

研究終了報告書

「光による不随意運動疾患根治法」

研究期間：2017年10月～2021年3月

(新型コロナウイルス感染症の影響を受け2021年9月まで延長)

研究者：吉田 史章

1. 研究のねらい

神経疾患の中でも不随意運動疾患を患うと、患者は自分の意思で体の動きをコントロールできなくなるため、生活の質が著しく低下する。未だに根治治療法がないものが多く、罹患すると10年単位の長期間の介護の手を要するため、社会的な負担も大きい。不随意運動疾患の一つであるパーキンソン病では薬物治療があり、はじめは著効するが、だんだんと効果がなくなり副作用が出現してくるため、治療が難しくなる。また、他の不随意運動疾患であるジストニアではもともと薬物治療の効果が乏しい。脳深部刺激療法(Deep Brain Stimulation; DBS)という文字通り脳手術で脳の深部に電極を設置し電気刺激を行うことで症状を緩和する治療法は、不随意運動疾患に対して一定の治療効果が見られるが、刺激の効果は電気刺激が出ている時のみであり、根治療法ではない。

DBSの作用原理は、疾患状態に陥っている脳ネットワークで見られる異常な神経ネットワーク活動を電気て妨害することである。ただ、その妨害作用は正常ネットワークに及ぶこともある。そのような作用機序のため、DBSの効果は電気刺激をしている時のみであることと、電気刺激が拡散し刺激したい脳部位以外の部位を刺激するために起こる副作用がある。このような、作用機序自体に内在する問題点がある。

既存の方法では治療が困難な神経疾患に対する新たな治療法の開発が待たれている。光遺伝学(Optogenetics)による細胞選択的神経操作を用いれば、電気刺激で起こりうるこのDBS治療の副作用を減らせる可能性がある。そして、Optogeneticsを用いることで不随意運動疾患を治癒に導く治療法を実現できる可能性がある。

本研究ではその治療法開発に向けて、まず、脳疾患を引き起こす生命機能メカニズムの破綻、すなわち脳ネットワーク障害が疾患を引き起こすメカニズムを光操作により解明する。そして、その知見を用いてネットワークの異常を是正する光操作治療法を開発することを目標としている。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究は既存の治療法では生活の質の改善が困難な難治性の神経精神疾患に対する新規治療法開発を目標として行った。メインのターゲット疾患として不随意運動疾患、特にパーキンソン病に対する新規治療法開発に向けて、脳ネットワーク障害がこのような脳疾患を引き起こすメカニズムの解明を行い、脳ネットワークの異常を是正する光操作治療法の開発が目的であった。

本研究で必要な実験システムは、既存のシステムが存在しないため新規開発が必要であり、その開発から着手し、順序立てて研究内容を進行させた。実際の取り組みは時間的なオーバーラップはあるものの以下の1～6の順番である。すなわち、1 オプトジェネティクスツ-

ルの開発、2 ヒトの疾患病態の表現系を持つパーキンソン病モデルマーモセットの開発、3 パーキンソン病モデルマーモセットの重症度の評価系の開発、4 病的脳波解析手段の洗練化、5 脳波解析と光操作を同時に行うことのできる電極の開発、6 パーキンソン病以外の神経精神疾患への応用である。新型コロナウイルス感染症の影響を受け 6 ヶ月間研究期間を延長し、ヒトへの成果応用を見据えた霊長類に効果的なオプトジェネティクスツールの開発を追加で実施した。

それぞれの取り組みに対して達成した研究成果を次の詳細にて示す。

(2) 詳細

上記概要で記載したように大まかに1～6の順番で研究は進捗した。

1. オプトジェネティクスツールの開発

将来人に治療法を応用するには動物実験にて効果があることを確かめる必要がある。研究代表者がマサチューセッツ工科大学で開発に携わったパワフルで素早い反応性を持つ新型チャンネルロドプシンを必要最小限の実験動物に使用して光操作効果があることを検証した。また、その際に複数の種類の神経細胞を光で操作できることを確認し、以後の研究につながる成果になった。

