

運動皮質活動に基づく脳深部刺激療法による パーキンソン病の新規治療法

自然科学研究機構 生理学研究所
多階層生理機能解析室
助教 知見 聡美

2025年1月21日

発明の概要

症状の進んだパーキンソン病に対して、視床下核と呼ばれる脳の領域に電極を埋め込んで連続的に電気刺激を加える脳深部刺激療法（DBS: deep brain stimulation）が、有効である。

今回の発明は、運動皮質から運動開始の信号を検出し、それに基づいてリアルタイムで DBS の刺激パラメータをコントロールする『適応型 DBS』である。

パーキンソン病のモデルサルに試したところ、この適応型 DBS は、パーキンソン病症状に対する治療効果が高く、また消費電力も少なくて済むことがわかった。

発明の背景

パーキンソン病は、手足の動かしにくさ（運動が遅くなる）、ふるえ、強張りなどが起こる神経難病で、60歳以上では人口100人あたり1人と多くの患者さんがいる。

初期のパーキンソン病は薬で治療できるが、次第にコントロールが難しくなる。

DBS は日本でも2000年に保険適用となり、数千人を超える患者さんが治療を受けている。

医師たちは「より効果的で負担の少ない治療を患者さんに提供したい」と考え、日々治療にあたっている。

従来型DBSとその問題点

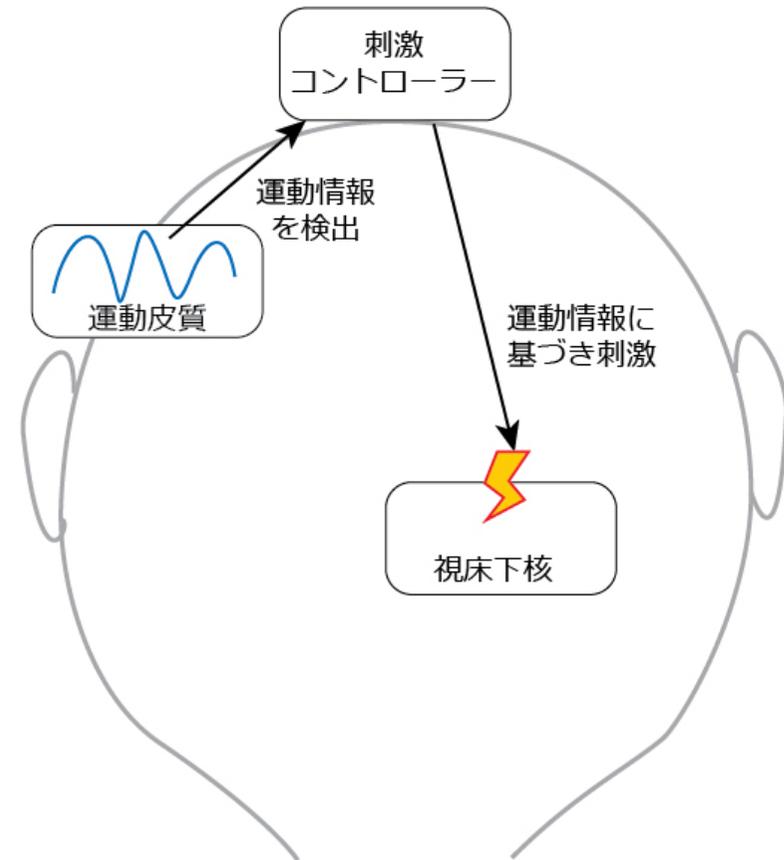
従来型 DBS は、24 時間同じ刺激パラメータ（刺激の強度と頻度）で刺激を行うため、

- ・ 刺激への慣れによる**効果の減弱**
- ・ **電池交換手術が3～5 年ごとに必要**

などが問題になっていた。

新技術『適応型DBS』の特徴

新技術『適応型 DBS』では、
運動の指令を出す脳の領域
「運動皮質」の神経活動
(皮質脳波) を記録し、そ
れに基づいてリアルタイム
に刺激パラメータを計算し
て刺激を行う、メリハリを
つけた刺激法を採用。

