

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500485

研究課題名(和文)脳刺激・脳活動同時測定系による可塑性誘導脳刺激の理解

研究課題名(英文)Understanding of brain stimulation inducing brain plasticity by means of simultaneous neuroimaging

研究代表者

花川 隆 (HANAKAWA, TAKASHI)

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・脳病態統合イメージングセンター先進脳画像研究部・部長

研究者番号：30359830

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：脳科学の進歩により、脳を微弱な電気や磁気で刺激し、脳の機能を変化させることが可能になっている。しかし、脳刺激がどのような機序で脳機能を変化させるのかは良くわかっていない。そこで、脳刺激と機能的磁気共鳴画像法を組み合わせる技術を開発し、脳刺激が脳活動に与える影響を計測した。その結果、脳刺激が刺激された部位と連絡を持つ神経回路の機能を変化させていることが明らかになった。また、脳刺激の効果には個人差が大きく、その要因のひとつは個人の脳回路の構成の差によることが判明した。今後、脳刺激法が精神・神経疾患の治療法として確立されることを目指して、さらに研究を進めていく予定である。

研究成果の概要(英文)：Non-invasive magnetic and electric brain stimulation allows us to modulate neural functions for a certain period of time. It thus seems possible to use brain stimulation technique for therapeutic purpose in neuro-psychiatric disorders. However, it remains unclear how brain stimulation changes neural activity, thereby modifying behaviors. Here we addressed this question by combining brain stimulation with functional magnetic resonance imaging. We found that brain stimulation modifies functions of neural network connected with the stimulated site for a certain period of time. We also found that large inter-subject variability for the effects of brain stimulation, and this was in part accounted for by inter-subject variability of how an individual uses his/her brain. We will further advance these lines of research toward establishment of brain stimulation as a therapeutic option for neuro-psychiatric disorders.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・融合脳計測科学

キーワード：脳刺激 神経可塑性 運動 神経機能画像 認知 リハビリテーション

1. 研究開始当初の背景

TMS は頭皮上に置いたコイルに強い変動磁場を短時間発生させ、直下の脳に微弱な渦電流を誘導することで、神経細胞を刺激する非侵襲的手法である。TMS により大脳皮質の興奮性を一過性(数時間程度)に変化させる手法としてシータバースト刺激(TBS; Huang et al. 2007)、4連発刺激(QPS; Hamada et al. 2008)、末梢神経刺激と組み合わせる連合性対刺激(PAS; Stefan et al. 2000)などが提案されている。微弱な直流電流を頭皮上から与える tDCS にも同様の効果が報告されている(Tanaka et al. 2009)。これらの手法は、大脳皮質に long-term potentiation/depression (LTP/LPD) 様の一過性可塑的变化を誘導すると考えられているため、本申請では可塑性誘導脳刺激法と総称する。近年、可塑性誘導脳刺激による運動学習の促進効果や、神経疾患や脳卒中後遺症の補助療法としての有用性が示唆されており、その応用に期待が集まりつつある。しかしそのメカニズムには不明な点が多い。可塑的变化の誘導には刺激部位だけでなく、刺激部位と解剖結合を持つ神経回路も関与する可能性があるが、遠隔部位の活動や神経回路の機能結合の変化変化についてはポジトロン断層像による少数の研究を除き検討されていない。ネコ視覚野にける最近の研究から(Allen et al. 2007)、脳刺激による神経活動の変化を機能的 MRI で系時的にモニターできる可能性が示された。TMS と fMRI の同時計測は 1998 年に提案されているが、TMS と MRI 電磁場の相互干渉のため最近まで信頼性の高い測定は困難であった。研究代表者は TMS、末梢神経刺激(PNS)、筋電図(EMG)、機能的 MRI の多モダリティ同時測定系を確立した(Hanakawa et al. 2009)。多モダリティ同時計測系を使えば、運動野に対する TMS 刺激効果の伝統的な評価指標である MEP と刺激直下・遠隔部位に誘発される脳活動を同時測定することができる。可塑性誘導脳刺激法の前後に全脳活動と MEP・行動指標を連続測定することで、刺激部位と解剖結合をもつ神経回路に生じる変化のタイムライン変化を測定できると期待される。

