

日本医療研究開発機構 官民による若手研究者発掘支援事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

補助事業課題名: (日本語) 逆問題的発想にもとづく新規コイル設計理論を応用した経頭蓋磁気刺激用
コイルの研究開発

(プログラム名) (英語) Research and development of a transcranial magnetic stimulator coil
based on a novel coil design framework incorporating an inverse problem

実施期間: 令和 4 年 6 月 27 日 ~ 令和 6 年 3 月 31 日

補助事業担当者 氏名: (日本語) 関野 正樹
(英語) SEKINO Masaki

補助事業担当者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 東京大学・大学院工学系研究科・教授
(英語) The University of Tokyo, Graduate School of Engineering, Professor

II 補助事業の概要

経頭蓋磁気刺激(transcranial magnetic stimulation: TMS)は、頭部の表面に置いたコイルから発生するパルス磁場によって脳内に電場を誘導し、ニューロンを刺激する手法である。電場は深さとともに減衰することから、従来は脳の表層に位置する大脳皮質が刺激のターゲットとなり、背外側前頭前野や一次運動野を反復的に刺激することによってうつ病や脳卒中後疼痛の治療が行われてきたが、大脳皮質より深い層へ有効な刺激を行った例はまだない。先行機器が円形や8字などの単純な形状のコイルを備えているのに対して、本プロジェクトでは、研究開発代表者らが世界で初めて発表した数理的逆問題によるコイル設計理論にもとづいて、電場が深部へ到達するコイルを開発する。それによって、従来は困難であった前帯状皮質をターゲットとした刺激を実現する(図1)。前帯状皮質はうつ病や統合失調症の病態基盤をなしており、うつ病の寛解率の向上を狙うとともに、統合失調症患者に対して新たな治療法を提供することを目指す。

はじめに、数理的逆問題による刺激コイルの設計理論に基づいて、電場が深部へ到達するコイルの最適設計を行った。具体的な方法は以下の通りである。コイル巻線を形成する頭部表面に沿った曲面の上で、コイル電流のポテンシャル関数を定義する。ビオ・サバル則とファラデー則によってポテンシャルと脳内誘導電場との関係

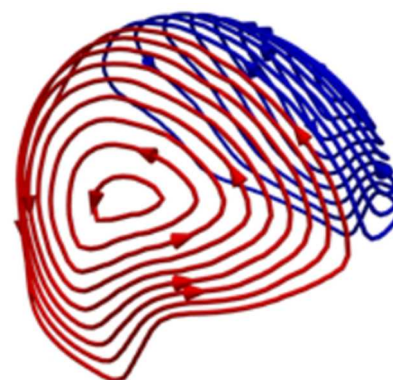


図1: 最適設計されたコイル

を得て、それを空間的に離散化して行列表現を得る。続いて脳内に実現したい電場に対して、Tikhonov 正則化によって最適なポテンシャルを求める。このときポテンシャルの等高線が巻線形状を与える。目標とする電場分布については、球面調和関数を用いた電磁場の基底展開表現に基づいて、その最適な結合係数を求める問題として定式化した。脳を均一導電率の導体球とみなす近似により、所望の電場を解析的に記述することができる。この解析的な記述により、理論的な電場の最大深達度を求めることが可能になった。具体的な評価関数としては、前帯状皮質に大きな電場を印加しつつも、頭皮等のその他の領域に生じる電場を最小限に抑えるような分布を導出して設定した。刺激の深達度を誘導電場が表面から半減するまでの距離で定義した時、8 の字コイルの深達度が 12.0 mm であるのに対して、我々の手法で導出された電場の深達度は 31.4 mm であった。導出した目標電場を実現するコイル巻き線の解を計算し、図 1 に示す形状を得た。コイル巻線を観察すると、電場強度を高めたい前帯状皮質方向（額よりやや上の場所）にコイルが密になっていることから、前帯状皮質への誘導電場が強くなっていることが分かる。さらに、後頭部では巻線がほとんどないことから有害事象のリスクが軽減されていることも判断できる。得られたコイルのインダクタンスを計算すると、約 6.5 μH であり、実際の製作において必要な追加の配線等を考慮しても、TMS コイルとして一般的な 10 μH を下回る値に抑えられることが分かった。また、得られたコイルを用いて、実際のヒト頭部の導電率分布を再現した数値モデルに生じる電場強度を計算したところ、前帯状皮質の存在する深さ 20mm において、面積比で約 20% に相当する領域で目標とする 130V/m を上回る電場を生じさせられることが確認され、設計したコイルが前帯状皮質を刺激するのに十分な性能を有していることが示された。

