

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 31 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21500308

研究課題名（和文） 神経難病治療を目指した反復磁気刺激法の作用機序に関する光トポ・電気生理による研究

研究課題名（英文） Research of repetitive TMS mechanisms for therapy of neurological disease using near infrared spectroscopy and electrophysiological methods

研究代表者

望月 仁志 (MOCHIZUKI HITOSHI)

福島県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：50501699

研究成果の概要（和文）： 反復磁気刺激法のより効率的な刺激パラメーターの決定を行った。単相性4連発刺激(Quadripulse stimulation; QPS)において4発の刺激間隔が5 msの場合（QPS-5ms）は刺激部位を促通させ、刺激間隔が50 msの場合（QPS-50ms）は抑制させることを示した。また、我々は超軽量磁気刺激用コイルの開発と特殊な形状の近赤外線トポグラフィーのプローベホルダーを開発し、刺激部位直下の多チャンネルNear infrared spectroscopy (NIRS) の測定を世界で初めて可能にした。これらのシステムを用いて、左側一次運動野に対して2分間のQPS-5msまたはQPS-50msで刺激して、磁気刺激中の短期効果をNIRSで測定し、それらが長期効果とは全く異なる効果を持つことを示した。

研究成果の概要（英文）： The more efficient stimulation parameter of the repetitive TMS method was determined. The effect of stimuli is facilitatory when the stimulus interval of quadripulse stimulation (QPS) is 5 ms (QPS-5ms), and that is inhibitory when a stimulus interval is 50 ms (QPS-50ms). Moreover, we developed the probe holder of the near infrared spectroscopy (NIRS) suited to a brand-new ultralight magnetic stimulation coil, and enabled measurement of multi-channel NIRS directly under a site of the stimulus for the first time in the world. Using these systems, the online effect under magnetic stimulation was measured at the left primary motor cortex using the 2-minute QPS-5ms or QPS-50ms, and we indicated that these online-effects of QPSs were different from the long-after-effect of those.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：非侵襲的脳活動計測

1. 研究開始当初の背景

反復磁気刺激法は、難治性うつ病患者に対しての治療法として定着しつつある。本刺激治療は痛みを伴わず、治療後は認知機能にもほとんど影響を及ぼさず、外来でも容易に行うことが可能である。各種神経疾患の治療にも本刺激法は研究レベルでは臨床応用されており、実際にパーキンソン病、てんかん、慢性疼痛患者に対して、反復磁気刺激が一定の治療効果を有している。しかしながら、刺激する部位、刺激方向、頻度、強度により、脳に与える効果が大きく異なる。

2. 研究の目的

今回の研究目的は、より効果的な反復磁気刺激法の刺激パラメーターを探索すること、その刺激が運動野以外の領域（遠隔部位）に与える影響の効果を定量すること、そしてそれぞれの効果の持続時間を判定することの3点とした。

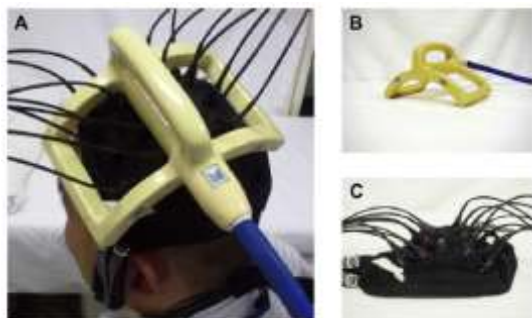
3. 研究の方法

磁気刺激の効果判定の機器として、磁場の影響を受けにくいNIRSを用いた。

(1) 単相性4連発刺激を5秒毎に数十分間刺激することをQPSというが、このQPSにおいて、interpulse intervalを変化させ、刺激前後のMEPを比較した。

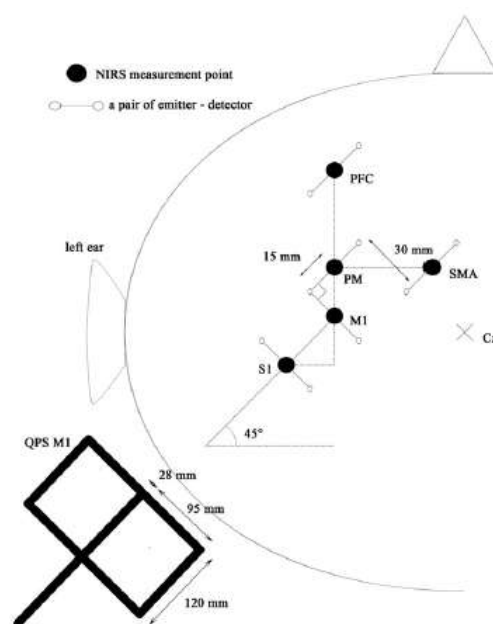
(2) 磁気刺激直下の血流測定は、刺激時の微妙なコイルの動きにより、極めて困難であった。そこで我々は超軽量磁気刺激用コイルの開発と特殊な形状の近赤外線トポグラフィー(NIRS)のブローベホルダーを開発した(図1)。

