# 耳鳴り治療のための小型磁気刺激装置の開発と モデル動物脳への応用展開

Establishment of micro- coil based magnetic stimulation system and its aplication to the animal model's brain toward the treatment of tinnitus

## 2167002



研究代表者	北海道大学大学院情報科学研究科 (助成受領時:北海道大学大学院 博士行	研究員 &期課程)	長	内	尚	之
共同研究者	北海道大学大学院情報科学研究科	教授	舘	野		高

# [研究の目的]

経頭蓋磁気刺激法は、頭蓋骨越しに脳に強 い磁気刺激を与える非侵襲的な脳刺激法であ り、耳鳴りの抑制に有効であることが近年注 目されている。一方で, 従来の磁気刺激法には 課題も存在する。例えば、(1)従来の磁気刺激 コイルは直径が 5-10 cm と大型である。磁気 刺激では一回の治療による疾患の抑制期間は 数週間程度しかないため. 患者は日常的に発生 する耳鳴りの治療を受けるためは頻繁に医療機 関に通院する負担を強いられる。刺激装置が小 型化し、日常的に携帯可能な磁気刺激装置が実 現されれば、疾患抑制効果が弱まっても直ちに 刺激することで、常に疾患を抑制し続けられる と期待できる。さらに、(2) 従来の磁気刺激法 は広い脳領域(直径 1-2 cm)に影響を与えて しまうという課題も存在する。特に、ヒトでは 聴覚皮質の一領域である1次聴覚野は直径が 5.5 mm 以下であり、従来の磁気刺激装置では 1次聴覚野を選択的に刺激することは困難で あった。

そこで、本研究では小型・携帯可能な磁気刺 激装置の開発を目的に、①微小コイルを用い た低侵襲磁気刺激法を提案し、刺激システムの 一構成法を示した。さらに、②脳表多点電極 を用いて磁気刺激誘発活動を計測し、微小コイ ル磁気刺激の空間局所性を評価した。加えて、 ③刺入型多点電極の計測から、誘発活動の時 空間的特性に注目し、磁気刺激による誘発活動 の発生機序の解明に迫った。

# [研究の内容,成果]

## 1. 微小コイルを用いた磁気刺激装置の開発

微小コイルを用いた低侵襲磁気刺激法を確 立するにあたり、微小コイルを脳に刺入せずに 皮質神経活動を誘発することを目標とした。そ こで、まず微小コイルを用いた磁気刺激システ ムを構築を行った(図1)。そして、この磁気 刺激システムを用いて神経活動を誘発応答特 性を調べるために麻酔下のマウス聴覚皮質の 脳表に磁気刺激を与え、多点電極アレイを用い て磁気刺激誘発活動の電気生理学的計測を行っ た。

まず,微小コイルによる脳表磁気刺激によっ て皮質活動を誘発できるかを検証するために, 刺入型多点電極アレイを用いて磁気刺激応答活 動の電気生理学的計測を行った(図2A)。微 小コイルは脳表から50-100 µm 離し,脳表に 対して 60°の角度で配置された(図2B)。図 2C は磁気刺激後1秒間の計測波形を示してお



図1 磁気刺激系の概略図。A,磁気刺激に用いる微小コイ ル。B,プリント基板に固定後の磁気刺激コイル。C, 磁気刺激系および電気生理学的計測系。



図2 微小コイル磁気刺激による誘発活動の電気生理学的 計測。A,聴覚皮質における磁気刺激・電気生理学的 計測の記録位置。B,実験の概略図。C,微小コイル磁 気刺激の誘発活動の例。

り,磁気刺激パルス後に局所電場電位の変化や スパイク発火頻度の顕著な増加が現れた。微小 コイルを用いた脳表の磁気刺激によって皮質の 層構造全体に神経活動が誘発されることが示さ れた。

次に,磁気刺激による電気的アーティファクトの影響を調べるために,神経活動を抑制した後の脳における応答波形の時間周波数解析を行うことでアーティファクトの周波数成分を調べ



図3 電気的アーティファクトと神経活動の分離。A, TTX 投与前後の磁気刺激応答波形。B, 磁気刺激応答波形 の時間周波数解析。

た。マウスに神経活動を抑制する薬剤 TTX (tetrodotoxin) を施す前は、計測電位は磁気刺 激に応答して負の方向に大きく遅い変化 (peak after µMS: 30-50 ms) する成分と、早 い振動成分 (inter peak interval: ~20 ms) が 足し合わされた波形を示していた(図 3A)。 一方, TTX 投与により神経活動を抑制した後 は、大きく遅い LFP の変化が消え、早い振動 成分のみが残った(図 3A)。これらの波形に 対してマッチング追跡法を用いて時間周波数解 析を行ったところ, TTX 投与後の脳における LFP 波形には 40 Hz 以上の周波数成分が見ら れた (図 3B)。そこで、0.5-35 Hz のバンドパ スフィルターを使用することで、 電気的アー ティファクトを分離し,明瞭な磁気刺激の誘発 活動波形を得た(図 3A)。この結果により、 図 2C で観察された磁気刺激による応答波形は アーティファクトではなく、神経活動であるこ とが示された。

# 2. 微小コイルを用いた磁気刺激装置の開発

磁気刺激の空間分解能は磁気刺激コイルの大 きさに依存するため、微小コイル磁気刺激法で は従来の磁気刺激法と比べて空間分解能の向上 が期待される。そこで、皮質水平方向に対する 空間分解能を評価するため、多点脳表電極を用



図4 微小コイル磁気刺激誘発活動の多点脳表電極計測。 A,脳表電極と磁気刺激インターフェースの位置関係、 および磁気刺激による応答波形の例。B,磁気刺激応 答の大きさ(ピーク時振幅)と微小コイルからの距 離との関係。#p<0.001

