

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19H03550

研究課題名（和文）てんかんの根治を目的としたけいれん準備性の定量法開発とその応用

研究課題名（英文）Development of a quantification method of seizure susceptibility using brain-wide electrical spatiotemporal dynamics

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） 11,000,000円

研究成果の概要（和文）：てんかんの根治のためには、脳内に生じた発作感受性を定量的かつ効率的に評価し、その程度を低減・消去する手法が必要である。そこで本研究では、てんかんの発作感受性を定量化する技術、および時間特異的脳活動介入によるてんかん発作の制御技術を確立し、発作感受性の低減・消去法の技術的基盤を築くことを目的とした。まず、疾患モデル動物の多脳領域脳活動を人工知能技術の一種であるクロススペクトル因子分析法で解析することで、発作感受性の定量化に成功した。さらに、時間特異的な脳活動介入法によるてんかん発作の制御を達成した。今後、当該技術の組み合わせにより、てんかん発作感受性の低減・消去法を創出できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在のてんかんの薬物療法は基本的に生涯続く対症療法であり就学就労妊娠制限で社会的損失を生じるため、根治療法を開発する必要がある。そのためには、一度脳内に形成された発作感受性を低減・消去する方法を見出す必要があるが、発作感受性の定量法の欠如がてんかん根治療法の研究開発を妨げてきた。本研究により確立された、人工知能技術を利用した多脳領域脳活動データの解析によるてんかん発作感受性の定量法は、今後のてんかんの根治療法の研究開発における基盤的技術となる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In order to cure epilepsy, it is necessary to quantitatively and efficiently evaluate seizure susceptibility in the brain for the development of novel methods to reduce or eliminate seizure susceptibility. Therefore, the purpose of this study was to establish a technique for quantifying seizure susceptibility in epilepsy and a technique for controlling epileptic seizures through time-specific brain activity intervention, and to create a technological basis for methods to reduce or eliminate seizure susceptibility. First, we succeeded in quantifying seizure susceptibility by analyzing multi-brain region brain activity in disease model animals using cross-spectral factor analysis, a type of artificial intelligence technology. Furthermore, we achieved control of epileptic seizures by a time-targeted brain activity intervention method. In the future, the combination of such technologies can create methods to reduce or eliminate susceptibility to epileptic seizures.

研究分野：神経生理学

キーワード：てんかん 脳波 発作感受性 バイオマーカー クロススペクトル因子分析法 脳深部刺激 非侵襲的脳刺激

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。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

てんかんは何らかの理由で発作の起こりやすさ、すなわち発作感受性/けいれん準備性 (seizure susceptibility) が慢性的に亢進して大脳の興奮性が上昇した結果、発作を繰り返すようになる病態である。てんかんの有病率は人口の約 1% で、そのうち約 3 割は薬剤抵抗性であり、特に薬物療法から 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可能性が高い。<sup>(1)</sup> 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、切除不可能な箇所位置する場合は、外科手術が適応しづらい。また外科手術には、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てんかんの新規療法および補助療法として、特に時間特異的な経頭蓋電気刺激法が注目されている。

一方で約 7 割のてんかん患者には薬物療法が奏効する。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。<sup>(2)</sup> そのためてんかんの根治療法の開発が求められている。てんかん根治療法の開発のためには、発作感受性を迅速かつ定量的に評価し、その程度を低減・消去する手法を開発する必要がある。<sup>(3)</sup> しかし、そもそも発作感受性の神経基盤が不明であること、したがって発作頻度等間接的でロースループットな方法で評価せざるを得ないことが、てんかん根治療法の研究開発を妨げてきた。発作感受性の神経基盤について、ニューロン説・シナプス伝達異常説など様々な仮説が存在するが、発作感受性を生じるネットワークは大脳全体に機能的に分散しているという説が有力になってきた。<sup>(4)</sup> もしそうであるならば、近年急速に発達した脳情報解読技術を利用して、全脳活動から発作感受性を説明するパターンを抽出する戦略が有効であろう。実際 2018 年には機械学習を利用してストレス脆弱性を説明する全脳活動パターンが同定・定量化された。<sup>(5)</sup> そこで研究代表者はそうした脳情報解読技術を用いててんかん病態に応用し、発作感受性を有する動物または患者に特異的な全脳活動を情報学的手法で抽出・モデル化することで、発作感受性の直接的な定量化が可能になり、発作感受性を説明する全脳活動パターン(神経基盤)を解明できるという着想するに至った。発作感受性を説明する全脳活動パターンが明らかになれば、研究代表者らのグループが有する非侵襲的脳刺激技術(経頭蓋集束電気刺激法)<sup>(6)</sup> で当該脳活動パターンを低減・消去することで、発作が頻発するてんかん病態を根治できる可能性がある。

