

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25年05月10日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22390181

研究課題名（和文） 新しい磁気刺激（QPS）による神経疾患治療の開発：その基礎生理と臨床応用

研究課題名（英文） Treatment of neurological disorders by quadripulse stimulation (QPS): basic mechanisms and clinical trials

研究代表者

宇川 義一 (Ugawa Yoshikazu)

福島県立医科大学・医学部神経内科学講座・教授

研究者番号：50168671

研究成果の概要（和文）： 人の脳が、新しい事を学習したり・状況変化に対応したりする脳の柔軟な能力は、シナプスの可塑性という機序によることが判明している。人の脳を頭蓋骨の外から刺激して、この可塑性（柔軟性）を誘導する方法（QPS）を我々は開発した。従来運動野での効果が研究されてきた。この3年間で、この刺激法の安全性の確認・感覚野にも可塑性を誘導する事・刺激での脳血流の変化の近赤外線記録による解析・fMRIによる解析・BDNFによる遺伝的素質の影響などを基礎研究として施行した。更に、パーキンソン病の治療に対する有効性も検証した。

研究成果の概要（英文）： The neuronal adaptation or new information acquisition of human brain, such as studies in sports or schools, is known to be produced by synaptic plasticity in our brain. We developed a new transcranial magnetic stimulation method to induce such synaptic plasticity, long-term potentiation or depression (LTP/LTD), in the human brain (**quadripulse stimulation (QPS)**). In these three years, we have confirmed the safety of QPS and shown that the plasticity is able to be induced in the sensory cortex in addition to the motor cortex. The metabolic changes in the brain after QPS have been studied by functional MRI and also near infrared spectroscopy (NIRS). We showed that the QPS effect was not affected by BDNF polymorphism, which is superior to other stimulation methods affected by BDNF polymorphism. We have also reported a clinical efficacy of rTMS on motor symptoms in patients with Parkinson's disease.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	8,500,000	2,550,000	11,050,000
2011年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2012年度	2,700,000	810,000	3,510,000
年度			
年度			
総計	13,900,000	4,170,000	18,070,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：磁気刺激、シナプス可塑性、反復磁気刺激、BDNF、パーキンソン病

1. 研究開始当初の背景

記憶・学習など脳が新しい事を獲得していく脳での機序が、シナプスの可塑性にある事

は、よく知られた事実であった。可塑性に関しては、先ず海馬で記憶について報告され、その後小脳での運動学習、さらに一次運動

野・大脳基底核などでもこの現象が起きている事が報告されてきた。かなり飛躍した言い方をすると、脳の柔軟性はシナプスの可塑性に基づいていると言える。人の脳を非侵襲的に刺激して、人の脳に可塑性を誘導する刺激法がいくつか開発されている。それらは、効果誘導の安定性がなく、BDNFの多型により効果の出現率が異なるという欠点があった。そこで、我々は **quadripulse stimulation (QPS)** という最新の刺激法を 2008 年に開発し、そのメタ可塑性の証明も行った。

2. 研究の目的

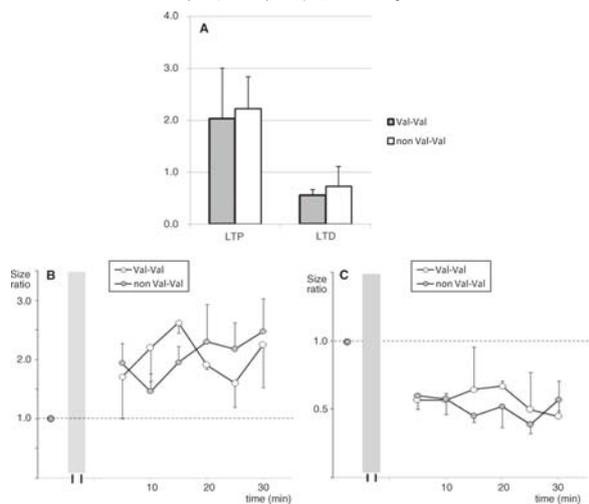
この研究費を頂いた3年間では、我々が開発した **QPS** という刺激法の効果、安全性など様々な観点からの検討を加える事を第1の目的とした。更に、ある種の疾患への治療応用の可能性を考察する事を第2の目的とした。

