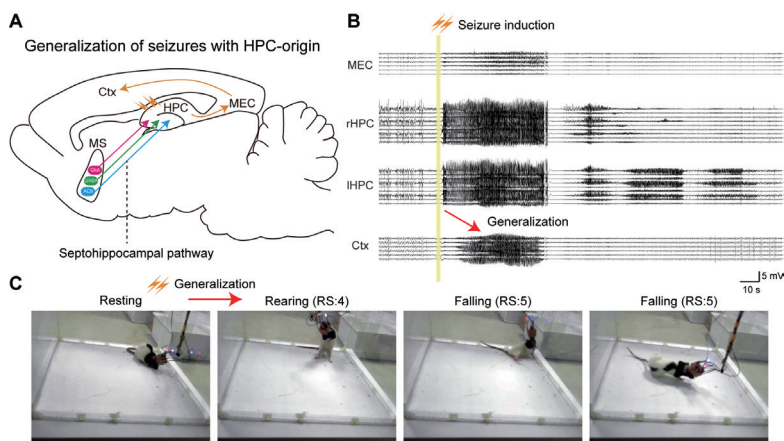


図 7.1 ラット海馬電気キンドリングモデル

- A: 海馬由来てんかん波の二次性全般化と内側中隔核-海馬軸の模式図
 B: ラット海馬電気キンドリングモデルにおけるてんかん波。海馬交連の電気刺激により、両側海馬よりてんかん波が生じ、大脳皮質に二次性に伝播する。
 C: 海馬交連の電気刺激により生じる運動発作。(Takeuchi *et al.*, *Brain* 2021 より)⁴⁾

ため、新たな制御法の開発が望まれている。筆者らは、前脳基底部の一部である内側中隔核が、海馬における**周期的**神経活動（オシレーション）を制御することに着目して検討を行ってきた（図 7.1）。その結果、ラッ

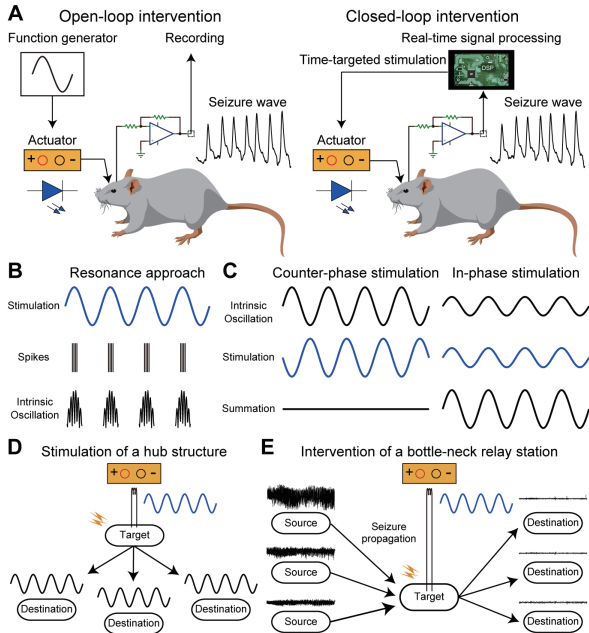


図 7.2 病態脳活動に介入する脳刺激技術

- A：左、開ループ介入法によるてんかん発作制御。てんかん波のリズムに関係なく、一定頻度で脳刺激を行う。右、閉ループ介入法によるてんかん発作制御。てんかん波を実時間シグナル分析し、当該リズムで脳刺激を行う。
- B：開ループ介入法による脳活動制御メカニズムの概念図。刺激（例えば電気刺激）のリズムに神経細胞の発火タイミングや内因性脳活動が引き込まれる。
- C：位相標的閉ループ介入法の概念図。局所電場電位に代表される内因性脳活動リズムに対し、逆位相刺激（counter-phase stimulation）あるいは順位相刺激（in-phase stimulation）を行うことで、内因性脳活動リズムを打ち消すあるいは増強する。
- D：神経回路のハブとなっている脳領域の刺激の概念図。ハブ脳領域を任意のリズムで刺激することで、下流の脳領域を同期することができる。
- E：神経回路のボトルネックになっている脳領域における神経活動への介入による、てんかん発作等病態脳活動への効果的な介入法。（Takeuchi & Berényi, *Neurosci Res* 2020 より）⁵⁾

