

二国間交流事業 共同研究報告書

令和4年4月28日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[代表者所属機関・部局]
名古屋市立大学・大学院薬学研究科
[職・氏名]
准教授・大澤匡弘
[課題番号]
JPJSBP1 20193807

1. 事業名 相手国: ハンガリー (振興会対応機関: HAS) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) 中枢神経系異常による疾患の非侵襲的オン・デマンド制御法の開発

(英文) Development of new technology for non-invasive and on-demand treatment of diseases caused by the abnormal brain activity

3. 共同研究全実施期間 2019年4月1日 ~ 2022年3月31日 (3年0ヶ月)

4. 相手国代表者(所属機関・職・氏名【全て英文】)

University of Szeged, Principal Investigator, Antal Berényi

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		3,854,140 円
内訳	1年度目執行経費	2,337,500 円
	2年度目執行経費	1,516,640 円
	3年度目執行経費	0 円

6. 共同研究全実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	11名
相手国側参加者等	12名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目	8	—	—(—)
2年度目	—	—	—(—)
3年度目	—	—	—(—)
4年度目	—	—	—(—)

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣: 本委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入: 相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は本委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流実績の概要・成果等

(1)研究交流実績概要(全期間を通じた研究交流の目的・研究交流計画の実施状況等)

本共同研究では、てんかんや慢性疼痛など中枢神経系機能障害による難治性病態に新しい治療法を提案するため、病態時の脳状態をリアルタイムに検出する技術と、非侵襲的に脳深部を刺激する技術を融合させ、様々な難治性中枢神経系疾患の治療に応用可能な革新的技術を創生することを最終目的とした。本研究交流では、薬剤抵抗性の難治性側頭葉てんかんをオンデマンドに終息させる技術を創生することを目標とした。この目標を達成するため、①側頭葉てんかんモデルラットを用いた大規模脳波測定、②経頭蓋的脳深部刺激ができる携帯型ウェアラブルデバイスの開発、③側頭葉てんかんモデルラットの発作発現をリアルタイムに検出するアルゴリズムの確立、④携帯型ウェアラブルデバイスを用いた側頭葉てんかん発作の制御法の確立を検討した。本研究交流より、以下の結果を得ることができた。

①側頭葉てんかんモデルラットのてんかん発作様脳波を誘発する脳活動を大規模脳波計測により同定した。

②側頭葉てんかんモデルラットのてんかん発作様脳波を誘発する脳活動をリアルタイムに検出するアルゴリズム

③を作成し、異常脳活動をトリガーとして、てんかん発作様脳活動を抑制することができた。

④脳深部を刺激することができる極微細針形光刺激装置を制作した。

上記研究成果を、原著論文として報告をすることができた。

また、本研究交流の特色として、医学、薬学、工学の異分野の研究者(若手主体)が難治性の側頭葉てんかんの治療法の確立という共通の目的に対して、それぞれの専門性を駆使し、それぞれの視点から共同研究に参画する点があった。これまでは、医学・薬学の分野の共同研究が多々あるものの、光学や工学、情報工学分野の専門家が含まれた共同研究は驚くほど少ない。異なる着眼点を持つ研究者が同一の目標を共有することで、思いもよらないアイデアが生まれることが期待できるのが本共同研究の独創的な点である。また、臨床応用を指向した共同研究は数多くあるが、本研究グループでは、ヒト死後脳を用いた脳活動解析をしているグループも加わっており、将来的に臨床研究につながるものと期待される。

(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

本研究交流により、以下の新たな知見や概念の展開、学術的成果が得られた。

1. 側頭葉てんかんの発作を2ミリ秒の精度でリアルタイムに検出するアルゴリズム:まず側頭葉てんかんのモデルとしてラット海馬キンドリングモデルを用い、当該ラットの両側海馬、嗅内皮質、および大脳新皮質の計30箇所からてんかん波を電気生理的に記録した。多数のてんかん波記録のシグナル解析・オフラインシミュレーション、およびオンライン(ラットをつないだ状態)でのパラメータ調整により、発作検出アルゴリズムの精度を高めることに成功した。

2. タイミング依存的な内側中隔核刺激の抗てんかん作用:ラット海馬キンドリングモデルにおいて、てんかん波が生じた際においてのみ内側中隔核をてんかん波のリズムに合わせたタイミングで電気刺激することで、側頭葉てんかんの発作症状を緩解できることを見いだした。当該抗てんかんの機序に関して、てんかん波への内側中隔核刺激タイミングの位相固定度が大きいほど(内側中隔核刺激がてんかん波のリズムを上手くフォローすればするほど)、その抗てんかん作用が強いことを明らかにした。

3. 内側中隔核における細胞種特異的な抗てんかん作用:グルタミン酸作動性、GABA 作動性、コリン作動性神経細胞に特異的な Cre ラットと Cre 依存的に光感受性カチオンチャネル(ChR2)を発現するウイルスベクターを用い、各細胞種特異的にその活動性の光操作を試みた。その結果、主として GABA 作動性神経細胞が、2で見出したタイミング依存的な内側中隔核刺激の抗てんかん作用を担うと明らかにした。