3. 4. 研究の方法、成果

研究の方法と成果を別々に記載する事が難しいため、方法と成果をそれぞれの研究テーマごとにまとめて記載した。以下に研究テーマごとに研究に関してまとめる。

(1) QPS への BDNF 多型の影響 (論文1)

これまで報告されていた人での可塑性の誘導法では、すべての刺激法が BDNF の多型により、誘導効果に差があることが報告された。Val-Val の多形の人では効果が誘導されにくかった。それでは、患者への治療応用の時に不都合が生じると考えた。そこで、効果の誘導の度合いと BDNF 多型との関連を検討した。以下の図がその結果である。QPS の誘導効果は、BDNF 多型に影響される事なく、すべての人で同様に効果が誘導された。

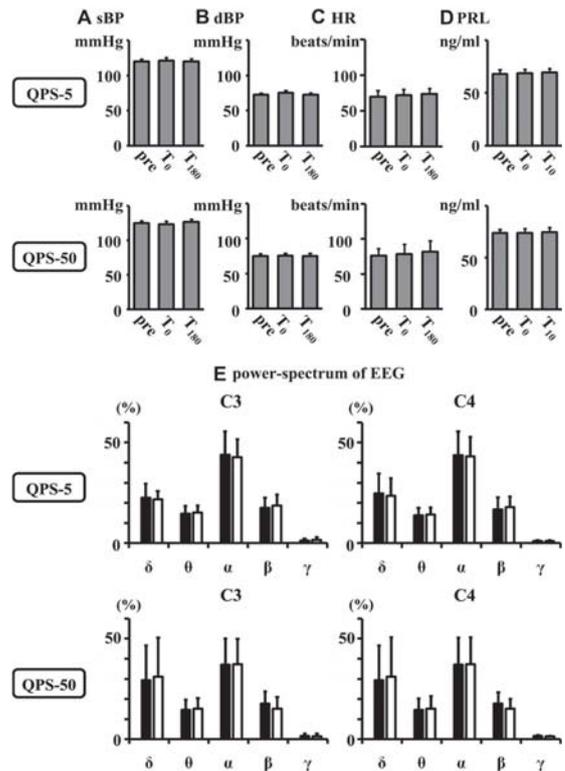


この結果は、QPS という刺激方法が他の方法に比べ効果が安定している事を証明した。従って、患者への治療応用という面では最も優れた刺激法であることを示した。この刺激法の優越性は国際的にも大きなインパクトを与え、今後の患者治

療において QPS を使用するのが良いと言う印象を多くに医師が持っている。

(2) QPS の安全性に関して (論文2)

従来の反復磁気刺激において、正常被験者でけいれんを誘発したと言う報告が一つだけ有り、これだけ強力な効果を誘導する QPS の安全性の確認が必要である。この論文では、QPS5, QPS50 という効果が最も大きい刺激の前後での、血圧、脈拍、プロラクチン濃度、脳波を測定して、これらに与える影響を評価した。



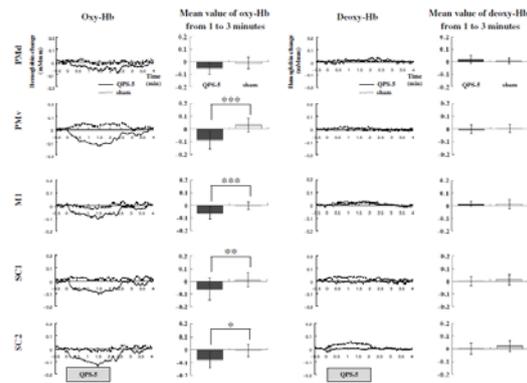
結果は図に示す通りで、すべてのパラメータが、刺激の前後で変化することはなかった。

この論文の意義は、QPS の安全性が確認された事である。患者への応用を考えると、効果が安定していて、安全性が確立していると言う事はとてもメリットがある。今後本刺激法を患者へ応用する事を多くの医師が考えるきっかけとなった。

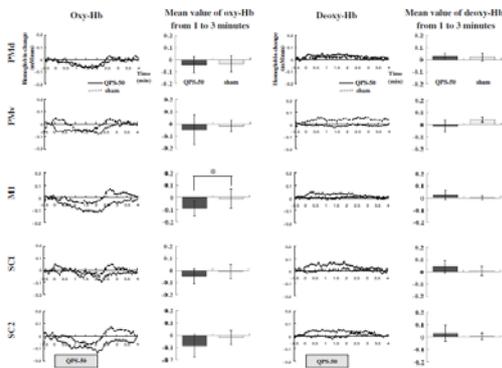
(3) QPS 刺激での対側運動野の血流変化 (論文3)

