

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K10743

研究課題名(和文) 多発性硬化症の認知機能障害に対する、経頭蓋磁気刺激療法(rTMS)の開発

研究課題名(英文) Repetitive transcranial magnetic stimulation for cognitive dysfunction in multiple sclerosis

研究代表者

中辻 裕司(Nakatsuji, Yuji)

富山大学・学術研究部医学系・教授

研究者番号：20332744

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：多発性硬化症(MS)患者を対象とし、当初予定のrTMSを今後の汎用性を考慮し、transcranial direct current stimulation (tDCS)療法に変更し施行した。認知機能、うつ、易疲労性に対する効果を検討したところ、易疲労性の改善を認め、認知機能、うつについてもシャム刺激に比較して良好な傾向が得られつつある。これまで治療法の無かったMSの非運動症状に対する非侵襲的脳刺激療法の有用性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MSに対する様々な疾患修飾薬(DMD)が開発・使用可能となり運動障害から見たMSの機能予後は格段に改善された。それに相反して、MSの非運動症状である高次脳機能障害、疲労、うつが社会的にクローズアップされるようになってきた。これらの症状にたいしてはこれまで有効な治療法がなく、早期離職者の増加など社会的に問題となっていたが、本研究で非侵襲的脳刺激療法が新たな治療法となりうることを示すことができたことは大変大きな意義がある。

研究成果の概要(英文)：Though we originally tried to evaluate the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on non-motor symptoms of patients with multiple sclerosis (MS), we used direct current stimulation (tDCS) due to its safety and convenience. We found that the fatigue was improved by the tDCS therapy, and that the cognitive dysfunction and depression were also tended to be improved. Since there have been no effective treatments for the non-motor dysfunction in patients with MS, tDCS may be a promising therapy.

研究分野：神経免疫学

キーワード：多発性硬化症 経頭蓋直流電気刺激療法 高次脳機能 認知症 疲労 うつ 経頭蓋磁気刺激療法

1. 研究開始当初の背景

多発性硬化症 (MS) の最近の疫学調査から、病初期で歩行に支障のない段階で既に約半数の患者が離職している (Giovannoni et al. *Mult Scler Relat Dis* 2016)。その理由として、運動障害以外に認知機能障害、易疲労性、うつ傾向など神経心理学的要因が患者の社会参加を阻んでいることが推測されている。わが国でも近年様々な新規疾患修飾薬 (DMD) が承認され、運動機能予後が格段に改善された。しかし、それに相反するようにこれまで注目されなかった非運動症状である認知機能障害が大きな問題となっている。最近のコクランレビューでは約 50~60% の MS 患者に注意力障害を前景とした認知機能障害が認められ (Rosti-Otajärvi et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2014)、しかも認知機能障害はすでに病初期から始まっている (Piras et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003)。DMD の早期使用により、ある程度の脳萎縮進行予防効果が期待されるが、認知機能障害の改善・予防に対するエビデンスレベルの高い報告は無い。最近、経頭蓋磁気刺激療法 (repetitive transcranial magnetic stimulation、rTMS) が MS 患者のワーキングメモリー機能、脳活性化、脳の機能的接続性を高めるという初めての報告 (Hulst et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016) があり、非侵襲的脳刺激療法が MS 患者の高次脳機能障害に良い効果を及ぼすことが期待される。

2. 研究の目的

本研究の目的は非侵襲的な経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) の日本人 MS 患者の認知機能障害、易疲労性、うつなどの非運動症状に対する有効性を検証することであった。しかし将来の汎用性を考慮し、本研究開始後に rTMS に比較して、より非侵襲的でかつ簡便性の高いと考えられた経頭蓋直流電気刺激療法 (transcranial direct current stimulation、tDCS) に変更して本研究を遂行した。そこで本研究では、MS 患者を対象として認知機能障害、易疲労性、うつに対する効果を検証し、tDCS を新規治療法として確立普及させることが目的である。

3. 研究の方法

被検者は当院脳神経内科に通院あるいは入院されていた MS 患者で、本臨床研究に書面で同意された方 6 名である。ベースラインの評価として、認知機能評価を MS で汎用される Rao 's Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRBN)、症状の重症度を Expanded Disability Status Scale (EDSS)、疲労度を簡易倦怠感調査票 (Brief fatigue inventory、BFI)、うつをベックうつ病調査表 (Beck depression inventory、BDI) で評価した。また認知機能に関連した異なる脳領域の機能的接続性の評価は resting state で functional MRI を施行した。

上記項目をベースラインとして評価後、2週間の tDCS 療法 (週 5 日を 2週間で計 10 日間の刺激) を施行し、施行直後、1か月、2か月、3か月後にベースラインと同様の評価を行った。また実刺激とシャム刺激は同一被検者においてはランダムなクロスオーバー試験とした。なお、tDCS 療法中は通常のリハビリテーションも併用して行った。