4. ラット慢性うつ病モデルを用い、内因性の嗅球—嗅周野ガンマ周波数帯脳活動リズムを模したオンデマンド脳深部刺激でうつ病様症状が改善することを見出した。

5. 1～4の知見を総括・拡張し、タイミング依存的な脳深部刺激がさまざまな神経・精神疾患症状を改善する概念を展開・提唱した。

上記1～4、5、6はそれぞれ下記の成果として発表した。

1. 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>.
2. Qun Li, Yuichi Takeuchi, Jiale Wang, Livia Barcsai, Lizeth K. Pedraza, Gábor Kozák, Shinya Nakai, et al. “Reinstating Olfactory Bulb Derived Limbic Gamma Oscillations Alleviates Depression.” *bioRxiv*, February 7, 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.02.01.478683>.
3. 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). <https://doi.org/10.3389/fncir.2021.701080>.

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

日本とハンガリーの研究者が協力して学術交流をすることで、側頭葉てんかんに関する病態生理学的理解、ならびにその治療に関する新しい知見が得られた。また、神経科学、薬学、工学、数学、情報工学の専門家による学術的交流により、分野を超えた共同研究の礎を作ることができた。双方の研究スタイルの違いや学術的思考について、学生や若手研究者が互いの違いを理解する上で貴重な機会となり、異なる土壌での研究者の経験の違いについても感じる事ができたと思われる。今後、学術集会や研究会などにおいて、本研究課題を含めた広い分野でのシンポジウムの立案や国際共同研究の展開などに繋げられる関係を形成することができた。

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

てんかんは、脳の神経細胞の異常な活動により生じる発作であるが、その影響は全身にみられ、運動障害、感覚障害、自律神経障害、高次脳機能障害などの様々な病態を生じる。本邦におけるてんかん患者の数は、人口 1,000 人あたり 5～8 名とされているが、乳幼児から高齢者のいずれの年齢層において発症する。特に、小児や高齢者での発症率が高く、超高齢社会となった本邦だけではなく、さまざまな国でも高齢化が進んでいるため、その効果的な治療法の提供は喫緊の課題となっている。一般に、てんかんには薬物反応性が高いものと低いものがあり、薬物反応性が低いてんかん発作に側頭葉てんかんがある。側頭葉てんかんの治療には薬物治療が用いられるが、すぐに反応が悪くなるため、外科的介入が行われている。本研究成果は、外科的侵襲を低くし、長期的にてんかん発作の発症を制御できる手法を提供した点で、社会的な意義は高い。また、携帯型ウェアラブル端末が完成し、より小型の脳活動計測機器が開発されれば、側頭葉てんかんを効率的に改善できる閉回路ループ(クローズドループ)と呼ばれる、疾患特異的信号を起点とした治療的介入法の開発につながると期待される。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取り組み、成果)

本共同研究により開催された研究交流会にて、日本側及び相手国側(ハンガリー側)の学生および若手研究者同士での交流が開始されている。特に本研究交流に参画するメンバーは 40 歳以下の若手研究者ばかりを主体とした研究チームであり、異なる分野での最先端の知識を共有し、多面的な視点からの斬新なアイデアなども生み出せる環境が整いつつある。つまり、医学・薬学・工学(光学)に精通した若手研究者の育成のための下地が完成しており、生体反応や生命現象、病態生理学、薬物治療などに貢献できる新たな測定技術や治療技術を作り出せるポテンシャルを秘めた研究者の育成が始まっている。さらに、本共同研究事業が名古屋市立大学、豊橋技術科学大学、セグド大学の大学院生および学部生の交流が深まることにより、長期間にわたり継続可能な国際交流の起点となった。2020 年度もしくは 2021 年度において、ハンガリー側の研究者が日本に訪問し、対面

での交流を深めることを期待したが、この社会情勢のため実現できなかった。

(6)将来発展可能性(本研究交流事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

大規模脳活動記録とその解析、得られた結果を臨床へとフィードバックする環境を整えているハンガリー国セゲド大学の Berényi 博士との交流を深めることができたことから、今後は、脳活動の異常が原因と考えられる精神疾患(うつ病や不安障害、統合失調症)や神経変性に伴う疾患(パーキンソン病やアルツハイマー病など)の治療法の提案を指向した基礎研究や臨床研究が発展できると期待される。また、Berényi 博士の研究室には、ハンガリーだけではなくコロンビアや中国、イタリア出身のスタッフが所属していることから、それぞれの研究者との交流を深めることで、ヨーロッパだけではなくアジアや南アメリカの国々との共同研究ネットワークを構築する可能性もある。また、本研究交流事業に参画した学生同士の交流が深まることで、将来的な国際学術交流ネットワークの構築のきっかけになると期待される。

(7)その他(上記(2)～(6)以外に得られた成果があれば記述してください)

例:大学間協定の締結、他事業への展開、受賞、産業財産権の出願・取得など
特になし。