

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 14 日現在

機関番号：33111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350631

研究課題名(和文) 直流電流による両側半球二重刺激法を用いたヒトの運動関連領野の可塑的機能変化の誘導

研究課題名(英文) Induction of plastic changes of motor related cortices by dual-hemisphere transcranial direct current stimulation

研究代表者

桐本 光 (KIRMOTO, HIKARI)

新潟医療福祉大学・医療技術学部・教授

研究者番号：40406260

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：頭皮上に設置した電極から流れる微弱な直流電流が、頭蓋骨を通過し、電極直下の興奮性に変化する。これは経頭蓋直流電流刺激(tDCS)と呼ばれ、一次運動野(M1)の興奮性を高めるには陽極を標的半球M1に、陰極電極は対側半球M1に設置する両側同時刺激(Dual-tDCS)が有効であった。しかしながら視覚刺激処理過程を含む上肢巧緻動作の精度向上には、必ずしもDual-tDCSが優れているとは限らないことが示唆された。

また、頭皮上に強力なネオマグ永久磁石を設置する経頭蓋静磁場刺激(tSMS)は、ヒトの感覚情報処理過程を非侵襲的に変化させる有効な脳刺激ツールであることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：For transcranial direct current stimulation (tDCS) stimulation, electrodes are applied and secured to the scalp over the desired areas, and currents are delivered to the underlying cortical tissue. We demonstrated that Dual-tDCS (with the anodal electrode over the M1 and the cathodal electrode over the contralateral M1) enhanced cortical excitability that induced the increased amplitude of motor evoked potentials. On the other hand, Uni-tDCS (with the cathodal electrode over the contralateral orbit) was suited to improve the accuracy of visual tracking upper limb movement, compared with Dual-tDCS.

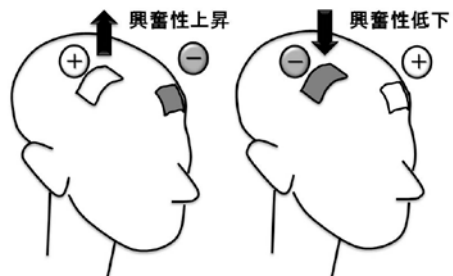
In addition, we showed that 10 min of transcranial static magnetic field stimulation (tSMS) using a powerful cylindrical neodymium, iron and boron (NdFeB) magnet can reduce the amplitude of somatosensory evoked potentials for a few minutes after magnet removal. tSMS has the potential for becoming a new non-invasive brain stimulation tool to modulate cerebral excitability.

研究分野：リハビリテーション医工学

キーワード：経頭蓋直流電流刺激 経頭蓋静磁場刺激 一次運動野 一次体性感覚野

1. 研究開始当初の背景

(1) 頭皮上に設置した電極から流れる微弱な直流電流が、頭蓋骨を通過し、電極直下の興奮性が変化する。これは、経頭蓋直流電流刺激 (tDCS) と呼ばれ、非侵襲的な脳機能の探索ツールとしてばかりでなく、様々な中枢神経系疾患患者の治療にも使用されている。一般的に一次運動野 (M1) に対する tDCS では、陽極 (陰極) 刺激の場合、陰極 (陽) 電極は対側前額部に設置される (図 1)。これは、この部位からの同側または対側 M1 に対する直接投射がないことから、陽極 (陰極) 電極直下の興奮性にほぼ影響を及ぼさない基準電極としての位置に適しているからである。一方、脳卒中患者に対して病側半球に陽極電極を、非病側半球に陰極電極を設置して両側半球を同時に刺激する tDCS (Dual-tDCS) による運動機能回復効果は、従来の一側半球に対する tDCS (Uni-tDCS) より高いと報告されて以来、新たな電極設置モニタージュとして注目を集めている (図 2)。



