

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 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591608

研究課題名（和文）反復的経頭蓋磁気刺激療法の慢性刺激による脳変化とコンピュータシミュレーション

研究課題名（英文）Brain changes and computer simulation of chronic repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)

研究代表者

齋藤 洋一 (SAITOH YOUICHI)

大阪大学・産学連携本部・特任教授

研究者番号：20252661

研究成果の概要（和文）：

大脳皮質内に生じる誘起電流を正確に予想することが必要であるので、反復経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) コンピュータシミュレーションを行った。MRI撮影から画像処理して、脳、とそれ以外に分けた脳内誘起電流分布を、5mmメッシュのサイズで、3次元シミュレーションに成功した。rTMSした際に、大脳皮質においてどのような血流変化が生じるかを検討することは重要である。直径20mmのラット用8の字コイルを用いて、レーザースペckル血流計により、脳表血流を測定した。結果は5Hzの高頻度刺激により、刺激脳表の血流は増加した。

研究成果の概要（英文）：

We made a computer simulation of rTMS in order to anticipate Eddy current in cerebral cortex. From MRI image, brain and other structures were divided, and distribution of Eddy current was calculated as 5mm mesh.

It's important to analyze local blood flow of cerebral cortex after rTMS. After stimulation with figure-8-coil of 20mm diameter, the cortical local blood flow was measured by Speckle rheometry. 5Hz rTMS made the increase of local blood flow.

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	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：機能脳神経外科学

1. 研究開始当初の背景

反復的経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) を連日継続することで、難治性神経疾患の症状を改善させる臨床研究が行われており、我々は難治性神経因性疼痛に対する研究を行っている（平成 21 年度厚生労働省科学研究「難治

性神経因性疼痛に対する大脳一次運動野刺激の多施設共同研究：継続的反復的経頭蓋磁気刺激による効果判定とメカニズム解析」。しかし、連日、rTMSを継続することで、脳内にどのような変化が起こるのかは完全には解明されていない。臨床経験上は電極によ

る電気刺激で運動野を連日刺激していても問題ないことから、安全であろうと推測されるし、rTMS 5日継続治療の報告も存在し、軽度の頭痛以外の有害事象は報告されていない。また連日継続的に施行することで治療効果は単回治療よりも大きくなると報告されているが、副作用も懸念されている。

2. 研究の目的

反復的経頭蓋磁気刺激療法(rTMS)を連日治療目的で施行した時の安全性と有効性のメカニズムには不明な点が多い。そこで今回の研究申請はラット脳を用いて、大脳皮質内誘起電流をコンピューターシミュレーションシステムを作成することで計算し、継続的rTMSによる局所大脳皮質内の神経栄養因子関連、神経伝達物質およびアポトーシス関連遺伝子変化を検討して、誘起電流の強さとの相関性を検討する。また局所脳血流変化の有無についてもレーザースペックル血流計を用いて検討する。以上の検討により、継続的rTMSによるヒト大脳皮質内変化を予想し、安全性と有効性のメカニズムを解明する。

3. 研究の方法

ヒトでrTMSを施行する場合、その強度と皮膚、頭蓋の厚さ、髄液腔の大きさ、脳溝の深さなどにより、実際、運動野皮質に生じる誘起電流の強さは異なる。それをコンピューターシミュレーションで解析し、実験を行うときの指標とする。具体的には頭部のMRI撮影を行い、頭皮、頭蓋骨、髄液、脳の厚みを計測する。頭皮、頭蓋骨、硬膜はまとめて絶縁体と近似する。MRI撮影から画像処理して脳、髄液、その他の絶縁体に分けて、簡便なシミュレーションを行い、脳内に発生する誘起電流を計算する。

レーザースペックル血流計(LSF)は連携研究者の中村がすでにセットアップしている。ラットを全身麻酔し頭部を固定。片側頭蓋骨を運動感覚野が透見できるまで広範囲にドリルで削除する。中大脳動脈領域がCCDカメラで観察できる状態にする。LSFでコントロールイメージを10分間記録したのち、コンピューターシミュレーションで計算した開頭部位とコイルの位置を確認して、250%RMT、5HzのrTMS1000回刺激を施行する。その後、再度、血流計で10分間の測定を行う。

4. 研究成果

ヒト臨床において、大脳皮質内に生じる誘起電流を正確に予想することが必要であることから、反復経頭蓋磁気刺激療法(rTMS)コンピューターシミュレーションシステムの開発を進めてきた。rTMSの場合、その刺激強度と皮

膚、頭蓋の厚さ、髄液腔の大きさ、脳溝の深さなどにより、実際の運動野皮質に生じる誘起電流の強さは異なる。具体的には頭蓋骨は電気抵抗が大きいので、誘起電流は脳内で閉鎖回路を作って流れる。したがって、頭皮、頭蓋骨、硬膜はまとめて絶縁体と近似する。MRI撮影から画像処理して、脳、髄液、その他の絶縁体に分けて、3次元シミュレーションを行った。現在のところ、個々の患者のMRIデータ(5mmメッシュ)を基に脳とそれ以外に分けた脳内誘起電流分布を計算機シミュレートすることに成功した。MRIデータのメッシュを5mmにしたためシミュレーション結果に粗さが目立つもののシミュレーションシステムの基盤を構築することができた。臨床の場で使用するには、脳内電磁場解析モデルの高空間分解能化が必要であるので、2mmメッシュを目指して取り組んできたが、いまだ完成していない。よって、それをもちいた臨床医が操作しやすいインターフェースもいまだ完成していない。