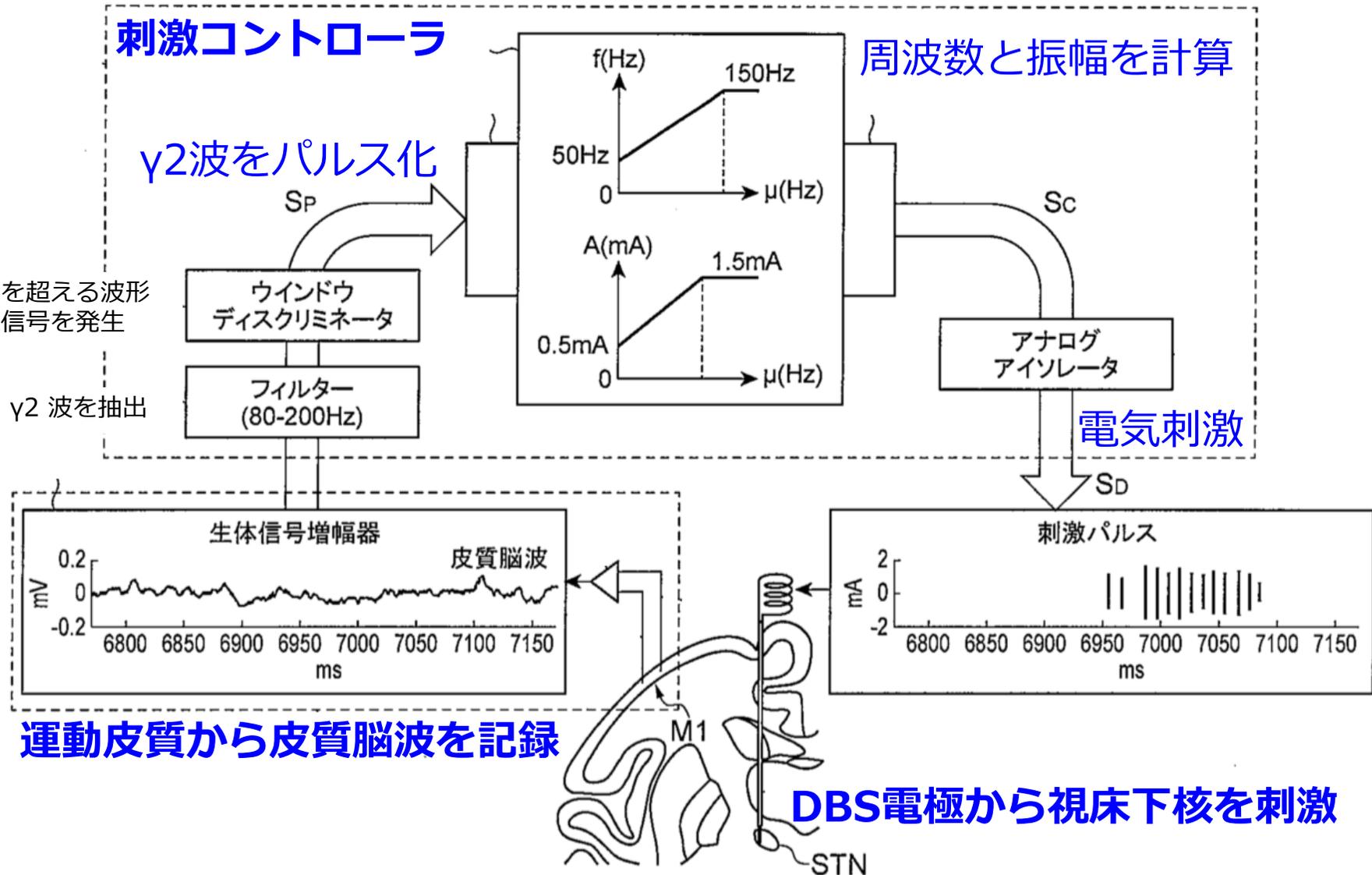


新技術 『適応型DBS』 の特徴と 従来型との比較

- 従来型と比較して、高い症状改善効果を示す
- 消費電力が小さく電池消費が遅いため、患者の負担となっている電池交換手術の頻度を減らすことが可能
- 慣れによる刺激効果の減弱を軽減できると期待
- 刺激部位と記録部位が異なるため、記録へのノイズの混入が少なく、治療中の患者の記録脳波を今後の治療や研究に活用できる

