

TOPICS
クリニカルトピックス

吉田 楓
2023年 北海道大学薬学部 卒業
2025年 北海道大学大学院生命科学院
博士前期課程 修了
2025年 近畿大学薬学部薬物治療学
研究室 研究員 (現職)
福井県出身

閉ループ制御と非侵襲的脳刺激技術による
新規てんかん制御法の研究開発

■ 吉田 楓^{よしだ かえで 1, 2)}・原 巧樹^{はら こうき 1)}・竹内 雄一^{たけうち ゆういち 2, 3)}

- 1) 北海道大学大学院生命科学院
- 2) 近畿大学薬学部
- 3) 北海道大学大学院薬学研究院

Key words : 実時間信号処理, 閉ループ制御
時間標的脳刺激法, 非侵襲的脳刺激法
超音波

Abstract

てんかん患者の約3割は薬剤抵抗性であり、新たな非薬剤性の治療法が求められている。近年、発作発生時にのみ標的脳部位を刺激するオンデマンド脳刺激法や、非侵襲的脳刺激法による治療法の開発が進んでいる。特に、超音波を用いた脳刺激は、高い時空間精度と安全性を兼ね備えた手法として期待されている。超音波感受性を持つ機械受容チャネルを利用することで、神経細胞種特異的な刺激も可能となる。筆者らは、この超音波技術を活用し、安全で効果的なてんかん治療法の実現を目指している。

はじめに

てんかんは、世界で約5,000万人、日本では約100万人が罹患する神経疾患である。脳神経の過剰な興奮により自発発作が繰り返し生じるが、その原因や症状は多岐にわたり、約3割の患者は薬物療法が奏効しない。こうした難治性

てんかんの患者は、発作の制御が困難であることにより Quality of Life が著しく低下し、突然死や外傷、精神疾患などのリスクを伴う。非薬物療法として発作焦点の外科的切除が適用可能な症例もあるが、発作焦点が不明瞭である症例や、複数の発作焦点が存在する症例、また解剖学的に切除が困難な脳部位に発作焦点が存在する症例では発作焦点の外科的切除は適応が難しい。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存在する¹⁾。

このような背景から、発作焦点の外科的切除に代わる、あるいは補完するてんかん治療法として電気や磁気など物理的な手法を用いて脳活動に介入する脳刺激法が注目されている。例えば脳深部刺激法(Deep Brain Stimulation; DBS)は、特定部位に電極を挿入し電気刺激を与えることで発作を抑制し、適応患者の約50%に治療効果が認められる。しかし、DBSは侵襲的であり、脳出血や感染症等合併症のリスクも伴うため、

A non-invasive technology for closed-loop control of epilepsy : Kaede Yoshida, Koki Hara, Yuichi Takeuchi

- 1) Graduate School of Life Science, Hokkaido University
- 2) Faculty of Pharmacy, Kindai University
- 3) Faculty of Pharmaceutical Science, Hokkaido University

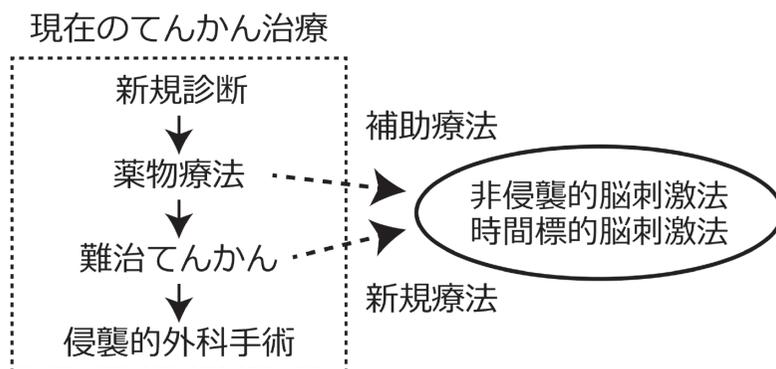


図1 現在のてんかん治療

より低侵襲な刺激法が求められている。加えて、正常脳機能を損なうことなく発作を抑制するためには、閉ループ制御技術を用いることで発作発生時においてのみ、脳刺激を行うことが望ましい。

こうした課題を踏まえ、筆者らは閉ループ制御技術を用いた時間標的脳刺激法と経頭蓋集束超音波照射法を組み合わせた新しいてんかん制御法を研究開発している（図1）。本稿では、当該研究開発に関わる国内外の研究動向を概説するとともに、筆者らの最近の取り組みを紹介する。

