

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19476

研究課題名(和文)パーキンソン関連疾患のレポドパ治療抵抗性症状に対する磁気刺激治療の開発

研究課題名(英文)Transcranial magnetic stimulation for treatment of neurological disorders

研究代表者

濱田 雅 (Hamada, Masashi)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40708054

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病の非薬物治療としての磁気刺激療法に関する研究を行い以下の成果を得た。歩行障害について客観的な測定系を確立し早期の患者さんでもあるパラメータに異常が出ることを発見した。磁気刺激による効果はばらつきが大きいいためより効果的な刺激方法を探索を試みた。即ち、単一部位刺激でなく多数部位刺激や、脳の賦活状態を変えて刺激するなど様々な方法を試みたがこれまで以上に効果が出る方法は見出すことができなかった。この原因を探索するためにも磁気刺激で何が刺激され、どのように効果が出るのかという科学的疑問に答えるための研究も行った。その結果、刺激する強度を微調整することでよりよい効果出ることを見出した。

研究成果の概要(英文)：The aim of this project is to assess gait objectively, to identify the reason for variability of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers and in patients with Parkinson's disease and to find more robust methods to induce plasticity in these subjects. First, we establish gait analysis system even in quadrupedal gait condition. Second, there are several factors to explain variability of rTMS such as age or baseline variability of cortical excitability. Third, although we had tried several method to induce more robust plasticity, such as changing brain state or stimulating multiple regions, we cannot find better way to induce consistent effects. Finally, we found that tuning the stimulation intensity may be a better way to induce consistent effects of rTMS.

研究分野：神経内科

キーワード：経頭蓋磁気刺激法 パーキンソン病 可塑性

3. 研究の方法

以下、個別にその方法を述べる。

パーキンソン関連運動症状の客観的測定方法の開発：圧センサーシート（ウォークウェイ MW-1000(アニマ社)を用いて、歩行の時間・距離因子・足設置部位、足圧中心の軌跡などを評価した。また通常の4倍のサイズのシートを用いることでより長距離の評価を行った。

効果的刺激プロトコルの探索：我々が開発した強力な刺激法であるquadripulse stimulation (QPS)(Hamada et al., J Physiol, 2008)を用いて脳を賦活させた状態(active QPS)と安静時のQPS (resting QPS) の効果を比較し、よりQPSで効果が得られるか検討した。またどのような因子が効果の度合いに影響し得るか検討するための検討も行った。多数部位刺激による神経ネットワークモデレーション：多数部位刺激による効果が単部位刺激より効果があるか検討するため、theta burst stimulation (TBS) という方法を用いて実験を行った。刺激部位は両側運動野・運動野と補足運動野のペアで行った。TBSを選定した理由は、TBSは正常人でも相当のばらつきがあることを報告しており(Hamada et al., Cereb Cortex, 2013) このためより多数刺激の有用性が示せる可能性があると考えた。

磁気刺激効果のメカニズム解明：生理学的な検討としてコントローラブル刺激装置を用いて刺激持続時間を可変することで刺激される細胞集団を可変させ、効果を測定した。刺激には連合性ペア刺激を用いた。この刺激法を用いた理由としては、連合性ペア刺激では従来の刺激法を用いても刺激される細胞集団の違いが、生理学的・行動学的効果へ多分に影響することをすでに示しており(Hamada et al., J Neurosci, 2014) 更に刺激される細胞集団を細分化できるコントローラブル装置を用いることでより詳細にメカニズム解明が進むと考えたためである。さらに刺激細胞集団をより均一化するため個々人において刺激強度を微調整しTBS効果のばらつきが減弱するかについて検討した。

4. 研究成果

以下、項目別に結果概要と考察を示す。

歩行障害の客観的測定方法の確立とパーキンソン病での歩行障害の測定：まず上記圧センサーシートを用いることで、客観的に歩行を測定できる系を確立した。ここで単なる2足歩行のみではなく3足あるいは4足歩行でも解析できる系を確立し、論文として発表した(Yozu, Hamada, Sasaki, Tokushige SI, Tsuji, Haga, 2017)。また、パーキンソン病患者12名

と年齢合致健康成人12名でも測定を行い、ある方法で測定するとパーキンソン病では早期から特定のパラメータに異常が検出されることが判明した(Sasaki et al., 投稿準備中)。以上のように、客観的な歩行障害の測定により比較的早期からの歩行障害を検出できる可能性があり、レボトパ治療抵抗性症状の一つについて客観性を持たせることが出来た。

