

令和元年5月26日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09724

研究課題名(和文)最も効果的なヒト脳可塑性誘導法の開発：PA-QPSの基礎的/臨床的研究

研究課題名(英文)Creation of the most effective method for induction of synaptic plasticity in human brain: paired-associative quadripulse stimulation (PA-QPS)

研究代表者

村上 丈伸 (Murakami, Takenobu)

福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：00403428

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：非侵襲的脳刺激法は神経科学や臨床神経学分野で有用である。我々は4連発の経頭蓋磁気刺激法(TMS)と4連発の末梢神経電気刺激とを組み合わせた新しいプロトコル(PA-QPS)を考案し、その効果を検証した。PA-QPSはTMSの刺激間隔によって、脳の神経活動性を興奮性・抑圧性の両方向に変化させることができた。また電気刺激を行うタイミングによって抑圧性効果がさらに増強されたり、効果を消失させることができた。多数例でPA-QPSの効果を検証したところ、従来のプロトコルに比べて効果的かつ確実な抑圧性効果を誘導できることが示された。PA-QPSは運動異常疾患の病態解明や治療的応用に期待できると考えた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非侵襲的脳刺激法は神経科学分野の研究だけでなく、精神神経疾患の病態解明や治療といった臨床的応用としても用いられている。しかし、これまでに確立された刺激法の効果は、個人間でばらつきがあり、効果の再現性や確実性の問題が指摘されている。本研究によって開発された新しい刺激法(PA-QPS)は、その点を克服して従来の刺激法に比べてより効果的にシナプス可塑性変化を誘導できる。この手法を用いることで、パーキンソン病やジストニアといった運動異常疾患の病態の解明や治療的応用が期待できる点に学術的、社会的意義がある。

研究成果の概要(英文)：Non-invasive brain stimulation (NIBS) is known as a useful method in neuroscience and clinical neurology. Here we created a new NIBS protocol, combining four burst magnetic stimulation with four peripheral electrical nerve stimulation (paired-associative quadripulse stimulation: PA-QPS) and examined its potential. PA-QPS could induce facilitatory / inhibitory effects in human brain. Direction of the induced effects was dependent on interburst intervals of the magnetic stimulation. Delivered electrical nerve stimuli also enhanced / abolished the effects. In addition, we investigated the effects of PA-QPS in large number of subjects and found that PA-QPS can lead to more effective and stable inhibitory effects compared to other conventional NIBS protocols. We concluded that PA-QPS has great potential for both understanding pathophysiology of movement disorders and application to therapeutic approach.

研究分野：臨床神経学

キーワード：PA-QPS シナプス可塑性 長期増強 長期抑圧 PAS QPS 経頭蓋磁気刺激法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

経頭蓋磁気刺激法 (TMS) は、頭上に磁場を瞬間的に誘導して、脳を傷つけることなく刺激できる方法である。刺激パターンによって、刺激された脳領域の興奮性を増強もしくは減弱させることができる。これは刺激された領域の神経シナプス伝達効率に変化を引き起こしているためと考えられる。神経興奮性を一定期間増強することを長期増強 (LTP) といい、逆に抑制することを長期抑圧 (LTD) と呼ぶ。神経シナプスの可塑性を誘導することで神経機能を干渉してパフォーマンスを変化させるだけでなく、学習効果を高めたり、精神神経疾患の治療に用いるなど、神経科学分野の研究だけでなく、臨床的にも広く応用されている。しかし、これまでに確立された刺激法の効果は、個人間でばらつくことが指摘され、その効果が問題視されている。

当施設では 4 連発磁気刺激法 (quadripulse stimulation: QPS) という独自の刺激法を開発した。現在のところ最も有効な脳刺激法であると考えられるが、必ずしも期待される効果を誘導できるわけではなく、その効果は依然として 63~80% 程度であり、必ずしも十分とは言えない。その他の可塑性誘導法として、TMS と手首の末梢神経への電気刺激とのペア刺激 (paired-associative stimulation: PAS) がある。PAS は、末梢神経への電気刺激による求心性入力、大脳皮質に届いたタイミングで TMS を行うと LTP 様効果を誘導し、反対に届く前に TMS を行うと LTD 様効果を引き起こす。しかし、PAS においても 30~50% の割合で期待した効果が認められないと言われている。

