

2023年度 技術交流助成 成果報告 (海外留学)



2026年 4月 19日

所属：Stanford University

氏名：和田真孝

留 学 先：Stanford University

留 学 期 間：2024年 4月 1日～ 2026年 3月 31日

1. 留学中に実施した研究テーマ

うつ病の重症度と治療反応性の基盤となる病態の解明を目指した SAINT 脳波の開発

2. 留学期間中の研究成果

(1) TMS-EEG による SAINT の効果予測

中間報告書で報告をしたとおり治療中に TMS-EEG を計測することは技術的に非常に困難を極めたため治療開始前に session 毎に TMS-EEG を計測し、治療反応の予測を行う方針とした。本報告は現在プレプリントとして公開されている。

Momi, Davide, Derrick Buchanan, Masataka Wada, Andrew D. Geoly, Noriah J. Johnson, Eleanor J. Cole, Adi Maron-Katz, et al. 2025. "Neurophysiological Signatures of Stanford Neuromodulation Therapy in Treatment Resistant Depression." medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2025.08.13.25333640>.

(2) 安静時脳波による SAINT の効果予測

派遣期間後半には、この研究をさらに発展させ、Stanford neuromodulation therapy (SNT/SAINT) の有効性を再検証した二重盲検 sham 対照ランダム化比較試験と、それに付随する脳波解析を論文化し、World Psychiatry 誌に掲載することができた。本研究では、active 群で前頭部ベータ帯域活動が低下し、特に左前帯状皮質における治療前ベータ帯域活動が治療反応を予測し得ることが示された。また、本研究のうち脳波解析部分については、2026年4月30日開催の Society of Biological Psychiatry において、筆頭発表者として報告予定である。

1. Kratter, Ian H., Christopher W. Austelle, Jennifer I. Lissemore, Masataka Wada, Andrew Geoly, Anna Chaiken, Irakli Kaloiani, et al. 2026. “Stanford Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial Confirming Efficacy, and an EEG Study Providing Insight into Mechanism of Action and a Potentially Predictive Biomarker of Efficacy.” World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA) 25 (1): 105-16.

2. Wada M, Chaiken A, Buchanan D, Lissemore J, Cole E, Tischler C, Keynan J, Rolle C, Williams N. For presenting Reduction of Beta Band Activity in the Dorsolateral Prefrontal Cortex and Subgenual Anterior Cingulate Cortex After Stanford Neuromodulation Therapy in Treatment-Resistant Depression. 6th International Brain Stimulation Conference, Kobe, Japan February 23-25 2025.

3. Wada M, Chaiken A, Buchanan D, Lissemore J, Cole E, Tischler C, Keynan J, Rolle C, Williams N. Beta-Band Connectivity Alterations as a Predictor for SAINT Outcomes in treatment resistant depression. 6th International Brain Stimulation Conference, Kobe, Japan February 23-25 2025.

(3) ECoG を用いた脳深部と表層部の相互作用

脳深部刺激が脳表活動に与える影響を明らかにするため、てんかん患者における既存 ECoG・頭皮脳波同時計測データの二次解析を進めた。海馬／扁桃体領域に対する高頻度刺激により、主としてベータ帯およびガンマ帯域で活動性低下が認められ、その変化が閉眼時に顕著であった。本テーマについては現在論文執筆中であり年内に投稿予定。

(4) heart-brain coupling を用いた新規予測マーカーの開発

当初計画で想定していた SAINT 脳波による個別化が困難であったことを受け、代替となる神経生理学的指標として、心拍と脳波活動の同期性に着目した heart-brain coupling の解析を新たに進めた。具体的には、心拍リズムと脳波活動の phase-amplitude coupling (PAC) を指標として、rTMS 治療反応との関連を検討した。その結果、ガンマ帯域の heart-brain PAC は rTMS 全般の反応性を予測し、シータ帯域の PAC は左 DLPFC 高頻度刺激への反応性予測と関連することを見いだした。さらに、これらの所見は独立した blinded cohort においても同方向に再現された。これは SAINT 脳波とは異なる指標ではあるものの、被験者ごとに適切な治療プロトコルを選択するという点で、当初申請課題の代替案として極めて近い位置づけにあり、rTMS 領

域における precision medicine を推進する新たな知見と考えられる。本研究は論文として取りまとめ投稿済みであり、現在査読中である。

3. 今後の研究計画

本派遣期間を通じて、TMS を用いた場合には刺激そのものに伴うノイズが大きく、脳波活動の精緻な評価には限界があること、また DLPFC 刺激は最終的な治療標的である subgenual anterior cingulate cortex (sgACC) を直接刺激するのではなく、functional connectivity を介した間接的変化を期待する設計であるため、target engagement の評価には本質的な制約があることが明らかとなった。これを踏まえ、TMS よりも刺激由来ノイズが少なく、かつ sgACC をより直接的に刺激し得る low-intensity focused ultrasound (LIFU) に着目した。現在、LIFU-EEG を用いて sgACC への直接刺激に伴う target engagement と急性ネットワーク変化を評価するための研究基盤を整備し、倫理申請を進めている。今後は、LIFU 刺激中の EEG 変化、刺激後安静時 EEG 変化、さらに早期治療過程における LIFU-EEG dynamics を指標として、より精度の高い EEG ベースの neuromodulation precision medicine を開発していくことを目指している。

4. その他と謝辞（現地での生活・交流の様子など）

とても有意義な2年間の研究生活となりました。ご支援ありがとうございました。



ラボ内で行われた歓送迎会



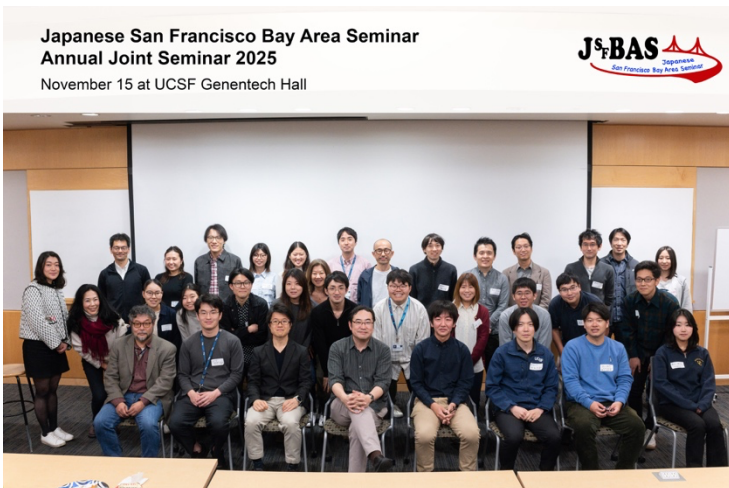
訪問研究者への技術指導



Thanksgiving party



ラボの活動が映画化し、故 William 博士を中心とした映画試写会@Stanford GBS



UCSF の日本人研究者交流団体 BAS の総会において UC Berkley の野村先生と講演会

※最後に留学先で技術交流を行っている様子等の写真 2~3 枚ありましたら、簡単な説明を添えて、挿入してください。