いて磁気刺激誘発活動の皮質水平方向の伝搬に ついて測定を行った。

微小コイル磁気刺激は図 2A, B と同様に脳 表の上に配置し, コイルに電圧を印加した。そ して, 誘発活動の分布を調べるために, 32 チャネルの多点脳表電極を聴覚皮質上に配置 し,磁気刺激による誘発活動を計測した。その 結果, コイルから離れるに従い誘発活動のピー ク時振幅は単調に減少する傾向が観察され(図 4A), コイルから 1.2-1.5 mm 離れた場所では ピーク時振幅は半分にまで減少した(図 4B)。 この結果は, 微小コイル磁気刺激法の空間分 解能はミリメートルオーダーで, 従来の脳磁気 刺激法がもつセンチメートルオーダーの空間分 解能と比較して, 大幅に向上したことを示して いる。 微小コイル磁気刺激法の生体脳神経回路活動修飾への応用

磁気刺激法は神経科学研究から臨床目的にま で幅広く使用されているにもかかわらず,大脳 皮質の層構造内や層構造間における局所神経回 路に磁気刺激がどのように作用するのかは明ら かになっていない。この理由は,磁気刺激は電 気的アーティファクトを生じるため,磁気刺激 を与えた領域での電気生理学的計測はこれまで 避けられる場合が多かったことが一因にある。 一方,図3に示した通り,本研究の手法では神 経活動とアーティファクト成分とを分離するこ とが可能である。そこで,磁気刺激の局所神経 回路レベルでの作用機序の解明を目指し,感覚 刺激と磁気刺激によって誘発される活動の時空 間特性の類似性もしくは差異を評価することを 目的とした。

微小コイル磁気刺激が誘発する神経活動の特 徴について検証するため,音刺激(80 dB SPL のクリック音)および磁気刺激誘発応答の計測 を皮質の層構造横断的に行った(図 5A)。磁 気刺激および音刺激の誘発活動の波形は刺激後 50 ms 間は類似しており(図 5Ba),磁気刺激・ 音刺激誘発活動の相互相関値は皮質 2/3 層を除 いて 0.6 以上の値を示した(図 5Bb)。この結 果は,磁気刺激と音刺激による誘発活動の時間 変化は特に皮質の深層で類似すること示してい る。

さらに,誘発活動の大きさの空間分布を調べ たところ,音刺激と磁気刺激における誘発活動 のピーク時振幅の分布様式は類似しており,と もにピーク時振幅は第2/3層・第6層よりも第 4層・第5層の方が大きかった(図5C)。以上 の結果は,感覚刺激と磁気刺激によって発生す る神経活動パターンは類似し,磁気刺激により 誘発される神経活動は皮質神経回路の構造の制 限を受けることを示唆している。



図5 音刺激・磁気刺激による誘発活動の比較。A., 誘発 活動の層構造横断的な計測。B. 誘発活動の時間的特 性。Ba, 各層における音刺激および磁気刺激の誘発 活動の例。Bb, 皮質各層の音刺激・磁気刺激の誘発 活動の最大相互相関。C. 音刺激および磁気刺激の誘 発活動の空間分布の類似性。グレー:各個体におけ る最大相互相関、黒:各個体の平均値。

# [今後の研究の方向,課題]

本研究で開発した微小コイル磁気刺激法は, 小型・携帯可能な磁気刺激装置の実現に重要で あり,慢性的な神経疾患に対する新規治療法の 開発に繋がると期待される。今後,微小コイル 磁気刺激法が神経疾患治療に応用できるかを検 証するために,神経疾患モデル動物への磁気刺 激の影響の解析や,可塑的変化を誘発する磁気 刺激パラメータの探索が必要である。また,マ ルチコイルアレイを用いた小型磁気刺激装置の 開発は,より大きい強度の誘導電場を生成可能 にし,磁気刺激を経頭蓋的に施すことで将来的 にはヒトに応用可能な低侵襲で小型・携帯可能 な神経疾患治療装置の開発に繋がる。

### [成果の発表,論文等]

- H. Osanai, S. Minusa and T. Tateno, "Micro-coilinduced inhomogeneous electric field produces sound-driven-like neural responses in microcircuits of the mouse auditory cortex in vivo", Neuroscience, 371, 346-370 (2018)
- H. Osanai and T. Tateno, "Differential Effect of Two Types of Anesthesia on Sound-Driven Oscillations in the Rat Primary Auditory Cortex", Neural Information Processing, Lecture Notes in Computer Science, Springer, Vol. 9948, pp. 363–371 (2016)

## **Peer Reviewed Presentations :**

- H. Osanai and T. Tateno, "Differential Effect of Two Types of Anesthesia on Sound-Driven Oscillations in the Rat Primary Auditory Cortex", 23rd International Conference on Neural Information Processing (ICONIP2016), Kyoto, Japan (Oct. 2016)
- H. Osanai, S. Takahashi, R. Iwaki and T. Tateno, "A Frequency-Selective CMOS IC-Based Pulse Generator for Recording and Imaging in the Auditory Cortex In Vivo", MEA meeting 2016, Reutlingen, Germany (Jun. 2016)

#### 学会発表:

- 5. H. Osanai and T. Tateno, "Neural response differences in the rat primary auditory cortex under anesthesia with ketamine versus the mixture of medetomidine, midazolam and butorphanol", Annual meeting of Society for Neuroscience (SfN 2016), San Diego, California, USA (2016 年 11 月)
- H. Osanai and T. Tateno, "Microcoil-driven responses induced by magnetic stimulation spatially restricted to the local surface of the mouse auditory cortex in vivo", Annual meeting of Society for Neuroscience (SfN2017), Washington, DC, USA (2017 年 11 月)