1. 時間標的脳刺激技術によるてんかん発作の制御

てんかん制御における時間標的脳刺激法の有効性について、基礎研究においては2012年のBerényiらによる報告がある²⁾。またKrook-Magnusonらは2013年に、側頭葉てんかんモデルマウスにおいて、しばしば側頭葉てんかんの発作焦点である海馬で発生する発作を電気生理学的に実時間検出し、海馬の興奮性神経細胞を光遺伝学的に抑制することで、発作を即時終息できることを示した³⁾。しかしながら、海馬は

両側性で比較的大きな脳領域であり刺激可能範囲が限られるため、発作焦点以外の脳領域を刺激標的として検討した。2021年、筆者らは、前脳基底部の一部であり正中に存在する比較的小さな脳領域である内側中隔核が海馬の律動的神経活動（オシレーション）を制御することに着目し、内側中隔核刺激による側頭葉てんかんの制御を検討した⁴⁾。側頭葉てんかんモデルラットにおいて、内側中隔核のGABA作動性神経を発作時のみ、てんかん波のリズムをトリガーとしたタイミングで光遺伝学的に活性化することで、発作を直ちに終息させることに成功した。この場合、単純な固定頻度の刺激では効果がなく、時間標的脳刺激法の重要性が示された。

2. 新しい経頭蓋電気刺激法による非侵襲的かつ空間特異的な脳活動介入

脳出血や感染症など、刺激電極の脳実質への刺入に伴う合併症を避けるため、非侵襲的脳刺激法の研究開発が必要である。現在、臨床で使用される代表的な非侵襲的脳刺激法として経頭蓋磁気刺激(Transcranial Magnetic Stimulation; TMS)

がある。TMSは電磁誘導を利用して脳を刺激する方法である。しかし、標準的なコイルでは刺激範囲が広く、標的部周辺への影響を避けることができないため、空間分解能の高い新たな非侵襲的脳刺激法が求められている。2017年、Grossmanらは、頭蓋上の2つの電極から発生させた、わずかに周波数の異なる電場を干渉させることで神経活動を引き起こす、時間干渉法（Temporal Interference：TI法）による脳深部刺激法の概念実証実験を報告した⁵⁾。当該研究グループは、マウスの片側海馬を非侵襲的かつ選択的に刺激できることを示した。筆者らは同時期に、経頭蓋集束電気刺激法（Intersectional-Short Pulse：ISP法）を開発した。この手法では、複数の電極からの電気刺激ビームをある交点に集束させることで、ラットの大脳半球を選択的に刺激し、従来の経頭蓋電気刺激法に比べて高空間分解能の刺激を実現した（図2）⁶⁾。当該研究では、健康なボランティア被験者において、複数の刺激電極対を頭皮上に設置し、個々の電極直下の電流密度を低減することで、刺激部位の疼痛などの副作用を軽減しつつ、標的脳部位への選択的な刺激を実現した。

3. 経頭蓋超音波照射による てんかん発作の制御

近年、経頭蓋超音波照射による脳刺激技術が、新たな脳疾患制御法として注目されている。超音波は生体透過性が高いため、非侵襲的に脳活動へ介入でき、電気刺激のように過電流による疼痛が生じることもない。さらに、球面上の振動子を用いる、または複数の振動子の出力を集束することで、ミリメートルまたはサブミリメートルの精度で脳深部を標的できる。時間分

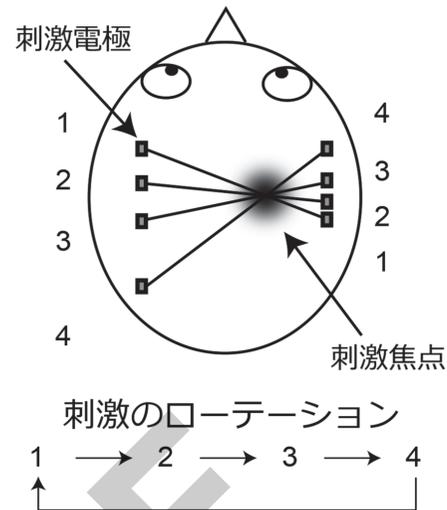


図2 経頭蓋集束電気刺激法

解能にも優れており、閉ループ制御技術と組み合わせることで、てんかん発作を効果的に制御できると期待される（図3）⁷⁾。例えば、Yangらは、側頭葉てんかんモデルマウスにおいて、発作を実時間で検出すると同時に、30秒間の経頭蓋超音波照射を行うことで、発作時間を約10%に短縮し、次の発作までの潜時を延長できることを報告した⁸⁾。

