

令和 2 年 6 月 24 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09809

研究課題名(和文) 神経疾患の神経可塑性変化を用いた薬物治療効果の評価：新しい症状の把握法の開発

研究課題名(英文) Physiological biomarker of Parkinsonian symptoms using neuroplasticity function in humans

研究代表者

花島 律子 (HANAJIMA, Ritsuko)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：80396738

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：神経変性疾患における大脳神経可塑性変化と症状との対応を試みた。まず、パーキンソン病で4連発磁気刺激法による運動野神経可塑性誘導を検討したところ、レボドパオフでは誘導不良でオンでは正常化することが示された。これは単にレボドパの神経可塑性に対する薬理効果を示しただけではなく、神経可塑性の誘導の程度がパーキンソン症状の程度と逆相関していることが示され臨床的意味があることが示唆された。さらに、進行性核上性麻痺でも神経可塑性誘導の減弱がみられることを見出した。パーキンソン症状の発症機序に、運動野神経可塑性が関与していることを示すと同時に、今後早期診断にも役立つために有意義な結果であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経変性疾患の症状には発症機序がまだ不明なものが多い。非侵襲的脳刺激を用いてヒトの大脳皮質においても誘導できるようになった神経可塑性が、神経変性疾患で誘導が障害されており、パーキンソン病の症状とも関連があることが示されたことにより、症状の発症機序の解明につなげることができると考えられる。また、症状を客観的に捉えるバイオマーカーや、鑑別診断のためのバイオマーカーとして役立つ可能性が示唆される。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we analyzed neural plasticity of the human motor cortex in neurodegenerative disorders, using quadripulse magnetic stimulation (QPS), one of non-invasive brain stimulation techniques. Cortical plasticity induction by QPS decreased in Off state of Parkinson's disease and restored by L-dopa. The degree of cortical plasticity was shown to negatively relate with the degree of parkinsonian symptoms, indicating with motor scores of unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS). In progressive nuclear palsy (PSP), one of atypical parkinsonian syndrome, induction of cortical plasticity was impaired. These findings indicate that cortical plasticity may reflect patho-mechanisms for parkinsonian symptoms.

研究分野：神経内科

キーワード：神経可塑性 非侵襲的脳刺激法 神経変性疾患 パーキンソン病

## 1. 研究開始当初の背景

神経疾患の症状には発症機序が未だ不明なものが多く、また、神経疾患に対する薬剤の治療効果の評価も主に臨床症状によることが多い。このため、神経症状の病態生理の解明に近づく検査法や、治療効果の客観的な評価法の開発が望まれている。研究開始当初から、動物実験などでは、発症機序が分からなかった神経症状の一部には、神経可塑性の異常が関係しているのではないかと提唱されてきていた。しかし、神経疾患患者での神経可塑性の異常が神経症状の発症にどの様に影響しているのか不明であり、治療薬による神経可塑性への影響も充分わかっていない状況であった。

また、近年、神経可塑性の導出は動物実験だけではなく、ヒトにおいても経頭蓋磁気刺激法などを使用した様々の非侵襲脳刺激法を用いて検出できるようになってきており、ヒトの運動野の神経可塑性は、神経疾患で変化していることが報告されるようになってきていた。しかし、神経可塑性と人間の神経疾患の症状との関係は不明であった。またこれらの種々の非侵襲脳刺激法によるヒトの脳での可塑性誘導では、被験者間での反応のばらつきが大きいことも知られるようになってきており、神経疾患の中枢神経における病態機序の解析に、可塑性誘導を用いることができるかもまだ確定できない状況であった。

## 2. 研究の目的

パーキンソン病などの神経変性疾患における中枢神経内の異常の解明や病態把握において、脳の神経可塑性変化を用いることができるか明らかにすることを目的とした。そのために、必要な、基礎的なデータの把握をめざした。特に、動物実験などで神経可塑性誘導に影響を与えるとされる薬剤、特にドパミン系の薬剤の内服による中枢神経に対する効果を、非侵襲脳刺激によるヒトの運動野の神経可塑性により客観的に把握することができるか明らかにすることを目指した。

