

令和 3 年 5 月 29 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K19794

研究課題名(和文)バイオウルトラサウンド薬学：マイクロダイアフラム開発から覚醒脳への応用展開

研究課題名(英文)Bio-ultrasound pharmacy: micro-diaphragm development and its application to the brain of awake animals

研究代表者

館野 高 (Tateno, Takashi)

北海道大学・情報科学研究院・教授

研究者番号：00314401

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では超音波周波数の機械的振動を用い、中枢神経系を低侵襲的に刺激するシステムを開発し、その機序解明を目的とした。低侵襲的な脳刺激系を独自に設計・製作した。特に、超音波振動を脳に局所的に印可する微小トランスデューサを製作した。また、モデル動物の生体脳に対して超音波刺激を行い、誘発応答を生理学的手法で記録した。さらに、経頭蓋刺激に市販トランスデューサを用い、モデル動物神経活動の誘発機序の解明を試みた。末梢神経系活動を誘発しない、局所的な経頭蓋刺激で中枢神経系に有効な物理刺激パラメータを探索した。超音波を用いた脳活動誘発の基盤技術として本課題の結果は今後医療応用への展開が可能であると思われる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

副作用を伴う薬剤を投与せず、脳刺激で中枢神経系の活動を誘発・修飾して治療に役立てる手法が近年神経疾患の治療に試みられている。脳刺激法として経頭蓋の電気・磁気刺激法が従来利用されている。これらの方法では装置先端部を脳深部対象に刺入する必要があり、経頭蓋では刺激直下の脳表とその周辺に局在した組織のみにしか使用できない欠点があった。上記の問題点を解決するため、本課題では脳深部に刺激効果が到達可能な集束超音波を利用した脳刺激法の開発を試みた。中枢神経系の神経活動を体外機器から制御し、体内産生の神経伝達物質等の放出を修飾可能であり、本課題で構築された基盤技術は今後薬剤使用軽減の可能性をもつと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We developed a system that stimulates the central nervous system (CNS) in a low-invasive manner using mechanical vibrations of ultrasound (US) frequencies as well as aiming to elucidate the mechanisms. First, we manufactured a low-invasive US brain stimulation system. Particularly, we manufactured a micromachined transducer that locally applies US vibrations to the brain. Additionally, the US stimulation was performed on the animal brain, and the evoked responses were recorded through a physiological method. We attempted to elucidate the mechanism of neural activity induction in model animals using commercially available US transducers for transcranial brain stimulation. We also examined effective physical stimulation parameters for the CNS by the local transcranial stimulation that does not induce peripheral nervous system activity. As basic technologies for inducing brain activity using US vibrations, these results are expected to be medically applicable to humans in the future.

研究分野：神経工学

キーワード：機械的振動刺激 超音波 脳刺激法

1. 研究開始当初の背景

末梢および中枢の神経系の活動を体外から制御して、体内で産生される神経伝達物質やホルモンを積極的に利用し、病状の改善あるいは治療のプロセスを能動的に補助する技術は、従来の薬剤治療のパラダイムを大きく転換する可能性を秘めている。特に、生体内の産生物質であれば、合成医薬品における副作用の薬害を根本的に回避できる可能性がある。したがって、現在、このようなパラダイムシフトを可能にする基盤技術の構築が急務であると考えられる。従来、脳深部に存在する神経伝達物質を産生する神経核に対して体外から、それらの脳領域を直接的に刺激して活動誘発するのは困難であった。近年、超音波領域の周波数を利用して機械的振動を体外から神経系に印加し、脳深部の神経活動を修飾する技術が注目されている。本研究課題では、低侵襲の経頭蓋脳刺激法に寄与する、超音波振動を頭部に印加する基盤技術を開発した。

2. 研究の目的

本研究課題では、超音波領域の周波数における機械的振動を用いて、主に中枢系の神経活動を低侵襲的に誘発する刺激システムを開発し、その神経活動の誘発機序を細胞レベルで明らかにすることを研究目的とした。その目的達成のために、低侵襲的および侵襲的な脳刺激実験システムを独自に設計・製作した。次に、その実験系を利用してモデル動物の神経応答を誘発し、その刺激効果を解析した。以下に、低侵襲的および侵襲的な脳刺激システムを課題1および課題2として各々の詳細な目的を述べる。

