

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：10101

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B））

研究期間：2018～2021

課題番号：18KK0236

研究課題名（和文）難治性てんかんの発作を非侵襲的かつオンデマンドに制御する臨床技術の開発

研究課題名（英文）Real-time closed-loop interventions of epileptic seizures by non-invasive deep brain stimulation

研究代表者

竹内 雄一（Takeuchi, Yuichi）

北海道大学・薬学研究院・准教授

研究者番号：70588384

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,800,000円

研究成果の概要（和文）：薬物抵抗性てんかんには高侵襲的な外科的手術以外に有効な治療法が乏しく、新たな医療技術の開発が望まれている。研究代表者は薬物抵抗性てんかんを克服する医療技術のシーズとして、前脳基底部等を標的とした脳深部刺激によりてんかん発作の症状を軽減可能であると前臨床レベルで見いだしていた。ただし当該脳深部刺激法の臨床応用を見据えた開発推進には、持続的脳刺激による正常脳機能の障害および電極刺入に伴う侵襲性が課題であった。本研究は、発作時選択的な刺激のデリバリー法および新しい非侵襲的脳刺激法を新規開発により当該課題を克服可能であると示めた。さらに前脳基底部GABA作動性神経の新規抗てんかん作用を発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

世界5000万人のてんかん患者のうち約30%が薬剤抵抗性である。特に側頭葉てんかんは難治性である割合が高い。難治性側頭葉てんかんは就学就労妊娠制限により社会に損失を生じるのみならず、発作により患者の日常生活に著しく支障をきたし、発作の二次性全般化によって突然死のリスクを高めるため、適切に制御する必要がある。本研究により、前脳基底部GABA作動性神経の新規抗てんかん作用が報告され、新しい非侵襲的かつ時空間特異的な脳刺激法が創出された。当該法の臨床実装は薬物抵抗性てんかんの克服に寄与し得る。

研究成果の概要（英文）：Drug-resistant epilepsy lacks effective treatments other than highly invasive surgical resections of seizure foci. Therefore, novel therapeutic technologies that address drug-resistant epilepsy have been desired. We had found that deep brain stimulation targeting the basal forebrain can alleviate seizure symptoms as a potential medical technology to overcome drug-resistant epilepsy in preclinical studies. However, the disruption of normal brain functions by continuous stimulation and the high invasiveness of electrode penetration had been major challenges in research and development of the deep brain stimulation toward clinical application. In this study, found that these challenges can be overcome through time-targeted stimulus deliveries during seizures and novel non-invasive brain stimulation technologies.

研究分野：神経生理学、脳科学、病態神経科学

キーワード：てんかん 実時間シグナル処理 脳深部刺激 光遺伝学 非侵襲的脳刺激 超音波

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

世界 5000 万人のてんかん患者のうち、約 30%が薬剤抵抗性である。特に側頭葉てんかんは難治性である割合が高い⁽¹⁾。難治性側頭葉てんかんは、就学就労妊娠制限により社会に損失を生じるのみならず、患者の日常生活に著しく支障をきたし、発作の二次性全般化によって突然死のリスクを高めるため、適切に制御する必要がある⁽²⁾。しかしながらこの様な難治性症状に対して、現状発作焦点部位の外科的切除以外に有効な治療法が乏しい。側頭葉切除はしばしば認知機能障害など深刻な副作用を伴うため、低侵襲性で有効性の高い新たな治療法が社会的に望まれている。

前脳基底部の一部である内側中隔核は側頭葉（海馬体や海馬傍回）における発振的脳活動（オシレーション）を強力に司る⁽³⁾。そのため研究代表者は内側中隔核の神経活動へ介入することで側頭葉てんかんの発作を制御できる可能性があると考えてに至った。実際我々は側頭葉てんかんモデルラットを用いて、内側中隔核の電気刺激で発作症状を軽減可能であることをプレリミナリに見いだしていた。この知見は難治性側頭葉てんかんの新規治療法開発に向けた重要なシーズである。ただしこのシーズの臨床応用に向け、以下の課題が残る。

- 認知機能障害：内側中隔核におけるオシレーションは記憶学習や空間認知などの正常脳機能に必須であるため、副作用を軽減するためには介入を発作時に限る必要がある。
- 侵襲性：内側中隔核は脳深部に位置するため、介入のためには刺激電極や光ファイバーを頭蓋内に刺入する必要があるため感染症や脳出血のリスクを伴う。

