

経頭蓋脳深部刺激によるうつ病制御法の開発

竹内雄一

近畿大学薬学部 医療薬学科

【研究の背景】

人口の1%以上が罹患する精神疾患であるうつ病は、莫大な医療費および就労機会損失等により社会に負の影響を与えるため、その克服は重要な社会的課題である。うつ病はしばしば薬剤抵抗性であるため、脳刺激法など非薬剤性の症状制御法の開発が望まれている。そのような状況下、近年の人工知能技術の顕著な進歩を背景に頭蓋内電極を介した大脳辺縁系等の脳活動観察から、気分を解読可能という研究成果が複数報告された (Sani *et al*, Nat Biotech 2018; Scangos *et al*, Nat Med 2021)。そうした背景から筆者らは、大脳辺縁系の脳活動が正の気分の維持に関わるという仮説を立て、時空間特異的な脳活動介入法 (Takeuchi and Berényi, Neurosci Res 2020; Takeuchi *et al*, Brain 2021) を用い、大脳辺縁系の活動とうつ病様症状との因果性を検証した。その結果、モデル動物における梨状皮質ガンマ周波数帯脳活動の減少、および閉ループ脳深部刺激による当該脳活動の補強によってモデル動物の症状を緩解可能であることを見出した。即ち閉ループ脳深部刺激によるうつ病様症状制御法の開発に成功した (Li and Takeuchi *et al*, Neuron 2023)。しかしながら当該刺激法は脳実質への刺激電極刺入を必要とするため、社会実装のためにはその侵襲性が大きな課題であった。

そのため最近筆者らは、生体を透過する超音波を用いた非侵襲的脳深部刺激法を研究開発している。超音波は既に生体イメージングや結石破碎などで臨床応用されている安全なモダリティであるうえ、刺激の時空間解像度が高い。さらに刺激装置のウェアラブル化も可能であり、磁気刺激等他の経頭蓋脳刺激モダリティに比してポータビリティに優れる。さらに超音波反応性チャンネルを利用した超音波遺伝学により、刺激効率を向上できる可能性が高い。

【目 的】

そこで本研究は、大脳辺縁系刺激によるうつ病制御法を非侵襲的脳刺激法で達成することを目指し、脳深部における超音波遺伝学的脳刺激法を確立することを目的とした。

【方 法】

超音波遺伝学素子として、バクテリア由来の機械受容チャンネル eMscL^{G22S} を用いた (Soloperto *et al*, J Cell Sci 2018)。常法に従って eMscL^{G22S} を神経細胞特異的に発現するアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクター AAV5-hSyn-eMscL^{G22S}-tdTomato を精製した。当該ウイルスベクター溶液を雄性成獣 C57BL/6J マウスおよび雄性成獣 Wistar ラットの大脳皮質および内側中隔核にそれぞれ麻酔下で脳定位的に接種した。当該動物を 4 週間通常飼育した。その後、大脳皮質および内側中隔核を標的に麻酔下で経頭蓋超音波照射を行い、標的脳部位における神経活動の変調を、cFos を抗原とした免疫組織化学的手法およびシリコンプローブを用いた電気生理学的手法を用いて解析した。対照群として、AAV5-hSyn-tdTomato を接種した動物を用いた。

【結 果】

eMscL^{G22S} を大脳皮質神経細胞に発現した C57BL/6J マウスは、tdTomato のみを発現した対照群に比して、免疫組織

化学的および電気生理学的解析の結果ともに、大脳皮質神経細胞の経頭蓋超音波照射に対する反応性が高かった。一方、eMscL^{G22S}を内側中隔核神経細胞に発現した Wistar ラットは、tdTomato のみを発現した対照群に比して、免疫組織化学的および電気生理学的解析の結果どちらも、内側中隔核神経細胞の経頭蓋超音波照射に対する反応性に差がなかった。内側中隔核への超音波の照射効率を改善するため、球面型超音波振動子を利用した小型集束超音波照射装置を作製し (Chan *et al*, *Neuromethods*, *in press*)、内側中隔核を標的に経頭蓋集束超音波照射を行った。その結果、eMscL^{G22S}発現群の内側中隔核神経細胞は、対照群に比して、高効率にその活動が増強された。

