

アルツハイマー病に対する低出力パルス波超音波治療の開発における最適な照射条件の検討：マウスからヒトへの応用

進藤 智彦¹ 江口久美子¹ 門間 雄斗¹ 金井 浩² 安田 聡¹ 下川 宏明^{1,3}

抄 録

目的：我々はこれまでに、アルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）マウスモデルにおいて、内皮型一酸化窒素合成酵素（endothelial nitric oxide synthase：eNOS）の発現を亢進させることにより認知機能低下を改善する低出力パルス波超音波（low-intensity pulsed ultrasound：LIPUS）治療を開発した。さらに無作為化二重盲検プラセボ対照パイロット試験により、全脳 LIPUS 治療が安全であり、早期 AD 患者における認知機能低下を抑制する傾向があることを示した。本稿では、全脳 LIPUS 治療のヒトへの応用に向けてパイロット試験に先立って実施した基礎実験の結果を報告する。**方法：**まず、ヒト側頭骨を用いて骨密度・骨厚と超音波透過率との関係を検討した。次に、得られた超音波透過率の結果を踏まえ、超音波周波数、デューティサイクル、音圧を変化させたときの血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）、線維芽細胞増殖因子 2（fibroblast growth factor 2：FGF 2）、および eNOS の mRNA 発現応答を解析した。**結果：**骨厚と透過率の間には有意な相関が認められた（1.0 MHz, $P < 0.001$ ）一方、骨密度と透過率の間には有意な相関は認められなかった（1.0 MHz, $P = 0.421$ ）。周波数 0.5 MHz では、最適なデューティサイクルは 20% 以下と考えられた。組織内振幅が 0.05 ~ 0.5 MPa の範囲では、VEGF, FGF 2, eNOS の発現はいずれも LIPUS によって有意に亢進した。以上より、ヒト脳に対する LIPUS 治療の必要条件は、プローブ直下音圧 1.3 MPa（組織内振幅 0.15 MPa）、デューティサイクル 5%、周波数 0.5 MHz であると特定された。**結論：**AD 患者に対する LIPUS 治療の最適な照射条件を同定することに成功した。

Optimal treatment conditions for low-intensity pulsed ultrasound therapy for Alzheimer's disease: applications from mice to humans

Tomohiko SHINDO¹, Kumiko EGUCHI¹, Yuto MONMA¹, Hiroshi KANAI², Satoshi YASUDA¹, Hiroaki SHIMOKAWA^{1,3}

Abstract

Purpose: We previously developed a novel therapy with low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) that ameliorates cognitive decline through upregulation of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in mouse models of Alzheimer's disease (AD). In a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial, we demonstrated that whole-brain LIPUS therapy is safe and tends to suppress the cognitive decline in early AD patients. We herein report the findings of our basic experiments that we performed for the pilot trial in order to apply whole-brain LIPUS therapy to humans, as well. **Methods:** First, we examined the relationship between bone density/thickness and ultrasound transmittance using human temporal bone. Next, based on the results of ultrasound transmittance, we further examined mRNA expression of VEGF, FGF 2, and eNOS in response to variable ultrasound frequencies, duty cycles, and sound pressures. **Results:** There was a significant correlation between bone thickness and transmittance (1.0 MHz, $P < 0.001$), while there was no significant correlation between bone density and transmittance (1.0 MHz, $P = 0.421$). At a frequency of 0.5 MHz, the optimum duty cycle was considered to be up to 20%. When the tissue amplitude was in the range of 0.05–0.5 MPa, VEGF, FGF 2, and eNOS were significantly upregulated by LIPUS. Thus, the conditions necessary for LIPUS therapy for the human brain were identified as sound pressure just below the probe 1.3 MPa (tissue amplitude 0.15 MPa), duty cycle 5%, and frequency 0.5 MHz. **Conclusion:** We successfully identified the optimal treatment conditions for LIPUS therapy for patients with AD.

Keywords

alzheimer's disease, dementia, low-intensity pulsed ultrasound, nitric oxide synthase, vascular endothelial growth factor

本論文は、公益社団法人日本超音波医学会 第 39 回菊池賞受賞論文を翻訳掲載したものです。

元論文は、英文誌 J Med Ultrasonics 2024;51:419–427 に掲載しています。引用する場合は元論文を引用してください。https://doi.org/10.1007/s10396-024-01461-9

Received: 27 September 2023 / Accepted: 25 March 2024 / Published online: 2 May 2024

¹東北大学大学院医学系研究科循環器, ²同医工学研究科計測・診断医工学, ³国際医療福祉大学大学院

¹Department of Cardiovascular Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryō-Machiichi, Aoba-Ku, Sendai, Miyagi 980-8574, Japan, ²Division of Biomedical Measurements and Diagnostics, Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University, 6-6-12 Aramaki Aza Aoba Aoba-ku, Sendai, Miyagi, 980-8579, Japan, ³Graduate School, International University of Health and Welfare, 4-3 Kozunomori, Narita, Chiba 286-8686, Japan

Corresponding Author: Hiroaki SHIMOKAWA (shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp; shimo@iuhw.ac.jp)

J-STAGE. Advanced published date: October 15, 2025