2. 研究の目的

(1) 脳刺激が可塑性を誘導するメカニズムの理解: 可塑性誘導脳刺激法が誘導する脳活動性や行動の変化を系時的に測定する手法を開発する。複数の可塑性誘導脳刺激法に応用し、脳刺激が可塑性を誘導するメカニズムの理解を深めるとともに、同計測手法で複数の可塑性誘導脳刺激プロトコルを比較研究する。

(2) TMS-fMRI 同時計測系と評価法の確立: TMS-fMRI 同時測定環境で可塑性誘導脳刺激を与え、前後に神経回路イメージング・電気生理多角計測を行い、可塑性誘導脳刺激の効果を系時的かつ安定に評価する方法を確立する。まず刺激前後の変化の検出に適切な課題・計測条件・指標を設定するための基礎実験を重ねる。さらに刺激プロトコルによる制約がない場合、可塑性誘導脳刺激中にも EGM-fMRI 撮像を行い、脳刺激が脳活動と行動に与える影響を連続的に追跡する技術の確立を目指す。

(3) 可塑性誘導脳刺激法の比較研究: 開発した手法を用いて、可塑性誘導脳刺激法がもたらす行動・脳活動への影響を可塑性誘導脳刺激プロトコル間で比較する。プロトコルとしては QPS と PAS を用いる。刺激部位としては一次運動野とする。

3. 研究の方法

(1) 連合性ペア刺激(PAS) 評価実験

PAS25 のプロトコル(Rothwell JC et al., 2006) に則り、正中神経刺激(強度: 感覚閾値 × 300%) と左一次運動野への TMS 刺激(強度: 安静時閾値 × 120%、刺激間隔: 25ms、刺激頻度: 0.25Hz、ペア刺激数: 200 回)を行った(図1)。右短母指外転筋(APB)と示指背側骨間筋(FDI)より筋誘発電位(MEP)を計測した。

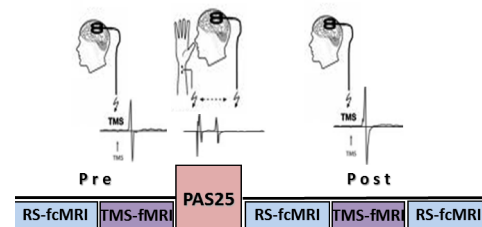


図1: PAS25 評価プロトコル

神経可塑性が誘導されないと報告されている刺激間隔 525ms (Stefan et al., 2000) の PAS525 をコントロール条件とした(図2)。

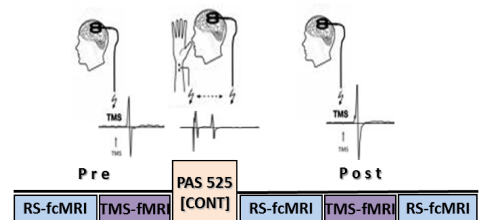


図2: PAS525 評価プロトコル

実験は 3 テスラ MRI 装置と標準の頭部コイルを用いて、16 名の健常被験者からデータを取得した。われわれが構築した TMS-fMRI

同時計測系 (Hanakawa et al., 2009) を用い、PAS25 により誘導される神経可塑性変化の波及を追跡した。MRI 対応の 8 の字 TMS コイルは専用装置で MRI ベッド上に強固に固定した。MEP のモニタリング下に、MRI ベッド上で TMS コイルの位置決めと安静時運動閾値の決定を行った。fMRI 撮像中の TMS 刺激強度について、運動が誘発された場合、筋収縮に伴う末梢からの求心性入力運動野の活動を変化させることが知られている (Shitara et al., 2011)。今回、PAS25 による電気生理学的変化を評価する目的で、運動誘発の閾値上 RMT \times 115%)、また、筋収縮に伴う求心性入力を排除した状態で、一次感覚・運動野から他領域への可塑性変化の波及を観察するために、閾値下 (AMT \times 95%) の TMS 刺激をそれぞれ行った。また、PAS25 前後に開眼安静時 fMRI (Rs-fcMRI) を撮影し、安静時の脳内に神経可塑性に伴う神経ネットワーク結合の変化が生じているかを検証することとした。