図1：新しく開発したTMS-NIRSシステム



(3) このシステムを利用して左側一次運動野に対して2分間のQPS-5msまたはQPS-50msの刺激とその後3分間の無刺激状態を3回繰り返し、その間の左右両側大脳半球の脳血流の変化を近赤外線トポグラフィーで計測して平均加算した。NIRS測定部位は図2に示した。

図2 刺激と測定部位の位置



(4) 上記と同様の刺激法において左正中神経体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potential; SEP)による生理学的な活動性の評価を行うとともに、通常の30分間のQPS刺激の前後においてSEPを測定した。刺激中におけるSEPに対する効果(online effect)と30分刺激後におけるSEPに対する効果(after effect)を比較した。

4. 研究成果

(1) 4発の磁気刺激を一定のリズムをつけて30分間刺激すること(QPS)により、効果的に脳の活動性に影響を与えることを運動誘発電位の分析により証明した。4発の刺激間隔が5msの場合(QPS-5ms)は刺激部位を促通させ、刺激間隔が50msの場合(QPS-50ms)は抑制させることを示した。これは過去の報告と矛盾しない結果であった。

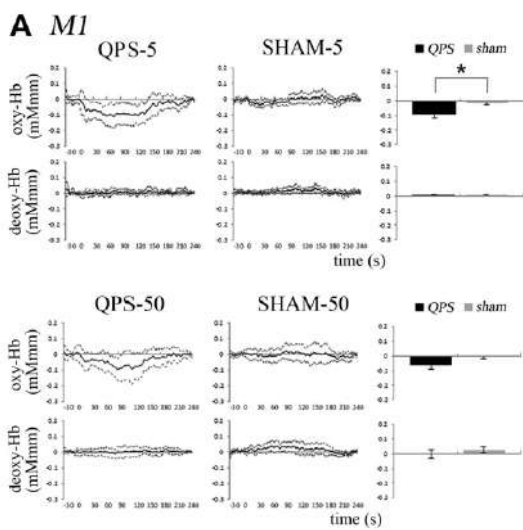
(2) 30秒に1回、1burst(4 pulse)で刺

激して平均加算法にてヘモグロビンの変化量を定量した。一次運動野刺激後に同部位と同側の運動前野の抑制を示す血流変化を認めた。新しい NIRS システムにより磁気刺激直下における多チャンネル測定が可能であった。

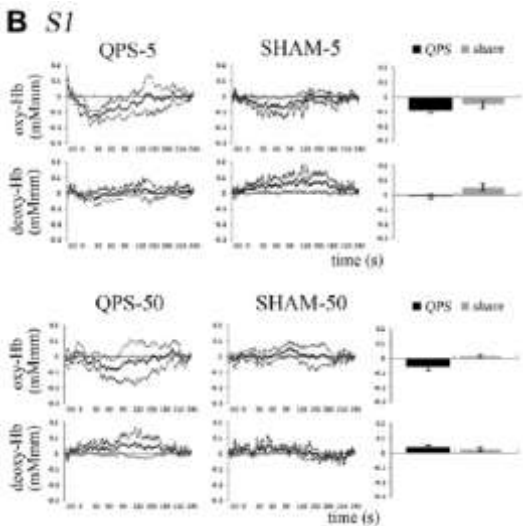
(3) NIRS による測定では QPS-5ms も QPS-50ms ともに対側・同側半球ともに活動性を抑制する作用を持つことが示された (一部を図3に示す)。after effect では、QPS-5ms と QPS-50ms では、逆方向の作用を持つとされており、磁気刺激中もしくは直後の短期効果と刺激後の長期効果とは全く異なる効果を持つことが判明した。