効果的プロトコルの探索：QPSを用いて脳を賦活させた状態(active QPS)と安静時のQPS (resting QPS) の効果を比較し、よりQPSで効果が得られるか健康成人8名にて検討した。結果はactiveとresting QPSの間で効果に差は認められなかった。

磁気刺激の効果の度合い(ばらつき具合)の検討として、まずQPSについて様々な刺激条件の検討を行い、結果としてこれまで報告してきた方法が最も良いことを示した(Nakamura et al., Brain stimulation, 2016)。またこれまでのデータを後ろ向きに解析し、我々が開発してきたQPSは比較的ばらつきが少ないものの、高齢者では予測通りの反応が出る割合が少ないことが示された(Hanajima et al., EBR, 2017)。また刺激前の状態によりばらつきの一部が説明できることも報告した(Hordacre et al., 2017)。以上から、磁気刺激の効果のばらつきについて科学的に重要な情報が得られたものの、より効果的なプロトコルの開発については脳の賦活させた状態でもよりよい効果が得られることはなく、この方法で治療を行うのは必ずしも良い結果にならないことが示唆された。

多数部位刺激による神経ネットワークモデレーション：TBSを用いて両側運動野・運動野と補足運動野のペアで行った。結果はいずれの群も、TBSを運動野単部位刺激した際の効果と差は認めなかった。以上から、多数部位刺激はあまり効果がないことが判明し、治療法としては有用でない可能性が示唆された。

磁気刺激効果のメカニズム解明：コントローラブル刺激装置を用いて連合性ペア刺激を行ったが、いずれの条件においても従来の連合性ペア刺激による効果と差は認めなかった。以上からコントローラブル磁気刺激装置を用いたことによってメカニズムの解明という意味では伸展はなく、従来の方法で示された刺激細胞集団の異なりを細分化することはできなかった。しかし、刺激細胞集団別に磁気刺激の効果が異なるという従来の仮説は、刺激強度を微調整することによりばらつきが少なくなることを示せたことにより、支持された(Sasaki et al, Brain Stimulation, 2018)。

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)

Nakamura K, Groiss SJ, Hamada M, Enomoto H, Kadowaki S, Abe M, Murakami T, Wiratman W, Chang F, Kobayashi S, Hanajima R, Terao Y, Ugawa Y. Variability in Response to Quadripulse Stimulation of the Motor Cortex. *Brain Stimul.* 査読有 2016 Nov - Dec;9(6):859-866. doi: 10.1016/j.brs.2016.01.008.

Hanajima R, Tanaka N, Tsutsumi R, Enomoto H, Abe M, Nakamura K, Kobayashi S, Hamada M, Shimizu T, Terao Y, Ugawa Y. The effect of age on the homotopic motor cortical long-term potentiation-like effect induced by quadripulse stimulation. *Exp Brain Res.* 2017 査読有 Jul;235(7):2103-2108. doi: 10.1007/s00221-017-4953-0.

Hordacre B, Goldsworthy MR, Vallence AM, Darvishi S, Moezzi B, Hamada M, Rothwell JC, Ridding MC. Variability in neural excitability and plasticity induction in the human cortex: A brain stimulation study. *Brain Stimul.* 査読有 2017 May - Jun;10(3):588-595. doi: 10.1016/j.brs.2016.12.001

Yozu A, Hamada M, Sasaki T, Tokushige SI, Tsuji S, Haga N. Development of a novel system to quantify the spatial temporal parameters for crutch-assisted quadrupedal gait. *Advanced Robotics*, 査読有 2017,31,80-87.

DOI:10.1080/01691864.2016.1244489

Sasaki T, Kodama S, Togashi N, Shirota Y, Sugiyama Y, Tokushige SI, Inomata-Terada S, Terao Y, Ugawa Y, Hamada M. The intensity of continuous theta burst stimulation, but not the waveform used to elicit motor evoked potentials, influences its outcome in the human motor cortex. *Brain Stimul.* 査読有 2018 Mar - Apr;11(2):400-410. doi: 10.1016/j.brs.2017.12.003.