(2) 単相四連発刺激 (QPS) 評価実験

可塑性誘導脳刺激として単相四連発刺激 (QPS) の刺激間隔が 5 ms (皮質興奮性促進)、50 ms (皮質興奮性抑制) を用いた実験を行った。10名の健常被験者からデータを取得した。5-ms QPS または 50-ms QPS の前後に、TMS-fMRI、単純反応時間課題 fMRI、安静状態機能結合 MRI を行った。TMS 単発刺激を一次運動野に対して数種類の刺激強度で与え、MEP と局所・遠隔誘発 fMRI 信号変化を同時計測し、MEP と局所・遠隔誘発 fMRI 信号の TMS 強度に対する量応答関係を測定した。単純反応時間課題 fMRI では、数秒間隔で表示される視覚刺激に応じて、できるだけ早く反応ボタンを押す課題を用いた。実験条件の右手課題と対照条件の左手課題をブロックデザインで行った。反応時間と右手・左手課題中の fMRI 信号と、運動野ネットワーク機能連関の課題依存性変化を検出した。安静状態機能結合 MRI では、被験者が安静閉眼を 10 分間続けている間に MRI データを取得し、運動野ネットワークの機能結合変化を解析した。

(3) TMS-fMRI 同時計測結果の解釈に関わるその他の基礎実験

単発 TMS-EMG-fMRI 実験において、MEP と末梢神経刺激による誘発筋電図を定量化し、動きによる感覚入力 fMRI に与える影響について検討を行った。また、経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) による可塑性誘導プロトコルを用いて、健常者と脳卒中患者において運動、認知課題の変化を検討した。

4. 研究成果

(1) PAS 評価実験では、PAS25 刺激により、被験者 16 名中 7 名に MEP の増大が認められ、神経可塑性が誘導されたと考えられたが、9 名については統計学的に有意な差は認められなかった。PAS 前後の運動閾値上の TMS 条件下では、ともに左一次感覚・運動野に加え、補足運動野、左背側前運動野、帯状回、小脳などの運動関連領域に有意に高い神経活動を認めた (図 3A)。しかし、PAS 前後で脳活動領域を比較すると有意な差は認めなかった。一方、運動域値下の TMS 条件では、小脳の活動が認められるものの、閾値上 TMS 条件で認められたような運動関連領域の活動は認めなかった (図 3B)。さらに、PAS25 刺激後で特に特徴的な脳活動を調べたところ、右小脳 crus1 に有意な活動を認めた (図 3C)。

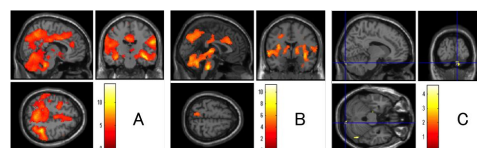


図 3: A. PAS25 刺激後、閾値上 TMS による誘発脳活動、B. PAS25 刺激後、閾値下 TMS による誘発脳活動、C. 閾値下 TMS による誘発脳活動の PAS25 刺激前後の変化

過去の報告によると、右 crus1 は Working memory や executive function に関与しているといわれている (Stoodley et al., Neuroimage 2009)。本研究の結果から、神経可塑性変化に小脳が関わっている可能性が示唆された。

(2) QPS 評価実験では、単発 TMS-EMG-fMRI において、5-ms QPS 条件で皮質興奮性が促進されるという従来の結果を確認した (MEP 増加) が、50-ms QPS 条件では有意な変化を認めなかった。fMRI データの解析では、5-ms QPS 前後と 50-ms QPS 前後との比較において、5-ms QPS 後で左運動前野を中心に TMS 誘発脳活動の増加を認めた (図 4)。

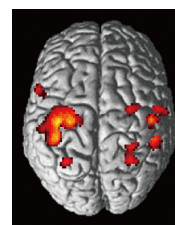


図 4: 5-ms QPS 後に運動野 TMS による誘発脳活動が増大した部位 (赤から黄色領域) が、左運動前野を中心に計測された。

単純反応時間課題fMRIでは、5-ms QPS、50-ms QPSいずれにおいても前後で反応時間の変化を認めなかった。課題fMRIについても有意な変化を認めなかった。安静状態機能結合MRIデータについては引き続き検討中である。