2. 研究の目的

本研究では 4 連発磁気刺激法の QPS の要素と末梢神経電気刺激と磁気刺激のペア刺激である PAS の要素とを組み合わせた新しい刺激法 (paired-associative quadripulse stimulation: PA-QPS) を開発することによって、より効果的で確実な可塑性を引き起こすことができるのではないかと仮説を立て、本研究を行った。

3. 研究の方法

本研究は、研究内容およびその意義を十分に理解できる成人で、神経・精神疾患の既往歴や頭部外傷および頭部手術歴のない右利き健常被験者を対象とした。

単発刺激による磁気刺激強度の決定

右側の短母指外転筋 (APB) に導出電極を装着し、Magstim 社の Magstim200 磁気刺激装置と 8 字コイルを用いて左一次運動野に単発 TMS を行った。この手法は皮質脊髄路の機能を測定するために臨床応用されている方法と同一である。日本臨床神経生理学会の推奨する安全基準に沿って行うものとし、安静時で運動誘発電位 (MEP) が約 1.0 mV の振幅として得られる磁気刺激強度とした。また APB を弱収縮させたときに TMS によって誘発される MEP が 200 μ V となる運動閾値 (AMT) も測定した。

可塑性誘導法

QPS: 4 連発の運動閾値下の磁気刺激 (90% AMT) を 5 秒毎に繰り返し、合計 360 回行う方法である。4 連発刺激の間隔が 5ms の場合には LTP 様の可塑性変化が誘導され、50ms では LTD 様効果が得られることが予想される。

PA-QPS: 4 連発の運動閾値下磁気刺激 (90% AMT) と 4 連発の正中神経電気刺激 (感覚閾値の 3 倍) とを組み合わせた PA-QPS を 360 回行い、皮質脊髄路の可塑性変化を誘導する。PA-QPS は、磁気刺激の刺激間隔 (5ms, 50ms) と、末梢神経電気刺激と磁気刺激との間隔 (LTP を誘導する N20-latency + 2ms, LTD を誘導する N20-latency - 5ms) とを組み合わせにより、4 通りの刺激プロトコルから構成される。

PA-QPS の皮質脊髄路への影響に関する検討

被験者は快適なリクライニングチェアに座り、磁気刺激を受けた。磁気刺激前の皮質脊髄路の興奮性の評価として、先に決めた磁気刺激強度 (1.0 mV MEP を誘発する強度) を用いて左一次運動野に単発 TMS を行い、右 APB から MEP を記録した。次に QPS, PA-QPS を行い、その後の MEP の変化について 5 分/10 分毎に 60 分まで記録した。刺激効果のキャリーオーバーを防ぐために、1 週間以上間隔を空けてそれぞれの刺激プロトコルを行った。刺激プロトコルを行う順番はランダムとした。刺激前後でのそれぞれの刺激プロトコルにより誘導される効果を検討するだけでなく、刺激プロトコル間での効果の強さについても直接比較検討した。

4. 研究成果

9 名の被験者を対象として研究を遂行した。LTP 様効果を示す QPS5ms によって、MEP 振幅が有意に増大し、LTD 様効果を示す QPS50ms は MEP 振幅を減少させた。正中神経電気刺激を組み合わせた PA-QPS の場合において、QPS50ms は、LTD 様効果を誘導する N20-latency - 5ms の潜時で、電気刺激を加えることによって抑圧性効果がさらに増強され、LTP 様効果を誘導する N20-latency + 2ms の潜時で電気刺激を加えることによって、抑圧性効果が消失した。これは PAS によるシナプス可塑性変化の効果が、QPS50ms の効果に対して相加的な影響を及ぼしたためと考えた。QPS5ms は、N20-latency + 2ms の潜時で電気刺激を加えても有意に変化しなかったが、N20-latency - 5ms の潜時で電気刺激を加えることによって、QPS5ms によ

