

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 30 日現在

機関番号：33111

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24650335

研究課題名(和文) 経頭蓋直流電気刺激が脳機能に及ぼす影響 - 電気・磁気・光技術の応用 -

研究課題名(英文) Neuroplasticity induced by transcranial direct current stimulation. -TSM/MEG/NIRS study-

研究代表者

山本 智章 (Yamamoto, Noriaki)

新潟医療福祉大学・その他部局等・その他

研究者番号：30445902

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：経頭蓋直流電流刺激(tDCS)による神経可塑的变化誘導法の効果的な刺激方法を検証することと、tDCSが脳皮質の興奮性および皮質血流動態に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした研究である。健常者を対象にして複数の刺激条件においてtDCSを行い、脳皮質一次運動野の興奮性を増大させるためには、一次運動野直上に2mAの陽極電流刺激電極を貼付し、陰極電極を対側一次運動野直上に貼付する方法が効果的であることが判明した。さらに、tDCS介入中には随意運動や他動運動を行わず、安静状態で行うことが重要であることが判明した。また、陽極tDCS介入中には電極周辺で皮質血流量が増大していることも明らかになった。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we investigated whether anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) application to motor cortex is affected differential of current intensity or electrode position. The anodal electrode was placed on the left scalp over the primary motor area (M1). The cathodal electrode was placed above the right scalp over the orbit or right M1 (unilateral tDCS and bilateral tDCS, respectively). All subjects underwent the following four interventions: unilateral tDCS or bilateral tDCS delivered with 1 mA and 2 mA for 10 min. Motor evoked potentials (MEPs) were recorded before and 2 min and 10 min after intervention. As results, under the bilateral 2 mA condition, the MEP at 2 min and 10 min after intervention were significantly increased compared with those before the intervention. Under the other conditions, the MEP remained unchanged. These results demonstrated that anodal tDCS is highly affected differential of current intensity or electrode position.

研究分野：整形外科学

キーワード：経頭蓋直流電流刺激 tDCS 近赤外線分光イメージング 脳磁図 体性感覚誘発磁界 NIRS MEG

1. 研究開始当初の背景

近年の医工学技術の著しい発展により、脳機能を可視化する技術だけでなく、脳に直接刺激を与える治療法も開発されるようになってきた。ヒトの脳に直接働きかける治療には「脳深部刺激療法」や「経頭蓋磁気刺激法」、「経頭蓋直流電気刺激法 (transcranial direct current stimulation: tDCS)」などがあり、中でも非侵襲的で簡便な tDCS は脳卒中片麻痺患者や認知症患者を対象とした新しい治療法として注目されている (Hummel et al. 2005 2006; Fregni et al. 2005; Boggio et al. 2008)。

tDCS は 1998 年に Priori A らによってはじめてヒトに対する刺激効果が報告された後、Nitsche ら (2000) によって電気刺激の極性に影響されて皮質運動野の興奮性を上げることと下げることできると発表され、世界的に注目されるようになった。頭皮上に設置された陽極電極の直下では一時的に皮質興奮性が促進され、陰極電極の直下では皮質興奮性を抑制され、13 分間の通電により 90 分間その効果が持続すると言われている (Nitsche et al. 2001)。また、tDCS の臨床応用では、脳損傷患者を対象にして損傷側半球に対して陽極刺激をすることにより麻痺側上肢機能が向上することや (Hummel et al. 2005 2006)、非損傷側半球に対して陰極刺激を行うことにより麻痺側上肢機能が向上することなどが報告されている (Fregni et al. 2005)。このように、tDCS が臨床上有用な治療法であるとの報告が増えてきているものの、未だその作用機序が不明であり、かつ明確な刺激プロトコルがないのが現状である。そのため、申請者らのグループは tDCS の効果を検証する目的で、2 種類の刺激電極の大きさを利用して tDCS を健常者に実施したところ、tDCS の効果は電極の大きさに影響されて全く異なることが判明した (Kirimoto et al. Clinical Neurophysiology 2011)。この結果は治療目的に合わせて至的な部位に tDCS を行わないと期待される治療効果が得られない可能性があることを示唆しており、早急に tDCS が大脳皮質に及ぼす影響を明確にする必要があると考え本研究を計画するに至った。