4. 超音波遺伝学による神経活動の制御

筆者らは2021年に、てんかん発作時の神経細胞種特異的な活性化が発作の即時終息を達成することをモデル動物で示し⁴⁾。しかしながら、当該研究では光遺伝学的技術を用いており、光カニューレの脳実質への挿入を伴うため、侵襲性が高く、ヒトへの応用が困難である。そのため、筆者らは非侵襲的かつ細胞種特異的な神経活動制御を可能にする新たな技術として、超音

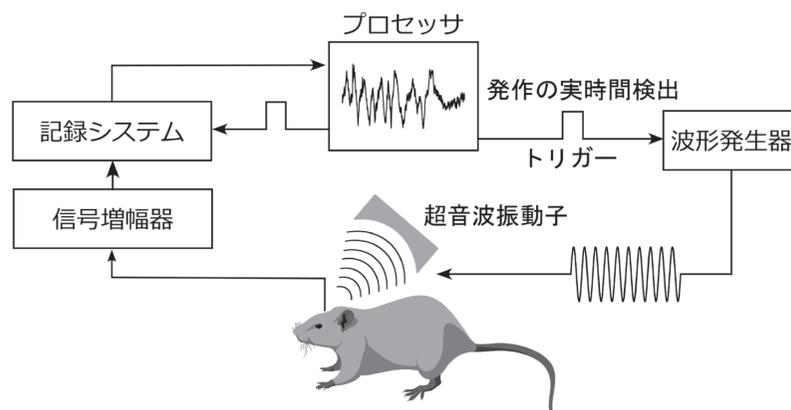


図3 経頭蓋超音波照射技術を用いたてんかん発作の閉ループ制御

波遺伝学 (Sonogenetics) に注目している。超音波遺伝学は、超音波照射技術と超音波感受性の機械受容チャネルを組み合わせた神経活動制御法である。関連して、筆者らは最近、Transient Receptor Potential Canonical 6 (TRPC6) チャネルが哺乳類の脳神経細胞において超音波感受性に必要であることを明らかにした⁹⁾。てんかんの発作焦点や特定神経細胞種を標的に、TRPC6などの超音波感受性機械受容チャネルを発現させ、さらに閉ループ制御技術と組み合わせることで、効果的で副作用の少ない難治性てんかんの制御法を創出できる可能性がある¹⁰⁾。

おわりに

筆者らは現在、疾患モデル動物を用いて、閉ループ制御技術と超音波をはじめとする非侵襲的脳刺激技術を用いた新しいてんかん制御法の概念実証実験に取り組んでいる。てんかんをはじめとする脳疾患に苦しむ患者が、日常をより快適に、安心して過ごせる未来を実現するために、一歩ずつ着実に貢献していきたい。

文献

- 1) Kwan P, Schachter SC and Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *New Engl J Med*, 2011 ; 365 : 919-926.
- 2) Berényi, A, Belluscio M, Mao D, *et al*. Closed-loop control of epilepsy by transcranial electrical stimulation. *Science*, 2012, 337 : 735-737.
- 3) Krook-Magnuson, E, Armstrong C, Oijala M, *et al*. On-demand optogenetic control of spontaneous seizures in temporal lobe epilepsy. *Nat Commun*, 2013 ; 4 : 1376.
- 4) Takeuchi Y, Harangozó M, Pedraza L, *et al*. Closed-loop stimulation of the medial septum terminates epileptic seizures. *Brain*, 2021 ; 144 : 885-908
- 5) Grossman N, Bono D, Dedic N, *et al*. Noninvasive deep brain stimulation via temporally interfering electric fields. *Cell*, 2018 ; 169 : 1029-1041.
- 6) 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.
- 7) Chan M, Yoshida K, Yang G, *et al*. Time-targeted intervention of brain oscillations with transcranial ultrasound irradiation. *NeuroMethods*, Springer Nature, London, in press.
- 8) Yang H, Yuan Y, Wang X, *et al*. Closed-loop transcranial ultrasound stimulation for real-time non-invasive neuromodulation in vivo. *Front Neurosci*, 2020 ; 14 : 445.
- 9) Matsushita Y, Yoshida K, Yoshiya M, *et al*. TRPC6 is a mechanosensitive channel essential for ultrasound neuromodulation in the mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024 ; 121 : e2404877121.
- 10) 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、科学研究費補助金 (JP23K27481, JP23K18250, JP24H01999), AMED (JP24gm6510015h9903, JP24zf0127004h0004), カシオ科学振興財団, てんかん治療研究振興財団, 鈴木謙三記念医学応用研究財団, アステラス病態代謝研究会, 寿原記念財団, ロッテ財団, および上原記念生命科学財団の助成を受けた。