最適化問題の解として得られたコイルは複雑な形状を持つため、従来型コイルのようにボビンの周囲に導線を巻き付ける加工法では製作できない。そこで、3D プリンタを用いて製作した支持体にコイルの導線を組み込む新しい加工法を採用し、コイルの試作を行った。勾配降下法による最適化計算を実行し、太さを考慮しつつも電流密度分布になるべく変化が生じないように巻き線を変更した。実際に図 2（左）に示す通り、後頭部で巻線がほとんど存在しない点と前帯状皮質の直上でコイルが密になっている特徴は維持されていることがわかる。この試作コイルに対して、物理的な評価として磁場分布の測定を実施した。コイル中心を起点し 3 軸方向にわたる 16 点における磁場を測定し、その値を数値シミュレーションで予測される値を比較したところ、図 2 に示すような分布が得られた。水平面方向の増減の傾向が合致していることが確認できる。一方で、鉛直方向については、若干の乖離が見られるが、これはヘルメット下側でコイルを接続するための補助的な配線を行ったためと考えられる。今後配線の取り回しを工夫することで、シミュレーションによる予測と十分な精度で一致する磁場分布が再

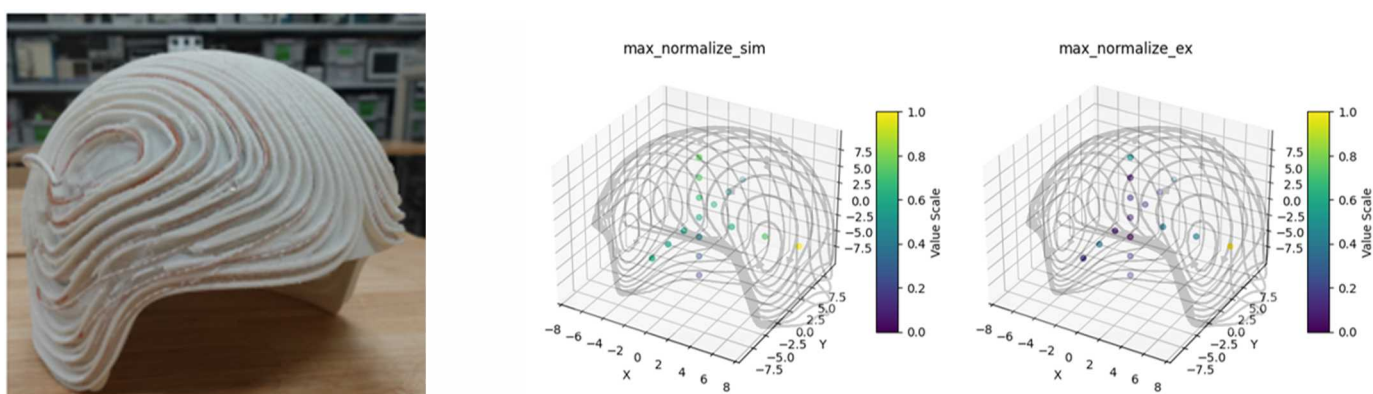


図 2 : (左) ヒト用試作コイル、および (中) 理論的に予測される磁場分布と (右) 実測された磁場分布。

現できることが期待される。

薬事戦略および事業化戦略の観点からは、以下に取り組んだ。臨床研究法の定める特定臨床研究において要求されるレベルでコイルの安全性を担保するために、医療機器の電気的安全性、電磁両立性、リスクマネジメントに関する JIS 規格のうち必要な項目を抽出し、対応の方針を一覧で示す形のリストを作成した。特に重要な絶縁性能については、通常の医療機器よりも厳しい独自基準による試験も追加で実施した。具体的には、ヒト用試作