2. 本研究の目的

本研究では近赤外線分光法 (NIRS) や経頭蓋磁気刺激 (TMS)、脳磁図 (MEG) などを駆使して、tDCS が皮質運動野および周辺領域の興奮性に及ぼす影響について検証するとともに、効果的な tDCS 刺激プログラムを確立することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 実験 1. tDCS 介入時の電極位置および電流強度と大脳皮質一次運動野興奮性との関係

電流強度および電極貼付部位の違いが経頭蓋直流電流刺激 (transcranial direct current stimulation; tDCS) の効果に与える影響を明らかにすることを目的として実験を行った。インフォームドコンセントが得られた健常成人 9 名 (22.0±1.0 歳) を対象とした。tDCS 介入条件は、陽極電極を左一次運動野領域 (M1) に貼付し、陰極電極を対側前額部 (unilateral tDCS) または対側一次運動野領域 (bilateral tDCS) に貼付し、1.0 mA または 2.0 mA にて 10 分間刺激する計 4 条件とした。各条件における tDCS 介入前後に経頭蓋磁気刺激により左 M1 を刺激し、運動誘発電位 (Motor Evoked Potential: MEP) を記録した。

(2) 実験 2. tDCS 介入中の安静状態が tDCS 介入効果に及ぼす影響

tDCS 介入中に随意運動または他動運動を行うことにより tDCS 効果は増強されるのかまたは減弱されるのかを明らかにすることを目的として実験を行った。インフォームドコンセントが得られた健常成人 9 名 (21.8±1.0 歳) を対象とした。tDCS は陽極電極を左 M1 上、陰極電極を右 M1 上に貼付した。刺激強度は 2.0mA とし、刺激時間は 10 分間とした。運動課題は、10 分間の右示指の等速性外転反復運動 (0.5Hz) とした。介入条件は tDCS、随意運動 (active)、他動運動 (passive) をそれぞれ単独で行う条件 (tDCS 条件、active 条件、passive 条件) および tDCS 介入中に active、または passive を行う条件 (tDCS + active 条件、tDCS + passive 条件) の計 5 条件とした。MEP は、介入前 (pre)、介入後 2 分後 (post2min)、介入後 10 分後 (post10min) において、経頭蓋磁気刺激により左 M1 を刺激し、右第一

背側骨間筋 (first dorsal interosseus : FDI) より導出した。なお、随意運動課題は最大筋活動の 10%程度の筋活動が得られる強度の反復運動であった。

(3) 実験3 . tDCS が大脳皮質運動関連領域に及ぼす影響 - MEG を利用した検証 -

一次運動野 (M1) または一次体性感覚野 (S1) への tDCS が体性感覚誘発磁界 (SEF) に及ぼす影響を明らかにすることを目的として実験を行った。インフォームドコンセントが得られた 18 名 (23.6 ± 3.3 歳) の健常者を対象とした。陽極 tDCS 刺激 (1mA 刺激×15 分) を左 M1 または左 S1 に与える条件に加えて疑似刺激 (Sham) 条件も行った。tDCS 介入前および tDCS 終了 10 分後、30 分後に正中神経刺激による SEF を計測した。SEF の計測には全頭型 306ch 脳磁計 (Neuromag 社) を用いた。SEF の解析には Source modeling ソフトウェアを用い、SEF の主要な成分 (N20m, P35m, P60m) の潜時および振幅値の変化と、各成分の電流発生源の位置を算出して tDCS 介入前後で比較した。