【課題1】低侵襲型の超音波トランスデューサの実験系構築、および、脳活動誘発応答観察
超音波脳刺激法は、電磁気的な脳深部刺激法では従来行うことが困難であった、低侵襲的な深部および局所的な領域への刺激が可能であると期待されている。既に過去20年に渡り、齧歯類、サル、ヒトなどでその実験結果が複数報告されている。しかし、神経科学の実験動物として用いられることが多いマウスなどの齧歯類において、超音波刺激は直接照射された部分の神経細胞を活動させておらず、内耳の蝸牛を間接的に刺激して音知覚を誘発し、その音知覚の驚愕反射によって筋電位応答を間接的に誘発している可能性が示唆されている。

このように、一部の実験刺激条件では、超音波刺激が中枢神経系を直接刺激するのではなく、聴覚末梢系で誘起された神経活動が間接的に伝播して中枢神経系の活動を二次的に誘発すると考えられている。その後、運動野の超音波刺激において、末梢系応答を誘発しない刺激入力波形が報告された。しかし、同様の刺激パラメータにおける聴覚中枢系の応答は未だ報告されておらず、その有効性は実験的に未だ確認されていない。したがって、本課題1では、聴覚末梢系を介さず、聴覚中枢系を直接的に活動誘発可能な脳刺激条件を実験的に探索した。特に、本課題では、従来型の市販のトランスデューサを利用して、聴覚末梢系の応答を誘発しない、低侵襲的な脳活動誘起法の超音波刺激パラメータを探索した。

【課題2】侵襲型のマイクロトランスデューサの開発とその特性評価
脳活動における局所神経回路の誘発機序を解明するため、その回路網含む脳組織の一部を用いて実験環境を容易に変えられる *in vitro* 実験系は非常に有用である。そこで、近年、空間局所性 (~1 mm) をもつ小型トランスデューサを試作して超音波刺激に対する分散培養神経細胞の誘発応答が報告されている (文献①)。しかし、先行研究の実験系は分散培養系であるため、神経回路網の構造が完全に破壊された後に神経回路網が再編成されており、脳組織の神経結合に関係する多くの重要な特徴が損なわれており、*in vivo* 脳のモデルとしては不適切な要素が多い。

本課題2では、神経回路網の局所構造が比較的保存されている脳切片を実験対象に用いた。また、神経活動をマイクロサイズのスケールで局所的に誘発するため、微細加工技術を用いてマイクロ機械超音波トランスデューサ (micromachined ultrasound transducer, MUT) を独自に開発した。さらに、その物理的な特性の評価を行う実験系を構築した。特に、マイクロデバイス製作に際してトランスデューサの出力強度や振動周波数等の数値目標を掲げ、その実現を目指した。本研究

を通じて、今後、製作マイクロデバイスを用いて超音波刺激による神経活動の変調機序を解析する準備を行った。これにより、刺入型の超音波印加デバイスを利用して脳活動を局所的に誘起する要素技術を開発するための基盤を構築した。

3. 研究の方法

本研究の課題1および2について、具体的な課題の実施方法を以下に述べる。

【課題1】低侵襲型の超音波トランスデューサの実験系構築、および、脳活動誘発応答観察

本課題1では、聴覚の中枢系（聴覚皮質）および末梢系の両者において、神経活動の同時計測を行い、超音波刺激を呈示して聴覚皮質活動の誘発を確認することを目的とした。神経活動計測には、末梢神経系活動の指標となる聴性脳幹誘発応答（auditory brainstem response, ABR）記録と多電極配列基板プローブを用いた聴覚皮質活動の記録の2つの方法を用いた。次に、末梢系の応答を誘発しないとされる超音波刺激波形をモデル動物の頭部に照射し、同刺激の聴覚中枢・末梢系に与える影響を計測した。これらの結果に基づき、先行研究（文献②）で報告されている呈示刺激が聴覚末梢系の影響を受けずに聴覚中枢系の応答を誘発するかを確認し、その作用機序を調査した。

以下では、具体的な実験内容を簡潔に記載する。生理学実験については、文献③に詳細な方法が記載されている。北海道大学の動物実験委員会の承認の下に動物実験を実施した。実験動物には、標準的に用いられるマウス（C57BL/6J）を用いた。麻酔下のマウス右側頭部と後頭部に設置した針電極から、聴覚末梢系由来のABRを記録した。また、フラビントタンパク質自家蛍光イメージング法を用いて聴覚皮質を同定した後に、記録用16チャンネル多点電極プローブを聴覚皮質に刺入し、超音波刺激に対する誘発応答を脳内から記録した。