2. 研究の目的

そこで本研究では、これらの課題を発作時選択的な刺激のデリバリー法と経頭蓋集束電気刺激法の開発で、それぞれ克服可能か検証することを目的とした（図1）。さらに内側中隔核刺激による抗てんかん作用の機序を明らかにするため、細胞種特異的な内側中隔核神経細胞の活性化実験も実施した。

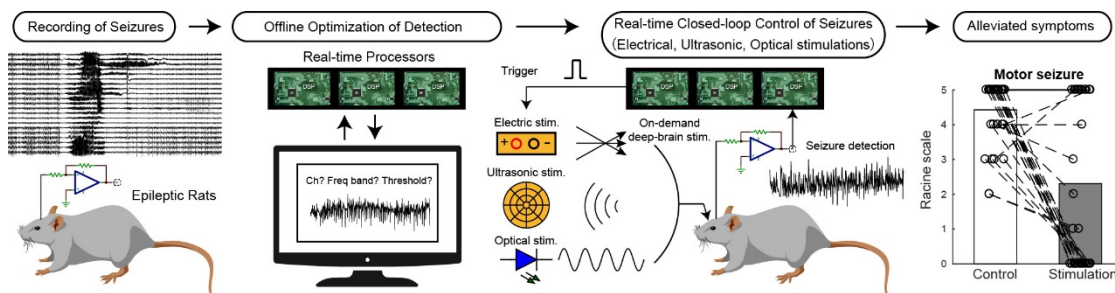


図1. Development of on-demand transcranial deep brain stimulation technology with epileptic rats.

3. 研究の方法

(1) 発作時選択的な刺激のデリバリー

① ラットモデル

合計 50 匹の Long-Evans ラット（野生型 8 匹、遺伝子改変動物 42 匹、3-6 月齢、300-640 g、雌雄）を用いた^(4, 5)。遺伝子改変動物は以下の通りである：VGAT-Cre rats (LE-Slc32a1^{tm1(cre)Sage}; RGD Cat# 12905033; RRID:RGD_12905033), CaMKII α -Cre rats (LE-Camk2a^{tm1(IRES-cre)Sage}; RGD Cat# 12905032; RRID:RGD_12905032) and ChAT-Cre rats: LE-Tg(ChAT-Cre)^{5.1Deis}; RGD Cat# 10401204; RRID:RGD_10401204)。すべての動物実験は、所属研究機関の動物実験倫理委員会の承認を受け、EU (2003/65/CE) および NIH のガイドラインに従った。

② 光遺伝学のための遺伝子導入

麻酔下動物を脳定位固定装置にマウントし、内側中隔核に Cre DNA リコンビナーゼ依存的にチャネロドプシン2 を発現するアデノ随伴ウイルスベクターを注入した (AAV5-EF1 α -DIO-hChR2(H134R)-mCherry, UNC Vector Core, Chapel Hill, NC, USA)^(4, 5)。

③ 慢性記録・刺激電極の埋め込み手術

麻酔下動物を脳定位固定装置にマウントし、両側海馬、右側運動野、右側感覚野、および右側嗅内野にタングステン線記録電極を慢性留置した。加えて電気刺激のために、海馬交連に双極刺激電極を慢性留置した。内側中隔核に電気刺激のための双極刺激電極または光遺伝学刺激のための光学カニューレを挿入した^(4, 5)。

④ 電気生理記録

自由行動動物から合計 30 チャンネルの局所電場電位を記録した。シグナルはアナログフィルターで 0.3-10 kHz 周波数成分に処理し、500 Hz でサンプリングを行った^(4, 5)。

⑤ 海馬電気キンドリング

海馬由来の側頭葉てんかん発作を誘起するため、海馬交連の電気刺激 ($\pm 20-200 \mu\text{A}$, 62.5 Hz, 2 s) を 1 日 6 回、10 日間行った。全ての動物が海馬交連の電気刺激に対し、後発射を伴う典型的なてんかん発作症状を呈した^(4, 5)。

⑥ 内側中隔核刺激

電気刺激として、 $\pm 400 \mu\text{A}$ 、1 ms 長の矩形波を用いた。光遺伝学刺激として、450 nm 波長のレーザーダイオード光による 30–40 mW、30 ms 長の矩形波を用いた。海馬交連刺激によるてんかん発作誘発後、開ループ刺激として、2 分間の内側中隔核刺激を固定周波数 (1, 8, 20 Hz) で行った。閉ループ刺激としては、海馬における各てんかん波検出をトリガーにして内側中隔核刺激を行った。その際、てんかん波検出と内側中隔核刺激の間に遅延時間 (0, 20, 40, 60 ms) を導入した^(4, 5)。