陽極刺激: 促進性作用 陰極刺激: 抑制性作用
図1 一側半球tDCSにおける刺激電極の配置



図2 両側半球同時tDCSにおける刺激電極の配置
非病側半球への抑制性陰極刺激は、脳梁を介した病側半球への過剰な抑制作用を軽減する可能性がある。

(2) 研究期間中に、頭皮上に強力なネオマグ (NdFeB) 永久磁石を 10-15 分間設置することにより M1 の興奮性を抑制的に変化させるとの報告がなされた。これは経頭蓋静磁場刺激 (tSMS) と呼ばれ、従来の tDCS より簡易かつ安価に実施できることから、追試験を実施し、その効果は一次体性感覚野 (S1) にも生じるのか否かについて詳細な検討を加える必要が生じた。

2. 研究の目的

(1) Uni-tDCS と Dual-tDCS とで M1 興奮性に及ぼす影響を比較検討すること。

(2) Uni-tDCS と Dual-tDCS とで上肢巧緻動作の正確性に及ぼす影響を比較検討すること。

(3) tSMS が S1 興奮性を変化させうるのか否かについて明らかにすること。

3. 研究の方法

(1) Uni-tDCS または Dual-tDCS が M1 興奮性に及ぼす影響

対象は健常成人 9 名とした。tDCS 介入条件は、陽極電極を左 M1 領域に貼付し、陰極電極を対側前額部 (Uni-tDCS) または対側 M1 領域 (Dual-tDCS) に貼付し、1.0 mA または 2.0 mA にて 10 分間刺激する計 4 条件とした。各条件における tDCS 介入前後に経頭蓋磁気刺激により左 M1 領域を刺激し、運動誘発電位 (MEP) を記録した。

(2) Uni-tDCS と Dual-tDCS 前後における上肢巧緻動作の変化

14 名の右利き健常成人被験者が tDCS 前後に非利き手である左手で視標追跡描円課題を行い、その前後の課題遂行精度を比較した (図 3)。tDCS は、右 M1 陽極-左 M1 陰極刺激 (Dual-tDCS)、右 M1 陽極-左前額部陰極刺激 (Uni-tDCS)、Sham-tDCS の 3 条件とした。

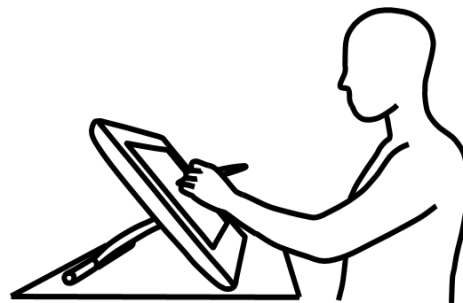


図3 視標追跡描円課題のイメージ図

(3) tSMS による S1 興奮性の変化

①対象は健常成人 11 名とした。被験者の正中神経手首部に経皮電気刺激を行い、頭皮上 F3 及び C3' (国際 10-20 法) から導出された感覚誘発電位 (SEPs) を tSMS 前、終了直後、終了 5 分後、ならびに終了 10 分後に記録した。NdFeB 永久磁石 (約 45MGOe, 直径 5 cm) を C3' 及び C3 を覆う位置に置き、刺激時間は 10 分間及び 15 分間の 2 種類とした。Sham 刺激には非磁性ステンレス製で NdFeB 永久磁石と同形状、同質量の金属を使用し、刺激時間は 10 分間とした (図 4, 5)。

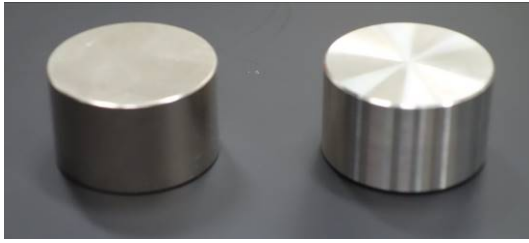


図4 tSMS に使用した NdFeB 磁石 (左) と sham 刺激に使用した非磁性ステンレス製シリンダ (右). 同形状, 同質量であるため, 視野の外で頭皮上に設置された両者を, 被験者は判別することができない.