呈示した刺激は、音響信号（音刺激）と機械的振動（超音波刺激）の2種類を用いた。音刺激には、複数の音圧レベル（20-80 dB SPLの10 dB刻み）で短い（0.1 ms）クリック音を呈示した。超音波刺激には、超音波振動子の先端に、製作導波路（waveguide）を介して、記録電極周辺を目標とし、超音波（周波数0.5 MHz）の機械的振動を印加した。導波路の製作には、予めその物理モデルに関して数値計算を行い（文献④）、音圧強度が脳表付近で最適となる円錐台の構造を決定し、その構造を汎用CADで設計した。その後、3Dプリンタを用いて設計した構造を作成した。動物実験に用いた超音波刺激の強度は4種（0, 62, 116, 218 kPa）とした。

本課題では、特に2種類の超音波刺激として、(i) Burst刺激と(ii) Slope刺激とよぶ特徴的な音響パターンを用いた。Burst刺激は80周期の正弦波が、ある繰り返し頻度（1.5 kHz）で毎秒当たり150回バースト様に繰り返される刺激波形である。一方、Slope刺激は80~160 msの連続波であり、刺激の開始と終了時で包絡線の急激な変化を窓関数で平滑化した刺激波形である。上記の2つの種類の超音波刺激をマウス頭部に印加したのち、その誘発応答を末梢系と中枢系で記録し、各々の応答の有無と記録波形の詳細を解析した。

【課題2】侵襲型のマイクロトランスデューサの開発とその特性評価

課題2では、脳を局所的に超音波刺激するため、高周波（0.5 MHz）で電氣的に駆動される小型振動板を作製した。振動板の駆動には圧電材料を用いており、このような小型円形振動板は、圧電性微小駆動型超音波トランスデューサ（piezoelectric micromachined ultrasonic transducer, PMUT）と一般によばれている。PMUTを試作するに当たって、振動板は、圧電材料を含む多層構造（主に圧電材料、電圧駆動用電極、支持材料）から構成した。PMUTの特性として、微小円板の半径500 μm以下であり、電圧駆動時の共振周波数が0.5 MHzとなり、1個当りの出力パワーが0.15 W/cm²以上を数値目標として設定した。

微小円板の共振周波数を決定する上で、各層（特に圧電材料と支持材料Siの2層）の厚さと半径の関係が重要である。これら3つのサイズの関係性を得るため、円形振動板の物理モデルを数値的に解き、実際の制約条件下に合致したサイズを選択した。数値計算には、特に、北海道大学情報基盤センターの計算機上の汎用物理シミュレーションソフトウェア（COMSOL

Multiphysics Ver. 5.4) を使用した。

試作した PMUT の振動特性を評価するため、共振周波数と圧電特性を測定した。圧電特性は、レーザードップラー振動計を用いて正弦波（周波数 0.5 kHz）入力電圧に対する振動変位を調べた。また、PMUT に正弦波電圧を印加し、ハイドロフォンを用いて各周波数における音圧計測を行った。計測結果から超音波振動の強度を特徴付ける、空間ピークパルス強度平均（spatial peak pulse average, I_{sppa} ）を算出した。

PMUT 刺激の有効性を生体脳で評価するため、脳切片の神経活動を計測する実験系を構築した。準備段階として予備的な結果を得るため、市販のトランスデューサを用いて、脳切片を多電極アレイ基板（multielectrode array, MEA）上に置き、基板の下面から超音波周波数で試料を振動させる実験系を構築した。その後、実際に基板下面に超音波（0.5 MHz）を照射し、脳切片内の神経細胞活動を誘発可能かについて実験的に検証した。

4. 研究成果

本研究の課題 1 および 2 の成果について以下に述べる。

【課題 1】低侵襲型の超音波トランスデューサの実験系構築、および、脳活動誘発応答観察

課題 1 では、末梢系の誘発応答を伴わない、頭部への超音波刺激条件を実験的に探索することを目的とした。まず、マウスにクリック音を呈示して誘発応答を記録し、正常な聴覚誘発応答を末梢系と中枢系で確認した。次に、頭部へ 2 種類（Burst 刺激と Slope 刺激）の超音波刺激を呈示した。Burst 刺激は、全ての刺激パターンと超音波強度において、クリック音と同じ潜時の応答を末梢系と聴覚皮質において誘発した。したがって、中枢系の誘発応答は、蝸牛内の振動に由来する末梢系の応答伝搬によって誘発される二次的な応答を含んでいると推察された。

