

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H04178

研究課題名(和文) 磁気薬学の創発に向けた高精度な局所脳刺激法の開発：スパースモデリング法の応用展開

研究課題名(英文) Development of a magnetic stimulation method for magnetic pharmacy: application of a sparse modeling method to magnetic stimulation systems

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) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では低侵襲的に中枢神経系を局所的に磁気刺激して、体内臓器や末梢系効果器に神経信号を正確に送信し、体内合成物質を効果的に放出させる新技術の開発を目指した。そのため、モデル動物の実験用として従来の磁気刺激コイルよりも小型で高効率のコイルを開発した。特に、刺激デバイスとして、ミリサイズからマイクロサイズのコイルを微細加工技術などを利用して製作した。また、それらのコイルを用いた磁気刺激で脳内誘発応答の有無を動物実験によって評価した。その結果、当初の設計に沿った磁気刺激デバイスを得ることが可能となった。本研究の結果は、将来的に空間局在性に優れたヒトへの磁気刺激装置の応用開発に寄与するものと思われる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題の最終的な狙いは、脳疾患の治療や体内合成物質を効果的に放出させる脳刺激法に関する新技術の開発である。本研究課題の実施によって、空間的な刺激局所性を実現するコイルの製作に目処が立った。今後は、さらに空間局在性を向上させると共に、深部到達性を向上させる磁気刺激デバイス構成の開発を行いたいと考えている。将来的には、体内生産物質を効果的に利用する新分野の創成に寄与することが目標である。

研究成果の概要(英文)：We aimed to develop a new technology that can provide minimally invasive magnetic stimulation to the central nervous system. In the technology, coil devices locally drive the brain, and evoked neural signals are accurately sent to targeted internal organs and peripheral system effectors, resulting in the effective releases of synthetic substances produced in our own bodies. We have developed coils that are smaller and more efficient than conventional magnetic stimulation coils for animal experiments. As magnetic stimulation devices, millimeter- to micro-sized coils were manufactured using microfabrication technology. In animal experiments, we evaluated evoked responses in the brain by using the fabricated coils. As a result, evoke neural responses were obtained by the stimulation devices in accordance with their original design. Our results are expected to contribute to the development of magnetic stimulators for humans with higher spatial localization and efficiency in the future.

研究分野：神経工学

キーワード：磁気刺激

1. 研究開始当初の背景

経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 法は, 1985 年に Barker らによって報告されて以来, 脳を非侵襲的に刺激する方法として利用されている (Barker et al., 1985). 現在, TMS は, 脳の機能的な結合の解明や中枢神経系の障害の評価などに利用されている. 近年は, うつ病などの神経疾患の治療にも利用されており, その効果に注目が集まっている. しかし, TMS の装置は, 基本的に開発された当初の装置構成のままであり, 大型の機器構成は小型動物を用いる基礎的な研究や局在性の高い脳刺激への応用には不向きな側面があった.

2. 研究の目的

本研究では, 低侵襲的に中枢神経系を外部から局所的に磁気刺激して, 体内臓器や末梢系効果器に神経信号を正確に送信し, 脳疾患の治療や体内合成物質を効果的に放出させる新技術の開発を目指した. その目的の達成のために, 従来の TMS のコイルよりも小型で刺激効率の良いシステムの開発を検討した. 刺激系の構築では, ミリサイズからマイクロサイズのスケールのコイルを独自に開発した. また, それらのコイルを用いた磁気刺激における脳内神経誘発応答の効率性を動物実験によって評価した.

3. 研究の方法

(1) コイルの物理特性に関する数値シミュレーション

本研究では, 試作するコイル, および, 齧歯類動物の頭部を模擬した構造の混成モデルを計算機内に構築した. 計算機モデルにおいて, コイルが誘導する脳内の磁束密度および電場の強度を数値的に推定した. 数値計算手法に, 有限要素法 (finite element method, FEM) ベースの汎用物理ソフトウェア (COMSOL Multiphysics Ver 5.6, COMSOL AB) を用いた. また, 実際の計算には, 北海道大学情報基盤センターのスーパーコンピュータシステム (PRIMERGY CX400/CX2550, FUJITSU, Japan) のアプリケーションサーバを利用した.

(2) コイルの試作

本研究では, サイズの異なる 4 種類のコイル ((i) ミリサイズコイル (図 1), (ii) サブミリサイズの単一コイル (図 2), (iii) サブミリサイズの多配列コイル (図 3), および, (iv) マイクロサイズの刺入型コイル (図 4)) を試作した. マイクロサイズの刺入型コイルの製作には, 大阪産業技術研究所の微細加工技術の装置を利用した. コイルの構造と作製法に関して, 以下の文献に詳細な記載がある (Minusa et al., 2019; Sugai et al., 2020). また, 試作コイルの磁気的な特性を評価するため, ホール効果素子を用いてコイルとセンサー間距離を変えて磁束密度を計測した (Higuchi et al., 2021).

