

令和 4 年 4 月 30 日現在

機関番号：32610

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K16467

研究課題名(和文)最適化された局所的経頭蓋交流電気刺激による皮質脊髄路興奮性修飾

研究課題名(英文) Modulation of Corticospinal Excitability with focal Transcranial Alternating Current Stimulation

研究代表者

田代 祥一 (TASHIRO, Syoichi)

杏林大学・医学部・講師

研究者番号：70528893

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)：非侵襲的交流電気刺激(tACS: transcranial alternating current stimulation)を臨床研究のステージまで引き上げることを目的に研究を行った。皮質脊髄路興奮性増強効果という観点から、刺激周波数、刺激強度について精査し、持続的に増強/抑制的に作用する条件の他、刺激直後は抑制的に作用するが経時的に興奮性に作用する条件の存在を見出した。

最も時間・効果に優れた -tACSでは、刺激強度を高めても効果は変化せず、むしろ刺激強度が低い方が持続的な効果を示した。10分間の0.5 mAでの -tACSの効果は30分以上持続しており、臨床に利用可能であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

皮質脊髄路興奮性を高めることでリハビリテーションの効率を上げるという治療戦略に関して、望ましいtACSの刺激条件が明らかとなった。外来リハビリテーションで十分に可能な刺激時間と効果、持続時間を有しており、有用な治療手段となる可能性が明らかとなった。特に慢性期の脳卒中や頭部外傷、脊髄損傷などにおいては、リハビリテーションの効果が限られ、新しい治療手段の探索が希求されており、その社会的要請に応える研究成果が上げられたと考えられる。

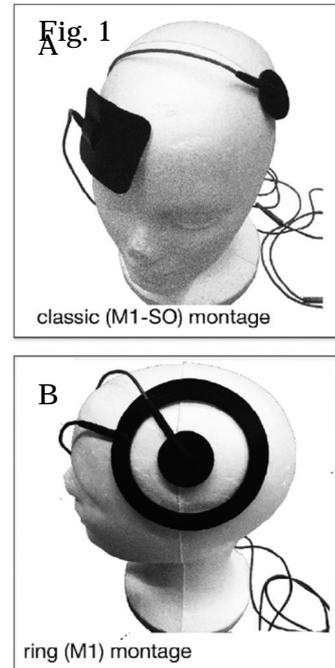
研究成果の概要(英文)：We investigated the effect of transcranial alternating current stimulation (tACS) with various stimulation conditions. We found the stimulation intensity does not influence on the effect of tACS. Beta tACS at 0.5 mA and 2.0 mA for 10 min has the strongest effect to increase corticospinal excitability (CSE) about 15-20 % for 30 min.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：非侵襲的脳刺激

## 1. 研究開始当初の背景

非侵襲的経皮的脳刺激法 (NTBS: Non-invasive Transcranial Brain Stimulation) は、脳を電気や磁気で刺激する手法で、脳機能を修飾することでリハビリテーションの効果を増強するニューロリハビリテーションとして実用化が進められている (1)。非侵襲的交流電気刺激 (tACS: transcranial alternating current stimulation) は、NTBS の中で 2010 年代に入ってから研究が進められている新しい技術である。他の手法が直接的な神経細胞の興奮性の操作に焦点を当てるのに対して、TACS は脳神経細胞の自律的な動揺性 Oscillation が外来性の交流周波数に“乗っ取り entrain”される現象を利用しており、より低電圧・低電位の刺激で脳活動の適性・指向性を操作できる利点がある (2)。他方、従来の C3 に陰極、Supraorbital に陽極を配置するような全脳刺激モンタージュ (Fig.1 A) では脳の広範囲が修飾を受けすぎる問題点があり、最近領野特異的な局所型モンタージュ (Fig.1B) が紹介されてきているものの、関連研究はまだ非常に少なく、至適周波数帯域・刺激強度などの基本的な条件が定まっていない (3)。さらに近年、2 つの周波数帯の交流を合成した合成波を研究に用いるモデルが提起され、一部でその特異的な作用が推定されている (4)。このように刺激条件ばかりが徒に増加してきている中、どの条件が最も適しているのかということについての比較は極端に不足しており、臨床応用への道筋は未だに確立していないと言わざるを得ない。