一方、Slope 刺激の印加では、全ての包絡線の形状・刺激の時間と強度の組み合わせで、末梢系の誘発応答は検出されなかったが、聴覚皮質では誘発応答が観察された刺激条件が幾つか存在した（図 1）。これらの誘発応答は、長い潜時と長時間継続する応答の特性など、音刺激とは異なる特徴を有していた。しかし、聴覚皮質においても、超音波刺激の強度が大きく、包絡線が比較的急に変化する場合に、クリック音と同様の特徴を有する誘発応答を示した。

この結果は、刺激呈示の時間的なパターンが、末梢系応答の有無とその誘発応答の特徴を決定付けることを示唆している。特に、超音波刺激の呈示パターンが、低強度かつ包絡線が比較的緩やかに変化する場合に、より長い潜時 (> 50 ms) で応答を示した。この結果は、刺激パターンの変化が聴覚皮質の応答に強く反映しており、誘発応答が超音波刺激によって直接的に誘発されていることを示唆していると考えられる。

以上の結果から、複数の先行研究の報告と同様に、Burst 刺激は聴覚末梢系で応答を誘発していることが確認された。また、Slope 刺激では、末梢系の誘発応答を示さず、聴覚皮質では応答を示す刺激条件が存在した。この結果は、聴覚中枢系に対して、超音波刺激が直接影響を及ぼしている可能性を示唆している。さらに、クリック音の閾値強度が末梢系と聴覚皮質とで同じであったことから、上記の条件下で Slope 刺激は聴覚末梢系

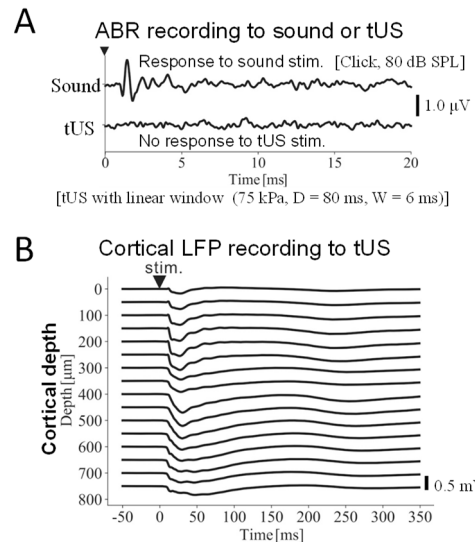


図 1: A: ABR 計測における音刺激 (Sound, 上) と超音波刺激 (tUS, 下) に対する聴覚末梢系の応答。超音波刺激 (下) では音刺激 (上) 様の末梢系応答は観察されなかった。B: 超音波の Slope 刺激に対する聴覚皮質の時空間的な神経活動応答。縦軸は脳表層から深部への各位置を示し、波形は各位置における応答を示す。超音波強度は 75 kPa ($I_{sppa} = 122 \text{ W/cm}^2$)、継続時間 80 ms である。刺激の開始と終了の 6 ms に窓関数によって波形の立ち上がりを緩和した。

で応答を誘発せずに、中枢系のみで直接的に応答を誘発したと考えられる。これらの得られた結果から、当初の課題1の目的であった、末梢系の誘発応答を伴わない、頭部への超音波刺激条件を実験的に探索することが達成できた。

【課題2】侵襲型のマイクロトランスデューサの開発とその特性評価

課題2では、PMUTの設計に際して、まず、物理的な構造に基づく数値モデルを作成し、その数値計算を実施した(文献④)。特に、PMUTの試作に必要な構造パラメータの推定を行った。PMUTの小円板の共振周波数が0.5 MHzのとき、PMUTの構造として重要な(1)圧電材料(PZT)層の厚さ d_{PZT} 、(2)支持層であるSi層の厚さ d_{Si} 、(3)振動体(円板)の半径 r の3つのサイズ(単位 μm)の関係を数値計算によって算出した。その算出結果に基づき、実際の試作の一例として、圧電材料(PZT/PVDF)の厚さ28 μm 、Si層の厚さ10 μm 、円板半径260 μm を用いた。