⑦ 抗発作作用の評価

海馬および大脳皮質におけるてんかん波の持続時間、および Racine スケールによる行動評点で評価した (1: 口の動き、2: 頭部の揺れ、3: 前肢のクローヌス、4: 立ち上がり、5: 転倒)^(4, 5)。

(2) 経頭蓋集束電気刺激法の開発

① 刺激装置

Intersectional Short Pulse (ISP) 刺激のため、刺激電流を複数の電極対に高速でスイッチする電気回路を実装した^(5, 6)。

② *In vivo* 細胞外記録

合計 19 匹の Long-Evans ラット (350–450 g, 10–16 週齢、雌雄) を用いた。動物を麻酔下で脳定位固定装置にマウントし、左右の海馬 CA1 領域にそれぞれユニット活動記録用シリコンプローブ (Buzsaki32-H32; NeuroNexus, Ann Arbor, MI, USA) を刺入した。左右の側頭骨に 3D プリントした刺激電極対を瞬間接着剤で固定し、左右の海馬体への刺激集束能を評価した^(5, 6)。

③ *In vivo* 細胞内記録

合計 8 匹の Wistar ラット (250–450 g, 8–12 週齢、雄性) を用いた。動物を麻酔下で脳定位固定装置にマウントし、右側一次視覚野の神経細胞から常法に従ってブラインド全細胞パッチクランプ記録を行った。左右の側頭骨もしくは側頭部の皮膚に刺激電極を固定して $\pm 100-800 \mu\text{A}$ の DC 刺激を行い、膜電位変化および活動電位の頻度変化を評価した。パッチクランプ記録後、2 次的に記録部位が配置された細胞外記録電極 (Buzsaki32) を同座標に刺入し、電気刺激による細胞外電位勾配変化を記録した^(5, 6)。

④ ヒト献体における頭蓋内電位勾配の記録

セグド大学医学部病理学部門において、死後数日以内のヒト献体を用いた。ドリルを用いて頭蓋骨に 36 の窓を開け、頭蓋内に自作の 3 次元マトリックス電極を刺入した。経皮的、経頭蓋的、または直接脳実質に交流電気刺激を行い、頭蓋内電位勾配を評価した^(5, 6)。

⑤ 健常ボランティアにおける経頭蓋電気刺激と脳波記録

経皮的経頭蓋集束電気刺激法の脳波への影響を、健常ボランティア (22–66 年齢、雄性) において検討した。被験者が 1–8 mA の ISP 刺激に耐えられることを確認した後、目を閉じた状態の安静時脳波を常法に従って記録した。その後、同記録条件下において、1 Hz サイン波の ISP 刺激を側頭部に配置した 6 対の電極を介して適応した。ISP 刺激が頭頂部 P3, P4 における α 帯活動に与える影響を評価した^(5, 6)。

4. 研究成果

(1) 発作時選択的な刺激のデリバリー

① 内側中隔核の開ループ、閉ループ電気刺激

側頭葉てんかんモデルとして、ラット海馬キンドリングモデルを用いた。海馬交連の電気刺激により、1–2 分間持続するてんかん波が観察された^(4, 5)。てんかん波は両側の海馬から始まり、その後大脳皮質に全般化した。発作は Racine スケールにおける 4 点の立ち上がり、5 点の転倒など典型的な行動表現型を伴った。これらの発作表現型に対し、固定周波数での内側中隔核刺激 (開ループ刺激) または発作リズムに応答した内側中隔核刺激 (閉ループ刺激) を行った。閉ループ刺激では、てんかん波検出と刺激の間に遅延時間 (0, 20, 40, 60ms) を導入した。

② 内側中隔核の開ループ刺激はてんかん発作症状を憎悪する

内側中隔核の開ループ電気刺激 (1, 8, 20 Hz) は、ラット海馬キンドリングモデルの発作症状を改善しなかった^(4, 5)。小規模な焦点発作を模した弱い発作を誘導した際には、むしろ内側中隔核の開ループ電気刺激は発作症状を憎悪した。

③ 内側中隔核の閉ループ刺激はてんかん発作を終息する

次に、内側中隔核の閉ループ電気刺激を検討したところ、約半数のトライアルにおいて発作が速やかに終息した（海馬および大脳皮質におけるてんかん波の持続時間が短縮した）^(4, 5)。この結果は、内側中隔核を固定周波数で刺激するのみでは発作の終息に十分ではなく、海馬における発作（てんかん波）のリズムに合わせて刺激することが、発作終息作用の発現に必要であることを示唆する。各てんかん波の検出と刺激の遅延時間（0–60 ms）は、発作終息作用に影響しなかった。