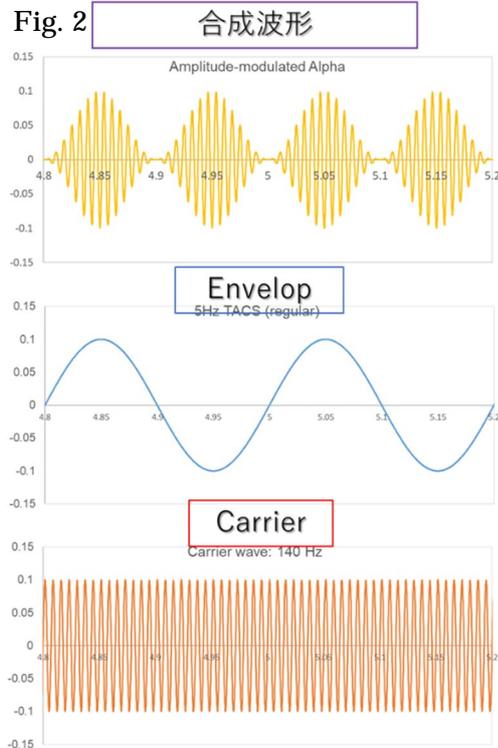


## 2. 研究の目的

本研究では、局所型 TACS における皮質脊髄路興奮性修飾効果を明らかにすること、一次運動野に加えた局所的 TACS の運動誘発電位に及ぼす効果を周波数帯域ごとに詳細に記述することで、ほとんど研究室の中だけでしか利用されてこなかった局所的 TACS を臨床研究のステージまで引き上げることが目的とした。

## 3. 研究の方法

右に記した組み入れ基準を満たす健常成人 25 名に対して介入を行った。経頭蓋磁気刺激 (TMS: transcranial magnetic stimulation) にて第一背側骨間筋の hotspot (M1-HAND) を同定し、局所的 tACS のための Center-Ring 電極を配置した (3)。実験冒頭に EEG と MEP を測定し、それぞれ (4-8Hz), (8-12Hz), (12-26Hz), (26Hz-) 各帯域の個別的周波数と安静時運動誘発電位 (MEP: motor evoked potential) 誘発閾値と運動時 MEP 誘発閾値、さらに約 0.7 mV の MEP 反応が期待できた TMS 出力 (SI 0.7 mV) を記録した。TACS は NeuroConn 刺激装置 (Neurocare) から与えた。



実験 では、1.0 mA の刺激強度で、個別的、帯域周波数、80 Hz ならびに 140 Hz の帯域の通常波形の TACS と、帯域周波数を envelop とし、過去の研究に従って 140 Hz を Carrier とした融合波形 (4) (Fig. 2) の合わせて 8 種類について、TACS による皮質脊髄路興奮性修飾効果を調べた。評価には MEP 振幅を用い、SI 0.7 mV で 30 刺激を 4.0 ± 0.4 秒間隔で加えた際の MEP の平均値の変化を、TACS 施行前、終了直後、5 分後、10 分後、15 分後と経時的に調べた。25 例全例を評価し、MEP の増高効果が最大だった 2 周波数につき、実験において 0.5 mA と 2.0 mA の 2 強度・計 4 条件で TACS を加えた場合の効果を比較した。TACS 施行時間は 10 分間とし、MEP 評価は、TACS 開始前、終了直後、

Table 1. 組み入れ基準

- 1) 年齢 18-35 歳で右利き。
- 2) いかなる神経系に作用する薬剤も服用していない。
- 3) 神経疾患や外傷の既往がない。
- 4) 埋め込み型の電子デバイスを利用していない。
- 5) 近親者を含めてんかんの既往なし。
- 6) 以下の疾患の既往がない: 偏頭痛, 閉所恐怖症, その他の精神疾患,
- 7) 妊娠中でない。
- 8) MRI や非侵襲的脳刺激に不耐でない。

5, 10, 20, 30 分後に行った(Fig. 3) . 実験 , ともに, それぞれの TACS の後には知覚入力に関する質問紙を行い, 周波数ごとの知覚受容の差が結果に交絡していないかを確認した .