(3) 単発 TMS-fMRI 実験において、MEP と末梢神経刺激による誘発筋電図を定量化した研究では、末梢神経刺激が筋活動を誘発する場合は、運動野にも誘発脳活動が見られるが、TMS による脳活動はその影響を差し引いても十分大きく、誘発脳活動の 70-90%が TMS 由来と考えられた (Shitara et al. Front Hum Neurosci 2013)。この成果は、PAS や QPS 前後の TMS-fMRI 同時計測結果の解釈に寄与するものである。

(4) 脳卒中患者の下肢運動野に tDCS を行った研究では、陽極刺激において下肢筋力の増加が認められ、tDCS が脳卒中後のリハビリテーションの促進に寄与する可能性が示された (Tanaka et al. Neurorehabil Neural Repair 2011)。

(5) 認知課題 (暗算) の前に tDCS を与えた研究では、左頭頂葉に対する陽極刺激と右頭頂葉に対する陰極刺激の組み合わせで暗算速度を早めることができたが、効果が認められるのは暗算課題中の頭頂葉活動が左頭頂葉に偏在している被験者に限られた (Kasahara et al. Neurosci Lett 2013)。この結果から、ある課題に関わる脳領域の個人差を画像で評価した後、脳刺激を行うことで効果の個人差を客観的に扱えることが明らかになった。

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12件)

Shitara H, Shinozaki, Takagishi K, Honda M, Hanakawa T: Representations of movement and sensory afferents in motor areas as revealed by simultaneous neuroimaging and brain-/nerve-stimulation. Front Hum Neurosci 7: 554, 2013. 査読あり doi: 10.3389/fnhum.2013.00554

Kasahara K, Tanaka S, Hanakawa T, Senoo A, Honda M: Lateralization of brain activity in the parietal cortex is associated with behavioral effects of transcranial direct current stimulation on a mental calculation task. Neurosci Lett

545: 86-90, 2013. 査読あり doi: 10.1016/j.neulet.2013.04.022.

Tanaka T, Takano Y, Tanaka S, Hironaka N, Kobayashi K, Hanakawa T, Watanabe K, Honda M: Transcranial direct current stimulation increases the extracellular dopamine levels in the rat striatum. Front Syst Neurosci 7(6):1-8; 2013. 査読あり doi: 10.3389/fnsys.2013.00006

花川 隆: 失行と前頭頭頂回路. Clinical Neuroscience 31(7): 84-86, 2013、査読なし

花川 隆: 因果関係に迫る統合イメージング法. 精神科 22(2): 173-8, 2013、査読なし

Hanakawa T: Neural mechanisms underlying deafferentation pain: a hypothesis from a neuroimaging perspective. J Orthop Sci 17(3): 331-5, 2012、査読なし doi: 10.1007/s00776-012-0209-9

Takahashi M, Takeda K, Otaka Y, Osu R, Hanakawa T, Gouko M, Ito K: Event-related desynchronization-modulated functional electrical stimulation system for stroke rehabilitation: A feasibility study. J Neuroeng Rehab 9(1):56, 2012. 査読あり doi: 10.1186/1743-0003-9-56

笠原和美、小俣 圭、田中智子、Charles DaSalla、設楽 仁、田中悟志、本田 学、妹尾 淳史、花川 隆: fMRI 同時計測を理解する. 日本放射線技師会誌 59: 42-49, 2012、査読なし

Tanaka S, Takeda K, Otaka Y, Kita K, Osu R, Honda M, Sadato N, Hanakawa T, Watanabe K: Single session of transcranial direct-current stimulation transiently increases knee extensor force in patients with hemiparetic stroke. Neurorehabil Neural Repair 25(6): 565-9, 2011. 査読あり doi: 10.1177/1545968311402091.