ト海馬電気キンドリングモデルにおいて、発作時選択的な内側中隔核の電気刺激により、当該モデルの発作症状を軽減可能であることを見いだした（図 7.2）。この発作症状軽減作用には、海馬てんかん波のリズムをリアルタイムに追従して内側中隔核を刺激することが必要条件であり、20 Hz など単純な固定頻度による刺激は無効であった（図 7.3）。さらに光遺伝学的検討により、内側中隔核から海馬に投射する GABA 作動性ニューロンがこの発作症状軽減作用に関わることを明らかにした。てんかん発作の閉ループ制御に関しては、既に Responsive Neurostimulation (RNS) システムが臨床応用され一定の発作制御効果を示している。しかしながら、RNS システムで用いられる刺激パターンは、固定頻度パルスなど比較的単純である。筆者らの結果は、内側中隔核など標的脳部位によっては、てんかん波のリズムを模倣するなど、より複雑な刺激リズムパターンがてんかん発作の制御に必要であることを示唆する。

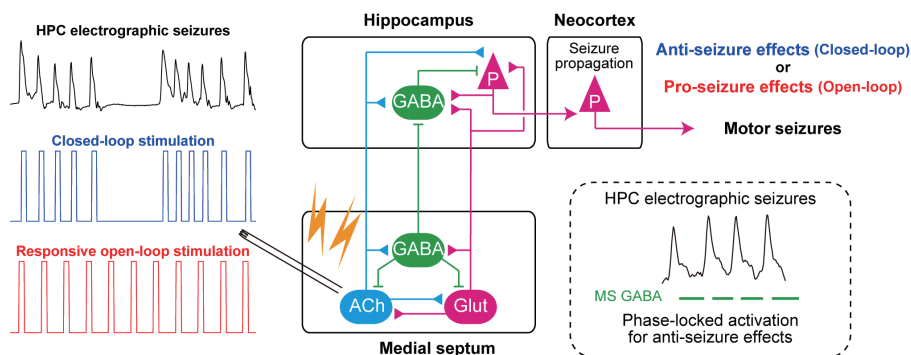


図 7.3 閉ループ内側中隔核刺激によるてんかん発作制御法の概念図

閉ループ制御を利用した発作リズム駆動内側中隔核電気刺激は、海馬由来の発作を効果的に終息し、その二次性全般化を抑制する。内側中隔核 GABA 作動性ニューロンの発作リズムでの活性化が、当該発作終息効果の背景メカニズムである。一方、開ループ内側中隔核電気刺激は海馬由来の発作を終息せず、むしろ増悪する。ACh：コリン作動性ニューロン；Glut：グルタミン酸作動性ニューロン、GABA：GABA 作動性ニューロン；P：錐体細胞。（Takeuchi *et al.*, *Brain* 2021 より改変）⁴⁾

2.2 うつ病の制御^{6,7)}

近年複数の脳領域間におけるコミュニケーション障害がうつ病の原因である可能性が示唆されている。とくに最近、情動を司る大脳辺縁系に属する脳領域間のコミュニケーションが正の気分の維持に関わる可能性が報告されている。脳領域間の効果的なコミュニケーションにはガンマオシレーションと呼ばれる 30-80 Hz の律動的脳活動が必要である。うつ症状を緩解する薬剤である~~である~~ケタミンが脳内のガンマオシレーションを増強する事実も、うつ病と大脳辺縁系のガンマオシレーションの関連を示唆する。加えて近年、嗅球が脳全体のガンマオシレーションの発生源であると報告された。実は以前からうつ病の疾患モデル動物として嗅球摘出ラットは用いられていた。~~実際~~筆者らも嗅球摘出が脳全体のガンマオシレーションを減弱すること、同時に不安行動等うつ病様症状が生じることを確認していた。しかしながら嗅球摘出は、ガンマオシレーションの喪失、嗅球神経・グリア細胞の喪失、および脳損傷による炎症反応等を同時に生じるため、それらのいずれが（または複数要因が）うつ病様症状を生じるかは不明であった。そこで筆者らは「うつ病様症状の原因は脳領域間のガンマ周波数帯コミュニケーションの障害である」という仮説を立て、嗅球由来ガンマオシレーションを選択的に操作することで当該仮説を検証した。

まず正常マウスにおいて、化学遺伝学的手法で嗅球全体を抑制する実験を行った。その結果、嗅球におけるガンマオシレーションの減弱およびうつ病様症状の惹起が確認できた。次に嗅球から嗅球の主要な標的脳領域である梨状皮質へのシナプス伝達を~~経路特異的~~にかつ可逆的に光照射分子不活性化法：Chromophore-Assisted Light Inactivation (CALI)で阻害する実験をラットで行った。その結果、梨状皮質におけるガンマオシレーションが~~特異的~~に減弱し、ショ糖嗜好性試験の成績低下等の~~うつ病様症状が生じた~~。

