

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2018～2020
課題番号：18K07521
研究課題名(和文) 可塑性異常に着目したパーキンソン病磁気刺激治療の最適化

研究課題名(英文) Plasticity induction and Parkinson disease

研究代表者
濱田 雅 (Hamada, Masashi)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：40708054
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病における磁気刺激の臨床効果に関する基礎的研究を行った。結果として可塑性が重要な神経基盤になっていることを明らかにできたとともに、磁気刺激の際の刺激強度が可塑性誘導の重要な因子であることを明らかにした。また磁気刺激による効果測定をより詳細に行うために客観的症候測定系を確立し、パーキンソン病に特徴的な運動減少・速度低下・減衰について詳細に検討できるようになった。これらの結果は今後パーキンソン病における磁気刺激治療応用にあたって重要な基礎的知見となったと考えた。

研究成果の学術的意義や社会的意義
パーキンソン病において薬物治療のみならず非薬物療法の開発は喫緊の課題である。本研究ではその一つになりえる磁気刺激による可塑性について、効果発現機序の神経基盤の一部を解明でき、今後の応用が十分期待できる点で学術的・社会的意義があると考えた。

研究成果の概要(英文)：In order to understand mechanism of treatment effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in Parkinson disease, we performed series of experiments in which plasticity induction indeed affected motor learning in healthy volunteers. Furthermore, we found that reducing stimulus intensity of TBS protocol reversed non-responder to responder. These finding indicated that clinical effects of rTMS in Parkinson disease may be produced by plasticity modulation and that stimulus intensity may be very important to effectively induce plasticity in human cortex.

研究分野：神経内科

キーワード：経頭蓋磁気刺激 パーキンソン病 可塑性

1. 研究開始当初の背景

高齢化に伴いパーキンソン病 (PD) は増加している。薬物療法や脳深部刺激 (DBS) は副作用により適応外となる症例も多く、両者を補助する新しい画期的な治療法が切望されている。さらにレボドパ特有の運動合併症について有効な予防方法はないのが現状である。近年動物実験では PD において可塑性異常がその病態に深く関与することが明らかになった (Calabresi et al., Nat Neurosci, 2016)。一方磁気刺激はヒトの大脳皮質神経細胞を非侵襲的刺激しシナプス可塑性を誘導できる (2,4)。そのため磁気刺激で可塑性を誘導することで PD の運動症状が改善する可能性が示唆され、近年磁気刺激による PD 治療研究が進んでいる。実際、申請者らは補足運動野・反復磁気刺激 (rTMS) が PD の運動症状を改善させること (UPDRS part III で約 4 点程度) を報告した (1,5)。更にサブ解析で特に寡動が改善することを明らかにした (3)。しかし薬剤に替わるほどの効果はなく、また患者ごとの治療効果のばらつきが大きかった。

2. 研究の目的

以上から本研究課題の核心をなす学術的「問い」は、可塑性異常がその症状発現の中心にあるという仮説のもと、パーキンソン病 (PD) の磁気刺激治療効果は可塑性異常の改善によるのか? である。もし可塑性異常の改善が、磁気刺激治療の基本的な機序であるならば、個々の患者において可塑性を指標に最も効果的な刺激・治療法の選択が可能になるのではないかと考えて研究を行った。

3. 研究の方法

上述の目的のため以下の研究を行った。

< 磁気刺激効果が本当に行動指標へ影響するのか? >

パーキンソン病においてこれまで示してきた臨床症状改善効果が、可塑性誘導によるものであるのか? また本当に行動指標へ影響し得るかという検討を行うため以下の二つの実験を健康成人被検者で行った。

1. 運動野への磁気刺激による長期抑圧誘導が反復運動学習を阻害するかの検討を 18 名の健康成人被検者で行った。

2. 補足運動野ではなく前補足運動野の磁気刺激による可塑性誘導が視覚運動系列課題を可変させるかの検討を 16 名の健康成人被検者で行った。

< 磁気刺激効果のばらつきの原因として刺激プロトコルによる影響があるのか? >

パーキンソン病の磁気刺激による臨床効果はばらつきが大きいが、その原因として刺激プロトコルによる影響を詳細に検討するため theta burst stimulation (TBS) というプロトコルの刺激強度に関して健康成人被検者 31 名で検討をおこない、従来反応が認められない被検者で刺激強度を可変し反応が認められるようになるのかの検討を行った。

