

令和元年6月10日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10787

研究課題名（和文）オプトジェネティクスを用いた閉ループ脳深部刺激システムの開発

研究課題名（英文）closed-loop optogenetic deep brain stimulation for movement disorders.

研究代表者

吉田 史章（YOSHIDA, Fumiaki）

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：60529791

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、脳深部刺激療法をより効果的な治療法に改良することを目的として実施された。疾患特異的に出現する異常脳波（病的発振現象）をバイオマーカーとして用い、刺激装置を病態にあわせて制御するためのアルゴリズムを構築。そして、副作用を避け効果的な脳刺激を実現するために光遺伝学技術（Optogenetics）を用いて、次世代の“光遺伝学的閉ループ式脳深部刺激療法システム”の開発を目指した。そのためにパーキンソン病実験モデル動物（マウスおよびマーモセット）を用いて、パーキンソン病に特有にみられる病的発振現象を記録しながら、光遺伝学的脳刺激療法を行う基礎実験を行い、その有効性を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳深部刺激療法は、脳神経疾患により制限されている人間の身体機能を回復・補完するための確立された治療法であり、本研究において飛躍的な改善を行うことで、脳神経疾患により苦しんでいる患者の生活の質を改善、また社会の経済的負担を軽減することに貢献する。

研究成果の概要（英文）：Parkinson's disease (PD) is one of the major human movement disorders in terms of prevalence and morbidity. Our research aim to employ abnormal oscillatory and synchronised activity across populations of neurons recorded from basal ganglia as a biomarker for controlling optogenetic deep brain stimulation. Our increased understanding of how different patterns of population activity are associated with different forms of movement disorders raises the possibility of improving DBS through closed loop stimulation. In closed-loop mode, stimulation could be titrated using a biomarker such as a particular pattern of abnormal activity to determine when and how much stimulation is necessary. In this study we examined a dozen of optogenetics tools in marmosets and mice to determine which one is the best for our purpose. By using it, we succeeded in simultaneous recording and optogenetic neural modulation. We moved to assemble optogenetic deep brain stimulation system.

研究分野：機能的神経外科

キーワード：光遺伝学 病的脳波

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳深部刺激療法 (DBS) において、電池の消耗と刺激パラメーターの設定の難しさ (4 つのうちどの電極を刺激に用いるか、どのような電圧 V、頻度 Hz、刺激時間幅 μsec で電気刺激を行うか) は、患者と医療者両方にとって大きな問題である。体内に埋め込まれた刺激発生装置を、通常の連続刺激で行うと1年半から5年程度で電池が切れる。入れ替えには再度手術を行うため、高齢患者では生命の危険性という負担を強いる。また、刺激のパラメーターの組み合わせはメーカーに推奨されている設定範囲内でも12,964通りの選択肢があり、電気刺激の分布も65通りある。

ひとつひとつ組み合わせを試すたびに、患者の症状の改善度を確認し、どの組み合わせが最適かを判断するには、相応の時間と専門的経験が必要とする。例えば、ジストニアの患者では効果の判定に半年以上を要する場合もある。一度確定したはずの刺激有効位置が変わることもあり、その場合、再設定を余儀なくされる。

必要なときに適切な位置を効果的な条件で刺激すること。これらを実現する方法が異常脳波をバイオマーカーとして用いた閉ループ式脳深部刺激療法システムである。

脳科学分野において異常脳波研究と光遺伝学は革新的な科学的ツールであり、それらの融合は脳科学上のこれまでの課題にブレイクスルーをもたらす可能性を持つ。本研究ではこれらのツールを組み合わせ、異常脳波をバイオマーカーとし光遺伝学的刺激を行う光遺伝学的閉ループ式脳深部刺激療法システム Optogenetic closed-loop Deep Brain Stimulation (Ocl-DBS)の開発を行なった。

2. 研究の目的

本研究では、脳深部刺激療法をより効果的な治療法に改良することを目指した。その目的のために、疾患特異的に出現する異常脳波をバイオマーカーとして用い、刺激装置を病態にあわせて制御するためのアルゴリズムを構築。そして、副作用を避け効果的な脳刺激を実現するために光遺伝学技術(Optogenetics)を用いて、次世代の“光遺伝学的閉ループ式脳深部刺激療法システム”の開発を目指した。

