

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 脳科学研究戦略推進プログラム
(英語) Strategic Research Program for Brain Sciences

研究開発課題名： (日本語) 経頭蓋的集束超音波による脳深部への低侵襲的刺激法と薬物輸送法の開発
(英語) Non-invasive stimulation and drug delivery to focal, deep brain structures by transcranial focused ultrasonic stimulation (tFUS)

研究開発担当者 (日本語) 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター 神経研究所モデル動物開発研究部 部長 関和彦

所属 役職 氏名： (英語) National Center of Neurology and Psychiatry, National Institute of Neuroscience, Department of Neurophysiology, Director, Kazuhiko Seki

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 脳深部への薬物送達と低侵襲的刺激が可能なマイクロバブル製剤の開発
開発課題名： (英語) Development of microbubble formulation capable of both drug delivery to the deep brain structures and noninvasive stimulation

研究開発分担者 (日本語) 帝京大学薬学部 教授 丸山一雄
所属 役職 氏名： (英語) Teikyo University, Faculty of Pharma-Sciences, Professor, Kazuo Maruyama

分担研究 (日本語) 経頭蓋超音波伝搬シミュレーション及び経頭蓋超音波照射システムの開発
開発課題名： (英語) Development of transcranial ultrasound propagation simulation and therapeutic system

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学大学院医学系研究科 教授 東 隆
所属 役職 氏名: (英語) The University of Tokyo, Professor, Takashi Azuma

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発代表者による報告の場合

和文

丸山一雄教授 (帝京大学 薬学部)、東隆教授 (東京大学大学院医学系研究科)、高木周 (東京大学大学院工学系研究科) らのグループとともに、経頭蓋的集束超音波法(Transcranial Focused Ultrasound Stimulation) によって脳深部への薬物輸送 (DDS) と非侵襲的刺激を可能にする実験技術を開発し、実験動物によってその効果を検証することを目的として研究を行なった。まず DDS では、tFUS によって脳深部局部に BBB 非通過薬物を輸送し、局部の神経細胞への薬効を確認する計画であった。一方、非侵襲的刺激では、上記脳深部局部の神経細胞に対して tFUS を用いて物理的刺激を与え、それによって神経活動の変化を誘導可能なことを明らかにする 2 年間の計画であった。

平成 28 年度は、初年度であり主に各拠点で要素技術の開発を行なった。まず、国立精神神経・医療研究センターでは実験動物を対象とした tFUS 効果 (脳深部局部刺激及び薬物導入) の評価系を確立した。tFUS 刺激によって誘発される骨格筋活動を指標にして、脳深部局部の神経細胞活動を細胞レベルで安定的に長期間記録する技術、またそれらの活動を薬物で変化させる技術を確立した。さらに DDS 効果を非侵襲的に調べるため必要な、造影剤を用いた非侵襲的脳血管イメージング技術をやはり実験動物を対象に確立した。東京大学では次年度から実験に用いる tFUS トランスランスデューサの設計と制作を行なった。tFUS 技術では、超音波を頭蓋上から照射して脳深部局部に収束させる必要があるが、厚みがあり、また形状や組成に個体差のある頭蓋骨においてそれを収束させるのは難しい。そこで、高木らは個々の頭蓋骨の形状や組成に応じて tFUS パラメータを変化させ超音波の収束を可能にするシュミレーション技術を確立した。また東らは、実験動物及び in vitro における基礎データなどを参考にし、2 種類の tFUS プローブを作成した。帝京大学では、マイクロバブル製剤の開発を行った。tFUS による脳深部局部の活動制御及び DDS とともに、限定された超音波パワーで最大限の効果を発揮するため適切なマイクロバブル製剤が必要となる。また、将来的に身体サイズの大きなヒトで用いるためには大量のマイクロバブル製剤が必要である。血管内滞留性も必須の条件となる。そのため、本年度は血中安定性・滞留性が向上したマイクロバブルの開発に成功し、大量製剤方法も確立した。開発したマイクロバブルの性能評価を行い、実験動物での基礎データを獲得した。

英文

The purpose of this project is to develop a non-invasive method to stimulate focal, deep brain area and deliver a various drug to them by using transcranial focused ultrasound stimulation (tFUS). The goal of this two-year project was to establish a proof of concept of this revolutionary new technology for curing neurodegenerative disease, stroke, as well as for brain science in general. An interdisciplinary team from Biology (Seki), Engineering (Takagi), Medicine (Azuma), and Pharmacy (Maruyama) is pursuing to achieve this objective using experimental animal, e.g. rodent and non-human primates. Since 2017 is the first year of this project, we mainly engaged in to develop each technological element that is required to achieve our goal.