(4) 実験4 . tDCS が大脳皮質運動関連領域に及ぼす影響 - NIRS を利用した検証 -

tDCS 刺激中の電極直下および周辺領域の血流動態を経時的に捉えることを目的として実験を行った。インフォームドコンセントが得られた 6 名 (22.2 ± 1.0 歳) の健常者を対象にした。右一次運動野 (M1) への 1 mA×20 分の刺激 (陽極刺激 / 陰極刺激) と疑似刺激の 3 条件の tDCS を行った。刺激プロトコルは、3 分間の安静の後、20 分間の tDCS を行うものとし、その間の酸素化ヘモグロビン (O2Hb) を近赤外線分光イメージング法 (NIRS) により計測した。tDCS 電極の直下の血流を捉えるため、tDCS 電極 (50 mm×70 mm) に NIRS プローブ挿入用の直径 5 mm の穴を 8 個あけた NIRS 計測専用電極 (電流密度 : 0.000299 mA/mm²) を作成した。関心領域は、刺激電極直下領域の M1 および一次体性感覚野 (S1) と補足運動野 (SMA) 右運動前野 (PMC) とし、これらを覆うように NIRS 光ファイバーを配置した。同時に、NIRS データに影響するとされる頭皮血流 (SBF) と心拍 1 拍毎の平均血圧

(MAP)、心拍数 (HR) を計測した。

4 . 研究成果

(1) 実験1 . tDCS 介入時の電極位置および電流強度と大脳皮質一次運動野興奮性との関係

各条件における MEP 振幅値を図 1 に示す。各条件における介入前後の MEP 振幅値を比較した結果、bilateral_2.0 mA 条件において pre に比べ post-2 min および post-10 min の MEP 振幅値が有意に増大した。しかし post-2 min と post-10 min の MEP 振幅値に有意な差は認められなかった。また unilateral_1.0

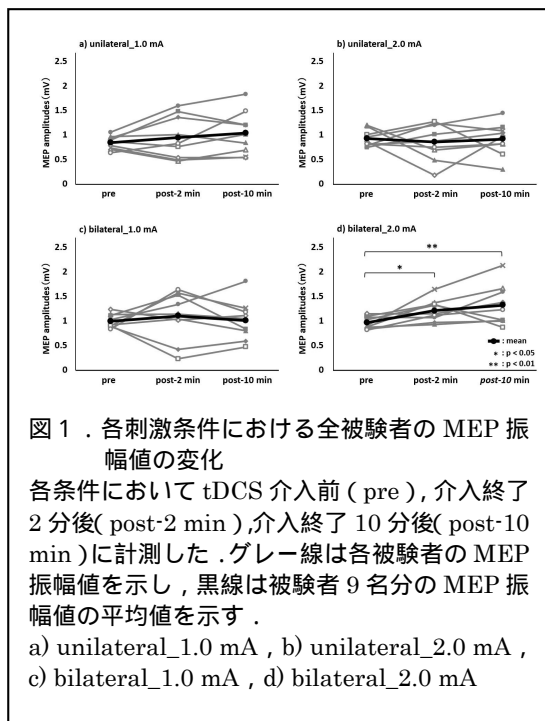


図 1 . 各刺激条件における全被験者の MEP 振幅値の変化

各条件において tDCS 介入前 (pre)、介入終了 2 分後 (post-2 min)、介入終了 10 分後 (post-10 min) に計測した。グレー線は各被験者の MEP 振幅値を示し、黒線は被験者 9 名分の MEP 振幅値の平均値を示す。

a) unilateral_1.0 mA, b) unilateral_2.0 mA, c) bilateral_1.0 mA, d) bilateral_2.0 mA

mA 条件、unilateral_2.0 mA 条件、bilateral_1.0 mA 条件においては介入前後において MEP 振幅値に有意な差は認められなかった。

これらの結果から、陽極 tDCS により M1 興奮性を増大させることを目的とした場合、2mA の刺激強度で bilateral 条件で刺激を行う方法が最も効果的であることが明らかになった。