動物実験において、ラット脳をrTMSした際に、大脳皮質においてどのような血流変化が生じるか、神経細胞、グリアにおける遺伝子発現の変化を検討することは、ヒトでの安全性の確保のために重要である。直径20mmのラット用8の字コイルを用いて、誘起電流発生範囲をシミュレーションして、可能な限り限局した刺激を施行し、レーザースペックル血流計により、脳表血流を測定した。結果は5Hzの高頻度刺激により、刺激脳表の血流は増加した。取り出した脳におけるearly immediate gene、BDNFなどの免疫組織化学的検討は、進行中である。結果が出次第、報告の予定である。

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 50 件)

1. Maruo T, Hosomi K, Shimokawa T, Kishima H, Oshino S, Morris S, Kageyama Y, Yokoe M, Yoshimine T, Saitoh Y.
High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for three consecutive days in Parkinson's disease
Brain stim(in press)、査読有、2013

2. Hosomi K, Shimokawa T, Ikoma K, Nakamura Y, Sugiyama K, Ugawa Y, Uozumi T, Yamamoto T, Saitoh Y. **Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: a randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial.** Pain (in press)、査読有、2013
3. Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Maruo T, Yorifuji S, Yoshimine T, Saitoh Y. **Cortical excitability changes after high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central post-stroke pain** Pain (in press)、査読有、2013
4. Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Kishima H, Matsushita K, Goto T, Fukuma R, Yokoi H, Kamitani Y, Yoshimine T. **Electrocorticographic control of a prosthetic arm in paralyzed patients.** Ann Neurol、査読有、71:353-61、2012 DOI:10.1002/ana.22613.
5. Yanagisawa T, Yamashita O, Hirata M, Kishima H, Saitoh Y, Goto T, Yoshimine T, Kamitani Y. **Regulation of motor representation by phase-amplitude coupling in the sensorimotor cortex.** J Neurosci、査読有、31:15467-75、2012 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2929
6. Saitoh Y. **Validation and the future of stimulation therapy of the primary motor cortex.** Neurol Med Chir (Tokyo)、査読有、52:451-6、2012 URL:https://www.jstage.jst.go.jp/article/nmc/52/7/52_2012-0077/_artic
7. Aly MM, Saitoh Y, Hosomi K, Oshino S, Kishima H, Morris S, Shibata M, Yoshimine T. **Differential efficacy of electrical motor cortex stimulation and lesioning of the dorsal root entry zone for continuous versus paroxysmal pain after brachial plexus avulsion.** Neurosurgery、査読有、68:1252-8、2011 DOI:10.1227/NEU.0b013e31820c04a9.
8. Yanagisawa T, Hirata M, Saitoh Y, Goto T, Kishima H, Fukuma R, Yokoi H, Kamitani Y, Yoshimine T. **Real-time control of a prosthetic hand using human electrocorticograms.** J Neurosurg、査読有、114:1715-22、2011 DOI: 10.3171/2011.1.JNS101421.
9. Aly MM, Saitoh Y, Kishima H, Hosomi K, Yoshimine T. **Importance of distinction between paroxysmal and continuous patterns of pain during evaluation of pain after brachial plexus injury.** Acta Neurochir、査読有、153:437-8、2011 DOI: 10.1007/s00701-010-0874-4.
10. Aly MM, Saitoh Y, Oshino S, Hosomi K, Kishima H, Yoshimine T. **Reply to Letter to the Editor: Spinal cord stimulation for thalamic or central pain.** Neurosurgery、査読有、68:1507-8、2011 DOI:10.1227/NEU.0b013e31820c04a9.
11. Tani N, Hirata M, Motoki Y, Saitoh Y, Yanagisawa T, Goto T, Hosomi K, Kozu A, Kishima H, Yorifuji S, Yoshimine T. **Quantitative analysis of phosphenes induced by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation.** Brain Stimul、査読有、4:28-37、2011 DOI: 10.1016/j.brs.2010.03.006.
12. Maruo T, Saitoh Y, Hosomi K, Kishima H, Shimokawa T, Hirata M,

Goto T, Morris S, Harada Y,
Yanagisawa T, Aly MM, Yoshimine T.
**Deep brain stimulation of the
subthalamic nucleus improved
temperature sensation in patients
with Parkinson's disease.**
Pain、査読有、152:860-5、2011
DOI: 10.1016/j.pain.2010.12.038.

13. Yokoe M, Endo T, Fujimura H, Sakoda S.
**Novel methods to evaluate symptoms
in Parkinson's disease - Rigidity and
finger tapping.**
Diagnostics and Rehabilitation of
Parkinson's Disease. Chapter 9.
191-206、査読有、InTech-open access
book、2011
DOI: 10.5772/17967

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 洋一 (SAITOH YOUICHI)
大阪大学・産学連携本部・特任教授
研究者番号：20252661

(2) 研究分担者

木下 学 (KINOSHITA MANABU)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：40448064
圓尾 知之 (MARUO TOMOYUKI)
大阪大学・医学部附属病院・特任助教
研究者番号：90533810
関野 正樹 (SEKINO MASAKI)
東京大学・工学系研究科・准教授
研究者番号：20401036
細見 晃一 (HOSOMI KOUICHI)
大阪大学・産学連携本部・特任助教