コイルに対して DC 4kV の電圧印加を 1 分間行い、絶縁破壊が起こらないことを確認した。

また、ヒト用のコイルを製作する一方で、磁場による刺激の評価や効果判定に難しさがあることを踏まえ、動物実験で神経のパルス誘導等を実証することを並行して行った。ヒト用の物とは別にコイルを試作して、麻酔下のラットへ経頭蓋磁気刺激を実施し、運動刺激閾値の測定を行った。ヒトとラットでは脳の大きさが異なることから、試作コイルとしては動物の脳に合わせてスケールダウンしたものを用意した(図3)。はじめに、ラットの運動野を刺激して筋電位を測定したところ、図4に示すようなピーク強度 15 μ V 程度の信号を検出することができた。さらに、新規に製作したコイルの性能を既存の動物用コイルと比較しながらより詳細に評価するため、各コイルについて、ラット頭部との離隔を変化させながら運動閾値を調べた。その結果、表1に示すように、離隔ありの場合となしの場合の電圧の比は新規コイルの方が既存コイルよりも小さくなり、新規コイルの方がより脳深部を刺激出来ることが示唆された。

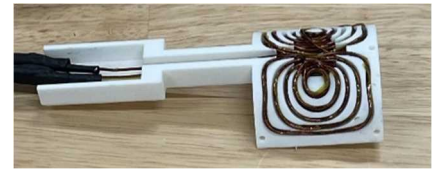


図3：ラット用コイル

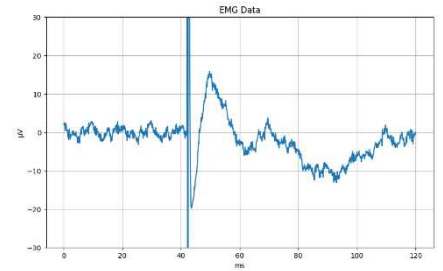


図4：運動野刺激に対する筋電位

表1：ラット頭部とコイルの間の離隔を変化させた際の安静時運動閾値

	離隔 2mm	離隔 0mm	離隔 2mm/離隔 0mm
新規コイル	1.8 kV	1.5 kV	1.2
既存コイル	1.2 kV	0.9 kV	1.33

次に、ラットへマンガンを投与したうえで、開発した磁気刺激コイルのプロトタイプ機を用いて脳を刺激した。マンガンはカルシウムに類似した特性を有しており、神経細胞が刺激されるとカルシウムを取り込むが、マンガンが存在すると併せて取り込まれる。マンガンを取り込んだ神経細胞では MRI の信号が上昇することから、磁気刺激を与えた後で MRI を撮像すると、脳の刺激された範囲を可視化することができる。従来機と開発機とでその結果を比較することによって、刺激範囲の差が明らかになる。TMS と関連性のある脳の関心領域において、TMS 前後の T1 緩和時間を比較したところ、一次運動野や前頭前野、海馬など多くの関心領域で、磁気刺激後の T1 緩和時間の短縮が見られた。すなわち、磁気刺激により脳の関心領域でマンガンの取り込みが活発になっていることが示唆されている。このことから、マンガン増強 MRI は磁気刺激の刺激範囲を評価するために有用な手法であると考えた。

以上の開発状況について、令和4年度と5年度に一度ずつ PMDA 全般相談を行った。さらに、全般相談の内容を反映させて、有効性や安全性を示すためのデータパッケージの検討を行い、令和5年度に PMDA 開発前相談対面助言を実施した。今後は速やかに製品開発フェーズへ移行する計画である。直近で電気駆動装置の提供企業を探し、TMS 装置として使える状態とする。その後、PMDA 相談の実施状況に基づいて装置の性能評価、数値シミュレーションによる安全性・有効性評価、およびヒトの頭部ファントムによる安全性・有効性評価を実施後、臨床試験に臨む。開発機器の一般名称は経頭蓋治療用磁気刺激装置であり、先行機器が国内に複数存在しており、これらに対して本研究は電場深達度の高いコイルの開発を行うものである。当初の計画通り、既存の製販企業との関係を構築し、その製品に搭載する形で事業化を目指す。臨床試験としては、はじめに、開発製品を用いた反復 TMS 介入のヒトへの安全性を確認するために、FDA 承認のうつ病治療プロトコルを実施し、その前後で臨時的な有害事象評価および安静脳波計測による脳波異常の出現の有無を確認する。次に、有効性及び安全性を評価するためのオープンラベル試験を実施する。その後、薬物治療抵抗性の成人うつ病患者を対象とした無作為化比較プラセボ対照試験を実施する。