QPS 刺激では、主要な誘導効果は刺激が終了した後も持続する長期効果であるが、刺激中にどのような血流変化が起きているかを、近赤外線測定 (NIRS) により解析した。QPS5, 50 の両者で施行し、その効果を比較した。結果を下の図に示す。

QPS5 の刺激中



QPS50 の刺激中

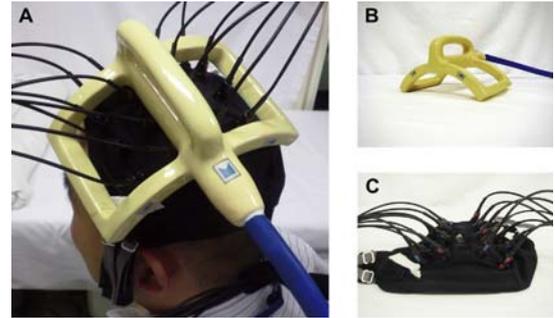


刺激中の対側の感覚運動野での血流の変化は血流低下であり、血流増強は認められなかった。刺激中の変化は両方向性ではなく、電気的に刺激されている最中ではどちらの刺激でも同様な変化が起きていた。その後の可塑性誘導のカスケードの段階で、両方向性の変化が起きると考えられた。

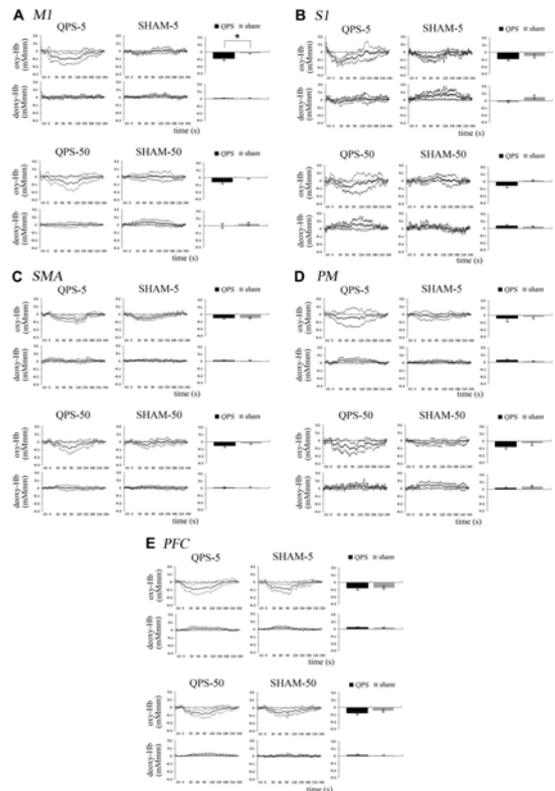
この研究の成果は、刺激中の血流変化を検討した研究がほとんどなく、可塑性誘導の作用機序を考える上での、貴重なデータを提供した事である。この研究がきっかけとなり、刺激直下でのNIRS記録を行う研究へと発展した。

(4) 刺激直下での QPS 刺激中の脳血流変化 : NIRS による解析 (論文 4)

磁気刺激中の血流変化を測定するには、電気的なアーティファクトを受けにくい近赤外線記録 (NIRS) が最適であった。ただし、記録プローブの形から、刺激コイルの直下の記録が不可能であった。そこで我々は、下の図に示すような刺激直下記録用の特殊な NIRS プローブを開発した。