(3) 齧歯類動物を用いたコイル脳刺激による神経誘発活動の計測

聴覚皮質における磁気刺激による神経細胞活動の誘発および修飾の可能性を実験的に検証した. 音刺激および磁気刺激に対する齧歯類動物の脳内神経応答を自家蛍光イメージング, および, 電気生理学的な手法を用いて計測して比較した. 実験動物においては, 北海道大学実験規定に基づき動物実験を行った. フラビンタンパク質自家蛍光イメージングにより同定した聴覚皮質の領域に, 多点記録電極を刺入して, 磁気刺激下における脳内の電気的な誘発応答を計測した (Minusa et al., 2019; Sugai et al., 2020).

4. 研究成果

(1) 研究の主な成果

本研究では, 脳刺激の目的に応じて, サイズの異なる 4 種類のコイルを試作した (図 1-4). 最初に, 4 種

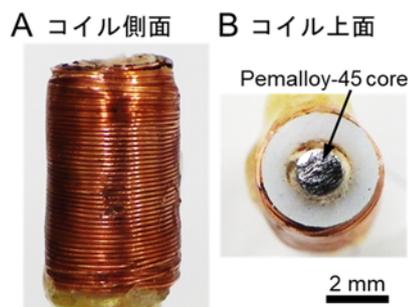


図 1 : ミリサイズのコイル例

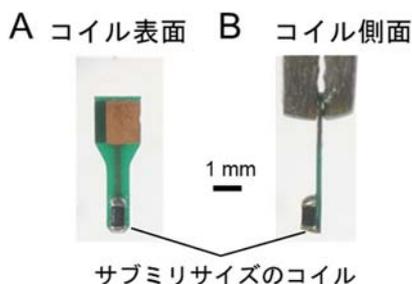


図 2 : サブミリサイズの単一コイル

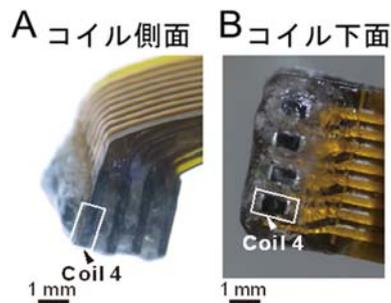


図 3 : サブミリサイズのコイル多配列

類のコイルにおいて、電磁気的な特性を理解するために、並列計算機を用いて物理的な構造に基づいたコイルの数値シミュレーションを行った。そして、脳刺激における神経活動誘発の最小の電場強度 ($V_{th} = 10$ V/m 程度) を満たす刺激条件を算出した (Higuchi et al., 2021)。また、その計算機モデルのコイルと実験動物の頭蓋骨と脳の混成モデルを構築し、同様にシミュレーションを実施した。そのシミュレーション結果に基づき、4種類のコイルを独自に製作した (Sugai et al., 2020)。また、ミリサイズ、および、サブミリサイズのコイルでは、磁気特性を評価するために磁気センサ (ホール効果素子) を用いて、それらのコイルの磁気特性を計測し、シミュレーション結果との対応を確認した (Higuchi et al., 2021)。計測したコイルでは磁束密度の計測値は数値計算の推定値と一致していた。

次に、効率的に磁気刺激を行うために、物理的な刺激パラメータの探索を広範囲に行った。その刺激条件に基づき、齧歯類の動物を用いて電気生理学的実験を実施し、実際のコイルを使った磁気刺激において脳活動の誘発が可能かについて検証した。その結果、試作した4種類のコイルにおいて齧歯類の大脳皮質神経細胞の活動を誘発できることが判明した (Minusa et al., 2019)。例えば、図5は、齧歯類の頭部においてミリサイズコイル (図1) を用いて磁気刺激した際に、多電極プローブを利用して聴覚皮質 (脳表から深部 $800 \mu\text{m}$) の電位変化を計測した結果の一例を示している。図5Bでは、磁気刺激後に数10 msの遅れ時間を伴って、負の誘発応答電位 (局所電場電位) が観測されている。また、図5Bの複数の電位波形は、電極の位置 (脳表から $800 \mu\text{m}$ の深部までの16計測位置) と対応させて誘発応答を描画している。

さらに、磁気刺激応答が神経活動に由来するかを確認するため、神経活動の薬理的な阻害剤を利用して脳内の磁気刺激による電気的な誘発応答の変化を観察した。その結果、本実験における誘発応答が神経活動に由来することを確認した。

各種のコイルを用いた予備的な実験として、神経系の可塑的な変化を誘発する実験条件を探索するため、時間的な繰り返し構造をもつパルス列を印加する前後での脳活動変化を記録する実験を行った。その結果、可塑的な変化を誘発する適切な条件刺激パターンの候補を複数に絞り込むことができた。これらの結果から、本研究の実施期間において、小型コイルを用いて中枢神経系の神経活動を効率的に誘発する基盤技術の一部を開発することができたと考えられる。