(英文)

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a method that stimulates neurons by inducing an electric field in the brain, with a pulsed magnetic field generated by a coil placed on the surface of the head. Since electric fields attenuate with depth, the cerebral cortex, located on the outermost layer of the brain, has traditionally been the target of stimulation, and repetitive stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex and primary motor cortex has been used to treat depression and post-stroke pain, but effective stimulation of deeper layers beyond the cerebral cortex has not yet been achieved. While previous devices have coils with simple shapes, such as circular or figure-8 coils, this project aims to develop a coil that generates electric fields that reach deeper brain regions, based on a novel coil design theory based on a mathematical inverse problem, which have been presented by the principal investigators for the first time in the world. This will enable stimulation targeting the anterior cingulate cortex, which is a challenging task for conventional methods. The anterior cingulate cortex is a major pathological basis of schizophrenia, and we aim to provide a new treatment option for schizophrenic patients who do not respond to drug therapy.

To begin with, based on the design theory of stimulation coils using mathematical inverse problems, we conducted an optimal design of coils for electric fields that reach deeper brain regions. The specific method is as follows: Define the potential function of the coil current, on the curved surface along the head surface where the coil winding is formed. Then obtain the relationship between potential and brain-induced electric fields using the Biot-Savart law and Faraday's law, then spatially discretize to obtain a matrix representation. Next, for the desired electric field to be realized in the brain, the optimal potential is obtained using Tikhonov regularization. At this point, the contours of the potential give the shape of the winding. The target electric field distribution is formulated by determining its optimal coupling coefficient based on the basis expansion representation of the electromagnetic field using spherical harmonic functions. The desired electric field can be analytically described by approximating the brain as a homogeneous conductor sphere. The maximum theoretical depth of the electric field was determined with this analytical description. For a specific evaluation function, we derived and set up a distribution that maximizes the electric field applied to the anterior cingulate cortex, while minimizing the electric field generated in other areas such as the scalp. When the depth of stimulation is defined as the distance from the surface to the halfway point of the induced electric field, the figure-8 coil had a depth of 12.0 mm, whereas the depth of the electric field derived from our method was 31.4 mm. The solution was calculated to determine the coil winding that achieves the derived target electric field. From the shape of coil windings, the induced electric field to the anterior cingulate cortex (located slightly above the forehead) is stronger because the coils are denser in the direction of the anterior cingulate cortex where the stronger electric field is induced. Furthermore, it can be inferred that the risk of adverse events is reduced in the occipital region because there are few coil windings in the occipital region. The inductance of the obtained coil was calculated to be approximately $6.5\mu\text{H}$, which is below the typical value of $10\mu\text{H}$ for TMS coils, even considering additional wiring necessary for actual production. Furthermore, using the obtained coil, electric field intensity in a numerical model that reproduced the conductivity distribution of the human head was calculated, and it was confirmed that the designed coil is capable of generating an electric field exceeding the target of 130 V/m in an area equivalent to approximately 20% of the area at a depth of 20 mm, where the anterior cingulate cortex exists is present. This indicates that the designed coil has sufficient performance to stimulate the anterior cingulate cortex.

The coil obtained by solving the optimization problem has a complex shape, making it impossible to manufacture using conventional processing methods such as winding wires around a bobbin. Therefore, a prototype coil was fabricated using a new fabrication method, where coil wires are incorporated into a support structure produced using a 3D printer. Optimization calculations were performed using the gradient descent method, and the windings were modified so that the current density distribution would not change as much as possible while taking the thickness into account. The characteristic of almost no winding at the occipital region and a dense coil just above the anterior cingulate cortex is maintained. This prototype coil was evaluated physically by measuring the magnetic field distribution. The magnetic field was measured at 16 points along three axial directions starting from the center of the coil, and the values were compared with those predicted by numerical simulation.