また、ヒトにおける脳の神経可塑性変化と神経疾患の症状との詳細な関連性を解明することも本研究の目的である。まず健常ボランティアにおいて高次機能など非運動症状と神経可塑性誘導との関係を明らかにすることを目的とした。これらを基盤に、パーキンソン病などの神経変性疾患において、症状を客観的に評価するためのバイオマーカーとして神経可塑性が使用できるか検討することを最終的な目的としている。

## 3. 研究の方法

ヒトの脳皮質に神経可塑性を誘導する方法として、本研究では4発の磁気刺激を5秒毎に30分間反復して与える方法(4連発磁気刺激法:QPS)を用いた。これは、我々の以前の研究により可塑性誘導のばらつきは少ないという知見が得られているためである。4発の刺激間隔を5msとした場合には刺激後に長期増強(LTP)様効果が誘導、50msに設定した場合には長期抑圧(LTD)様効果が誘導されると先行研究でしめされている。

本研究では主に、LTPを誘導する方法を持っていた。運動野の興奮性の変化を評価するには、単発のTMSによる手内筋記録の運動誘発電位(MEP)の振幅を用いた。QPS前にMEPを測定し、QPS後30分間にMEPを測定し、その前後のMEPの比率をQPSによる脳運動野の興奮性の指標とした。

### (1) 健常高齢ボランティアにおける脳運動野可塑性誘導の状態把握と、抗パーキンソン病薬の効果

パーキンソン症候群などの神経疾患は高齢者が多いため、健常高齢ボランティアを対象にしてQPSによるLTP誘導が若年者と同様に誘導されるか検討した。若年者において、LTP誘導がされないnon responderの存在が近年注目されているため、高齢者におけるQPSによりMEPの増大が起きない割合(non responderの比率)を分析した。

また、若年者では抗パーキンソン病薬であるレボドパ内服によりQPSによるLTPもLTDも増大することが分かっているが、高齢者においてもレボドパによりLTPが増大するのか検討した。ダブルブラインドで健常高齢ボランティアにプラセボもしくはレボドパ200mg内服した後に5ms間隔のQPSを行い、MEPの振幅を測定した。レボドパ内服によりMEPの振幅増大が変化するか測定した。

### (2) カフェイン内服によるLTP誘導への影響の分析

薬理的にA2A受容体抑制作用即ちD2様作用も有するカフェインを内服した場合にLTP誘導が変化するか分析した。健常ボランティアを対象に、カフェインもしくはプラセボ内服後に5ms間隔のQPSを脳運動野に行い、MEPの振幅を測定した。カフェインによりLTP誘導の程度に影響がどうか分析した。

### (3) 二次運動野に対するQPSの運動学習に対する影響の分析

健常ボランティアを対象とする。ボランティアには視覚運動系列学習課題を行ってもらい学習曲線を記録した。QPSを前補足運動野もしくは補足運動野に与えた場合とシャム刺激をしたときの運動課題における学習曲線の変化を比較し、高次機能への影響を分析した。

(4) 神経疾患患者での QPS による神経可塑性変化  
パーキンソン病およびパーキンソン病関連疾患を対象に、運動野に対する QPS により LTP を誘導する。LTP 誘導の程度と症状の対応を検討した。また、レボドパ内服での変化を分析した。

#### 4. 研究成果

(1) 健常高齢ボランティアにおける大脳運動野可塑性誘導の状態把握と、抗パーキンソン病薬の効果

高齢ボランティアにおいては、若年者に比べて QPS による運動野の可塑性誘導が充分されない non responder の割合が高いことが分かった。しかし、その割合は他の可塑性誘導のための非侵襲的脳刺激法と比較して少ないと考えられた。この結果をまとめて論文に投稿した。

また、高齢ボランティアにおける大脳運動野に対する 5ms 間隔の QPS による LTP 誘導に対するレボドパへの反応性は、若年者よりも弱いものの、若年者と同様にレボドパ内服により LTP 誘導の程度が増大することを示した。これは今後パーキンソン病に応用していくための重要な知見となった。この結果は論文に発表した。