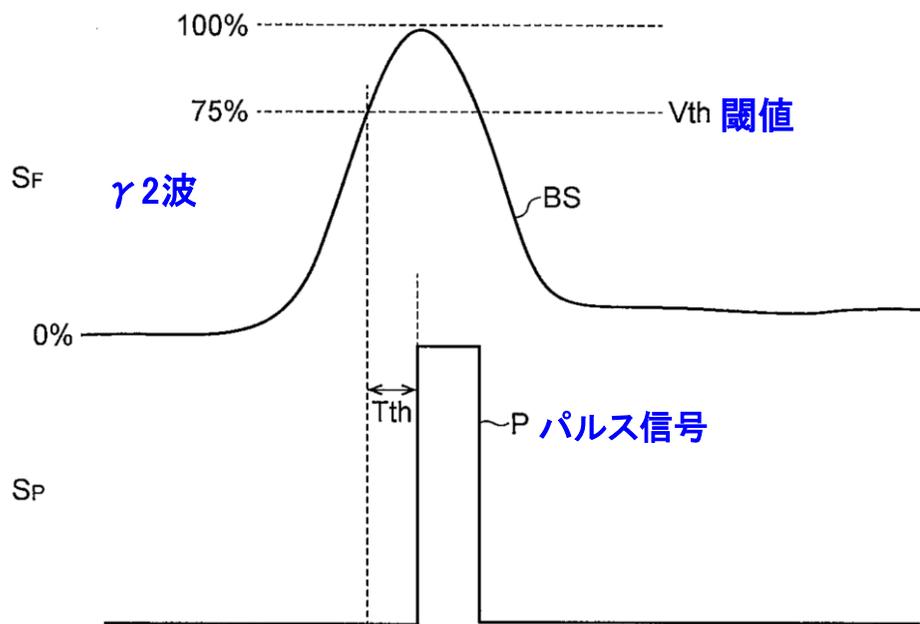
新技術の詳細

- 運動皮質 (M1) から **γ 2波** (80-200 Hz、運動指令) の信号を検出し、それに基づき刺激の周波数と振幅を決定し、視床下核 (STN) を電気刺激する。



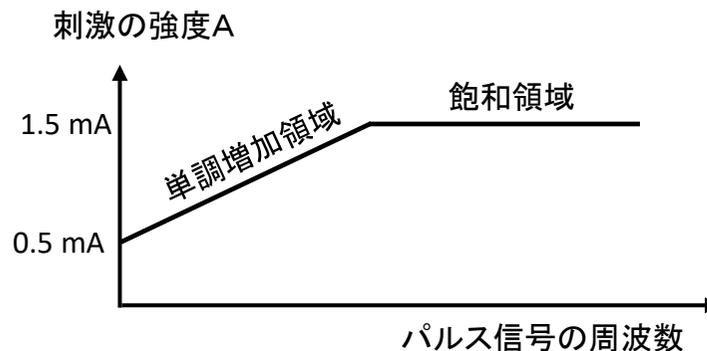
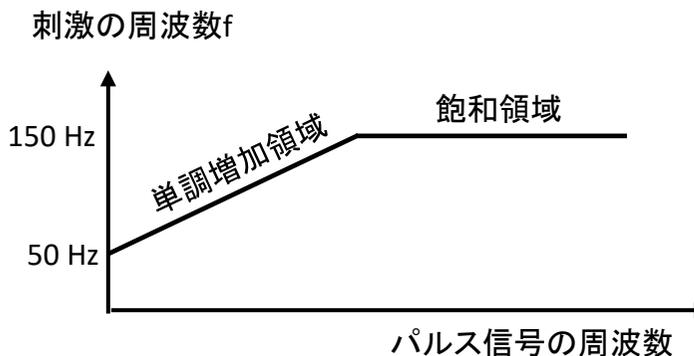
新技術の詳細 刺激パラメータの生成法