< パーキンソン病の臨床指標の客観的測定系の確立 >

これまでパーキンソン病における磁気刺激効果の測定としては実臨床で頻用されている運動症状スケール (UPDRS) を用いてきたが、客観的測定系を行うことでより詳細にその効果を解析できる可能性があると考え、手と腕の運動について 3D モーションキャプチャーを用いて定量的に解析ができるような測定系を確立するための基礎的実験を行った。

4. 研究成果

< 磁気刺激効果が本当に行動指標へ影響するのか? >

1. 健康被検者で paired associative stimulation (PAS) という一次運動野に長期抑圧を誘導できる方法を用いて、可塑性誘導後の反復運動学習が変化するかを検討した。長期抑圧を誘導する PAS により反復運動学習は阻害された。一方、適応運動学習は阻害されなかった。一般に反復運動学習は一次運動野が行い、適応運動学習は小脳が行っているとされており、今回の結果は一次運動野に長期抑圧を誘導した結果運動学習が阻害されていると結論した。この結果は磁気刺激による可塑性を介して行動指標が変化することを示していた。

2. 健康被検者で Quadripulse stimulation (QPS) という長期増強・長期抑圧を誘導できる方法を用いて、可塑性誘導後の視覚系列学習が変化するかを検討した。刺激部位は補足運動野と前補足運動野で行った。長期増強を誘導する QPS を前補足運動野に行くと視覚系列学習が阻害された。一方、補足運動野に対する QPS では反応時間への効果は認めたが学習自体への影響はなかった。基礎実験では前補足運動野が視覚系列学習効率を担い、補足運動野がそれを実行しているとされており、今回の結果はこのような基礎的知見に合致するとともに、磁気刺激による可塑性を介して行動指標が変化することをやはり示していると考えた。

上述の 1 とあわせ、パーキンソン病の磁気刺激による運動症状改善機序の重要な神経基盤として可塑性が関与していると考えた。

< 磁気刺激効果のばらつきの原因として刺激プロトコルによる影響があるのか? >

長期抑圧を誘導できるとされる TBS において、今回のコホートでは予測通りに抑圧を示した被検者は 30% にとどまった。すなわち 70% は反応が示さない (= 基礎値と同じで変化なし) あるいは逆に長期増強をしめた。これらの予測通りに反応が得られなかった被検者において刺激

強度を下げると、長期抑圧を呈した被検者は合計 71%に増加した。この結果は、刺激強度は可塑性誘導にとって一つの重要な因子であることが示された。

<パーキンソン病の臨床指標の客観的測定系の確立>

磁気刺激の効果がばらつく原因の一つに測定の問題があると考えパーキンソン病患者において実臨床で頻用されている評価スケール (UPDRS) のうち、手と腕の運動について 3D モーションキャプチャーを用いて定量的に解析ができる測定系を確立した。従来報告通り、パーキンソン病患者では運動の振幅が小さく、速度が遅いことが確認できた。またパーキンソン病では手の反復運動で振幅の減衰が認められるとする報告がある一方、減衰は認めないとする報告もあり結論がでていなかった。さらに腕の反復運動に関する報告は殆どなされていなかった。今回手と腕の反復運動いずれにおいても減衰が認められない例も散見され、健康成人と比べて有意差は認めなかった。ただし 3D モーションキャプチャーシステムでは多数の項目を測定していることから、減衰の評価を従来法のみで行うことでは、特徴をとらえきれない可能性があると考え主成分分析を行ったところ、減衰の特徴は第二成分として認められた。すなわち効果量は少ないもののパーキンソン病では運動の減衰は特徴の一つとして認められうると考えた。この結果は今後磁気刺激による臨床効果を測定する際に重要な考慮因子になりえると考えた。

