

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04050

研究課題名（和文）脳卒中リハビリテーション応用に向けた経頭蓋電気刺激法の用量-反応関係の解明

研究課題名（英文）A dose-response relationship in transcranial brain stimulation

研究代表者

田中 悟志（TANAKA, SATOSHI）

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：10545867

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,230,000円

研究成果の概要（和文）：経頭蓋直流電気刺激法(tDCS)は、簡便に脳電気刺激を実現する装置として脳血管障害への応用を念頭にいた研究が進められている。本研究では、tDCS投与量と皮質興奮性及び行動に対する用量反応関係について検討を行った。研究の結果、ヒト一次運動野における推定電界強度が0.5-1.0V/mである時に運動皮質興奮性が最大になり、それ以上電界強度が高い条件の場合は、運動皮質興奮性は低下することがわかった。すなわち、運動皮質興奮性とtDCSの用量反応関係は非線形であった。また、脳梗塞モデルラットを用いた実験では2週間のtDCS刺激によって運動障害の重症度が軽減されるという予備的な結果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

国内外の脳卒中患者は今後も増加が予測されている。したがって、臨床応用に重要である用量反応関係に資する知見を見出した本研究の学術的重要性は高いと考える。また、tDCSはその簡便性・携帯性が他の手法に比べて大きな利点となっており、脳卒中のみならず患者総数が約250万人といわれる精神疾患への応用も期待されている。さらに、外科手術による電気刺激が必要であったパーキンソン病などに対し電気刺激を非侵襲に実現する可能性を秘める。したがって、tDCSの用量反応関係に対する本研究成果、tDCSの他の精神・神経疾患への応用にも資する知見と考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the dose-response relationship between tDCS dose and cortical excitability and behavior. As a result, the increase in the human motor cortical excitability by tDCS was greatest when the estimated electric-field strength was 0.5 ~ 1.0 V/m. The motor cortex excitability decreased under higher electric-field strength. This suggests that the dose-response relationship between the human motor cortical excitability and tDCS was nonlinear. In addition, preliminary results showed that tDCS for 2 weeks reduced the severity of movement disorders in a rat model of cerebral infarction.

研究分野：心理学

キーワード：脳刺激 心理学 神経科学 リハビリテーション 脳卒中 脳血管障害

1. 研究開始当初の背景

頭表に電極を設置し、微弱な直流電流を与える経頭蓋直流電気刺激法(transcranial direct current stimulation: tDCS)は、簡便に脳電気刺激を実現する装置として脳血管障害、精神・神経疾患への応用を念頭にいった研究が進められている。神経系に対する経頭蓋電気刺激の効果において重要な問いの一つは、用量と生体反応の関係性である。用量反応関係とは、生物に対して化学物質や物理作用を与えた際の用量・濃度と生物反応との間における関係性である。tDCSの場合、頭蓋の外から電流を投与するため骨で電流が大幅に減衰する。更に、脳の複雑形状は個人差が大きいため頭蓋の外から一定量の電流を投与しても皮質における電界値は不明である。このことが近年報告されるtDCS効果の個人差に繋がっていると考えられる。本研究では、計算物理モデルにより作用点の電界値を推定、ヒトおよび運動皮質梗塞モデル動物を対象とした生理・行動実験を組み合わせることにより、この問題にアプローチした。

2. 研究の目的

本研究の目的はtDCSによる用量反応関係について検討することであった。

3. 研究の方法

ヒトを対象とした実験

a. 運動誘発電位を指標とした用量反応関係の検討

21名の右利き健常成人を対象にtDCSの用量反応関係を明らかにする二重盲検法を用いた実験を行った。本実験は浜松医科大学の倫理委員会の承認を得て実施された。全ての対象者から書面にて同意を得た。5つの異なる刺激強度 (0.5mA、0.5 mA、1.0mA、1.5mAまたは2.0mA) による左半球一次運動皮質への10分間の陽極刺激 (直径2cmの円形ゴム電極) を実施し、運動誘発電位を指標とした皮質興奮性がどのように変化するかを検討した。異なる刺激強度の条件は別日に実施し、刺激強度の順序は対象者間でカウンターバランスをとり順序効果を相殺した。一次運動野への経頭蓋磁気刺激(TMS)によって運動誘発電位 (MEP) を発生させ、右手第一背側骨間筋付近に置いた電極により計測した。TMSの刺激強度は安静時運動閾値の120%とした。tDCSの実施前 (ベースライン)、tDCS実施直後、15分後、30分後の4条件で運動誘発電位を計測した。実験中の刺激部位のモニタリングを目的として、頭部MR画像 (T1 weighted image、T2 weighted image) を取得した。また、T1およびT2のMRI撮像は、本実験を行う前日までに浜松医科大学医学部附属病院に設置されている3テスラMRI装置 (Discovery M R750 3.0T、GE Healthcare) を用いて行われた。光学ナビゲーションシステムによる磁気刺激コイル位置のモニタリングでの使用を考慮し、撮像範囲は耳も全てカバーするように撮像を行った。T1及びT2画像から生成された人体頭部モデルに基づいて大脳皮質における電界分布を個人ごとに推定した。電界推定に関してはアルト大学の協力を得た。