次に、嗅球から梨状皮質へのガンマ周波数帯機能的結合を、嗅球由来

ガンマオシレーションの位相特異的な梨状皮質刺激（逆位相閉ループ脳深部刺激法、counter-phase stimulation、図 7.2C）を用いて選択的に障害する実験をラットで行った。その結果、やはりショ糖嗜好性試験の成績低下などうつ病様症状が生じたことから、当該経路における機能的結合の障害がうつ病様症状を生じるための十分条件であると分かった。

さらに、逆位相閉ループ脳深部刺激法（図 7.3C）で生じたうつ病様症状は、脳内ガンマオシレーションを増強する薬剤であるケタミンの投与により部分的に緩解した。さらにリボ多糖投与モデルラットにおいて、順位相閉ループ脳深部刺激法（図 7.2C）によって嗅球-梨状皮質間ガンマ周波数帯機能的結合を修復することで、うつ病様症状の緩解に成功した（図 7.4）。すなわち当該研究で、うつ症状を生じる脳内メカニズムの一端を解明し、その制御法を見出すことができた。当該成果は、とくに薬剤抵抗性うつ病の新規治療法開発の端緒となると期待される。

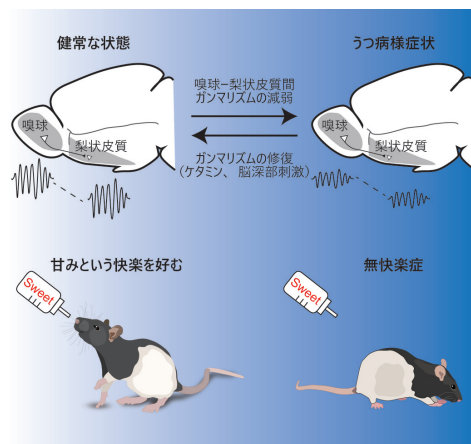


図 7.4 嗅球由来ガンマ周波数帯脳活動による正の気分の維持⁶⁾

健常な状態では嗅球-梨状皮質間は、約 50-70 Hz のガンマ周波数帯コヒーレンスで機能的に結合している。その機能的結合を化学遺伝学、光遺伝学、または閉ループ脳深部刺激法で人工的に減弱させると、不安行動が増加するとともにショ糖嗜好性試験の成績が低下する（うつ病様症状）。減弱した機能的結合をケタミンや閉ループ脳深部刺激で修復すると、うつ病様症状は緩解する。（竹内雄一、日本神経科学学会 神経科学ニュース FY2023 2024 より）⁷⁾

2.3 過剰な恐怖記憶の制御⁸⁾

報酬刺激に対する正の強化学習、懲罰刺激に対する負の強化学習は個体あるいは集団の生存確率や利益を将来に渡って最大化するために必要な高次脳機能である。しかしながら強いトラウマ的経験の後、日常生活に支障が生じるほどの過剰な恐怖記憶が生じることがあり、このような症状は心的外傷後ストレス障害（Post-Traumatic Stress Disorder, PTSD）と診断され治療の対象である。しかしながら PTSD には認知行動療法や薬物治療が奏効しないことも多く、新たな治療法の開発が望まれている。

最近筆者らは PTSD モデルラットを用いて、過剰な恐怖記憶を制御する新規脳刺激法を見出した⁸⁾。まずラットに音刺激と足底電気刺激を同時に提示し、音提示のみで恐怖すくみ反応を生じるように条件づけした。その後、連日音提示のみを繰り返すと、ラットは徐々に恐怖すくみ反応を示さなくなり、通常はこの消去学習に5から6日を要する。筆者らは、音提示のみを繰り返す消去学習セッションの直後にホームケージで睡眠中のラットの海馬シャープウェーブ／リップル波をトリガーにし、直ちに当該ラットの報酬系脳領域を刺激することで、直前の消去学習セッションで得た経験の記憶固定を加速させる検討を行った。その結果、時間特異的報酬系脳領域刺激を行うことで、わずか2日で恐怖記憶の消去を達成できることを見出した。