[学会発表](計14件)

(1) 小玉聡, 佐々木拓也, 富樫尚彦, 杉山雄亮, 代田悠一郎, 宇川義一, 濱田雅, 補足運動野に対する1Hzおよび5Hz反復磁気刺激の影響の検討. P2-4-06, 第47回日本臨床神経生理学会学術大会, 横浜, 2017.11.30

(2) 佐々木拓也, 小玉聡, 富樫尚彦, 代田悠一郎, 杉山雄亮, 宇川義一, 濱田雅, 連合性対刺激法 (paired associative stimulation, PAS) における誘導電流方向

依存性の検討. P2-4-02, 第47回日本臨床神経生理学会学術大会, 横浜, 2017.11.30

(3) 入江航生, 佐々木拓也, 富樫尚彦, 代田悠一郎, 小玉聡, 杉山雄亮, 徳重真一, 宇川義一, 濱田雅, 随意収縮下短時間 QPS の有効性に関する検討, P2-4-03, 第47回日本臨床神経生理学会学術大会, 横浜, 2017.11.29

(4) 佐々木拓也, 四津有人, 徳重真一, 芳賀信彦, 宇川義一, 辻省次, 濱田雅, パーキンソン病における二足歩行及び四足歩行の定量的解析, P2-H2, 第11回パーキンソン病・運動障害疾患コンgresプログラム, 東京, 2017.10.27

(5) Takuya Sasaki, Arito Yozu, Shin-ichi Tokushige, Nobuhiko Haga, Yoshikazu Ugawa, Shoji Tsuji, Masashi Hamada. A quantitative analysis of bipedal and quadrupedal gait in Parkinson's disease, WCN17-1066, World Congress of Neurology, Kyoto, 2017.9.20

(6) 濱田雅, QPSとは? S7-1, 第46回日本臨床神経生理学会学術大会, 福島, 2016.10.27

(7) 濱田雅, 文献レビュー2016, SS2-4, 第46回日本臨床神経生理学会学術大会, 福島, 2016.10.27

(8) 濱田雅, ニューロモデュレーション, EL18, 第46回日本臨床神経生理学会学術大会, 福島, 2016.10.28

(9) 濱田雅, パーキンソン病の磁気刺激治療, S19-2, 第46回日本臨床神経生理学会学術大会, 福島, 2016.10.29

(10) 佐々木拓也, 寺尾安生, 寺田さとみ, 徳重真一, 富樫尚彦, 宇川義一, 濱田雅, 持続的シータバースト刺激 (cTBS) の有効性に刺激強度が与える影響の検討, 02-8-01, 第46回日本臨床神経生理学会学術大会, 福島, 2016.10.28

(11) Takuya Sasaki, Shin-ichi Tokushige, Naohiko Togashi, Satomi Inomata-Terada, Yasuo Terao, Yoshikazu Ugawa, Masashi Hamada, Effect of subthreshold paired associative stimulation during voluntary contraction on motor learning, P2.035, 2nd International Brain Stimulation Conference, Barcelona, 2017.3.7

(12) Takuya Sasaki, Shin-ichi Tokushige, Satomi Terada, Akihiro Yugeta, Yasuo Terao, Yoshikazu Ugawa, Masashi Hamada, Influence of the difference of induced current direction on measurement of corticospinal excitability changes after continuous and intermittent theta burst stimulation, P138, 6th International Conference on

Transcranial Brain Stimulation ,
Göttingen, 2016.9.9

- (13) Takuya Sasaki Shin-ichi Tokushige,
Satomi Terada, Yasuo Terao, Yoshikazu
Ugawa, Masashi Hamada, Effect of
Paired Associative Stimulation on
Model-Based Motor Learning, P40, 1st
International Symposium on
Embodied-Brain Systems Science, Tokyo,
2016.5.8-9
- (14) 佐々木拓也, 濱田雅, 徳重真一,
寺田さとみ, 寺尾安生, 宇川義一, 持続
的シータバースト刺激による一次運動野
の可塑性誘導に誘導電流の向きが与える
影響の検討, P1-27, 日本臨床神経生理学
会総会, 大阪, 2015.11.5

〔図書〕無

〔産業財産権〕無

〔その他〕

ホームページ等 無

6. 研究組織

(1) 研究代表者

濱田 雅 (HAMADA, Masashi)
東京大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 40708054

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者

佐々木拓也 (SASAKI, Takuya)