b. 心的機能に対する用量反応関係の検討に向けた予備的調査

運動誘発電位で計測される大脳皮質興奮性に加えて、心的機能に対するtDCSによる用量反応関係を検討するために、モチベーションをターゲットとする予備的な検討を行った。アンケート調査の結果、研究のターゲットとすべき動機づけ方略が可視化・リスト化され、今後どの動機づけ方略を研究の対象にすべきかより明確になった (Oyake et al., 2020)。この研究に関しては本研究課題での成果はここまでであるが、心的機能に関する用量反応関係は

もともと予備的な検討として研究開始当初も想定していた。今回の成果を用いて、心的機能に関する用量反応関係は今後の検討課題としたい。

モデル動物を対象とした実験

a. 電界シミュレーションによるラットの刺激条件の理論値の算出

名古屋工業大学の平田研究室の協力を得て、1対のラットCT画像から物理計算モデルを用いてtDCSによる脳内電界値を推定した。

b. 光増感 (PIT) 法による運動皮質梗塞モデルラットの作製

作成したモデルは、脳梗塞ラットの障害をスクリーニングする一般的な神経学的評価では障害の重症度は低い、脳梗塞部位が限局するため脳と運動機能との関係性を調べるには適するモデルである。8週齢のSDラットを用いた。全ての実験はアメリカNIHの動物実験の使用法に基づく常葉大学動物実験委員会の承認を得て行った。ラットを3.5%イソフルランによる深麻酔下で、歯科用ドリルで硬膜を傷つけないように頭蓋骨を削りファイバー光源の先端部をセットした。光増感剤であるローズベンガル液を尾静脈より注入後、頭部より波長540 nmの緑色光を10分間照射することで皮質内の血管に血管内皮細胞性の血栓形成を誘導し脳梗塞モデルラットを作出した。実験終了後、脳梗塞モデルラットは深麻酔下で脳切片を作製し、生細胞を染める2、3、5-トリフェニルテトラゾリウムクロリド (TTC) 染色法により脳梗塞巣を評価した。

c. 脳梗塞モデルラットの運動評価：ビームウォークテスト

運動皮質梗塞ラットの運動機能は、PIT術前および術後に毎週1回、ビームウォークテストを用いて評価した。ラットを地上30cmの高さの木製梁（幅2.4cm、長さ150cm）の上を横断させ、その様子を動画撮像し評点（0～5で運動評価を点数化した（0点：横断できない、1点：スリップが90%以上、2点：スリップが70%以上90%未満、3点：スリップが50%以上70%未満、4点：スリップが20%以上50%未満、5点：スリップが20%未満）。動物ごとの個体差を考慮し、それぞれ5回実施し平均点を算出した。

d. 脳梗塞モデルラットへの経頭蓋直流電気刺激法の刺激条件の検討

ラットへの経頭蓋直流電気刺激を与える方法を確立した（図1）。具体的には、経頭蓋電気刺激用の微小電極あるいは皿電極をラットの頭蓋骨上に装着した。経頭蓋電気刺激用の専用デバイスにより脳内電流を通電した。経頭蓋直流電気刺激の刺激強度については、物理計算モデルより推定された通電刺激の条件に基付いて設定した。運動皮質梗塞ラットに対して異なる刺激強度の電気刺激を通電し用量反応特性を調べた。また、脳梗塞術後のラットに対して通電刺激を行う頻度についても、上記運動機能の回復度合いを指標にして検討した。



図1：運動皮質梗塞モデル動物への経頭蓋直流電気刺激

4. 研究成果

ヒトを対象とした実験

全ての実験において重篤な副作用は観察されなかった。図2に運動誘発電位(MEP)の結果を示す。図2Aに示したとおり、電流の流れがPosterior-Anterior (PA)またはAnterior-Posterior (AP)に限らず、電流値が1mAの条件でベースライン条件と比べてMEPが高いことが示唆された。図2Bは時間情報を示したものである。tDCS実施から経過した時間にもかかわらず、電流値が1mAの条件でベースライン条件と比べてMEPが高いことが示唆された。