【考 察】

本研究によりげっ歯類の中枢神経系において、外来性に過剰発現させた機械受容チャネル (eMscL^{G22S}) を介して、大脳皮質および脳深部 (内側中隔核) の神経細胞の活動を変容することに成功した。現在当該技術を正の気分の維持に関わると見出した嗅球-梨状皮質経路に異所性に発現し、その経路の活動を経頭蓋集束超音波照射で操作する技術の研究開発を推進中である。当該技術によって嗅球-梨状皮質間機能的結合を強化することにより、うつ病様症状を非侵襲的に緩解する技術を創出できる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

筆者らは既に経頭蓋集束電気刺激法 (Vöröslakos *et al*, *Nat Commun* 2018) および閉ループ脳活動介入法 (Takeuchi *et al*, *Brain* 2021) を組み合わせた閉ループ経頭蓋集束電気刺激法を Berényi 博士を中心にしたスタートアップと医療機器として実装した実績を有し (<https://neunos.com/>)、難治性てんかん患者を対象に当該機器を用いた first-in-human 試験を実施済みである (Chadaide *et al*, Program No. 697.05. San Diego, CA: Neuroscience 2022)。本研究に続く成果も、この経頭蓋集束電気刺激法の成功をロールモデルに臨床応用を目指す。

【参考・引用文献】

Michele Chan, Kaede Yoshida, Gangsheng Yang, Toshimasa Mimura, Qun Li, Nobuki Kudo, and Yuichi Takeuchi, Time-targeted intervention of brain oscillations with transcranial ultrasound irradiation, *Neuromethods*, *in press*, Springer-Nature.

Qun Li, Yuichi Takeuchi, Jiale Wang, Levente Gellért, Livia Barcsai, Lizeth K. Pedraza, Anett J. Nagy, *et al*, 「Reinstating Olfactory Bulb-Derived Limbic Gamma Oscillations Alleviates Depression-like Behavioral Deficits in Rodents」. *Neuron* 111 (2023 年 5 月 9 日): 2065–75. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.04.013>.

Omid G. Sani, Yuxiao Yang, Morgan B. Lee, Heather E. Dawes, Edward F. Chang, and Maryam M. Shanechi. 「Mood Variations Decoded from Multi-Site Intracranial Human Brain Activity」. *Nature Biotechnology* 36, no. 10 (2018 年 11 月): 954-61. <https://doi.org/10.1038/nbt.4200>.

Katherine W. Scangos, Ghassan S. Makhoul, Leo P. Sugrue, Edward F. Chang, and Andrew D. Krystal. 「State-Dependent Responses to Intracranial Brain Stimulation in a Patient with Depression」. *Nature Medicine* 27, no. 2 (2021 年 2 月): 229-31. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01175-8>.

Alessandro Soloperto, Anna Boccaccio, Andrea Contestabile, Monica Moroni, Grace I. Hallinan, Gemma Palazzolo, John Chad, Katrin Deinhardt, Dario Carugo, and Francesco Difato. 「Mechano-sensitization of mammalian neuronal networks through expression of the bacterial large-conductance mechanosensitive ion channel」. *Journal of Cell Science* 131, no. 5 (2018 年 3 月): jcs210393. <https://doi.org/10.1242/jcs.210393>.

Yuichi Takeuchi and Antal Berényi. 「Oscillotherapeutics - Time-Targeted Interventions in Epilepsy and Beyond」. *Neuroscience Research, Technologies Advancing Neuroscience*, 152 (2020 年 3 月): 87-107. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2020.01.002>.

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 (2021 年 1 月): 885 - 908. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa450>.

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 (2018 年 2 月 2 日): 483. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-02928-3>.