- **γ 2波が閾値を超えるとパルス信号が発生する。**
- 時間あたりのパルス数によって、電気刺激の**周波数・強度が決定（可変制御）**。



γ 2波からパルス信号に変換

γ 2波が閾値を超えるとパルス信号が発生

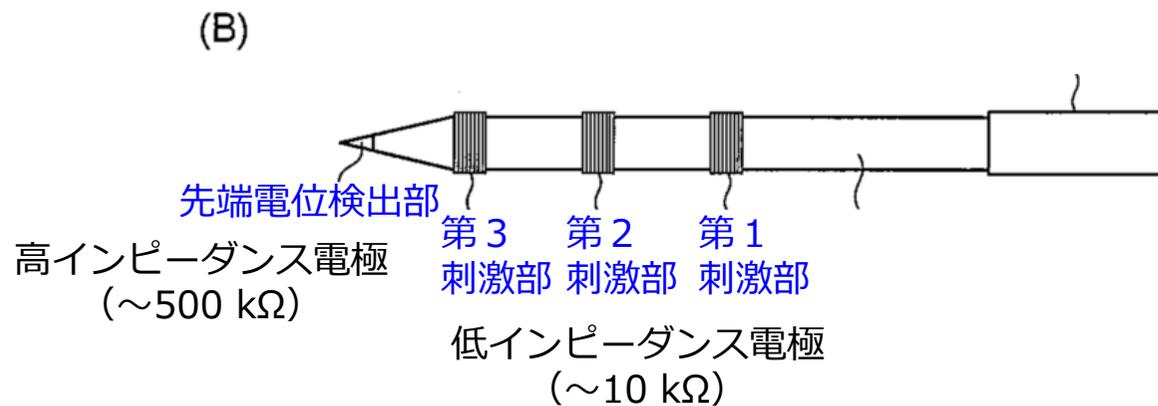
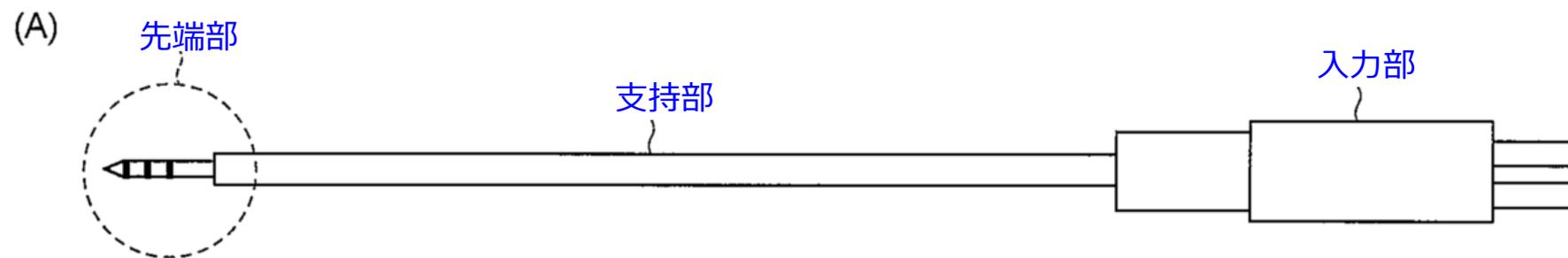