4. 研究成果

認知機能、うつ、易疲労性に対する効果を検討したところ、特に易疲労性については tDCS 終了後より改善を認め、2~3 か月効果が持続した。認知機能、うつに関してはシャム刺激に比較して良好な傾向が得られつつあるが症例数が不十分なこともありさらに症例を蓄積する必要がある。MS の非運動症状に対しては、これまで治療法が無かったが、非侵襲的脳刺激療法の有用性が示唆された。今後本治療法を承認・普及させるためにさらなる症例の蓄積、刺激強度、刺激部位の検討を重ねることが必要である。

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 5件）

1. 著者名 Koda Toru, Namba Akiko, Kinoshita Makoto, Nakatsuji Yuji, Sugimoto Tomoyuki, Sakakibara Kaori, Tada Satoru, Shimizu Mikito, Yamashita Kazuya, Takata Kazuhiro, Ishikura Teruyuki, Murata Syo, Beppu Shohei, Kumanogoh Atsushi, Mochizuki Hideki, Okuno Tatsusada	4. 巻 17
2. 論文標題 Sema4A is implicated in the acceleration of Th17 cell-mediated neuroinflammation in the effector phase	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuroinflammation	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) 10.1186/s12974-020-01757-w	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 -
1. 著者名 Kato Hiroki, Okuno Tatsusada, Isohashi Kayako, Koda Toru, Shimizu Mikito, Mochizuki Hideki, Nakatsuji Yuji, Hatazawa Jun	4. 巻 -
2. 論文標題 Astrocyte metabolism in multiple sclerosis investigated by 1-C-11 acetate PET	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism	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) 10.1177/0271678X20911469	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 -
1. 著者名 Anada Ryoko, Hayashi Tomohiro, Yamamoto Mamoru, Nakatsuji Yuji	4. 巻 59
2. 論文標題 The Spinal Cord Uptake of Fluorodeoxyglucose in a Patient with Relapsing Polychondritis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1339 ~ 1340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.3660-19	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 -
1. 著者名 Nukui Takamasa, Matsui Atsushi, Niimi Hideki, Yamamoto Mamoru, Matsuda Noriyuki, Piao Jin-Lan, Noguchi Kyo, Kitajima Isao, Nakatsuji Yuji	4. 巻 50
2. 論文標題 Cerebrospinal fluid ATP as a potential biomarker in patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes (MELAS)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mitochondrion	6. 最初と最後の頁 145 ~ 148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mito.2019.11.001	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 Tada Satoru, Okuno Tatsusada, Shimizu Mikito, Sakai Yoshiki, Sumi-Akamaru Hisae, Kinoshita Makoto, Yamashita Kazuya, Sanda Eri, Choong Chi-Jing, Namba Akiko, Sasaki Tsutomu, Koda Toru, Takata Kazushiro, Miyagawa Shigeru, Sawa Yoshiki, Nakatsuji Yuji, Mochizuki Hideki	4. 巻 9
2. 論文標題 Single injection of sustained-release prostacyclin analog ONO-1301-MS ameliorates hypoxic toxicity in the murine model of amyotrophic lateral sclerosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-019-41771-4	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 -

1. 著者名 Okuno T, Ishikura T, Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kumanogoh A, Mochizuki H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Semaphorin 4A as a biomarker of multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Exp Neuroimm	6. 最初と最後の頁 18 ~ 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Koda Toru, Namba Akiko, Nakatsuji Yuji, Niino Masaaki, Miyazaki Yusei, Sugimoto Tomoyuki, Kinoshita Makoto, Takata Kazushiro, Yamashita Kazuya, Shimizu Mikito, Fukazawa Toshiyuki, Kumanogoh Atsushi, Mochizuki Hideki, Okuno Tatsusada	4. 巻 13
2. 論文標題 Beneficial effects of fingolimod in MS patients with high serum Sema4A levels	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0193986	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 -