(2) カフェイン内服による LTP 誘導への影響の分析

健常ボランティアの大脳運動野における LTP に対するカフェイン内服の効果を分析した結果、カフェインも弱いながらも LTP を抑える方向の作用があることが初めて見出された。これは D2 の作用と同様である。カフェインには D2 と同様の作用を基底核内で持つとされる A2A 受容体抑制作用があるといわれ、抗パーキンソン病作用もあると示唆されていた。しかしこれまで、可塑性に対するカフェインの効果の報告はなく、我々の結果が初めてのものであり論文に発表した。これは薬理作用が確立していない薬剤の効果をヒトの大脳の可塑性変化によって把握することができることも示しており、新しいバイオマーカーとして神経可塑性変化が役立つ可能性を示唆する成果であった。

(3) 二次運動野に対する QPS の運動学習に対する影響の分析

健常ボランティアにおいて、LTP を誘導する QPS を前補足運動野に行った場合に視覚運動系列学習課題の運動学習が障害することが示された。これは、補足運動野刺激と異なる結果であった。これにより QPS による前補足運動野の可塑性誘導は、初期の運動学習と関連があることを示すことができ、動物での知見と一致したものであった。この結果を論文に報告した。

これは、QPS による神経可塑性変化がヒトの高次機能を修飾しうることを示すもので、今後の検査法もしくは治療法への応用において重要な成果であった。

(4) 神経疾患患者での QPS による神経可塑性変化

神経疾患としてパーキンソン病を対象に QPS による LTP 誘導を評価したところ、健常ボランティアよりも LTP 誘導が減弱していることが示された。レボドパオンでは LTP 誘導の程度が増加し、また LTP の程度は臨床症状と関連することが示された。神経疾患における LTP 誘導と症状との対応が示され重要な結果であった。これらの分析を、国内外の学会で発表した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shirota Y, Hanajima R, Ohminami S, Tsutsumi R, Ugawa Y, Terao Y.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Supplementary motor area plays a causal role in automatic inhibition of motor responses.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Stimul	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.brs.2019.03.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sawada M, Wada-Isoe K, Hanajima R, Nakashima K.	4. 巻 4
2. 論文標題 Clinical features of freezing of gait in Parkinson's disease patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain Behav.	6. 最初と最後の頁 e01244
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1002/brb3.1244	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Taneda K, Adachi T, Watanabe Y, Hanajima R.	4. 巻 -
2. 論文標題 Cerebral Venous Thrombosis due to Nontyphoidal Salmonella Bacteremia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intern Med	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.2266-18.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Osada T, Ohta S, Ogawa A, Tanaka M, Suda A, Kamagata K, Hori M, Aoki S, Shimo Y, Hattori N, Shimizu T, Enomoto H, Hanajima R, Ugawa Y, Konishi S.	4. 巻 39
2. 論文標題 An Essential Role of the Intraparietal Sulcus in Response Inhibition Predicted by Parcellation-Based Network.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurosci.	6. 最初と最後の頁 2509-2521
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1523/JNEUROSCI.2244-18.2019.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hanajima R, Tanaka N, Tsutsumi R, Shirota Y, Shimizu T, Terao Y, Ugawa Y.	4. 巻 237
2. 論文標題 Effect of caffeine on long-term potentiation-like effects induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp Brain Res.	6. 最初と最後の頁 647-651.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00221-018-5450-9.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hanajima R, Tanaka N, Tsutsumi R, Enomoto H, Abe M, Nakamura K, Kobayashi S, Hamada M, Shimizu T, Terao Y, Ugawa Y.	4. 巻 235
2. 論文標題 The effect of age on the homotopic motor cortical long-term potentiation-like effect induced by quadripulse stimulation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Exp Brain Res.	6. 最初と最後の頁 2103-2108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00221-017-4953-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Groiss SJ, Mochizuki H, Hanajima R, Trenado C, Nakatani-Enomoto S, Otani K, Ugawa Y.	4. 巻 7-8
2. 論文標題 Impairment of triad conditioned facilitation in amyotrophic lateral sclerosis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.	6. 最初と最後の頁 604-610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/21678421.2017.1321676.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto H, Hanajima R, Terao Y, Hamada M, Shirota Y, Yugeta A, Nakatani-Enomoto S, Hashida H, Ugawa Y.	4. 巻 384
2. 論文標題 A significant correlation between cauda equina conduction time and cerebrospinal fluid protein in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neurol Sci.	6. 最初と最後の頁 7-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2017.11.006.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 8件）