パルス信号と刺激周波数・強度の関係

周波数・強度、それぞれ1~3倍で可変制御

新技術の詳細 脳深部刺激電極

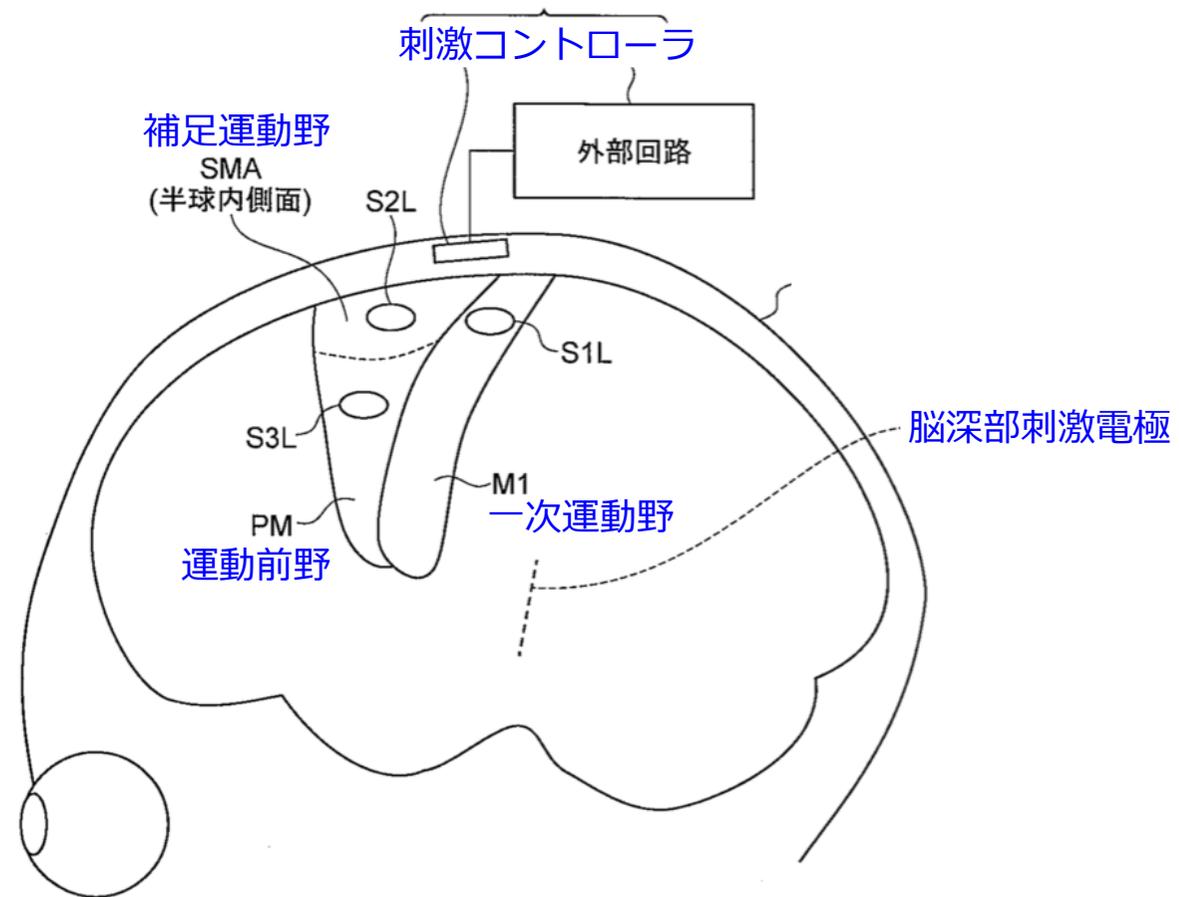
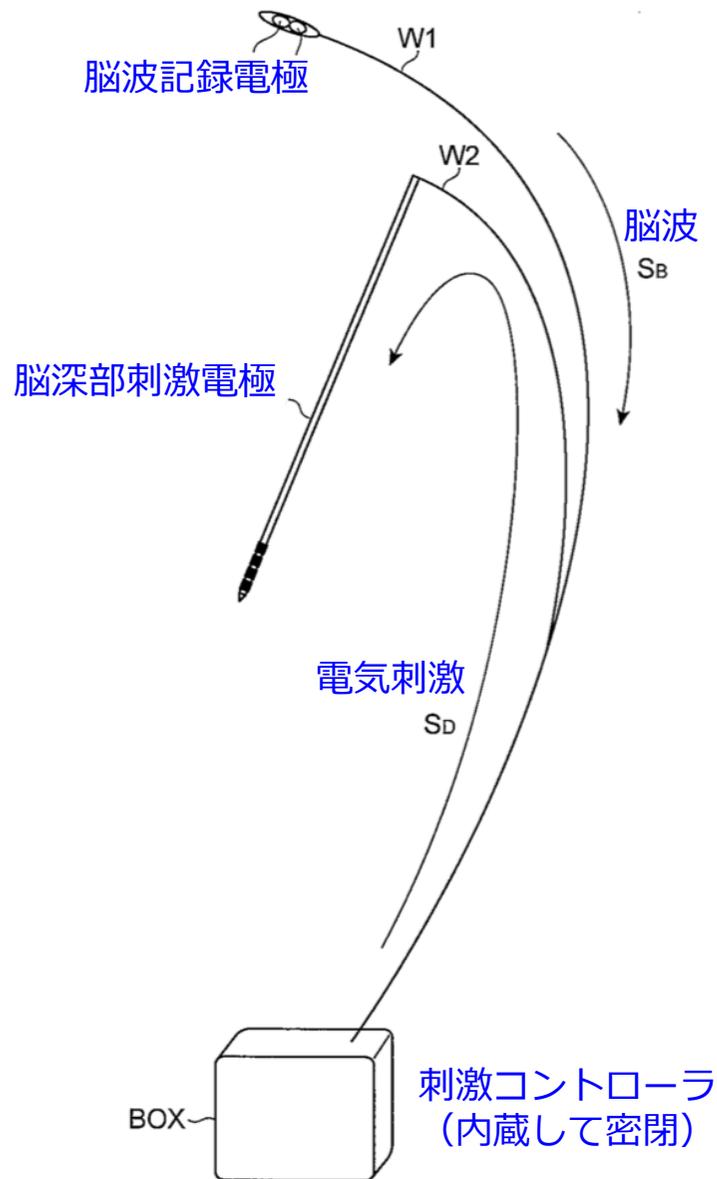
脳深部刺激電極は生体内化学物質との反応性の低い材料で構成される