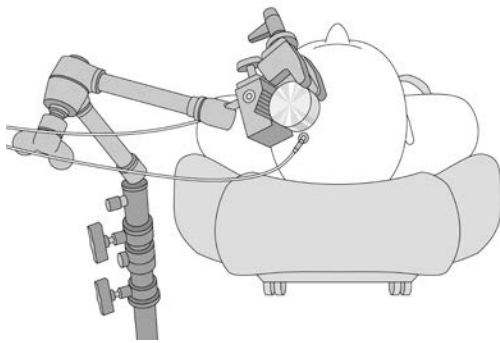


図5 tSMS 実施風景イメージ図

②14名の健常成人を対象とし, M1 または補足運動野 (SMA) に対する tSMS 及び Sham 刺激を 15 分間行い, 刺激前, 刺激終了直後, 5 分後, 10 分後に SEPs を記録した. SEPs は右正中神経刺激 (3.3 Hz, 300 回) により誘発し, 記録電極は C3' 及び F3 に設置した. tSMS に用いた NdFeB 磁石は, 直径 50 mm, 高さ 30 mm の円柱状で, 最大エネルギー積 49 MGOe, 最大最吸着力 862 N であった. Sham 刺激には, これと同形状, 同質量のステンレス製シリンダを使用した. ガウスメータを使用し NdFeB 磁石表面から 5 mm ごとに 40 mm までの磁束密度を記録した (図6). 磁石中央及び端直下の磁束密度を 2 回ずつ測定しその再現性も評価した.

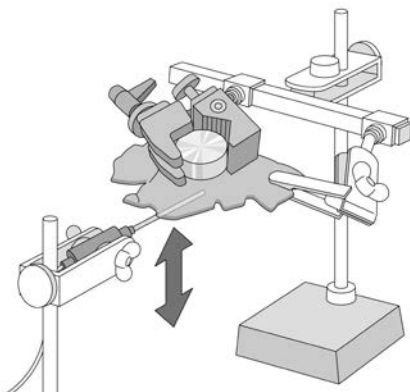


図6 NdFeB 磁石の磁束密度測定風景イメージ図

4. 研究成果

(1) Uni-tDCS または Dual-tDCS が M1 興奮性に及ぼす影響

Dual-tDCS_2.0 mA 条件において介入終了 2 分後および 10 分後に MEP 振幅値が増大することが示された. また同条件において, 介入終了 2 分後および 10 分後の MEP 振幅値に有意な差が認められなかったことから, 刺激後 10 分間は tDCS による効果が持続することが示された (図7). 一方, Uni-tDCS_1.0 mA 及び 2.0 mA 条件, Dual-tDCS_1.0 mA 条件においては介入前後において MEP 振幅値の有意な変化は認められなかった. この結果から, M1 に対して tDCS 介入する場合, Uni-tDCS と比較して Dual-tDCS の方が, また, 1.0 mA の電流強度に比べ 2.0 mA の電流強度の方が安定して MEP 振幅が増大することが示唆された.

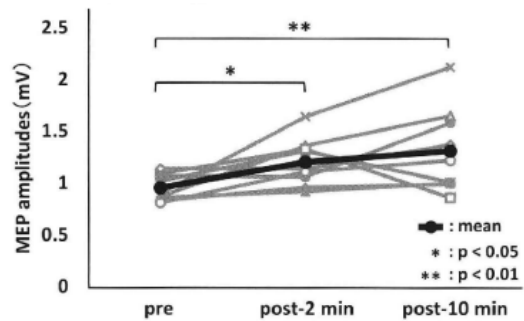


図7 Dual-tDCS_2.0 mA 条件における MEP 振幅の変化

(2) Uni-tDCS または Dual-tDCS が上肢巧緻動作の正確性に及ぼす影響

逸脱した運動の指標である X, Y, Z 方向の加速度スペクトル和は Uni-tDCS 条件においてのみ, それぞれ有意に減少した (図8). シークエンス・タッピング課題や二点弁別課題における Dual-tDCS の優位性を示す先行研究とは異なる結果を示した. 視覚刺激処理過程を含む上肢巧緻動作の精度向上には, 必ずしも Dual-tDCS が優れているとは限らないことが示唆された.