3. 新規非侵襲的脳刺激法の開発

このように筆者らは、時間特異的な脳深部刺激法により、てんかん、うつ病、および PTSD の症状を制御する新技術の創出に成功した。しかしながら当該知見の臨床応用に向けては、電極の脳実質への刺入による侵襲性が大きな課題である。そこで、筆者らは頭蓋の外から任意の脳領域に刺激を集束する新しい非侵襲的脳刺激法の開発にも取り組んできた。

3.1 経頭蓋集束電気刺激法の開発

これまで伝統的に臨床で用いられてきた経頭蓋電気刺激法に関して、どの程度の電流が実際に頭蓋内空間に到達し、それにより神経細胞の活動がどの程度修飾されているかは不明であった⁹⁾。そのため筆者らは、まずラットおよび死後数日以内のヒト献体を用い、経皮的および経頭蓋的に負荷した電流が頭蓋内にどの程度の電位勾配を生じ、その電位勾配がどの程度神経細胞の膜電位および活動電位に影響するか、*in vivo* 細胞内記録および細胞外記録で検討した¹⁰⁾。その結果、負荷した電流のうち50-80%は頭皮や頭蓋骨により短絡されて頭蓋内空間に到達しないことが明らかになった。とくに神経細胞の発火頻度を修飾するためには、1 mV/mm 以上の頭蓋内電位勾配が必要であり、伝統的な経頭蓋電気刺激(〜2 mA)では頭蓋内空間に1 mV/mm もの電位勾配は到底生じないことが明らかになった。

この問題を克服するため、筆者らは新しい経頭蓋集束電気刺激法(Intersectional Short Pulse: ISP 法)を開発した¹⁰⁾。ISP 法の原理は、2.5-10 μ s 幅の短い電気刺激ビームを複数の電極対間でタイミングをずらしてローテーション適応七、刺激を焦点に集束するものである。さらに刺激焦点間の位相をずらすことで、脳内情報フローを自在に制御することも可能である(図 7.5)^{5, 10)}。

まず筆者らはラットを用い、ISP 法の空間的な刺激集束能を検討した。すなわち麻酔下で左右の海馬を刺激し分けることができるか検討した結果、右半球に集束した刺激は左側海馬の神経活動(神経発火)にほとんど影響を与えず、右側海馬における神経活動を有意に修飾した¹⁰⁾。次に、健常ボランティア被験者において安静時脳波を測定し、ISP 法が特定周波数帯の脳活動を効率的に変調できるか検討した¹⁰⁾。脳波測定用の電極に加え、6つの刺激電極対を頭皮上に配置し、1 Hz(〜9 mA)の正弦波 ISP 刺激を負荷した。その結果、ISP 刺激は頭頂部(P3, P4)において、大脳半球および刺激波形の位相選択的に α 周波数帯脳活動を增強した。この脳活動修飾作用は刺激後速やかに現れ、刺激中止後速やかに消

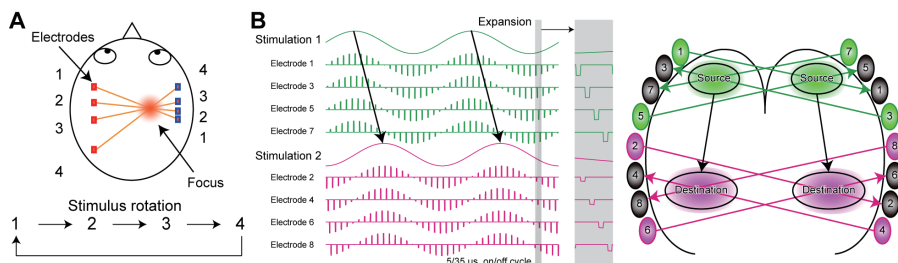


図 7.5 経頭蓋集束電気刺激法 (Intersectional Short Pulse,ISP 法)¹⁰⁾

- A : ISP 法の原理。複数の刺激電極対を皮下または頭皮上に配置し、各電極対間の刺激は 5-25 マイクロ秒毎にローテーションする。刺激によって発生する電場電位勾配を頭蓋内の任意の場所に集束できる。
- B : ISP 法の拡張。2つの異なる刺激波形（緑とマゼンタ）を用いて複数の脳領域に刺激を集束する。電極の配置と刺激極性による異なる刺激波形を用いて複数の脳領域を刺激し、両半球に同じ効果（興奮性または抑制性）をもたらすことができる（右）。緑とマゼンタの矢印は陽極から陰極への電流の流れを示す。黒の矢印は、異なる刺激波形間の位相差（時間的シフト）を示す。（Takeuchi & Berényi, *Neurosci Res* 2020 より改変）⁵⁾