図3：刺激同側の Hb 変化

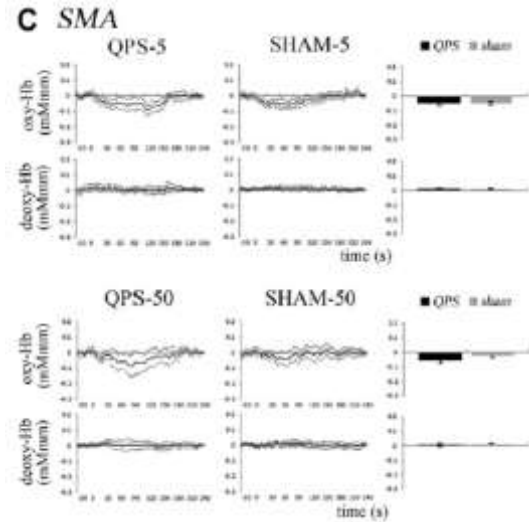
A 一次運動野



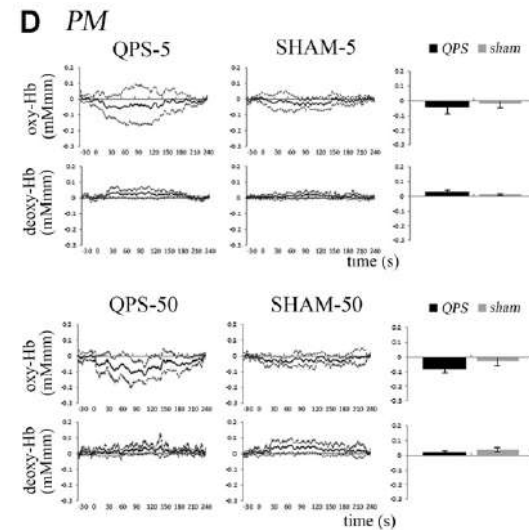
B 一次感覚野



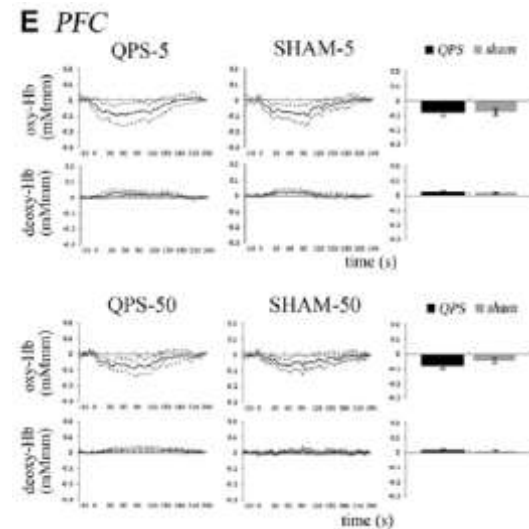
C 補足運動野



D 運動前野

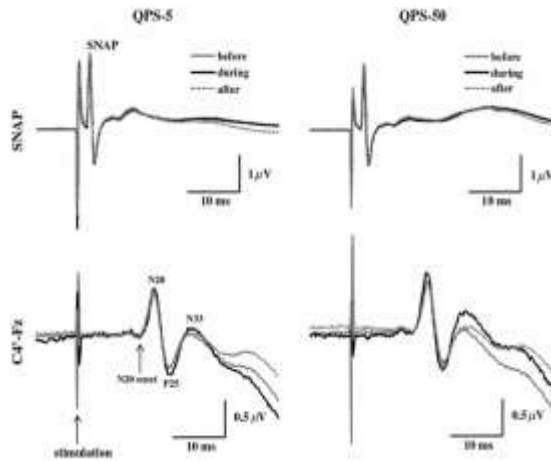


E 前頭前野



(4) 体性感覚誘発電位による評価では、NIRSの結果と同様に刺激中においては、皮質成分の振幅が増大する所見を示した(図4)。短期効果と長期効果では異なる効果を持つことが示された。

図4：刺激前・中・後のSEP



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

- ① Groiss SJ, Mochizuki H, Furubayashi T, Kobayashi S, Nakatani-Enomoto S, Nakamura K, Ugawa Y. Quadri-pulse stimulation induces stimulation frequency dependent cortical hemoglobin concentration changes within the ipsilateral motor cortical network. Brain Stimul 査読有 2012 in press
- ② Hirose M, Mochizuki H, Groiss SJ, Tanji Y, Nakamura K, Nakatani-Enomoto S, Enomoto H, Nishizawa M, Ugawa Y. On-line effects of quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS) on the contralateral hemisphere studied with somatosensory evoked potentials and near infrared spectroscopy. Exp Brain Res 査読有

2011; 214, 577-586

- ③ Nakatani-Enomoto S, Hanajima R, Hamada M, Mochizuki H, Kobayashi S, Enomoto H, Sugiura Y, Matsumoto H, Furubayashi T, Terao Y, Sato F, Ugawa Y. Some evidence supporting the safety of quadripulse stimulation (QPS). Brain Stimul 査読有 2011; 4, 303-305
- ④ 望月仁志、宇川義一、磁気刺激の臨床応用 神経内科領域、査読無、総合リハビリテーション 39 巻、2011, pp 965-969
- ⑤ 望月仁志、宇川義一、治療としての反復磁気刺激 Parkinson 病への応用と新しい刺激法、神経治療学、査読無、2011、pp354-355

[学会発表] (計 7 件)

- ① Mochizuki H, Ugawa Y, Transcranial magnetic stimulation and near infrared spectroscopy (Symposium). 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan (2010)
- ② Mochizuki H., Hirose M., Nakamura K., Nakatani-Enomoto S., Enomoto H., Ugawa Y. : Large click sounds influence near infrared spectroscopy (Symposium). 14th European congress of clinical neurophysiology and the 4th international conference on transcranial magnetic and direct current stimulation, Rome, Italy (2011)

[図書] (計 1 件)

- ① 望月仁志、不随意運動. 医学書院出版、今日の診断指針、2010、248-250

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

望月 仁志 (MOCHIZUKI HITOSHI)

福島県立医科大学・医学部

研究者番号：50501699

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

宇川 義一 (UGAWA YOSHIKAZU)

福島県立医科大学・医学部・神経内科

研究者番号：50168671