る LTP 様効果が消失した。PA-QPS5ms では刺激プロトコルの設定上、PAS と QPS とが互いに干渉して相加的な効果が得られなかったと考えた。

PA-QPS50ms の抑圧性効果の安定性や被験者間のばらつきについて検討するために、25 名の被験者を対象として N20-latency - 5ms の潜時で電気刺激を加える PA-QPS50ms と QPS50ms との効果と比較した。QPS50ms の抑圧性効果は 25 人中 14 人で認められたが、PA-QPS50ms では 22 人で認められ、PA-QPS50ms の効果の安定性が確認された。

以上の結果から特に抑圧効果において、従来の刺激法に比べてより効果的に可塑性変化を誘導できる PA-QPS を用いることによって、パーキンソン病やジストニアといった運動異常疾患への治療的応用が期待できると考えた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 13 件)

1. **Murakami T.**, Nakatani-Enomoto S., Enomoto H., Takahashi Y., Ugawa Y. A unique shape of the brainstem lesion causing orthostatic hypotension in anti-NMDAR encephalitis. *Internal Medicine* in press.
2. Urata Y., Nakamura M., Sasaki N., Shiokawa N., Nishida Y., Arai K., Hiwatashi H., Yokoyama I., Narumi S., Terayama Y., **Murakami T.**, Ugawa Y., Sakamoto H., Kaneko S., Nakazawa Y., Yamasaki R., Sadashima S., Sakai T., Arai H., Sano A. Novel pathogenic XK mutations in McLeod syndrome and interaction between XK protein and chorein. *Neurology: Genetics* in press.
3. Çan M., Laakso I., Nieminen J., **Murakami T.**, Ugawa Y. Coil model comparison for cerebellar transcranial magnetic stimulation. *Biomedical Physics and Engineering Express* in press.
4. 時村瞭, 井口正寛, 伊藤英一, **村上丈伸**, 宇川義一. 化膿性脳室炎を合併した細菌性髄膜炎における抗菌薬治療 ~ 自験例と症例報告の検討 ~. *臨床神経*. in press.
5. Soldati M., Mikkonen M., Laakso I., **Murakami T.**, Ugawa Y., Hirata A. A multi-scale computational approach based on TMS experiments for the assessment of electro-stimulation thresholds of the brain at intermediate frequencies. *Physics in Medicine and Biology* 2018; 63(22): 225006.
6. **Murakami T.**, Abe M., Wiratman W., Fujiwara J., Okamoto M., Mizuochi-Endo T., Iwabuchi T., Makuuchi M., Yamashita A., Tiksnadi A., Chang F-Y., Kubo H., Matsuda N., Kobayashi S., Eifuku S., Ugawa Y. The motor network reduces multisensory illusory perception. *The Journal of Neuroscience* 2018; 38: 9679-9688.
7. Laakso I., **Murakami T.**, Hirata A., Ugawa Y. Where and what TMS activates: Experiments and modeling. *Brain Stimulation* 2018; 11: 166-174.
8. Fukatsu M., **Murakami T.**, Ohkawara H., Saito S., Ikeda K., Kadowaki S., Sasaki I., Segawa M., Soeda T., Hoshi A., Takahashi H., Shichishima-Nakamura A., Ogawa K., Sugiura Y., Ohto H., Takeishi Y., Ikezoe T., Ugawa Y. A possible role of low regulatory T cells in anti-acetylcholine receptor antibody positive myasthenia gravis after bone marrow transplantation. *BMC Neurology* 2017; doi: 10.1186/s12883-017-0881-7.
9. 服部香寿美, 松田希, **村上丈伸**, 伊藤英一, 宇川義一 急性の経過で対麻痺, 多発脳神経麻痺を来した髄膜悪性黒色腫症の 1 例. *臨床神経*. 2017; 57: 769-774.
10. Nakamura K., Groiss S.J., 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 Stimulation* 2016; 9: 859-866.
11. **Murakami T.**, Yoshida K., Segawa M., Yoshihara A., Hoshi A., Nakamura K., Ichikawa M., Suzuki O., Yokoyama Y., Toyoshima Y., Sugiura Y., Ito H., Saito K., Hashimoto Y., Kakita A., Takahashi H., Ugawa Y. A case of lymphomatosis cerebri mimicking inflammatory diseases. *BMC Neurology* 2016; doi: 10.1186/s12883-016-0655-7.
12. Kadowaki S., Enomoto H., **Murakami T.**, Nakatani-Enomoto S., Kobayashi S., Ugawa Y. Influence of phasic muscle contraction upon the quadripulse stimulation (QPS) aftereffects. *Clinical Neurophysiology* 2016; 127: 1568-1573.
13. 山田茜, **村上丈伸**, 康英真, 飯國洋一郎, 森松暁史, 白田明子, 伊藤浩, 宇川義一, 山根清美 パーキンソン病における [¹²³I]イオフルパン SPECT と MIBG 心筋シンチグラフィとの併用に関する検討. *臨床神経*. 2016; 56: 400-406.