④ 内側中隔核 GABA 作動性ニューロンの閉ループ刺激は内側てんかん発作を終息する

内側中隔核には GABA 作動性ニューロン、コリン作動性ニューロン、グルタミン酸作動性ニューロンの 3 種類の神経細胞種が存在する。閉ループ刺激による抗てんかん作用の機序を解明する目的で、光遺伝学を利用してそれぞれの神経細胞種を特異的に刺激した。その結果、主に GABA 作動性ニューロンが内側中隔核の閉ループ刺激による発作終息作用を仲介することが明らかになった^(4, 5)。コリン作動性ニューロンおよびグルタミン酸作動性ニューロンの寄与はマイナーであった。

⑤ 内側中隔核コリン作動性ニューロンの刺激は発作感受性を低下する

てんかん発作の前兆を検出した場合、内側中隔核刺激等を介して発作の発生や二次性全般化を防止できるかもしれない。そこで内側中隔核を予め 1 分間 20 Hz で刺激することで、海馬における発作感受性を低下することが可能か検討した^(4, 5)。その結果、20 Hz の電気刺激や GABA 作動性ニューロンの刺激は発作感受性を亢進した。グルタミン酸作動性ニューロンの刺激は効果がなかった。一方、コリン作動性ニューロンの刺激は発作感受性を低下した。このため細胞種特異的に内側中隔核を刺激すれば、てんかん発作の発生を予防することは可能かもしれない。ただし 20 Hz 周波数（海馬由来てんかん発作の主要周波数）で単純に内側中隔核を電気刺激するとてんかん症状を憎悪してしまうため、電気刺激の場合てんかんのリズムに合わせた閉ループ刺激が適当であることが示唆された。

(2) 経頭蓋集束電気刺激法の開発

① 経皮的および経頭蓋的電気刺激

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、どの程度の刺激が頭蓋内に到達し、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だった。そのため我々は、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付加した電気刺激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、細胞内記録および細胞外記録で検討した^(6, 7)。その結果、頭皮により 50–80% の刺激電流がシャントされ、頭蓋内に到達しないことが明らかになった。特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（~2mA）では 1 mV/mm の電位勾配を生じ無いことが明らかになった。

② 集束電気刺激装置の開発

この問題を克服するため、我々は新しい経頭蓋集束電気刺激法（Intersectional Short Pulse : ISP 法）を開発した（図 2）^(6, 7)。ISP 法の原理は、2.5–10 μs 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適応し、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。

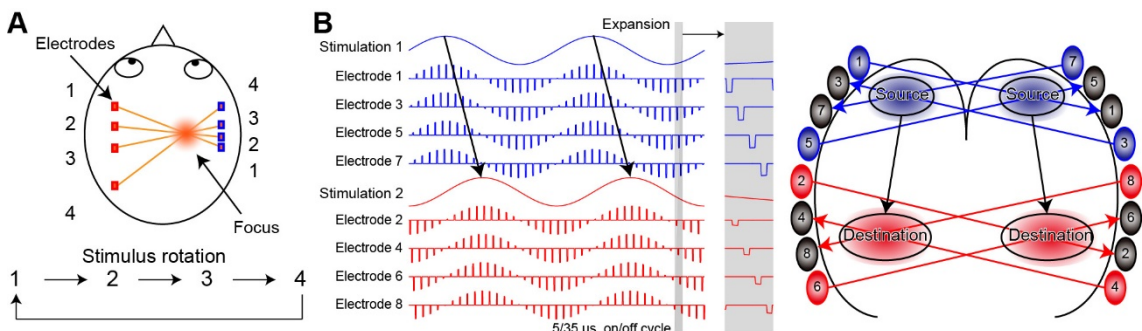


図 2. Intersectional Short Pulse stimulation: a focused transcranial electrical stimulation technology.