Shitara H, Shinozaki T, Takagishi K, Honda M, Hanakawa T: Time course and spatial distribution of fMRI signal changes during single-pulse transcranial magnetic stimulation to the primary motor cortex. Neuroimage 56(3): 1469-1479, 2011. 査読あり doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.03.011.

Hanakawa T: Rostral premotor cortex as a gateway between the cognitive and motor networks. Neurosci Res 70(2): 144-54. 2011.

査読あり doi:
10.1016/j.neures.2011.02.010

花川 隆: 多次元神経イメージングの神経ネットワーク研究への応用. 神経内科 74(4): 406-409, 2011、査読なし

[学会発表](計27件)

花川 隆: 多次元イメージングによる脳可塑性研究. 第43回日本臨床神経生理学会学術大会. Expert lecture. 2013年11月7~9日、高知県立県民文化ホール.

Takasawa E, Hanakawa T, Shitara H, Iizuka Y, Iizuka H, Takagishi K: Functional correlations between the primary motor cortex and spinal motor neurons during motor tasks using a developed simultaneous recording technique of the cerebrospinal functional magnetic resonance imaging. Eurospine 2013, Oct 2-4, Arena and Convention Centre Liverpool, UK.

Hanakawa T: Variations of motor network responses evoked by transcranial magnetic stimulation to the motor cortex. Symposium (English): What can we learn from motor cortical stimulation? 第七回 Motor Control 研究会、東京大学農学部弥生講堂、2013年9月5~7日(6日)

中川 佑美、花川 隆、水野 佑治、北城 圭一: 連続経頭蓋磁気刺激によるヒト脳活動の大域的制御. Neuro2013、国立京都国際会館、2013年6月20日

田中 智子、磯村 宜和、花川 隆、田中 悟志、本田 学: 運動野のマルチニューロン活動に対する経頭蓋直流電気刺激の影響. Neuro2013、国立京都国際会館、2013年6月20日

花川 隆、Charles S. DaSalla、笠原 和美、本田 学: ブレイン・マシン・インターフェイスの操作を可能にする神経基盤: 多次元イメージングによる解明. 第28回生体磁気学会、新潟市・朱鷺メッセ、2013年6月8日.

中川佑美、花川 隆、水野佑治、北城圭一: 連続経頭蓋磁気刺激によるヒト脳活動の周波数特異的な引き込み. 脳と心のメカニズム第13回冬のワークショップポスターセッション、ルスト、2013年1月9日

花川 隆: 神経機能イメージングによるヒト歩行の神経制御と歩行障害病態の解明. 第42回日本臨床神経生理学会、新宿、京王プラ

ザホテル、2012年11月9日.

Tanaka T, Isomura Y, Hanakawa T, Honda M: Effects of the transcranial direct current stimulation on multi-unit neural activities in the rat motor cortex. Neuroscience 2012, Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans, 2012年10月16日.

Hanakawa T, Shitara Y, Tanaka T, Hamada M, Shitara H, Ohminami S, Tanaka S, Terao Y, Honda M, Hanajima R, Ugawa Y: Effects of patterned TMS onto motor network activity as revealed by simultaneous TMS-fMRI. Neuroscience 2012, Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans, 2012年10月15日.

Shitara H, Takagishi K, Honda M, Hanakawa T: The investigation of TMS evoked brain activity and MEPs during motor imagery; Simultaneous fMRI-EMG-TMS study. Neuroscience 2012, Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans, 2012年10月13日.

笠原 和美、田中 悟志、花川 隆、妹尾 淳史、本田 学: fMRI の活動は経頭蓋直流電気刺激の促進効果の個人差を予測できる第35回日本神経科学大会、名古屋、2012年9月18日

花川 隆、代田悠一郎、田中智子、濱田雅、田中悟志、大南伸也、設楽仁、寺尾安生、本田学、花島律子、宇川義一: 不均一経頭蓋磁気刺激による運動野神経回路の可塑的变化誘導機序の解明. 第六回 Motor Control 研究会、岡崎コンファレンスセンター、2012年6月22日

設楽 仁、高岸憲二、本田 学、花川 隆: 運動イメージによる TMS 誘発電位の検討 - 磁気共鳴機能画像 (fMRI)、筋電図 (EMG)、経頭蓋磁気刺激 (TMS) を用いた検討 - 第六回 Motor Control 研究会、岡崎コンファレンスセンター、2012年6月22日

田中 智子、磯村 宜和、花川 隆、本田 学: 皮質運動野における multi unit activity に対する経頭蓋直流電気刺激の影響. 第六回 Motor Control 研究会、岡崎コンファレンスセンター、2012年6月22日

Hanakawa T: Multimodal neuroimaging for exploring mechanisms underlying neuroplasticity. University College of London, UK, 2012年3月1日.