失した。すなわち脳活動の長期間に渡る可塑的变化は認められなかった。ISP 法では、刺激強度を複数の電極対間で時空間的に分散するため、個々の刺激電極直下の電流密度を下げることであり、そのため従来法の 8 倍にあたる 16 mA まで刺激強度を上げることに成功した。副作用としては、8 mA 以上の強度で若干の平衡感覚異常、味覚異常、および体性感覚（刺激電極下の痛み）が認められた。

3.2 経頭蓋集束超音波照射法の開発

最近筆者らは超音波による経頭蓋ニューロモデュレーション法の研究開発にも取り組んでいる（図 7.6）¹¹⁾。超音波は従来の経頭蓋脳刺激モダリティである電気刺激や磁気刺激に比べて刺激の空間解像度に優れ、脳深部刺激も可能である。さらに超音波は既に脳部位特異的な経頭蓋熱凝固やドラッグデリバリーシステム、または非侵襲的胆石破碎などで臨床応用されている安全なモダリティである。そこで時間特異的刺

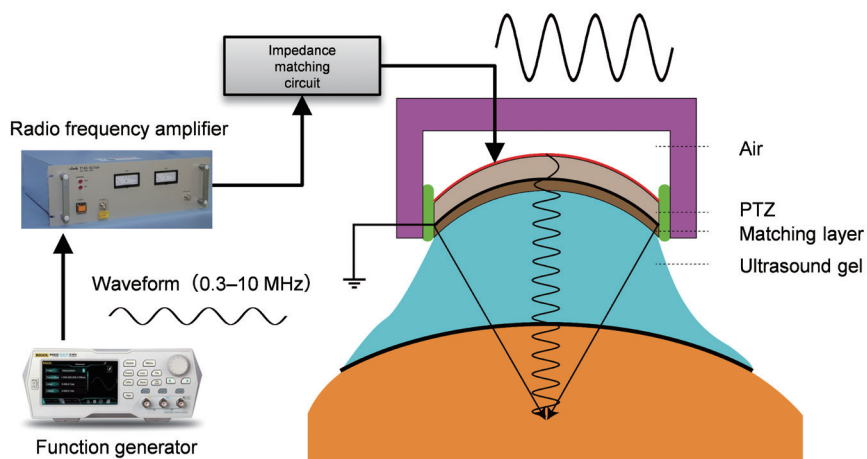


図 7.6 小型げっ歯類を用いた前臨床研究のための小型経頭蓋集束超音波照射装置の模式図 (Chan *et al.*: *Neuromethods*: Springer-Nature, in press, より改変)¹¹⁾

激法と経頭蓋超音波ニューロモデュレーション法との組み合わせによる、てんかん発作の非侵襲的な閉ループ制御法の開発を行っている (図 7.7)^{5,11)}。具体的には、~~まず~~自由行動げっ歯類での実験のための小型オンヘッド経頭蓋超音波照射装置の開発に成功し、当該装置を利用したてんかんモデルラットにおけるてんかん発作の閉ループ制御法の開発にも成功しつつある¹¹⁾。

前者に関して将来のウェアラブル医療機器としての実装を見据え、まず小型集束超音波照射装置として開発した。まず小型超音波振動子は中心周波数 1、5、10 MHz、直径 10 mm、焦点距離 10 mm のチタン酸ジルコン酸鉛 (PZT) 振動子を特注作製した (富士セラミックス)。当該振動子を収納するケースを光造形 3D プリンター (Form 3+, Formlabs) で作製し、エポキシ系接着剤で振動子をケースに固定した (図 7.6)。その後、振動子の中心周波数におけるインピーダンスを測定し、パルストランスを用いて駆動用高周波増幅器 (T145-4726AA, Thamway) の出力インピーダンスと整合した。振動子の駆動波形生成には一般的なファン