A, Stimulus electrode pairs are located on the skull or scalp. Electrical stimulation was temporally interleaved at 5–25 μs and rotated within the electrode pairs. The electrical field generated by the stimulation is focused to an arbitrary region of the brain. B, Expansion of ISP technology for multiple focusing points with two distinct stimulus waveforms (left). Depending on electrode alignment and stimulus polarity, multiple brain regions can be stimulated using distinct stimulus waveforms causing the same effect (excitatory or inhibitory) on both hemispheres (right). Black arrows indicate information flows with phase differences. After Takeuchi Y. and Berényi A.⁽⁵⁾

③ ISP 法の刺激集束能の検証

麻酔下ラットを用い、ISP 法の空間的に刺激集束能を検討した。すなわち麻酔下ラットで左右の海馬を刺激し分けることができるか検討したところ、右半球に集束した刺激は左側海馬の神経活動（神経発火）に影響を与えず、右側海馬における神経活動を優位に修飾することに成功した^(6, 7)。

④ ISP 法によるヒト脳活動の修飾

健常ボランティアにおいて安静時脳波を測定し、ISP 法が脳活動を効果的に変調できるか検証した^(6, 7)。脳波測定に加え、6 の刺激電極対を頭皮上に配置し、1 Hz (~9 mA) のサイン波 ISP 刺激を付加した。その結果、ISP 刺激は頭頂部 (P3, P4) において、左右の大脳半球および刺激の位相選択的に α 帯活動を増強した。この脳活動修飾作用は刺激後速やかに現れ、刺激後速やかに消失した。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間的に分配するため、従来法の 8 倍にあたる 16 mA まで刺激強度を上げることができた。副作用として、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）がしばしば認められた。

(3) 考察および将来展望

本研究により、難治性側頭葉てんかんの新しい治療標的脳部位として、内側中隔核を見出すことができた^(4, 5)。内側中隔核を介するてんかん発作終息作用は主に GABA 作動性ニューロンを介しており、特に閉ループ刺激によりてんかん波のリズムに従って内側中隔核を刺激することが必要であった。さらに新しい経頭蓋集束電気刺激法 (ISP 法) の開発に成功した^(6, 7)。これらの成果の融合により、難治性てんかんの発作をオンデマンドかつ非侵襲的に制御可能になる。実際我々は側頭葉てんかんモデルラットにおいて、発作時選択的に両側海馬体を ISP 法で集束刺激することで、当該発作を直ちに集束可能であると見出しつつある。また海外研究協力者である Berényi 博士@セグド大学が中心となりスタートアップを設立し ISP 法をヒト用ウェアラブル・埋込医療機器として実装した (Neunos ltd, <https://neunos.com/>)。2021 年秋より当該機器を用いて ISP 法によるてんかん制御の臨床研究をブダペストで開始した。最初の患者 (レノックスガストー症候群) において、生じた 39 発作のうち 33 発作を直ちに終息させた。

現在超音波による脳刺激法、超音波ニューロモデュレーション法を研究開発中である⁽⁸⁾。超音波は、非侵襲性と時空間解像度を兼ね備えるため、理想的な脳刺激モダリティになる可能性がある。また遺伝学との融合により超音波を用いた細胞種特異的な神経活動操作も可能になりつつある。

<引用文献>

- (1) Patrick Kwan, Steven C. Schachter, and Martin J. Brodie. "Drug-Resistant Epilepsy." *The New England Journal of Medicine* 365, no. 10 (September 8, 2011): 919–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1004418>.
- (2) Beata Bone, András Fogarasi, Reinhard Schulz, Csilla Gyimesi, Zsuzsanna Kalmar, Norbert Kovacs, Alois Ebner, and Jozsef Janszky. "Secondarily Generalized Seizures in Temporal Lobe Epilepsy." *Epilepsia* 53, no. 5 (2012): 817–24. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03435.x>.
- (3) Christina Müller and Stefan Remy. "Septo–Hippocampal Interaction." *Cell and Tissue Research* 373, no. 3 (September 1, 2018): 565–75. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2745-2>.
- (4) Yuichi Takeuchi, Márk Harangozó, Lizeth Pedraza, Tamás Földi, Gábor Kozák, Qun Li, and Antal Berényi. "Closed-Loop Stimulation of the Medial Septum Terminates Epileptic Seizures." *Brain* 144, no. 3 (January 27, 2021): 885–908. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa450>.
- (5) Yuichi Takeuchi, Anett J. Nagy, Livia Barcsai, Qun Li, Masahiro Ohsawa, Kenji Mizuseki, and Antal Berényi. "The Medial Septum as a Potential Target for Treating Brain Disorders Associated With Oscillopathies." *Frontiers in Neural Circuits* 15 (2021): 701080. <https://doi.org/10.3389/fncir.2021.701080>.
- (6) Mihály Vöröslakos, Yuichi Takeuchi, Kitti Brinyiczki, Tamás Zombori, Azahara Oliva, Antonio Fernández-Ruiz, Gábor Kozák, et al. "Direct Effects of Transcranial Electric Stimulation on Brain Circuits in Rats and Humans." *Nature Communications* 9, no. 1 (February 2, 2018): 483. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-02928-3>.
- (7) Yuichi Takeuchi and Antal Berényi. "Oscillotherapeutics – Time-Targeted Interventions in Epilepsy and Beyond." *Neuroscience Research* 152 (March 1, 2020): 87–107. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2020.01.002>.
- (8) 竹内雄一、関和彦、超音波ニューロモデュレーション、*Clinical Neuroscience* 40 (February, 2021): 249–851. 中外医学社