加速度パワースペクトル和 (z)

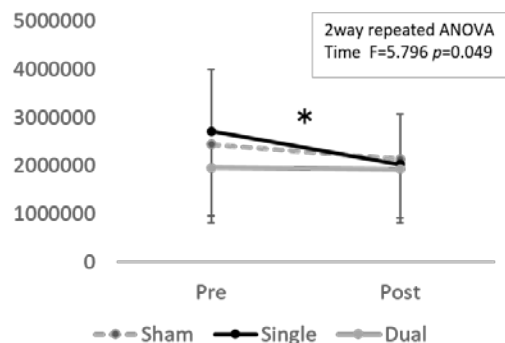


図8 tDCS 前後における視標追跡描円課題時の加速度パワースペクトル和 (Z 成分) の変化

(3) tSMS による一次体性感覚興奮性の変化

C3 上に NdFeB 磁石を設置し、感覚運動野全体に tSMS を行った時 (①), SEPs の成分 N20 のみの振幅が有意に低下した (図 9). 一方, M1 (手指筋の hot-spot) 上に tSMS を行った場合 (②), SEPs の成分 N33 のみの振幅が有意に低下した (図 10). SMA に対する tSMS による SEPs 振幅の変化は認められなかった. 頭皮から皮質までの推定距離 20-30 mm における磁束密度は 120-190 mT で, イオンチャネルの機能低下を惹起するとされる範囲内 (100-250 mT) であった (図 11). NdFeB 磁石の設置位置により異なる SEPs 成分の振幅値が変化することから, tSMS は従来の非侵襲的脳刺激ツールに次ぐ, 新たな感覚情報処理過程の検索方法である可能性が示唆された.

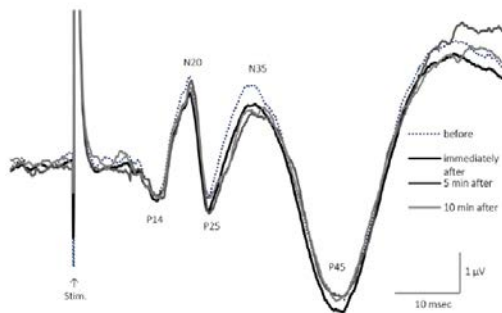


図 9 感覚運動野上に 10 分間 tSMS を行った前後における SEPs 振幅の変化

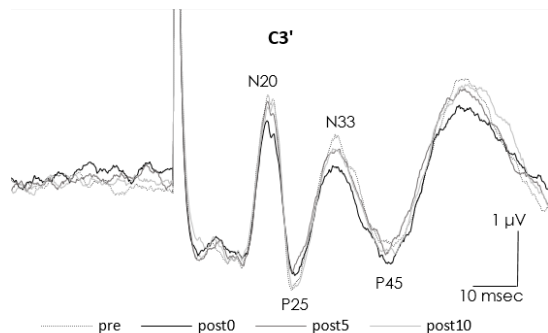


図 10 M1 上に 15 分間 tSMS を行った前後における SEPs 振幅の変化

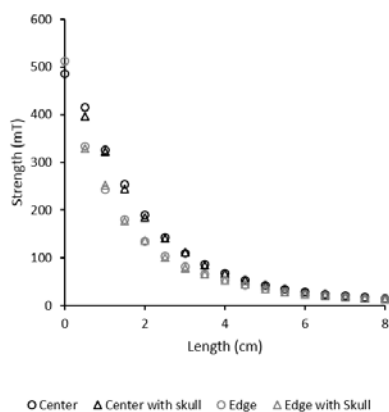


図 11 磁石からの距離と磁束密度の関係
5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 35 件)