(2) 実験2 . tDCS 介入中の安静状態が tDCS 介入効果に及ぼす影響

tDCS を単独で行った場合、介入直後および 10 分後に MEP は有意に増大した。一方、随意運動のみを行った場合および他動運動のみを行った場合は、介入直後に MEP は有

意に減弱し,10分後には介入前の値に戻った。tDCS と随意運動を組み合わせた課題後は随意運動単独課題と同様に課題終了直後に MEP は有意に減弱した。他動運動と tDCS を組み合わせた課題の場合,課題直後および10分後に MEP の有意な変化は認められなかった(図2)。

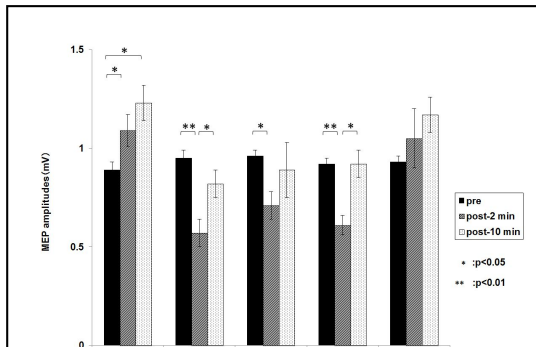


図2. tDCS, 随意運動, 他動運動が一次運動野の興奮性に及ぼす影響。

介入課題は,(1)10分間の陽極 tDCS (一次運動野直上に電極を貼付),(2)10分間の随意運動課題(10%MVCでの示指内外転運動を0.5Hzの頻度で実施),(3)10分間の他動運動課題(示指内外転他動運動を0.5Hzの頻度で実施),(4)tDCS と随意運動課題の併用,(5)tDCS と他動運動課題の併用の5種類である。介入前および介入終了2分後,10分後の運動誘発電位(MEP)の振幅値を示している。

(3) 実験3. tDCS が大脳皮質運動関連領域に及ぼす影響 - MEG を利用した検証 -

正中神経刺激により刺激後約20ミリ秒後にピークを示すN20m成分,約35ミリ秒後にピークを示すP35m,約60ミリ秒後にピークを示すP60mが全ての条件にて明確に観察された。各条件でピーク潜時に有意な差は認められなかった。一方,振幅値および電流強度を比較すると,M1に陽極 tDCS を与えた場合,介入直後にP35m成分およびP60m成分が有意に大きな値を示し(図3),S1に陽極 tDCS を与えた場合はP60m成分のみ有意に増大した(図4)。Sham 刺激時には全ての成分において有意な変化は認められなかった。電流発生源を比較すると,陽極 tDCS をM1に与えた直後に,P35mの電流発生源のみ前方に変移する結果を示した。

