

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 15 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293206

研究課題名(和文)単相性反復磁気刺激によるヒト大脳・小脳・脊髄の可塑性誘導法の開発：その基礎と臨床

研究課題名(英文)Plasticity induction by TMS using monophasic magnetic pulses (quadripulse stimulation) in human brain, spinal cord

研究代表者

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,600,000円

研究成果の概要(和文)：3年間の研究で、我々が開発したQPS刺激法のいくつかの側面を示した。刺激効果の安定性：効果の個人差が他の刺激法より少なく、効果が安定していた。また、刺激途中の随意収縮という外乱によっても、最終誘導効果が影響を受けないことを示した。薬物による可塑性への影響：抗パーキンソン病薬である、ドパミン、アゴニスト、ゾニサミドの抗パーキンソン病薬のそれぞれがヒト脳の可塑性にどのように影響するかを解析した。作用機序の差異が示された。脊髄可塑性誘導による歩行運動の誘導：腰部歩行中枢を刺激する事により、リズムのある歩行様運動を誘導出来る事を証明した。対麻痺患者への治療応用が期待された。

研究成果の概要(英文)：These three years, I have studied several aspects of quadripuls stimulation (QPS). I will mention three aspects. Interindividual stability or variability of QPS: We have shown more than the expected significant plasticity induction was accomplished in more than 80% of normal volunteers, which is much more stable than the other methods of stimulation. The voluntary contraction of the target muscle had no significant effects on the plasticity induced by QPS. Anti-Parkinson's disease drugs and plasticity: L-dopa enhanced the plasticity bidirectionally, and agonists had no influence on the plasticity. It may be explained by the plasticity enhancement should be produced by D1 function of dopamine. Zonisamide had a mild enhancing effect on the plasticity. Gait induction by spinal plasticity: Repetitive TMS over the lumbar gait center induced gait-like rhythmical movements in leg muscles in normal subjects. It may help the gait in patients with paraparesis.

研究分野：臨床神経生理学

キーワード：長期増強 長期抑圧 LTP LTD 磁気刺激 歩行誘導 対麻痺 脊髄

1. 研究開始当初の背景

神経系のシナプス可塑性をはじめとする可塑性は、神経系機能の柔軟性を保つ重要な生理学的基盤である。正常な記憶、学習で使用されているだけでなく、疾患における病態では、その機能回復にも関与しているし、また異常な可塑性誘導が、病態の機序となっている事もある。そこで、本来内因性に機能している可塑性を、外からの刺激で誘導する事により、治療に応用する事が考えられる。そして、これまで人の脳を非侵襲的に外から刺激して、可塑性を誘導する方法がいくつか報告されてきた。その中の一つとして、我々が報告した quadripulse stimulation (QPS) という手法がある。この刺激法の機序解明、安定した効果誘導、臨床応用への基礎データを作る事を思いついた。

2. 研究の目的

これまで報告された人での可塑性の誘導法は、その効果の不安定性が問題となっていたとともに、長期効果の機序も充分解明されたとは言えない。それらの中で、QPS は、効果が安定している事、従って臨床応用に適している事が予想される。

本研究の目的は、QPS の機序を更に詳細に詰め、効果の安定性を証明し臨床応用の基礎を築く事である。加えて、一部臨床応用の可能性に関しても試みる。この過程で、大脳皮質だけでなく、小脳、脊髄などの中枢神経系でも可塑性を誘導できるかを確かめる。

3. 研究の方法

QPS をはじめとする、人の中枢神経に可塑性を誘導する刺激法を用いて、以下の研究を行った。それぞれの方法は、簡単に研究ごとに成果の項で述べる。研究としては、以下のようなグループにわけられる。1 機能画像を用いて QPS の作用機序に迫る研究、2 QPS の効果の安定性に関する研究、3 薬物が人の脳の可塑性に与える影響に関する研究、4 脊髄での可塑性誘導の試み。4 つのグループの研究について、成果の項で簡単に述べる。

4. 研究成果

QPS の作用機序に関する研究

機能画像による QPS 刺激効果の解析

(Bidirectional effects on inter-hemispheric resting-state functional connectivity induced by excitatory and inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp.* 2014 May;35(5):1896-905 : 機能的 MRI を用いて、刺激前後の脳全体での各部位の連絡(デフォルトモードネットワーク)解析を行った。刺激により、長期増強(LTP)が誘導された部位では、対側の同じ部位との関連が弱くなり、長期抑圧(LTD)が誘導された部位では、対側との関連が強くなっていた。長期増強で機能が增强された場合は対側からの影響を受けにくくなり、抑圧されて機能が弱くなると対側の影響を受けやすくなり、両側の運動野が協調して運動をコントロールしている事が示唆された。