At NCNP, Seki's team established the method to evaluate the effect generated by tFUS using an animal model. Recording the evoked muscle activity of upper-arm muscle as a useful neurophysiological landmark for efficient, focal stimulation of deep brain nuclei, the established a way to record neural activity within these nuclei with sufficient stability and to make a microinjection of drug that could modulate their activity. Also, they established a way to evaluate the DDS effect by tFUS non-invasively. They introduced the angioCT method into experimental animal and successfully visualized some of the vascular structure within animals' brain.

At the University of Tokyo, Takagi's team has been engaged to establish the mathematical simulation platform that could make us possible to simulate multiple ultrasound parameters of multiple tFUS probes to make them focus onto smaller deep brain nuclei. According to this simulation experiment, Azuma's group finished the design of tFUS probe that will be used in the subsequent year of this project, and they also finished to manufacture the actual device.

At the University of Teikyo, Maruyama's group developed a microbubble that could extensively enhance the effect of tFUS when it delivers simultaneously with tFUS. Microbubble is an essential element to obtain maximal tFUS effect without any risk of brain damage. This year, they modified an existing type of microbubble so that they could stay longer period in animal's circulation circuit with significantly higher stability. Fundamental spec data was also obtained from the experiment using the experimental animal. Also, they equipped a system to produce a larger amount of this microbubble so that it could be applicable larger animal and human.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 0 件）

1. 鈴木 亮, 小俣大樹, 小田雄介, 丸山一雄. マイクロバブル・ナノバブルの医療への応用. 泡の生成メカニズムと応用展開, シーエムシー出版. 2017, 208-215.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. マカクサルを対象とした集束超音波による低侵襲的神経刺激と薬物輸送, 口演, 関和彦, BMI 技術と生物学の融合による治療効果を促進するための技術開発 第一回分科会, 2017/3/6, 国内
2. Functional tuning of rubromotoneuronal cells in the forelimb movement in a macaque monkey, ポスター, Tomomichi Oya, Tomohiko Takei, and Kazuhiko Seki, 身体性システム全体会議, 2017/2/28, 国内
3. Functional tuning of rubromotoneuronal cells in the forelimb movement in a macaque monkey, ポスター, Tomomichi Oya, Tomohiko Takei, Kazuhiko Seki, Neuroscience 2015, 2016/11/12, 国外
4. バイオロジーとの融合によってもたらされる革新的な BMI 技術, 口演, 関和彦, 脳科学研究戦略プログラム BMI 技術成果報告会, 2016/11/10, 国内
5. A neural basis of hand muscle synergy, 口演, 関和彦, IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS 2016), 2016/10/10, 国外
6. Functional tuning of rubromotoneuronal cells in the forelimb movement. , ポスター, 大屋知徹, 武井智彦, 関和彦, 第 10 回 Motor Control 研究会, 2016/9/2, 国内
7. Divergent spatial projections of rubrospinal neurons converge to synchronized temporal activity for a coordinated reach-to-grasp movement, ポスター, Tomomichi Oya, Tomohiko Takei, Kazuhiko Seki, 第 39 回日本神経科学大会, 2016/7/22, 国内
8. 集束超音波を用いた脳深部局部への低侵襲的刺激と薬物輸送: 動物実験による技術開発, 口演, 関和彦, BMI 技術と生物学の融合による治療効果を促進するための技術開発 第一回分科会(キックオフ会議), 2016/5/20, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. システム神経科学研究者の作り方, 関和彦, 第 9 回神経化学の若手研究者育成セミナー(第 59 回日本神経化学会大会分会), 2016/9/8, 国内
2. 精神・神経疾患の病態解明に関する研究, 関和彦, 東大精密工学特別講義 I, 2016/5/6, 国内

(4) 特許出願

なし