この装置を使用して記録した結果を下図に示す。

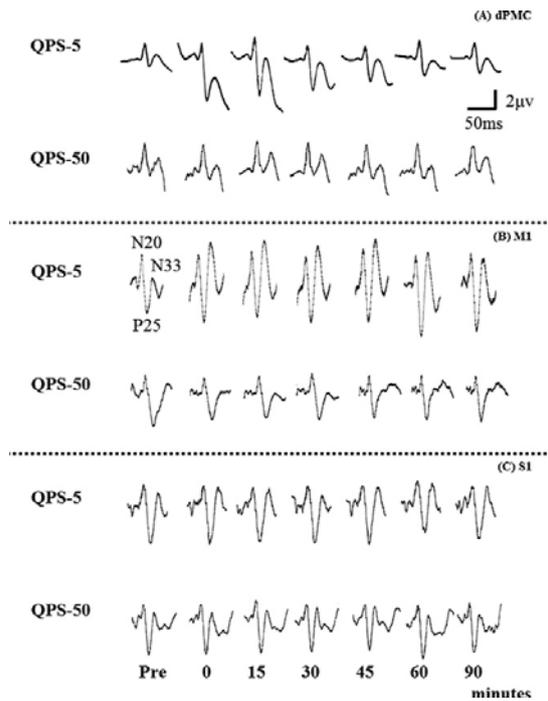


QPS5, 50 共に、直下の感覚野、運動野で血流の低下が見られた。この結果は、先に示した対側での結果と一致していた。すなわち、同側でも対側でも、また QPS5 という LTP を誘導する刺激でも、QPS50 という LTD を誘導する刺激でも、刺激中には同様に刺激部位で血流の低下を呈する事が判明した。すなわち、刺激中には電気的な影響としては、どちらでも同様な効果を呈しており、両方向性はないが、長期的な効果においては両方向性を呈した。どちらの刺激も、電気的には同様な効果を起こしているが、その後の酵素誘導や蛋白合成のカスケードで両方向性が発現すると考えた。

この成果は、シナプス可塑性誘導の機序を考える上で貴重なデータを提供し、国際的にも大きなインパクトを与えた。

(5) 一次感覚野への QPS の効果 (論文 5)

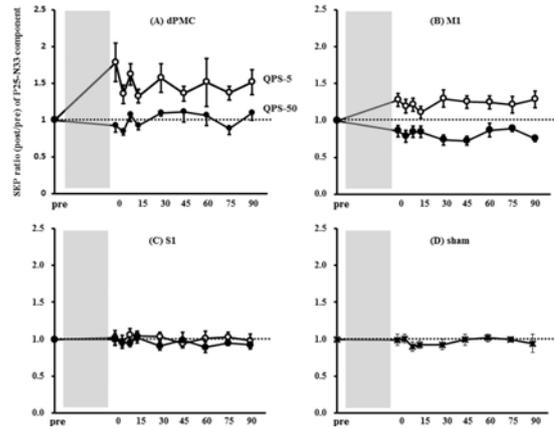
従来、人の可塑性の研究は運動野を対象としたものがほとんどであった。運動誘発電位が記録を取りやすく、運動野の変化を解析しやすいと言うのがその原因と思われる。そこで感覚野にも可塑性を誘導出来るかを検討した。



上の図は、典型的な感覚誘発電位 (SEP) の記録である。運動野の QPS と前運動野の QPS において SEP の振幅が刺激終了後も続く変化を呈している。QPS5 で増大し、QPS50 で縮小していた。ところが感覚野の刺激を行った後は、振幅に大きな変化が誘導されなかった。

下の図にこの時の振幅の時間経過を提示する。前運動野と一次運動野の刺激が振幅に影響するが、感覚野の刺激とシャム刺激では有意な振幅の変化が誘導されていないことが明白である。

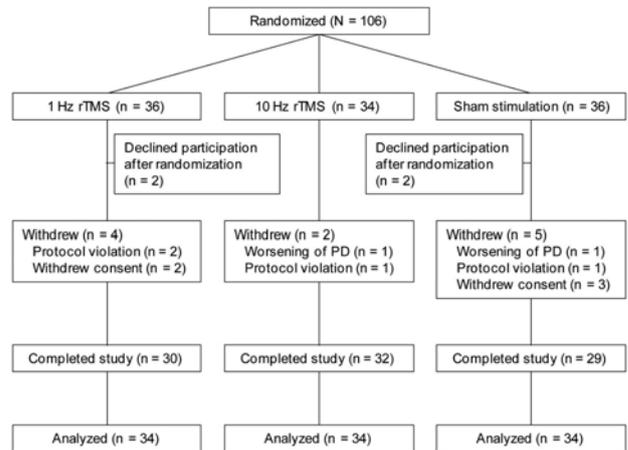
この研究の成果は、運動野刺激での運動野の変化という homotopic な効果の誘導以外に、感覚野で heterotopic な効果も QPS で誘導出来る事が判明した点である。人の脳において、heterotopic な可塑性を誘導出来る事が解り、今後の治療応用における広がりを示唆する重要な情報を提供した。