運動野 QPS の対側運動野興奮性への影響

(Effects of the motor cortical quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS) on the contralateral motor cortex and interhemispheric interactions. *J Neurophysiol* 111: 26-35, 2014 doi: 10.1152/jn.00515.2013. Epub 2013 Oct 9.):

一側運動野の QPS 後に、対側運動野刺激興奮性を MEP の大きさの変化により検討した。一側の QPS により刺激側の運動野の興奮性が亢進した時に(LTP)、対側の運動野も LTP 様の変化が起きていた。上述の二つの研究により、長期増強効果が誘導されている時は、両側の運動野が興奮性を増して反応が出現しやすくなっていて、それらは独立して機能している可能性が示唆された。この事実は、特定の部位の刺激による長期効果の臨床応用に際して、刺激直下だけでなく、関連する領野の効果も考慮する必要性を示す重要な情報となった。

ストップタスクでの基底核機能の解析

(Effects of rTMS over presupplementary motor area on fronto-basal-ganglia network activity during stop-signal task. *J Neurosci.* 2015 Mar 25;35(12):4813-23. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3761-14.2015.):

QPS 刺激効果と fMRI 解析の併用により、ストップタスクにおいて、大脳基底核間接路が主な役割を演じている事を、ヒトにおいて証明した。大脳基底核の直接路は運動野に対してアクセル機能を有し、間接路はブレーキ機能を有するとされている。今回の我々の結果は、この仮説と一致していた。

ミオクローヌスてんかん患者での QPS の大脳感覚野に対する影響

(Somatosensory evoked potential modulation by quadripulse transcranial magnetic stimulation in patients with benign myoclonus epilepsy. *Clin Neurophysiol.* 127: 1560-1567, 2016 *Clin Neurophysiol.* 2015 Aug 29. pii: S1388-2457(15)00745-2. doi: 10.1016/j.clinph.2015.07.029):

正常人においては、運動野に対する QPS 刺激が、同側感覚野に対して両方向性の可塑性を誘導する。これに対して、ミオクローヌスてんかん患者では、もともと giant SEP (somatosensory evoked potential)(体性感覚誘発電位)で異常に大きな SEP を有しているが、その巨大 SEP が、QPS5 により更に大きくなり、QPS50 によって抑制される事がなかった。巨大 SEP が一方向性に大きくなる事を証明した。異常なものを更に異常にする効果しかないと言う事は、磁気刺激が巨大 SEP の治療として使用出来る可能性は低いと判断した。

QPS の安定性に関する研究

随意運動の運動野可塑性に与える影響

(Influence of Phasic Muscle Contraction upon the Quadripulse Stimulation (QPS)

Aftereffects. Clin Neurophysiol. 2016 Feb;127(2):1568-73. doi: 10.1016/j.clinph.2015.10.063. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26702773):

運動野に可塑性を誘導している途中で被検筋を収縮すると効果が変化するという報告がある。特に、theta burst stimulation では可塑性誘導が出来た事がある。随意収縮のQPSの効果に対する影響を検討した。随意収縮により、一時的に効果が減少したが、最終的な可塑性誘導効果は、随意収縮なしの時と同じであった。QPSは随意収縮に影響を受けず、安定して効果を誘導できる刺激法である。この事実は、随意収縮をコントロールする事が困難な患者の検査において、QPSが他の刺激法より優れている事を示していた。

QPS 誘導効果の個人差に関する研究

(Variability in response to quadripulse stimulation of the motor cortex. Brain Stimul (in press)):

従来の刺激法による可塑性誘導効果は、個人差が大きく臨床応用に使いにくい。可塑性誘導法によっては、半数の患者で予測と逆の可塑性が誘導される事がある。そこで、QPS 可塑性誘導効果の個人差に関する研究を行った。80%以上の被験者で有意に予想と合致した効果が得られた。QPSが他の刺激法より安定して可塑性を誘導でき、臨床応用に適している。

薬剤の神経可塑性に対する影響に関する研究

様々な神経伝達物質が脳での可塑性誘導に関与していて、一部の薬物も可塑性誘導に影響している事が知られている。薬物の中には、生体内で内因的に可塑性に関与している生体物質に影響を与えるものがある。そこで、一部の薬物は神経可塑性に影響を与えると、一部の薬物は神経可塑性に影響を与えないという仮説が立てられる。そこで、抗パーキンソン病薬物がQPSで誘導される可塑性にどのような影響を与えるかを検討した。

ドパミンの運動野可塑性への影響 (Effects of L-Dopa and pramipexole on plasticity induced by QPS in human motor cortex. J Neural Transm (2015) 122:1253-1261 DOI 10.1007/s00702-015-1374-8):