- ① Kirimoto H, Tamaki H, Onishi H. Transcranial static magnetic field stimulation - new non-invasive brain stimulation tool. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*, 査読有, 2016, 5(3): 205-211.
- ② Miyaguchi S, Kojima S, Kirimoto H, Tamaki H, Onishi H. Do Differences in Levels, Types, and Duration of Muscle Contraction Have an Effect on the Degree of Post-exercise Depression? *Frontiers in human*, 査読有, 2016. doi: 10.3389/fnhum.2016.00159.
- ③ Sugawara K, Onishi H, Kirimoto Hら (11 人中 8 番目). Effect of Range and Angular Velocity of Passive Movement on Somatosensory Evoked Magnetic Fields. *Brain Topography*, 査読有, 2016, (in publishing).
- ④ Sasaki R, Miyaguchi S, Kotan S, Kojima S, Kirimoto H, Onishi H. Modulation of Cortical Inhibitory Circuits after Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation over the Primary Motor Cortex. *Frontiers in Human Neuroscience*, 査読有, 2016. doi.org/10.3389/fnhum.2016.00030.
- ⑤ Kirimoto H, Miyaguchi S, Tamaki H, Suzuki M, Sugawara K, Matsumoto T, Onishi H. Plasticity of human motor associate and primary sensorimotor cortices induced by tDCS. *Advances in Exercise and Sports Physiology*, 査読無, 2015, 21(3): 47-52.
- ⑥ 宮口翔太, 大西秀明, 小島翔, 菅原和広, 桐本光, 田巻弘之, 山本智章. 一経頭蓋直流電流刺激の効果的な介入方法の検討 - 電極貼付部位および電流強度の影響. *理学療法学*, 査読有, 2015, 42(3): 213-219. <http://http://ci.nii.ac.jp/naid/110009970961/>.
- ⑦ 松本卓也, 桐本光, 宮口翔太, 大西秀明, 田巻弘之. キーボードでの単語入力課題が同側一次運動野の皮質内抑制機能に及ぼす影響. *臨床神経生理学*, 査読有, 2015, 43(2): 70-78. doi.org/10.1142/jscn.43.70.
- ⑧ Kojima S, Onishi H, Miyaguchi S, Kotan S, Sugawara K, Kirimoto H, Tamaki H. Effects of cathodal transcranial direct current stimulation to primary somatosensory cortex on short-latency afferent inhibition. *Neuroreport*. 査読有, 2015, 26(11): 634-637. doi: 10.1097/WNR.0000000000000402.
- ⑨ Tamaki H, Yotani K, Ogita F, Sugawara K, Kirimoto H, Onishi H, Kasuga N, Yamamoto N. Effect of electrical stimulation-induced muscle force and streptomycin treatment on muscle and trabecular bone mass in early-stage disuse musculoskeletal atrophy. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*. 査読有, 2015, 15(3): 270-278.
- ⑩ Sugawara K, Onishi H, Yamashiro K, Kojima S, Miyaguchi S, Kirimoto H, Tsubaki