<引用文献>

1. Shirota Y, Ohtsu H, **Hamada M**, Enomoto H, Ugawa Y; Research Committee on rTMS Treatment of Parkinson's Disease. Supplementary motor area stimulation for Parkinson disease: a randomized controlled study. *Neurology*. 2013;80(15):1400-5. (IF=8.166, 被引用数 39)
2. **Hamada M**, Hanajima R, Terao Y, Okabe S, Nakatani-Enomoto S, Furubayashi T, Matsumoto H, Shirota Y, Ohminami S, Ugawa Y. Primary motor cortical metaplasticity induced by priming over the supplementary motor area. *J Physiol*. 2009;587(20):4845-62. (IF=4.731, 被引用数 46)
3. **Hamada M**, Ugawa Y, Tsuji S; Effectiveness of rTMS on Parkinson's Disease Study Group, Japan. High-frequency rTMS over the supplementary motor area improves bradykinesia in Parkinson's disease: subanalysis of double-blind sham-controlled study. *J Neurol Sci*. 2009;287(1-2):143-6. (IF=2.126, 被引用数 27)
4. **Hamada M**, Terao Y, Hanajima R, Shirota Y, Nakatani-Enomoto S, Furubayashi T, Matsumoto H, Ugawa Y. Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *J Physiol*. 2008;586(16):3927-47. (IF=4.731, 被引用数 109)
5. **Hamada M**, Ugawa Y, Tsuji S; Effectiveness of rTMS on Parkinson's Disease Study Group, Japan. High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(11):1524-31. (IF=6.010, 被引用数 56)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 5件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shimizu Takahiro, Hanajima Ritsuko, Shirota Yuichiro, Tsutsumi Ryosuke, Tanaka Nobuyuki, Terao Yasuo, Hamada Masashi, Ugawa Yoshikazu	4. 巻 13
2. 論文標題 Plasticity induction in the pre-supplementary motor area (pre-SMA) and SMA-proper differentially affects visuomotor sequence learning	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Stimulation	6. 最初と最後の頁 229 ~ 238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brs.2019.08.001	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 Volz Lukas J., Hamada Masashi, Michely Jochen, Pool Eva Maria, Nettekoven Charlotte, Rothwell John C., Grefkes Hermann Christian	4. 巻 597
2. 論文標題 Modulation of I wave generating pathways by theta burst stimulation: a model of plasticity induction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 5963 ~ 5971
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP278636	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 該当する
1. 著者名 Aoh Yu, Hsiao Han-Jun, Lu Ming-Kuei, Macerollo Antonella, Huang Hui-Chun, Hamada Masashi, Tsai Chon-Haw, Chen Jui-Cheng	4. 巻 10
2. 論文標題 Event-Related Desynchronization/Synchronization in Spinocerebellar Ataxia Type 3	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 822 ~ 822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2019.00822	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Kodama Satoshi, Tokushige Shin-ichi, Sugiyama Yusuke, Sato Kazuya, Otsuka Juuri, Shirota Yuichiro, Hamada Masashi, Iwata Atsushi, Toda Tatsushi, Tsuji Shoji, Terao Yasuo	4. 巻 408
2. 論文標題 Rituximab improves not only back stiffness but also “stiff eyes” in stiff person syndrome: Implications for immune-mediated treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 116506 ~ 116506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2019.116506	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 Kodama Satoshi, Shirota Yuichiro, Hagiwara Akifumi, Otsuka Juuri, Sato Kazuya, Sugiyama Yusuke, Mori Harushi, Watanabe Masako, Hamada Masashi, Toda Tatsushi	4. 巻 4
2. 論文標題 Multinodular and vacuolating neuronal tumor (MVNT): A presumably incidental and asymptomatic case in an intractable epilepsy patient	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology Practice	6. 最初と最後の頁 164 ~ 167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cnp.2019.05.003	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 Nagayama Hiroshi, Kano Osamu, Murakami Hidetomo, Ono Kenjiro, Hamada Masashi, Toda Tatsushi, Sengoku Renpei, Shimo Yasushi, Hattori Nobutaka	4. 巻 396
2. 論文標題 Effect of istradefylline on mood disorders in Parkinson's disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 78 ~ 83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2018.11.005	査読の有無 無