2. ヒトの疾患病態の表現系を持つパーキンソン病モデルマーモセットの開発

大阪大学大学院医学系研究科と共同でこれまで一般的であった神経毒を用いたパーキンソン病モデルよりもヒトに近い疾患病態の表現系を持つパーキンソン病モデルマーモセットの開発を行った。そのために、ヒトの疾患でパーキンソン病疾患病態を引き起こす原因となる物質を用いる工夫が必要であった。加齢に伴いパーキンソン病症状が悪化する自然の摂理に合致するパーキンソン病モデルマーモセットの作製に成功した。

3. パーキンソン病モデルマーモセットの重症度の評価系の開発

パーキンソン病マーモセットのパーキンソン病症状の重症度を評価するための 3D ビデオカメラシステムの開発を行い(図1:Yabumoto et al., MarmoDetector: A novel 3D automated system for the quantitative assessment of marmoset behavior. J Neurosci Methods. 322:23-33, 2019)、パーキンソン病のマーモセットにおいて行動量が低下していることを確認した。また、パーキンソン病の症状を行動量だけではなく、巧緻運動や筋緊張も評価できるようにアップグレードしている。そして、脳梗塞モデルにおいても鋭敏に症状の変化やリハビリテーションの効果を捕捉できることを確認した。



図1

4. 病的脳波解析手段の洗練化(脳ネットワーク異常である病的脳波の是正)

脳手術中のパーキンソン病患者の脳から記録される病的脳波(脳ネットワーク異常)を患者の意思によりコントロールすることに成功した。病的脳波は人為的に是正できることが証明さ

れた。光操作により脳ネットワーク異常を是正することが治療につながる可能性を示唆した成果である(Fukuma et al., Real-Time Neurofeedback to Modulate β -Band Power in the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease Patients. eNeuro 17 December 2018, 5 (6) ENEURO.0246-18.2018)。

5. 脳波解析と光操作を同時に行うことのできる電極の開発

実験動物において、脳波記録と光刺激が同時に行える LED 内蔵型電極の開発を行い、実際に実験動物体内で動作確認および報告をした(Araki et al., Long-Term Implantable, Flexible, and Transparent Neural Interface Based on Ag/Au Core-Shell Nanowires. Adv Healthc Mater. 8(10):e1900130, 2019)。

6. パーキンソン病以外の神経精神疾患への応用

当初開発を行っていたマーモセット行動量評価装置の汎用性は高く、他の神経精神疾患にも適応可能なことがわかり、対象疾患を広げるように研究を拡大し、脳梗塞に対する光操作リハビリテーション法の開発を開始した。マーモセットの脳梗塞モデルは症状の評価が難しく、リハビリテーションの評価も日々のかすかな症状の改善が探知できる手法が望ましい。その用途に適合するよう、脳梗塞モデルマーモセットの症状評価を行い実験系として申し分ないことを確認した。脳梗塞モデルマーモセットに対して光操作リハビリテーションを行い、光操作リハビリテーションを行わなかった個体よりも症状の悪化が軽度で経過することを見出した。

3. 今後の展開

本研究成果より、神経精神疾患に対して神経ネットワーク障害を是正するための光操作治療が実現可能であることが示され、その第一歩を踏み出した。今後は、より大規模な研究環境・協力体制を構築してデータを蓄積していき、より効果性と安全性を高める研究成果を生み出す必要がある。また、個人研究の枠組みを超えて、工学、薬学などの各分野の専門家とともに技法洗練化し、医療応用に向けて着実に歩みを進めていく。

4. 自己評価

本研究期間内において、目標としていた神経精神疾患に対して神経ネットワーク障害を是正するための光操作治療が実現可能であることを示すことができた。大阪大学および鹿児島大学、米国マサチューセッツ工科大学と協力体制を構築して基盤技術の創出のために必要な実験プロトコルの作成と共有を推進した。特に、汎用化の高いモデルマーモセット疾患病態把握装置の完成を見たことは大きな成果であり、国際的に複数の施設で今後使用される見込みである。光操作法については実際に脳梗塞モデルにおいて光操作リハビリテーションが脳梗塞の麻痺症状を回復させるのに有用であることを見出すことができた。本研究が目標とする神経精神疾患治療法の基盤技術開発において当初の目標を達成した。本研究領域の目的である新たな光操作法の創出・高応用化にも貢献できた。これらの成果から、本領域の光操作法が医療・社会における新たな価値を創造することが示された。今後、本研究で得られた技術を発展させ医療応用することにより、社会・経済に大きな波及効果を持つと期待される。