(4) 実験4. tDCS が大脳皮質運動関連領域

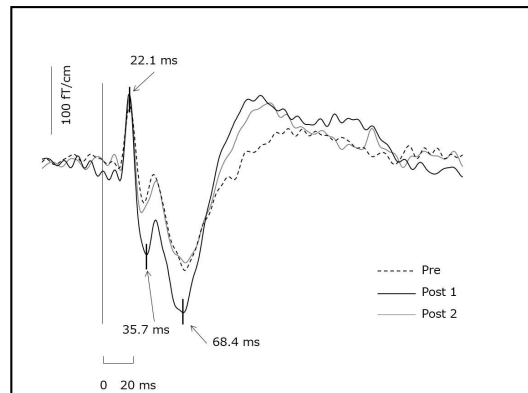


図3. M1 に対する陽極 tDCS 前後の SEF 波形 (Grand-Average 波形)。

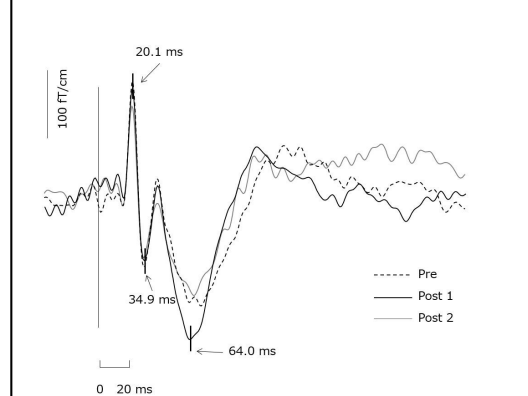


図4. S1 に対する陽極 tDCS 前後の SEF 波形 (Grand-Average 波形)。

野に及ぼす影響 - NIRS を利用した検証 -

tDCS 刺激中の酸素化ヘモグロビン(O₂Hb)濃度変化のピーク値(単位:a.u.)は,陽極刺激,陰極刺激,疑似刺激の順に電極直下で4.7,2.8,1.4,PMCで2.8,2.3,1.8,SMAで1.5,0.9,1.3,M1で4.1,2.9,1.5,S1で4.0,2.6,1.2であった。領域ごとに多重比較すると,電極直下では,疑似刺激に対し陰極刺激が,陰極刺激に対し陽極刺激が有意に高い値を示した。PMC,SMAにおいては疑似刺激と陰極刺激間に有意な差は認められず,これらに対し陽極刺激が有意に高い値を示した。M1は,疑似刺激と陰極刺激間には有意な差にはならないものの電極直下に類似した差のある傾向を示し,これに対し陽極刺激が有意に高い値を示した。S1は,電極直下同様,疑似刺激に対し陰極刺激が,陰極刺激に対し陽極刺激が高値を示した。いずれの領域においても,時間要因に差はなく,時間要因と刺激条件間に交互作用も認められなかった。SBF,MAP,HRに関しては,各要因において条件間に有意な差は認められなかった。すなわち陽極 tDCS 介入中に,

電極周囲を含めて広範囲において血液量の増大が認められることが明らかになった。

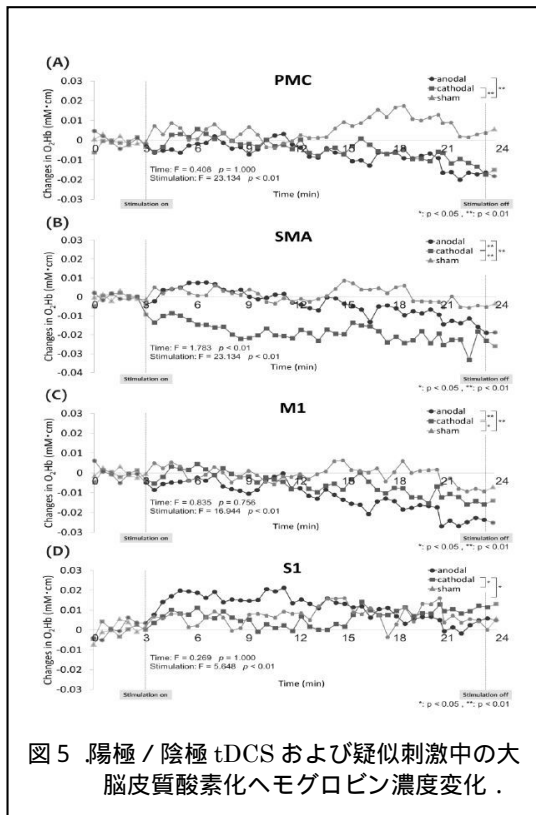


図5 陽極/陰極 tDCS および疑似刺激中の大脳皮質酸素化ヘモグロビン濃度変化。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)

1. Sugawara K, Onishi H, Yamashiro K, Kojima S, Miyaguchi S, Kirimoto H, Tsubaki A, Tamaki H, Shirozu H, Kameyama S. The effect of anodal transcranial direct current stimulation over the primary motor or somatosensory cortices on somatosensory evoked magnetic fields. *Clinical Neurophysiology* 2015; 126:60-67.
2. 大西秀明. 中枢神経障害に対する理学療法基礎(解説). *理学療法学*. 2014; 41:184-187.
3. Miyaguchi S, Onishi H, Kojima S, Sugawara K, Tsubaki A, Kirimoto H, Tamaki H, Yamamoto N. Corticomotor excitability induced by anodal transcranial direct current stimulation with and without non-exhaustive movement. *Brain Res*. 2013; 1529:83-91.