(6) rTMS によるパーキンソン病治療 (論文 6)

パーキンソン病は様々な薬剤があり、治療可能な神経変性疾患である。しかし、長期治療においては薬剤の副作用などいくつかの問題点が存在する。そこで磁気刺激治療が試みられ、ある程度の効果を上げているが、最適な刺激パラメータが不明であると共に、非運動症状に対して有効かについても結論が出ていない。そこで、パーキンソン病への治療効果の確認のため、全国規模の治療研究を施行した。

下の図に示すように、患者をランダムに 3 群に分けて、治療効果を比較した。

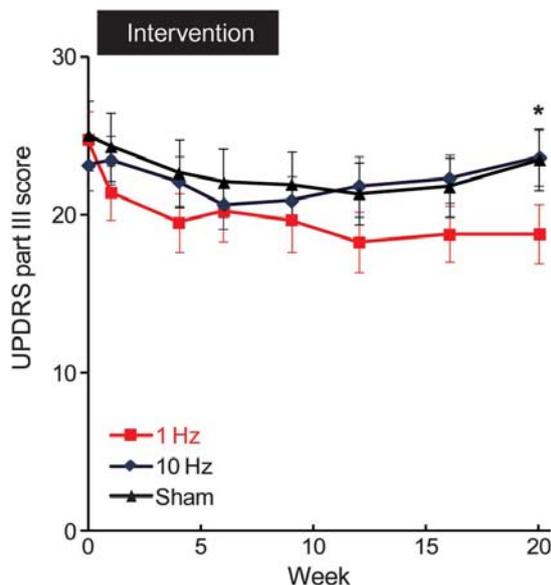


これら 3 群での臨床情報、病気の重症度、年齢、性別などに関しては下の図に示すように有意な差は無かった。ほぼ同様な群に対して治療を行ったといえる。

患者の背景

	1 Hz	10 Hz	Sham	p Value
Sex, n				
Female	22	22	17	0.29*
Male	14	12	19	
Hoehn-Yahr stage, n				
2	10	9	10	0.99*
3	21	21	21	
4	5	4	5	
Age, y	68.8 ± 7.6	67.9 ± 8.4	65.7 ± 8.5	0.27*
Age at onset, y	60.3 ± 11.6	59.6 ± 9.5	58.1 ± 9.7	0.66*
Disease duration, y	8.5 ± 7.3	7.8 ± 6.6	7.6 ± 4.4	0.82*
LED, mg	458.5 ± 256.0	454.6 ± 212.3	463.8 ± 224.5	0.85*

治療効果を3群で比較すると、以下に示すような結果であった。



シャム刺激、10Hz刺激ではUPDRSの有意な減少がなく、治療効果を誘発出来なかったが、1 Hz刺激では有意な治療効果が示された。

この研究の成果は、パーキンソン病の運動症状に対して、磁気刺激が有効である事を確認したことである。今後本疾患にQPS治療を試みる確固たる証拠を提供したという意味で意義深い。更に、抗パーキンソン病薬以外の治療選択肢として磁気刺激を考慮すべきと考える。

(7) QPS前後での脳内連絡の解析 (論文7) fMRIによるfunctional connectivity

QPS前後での脳内の連絡の状況を、fMRIにより検討した。これまでの脳代謝・脳血流に関する研究では、刺激最中のみばかりで、両方向性は示されておらず、刺激中はQPS5, 50共同じ方向の効果であった。本研究では、刺激後の状態と刺激前の状態を、resting state MRIで比較

した。

今回の結果では両方向性が示された。すなわち、QPS5で運動野のLTPを誘導した場合は、対側運動野との連絡は弱くなり、被刺激運動野の独立生が高くなる傾向を示した。これに対して、QPS50でLTDを誘導した時には、被刺激運動野は対側の運動野との連絡が強くなり、対側からの影響を受けやすい状態となった。

この研究で、脳代謝においても両方向性の効果がQPSで誘導された事は興味深く、今後可塑性誘導の機序を考える上で重要な情報となり、インパクトは大きい。

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8件)