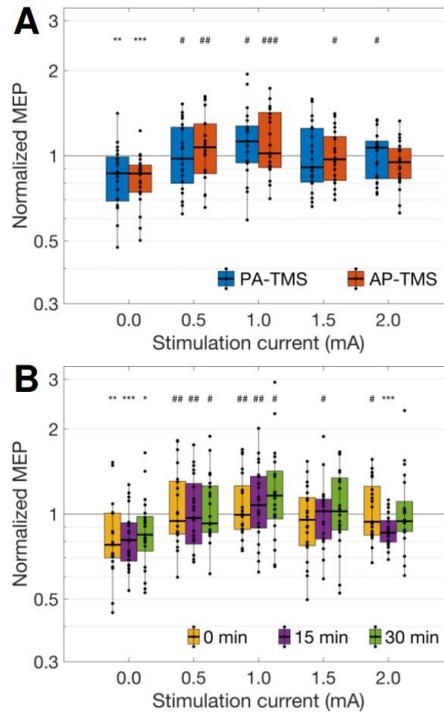


図2A：磁気刺激に誘導される電流の向きとMEPの関係性。3B：MEPの時間的变化。

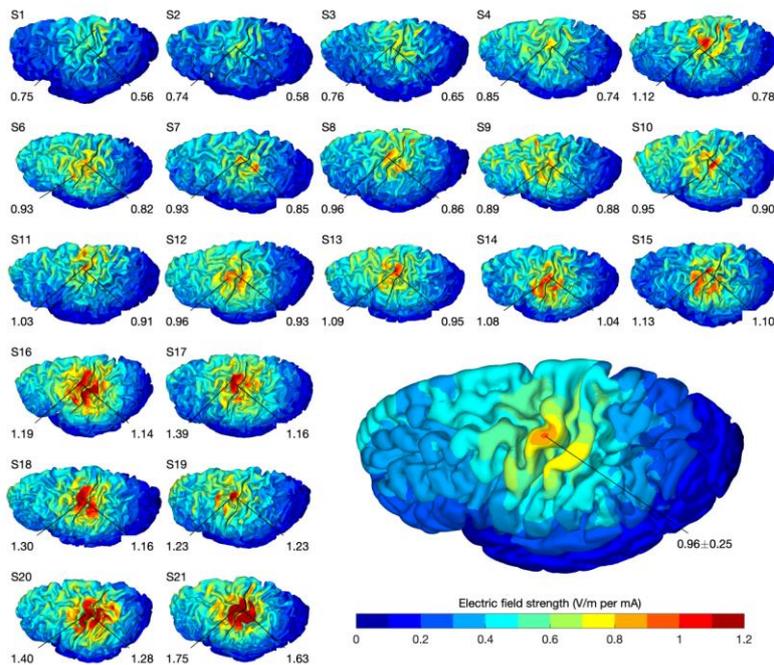


図3：21名のヒト健常者の推定電界分布及び21名の平均推定電界分布（右下図）

図3に個人ごとの推定電界分布及び21名の推定電界分布を示した。推定された電界分布は個人間でばらつきがあることが示された。しかし、21名の平均でみれば（図3右下）、電界の最大値はhand-knobを中心に分布していることがわかった。

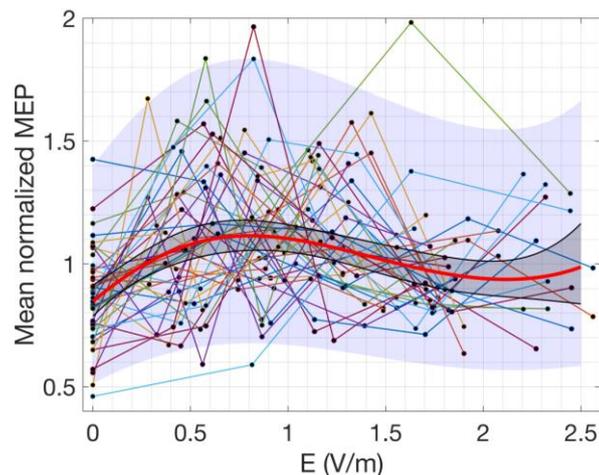


図4：一次運動野の推定電界強度とMEPの関係性

図4に一次運動野の推定電界強度とMEPの関係性を示した。MEPサイズが最大となるのは、0.5~1.0V/m付近であり、その後推定電界強度は緩やかに下降しているのがわかる。したがって、MEPとtDCSによる一次運動野の電界強度の関係性は非線形であることが示唆された。