試作デバイスの特性評価実験の結果、電圧特性として入力電圧の大きさに比例した振動変位が得られた。また、PMUTの円板の共振周波数は、物理モデルの数値計算による0.5 MHzより高周波である0.65-0.78 MHzであった。加えて、評価実験の結果から10 Vの電圧駆動時のPMUTの最大のパワーは、一つの円板当り0.15 W/cm²以上と計測された。この強度は、脳切片に局所的な神経活動を誘発可能な大きさであると予想される。

本研究では、上記のPMUTの試作に加え、PMUTを用いた脳活動誘発検証の予備実験として、市販のトランスデューサから超音波を多電極アレイ上の脳切片に照射し、脳切片から誘発活動を細胞外で記録した。多点電極アレイには、64個の微小電極を有する基板(電極範囲、2.1×2.1 mm²; 厚さ0.7 mm; Alpha Med Scientific社)を用いた。MEA上の脳切片(厚さ、0.4 mm)に超音波を効率よく照射するために、PMUTと同様な数値計算で導波路の最適条件を予め算出してから実際に円錐台の導波路を製作した。

実験動物にマウス(C57BL/6J)を使用し、聴覚皮質を含む冠状断面の脳切片(0.4 mm厚)を作成し、MEAで局所電場電位を計測した。超音波刺激は、周波数0.5 MHz、時間長100/200 ms、音圧振幅110 - 410 kPaとした。PCに局所電場電位のデータを記録後、応答率の高い試料(5サンプル)に対して、その応答特性を解析した。製作した導波路を用いてマウス脳切片を超音波で刺激し、神経活動の誘発応答を観察した。その結果、局所電場電位は脳切片全体から一様に大きな応答が観察されるのではなく、局所的なパッチ状に疎らに誘発されている様子が観察された。この現象は、他のサンプルでも同様に観察された。得られた結果は、超音波の放射によってMEAのチャンバー内で複雑な強度分布パターンが形成されている点を示唆している。物理モデルを数値計算した結果から、この強度分布のパッチ状の分布の解釈は妥当であると推測された。

以上のように、本研究課題では、低侵襲の経頭蓋脳刺激法に将来的に応用するために、超音波振動を頭部に印加する基盤技術を開発した。今後、本技術をさらに開発および展開して、ヒトへの医療応用実現に向けて発展させたいと考えている。

<引用文献>

- ① Lee, J., Ko, K., Shin, H. et al. (2019) A MEMS ultrasound stimulation system for modulation of neural circuits with high spatial resolution in vitro. *Microsyst Nanoeng* 5, 28.
- ② Mohammadjavadi, M., Ye, PP., Xia, A., Brown, J., Popelka, G., Pauly, KB. (2019) Elimination of peripheral auditory pathway activation does not affect motor responses from ultrasound neuromodulation. *Brain Stimul.* Jul-Aug;12(4):901-910.
- ③ Muramatsu, S., Toda, M., Nishikawa, J., and Tateno, T. (2019) Sound-and current-driven laminar profiles and their application method mimicking acoustic responses in the mouse auditory cortex in vivo. *Brain Research*, 1721, 146312.
- ④ Toda, M. and Tateno, T. (2020) Numerical Optimization of Waveguide Structure in an Ultrasound Brain Stimulation System Using the FDTD Method. *IEEJ Trans Elec Electron Eng*, 15: 1246-1247.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Minusa Shunsuke, Muramatsu Shuto, Osanai Hisayuki, Tateno Takashi	4. 巻 16
2. 論文標題 A multichannel magnetic stimulation system using submillimeter-sized coils: system development and experimental application to rodent brain in vivo	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neural Engineering	6. 最初と最後の頁 066014 ~ 066014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/1741-2552/ab3187	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 Muramatsu Shuto, Toda Masato, Nishikawa Jun, Tateno Takashi	4. 巻 1721
2. 論文標題 Sound- and current-driven laminar profiles and their application method mimicking acoustic responses in the mouse auditory cortex in vivo	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Research	6. 最初と最後の頁 146312 ~ 146312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainres.2019.146312	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 Takahashi Sota, Muramatsu Shuto, Nishikawa Jun, Satoh Kazuo, Murakami Shuichi, Tateno Takashi	4. 巻 14
2. 論文標題 Laminar responses in the auditory cortex using a multielectrode array substrate for simultaneous stimulation and recording	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 IEEJ Transactions on Electrical and Electronic Engineering	6. 最初と最後の頁 303 ~ 311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tee.22810	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 Takasu Kengo, Tateno Takashi	4. 巻 377
2. 論文標題 In vivo transcranial flavoprotein autofluorescence imaging of tonotopic map reorganization in the mouse auditory cortex with impaired auditory periphery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hearing Research	6. 最初と最後の頁 208 ~ 223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heares.2019.03.019	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 TATENO Takashi	4. 巻 58
2. 論文標題 聴覚神経活動動態の計測と制御 神経制御工学の展開 Measurement and Control of the Dynamics of Auditory Neural Activity: Developing a Field of Neural Control Engineering	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 生物物理 Seibutsu Butsuri	6. 最初と最後の頁 139 ~ 143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2142/biophys.58.139	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 Kuwano Takumi, Kaneta Hiroki, Nishikawa Jun, Satoh Kazuo, Murakami Shuichi, Tateno Takashi	4. 巻 15
2. 論文標題 Developing a Frequency selective Piezoelectric Acoustic Sensor Sensitive to the Audible Frequency Range of Rodents	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IEEJ Transactions on Electrical and Electronic Engineering	6. 最初と最後の頁 1816 ~ 1823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tee.23260	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 Sugai Shunsuke, Higuchi Hisaya, Nishikawa Jun, Satoh Kazuo, Murakami Shuichi, Tateno Takashi	4. 巻 15
2. 論文標題 Numerical Analysis of Microcoil Induced Electric Fields and Evaluation of In vivo Magnetic Stimulation of the Mouse Brain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IEEJ Transactions on Electrical and Electronic Engineering	6. 最初と最後の頁 1672 ~ 1680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tee.23237	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 Toda Masato, Tateno Takashi	4. 巻 15
2. 論文標題 Numerical Optimization of Waveguide Structure in an Ultrasound Brain Stimulation System Using the FDTD Method	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IEEJ Transactions on Electrical and Electronic Engineering	6. 最初と最後の頁 1246 ~ 1247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tee.23190	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 -