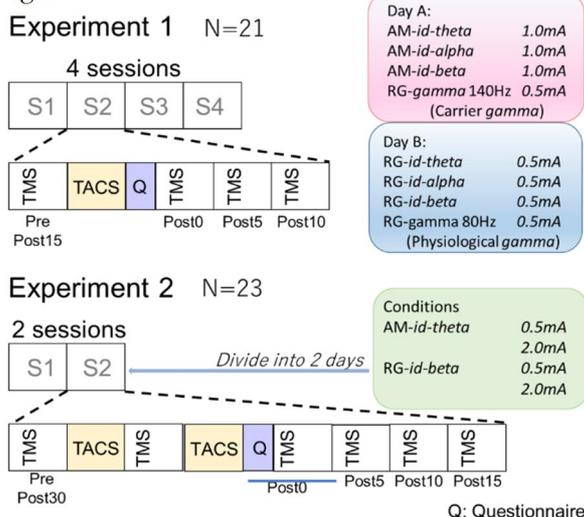
#### 4 . 研究成果

本研究では、健常者における最適な周波数帯の検討、健常者における最適な刺激強度の検討、慢性期脳卒中患者に対するリハビリへの効果の検討を掲げて研究を計画した。、 においては当初計画の通常波形のみの検討から、合成波形の検討も追加で行うことで、より詳細な機序の検討を実施した。 については新型コロナウイルス感染症蔓延のために実施することができなかった。新型コロナウイルス感染症蔓延のために困難となった臨床研究部分を見合わせる代わりに、基礎研究部分を拡充して行った本研究の結果を通じて、ほとんど研究室の中だけでしか利用されてこなかった局所的 TACS を臨床研究のステージまで引き上げるといった目的は達成されたと考えている。

##### 健常者における最適な周波数帯の検討

TACS では、各研究者が独自の根拠で刺激周波数帯域を決めることが多く、帯域ごとの公平な比較は少ない . 特に局所型 TACS ではそうした報告はなかった . しかし、従来の電極配置では図 B (文献 3 より) のような広範囲の電界による対象領域以外への非特異的な効果が混在すると推定される . そこで健常成人 20 名の一次運動野 (M1) 直上の頭皮に、輪状電極を用いて 1mA の局所的 tACS を 5 分間加えた際の第一背側骨間筋運動誘発電位 (MEP) の振幅の経時変化を 15 分まで調べた . 実験は 2 日にかけて実施し、1 日は、帯域の被検者固有周波数と 80 Hz の交流電流、別日には周波数 140Hz とそれを内包波形として外殻波形に、帯域の固有周波数を適応した合成波形の交流電流のそれぞれ 4 条件ずつを比較した。( Fig. 3)

Fig. 3



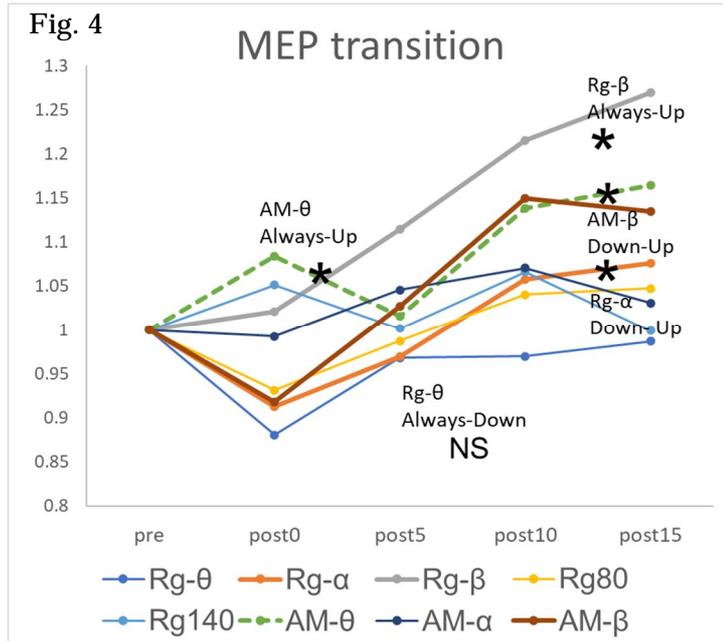
##### 帯域 tACS は、単純波形も合成波形も、皮質脊髄路興奮性を増強させる

##### 帯域 tACS は、単純波形は皮質脊髄路興奮性を抑制し、合成波形は増強させる

まず、刺激前の MEP 値を用いて標準化した値で TACS 後の経時的な MEP の変化をみると、帯域の TACS では単純波形でも合成波形でも 15-20% 程度の MEP 増高効果が観察された。

帯域では、合成波形は常に MEP を増高させるように作用し、その効果は 15% 程度に達したのに対し、単純波形では 5~10% 程度、常に低下させるように作用していた。( Fig. 4)

Fig. 4



##### 刺激効果は 4 通りに分類され、特に刺激直後は抑制的に作用するが、経時的に興奮性に作用する条件がある

こうした tACS による MEP の推移を定性的に評価すると、[ 1 ]常に皮質脊髄路興奮性を高める条件 : Rg-、AM-、[ 2 ]刺激直後は抑制的に作用し、刺激 5 分後以降に皮質脊髄路興奮性を高める : Rg-、AM-、[ 3 ]常に皮質脊髄路興奮性を低下させる : Rg-、[ 4 ]大きな変化をもたらさない : その他。といった分類ができた。[ 2 ]については、刺激実施中は MEP を評価できなかったものの、抑制的に作用している可能性が推定される。最近の報告にあるように tACS に entrain された Brain Oscillation が復元される際に MEP 増強作用を發揮しているのかもしれない(5)。TACS を臨床応用した場合に、刺激をしながら訓練を行うか、刺激を終えてから訓練