1. 著者名 Ishikuro Koji, Dougu Nobuhiro, Nukui Takamasa, Yamamoto Mamoru, Nakatsuji Yuji, Kuroda Satoshi, Matsushita Isao, Nishimaru Hiroshi, Araujo Mariana F. P., Nishijo Hisao	4. 巻 10
2. 論文標題 Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Over the Frontal Polar Area on Motor and Executive Functions in Parkinson's Disease; A Pilot Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2018.00231	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13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 奥野龍禎、加藤弘樹、甲田亨、木下允、畑澤順、中辻裕司、望月秀樹
2. 発表標題 視神経脊髄炎及び多発性硬化症患者のアストロサイト代謝と認知機能との関連～11C-酢酸PETを用いた検討～
3. 学会等名 第32回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本真守、奥野龍禎、朴今蘭、清水幹人、温井孝昌、甲田亨、木下允、宮本勝一、林 智宏、小西宏史、道具伸浩、中辻裕司。
2. 発表標題 MSおよびNMOSD患者における髄液dsDNAの検討
3. 学会等名 第32回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 甲田亨、奥野龍禎、木下允、望月秀樹、宮本勝一、新野正明、清水優子、山本真守、熊ノ郷淳、中辻裕司。
2. 発表標題 多発性硬化症治療におけるDMD反応性と免疫セマホリンSema4Aの関連の検証
3. 学会等名 第32回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 T Okuno, Y Nakatsuji, H Kato, T Koda, M Shimizu, J Hatazawa, H Mochizuki.
2. 発表標題 Astrocytic metabolism in the patients with multiple sclerosis investigated by 1-C-11 acetate PET.
3. 学会等名 The 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M Shimizu, M Kinoshita, T Koda, K Yamashita, T Ishikura, K Miyamoto, Y Nakatsuji, H Mochizuki, T Okuno.
2. 発表標題 Identification of innate immunity activation in the pathogenesis of NMO.
3. 学会等名 The 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K Yamashita, M Kinoshita, K Miyamoto, A Namba, M Shimizu, T Koda, T Ishikura, Y Nakatsuji, A Kumanogoh, S Kusunoki, H Mochizuki, T Okuno.
2. 発表標題 Pathogenic role of mitochondrial DNA through NLRP3 inflammasome in vitro and in vivo mouse model of neuromyelitis optica spectrum disorder.
3. 学会等名 The 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本真守、松田憲幸、穴田涼子、林智宏、小西宏史、温井孝昌、道具伸浩、高橋利幸、朴金蘭、中辻裕司。
2. 発表標題 当院における抗AQP4抗体陰性、抗MOG抗体陰性NMOSD症例の検討
3. 学会等名 第31回 日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 穴田涼子、松田憲幸、山本真守、林智宏、小西宏史、温井孝昌、道具伸浩、朴金蘭、中辻裕司。
2. 発表標題 当院で経験した橋本脳症を疑った3症例の検討
3. 学会等名 第31回 日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高岩亜輝子, 桑山直也, 秋岡直樹, 柏崎大奈, 黒田敏, 小西宏史, 田口芳治, 中辻裕司
2. 発表標題 結晶性検査と流動性検査のディスクレパンシー分析による軽度認知機能障害の検出方法
3. 学会等名 日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 南波明子, 奥野龍禎, 甲田亨, 山下和哉, 清水幹人, 木下允, 熊ノ郷淳, 宮崎雄生, 新野正明, 宮本勝一, 中辻裕司, 望月秀樹
2. 発表標題 Cerebrospinal fluid mitochondrial DNA elicits innate immune response in NMO spectrum disorder
3. 学会等名 日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 M Kinoshita, T Okuno, A Namba, T Koda, M Shimizu, A Kumanogoh, Y Nakatsuji, H Mochizuki
2. 発表標題 Sema4A expressed on hematopoietic cells determines interferon-beta response in Th17 autoimmunity
3. 学会等名 Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 M Shimizu, K Takata, M Kinoshita, T Ishikura, T Koda, Y Nakatsuji, H Mochizuki, T Okuno
2. 発表標題 Oral administration of succinate exacerbates an animal model of multiple sclerosis
3. 学会等名 Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 K Yamashita, M Kinoshita, K Miyamoto, A Namba, M Shimizu, T Koda, Y Nakatsuji, A Kumanogoh, S Kusunoki, H Mochizuki, T Okuno
2. 発表標題 Cerebrospinal fluid mitochondrial DNA elicits innate immune response in neuromyelitis optica spectrum disorder
3. 学会等名 Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 中辻裕司、甲田亨、木下允、奥野龍禎	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本臨床社	5. 総ページ数 7
3. 書名 免疫性神経疾患とセマフォリン、日本臨床	

1. 著者名 奥野龍禎、杉山靖子、中辻裕司	4. 発行年 2020年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 8
3. 書名 脱髄疾患における免疫細胞・グリア・ニューロン相互作用、脳神経内科	

1. 著者名 中辻裕司、奥野龍禎	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 8
3. 書名 多発性硬化症 (MS)・視神経脊髄炎 (NMO)、免疫・炎症病態 × 治療 Update	

1. 著者名 中辻裕司.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 4
3. 書名 多発性硬化症、視神経脊髄炎 今日の処方	

1. 著者名 温井孝昌、中辻裕司.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 3
3. 書名 NMO-SDにおける血清LDH	

1. 著者名 奥野龍禎、木下允、中辻裕司、望月秀樹.	4. 発行年 2019年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 5
3. 書名 NMO-SDにおける血清Sema4A	

1. 著者名 中辻裕司	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1
3. 書名 急性散在性脳脊髄炎 acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) 今日の治療指針	

〔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	野口 京 (Noguchi Kyo) (10242497)	富山大学・学術研究部医学系・教授 (13201)	
研究分担者	高岩 亜輝子 (Takaiwa Akiko) (20432114)	十文字学園女子大学・人間生活学部・准教授 (32415)	
研究分担者	小西 宏史 (Konishi Hiroshi) (30816012)	富山大学・附属病院・医員 (13201)	
研究分担者	山本 真守 (Yamamoto Mamoru) (80816025)	富山大学・附属病院・大学院医員 (13201)	
研究分担者	石黒 幸治 (Ishikuro Koji) (90811258)	富山大学・附属病院・理学療法士 (13201)	

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