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 Tokushige Shin-ichi, Matsuda Shun-ichi, Oyama Genko, Shimo Yasushi, Umemura Atsushi, Sasaki Takuya, Inomata-Terada Satomi, Yugeta Akihiro, Hamada Masashi, Ugawa Yoshikazu, Tsuji Shoji, Hattori Nobutaka, Terao Yasuo	4. 巻 129
2. 論文標題 Effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation on visual scanning	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 2421 ~ 2432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinph.2018.08.003	査読の有無 無
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 Sasaki Takuya, Shirota Yuichiro, Kodama Satoshi, Togashi Naohiko, Sugiyama Yusuke, Tokushige Shin-ichi, Inomata-Terada Satomi, Terao Yasuo, Ugawa Yoshikazu, Toda Tatsushi, Hamada Masashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Modulation of motor learning by a paired associative stimulation protocol inducing LTD-like effects	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Stimulation	6. 最初と最後の頁 1314 ~ 1321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brs.2018.07.054	査読の有無 無
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 Tokushige Shin-ichi, Terao Yasuo, Matsuda Shunichi, Furubayashi Toshiaki, Sasaki Takuya, Inomata-Terada Satomi, Yugeta Akihiro, Hamada Masashi, Tsuji Shoji, Ugawa Yoshikazu	4. 巻 9
2. 論文標題 Does the Clock Tick Slower or Faster in Parkinson's Disease? Insights Gained From the Synchronized Tapping Task	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychology	6. 最初と最後の頁 1178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyg.2018.01178	査読の有無 無
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 Sasaki Takuya, Kodama Satoshi, Togashi Naohiko, Shirota Yuichiro, Sugiyama Yusuke, Tokushige Shin-ichi, Inomata-Terada Satomi, Terao Yasuo, Ugawa Yoshikazu, Hamada Masashi	4. 巻 11
2. 論文標題 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	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Stimulation	6. 最初と最後の頁 400 ~ 410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brs.2017.12.003	査読の有無 無
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14件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 濱田雅
2. 発表標題 皮質内抑制性回路の可視化とその応用
3. 学会等名 第24回日本基礎理学療法学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱田雅
2. 発表標題 [SS2-4]文献レビュー-2019
3. 学会等名 第49回日本臨床神経生理学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱田雅
2. 発表標題 Intensity matters to TBS
3. 学会等名 Neural Oscillation Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱田雅
2. 発表標題 ハンチントン病の臨床症状
3. 学会等名 第13回日本パーキンソン病・運動障害疾患コンgres (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱田雅
2. 発表標題 rTMS therapy in Parkinson ' s disease
3. 学会等名 8th Inje University Paik Hospital Parkinson Disease Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱田雅
2. 発表標題 [S-03-2] パーキンソン病に対する非侵襲脳刺激法
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱田雅
2. 発表標題 [LS-28-1] パーキンソン病の”運動緩慢”に対する非薬物療法
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤和也, 濱田雅, 代田悠一郎, 小玉聡, 杉山雄亮, 宇川義一, 戸田達史
2. 発表標題 [02-042] 補足運動野に対する QPS を用いた反復経頭蓋磁気刺激法の検討
3. 学会等名 第49回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小玉聡, 濱田雅, 代田悠一郎, 佐々木拓也, 杉山雄亮, 佐藤和也, 大塚十里, 宇川義一, 戸田達史
2. 発表標題 P3-A4 補足運動野に対する反復磁気刺激の影響の検討
3. 学会等名 第13回日本パーキンソン病・運動障害疾患コンgres
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丸山敦夫, 佐藤大輔, 山代幸哉, 塗木淳夫, 衛藤誠二, 濱田雅
2. 発表標題 [02-038] 異なる電流方向の経頭蓋磁気刺激による MEP 潜時と運動学習後の運動野皮質内抑制低下との関係について
3. 学会等名 第49回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小玉聡, 濱田雅, 代田悠一郎, 佐々木拓也, 杉山雄亮, 佐藤和也, 大塚十里, 宇川義一, 戸田達史
2. 発表標題 補足運動野に対する反復磁気刺激の影響の検討
3. 学会等名 第48回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木拓也, 濱田雅, 代田悠一郎, 小玉聡, 杉山雄亮, 宇川義一, 戸田達史
2. 発表標題 LTP様効果を有する閾値下連合対刺激法 (subthreshold PAS) が異なる種類の運動学習に与える影響の検討
3. 学会等名 第48回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 濱田 雅
2. 発表標題 Non-invasive brain stimulation (NIBS) treatment for Parkinson's Disease
3. 学会等名 2018 NTU-U Tokyo Joint Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 濱田 雅
2. 発表標題 [S-33-1] パーキンソン病の磁気刺激治療
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2018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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------