4. 宮口翔太, 大西秀明, 小島 翔, 菅原和広, 桐本 光, 田巻弘之, 山本智章. 経頭蓋直流電流刺激の効果的な介入方法の検討 - 電極貼付部位および電流強度の影響 -. *理学療法学*. 2015 (in press)
5. 吉田 翔太, 桐本 光, 松本 卓也, 小島 翔, 鈴木 誠, 大西 秀明, 田巻 弘之. 補足運動野に対する経頭蓋直流電流陰極刺激が先行随伴性姿勢調節に及ぼす影響. *臨床神経生理学*. 2013; 41:202-208.

[学会発表](計4件)

1. Takai H, Tsubaki A, Sugawara K, Miyaguchi S, Oyanagi K, Matsumoto T, Onishi H, Yamamoto N. Effect of Transcranial Direct Current Stimulation over the Primary Motor Cortex on Cerebral Blood Flow: A Time-Course Study using Near-infrared Spectroscopy. 42nd Annual International Society on Oxygen Transport to Tissue meeting (London/ United Kingdom) 2014.06.28-07.03
2. 高井遙菜, 椿淳裕, 菅原和広, 宮口翔太, 小柳圭一, 松本卓也, 大西秀明, 山本智章. 指タッピング中の脳血流動態に与える同側一次運動野上の経頭蓋直流電流刺激の影響. 第44回日本臨床神経生理学会学術大会(福岡), 2014.11.19-21.
3. 小島 翔, 宮口翔太, 菅原和広, 桐本 光, 田巻弘之, 大西秀明. 一次体性感覚野への陰極経頭蓋直流電流刺激が短潜時および長潜時求心性抑制に及ぼす影響. 第48回日本理学療法学術大会(名古屋), 2013.5.24-26.
4. 宮口翔太, 大西秀明, 高井遙菜, 菅原和広, 小島 翔, 松本卓也, 桐本 光, 田巻弘之. 経頭蓋直流電流刺激の効果的な介入方法の検討 - 電極貼付部位および電流強度の影響 -. 第13回新潟医療福祉学会(新潟), 2013.10.19.

[図書](計0件)

[産業財産権]

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.ihmms.jp/>

(新潟医療福祉大学運動機能医科学研究所)

6. 研究組織

(1)研究代表者

山本智章 (Yamamoto Noriaki)
新潟医療福祉大学・医療技術学部・教授
研究者番号：90339953

(2)研究分担者

大西秀明 (Onishi Hideaki)
新潟医療福祉大学・医療技術学部・教授
研究者番号：90339953

田巻弘之 (Tamaki Hiroyuki)
新潟医療福祉大学・医療技術学部・教授
研究者番号：40253926

椿淳博 (Tsubaki Atsuhiko)
新潟医療福祉大学・医療技術学部・准教授
研究者番号：50410262

鈴木誠 (Suzuki Makoto)
北里大学・医療衛生学部・教授
研究者番号：80554302

佐藤大輔 (Sato Daisuke)
新潟医療福祉大学・健康科学部・講師
研究者番号：60544393

山代幸哉 (Yamashiro Koya)
新潟医療福祉大学・健康科学部・講師
研究者番号：2057082

菅原和広 (Sugawara Kazuhiro)
新潟医療福祉大学・医療技術学部・助教
研究者番号：10571664