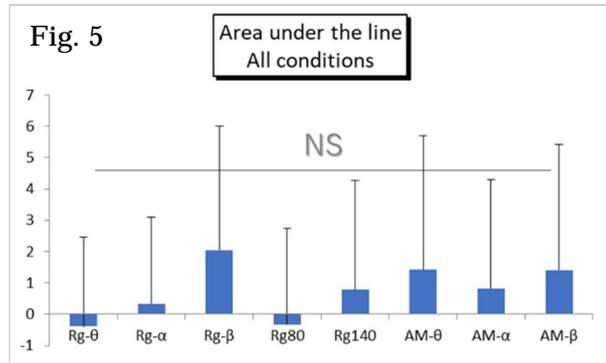
を行うかの 2 通りとなると考えられるが、実的にはどちらにも対応可能な方が望ましいと考えられ、[1]の 2 条件が適している可能性が考えられた。

### 常に興奮性を高める条件がリハビリテーションとの併用に適している可能性がある

皮質脊髄路興奮性の比較のため、刺激後時間 x 変化量を擬似積分した Area under the line を比較したところ、Rg-、AM-、AM- が高い様子が観察された。(Fig. 5)

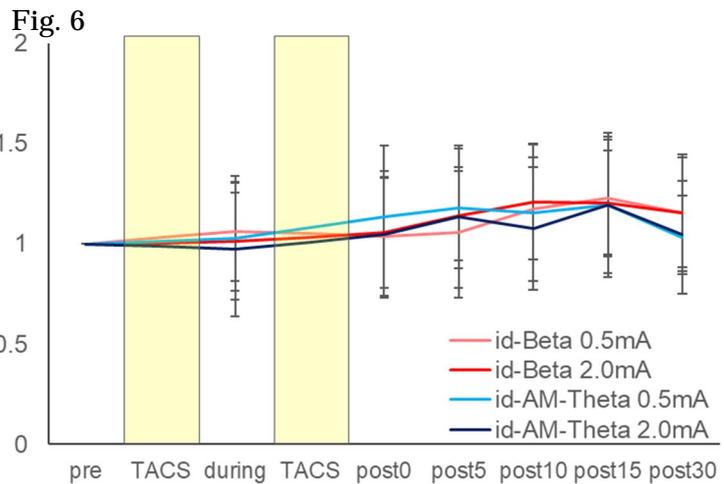
Rg- と AM- は全ての評価点で皮質脊髄路興奮性を増強していた条件である。AM- は刺激直後に皮質脊髄路興奮性を抑制しており、刺激中も抑制的に作用している可能性がある。

これらのことから、TACS の皮質脊髄路興奮性を増強させる観点からの臨床応用を考えると、Rg-、AM- の 2 条件が適している可能性がある」と結論付けられた。



### 健常者における最適な周波数帯の検討

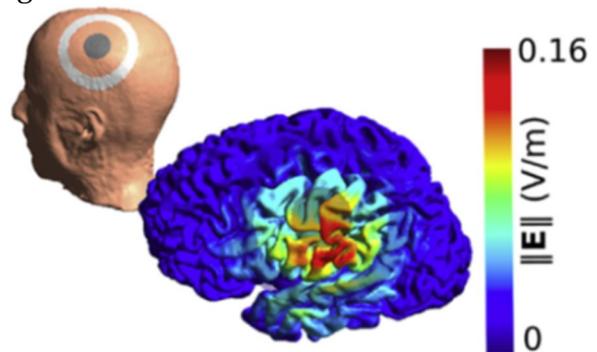
この結果を受けて、我々は、Rg-、AM- の 2 条件について、刺激強度を 0.5mA と 2.0mA に変えた合計 4 条件について、刺激時間と刺激後観察時間を伸ばした tACS の効果について検討した。ここでは、刺激中に一度 MEP を評価し、刺激の前後での皮質脊髄路興奮性について精査した。Fig. 6 にあるようにいずれの条件も 5 分刺激と同様に皮質脊髄路興奮性を増強させた。



### 刺激強度を高めても効果はほぼ変化しない

MRI イメージを用いて仮想的に皮質内の電界をモデルする方法を用いると(6)、Fig. 7 のように 1mA の刺激により約 0.16 V/m の電界が形成されている。0.08 V/m 程度の強度でも十分に皮質脊髄路興奮性に影響を与え、0.32 V/m まで高めてもほとんど効果に差がないことが明らかとなった。むしろ、刺激中、刺激直後の値では、刺激強度が低い方が、皮質脊髄路興奮性が高まっている可能性が示唆された。