Hanakawa T: Multimodal neuroimaging for exploring mechanisms underlying neuroplasticity. UK-Japan workshop in multimodal neuroimaging. The Royal Society, Chicley Hall, UK, 2012年2月28日.

花川 隆: 統合的神経ネットワークイメージング. 第3回関西北陸神経免疫研究会 特別講演1、メルパルク京都、2012年1月21日

Tanaka T, Takano Y, Tanaka S, Hanakawa T, Hironaka N, Kobayashi K, Honda M: Long-term effect of the transcranial direct current stimulation on the extracellular dopamine levels in the striatum. Neuroscience 2011, Walter E. Washington Convention Center, 2011年11月13日

Kasahara K, Tanaka S, Hanakawa T, Senoo A, Honda M: Effects of bihemispheric transcranial direct current stimulation (tDCS) over the parietal cortex on a calculation task. Neuroscience 2011, Walter E. Washington Convention Center, 2011年11月15日

21 設楽仁、篠崎哲也、高岸憲二、本田 学、花川 隆: 運動イメージによる経頭蓋磁気刺激誘発電位への影響: 磁気共鳴機能画像、筋電図、経頭蓋磁気刺激を用いた検討. 第26回日本整形外科学会基礎学術集会、2011年10月21日

22 花川 隆: 整形外科基礎研究において神経機能イメージングが果たしうる役割. 第26回日本整形外科学会基礎学術集会 教育講演、前橋、2011年10月21日

23 花川 隆: 統合的脳情報解読・操作法の開発と神経疾患応用への展望. 京都内科神経懇話会 特別講演、京都センチュリーホテル、2011年9月17日

24 田中智子、高野裕治、田中悟志、花川 隆、廣中直行、小林和人、本田学: 経頭蓋直流電気刺激の線条体細胞外ドパミン濃度に対する遠隔影響. 第34回日本神経科学大会、パシフィコ横浜、2011年9月15日

25 花川 隆: 機能的MRIと神経生理信号の同時計測の可能性と限界. 第13回日本ヒト脳機能マッピング学会 シンポジウム「マルチモーダル・イメージング」、京都国際会議場、2011年9月1日

26 花川 隆: 運動の実行と想像. 第5回 Motor Control 研究会 シンポジウム「非侵襲脳機能

計測による運動制御研究の基礎と臨床」、岡崎コンファレンスセンター、2011年6月17日

27 花川 隆、田中悟志、武田湖太郎、大高洋平、北佳保里、大須理英子、本田学、定藤規弘、渡邊克巳: 経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) による慢性期皮質下脳卒中患者の下肢筋力促進. 第52回日本神経学会学術大会、名古屋国際会議場、2011年5月18日

〔図書〕(計3件)

花川 隆: 歩行・走行と基底核. ヒトの動きの神経科学シリーズ・II 歩行と走行の神経科学 その基礎から臨床まで. 市村出版、東京 2013: pp 58-69.

花川 隆: 小脳の機能イメージング. 小脳と運動失調 小脳は何をしているのか. 西澤正豊 編、中山出版、東京 2013: pp 99-106.

Iseki K and Hanakawa T: SPECT/PET imaging for Dynamic Motor Control. Neuroimaging of Movement Disorders. Nahab F and Hattori N, eds. Current Clinical Neurology Vol. 44, Humana Press, New York. pp 59-69, 2013.

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r7/lab/lab01.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

花川 隆 (HANAKAWA, Takashi)

国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター先進脳画像研究部・部長

研究者番号: 30359830

(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・教授

研究者番号: 50168671