### 2. 研究の目的

そこで本研究では、以下の研究項目を遂行することで、発作感受性の低減・消去法の技術的基盤を築くことを目的とした。

- (1) てんかんの発作感受性を定量化する技術の研究開発
- (2) 時間特異的な脳活動介入によるてんかん発作の制御技術の研究開発

### 3. 研究の方法

- (1) てんかんの発作感受性を定量化する技術の研究開発  
動物モデル

Long-Evans ラットを用いた。<sup>(7, 8)</sup> 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。

#### 慢性記録・キンドリング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。加えて電気キンドリング刺激のために、海馬交連に双極刺激電極を慢性留置した。<sup>(7, 8)</sup>

#### 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。<sup>(7, 8)</sup>

#### 発作作用の評価

Racine スケールによる行動評点を評価した (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)。<sup>(7, 8)</sup>

#### 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。<sup>(7, 8)</sup> 覚醒・睡眠時のホームケージにおける記録を、海馬電気キンドリング(発作感受性の形成)の前中後に連日 1 時間行った。

## 発作感受性を説明する脳活動パターンの同定と定量法の開発

取得した電気生理学記録をクロススペクトル因子分析法で解析した。<sup>(9)</sup> この脳領域間の同期性振動(オシレーション)に注目した分析法により、発作感受性を獲得したラットと正常ラットの脳活動をそれぞれ学習することで、あるいは発作感受性の獲得前後の脳活動を学習することで、発作感受性を説明する脳活動パターンを同定し、モデル化できる。一旦モデル化に成功すれば、そのモデルに任意の脳活動記録を入力することで、入力記録の発作感受性を、発作感受性スコアとして算出可能である。さらにこの解析により、発作感受性に特異的なオシレーション、即ちどの脳領域間で、どの周波数で、どの程度の位相遅延で、どちらの向きに、どの程度の情報量が流れているかを解明することができる。

### (2) 時間特異的な脳活動介入によるてんかん発作の制御技術の研究開発 動物モデル

前項と同様のラット海馬電気キンドリングモデルを用いた。

#### 慢性記録・キンドリング・内側中隔核刺激電極の埋め込み手術

前項と同様の手術に加えて、内側中隔核刺激の電気刺激のために、双極刺激電極を内側中隔核に慢性留置した。<sup>(7, 8)</sup>

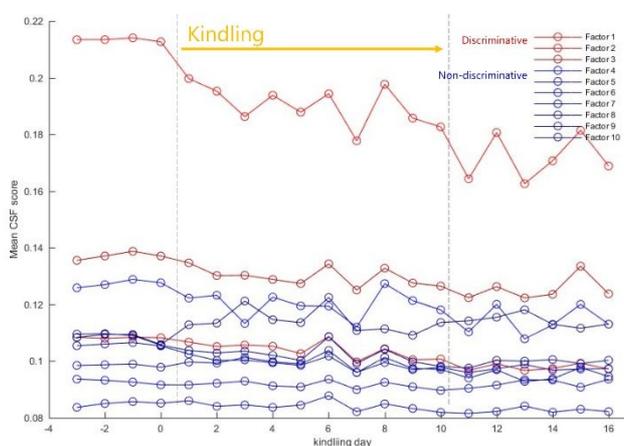
#### 内側中隔核刺激

電気刺激として、 $\pm 400 \mu\text{A}$ 、1 ms 長の矩形波を用いた。海馬交連刺激によるてんかん発作誘発後、海馬における各てんかん波検出(局所電場電位の振幅)をトリガーにして内側中隔核刺激を行った。