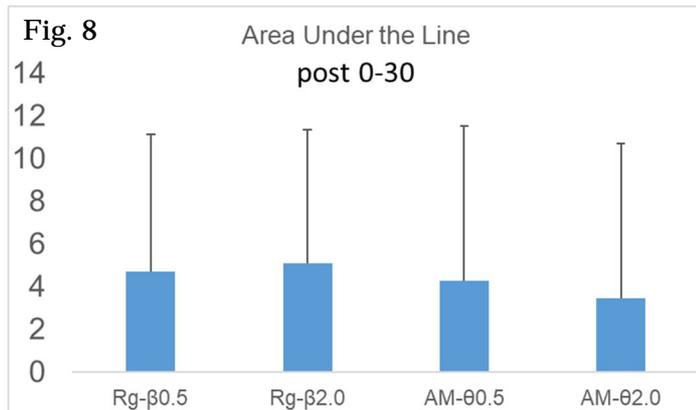
Fig. 7



tACS の機序は直接的な膜電位の修飾ではなく、Brain Oscillation を外来交流周波数によって entrain することであり、0.4 mA の刺激強度での報告もある。国際臨床神経生理学学会のガイドライン(7)では 2.0 mA までの刺激であれば明らかな副作用は生じないと言われているが、今回の結果からはかなり弱い刺激強度であっても十分な効果が期待できることが明らかとなった。

### 四群間で明らかな効果の差異は認められないが、Rg-の方が、AM-よりも効果が持続している

統計学的には有意差は認められなかったものの、経時的に皮質脊髄路興奮性を評価すると、Rg- のほうが、AM- よりも効果が持続している傾向が認められた (0.5mA, [Rg- : 15.7%; AM- : 3.2%],  $P=0.068$ ; 2.0mA, [Rg- : 15.4%; AM- : 4.5%],  $P=0.12$  )。



**効果の疑似積分値では、Rg- 2.0 mA Rg- 0.5 mA > AM- 0.5 mA > AM- 2.0 mA**  
皮質脊髄路興奮性増強効果を疑似積分値にて評価したところ、Rg- のほうが総じて効果が高く、0.5 mA 刺激と 2.0 mA 刺激ではほぼ同等であった。これらの結果から、0.5 mA の Rg- が刺激中、刺激後長時間の皮質脊髄路興奮性増強効果という観点から最も実用性が高いと考えられた。tACS 10 分と刺激後の皮質脊髄路興奮性増強時間が 30 分以上であり、一般的なりハビリテーション実施時間である 40 ~ 60 分をカバーするという観点からは十分妥当な条件であると考えられる。

<引用文献>

- (1) Guerra A, et al., Neurosci Lett, 2020.Feb 6;719:133332.
- (2) Antal A & Herrmann C., Neural plast, 2016. ID:3616807
- (3) Heise K, et al., Brain Stimul, 2016. 9:700-704.
- (4) Witkowski M, et al., NeuroImage, 2016. 140:89-98.
- (5) Chen C, et al., Brain Sci. 2021 Mar 16;11(3):377.
- (6) Thielscher A, et al., Conf Proc IEEE Eng Med BiolSoc 2015; 2015:222-5.
- (7) Antal A, et al., Clinical Neurophysiology 128 (2017) 1774–1809.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田代祥一
2. 発表標題 局所的経頭蓋交流電気刺激のMEP応答に与える効果に関する条件検討
3. 学会等名 第59回日本リハビリテーション医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田代祥一
2. 発表標題 合成波形を用いた局所的経頭蓋交流電気刺激のMEP応答に与える効果に関する条件検討
3. 学会等名 第33回日本末梢神経学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田代祥一
2. 発表標題 局所的経頭蓋交流電気刺激の刺激強度がMEP応答に与える効果
3. 学会等名 第52回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

現在、下記を予定している。

〔雑誌論文〕

・現在、査読付きオープンアクセス英文誌に投稿準備中

〔国際学会発表〕

・Syoichi Tashiro. 題名未定。International Society of Physical Medicine and Rehabilitation 2023 または2024 (新型コロナウイルス感染症蔓延の状況による)

・Syoichi Tashiro. 題名未定。International congress of Clinical Neurophysiology 2024(隔年開催・2022は新型コロナウイルス感染症蔓延にて見合わせ)にて発表予定である。

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		
デンマーク	DRCMR		