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Yasunaga Hiroki, Takagi Toshihiro, Shinko Daisuke, Nakayama Yusei, Takeuchi Yuichi, Nishikawa Atsushi, Loesing Alexander, Ohsawa Masahiro, Sekiguchi Hiroto	4. 巻 60
2. 論文標題 Development of a neural probe integrated with high-efficiency MicroLEDs for in vivo application	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 16503
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35848/1347-4065/abcffa	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Takeuchi Yuichi, Harangozo Mark, Pedraza Lizeth, Foldi Tamas, Kozak Gabor, Li Qun, Berenyi Antal	4. 巻 144
2. 論文標題 Closed-loop stimulation of the medial septum terminates epileptic seizures	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 885 ~ 908
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awaa450	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Niimi Yosuke, Matsumine Hajime, Takeuchi Yuichi, Hironobu Osaki, Tsunoda Satoshi, Miyata Mariko, Yamato Masayuki, Sakurai Hiroyuki	4. 巻 39
2. 論文標題 A collagen-coated PGA conduit for interpositional-jump graft with end-to-side neuroorrhaphy for treating facial nerve paralysis in rat	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Microsurgery	6. 最初と最後の頁 70 ~ 80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/micr.30291	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Narushima Madoka, Yagasaki Yuki, Takeuchi Yuichi, Aiba Atsu, Miyata Mariko	4. 巻 14
2. 論文標題 The metabotropic glutamate receptor subtype 1 regulates development and maintenance oflemniscal synaptic connectivity in the somatosensory thalamus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0226820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0226820	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takeuchi Yuichi, Berenyi Antal	4. 巻 152
2. 論文標題 Oscillotherapeutics - Time-targeted interventions in epilepsy and beyond	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 87 ~ 107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.01.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takeuchi Yuichi, Harangozo Mark, Pedraza Lizeth, Foldi Tamas, Kozak Gabor, Berenyi Antal	4. 巻 2020.03.09
2. 論文標題 Closed-loop stimulation of the medial septum terminates epileptic seizures	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 982827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2020.03.09.982827	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nagumo Yasuyuki, Ueta Yoshifumi, Nakayama Hisako, Osaki Hironobu, Takeuchi Yuichi, Uesaka Naofumi, Kano Masanobu, Miyata Mariko	4. 巻 31
2. 論文標題 Tonic GABAergic Inhibition Is Essential for Nerve Injury-Induced Afferent Remodeling in the Somatosensory Thalamus and Ectopic Sensations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 107797 ~ 107797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.107797	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Akihiro, Koga Kohei, Kume Kazuhiko, Ohsawa Masahiro, Furue Hidemasa	4. 巻 14
2. 論文標題 Ethanol-induced enhancement of inhibitory synaptic transmission in the rat spinal substantia gelatinosa	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Pain	6. 最初と最後の頁 1.74481E+14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1744806918817969	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Riho, Maruoka Junya, Norimoto Hiroaki, Ikegaya Yuji, Kume Kazuhiko, Ohsawa Masahiro	4. 巻 141
2. 論文標題 Involvement of l-lactate in hippocampal dysfunction of type I diabetes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 79 ~ 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.09.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inami Chihiro, Tanihira Hiroki, Kikuta Satomi, Ogasawara Osamu, Sobue Kazuya, Kume Kazuhiko, Osanai Makoto, Ohsawa Masahiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Visualization of Brain Activity in a Neuropathic Pain Model Using Quantitative Activity-Dependent Manganese Magnetic Resonance Imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neural Circuits	6. 最初と最後の頁 74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncir.2019.00074	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Haruta Makito, Kurauchi Yuki, Ohsawa Masahiro, Inami Chihiro, Tanaka Risako, Sugie Kenji, Kimura Ayaka, Ohta Yasumi, Noda Toshihiko, Sasagawa Kiyotaka, Tokuda Takashi, Katsuki Hiroshi, Ohta Jun	4. 巻 10
2. 論文標題 Chronic brain blood-flow imaging device for a behavioral experiment using mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomedical Optics Express	6. 最初と最後の頁 1557 ~ 1566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1364/BOE.10.001557	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyamoto Keisuke, Ishikura Kei-ichiro, Kume Kazuhiko, Ohsawa Masahiro	4. 巻 67
2. 論文標題 Astrocyte-neuron lactate shuttle sensitizes nociceptive transmission in the spinal cord	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Glia	6. 最初と最後の頁 27 ~ 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/glia.23474	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Gao Tianxiang, Li Jiayi, Watanabe Yuji, Hung Chijung, Yamanaka Akihiro, Horie Kazumasa, Yanagisawa Masashi, Ohsawa Masahiro, Kume Kazuhiko	4. 巻 3
2. 論文標題 GI-SleepNet: A Highly Versatile Image-Based Sleep Classification Using a Deep Learning Algorithm	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clocks and Sleep	6. 最初と最後の頁 581 ~ 597
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/clockssleep3040041	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Robinson Kathleen C., Kemeny Lajos V., Fell Gillian L., Hermann Andrea L., Allouche Jennifer, Ding Weihua, Yekkiralajay, Hsiao Jennifer J., Su Mack Y., Theodosakis Nicholas, Kozak Gabor, Takeuchi Yuichi, Shen Shiqian, Berenyi Antal, Mao Jianren, Woolf Clifford J., Fisher David E.	4. 巻 7
2. 論文標題 Reduced MC4R signaling alters nociceptive thresholds associated with red hair	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eabd1310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abd1310	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takeuchi Yuichi, Nagy Anett J., Barcsai Livia, Li Qun, Ohsawa Masahiro, Mizuseki Kenji, Berenyi Antal	4. 巻 15