〔学会発表〕(計 37 件)

1. 時村瞭, 安田恵, 阿部亜妃子, 黒見祐美子, 板垣裕也, 阿部暖, 服部香寿美, **村上丈伸**, 金井数明. 著明な脊髄萎縮を認めたミトコンドリア病の 52 歳女性例. 第 103 回日本神経学会東北地方会 2019.03. 仙台, 口演発表.
2. 阿部暖, 榎本雪, 板垣裕也, 阿部亜妃子, 時村瞭, 安田恵, 吉田健二, **村上丈伸**, 金井数明. 多発脳神経麻痺で発症し進行性の筋力低下を呈した 82 歳女性例. 第 103 回日本神経学会東北地方会 2019.03. 仙台, 口演発表.
3. 阿部亜妃子, 吉田健二, 板垣裕也, 阿部暖, 時村瞭, 服部香寿美, 黒見祐美子, 安田恵, **村上**

- 文伸**, 小林俊輔, 榎本博之, 金井数明, 宇川義一. 診断に苦慮した中枢神経原発悪性リンパ腫の 1 例. 第 216 回日本内科学会東北地方会 2019.02. 仙台, 口演発表.
4. **Murakami T.**, Abe M., Tiksnadi A., Futamura M., Kobayashi N., Hashimoto Y., Ugawa Y. TMS can detect abnormal synaptic plasticity associated with amyloid-beta and Tau pathology in early staged dementia. 3rd Brain Stimulation Conference. 2019.02. Canada, poster presentation.
5. **Murakami T.** Peripheral electrical nerve stimulation modulated QPS-induced synaptic plasticity. 3rd Brain Stimulation Conference. 2019.02. Canada, oral presentation.
6. Tiksnadi A., **Murakami T.**, Wiratman W., Ugawa Y. Higher efficacy and less inter-individual variability in QPS than TBS: head to head comparison study. 3rd Brain Stimulation Conference. 2019.02. Canada, poster presentation.
7. Wiratman W., **Murakami T.**, Kobayashi S., Enomoto H., Ugawa Y. Peripheral electrical nerve stimulation modulated QPS-induced synaptic plasticity. 4th Taiwan International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorder. 2018.11. Taiwan, poster presentation.
8. **村上文伸**. 磁気刺激による聴覚視覚統合の干渉 - マガーク効果を用いた検討 - . 第 48 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2018.11. 東京, 口演発表(招待講演).
9. 時村瞭, **村上文伸**, 小林俊輔, 榎本博之, 宇川義一. 下位運動ニューロン症状でマスクされた上位運動ニューロン障害の CMCT による検出: ALS において. 第 48 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2018.11. 東京, ポスター発表.
10. 阿部暖, **村上文伸**, 松本英之, 時村瞭, 服部香寿美, 黒見祐美子, 吉田健二, 安田恵, 阿部十也, 小林俊輔, 榎本博之, 中村雅之, 佐野輝, 宇川義一. 下肢の錐体路障害を認めた McLeod 症候群の一例. 第 48 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2018.11. 東京, ポスター発表.
11. 後藤真明, 五十嵐暁子, 菅野京子, **村上文伸**, 三川武彦, 和泉啓司. 臨床倫理四分割法を用いた退院支援カンファレンスへの介入と今後の課題. 第 57 回全国自治体病院学会 2018.10. 福島, ポスター発表.
12. 阿部亜妃子, 吉田健二, 板垣裕也, 阿部暖, 時村瞭, 服部香寿美, 黒見祐美子, 安田恵, **村上文伸**, 榎本博之, 宇川義一. 重症筋無力症でステロイド治療中に抗 ARS 抗体陽性多発筋炎を発症した一例. 第 102 回日本神経学会東北地方会 2018.09. 仙台, 口演発表.