DBS 電極の全体図 (A) と先端部の拡大図 (B)

新技術の詳細

ヒトへの応用に向けて

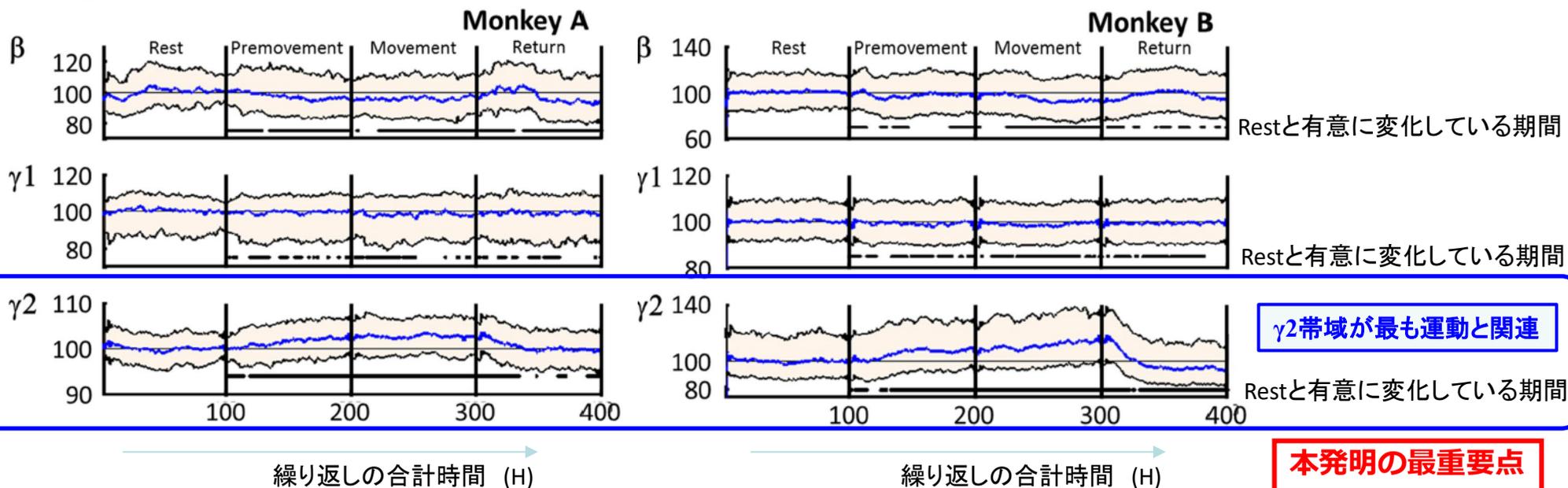


- 3つの脳波記録電極を一次運動野 M1 と補足運動野 SMA と運動前野 PM に配置
- 左脳、右脳に配置

新技術の詳細 サルでの検証

- 2頭のサルA, Bに皮質脳波の記録電極を埋め込み、薬剤でパーキンソン病を誘導。
- 上肢をターゲットに到達する運動課題を行わせる。
- **γ2帯域の脳活動が最も運動と関連（運動指令を反映）。**

