

【目的】 生体への超音波刺激が神経組織の活動を変化させることは古くから知られている。しかしながら、超音波を頭蓋骨経由で行う tFUS についての試みは新しく、先行研究は少ない。例えば、齧歯類（ラットなど）を対象とした超音波による脳刺激の試みは世界数箇所で行われているが、再現性のある結果は出ていない。超音波を集束させる tFUS の技術は、頭蓋の小さい齧歯類では困難なことが一因である。また、頭蓋の大きいヒトやマカクサルにおける tFUS 研究も始まっているが、超音波の集束技術が確立していないため、刺激効果は小さく、再現性も低い。近年、サルをモデルにしてヒトを対象とした tFUS 技術を確立する試みが、中国において始まっているが、日本では少ない。国外で開発された MRI 一体型の tFUS 装置は超音波の集束が可能であり、同等な装置は日本にも数台導入されているが、その主目的は脳組織の熱凝固治療であり、ニューロモジュレーション目的の利用は基礎研究レベルでさえ行われていない。またその導入には高いコストがかかり、気軽に導入することができないのが現状である。そこで本研究では比較的簡便に用いることができる tFUS 装置を開発し、その効果を動物実験により検証する方法論を確立することを目的とする。

【方法】 麻酔下のサルを専用のチェアに座らせ、チェアに安定的に tFUS 刺激装置を取り付け、その際、脳内標的焦点までの距離を調節できるよう、頭部上にウォータープールを作り、プール上に刺激装置を固定できるようにした。次に、サルを CT 装置（既存）に移動し、上腕静脈から CT 造影剤とマイクロバブルを投与し、同時に超音波刺激を行いながら、脳軟部組織の CT 撮像を行った。そして、CT によって脳内に造影剤の滞在が観察されるまで、超音波刺激方法やマイクロバブルの注入法・スピードなどの改善を行った。さらにこの方法によって、エバンスブルーを標的領域に導入することを行った。標的領域に造影剤が再現性高く認められるまで、刺激パラメタを調節した。一方、ラットに同様な実験を行い、tFUS による脳活動誘発を試みた。

【結果】 従来開発してきた tFUS 制御システムをサル用にアレンジして、各種シミュレーションによってその機能確認を行ったのち、実際のトランスデューサを開発し、それらが十分な集束精度、焦点強度、頭蓋骨透過補正特性を持つことを確認した。その後、サル CT-MRI 画像の合成マップによる評価系の確立、アンギオグラフィーによる血管造影技術を麻酔下のサルを対象に確立した。また齧歯類を対象に、tFUS 照射パラメタとマイクロバブル投与量などの最適化を行い、tFUS によって脳活動が誘発できることを、四肢の動きを確認することによって証明した。

マカクサルを対象とした tFUS による BBB オープニングの証明