2. 論文標題 The Medial Septum as a Potential Target for Treating Brain Disorders Associated With Oscillopathies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neural Circuits	6. 最初と最後の頁 701080
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncir.2021.701080	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Li Qun, Takeuchi Yuichi, Wang Jiale, Barcsai Livia, Pedraza Lizeth K, Kozak Gabor, Nakai Shinya, Kato Shigeki, Kobayashi Kazuto, Ohsawa Masahiro, Lorincz Magor L, Devinsky Orrin, Buzsaki Gyorgy, Berenyi Antal	4. 巻 2022.02.01
2. 論文標題 Reinstating olfactory bulb derived limbic gamma oscillations alleviates depression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 478683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2022.02.01.478683	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 竹内雄一	4. 巻 39
2. 論文標題 オシレーション治療	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 847-851
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 竹内雄一、関和彦	4. 巻 40
2. 論文標題 超音波ニューロモデュレーション	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 249-253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Zeng Xiao, Chen Shuo, Weitemier Adam, Han Sanyang, Blasiak Agata, Prasad Ankshita, Zheng Kezhi, Yi Zhigao, Luo Baiwen, Yang In Hong, Thakor Nitish, Chai Chou, Lim Kah Leong, McHugh Thomas J., All Angelo H., Liu Xiaogang	4. 巻 131
2. 論文標題 Visualization of Intra neuronal Motor Protein Transport through Upconversion Microscopy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie	6. 最初と最後の頁 9363 ~ 9369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ange.201904208	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Narushima M, Yagasaki Y, Takeuchi Y, Aiba A, Miyata M
2. 発表標題 The metabotropic glutamate receptor subtype 1 regulates development and maintenance of lemniscal synaptic connectivity through cortical activity in the somatosensory thalamus
3. 学会等名 FENS Meeting 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Pedraza L, Sierra R, Takeuchi Y, Kozak G, Peijin A, Berenyi A
2. 発表標題 Controlling fear expression through closed-loop intervention: Sharp-waves ripples triggering medial forebrain bundle stimulation enhance extinction and induce long-lasting fear attenuation
3. 学会等名 FENS Meeting 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Pedraza L, Sierra R, Takeuchi Y, Kozak G, Peijin A, Berenyi A
2. 発表標題 Controlling fear expression through closed-loop intervention: Sharp-waves ripples triggering medial forebrain bundle stimulation enhance extinction and induce long-lasting fear attenuation
3. 学会等名 The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takeuchi Y
2. 発表標題 On-demand interventions of epileptic seizures and beyond
3. 学会等名 The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takeuchi Y
2. 発表標題 Closed-loop stimulation of the medial septum terminates epileptic seizures
3. 学会等名 The 94th Annual Meeting of the Japan Pharmacological Society
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeuchi Y
2. 発表標題 Closed-loop brain stimulation for epileptic seizures and beyond
3. 学会等名 The 98th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeuchi Y, Harangozo M, Pedraza L, Foldi T, Kozak G, Berenyi A
2. 発表標題 Closed-loop stimulation of the medial septum terminates epilepsy seizures in rats
3. 学会等名 The 93th Annual Meeting of the Japan Pharmacological Society
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹内雄一
2. 発表標題 時空間特異的な脳活動介入によるてんかんの制御
3. 学会等名 第29回神経行動薬理学若手研究者の集い
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takeuchi Y, Harangozo; M, Pedraza L, Foldi T, Kozak G, Berenyi A
2. 発表標題 A closed-loop proxy-intervention of epileptic seizures
3. 学会等名 IBRO Workshop 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Li Q, Takeuchi Y, Kozak G, Ohsawa M, Harangozo M, Berenyi A
2. 発表標題 The functional role of altered olfactory network synchrony in the development of depression
3. 学会等名 IBRO Workshop 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Pedraza L, Sierra R, Takeuchi Y, Kozak G, Peijin A, Barcsai L, Berenyi A
2. 発表標題 Closed-loop manipulation of hippocampal ripples reduce persistent fear expression in animal model of posttraumatic-stress disorder
3. 学会等名 IBRO Workshop 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nagy A, Takeuchi Y, Berenyi A
2. 発表標題 Coding of self-motion-induced and self-independent visual motion in the rat dorsomedial striatum
3. 学会等名 IBRO Workshop 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹内雄一
2. 発表標題 精神・神経疾患のリアルタイム制御にむけて
3. 学会等名 大阪市立大学 部門公開セミナー (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹内雄一
2. 発表標題 Real-time closed-loop interventions of epileptic seizures
3. 学会等名 生理学研究所 部門公開セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹内雄一
2. 発表標題 神経精神疾患のリアルタイム制御に向けて
3. 学会等名 日本薬学会東海支部 特別講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeuchi Y, Harangozo M, Pedraza L, Foldi T, Kozak G, Berenyi A
2. 発表標題 Closed-loop stimulation of the medial septum alleviates temporal lobe epilepsy in rats.
3. 学会等名 The 49th NIPS International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeuchi Y
2. 発表標題 Controlling hippocampal and temporal lobe seizures through medial septum using electrical and optogenetic techniques
3. 学会等名 セゲド大学 部門公開セミナー（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内雄一
2. 発表標題 オンデマンド脳深部刺激によるてんかん発作のリアルタイム制御
3. 学会等名 第28回神経行動薬理学若手研究者の集い
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeuchi Y, Harangozo M, Pedraza L, Foldi T, Kozak G, Berenyi A
2. 発表標題 Automated, closed-loop stimulation of the medial septum alleviates temporal lobe epilepsy in rats.
3. 学会等名 The 9th FAOPS Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeuchi Y
2. 発表標題 Closed-loop stimulation of the medial septum terminates epileptic seizures
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeuchi Y
2. 発表標題 Closed-loop brain stimulation for controlling epileptic seizures
3. 学会等名 The 51st Annual Meeting of the Japanese Society of Clinical Neurophysiology (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 竹内雄一（分担執筆）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 106
3. 書名 神経難病の治療開発update (B10 Clinica 2020.8)	