サルA,Bの脳波(治療刺激なし状態)



γ2波によって生成された電気刺激

		期間の中央値	パルス間隔	振幅
Rest	休憩時間		0.012s	0.653mA
Premovement	上肢を動かす前準備	546ms	-12.05%	+23.55%
Movement	目的に沿って(報酬を得る)上肢を動かす	408ms	-13.61%	+25.09%
Return	上肢を元に戻す	998ms	-9.68%	+19.35%

刺激強度が増加

新技術の詳細

運動緩慢に対する効果

最大の利点

- 適応型 DBS では、反応時間と運動時間が大幅減少。
- 従来型DBSは、時間減少の効果は少く、戻りの時間が増加。

Monkey A & B	新技術				従来技術	
	DBS-off % (25th - 75th)	適応型 DBS % (25th - 75th)	P1	P2	従来型 DBS % (25th - 75th)	P1
Premovement	100 (71.5 - 189.5)	79.9 (59.7 - 128.3)	<0.001	<0.001	88.0 (65.8 - 128.7)	<0.001
Movement	100 (75.9 - 168.4)	84.2 (66.7 - 129.1)	<0.001	<0.001	90.0 (72.8 - 136.8)	<0.001
Retuen	100 (99.7 - 102.3)	100 (70.4 - 113.3)	>0.05	<0.001	106.5 (99.8 - 124.4)	<0.001

新技術の詳細 消費電力

- ・ 適応型 DBS では、全ての状態で従来型 DBS より電力消費が少なかった (-25~-45%)

	Rest (%)	Premovement (%)	Movement (%)	Return (%)
Monkey A & B	53.7% (26.5 - 71.8)	72.4% (39.6 - 76.7)	75.7% (69.7 - 106.6)	70.4% (40.4 - 73.5)

() は 25th - 75th

類似技術との比較

視床下核の低 β でコントロール

パーキンソン病の症状と相関することが報告されている視床下核の β 波 (13 - 30 Hz) を検知し、視床下核を刺激する。

記録部位と刺激部位は同一 (記録に刺激ノイズが混入しやすい)

Medtronic 社「Percept」

類似技術との比較

運動皮質と視床下核の γ 波でコントロール

運動皮質と視床下核の γ 1波（65 – 70 Hz）の振動を検出し、小さくなった際にDBS刺激を行う
（運動症状と γ 波が反比例することを応用）。

γ 2 帯域については検証していない。

Oehrn et al. (2024) Nat Med 30: 3345-3356.

想定される用途

- 将来的には、パーキンソン病治療以外に、**ジストニア**、**本態性振戦**などの神経難病治療にも、応用可能である。

実用化に向けた課題

- 現在、ヒトに近いパーキンソン病モデルサル2頭において治療効果が高いことを実証済みであるが、より高い治療効果を示すように刺激パラメータの生成アルゴリズムを最適化する必要がある。
- 刺激コントローラの小型化。

企業への期待

- パーキンソン病モデルサルにおける実験を追加することで、刺激コントローラを症状改善効果を高めるために最適化できると考えている。
- 医療機器開発経験がある、もしくは、意欲を持つ企業との共同開発を希望。

企業への貢献、PRポイント

- 実際に DBS 治療を行っている医師たちにインタビューを行ったところ、8名中5名が現在使用している DBS 装置は刺激調整が複雑で使いこなすのが困難と回答した。今回紹介する新技術に操作性の良さを加えることにより、治療効果が高く、患者の負担が少ない、医師が扱いやすい DBS 装置を完成できると考えている。
- 現在普及している DBS 装置は米国などの海外製である。今回の新技術を用いて「日本発」の低価格で信頼性の高い DBS 装置の開発を目指す。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 脳深部刺激装置
- 出願番号 : 特願2014-539850
- 出願人 : 自然科学研究機構 (単願)

お問い合わせ先

自然科学研究機構事務局 研究協力課

TEL 03-5425-1325

FAX 03-5425-2049

e-mail nins-sangaku@nins.jp