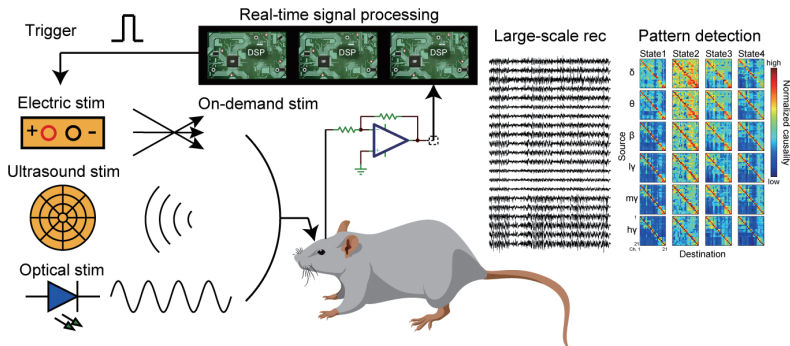


図 7.7 多脳領域脳活動パターンをトリガーにした閉ループ介入法⁵⁾の概念図
(Takeuchi & Berényi, *Neurosci Res* 2020 より改変)⁵⁾

クシオンジェネレーター (DG992, Rigol) を用いた。小型超音波振動子の評価として、簡単には振動子のインピーダンスを、振動子と振動子と直列に接続した基準抵抗とのそれぞれに負荷される交流電圧の振幅比により求めた。振動子の音響出力は音響放射力法により計測した。すなわち吸収体には音響吸収タイル (EUA201A, Eastek) を使い、音響放射力を分解能 1 mg の電子天秤 (FX-300i, A&D Company) で計測した。超音波振動子が生じる音場分布は k-Wave ソフトウェア¹²⁾ を用いてシミュレーションするとともに、Pulser/Receiver (1050 PRJ/ Accu-Tron) およびマイクロマニピュレータ (David Kopf) を用いて 3 次元的に計測した。音圧の測定は、ニードル型ハイドロフォン (NH0500 型, Eastek) を用いて実施した。製作の一例として、1 MHz 振動子のインピーダンスを計測した結果、実際の中心周波数は 0.95 MHz であり、当該周波数におけるインピーダンスは約 200 Ω であった。高周波増幅器の出力インピーダンスが 50 Ω であるため、パルストランスにより電気インピーダンス整合を行った。その結果、超音波振動子の出力エネルギー (音響放射力) が著明に増加した。次に、球面状に成形した超音波振動子から生じる音場分布をシミュレーションおよび計測により求めた。k-Wave シミュレーター (MATLAB ツールボックス)¹²⁾ により、1、5、10MHz 振動子の音場分布を計算したところ、設計通りの 10 mm 付近に焦点を得た。

次に超音波パルスレシーバおよび3次元マイクロマニピュレータを用いて、音場分布を3次的に実測した。集束超音波ビームの方位方向（XY平面）に0.5 mm程度および長軸方向（Z軸）に1.0 mm程度の焦点を得た¹¹⁾。焦点の大きさは周波数依存であり、超音波の周波数が大きいほど焦点のサイズは小さかった。さらに超音波振動子の出力音圧レベルをハイドロフォンで実測した。その結果、例えば5 MHz振動子の焦点付近で0.5 MPa以上の音圧を認め、超音波ニューロモデュレーションに十分な出力音圧を確認できた¹¹⁾。

4. 発作間欠期脳波を用いた発作感受性の定量法の開発：機械学習による生体シグナルからの病態程度の解読

てんかん患者の7割には薬物療法の奏功する。ただし、てんかんの薬物療法は最低2年間、長くは生涯続く長期戦である。長年に渡る服薬は就学・就労・妊娠制限による社会的損失をもたらす。服薬による発作寛解後、計画的減薬から終薬により治療を終結するためには、当該患者の経過を年単位で見通す必要があり、最も難しい臨床判断の一つである。現状、発作感受性は発作頻度の長期観察で間接的に評価せざるを得ず、そのことが減薬・終薬の臨床判断さらにはてんかん根治療法の研究開発を妨げている。そのため発作感受性を迅速かつ高精度に評価する手法の開発が望まれている。

発作感受性を単回の脳波検査で定量化できれば、てんかんの診断・治療に有用であろう。その目的のため、筆者らはデューク大学の研究グループが開発した、クロススペクトル因子分析法（Cross-Spectral Factor Analysis: CSFA）に着目した¹³⁻¹⁶⁾。クロススペクトル因子分析法¹³⁾は、多チャネル時系列データを重み付けされたパワースペクトル密度およびクロススペクトル密度の集合（CSFA因子）に分解・モデル化する数学的手法である（図7.8）¹⁷⁾。