5. 主な研究成果リスト

(1) 代表的な論文(原著論文)発表

研究期間累積件数:5件

1. Ryohei Fukuma, Takufumi Yanagisawa, Masataka Tanaka, Fumiaki Yoshida, Koichi Hosomi, Satoru Oshino, Naoki Tani and Haruhiko Kishima, Real-Time Neurofeedback to Modulate β -Band Power in the Subthalamic Nucleus in Parkinson's Disease Patients. eNeuro, 17 December 2018, 5 (6) ENEURO.0246-18.2018

パーキンソン病患者の脳から記録される病的脳波を視覚フィードバックによって随意的にコントロールすることに成功した。病的脳波は人為的に是正できることが証明された。この結果は、光操作法を用いることで、病的脳波を是正できる可能性を示唆した。

2. Taiki Yabumoto*, Fumiaki Yoshida*, Hideaki Miyauchi, Kosuke Baba, Hiroshi Tsuda, Kensuke Ikenaka, Hideki Hayakawa, Nozomu Koyabu, Hiroki Hamanaka, Stella M Papa, Masayuki Hirata, Hideki Mochizuki, MarmoDetector: A novel 3D automated system for the quantitative assessment of marmoset behavior. J Neurosci Methods, 322:23-33, 2019

疾患モデルマーモセットの症状を評価するために、3D カメラと赤外線センサーを用いて、行動量を定量化するシステム“MarmoDetector”を開発した。このシステムでは容易に長期間の行動の観測が可能である。また、酪酐マーモセットがふらふらと回転運動している行動様式を捉えて探知することができた。このシステムを用いれば、マーモセットの病的症状の定量化が可能となり、新規治療法の症状改善度の定量的評価に役立てることができる。

3. Teppei Araki*, Fumiaki Yoshida*, Takafumi Uemura, Yuki Noda, Shusuke Yoshimoto, Taro Kaiju, Takafumi Suzuki, Hiroki Hamanaka, Kousuke Baba, Hideki Hayakawa, Taiki Yabumoto, Hideki Mochizuki, Shingo Kobayashi, Masaru Tanaka, Masayuki Hirata, Tsuyoshi Sekitani, Long-Term Implantable, Flexible, and Transparent Neural Interface Based on Ag/Au Core-Shell Nanowires. Adv Healthc Mater., 8(10): e1900130, 2019

低侵襲かつ光刺激の可能な神経インターフェースの開発である。脳の上に置くと体温で柔らかくなる、光刺激用のマイクロLEDが内蔵されている、光遺伝学的神経操作をしやすくするために電極自体が透光性を持つ、といった特徴のある体内に長期埋め込み可能な電極を開発した。

(2) 特許出願

研究期間累積件数:0件(特許公開前のものも含む)

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. 吉田史章、光技術が切り開く不随意運動疾患治療、【学振 125 委員会】第 239 回研究会、2017 年 12 月 15 日(招待講演)
2. Fumiaki Yoshida, Masayuki Hirata, Koji Iihara, Potential of bi-directional brain machine interface using ECoG recording and optogenetic neuromodulation, 23rd Congress of the European Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery, Edinburgh, UK, 2018 年 9 月 8-11 日

3. Fumiaki Yoshida, ECoG recording and optogenetic neuromodulation towards bi-directional brain machine interface. OptoDBS 2019, Geneva, Switzerland, 2019.6.20-22
4. Fumiaki Yoshida, Masayuki Hirata Adaptive brain machine interface with somatosensory feedback potential component technology developments, Neuroscience 2019, Chicago IL, USA, 2019年10月20日
5. Fumiaki Yoshida、Optogenetic neuromodulation for movement disorders、第58回日本生物物理学会年会(オンライン開催)、2020年9月15日