13. 板垣裕也, 松田希, 田中翔子, 阿部暖, 服部香寿美, 中津秀幸, 安田恵, **村上文伸**, 吉田健二, 榎本博之, 宇川義一. 水疱を伴わない帯状疱疹 (zoster sine herpete) に続発して, 無菌性髄膜炎・動眼神経麻痺・脳血管症・脊髄炎を来し, 診断と治療に難渋した一例. 第 102 回日本神経学会東北地方会 2018.09. 仙台, 口演発表.
14. **Murakami T.**, Abe M., Fujiwara J., Makuuchi M., Kobayashi S., Eifuku S., Ugawa Y. The motor system reduces McGurk illusion -event-related fMRI and TMS studies-. *BrainBox Conference* 2018.09. UK. Poster presentation.
15. **村上文伸**, 服部香寿美, 飯島綾子, 小鷹昌明, 佐久間潤, 齋藤清, 宇川義一. Lymphocytic primary angiitis of the central nervous system (PACNS) の一例. 第 23 回福島脳血管障害治療研究会. 2018.06. 郡山. 口演発表.
16. 阿部暖, **村上文伸**, 松本英之, 時村瞭, 服部香寿美, 黒見祐美子, 吉田健二, 安田恵, 阿部十也, 中村雅之, 佐野輝, 宇川義一. McLeod 症候群での中枢運動伝導時間と運動野皮質内抑制/促進機能. 第 59 回日本神経学会学術大会 2018.05. 札幌, ポスター発表.
17. 時村瞭, **村上文伸**, 宇川義一. 中枢運動神経伝導時間による筋萎縮性側索硬化症における上位運動ニューロン障害の検出. 第 59 回日本神経学会学術大会 2018.05. 札幌, ポスター発表.
18. **Murakami T.** Spike-timing dependent bidirectional plasticity in the human spinal motoneurons. *The 31st International Congress of Clinical Neurophysiology* 2018.05. (USA) Oral presentation.
19. **Murakami T.**, Tokimura R., Nakatani-Enomoto S., Enomoto H., Ugawa Y. Detection of upper motor neuron impairment in ALS with central motor conduction time. *The 31st International Congress of Clinical Neurophysiology* 2018.05. (USA) Poster presentation.
20. Yamashita A., **Murakami T.**, Kadowaki S., Yoshida K., Ito E., Matsuda N., Chang F-Y., Hattori N., Miyai I., Ugawa Y. Strength of peripheral nerve stimulation impacts on the magnitude of synaptic plasticity induced at spinal motoneurons. *The 31st International Congress of Clinical Neurophysiology* 2018.05. (USA) Poster presentation.
21. **村上文伸**. 認知症診療の展望と福島医大脳疾患センターにおける取り組み. 第 26 回福島内科フォーラム 2018.04. 福島, 招待講演.
22. **村上文伸**. TMS で何ができるか? 臨床, 研究そしてちょっと言語. 第 4 回福島白質解剖セミナー 2018.03. 福島, 招待講演.
23. **村上文伸**. アルツハイマー病の生理学的バイオマーカー. 第 25 回日本神経学会東北地方会生涯教育講演会 2018.03. 仙台, 招待講演.
24. **Murakami T.**, Ugawa Y. TMS, a useful biomarker for detecting functional decline in the early staged dementia. *Neuroscience 2017* 2017.11. (USA) Oral presentation.
25. Yamashita A., **Murakami T.**, Kadowaki S., Yoshida K., Ito E., Matsuda N., Chang F-Y., Hattori N., Miyai I., Ugawa Y. Bidirectional paired-associative synaptic plasticity at spinal motoneurons. *Neuroscience 2017* 2017.11. (USA) Poster presentation.