〔学会発表〕 計26件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Takashi Tateno, Shuto Muramatsu, Masato Toda, and Jun Nishikawa
2. 発表標題 Developing an intracortical stimulation method mimicking the acoustic responses in sound information processing of the mouse auditory cortex in vivo
3. 学会等名 The 42st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society（日本神経科学学会大会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motoki Yanada, Takashi Tateno and Jun Nishikawa
2. 発表標題 Salicylate-induced tinnitus suppresses neural responses evoked by gap onset in the mouse auditory cortex
3. 学会等名 The 42st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society（日本神経科学学会大会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金田弘貴, 舘野高
2. 発表標題 In vitro神経回路を局所的に活動誘発させる超音波刺激条件のFDTD法を用いた探索
3. 学会等名 電気学会 電子・情報・システム部門大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 築田元揮, 中島優花, 舘野高, 西川淳
2. 発表標題 マウス聴覚皮質におけるgap誘発神経応答の耳鳴り状態依存的な変化
3. 学会等名 電気学会 電子・情報・システム部門大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊池大夢, 館野高, 西川淳
2. 発表標題 In vivo ラット聴覚皮質の時間周波数受容野における多点電極刺激に誘発され可塑的变化
3. 学会等名 電気学会 電子・情報・システム部門大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑野拓巳, 西川淳, 館野高
2. 発表標題 齧歯類動物可聴域に周波数選択的に有する圧電性音響センサの開発とその特性評価
3. 学会等名 電子情報通信学会ニューロコンピューティング研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 須貝俊介, 西川淳, 館野高
2. 発表標題 電子情報通信学会, ニューロコンピューティング研究会
3. 学会等名 マイクロ磁気刺激におけるコイル誘導電場の数値解析と神経誘発応答に基づく評価
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑野 拓巳, 西川 淳, 佐藤 和郎, 村上 修一, 館野 高
2. 発表標題 齧歯類可聴域に周波数選択性を有する圧電性音響センサの開発
3. 学会等名 電気学会全国大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 須貝 俊介, 西川 淳, 佐藤 和郎, 村上 修一, 舘野 高
2. 発表標題 In vivo神経活動を誘発するマイクロ磁気刺激法の基礎的検討
3. 学会等名 電気学会全国大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kengo Takasu and Takashi Tateno
2. 発表標題 Repetitive recordings of sound-driven responses in individual mice for a hearing-impaired model using transcranial flavoprotein autofluorescence imaging in vivo
3. 学会等名 The 41st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (2018年 日本神経科学学会大会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shuto Muramatsu and Takashi Tateno
2. 発表標題 Layer-dependent changes of the responses induced by electric microstimulation in the mouse auditory cortex in vivo.
3. 学会等名 The 41st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (2018年 日本神経科学学会大会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鷹巢健吾, 舘野高
2. 発表標題 聴覚損傷モデルマウスにおける経頭蓋フラビタンパク質自家蛍光イメージングを用いた聴覚皮質音誘発応答の経時的計測
3. 学会等名 電気学会 電子・情報・システム部門大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久米航太、館野高
2. 発表標題 マウス聴覚皮質第 4 層における活動依存的な長期抑圧の時空間的な特徴解析： NMDA and GABAA 受容体の依存性
3. 学会等名 電気学会 電子・情報・システム部門大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 村松修斗，館野高
2. 発表標題 In vivoマウス聴覚皮質の層選択的微小電気刺激に誘発される皮質神経活動の層依存的特徴
3. 学会等名 電気学会 電子・情報・システム部門大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 戸田聖人，館野高
2. 発表標題 超音波脳刺激システムにおけるFDTD法を用いたwaveguide形状の最適化