脳深部刺激療法は、脳神経疾患により制限されている人間の身体機能を回復・補完するための確立された治療法であり、本研究で飛躍的な改善を行うことで、脳神経疾患により苦しんでいる患者の生活の質を改善、また社会の経済的負担を軽減することに貢献することを目的とした。

3. 研究の方法

実験動物としてげっ歯類マウスとともに人に近い脳構造を持つ霊長類 (マーモセット) のパーキンソン病モデルを用いた。パーキンソン病モデル動物から、病的発振現象が記録できることを確認した。病的発振現象を記録・解析すると同時に、行動変化の評価をビデオモニタリング及びケージにつけたセンサーを用いて行った。その解析結果より、刺激に適したアルゴリズムの構築を目指した。

4. 研究成果

本研究は、脳深部刺激療法をより効果的な治療法に改良することを目的として行われた。疾患特異的に出現する異常脳波 (病的発振現象) をバイオマーカーとして用い、刺激装置を病態にあわせて制御するためのアルゴリズムを構築した。そして、副作用を避け効果的な脳刺激を

実現するために光遺伝学技術(Optogenetics)を用いて、次世代の“光遺伝学的閉ループ式脳深部刺激療法システム”の開発を実施した。

そのためにパーキンソン病実験モデル動物(マウスおよびマーモセット)を用いて、パーキンソン病に特有にみられる病的発振現象を記録しながら、光遺伝学的脳刺激療法を行う基礎実験を行うシステムを構築して、その有効性を検討した。その結果、実験系として使用に耐えうることを見出し、論文報告を行った()。パーキンソン病実験モデル動物では優位に行動量が減少することが観察できた。光遺伝学的閉ループ式脳深部刺激療法システムに必要な不可欠なLED 組み込み型の脳波取得装置も完成し、論文報告した()。遺伝学的閉ループ式脳深部刺激療法システムの完成までには至らなかったが、システムの要素技術の開発を行い、これらが本研究の成果としてあげられる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3件)

MarmoDetector: A novel 3D automated system for the quantitative assessment of marmoset behavior. / Yabumoto T, Yoshida F, Miyauchi H, Baba K, Tsuda H, Ikenaka K, Hayakawa H, Koyabu N, Hamanaka H, Papa SM, Hirata M, Mochizuki H.- J Neurosci Methods. (2019、322:23-33)

Long-Term Implantable, Flexible, and Transparent Neural Interface Based on Ag/Au Core-Shell Nanowires. / Araki T, Yoshida F, Uemura T, Noda Y, Yoshimoto S, Kaiju T, Suzuki T, Hamanaka H, Baba K, Hayakawa H, Yabumoto T, Mochizuki H, Kobayashi S, Tanaka M, Hirata M, Sekitani T. - Adv Healthc Mater. (2019、 Apr 4:e1900130.)

Real-Time Neurofeedback to Modulate β -Band Power in the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease Patients. / Fukuma R, Yanagisawa T, Tanaka M, Yoshida F, Hosomi K, Oshino S, Tani N, Kishima H. - eNeuro. (2018、 Dec 21;5(6).pii: ENEURO.0246-18.2018.)

〔学会発表〕(計 3件)

Fumiaki Yoshida, Masayuki Hirata, Koji Iihara Potential of bi-directional brain machine interface using ECoG recording and optogenetic neuromodulation 23rd Congress of the European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery 2018

Fumiaki Yoshida, Masayuki Hirata Potential of bi-directional brain machine interface using neural recording and optogenetic neuromodulation Neuroscience 2018

吉田史章 光操作法による運動誘発電位記録 第57回日本定位・機能神経外科学会 2018年

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)
該当なし

取得状況(計 0件)
該当なし

〔その他〕

ホームページ等

該当なし

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：平田 雅之

ローマ字氏名：Masayuki Hirata

所属研究機関名：大阪大学

部局名：大学院医学系研究科

職名：教授

研究者番号（8桁）：30372626

(2)研究協力者

該当なし