## 4. 研究成果

### (1) てんかんの発作感受性を定量化する技術の研究開発(発作間欠期脳活動の解析)

クロススペクトル因子分析法(Cross-Spectral Factor Analysis: CSFA)を用い、てんかん発作感受性の定量を試みた。クロススペクトル因子分析法は、多チャン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に分解・モデル化する数学的手法である。クロススペクトル因子分析法自体は、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、あるデータは健常ボランティアなどと病態有無の情報ラベルをデータに付加し、その病態の有無を識別するようにモデルを訓練することが可能である(discriminative CSFA; dCSFA)。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(病態を説明する脳波パターンの含有量)を定量化できる。<sup>(10)</sup> Long-Evans ラットにおいて、海馬電気キンドリングでてんかんの発作感受性を誘導する前後の発作間欠期の多チャンネル脳活動を dCSFA でモデルの訓練を行ったところ、3つのてんかん病態脳活動パターン因子(Factor 1, 2, 3)を得た(図)。当該例では、3因子のうちFactor 1 がてんかん発作感受性の程度を高い寄与率でコードしていた。6匹のラットで同様の解析を繰り返したところ、5匹において、てんかんの発作感受性をコードする脳活動パターンを統計学的に有意に見出すことに成功した。



図・大規模脳活動記録および機械学習を利用したラット海馬電気キンドリングモデルにおける発作感受性の定量。連日のキンドリング刺激による発作感受性付加に伴い特定脳活動パターン(Factor 1)が減少した。

### (2) 時間特異的な脳活動介入によるてんかん発作の制御技術の研究開発

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ため、新たな制御法の開発が望まれている。研究代表者らは、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。その結果、ラッ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。<sup>(7, 8)</sup> 具体的には、ラット海馬電気キンドリングモデルにおいて、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。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ตอบสนอง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, 60 ms)を導入した。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ると明らかになった。てんかん発作のオンデマンド制御に関しては、既に Responsive Neurostimulation (RNS) システム<sup>(1)</sup> が臨床応用され一定の発作制御効果を示しているが、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なパターンである。我々の結果は、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必要であることを示唆する。

加えて海外研究協力者である Berényi 博士@セゲド大学が中心となりスタートアップを設立し、研究代表者らと共同開発した経頭蓋集束電気刺激法(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ることに成功した。<sup>(12)</sup>

### (3) 考察および将来展望

本研究により、人工知能技術の一種であるクロススペクトル因子分析法を用いることで特にモデル動物において、てんかん発作感受性の定量化を高い精度で達成できた。今後、当該識別機のさらなる精度の向上や頑健性の評価を実施した後、ヒトの脳活動データを用いて、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む。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となる。さらに時間特異的な脳活動介入法と脳深部刺激法や経頭蓋集束電気刺激法等との組み合わせにより、新規発作制御法を見出すことができた。特に時間特異的な経頭蓋集束電気刺激により、レノックス・ガストー症候群など難治性てんかんの発作の高効率制御に臨床研究において成功した(<https://neunos.com>)。

一方、発作感受性を説明する脳活動パターンの解析により、しばしば治療標的脳領域が脳深部に位置することが明らかになった。さらにモデル動物を用いた光遺伝学的検討によって、当該治療標的深部脳領域を細胞種選択的に刺激する必要があることが明らかになった。<sup>(7)</sup> 経頭蓋集束電気刺激法は空間特異性および深部到達性が低いうえ細胞種選択性が無く、光遺伝学刺激は侵襲性が課題である。<sup>(13)</sup> そこで現在、超音波による脳刺激法、即ち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。<sup>(14)</sup> 超音波は、非侵襲性と高い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) Wolfgang Löscher. "Fit for Purpose Application of Currently Existing Animal Models in the Discovery of Novel Epilepsy Therapies." *Epilepsy Research* 126 (October 1, 2016): 157–84. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.05.016>.
- (4) Laurent Sheybani, Gwenaél Birot, Alessandro Contestabile, Margitta Seeck, Jozsef Zoltan Kiss, Karl Schaller, Christoph M. Michel, and Charles Quairiaux. "Electrophysiological Evidence for the Development of a Self-Sustained Large-Scale Epileptic Network in the Kainate Mouse Model of Temporal Lobe Epilepsy." *Journal of Neuroscience* 38, no. 15 (April 11, 2018): 3776–91. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2193-17.2018>.
- (5) Rainbo Hultman, Kyle Ulrich, Benjamin D. Sachs, Cameron Blount, David E. Carlson, Nkemdilim Ndubuizu, Rosemary C. Bagot, et al. "Brain-Wide Electrical Spatiotemporal Dynamics Encode Depression Vulnerability." *Cell* 173, no. 1 (March 22, 2018): 166–180.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.012>.