It can be confirmed that the trend of increase and decrease in the horizontal direction is consistent. On the other hand, there was a slight deviation in the vertical direction, but this is thought to be due to the auxiliary wiring used to connect the coils on the underside of the helmet. It is expected that the magnetic field distribution predicted by simulation can be reproduced with sufficient accuracy by improving the wiring arrangement in the future.

From the perspectives of regulatory and commercialization strategies, the following efforts were made. In order to ensure the safety of coils at the level required for specific clinical research under the Clinical Research Act, we extracted necessary items from JIS standards related to electrical safety, electromagnetic compatibility, and risk management of medical devices, and created a list of policies for dealing with them. Particularly for insulation performance, additional tests were conducted according to proprietary standards stricter than those for ordinary medical devices. Specifically, a 4kV DC voltage was applied for a minute to a prototype coil for human use, and it was confirmed that no insulation breakdown occurred.

While fabricating the coil for human use, animal experiments were simultaneously conducted to demonstrate nerve pulse induction among other effects, given the difficulty in evaluating stimulation by magnetic fields and judging its effectiveness. A prototype coil was made separately from the one for humans, and transcranial magnetic stimulation was performed on anesthetized rats to measure motor stimulus thresholds. Due to the brain size difference between humans and rats, prototype coils scaled down to fit the animal brain were prepared. Initially, the motor cortex of the rat was stimulated while measuring myopotentials, and a signal with a peak intensity of about 15 μ V was detected. Furthermore, in order to evaluate the performance of the newly fabricated coils in more detail by comparing them with existing animal coils, the motor threshold for each coil was investigated changing the distance between each coil and the rat's head. As a result, the ratio of the voltage with and without distance was smaller for the new coil compared to the existing coil, suggesting that the new coil was able to stimulate deeper brain regions more effectively.

Next, the rats were administered manganese, and then their brains were stimulated using a prototype of the magnetic stimulation coil developed. Manganese shares similar properties with calcium, thus when neurons are stimulated, they uptake calcium along with manganese if present. Since MRI signals increase in neurons that have taken up manganese, MRI imaging after magnetic stimulation can visualize the stimulated area of the brain. By comparing the results between the conventional and the developed devices, differences in the stimulated areas become apparent. In regions of the brain pertinent to TMS, a comparison of pre- and post-TMS T1 relaxation times revealed a shortened T1 relaxation time following magnetic stimulation in numerous regions of interest such as the primary motor cortex, prefrontal cortex, and hippocampus. This suggests enhanced manganese uptake in areas of brain relevance following magnetic stimulation. Consequently, manganese-enhanced MRI was deemed a valuable technique for assessing the extent of stimulation induced by magnetic stimulation.

PMDA general consultation on the above development status was conducted once in each of FY2022 and FY2023. Furthermore, the protocol was revised to reflect the contents of the face-to-face advice to demonstrate efficacy and safety, and a PMDA pre-development consultation was conducted in FY2023. The plan is to move quickly into the product development phase. In the immediate future, we will search for a company that can provide an electric drive system and prepare it for use as an rTMS device. Subsequently, based on the implementation of the PMDA consultation, the performance of the device will be evaluated, the safety and efficacy of the device will be evaluated by numerical simulation, and the safety and efficacy of the device will be evaluated using a human head phantom before proceeding to clinical trials. The generic name of the developed device is a transcranial magnetic stimulation device for therapeutic use, and there are multiple existing devices in the country. Our study focuses on developing coils with high electric field penetration depth compared to these existing devices. As originally planned, the project aims to establish a relationship with an existing manufacturing and sales company and commercialize the coil by integrating it in their products. First, to confirm the safety of repeated TMS intervention using the developed product in humans, an FDA-approved depression treatment protocol will be implemented, and clinical adverse events will be evaluated before and after the protocol, as well as the occurrence of EEG abnormalities using resting EEG measurements. Next, an open-label study will be conducted to evaluate efficacy and safety. A randomized, controlled, placebo-controlled trial will then be conducted in adult depressed patients refractory to drug treatment.