- ① Nakamura K, Enomoto H, Hanajima R, Hamada M, Shimizu E, Kawamura Y, Sasaki T, Matsuzawa D, Sutoh C, Shirota Y, Terao Y, Ugawa Y. Quadri-pulse stimulation (QPS) induced LTP/LTD was not affected by Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Neurosci Letts* 487: 264-267, 2011.
- ② 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 quadri-pulse stimulation (QPS). *Brain Stimulation*, 2011 ;4: 303-305
- ③ Hirose M, Mochizuki H, 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*. 2011;214(4):577-586"
- ④ 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 Stimulation* 6: 40-48, 2013
- ⑤ Nakatani-Enomoto S, Hanajima R, Hamada M, Terao Y, Matusmoto H, Shirota Y, Okabe S, Hirose M, Nakamura K,

- Fusubayashi T, Kobayashi S, Mochizuki H, Enomoto H, Ugawa Y. Bidirectional modulation of sensory cortical excitability by quadripulse magnetic stimulation (QPS) in humans. Clin Neurophysiol 123: 1415-1421, 2012
- ⑥ Shirota Y, Ohtsu H, Hamada M, Enomoto H, Ugawa Y. Supplementary motor area stimulation for Parkinson disease: a randomized controlled study. Neurology (in press)
- ⑦ Watanabe T, Hanajima R, Shirota Y, Ohminami S, Tsutsumi R, Terao Y, Ugawa Y, Hirose S, Miyashita Y, Konishi S, Kunimatsu A, Ohtomo K. Bidirectional effects on inter-hemispheric resting-state functional connectivity induced by excitatory and inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation. Human Brain Mapping (in press)
- ⑧ Furubayashi T, Mochizuki H, Terao Y, Arai N, Hanajima R, Hamada M, Matsumoto H, Nakatani-Enomoto S, Okabe S, Yugeta A, Inomata-Terada S, Ugawa Y. Cortical hemoglobin concentration changes underneath the coil after single-pulse transcranial magnetic stimulation: A near-infrared spectroscopy (NIRS) study. J Neurophysiol. 109: 1626-1673, 2013

[学会発表] (計 10 件)

- ① Ugawa Y. Quadripulse stimulation. 1st International Workshop on Synaptic Plasticity: from Bench to Bed Side. April 28 - May 1, 2010
- ② Ugawa Y. Basal ganglia, sensory functions and pain. 14th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Buenos Aires, June 13-17, 2010
- ③ Ugawa Y. Use of TMS for treatment: Parkinson disease. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, 28 October - 1st November, 2010
- ④ Ugawa Y. Update of TMS, quadripulse stimulation. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, 28 October - 1st November, 2010
- ⑤ Ugawa Y. A few stimulation methods and their clinical application. Hands-on-workshop in 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, 28 October - 1st November, 2010
- ⑥ Ugawa Y. NIRS and rTMS. International symposium for optical functional brain imaging applications. Taichung, Taiwan, 26, December, 2010
- ⑦ Ugawa Y. LTP, LTD and depotentiation by QPS. 14th European Congress on Clinical Neurophysiology, 21-25, June, 2011, Rome, Italy
- ⑧ Ugawa Y. How to induce neuroplasticity in humans. Magstim Neuroscience Conference 2012, May 12-13, 2012, Oxford
- ⑨ Ugawa Y. Quadripulse stimulation (QPS) and octopulse stimulation (OPS). 5th International Conference on Non-invasive Brain Stimulation. March 19-21, 2013, Leipzig, Germany
- ⑩ Ugawa Y. Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment and plasticity of Parkinson's disease. 1st Taiwan International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. 2013, March 29-31, Taipei, Taiwan

[図書] (計 1 件)

- ① Hamada M, Ugawa Y. Quadripulse stimulation - A new patterned rTMS. Restorative Neurology and Neuroscience 28 (2010) 419-424

[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

宇川 義一 (UGAWA YOSHIAKAZU)
 福島県立医科大学・医学部・教授
 研究者番号：50168671

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

花島 律子 (HANAJIMA RITSUKO)
 東京大学・医学部附属病院・助教
 研究者番号：80396738
 寺尾 安生 (TERAO YASUO)
 東京大学・医学部附属病院・講師
 研究者番号：20343139
 榎本 博之 (ENOMOTO HIROYUKI)
 福島県立医科大学・医学部・講師
 60528107
 望月 仁志 (MOCHIZUKI HITOSHI)
 宮崎大学・医学部・講師

50501699

榎本 雪 (ENOMOTO SETSU)

福島県立医科大学・医学部・講師

80396374

矢部 博興 (YABE HIROOKI)

福島県立医科大学・医学部・教授

60210316