3. 学会等名 電気学会 電子・情報・システム部門大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 館野高
2. 発表標題 聴覚系における集団符号化の簡易計算モデル 2つの目的関数における最適受容野の比較
3. 学会等名 電気学会 電子・情報・システム部門大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 築田元揮, 館野高, 西川淳
2. 発表標題 音響驚愕反射を用いた耳鳴り評価法における音刺激パラメータ依存性 - 背景雑音に埋め込まれるギャップのfade-inとfade-outの効果 -
3. 学会等名 電気学会 電子・情報・システム部門大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石坂駿人, 館野高, 西川淳
2. 発表標題 老化促進モデルマウス2系統(SAMP1とSAMR1) における難聴および時間処理障害の評価
3. 学会等名 第35回 老化促進モデルマウス (SAM) 学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuka Nakajima, Takashi Tateno, and Jun Nishikawa
2. 発表標題 Noise-induced tinnitus causes changes of neural responses to gap-in-noise sound in the mouse auditory cortex
3. 学会等名 第43回 日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroki Kaneta and Takashi Tateno
2. 発表標題 Construction of a multielectrode-array-based measuring system to elucidate the mechanism of ultrasound-driven neural activity in mouse cortical slice
3. 学会等名 第43回 日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hisaya Higuchi and Takashi Tateno
2. 発表標題 Development and evaluation of a transcranial magnetic stimulation method with millimeter-size coils applied to the mouse brain
3. 学会等名 第43回 日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Jun Nishikawa, Motoki Yanada, and Takashi Tateno
2. 発表標題 Neural correlates of gap detection deficits related to tinnitus in the mouse auditory cortex
3. 学会等名 第43回 日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashi Tateno, Masato Toda, Hiroki Kaneta, and Jun Nishikawa
2. 発表標題 Developing a transcranial ultrasound brain stimulation method to highly localized evoked response area in the mouse auditory cortex: numerical simulation and experimental evaluation
3. 学会等名 第43回 日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 樋口 久也, 舘野 高
2. 発表標題 マウス脳に応用するミリサイズコイルの経頭蓋磁気刺激法の開発とその評価
3. 学会等名 令和2年度電気・情報関係学会北海道支部連合大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中島 優花, 館野 高, 西川 淳
2. 発表標題 騒音誘発性耳鳴りはマウス聴覚皮質においてgap-in-noise音に対する神経応答を変化させる
3. 学会等名 第30回 日本神経回路学会 全国大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古川凌, 館野高
2. 発表標題 超音波脳刺激に適した圧電性マイクロトランスデューサの一構成法 - 物理モデルの数値計算と構造サイズ間の近似式の提案 -
3. 学会等名 電子情報通信学会 北海道支部 学生会 インターネットシンポジウム
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 生物音響学会 (著者多数, その内で3ページ分担)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 464 (3ページ分担)
3. 書名 生き物と音の事典	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 超音波導波路装置、聴覚情報伝達装置、数値計算方法および超音波照射方法	発明者 館野高, 戸田聖人	権利者 北海道大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-151602	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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	村上 修一 (Murakami Syuichi) (70359420)	地方独立行政法人大阪産業技術研究所・和泉センター・主幹 研究員 (84431)	

	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 協力者	佐藤 和郎 (Satoh Kazuo)		

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0件

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