モデル動物を対象とした実験

CT画像を用いて電界シミュレーションを行い、大脳皮質での電界分布を推定した（図5）。物理計算モデルで算出された理論値は、これまでに報告された論文で示されている動物へのtDCS刺激条件よりも小さいことが分かった。そこで、モデルで算出された刺激強度のtDCSを用いて運動皮質梗塞ラットの運動機能回復に対する効果を検討した。そして、この刺激強度を基準とする用量反応特性を検討した。その結果、短期間（1週間以内）のtDCSでは脳梗塞モデルラットの運動機能に対してはほとんど影響を与えなかった。現在までのところ、1週間に5日のtDCSを2週間継続した場合、弱い刺激条件下においても1ヶ月間のビームウォーク法による運動障害の重症度が有意に軽減されることが分かってきた。今後、この条件下で起こる機序について、組織学的な解析を検討している。

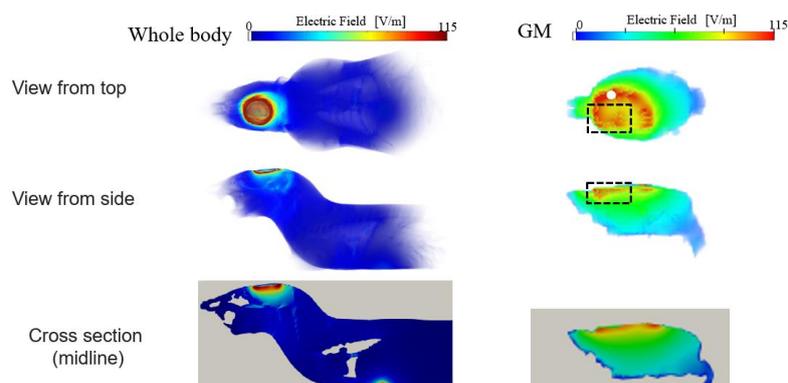


図5：物理計算モデルを用いたtDCSにより生じるラット脳内電界分布の推定

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 田中悟志	4. 巻 93
2. 論文標題 経頭蓋脳刺激法によるヒト脳研究：現状と展望	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 心理学ワールド	6. 最初と最後の頁 5-8
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 無
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 Oyake Kazuaki, Suzuki Makoto, Otaka Yohei, Tanaka Satoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Motivational Strategies for Stroke Rehabilitation: A Descriptive Cross-Sectional Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 553
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fneur.2020.00553	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 Oyake Kazuaki, Suzuki Makoto, Otaka Yohei, Momose Kimito, Tanaka Satoshi	4. 巻 101
2. 論文標題 Motivational Strategies for Stroke Rehabilitation: A?Delphi Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Archives of Physical Medicine and Rehabilitation	6. 最初と最後の頁 1929 ~ 1936
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.apmr.2020.06.007	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 Tani Keisuke, Hirata Akimasa, Gomez-Tames Jose, Tanaka Satoshi	4. 巻 6
2. 論文標題 Coil orientation affects pain sensation during single-pulse transcranial magnetic stimulation over Broca 's area	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology Practice	6. 最初と最後の頁 234 ~ 238
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cnp.2021.07.003	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 Hamajima Hiroki、Gomez-Tames Jose、Uehara Shintaro、Otaka Yohei、Tanaka Satoshi、Hirata Akimasa	4. 巻 150
2. 論文標題 Computation of group-level electric field in lower limb motor area for different tDCS montages	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 69 ~ 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinph.2023.03.009	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6件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 田中悟志
2. 発表標題 経頭蓋脳刺激法によるヒト脳研究と臨床応用：現状と展望
3. 学会等名 第48回日本脳科学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中悟志
2. 発表標題 脳刺激研究の現在：認知心理学との接点
3. 学会等名 日本認知心理学会第19回大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中悟志
2. 発表標題 経頭蓋直流電気刺激法 (tDCS) によるニューロモデュレーションの可能性：実験とシミュレーションによる検証
3. 学会等名 第34回日本ニューロモデュレーション学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 熊田竜郎, 森下紗帆
2. 発表標題 三次元動作分析による脱髄疾患モデルマウスの行動評価
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 熊田竜郎, 吉川輝, 森下紗帆, 外村和也, 梅村和夫
2. 発表標題 三次元動作分析による局所性脳梗塞ラットの行動評価.
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ilkka Laakso, Keisuke Tani, Jose Gomez-Tames, Akimasa Hirata, Satoshi Tanaka
2. 発表標題 Inter-individual variability in electric field as a predictor of tDCS response
3. 学会等名 5th International Brain Stimulation Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023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	熊田 竜郎 (Kumada Tatsuro) (00402339)	常葉大学・保健医療学部・教授 (33801)	

6. 研究組織（つづき）

	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	森下 紗帆 (Morisita Saho) (30614010)	常葉大学・健康プロデュース学部・助教 (33801)	

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			
フィンランド	aalto university			