クロススペクトル因子分析法のコア部分は、教師なし機械学習アルゴリズムの一種であるが、その拡張として、例えばあるデータは患者、あ

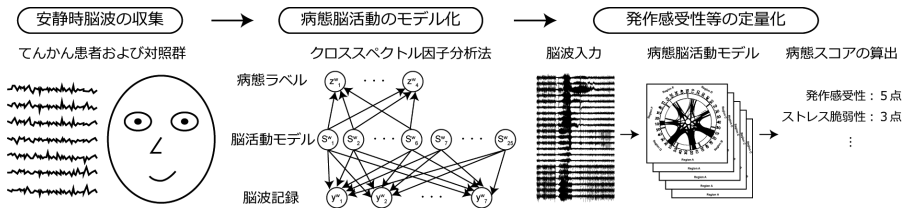


図 7.8 発作間欠期脳波による発作感受性の定量
(竹内雄一、*BIO Clinica* 2020 より)¹⁷⁾

るデータは健常ボランティア被験者などと病態有無のラベルをデータに付加し、そのラベルの有無を識別するようにモデルを訓練できる。そのように構築した病態脳活動モデルを用いると、任意の脳活動記録における当該病態の程度（病態を説明する脳活動パターンの含有量）を定量化できる。

実際、デューク大学の研究グループは、うつ病のモデルであるマウス慢性社会性敗北ストレスモデルを用い、個々の電気生理的脳活動記録からストレス脆弱性を定量化できることを示した¹⁴⁾。筆者らは、この方策をてんかんに応用することにより発作感受性の定量法・発作の予測法の開発に取り組んでいる。これまでにラット海馬電気キンドリングモデルを用いて、プレリミナリなてんかん病態定量機の構築に成功した¹⁷⁾。

現在ヒトの臨床脳活動記録データを用いて、臨床応用可能な発作感受性定量機、さらには発作予測機となるモデルの構築に取り組んでいる。クロススペクトル因子分析法の大きな利点の一つは、あらかじめ複数の病態モデルを構築・ライブラリ化すれば、単回の脳波記録で複数の疾患傾向が定量可能な点である。例えば、発作感受性のみならずうつ症状の素因となるストレス脆弱性など、合併症状の傾向も同時に定量可能である（図 7.8）。

5. 終わりに

概説した新規の技術の臨床応用について、とくに経頭蓋集束電気刺激法（ISP 法）¹⁰⁾ およびオンデマンド脳活動介入法（Takeuchi *et al.*,

Brain 2021)⁴⁾ の成果は、Berényi 博士を中心に、てんかん発作の制御を目的としたウェアラブル装置として実装された (<https://neunos.com/>)。既に難治性てんかん患者を対象に当該装置を用いた臨床研究を開始し、10名の患者において、その安全性および良好な治療成績を確認した (Chadaide *et al.*: Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, 697.05., 2022)。疾患症状特異的な脳活動にオンデマンド介入することで症状を制御する戦略は、てんかん以外の神経・精神疾患にも応用できる可能性がある⁵⁾。これらの実現が神経・精神疾患患者の Quality of Life 向上に資すれば幸いに思う。

一方、経頭蓋超音波照射法によるニューロモデュレーション法は、その神経機序に関しても未だ不明な点が多い¹⁸⁾。超音波刺激は、電気刺激や光遺伝学刺激に比べると、その刺激効率が十分ではなく、今後向上を図る必要がある。機械受容チャネルの異所性強制発現による超音波 (音響) 遺伝学は刺激効率の向上に向けた研究開発の一つの方向性であろう^{19,20)}。筆者らの研究に興味を持たれた方はお気軽に連絡されたい (<https://ytake.org>)。

謝辞

本稿で紹介した研究は、セゲド大学、大阪市立大学 (現大阪公立大学)、北海道大学を経て、現在近畿大学で実施中のものであり、Antal Berényi 博士、水関健司教授、南雅文教授およびその他の共同研究者の先生方に心より感謝いたします。また、研究助成金を賜りました公益財団法人ブレインサイエンス振興財団ならびに関係者の皆様に深く感謝いたします。

【参考文献】

- 1) Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ: *New Engl J Med* **365**: 919–926, 2011.
- 2) Dandekar MP, Fenoy AJ, Carvalho AF, Soares JC, Quevedo J: *Mol*