可塑性誘導時にドパミンが重要な役割を演じている事は、動物実験ではよく知られた事実である。ヒトの運動野可塑性において、ドパミンがどの様に働いているかを、QPS刺激を用いて検討した。シャム刺激と比較して、ドパミン投与により、QPS5によるLTPも、QPS50によるLTDも有意な増強が認められた。ヒト運動野においても、ドパミンが両方向性に可塑性を増強している事が確認された。ドパミンがヒトの脳を柔軟にしていた。これに対して、アゴニストは可塑性に影響を与えてなかった。

ゾニサミドの運動野可塑性への影響

(Influence of Zonisamide on the LTP-like Effect Induced by Quadripulse Transcranial Magnetic Stimulation (QPS). Brain Stimul. 8: 1220-122, 2015. 2015 Jul 11. pii: S1935-861X(15)01027-X. doi: 10.1016/j.brs.2015.07.002):

ゾニサミド投与により、QPS5によるLTPが、コントロールと比較して、有意に増強された。ただし、その効果の程度はドパミンの半分くらいであった。この効果がゾニサミドの抗パーキンソン病作用機序の一部を説明する可能性があてられる。

脊髄での可塑性誘導の研究

脊髄刺激による歩行運動の誘発 (Volitional walking via upper limb muscle-controlled stimulation of the lumbar locomotion center in man. J Neurosci, 2014 • 34(33):11131-11142 doi: 10.1523/JNEUROSCI.4674-13.2014.):

脊髄の非侵襲的反復磁気刺激により、正常人・対麻痺患者において、歩行様の運動を誘発できる事を示した。左右の足の動きが相反性であり、体幹を含めて歩行運動と類似していた。また、この運動を誘導できる刺激部位の解析から、腰髄の歩行運動中枢を刺激した効果と考えられた。この事実は、従来脊髄を直接刺激する事により同様な運動を誘導できるとする動物実験の結果と一致していた。対麻痺患者で、非侵襲的的刺激により歩行を誘導できる可能性があり、今後患者への治療応用が期待される。

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)

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. Hum Brain Mapp. 2014 May;35(5):1896-905

Tsutsumi R, Hanajima R, Terao Y, Shirota Y, Ohminami S, Shimizu T, Tanaka N, Ugawa Y Effects of the motor cortical quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS) on the contralateral motor cortex and interhemispheric interactions. J Neurophysiol 111: 26-35, 2014

Watanabe T, Hanajima R, Shirota Y, Ohminami S, Tsutsumi R, Shimizu T, Hayashi T, Terao Y, Ugawa Y, Katsura M, Kunimatsu A, Ohtomo K, Hirose S, Miyashita Y, Konishi S Effects of rTMS over presupplementary motor

area on fronto-basal-ganglia network activity during stop-signal task. J Neurosci. 2015 Mar 25;35(12):4813-23.

Nakatani-Enomoto S, Hanajima R, Hamada M, Terao Y, Matsumoto H, Shirota Y, Ohminami S, Okabe S, Hirose M, Nakamura M, Furubayashi T, Groiss SJ, Kobayashi S, Mochizuki H, Enomoto H, **Ugawa Y**

Somatosensory evoked potential modulation by quadripulse transcranial magnetic stimulation in patients with benign myoclonus epilepsy. Clin Neurophysiol. 127: 1560-1567, 2016

Kadowaki S, Enomoto H, Murakami T, Nakatani-Enomoto S, Kobayashi S, **Ugawa Y**
Influence of Phasic Muscle Contraction upon the Quadripulse Stimulation (QPS) Aftereffects. Clin Neurophysiol. 2016 Feb;127(2):1568-73.

Nakamura K, Groiss SF, Hamada M, Enomoto H, Kadowaki S, Murakami T, Wiratman W, Chang F, Kobayashi S, Hanajima R, Terao Y, **Ugawa Y**
Variability in response to quadripulse stimulation of the motor cortex. Brain Stimul (in press)

Enomoto H, Terao Y, Kadowaki S, Nakamura K, Moriya A, Nakatani-Enomoto S, Kobayashi S, Hanajima R, **Ugawa Y**
Effect of L-Dopa and pramipexole on plasticity induced by QPS in human motor cortex. J Neural Transm (2015) 122:1253-1261

Tanaka N, Hanajima R, Tsutsumi R, Shimizu T, Shirota Y, Terao Y, **Ugawa Y**.
Influence of Zonisamide on the LTP-like Effect Induced by Quadripulse Transcranial Magnetic Stimulation (QPS). Brain Stimul. 8: 1220-122, 2015.

Sasada S, Kato K, Kadowaki S, Groiss SJ, **Ugawa Y**, Komiyama T, Nishimura Y
Volitional walking via upper limb muscle-controlled stimulation of the lumbar locomotion center in man. J Neurosci, 2014 • 34(33):11131-11142

〔雑誌論文〕(英文 36 件)

〔学会発表〕(国際学会招待講演 32 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：

種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)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

(2)研究分担者
()

研究者番号：

(3)連携研究者
()

研究者番号：