1. 著者名 竹内雄一（分担執筆）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 68
3. 書名 タウ・バイオロジー（細胞 2021.1）	

1. 著者名 竹内雄一（分担執筆）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 60
3. 書名 てんかんの進歩 (Medical Science Digest 2020.2)	

1. 著者名 竹内雄一（分担執筆）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 88
3. 書名 神経精神疾患のイメージング (Medical Science Digest 2020.6)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

researchmap
<https://researchmap.jp/ytake/>
 個人ホームページ
<https://ytake.org/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	大澤 匡弘 (Ohsawa Masahiro) (80369173)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(薬学)・准教授 (23903)	
研究分担者	McHugh Thomas (McHugh Thomas) (50553731)	国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー (82401)	
研究分担者	河野 剛士 (Kawano Takechi) (70452216)	豊橋技術科学大学・エレクトロニクス先端融合研究所・教授 (13904)	
研究分担者	春田 牧人 (Haruta Makito) (40733663)	奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・助教 (14603)	
研究分担者	Lin ChiaWen (Lin Chia-Wen) (20730253)	国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・客員研究員 (82401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計1件

国際研究集会 Symposium: Cutting-edge closed-loop and non-invasive brain stimulation technologies for neurological and psychiatric disorders	開催年 2020年～2020年
--	--------------------

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
ハンガリー	セゲド大学			
米国	ニューヨーク大学	デューク大学	ハーバード大学	
シンガポール	シンガポール国立大学			