- ( 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, 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>.
- ( 8 ) 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>.
- ( 9 ) Neil Gallagher, Kyle R Ulrich, Austin Talbot, Kafui Dzirasa, Lawrence Carin, and David E Carlson. “Cross-Spectral Factor Analysis.” In *Advances in Neural Information Processing Systems* 30, 30:6845–55. Curran Associates, Inc., 2017. <https://papers.nips.cc/paper/2017/hash/5b970a1d9be0fd100063fd6cd688b73e-Abstract.html>.
- ( 1 0 ) 竹内雄一, “てんかん発作のオンデマンド制御法と発作感受性定量法の開発,” *Medical Science Digest*, vol. 46, pp. 118-121, February 2020.
- ( 1 1 ) Martha J. Morrell, “Responsive Cortical Stimulation for the Treatment of Medically Intractable Partial Epilepsy.” *Neurology* 77, no. 13 (September 27, 2011): 1295–1304. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182302056>.
- ( 1 2 ) Z. Chadaide, D. Fabó, L. Barcsai, A. Pejin, T. Földi, K. Furuglyas, Z. Somogyvari, T. Gyurkovics, M. Nadasdi, P. Rafi, A. Kamondi, G. Buzsáski, O. Devinsky, L. G. Eross, A. Berényi, “Initial evidence, safety and feasibility of Intersectional Short Pulse stimulation, a novel spatio-temporally focused closed-loop neuromodulation for drug resistant focal epilepsy.” Program No. 697.05. 2022 Neuroscience Meeting Planner. San Diego, CA: *Society for Neuroscience*, 2022. Online.
- ( 1 3 ) 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>.
- ( 1 4 ) 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14件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 8件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Takeuchi Y, Li Q, Kawano T, Nagai J, Mima T	4. 巻 16
2. 論文標題 Editorial: Oscillotherapeutics - Toward real-time control of pathological oscillations in the brain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Behav Neurosci	6. 最初と最後の頁 1021616
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnbeh.2022.1021616	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 Hara K, Takeuchi Y	4. 巻 49
2. 論文標題 Time-targeted stimulation of the brain rewarding system as a novel brain disorder treatment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 154-156
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 Sierra RO, Pedraza LK, Barcsai L, Peijin A, Kozak G, Takeuchi Y, Lorincz ML, Devinsky O, Buzsaki G, Berenyi A	4. 巻 -
2. 論文標題 Closed-loop brain stimulation to reduce pathologic fear	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 501314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2022.07.24.501314	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 Robinson KC, Kemeny LV, Fell GL, Hermann AL, Allouche J, Ding W, Yekkirala A, Hsiao JJ, Su MY, Theodosakis N, Kozak G, Takeuchi Y, Shen S, Berenyi A, Mao J, Woolf CJ, Fisher DE	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 Sci Adv	6. 最初と最後の頁 abd1310
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 Y, Nagy AJ, Barcsai L, Li Q, Ohsawa M, Mizuseki K, Berenyi A	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 Front 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 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 Clin Neurosci	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 Clin Neurosci	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 Li Q, Takeuchi Y, Wang J, Barcsai L, Pedraza L, Kozak G, Nakai S, Kato S, Kobayashi K, Ohsawa M, Lorincz ML, Devinsky O, Buzsaki G, Berenyi A	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 Yasunaga H, Takagi T, Shinko D, Nakayama Y, Takeuchi Y, Nishikawa A, Loesing A, Ohsawa M, Sekiguchi H	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 Jpn J Appl Phys	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 Y, Harangozo M, Pedraza L, Foldi T, Kozak G, Li Q, Berenyi A	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 Y, Matsumine H, Takeuchi Y, Osaki H, Tsunoda S, Miyata M, Yamato M, Sakurai H	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 2019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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Narushima M, Yagasaki Y, Takeuchi Y, Aiba A, Miyata M	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 Y, Berenyi A	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 Neurosci Res	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 Nagumo Y, Ueta Y, Nakayama H, Osaki H, Takeuchi Y, Uesaka N, Kano M, Miyata M	4. 巻 31
2. 論文標題 Tonic GABAergic inhibition is essential for nerve injury-induced afferent remodeling in the somatosensory thalamus and associated ectopic sensations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 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 -