26. Wiratman W., **Murakami T.**, Kobayashi S., Enomoto H., Ugawa Y. Paired-associative quadripulse stimulation (PA-QPS): Modulations of QPS effects by electrical stimulation of peripheral nerve. *Neuroscience 2017* 2017.11. (USA) Poster presentation.
27. **村上丈伸**. 経頭蓋磁気刺激法の言語脳科学への応用. 第47回日本臨床神経生理学会学術大会. 2017.11. 横浜, 招待講演.
28. **Murakami T.**, Yoshida K., Yasuda M., Sugiura Y., Ugawa Y. Hypersalivation is a specific clinical feature to ant-NMDA receptor encephalitis. *The 23rd World Congress of Neurology* 2017.09. (Kyoto) Poster presentation.
29. **Murakami T.**, Ugawa Y. Reduced LTP-like synaptic plasticity in patients with mild cognitive decline. *The 2nd International Taiwanese Congress of Neurology* 2017.05. (Taiwan) Poster presentation.
30. **Murakami T.** Expert Meeting: Experience in Autoimmune Encephalitis. *Jakarta Neurology Exhibition Workshop and Symposium (JakNEWS) 2017* 2017.03. (Indonesia) Oral presentation, 招待講演.
31. **Murakami T.** Brain and Language: What we learned from TMS studies. *Jakarta Neurology Exhibition Workshop and Symposium (JakNEWS) 2017* 2017.03. (Indonesia) Oral presentation, 招待講演.
32. Laakso I., **Murakami T.**, Hirata A., Ugawa Y. Experiments and modelling pinpoint the cortical activation site of TMS. *The 2nd International Brain Stimulation Conference* 2017.03. (Spain) Poster presentation.
33. Yamashita A., **Murakami T.**, Kadowaki S., Yoshida K., Ito E., Matsuda N., Chang F-Y., Hattori N., Miyai I., Ugawa Y. Spike-timing dependent plasticity at spinal motoneurons. *The 2nd International Brain Stimulation Conference* 2017.03. (Spain) Poster presentation.
34. Wiratman W., **Murakami T.**, Kobayashi S., Enomoto H., Ugawa Y. Paired associative quadripulse stimulation (PA-QPS) -a new protocol combining homo- and hetero-synaptic plasticity-. *The 2nd International Brain Stimulation Conference* 2017.03. (Spain) Poster presentation.
35. **Murakami T.**, Fujiwara J., Sakamoto Y., Okamoto M., Mizuochi T., Iwabuchi T., Makuuchi M., Abe M., Kubo H., Matsuda N., Kobayashi S., Ito H., Takenoshita S., Ugawa Y. Contribution of the motor system to McGurk effect -event-related fMRI and TMS studies-. *Neuroscience 2016* 2016.11. (USA) Poster presentation.
36. **村上丈伸**. 新しいQPS. 第46回日本臨床神経生理学会学術大会. 2016.10. 郡山, 招待講演.
37. **Murakami T.** Contribution of the motor system to the multisensory integration. 第31回日本生体磁気学会大会. 2016.06. 金沢, Poster presentation.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年：
 国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 取得年：
 国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：ウィラトマン ウィヌグロホ

ローマ字氏名：Wiratman Winnugroho

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。