1. 発表者名 Takahiro Shimizu, Ritsuko Hanajima, Ryosuke Tsutsumi, Naomi Tominaga, Yoshikazu Ugawa and Kazutoshi Nishiyama
2. 発表標題 Dissociative effects of thyrotropin releasing hormone on cerebellar ataxia and cerebellar adaptation in patients with spinocerebellar degeneration.
3. 学会等名 Internarional congress of parkinson ' s disease and movement disorder （国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuichiro Shirota, Yasuo Terao, Yoshikazu Ugawa, Ritsuko Hanajima
2. 発表標題 Further insights into excitatory-inhibitory balance of the primary motor cortex in Parkinson ' s disease: a triple-pulse stimulation study
3. 学会等名 Internarional congress of parkinson ' s disease and movement disorder (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shotaro Takahashi, Takahiro Shimizu, Makoto Honda, Yoshikazu Ugawa, Ritsuko Hanajima
2. 発表標題 Long-term potentiation like effects induced by quadripulse magnetic stimulation in Parkinson ' s disease patients " off " and " on " medication states.
3. 学会等名 3rd International Brain Stimulation Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 花島律子
2. 発表標題 SCD・MSA診療ガイドラインとその活用
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 花島律子
2. 発表標題 本態性振戦は小脳起源である-YES
3. 学会等名 第12回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shimizu T, Hanajima R, Tsutsumi R, Shimizu K, Nishiyama K, Ugawa Y.
2. 発表標題 Effects of TRH therapy on the prism adaptation task in patients with spinocerebellar degeneration.
3. 学会等名 Internarional congress of parkinson ' s disease and movement disorder ( 国際学会 )
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hanajima R, Tsutsumi R, Shirota Y, Shimizu T, Tanaka N, Ugawa Y.
2. 発表標題 Prism adaptation and cerebellar inhibition were impaired in essential tremor
3. 学会等名 Internarional congress of parkinson ' s disease and movement disorder ( 国際学会 )
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shimizu T, Hanajima R, Tsutsumi R, Shimizu K, Tominaga N, Ugawa Y, Nishiyama K
2. 発表標題 Effects of TRH therapy on the prism adaptation task in patients with spinocerebellar degeneration
3. 学会等名 World Congress of Neurology ( 国際学会 )
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Matsukawa M, Ishiura H, Ichikawa Y, Higashihara M, Sakiyama Y, Otsuka M, Ueki A, Kaida K, Tanaka M, Takahashi Y, Mitsui J, Matsukawa T, Hanajima R, Hayashi T, Terao Y, Inomata-Terada S, Hamada M, Hirota Y, Kubota A, Tsuji S
2. 発表標題 Genetic anticipation and clinical features of thirty two patients with benign adult familial myoclonic epilepsy (BAFME).
3. 学会等名 World Congress of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hanajima R, Tsutsumi R, Shirota Y, Shimizu T, Tanaka N, Ugawa Y
2. 発表標題 Cerebellar functions relating prism adaptation and cerebellar inhibition are impaired in essential tremor
3. 学会等名 World Congress of Neurology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 花島律子
2. 発表標題 ヒトの小脳機能
3. 学会等名 第48日本臨床神経生理学会 学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	宇川 義一 (UGAWA Yoshikazu) (50168671)	福島県立医科大学・医学部・教授  (21601)	