(2) 得られた成果の国内外における位置づけ

本研究で試作したミリサイズのコイルは、磁心にパーマロイを使用することで、サイズが小さいながらも従来よりも脳内に大きな電界強度の誘発が可能となった。これにより、従来法と同じ電界強度を得るために必要な印加電圧を小さくすることが可能となった。

また、サブミリサイズの多コイル配列の開発は、本研究の磁気刺激装置が実機として実装された最初の報告例であった。この結果を報告した論文 (Minusa et al., 2019) は、既に複数の研究者の論文で引用されている。

さらに、マイクロサイズのコイルを利用した脳刺激法の内容報告に関して、日本神経回路学会の優秀研究賞を受賞 (受賞日 令和2年12月4日、他2名との共同受賞) するなど、本研究の成果は、関連分野の学会から高い評価を得ている。

(3) 今後の展望

本研究課題の最終的な目標は、脳疾患の治療や体内合成物質を効果的に放出させる脳刺激法に関する新技術の開発である。本研究課題の実施によって、空間的な刺激局所性を実現するコイルの製作に目処が立った。今後は、さらに深部到達性を向上させる磁気刺激

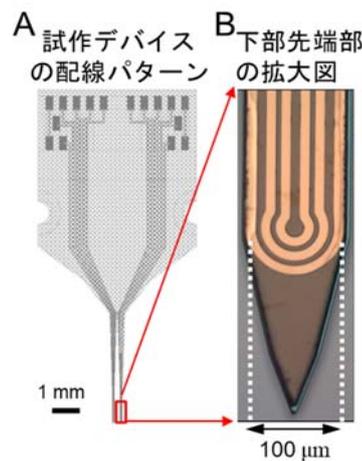


図4：マイクロサイズコイルの例

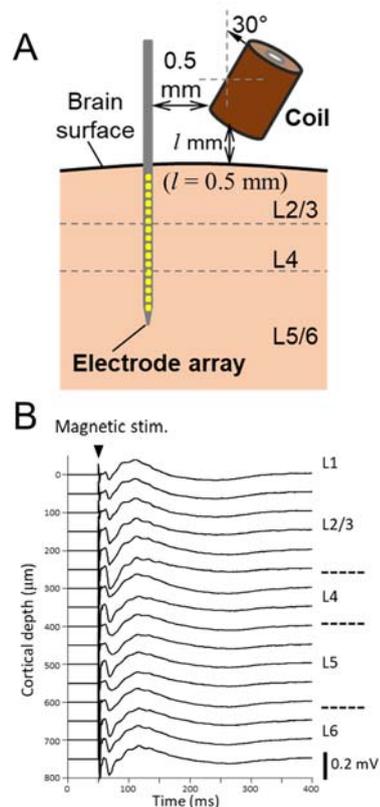


図5：神経誘発応答の例

デバイスの開発を行いたいと考えている。また、磁気刺激位置を時空間的に効率的に変化させる機器構成に発展させて、本技術をヒトへ応用する医療装置開発に展開したい。

<引用文献>

- ①Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985) Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1:1106-1107.
- ②Higuchi H, Furukawa R, Tateno T (2021) Characterizing Millimeter-Sized Coils for Transcranial Magnetic Stimulation of Small Animals: Comparison of Magnetic Cores. *Ieej T Electr Electr* 16:1035-1037.
- ③Minusa S, Muramatsu S, Osanai H, Tateno T (2019) A multichannel magnetic stimulation system using submillimeter-sized coils: system development and experimental application to rodent brain in vivo. *J Neural Eng* 16:066014.
- ④Sugai S, Higuchi H, Nishikawa J, Satoh K, Murakami S, Tateno T (2020) Numerical Analysis of Microcoil-Induced Electric Fields and Evaluation of In vivo Magnetic Stimulation of the Mouse Brain. *Ieej T Electr Electr* 15:1672-1680.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 Kuвано 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16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
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 42th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金田弘貴, 館野高
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, 舘野高, 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, 舘野高
2. 発表標題 齧歯類動物可聴域に周波数選択的を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, 舘野高
2. 発表標題 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
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 桑野 拓巳, 西川 淳, 佐藤 和郎, 村上 修一, 舘野 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 2019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 2019年

1. 発表者名 石坂駿人, 舘野高, 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 The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
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 The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
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 The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
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 The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
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 The 43rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 樋口 久也, 館野 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 電気・情報関係学会北海道支部連合大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

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

〔産業財産権〕

〔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	神保 泰彦 (Jimbo Yasuhiko) (20372401)	東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・教授 (12601)	

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
---------	---------