

館野 高

所属・職名	大学院情報科学研究院・教授		
略 歴	平成 6 年 3 月	大阪大学大学院基礎工学研究科博士課程前期修了	
	平成 6 年 4 月	NTT 基礎研究所情報科学部 研究員	
	平成 11 年 2 月	博士 (工学) 大阪大学	
	平成 11 年 4 月	大阪大学大学院基礎工学研究科 助手	
	平成 14 年 9 月	英国ケンブリッジ大学 生理学部客員研究員 (兼務、2年間)	
	平成 19 年 4 月	大阪大学大学院基礎工学研究科 准教授	
	平成 19 年 9 月	科学技術振興機構 さきがけ研究員 (兼務、3年6カ月間)	
	平成 23 年 6 月	大阪大学大学院生命機能研究科独立研究推進研究室 特任准教授	
	平成 23 年 12 月	北海道大学大学院情報科学研究科 生命人間情報科学専攻 教授	
	平成 31 年 4 月	北海道大学大学院情報科学研究院 生命人間情報科学部門 教授	

【微細加工技術を用いたニューロモデュレーション法の開発と聴疾患治療への応用】

1. 概要

本研究室では、聴疾患（難聴や耳鳴りなど）関連の神経活動を促進・抑制する制御方法や神経可塑性を誘導する方法として、モデル動物のニューロモデュレーション（neuromodulation）法を研究対象としている。ニューロモデュレーションとは、神経組織を電気や薬物などで直接的に刺激し、神経活動に干渉する方法である。本研究室では、特に、複数の物理的なモダリティー（光・電磁気、音響・機械的な振動、温熱の効果）を利用して、脳活動を効率的に修飾する方法とその生理学的な機序の解明を目指している。近年では、物理的刺激を用いて齧歯類動物の聴覚系神経活動を経頭蓋で誘起、もしくは、修飾する方法をデバイスレベルで開発している。その中でも、微細加工技術を用いた micro electro mechanical systems (MEMS) デバイスの開発に重点的に取り組んでおり、それらのデバイスを利用した物理刺激が誘発する神経修飾の機序を細胞レベルで解明することを目指している。なお、「ニューロモデュレーション」は、従来、神経生理学においてシナプス伝達効率に変化する機序に対して主に用いられてきた用語であった。以下では、これまでに開発してきた、2つのニューロモデュレーション法の神経刺激デバイスについて具体的に説明している。

2. 磁気刺激法

ヒトの神経疾患治療に応用される経頭蓋磁気刺激法について脳活動修飾の効果をモデル動物で検証するために、齧歯類動物用の磁気刺激デバイスを製作している（図 1A）。特に、微細加工技術を応用して、多配列化と局在性の高い磁気刺激法を開発している（図 1Ab）。こうした磁気刺激デバイスの神経修飾の効果をモデル動物の神経活動計測によって実験的に検証している（図 1B）。

3. 超音波刺激法

経頭蓋超音波刺激法は、脳深部の神経活動の修飾が可能であり、近年注目されている。脳活動修飾の効果を細胞レベルで検証するために、微細加

工技術を応用して、脳切片における神経活動を誘発する超音波（ultrasound, US）印加の刺激デバイスを開発している（図 2A）。カルシウム指示薬を用いた細胞内カルシウムイメージング（図 2B）を行い、超音波（US）振動下の細胞活動を計測した結果、開発したデバイスで神経細胞の活動を誘発できることが判明した（図 2C）。この超音波刺激デバイスを利用して、細胞レベルでの神経活動誘発の機序解明に現在取り組んでいる。

4. 今後の展開

従来のニューロモデュレーションでは、予め設定された刺激条件で規則的に神経刺激を行い、状況に応じて外部から刺激条件を変更する方法が一般的であった。その後、神経活動を監視しながら、異常波形を検出し、それを刺激部位にフィードバックする closed-loop stimulation が開発されてきている。近年では、神経活動のみならず、様々な生体信号をセンサで同時計測しながら、その情報をフィードバックし、過剰な刺激を極力避けるような自己学習で最適な条件刺激を適応的に導出する刺激方法が研究されており、adaptive stimulation とよばれている。この方法の実現には、生体センサとなる集積型電子デバイスと高精度な神経組織インターフェースが必要である。また、疾患に至る前に、最適な方向に生体活動を予防的に誘導する神経刺激を「機械」が与えながら健康状態を常時維持するような電子デバイス開発が、今後、さらに進むと予測される。ヒトの脳神経系と電気・電子デバイスとの「共存」関係をさらに進化させる、高度なブレインテクノロジー開発が求められる時代に向けて研究開発を展開していきたい。

2019 年～現在（2024 年 5 月）の主な研究業績

- Sato H, Sugimoto F, Furukawa R, Tateno T. Modulatory effects on laminar neural activity induced by near-infrared light stimulation with a continuous waveform to the mouse inferior colliculus in vivo. *eNeuro*. 2024 Apr 16; 0521-23. 2024. doi: 10.1523/ENEURO.0521-23.2024.
- Furukawa R, Yoshikawa T, Murakami S, Tateno T. A piezoelectric micromachined ultrasound transducer combined with recording electrodes for acute brain preparations in vitro. *J Neurosci Methods*. 2024 Mar; 403: 110048. doi: 10.1016/j.jneumeth.2023.110048.
- Yoshikawa T, Sato H, Kawakatsu K, Tateno T. Low-Cost Electroencephalographic Recording System Combined with a Millimeter-Sized Coil to Transcranially Stimulate the Mouse Brain In Vivo. *J Vis Exp*. 2023 May 26;(195). doi: 10.3791/65302.
- Yoshikawa T, Higuchi H, Furukawa R, Tateno T. Temporal and spatial profiles of evoked activity induced by magnetic stimulation using millimeter-sized coils in the mouse auditory cortex in vivo. *Brain Res*. 2022 Dec 1; 1796: 148092. doi: 10.1016/j.brainres.2022.148092.
- Furukawa R, Kaneta H, Tateno T. A Multielectrode Array-Based Recording System for Analyzing Ultrasound-Driven Neural Responses in Brain Slices in vitro. *Front Neurosci*. 2022 Feb 22; 16: 824142. doi: 10.3389/fnins.2022.824142.
- Minusa S, Muramatsu S, Osanai H, Tateno T. A multichannel magnetic stimulation system using submillimeter-sized coils: system development and experimental application to rodent brain in vivo. *J Neural Eng*. 2019 Oct 23; 16(6): 066014. doi: 10.1088/1741-2552/ab3187.

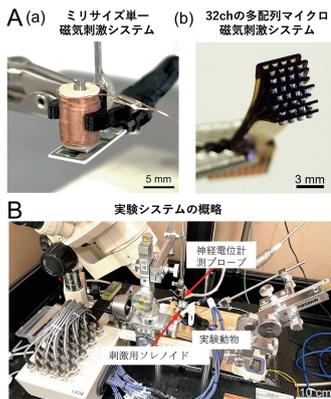


図 1：経頭蓋磁気刺激法

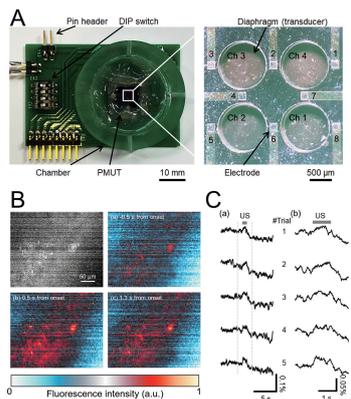


図 2：超音波刺激基板と細胞応答イメージング