- Psychiat* **23**: 1094–1112, 2018.
- 3) Berényi A, Belluscio M, Mao D, Buzsáki G: *Science* **337**: 735–737, 2012.
 - 4) Takeuchi Y, Harangozó M, Pedraza L, Földi T, Kozák G, Li Q, Berényi A: *Brain* **144**: 885–908, 2021.
 - 5) Takeuchi Y & Berényi A: *Neurosci Res* **152**: 87–107, 2020.
 - 6) Li Q, Takeuchi Y, Wang J, Gellért L, Barcsai L, Pedraza LK, Nagy AJ, Kozák G, Nakai S, Kato S, Kobayashi K, Ohsawa M, Horváth G, Kékesi G, Lőrincz M, Devinsky O, Buzsáki G, Berényi A: *Neuron* **111**: 2065–2075, 2023.
 - 7) 竹内雄一：日本神経科学学会 神経科学ニュース FY2023 **5**: 32–33, 2024.
 - 8) Sierra RO, Pedraza LK, Barcsai L, Peijin A, Li Q, Kozák G, Takeuchi Y, Nagy AJ, Lőrincz ML, Devinsky O, Buzsáki G, Berényi A: *Nat Commun* **14**: 3972, 2023.
 - 9) Liu A, Vöröslakos M, Kronberg G, Henin S, Krause MR, Huang Y, Opitz A, Mehta A, Pack CC, Krekelberg B, Berényi A, Parra LC, Melloni L, Devinsky O, Buzsáki G: *Nat Commun* **9**: 5092, 2018.
 - 10) Vöröslakos M, Takeuchi Y, Brinyiczki K, Zombori T, Oliva A, Fernández-Ruiz A, Kozák G, Kincses Z T, Iványi B, Buzsáki G, Berényi A: *Nat Commun* **9**: 483, 2018.
 - 11) Chan M, Yoshida K, Yang G, Mimura T, Kudo N, Takeuchi Y: Time-targeted intervention of brain oscillations with transcranial ultrasound irradiation. In. Ohki T (eds) , “Cutting Edge of Neural Oscillation Researches: Neuromethods” Springer-Nature (*in press*) .
 - 12) Treeby BE and Cox BT: *J Biomed Opt* **15**: 021314, 2010.
 - 13) Gallagher N, Ulrich KR, Talbot A, Dzirasa K, Carin L, Carlson DE: *Advances in Neural Information Processing Systems* **30**: 6845–6855, 2017.
 - 14) Hultman R, Ulrich K, Sachs BD, Blount C, Carlson DE, Ndubuizu N, Bagot RC, Parise EM, Vu M-AT, Gallagher NM, Wang J, Silva AJ, Deisseroth K, Mague SD, Caron MG, Nestler EJ, Carin L, Dzirasa K: *Cell* **173**: 166–180, 2018.
 - 15) Vu M-AT, David LK, Thomas GE, Vagwala M, Burrus C, Gallagher NM, Wang J, Blount C, Hughes DN, Adamson E, Ndubuizu N, Kim IH, Soderling S, Mague SD, Adcock RA, Dzirasa K: *bioRxiv* 813113, 2019.
 - 16) Mague SD, Talbot A, Blount C, Walder-Christensen KK, Duffney LJ, Adamson E, Bey AL, Ndubuizu N, Thomas GE, Hughes DN, Grossman Y, Hultman R, Sinha S, Fink AM, Gallagher NM, Fisher RL, Jiang Y-H, Carlson DE, Dzirasa K: *Neuron* **110**: 1728–1741, 2022.
 - 17) 竹内雄一： *BIO Clinica* **35**: 771–774, 2020.
 - 18) Matsushita Y, Yoshida K, Yoshiya M, Shimizu T, Tsukamoto S, Kudo N, Takeuchi Y, Higuchi M, Shimojo M: *PNAS*; [in press](#).

- 19) Ibsen S, Tong A, Schutt C, Esener S, Chalasani SH: *Nat Commun* **6**: 8264, 2015.
- 20) Wang S, Meng W, Ren Z, Li B, Zhu T, Chen H, Wang Z, He B, Zhao D, Jiang H: *Front Physiol* **11**: 787, 2020.

竹内 雄一（たけうち ゆういち）

【現職】近畿大学 薬学部 医療薬学科 薬物治療学研究室 教授。

2005 年 名古屋市立大学薬学部 卒業、2010 年 総合研究大学院大学生命科学研究科 修了。博士（理学）。2010 年 東京女子医科大学 助教、2015 年 セゲド大学医学部 特任助教、2020 年 大阪市立大学大学院医学研究科 特任講師、2021 年 北海道大学大学院薬学研究院 准教授を経て、2024 より現職。

専門は神経生理学。（とくに非侵襲的脳刺激による神経活動操作／現在は神経疾患・精神疾患の制御に関心をもつ）