〔学会発表〕 計26件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 Sierra RO, Pedraza LK, Barcsai L, Peijin A, Kozak G, Takeuchi Y, Lorincz M, Berenyi A
2. 発表標題 Controlling pathologic fear expression through closed-loop brain stimulation
3. 学会等名 The 52nd SfN Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Li Q, Takeuchi Y, Wang J, Barcsai L, Pedraza KL, Kozak G, Nakai S, Kato S, Kobayashi K, Ohsawa M, Lorincz ML, Devinsky O, Buzsaki G, Berenyi A
2. 発表標題 Reinstating olfactory bulb derived limbic gamma oscillations alleviates depression-like behavioral deficits in rodents
3. 学会等名 The 52nd SfN Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshida K, Chan M, Li Q, Pedraza L, Sierra R, Minami M, Berenyi A, Takeuchi Y
2. 発表標題 A neural basis of decision-making under conflicting predictions of reward and punishment
3. 学会等名 The 52nd SfN Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Chadaide Z, Fabo D, Barcsai L, Pejin A, Foldi T, Furuglyas K, Somogyvari Z, Gyurkovics T, Nadasdi M, Rafi P, Kamondi A, Buzsaki G, Devinsky O, Eross LG, Berenyi A
2. 発表標題 Initial evidence, safety and feasibility of Intersectional Short Pulse stimulation, a novel spatio-temporally focused closed-loop neuromodulation for drug resistant focal epilepsy
3. 学会等名 The 52nd SfN Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshida K, Chan M, Li Q, Pedraza L, Sierra R, Berenyi A, Minami M, Takeuchi Y
2. 発表標題 A neural basis of decision-making under conflicting predictions of reward and punishment
3. 学会等名 The 45th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takeuchi Y, Li Q, Berenyi A, Minami M
2. 発表標題 Decoding and quantification of seizure susceptibility with cross-regional oscillatory brain activity patterns in a rat model of temporal lobe epilepsy
3. 学会等名 The 45th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Chan M, Li Q, Horvath G, Berenyi A, Minami M, Takeuchi Y
2. 発表標題 Reduced operant task engagement and altered neural oscillations in a triple-hit rat model of schizophrenia
3. 学会等名 The 45th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takeuchi Y
2. 発表標題 Closed-loop control of neurological and psychiatric disorders
3. 学会等名 BPCNP4 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Itagaki K, Minami M, Takeuchi Y
2. 発表標題 Bidirectional GABAergic and cholinergic modulation of delta-band activities in a hippocampal-like circuit in silico
3. 学会等名 The 100th Anniversary Annual Meeting of The Physiological Society of Japan
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mimura T, Chan M, Minami M, Takeuchi Y
2. 発表標題 Transcranial sonoporation technology for non-invasive gene transfection to neurons in the cerebral cortex
3. 学会等名 The 143rd Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan
4. 発表年 2023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

1. 発表者名 Li Q, Takeuchi Y, Wang J, Barcsai L, Pedraza KL, Kozak G, Nakai S, Kato S, Kobayashi K, Ohsawa M, Lorincz ML, Berenyi A
2. 発表標題 Reinstating olfactory bulb derived limbic gamma oscillations alleviates depression
3. 学会等名 IBRO Workshop 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Barcsai L, Sierra R, Pedraza L, Lakos B, Pejin A, Kozak G, Takeuchi Y, Foldi T, Lorincz M, Berenyi A
2. 発表標題 Controlling pathological fear expression through closed-loop brain stimulation
3. 学会等名 IBRO Workshop 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

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

〔図書〕 計5件

1. 著者名 Takeuchi Y, Kawano T, Li Q, Mima T, Nagai J	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Lausanne: Frontiers Media SA.	5. 総ページ数 109
3. 書名 Oscillotherapeutics - Toward Real-Time Control of Pathological Oscillations in the Brain	

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 (BIO 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 <a href="https://researchmap.jp/ytake/">https://researchmap.jp/ytake/</a> 個人ウェブサイト <a href="https://ytake.org/">https://ytake.org/</a> 研究室ウェブサイト <a href="https://ytakelab.notion.site/">https://ytakelab.notion.site/</a>
---

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・薬学総合研究院(薬学)・准教授   (23903)	

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	