- A, Tamaki H, Shirozu H, Kameyama S. The effect of anodal transcranial direct current stimulation over the primary motor or somatosensory cortices on somatosensory evoked magnetic fields. *Clinical Neurophysiology*. 査読有, 2015, 126(1): 60-67. doi: 10.1016/j.clinph.2014.04.014.
- ⑪ Suzuki M, Kirimoto H, Sugawara K, Kasahara Y, Kawaguchi T, Ishizaka I, Yamada S, Matsunaga A, Fukuda M, Onishi H. Time course of change in movement structure during learning of goal-directed movement. *Journal of Medical and Biological Engineering*. 査読有, 2015, 35(1): 113-124. doi: 10.1007/s40846-015-0012-0.
- ⑫ Kirimoto H, Tamaki H, Suzuki M, Matsumoto T, Sugawara K, Kojima S, Onishi H. Sensorimotor modulation differs with load type during constant finger force or position. *PLoS One*. 査読有, 2014. doi: 10.3389/fnhum.2014.00835.
- ⑬ Kirimoto H, Tamaki H, Matsumoto T, Suzuki M, Sugawara K, Oyama M, Onishi H. Effect of transcranial static magnetic field stimulation over the sensorimotor cortex on somatosensory evoked potentials in humans. *Brain stimulation*. 査読有, 2014, 7(6), 836-840. doi: 10.1016/j.brs.2014.09.016.
- ⑭ Saito K, Sugawara K, Miyaguchi S, Matsumoto T, Kirimoto H, Tamaki H, Onishi H. The modulatory effect of electrical stimulation on the excitability of the corticospinal tract varies according to the type of muscle contraction being performed. *Frontiers in human neuroscience*. 査読有, 2014. doi: 10.3389/fnhum.2014.00835.
- ⑮ Suzuki M, Kirimoto H, Sugawara K, Watanabe M, Shimizu S, Ishizaka I, Yamada S, Matsunaga A, Fukuda M, Onishi H. Induction of cortical plasticity for reciprocal muscles by paired associative stimulation. *Brain and Behavior*. 査読有, 2014, 4(6): 822-832. doi: 10.1002/brb3.280.
- ⑯ Kojima S, Onishi H, Sugawara K, Miyaguchi S, Kirimoto H, Tamaki H, Shirozu H, Kameyama S. No relation between afferent facilitation induced by digital nerve stimulation and the latency of cutaneomuscular reflexes and somatosensory evoked magnetic fields. *Frontiers in human neuroscience*. 査読有, 2014. doi: 10.3389/fnhum.2014.01023.
- ⑰ Suzuki M, Kirimoto H, Sugawara K, Oyama M, Yamada S, Yamamoto J, Matsunaga A, Fukuda M, Onishi H. Motor Cortex-Evoked Activity in Reciprocal Muscles is Modulated by Reward Probability. *PLoS One*. 査読有, 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0090773.
- ⑱ Tamaki H, Tomori K, Yotani K, Ogita F, Sugawara K, Kirimoto H, Onishi H, Yamamoto N, Kasuga N. Electrical stimulation of denervated rat skeletal muscle retards trabecular bone loss in early stages of disuse musculoskeletal atrophy. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*. 査読有, 2014, 14(2): 220-228.
- ⑲ 松本卓也, 桐本光, 大山峰生, 吉田翔太, 鈴木誠. 課題思考型手指運動が対側前角脊髄細胞の興奮性に及ぼす影響. *作業療法*. 査読有, 2014, 33(2): 134-137.
- ⑳ Yotani K, Tamaki H, Kirimoto H, Yuki A, Kitada K, Maesaka S, Ogita F. Response time and muscle activation patterns of the upper limbs during different strikes in kendo. *Archives of Budo*. 査読有, 2013, 9(2): 101-106. doi: 10.1589/jpts.27.2425.
- ㉑ 吉田翔太, 桐本光, 松本卓也, 小島翔, 鈴木誠, 大西秀明, 田巻弘之. 補足運動野に対する経頭蓋直流電流陰極刺激が先行随伴性姿勢調節に及ぼす影響. *臨床神経生理学*. 査読有, 2013, 41(4): 202-208. doi: 10.11422/jscn.41.202.
- ㉒ Onishi H, Sugawara K, Yamashiro K, Sato D, Suzuki M, Kirimoto H, Tamaki H, Murakami H, Kameyama S. Effect of the number of pins and inter-pin distance on somatosensory evoked magnetic fields following mechanical tactile stimulation. *Brain Research*. 査読有, 2013, 1535: 78-88. doi: 10.1016/j.brainres.2013.08.048.
- ㉓ Sugawara k, Onishi H, Yamashiro K, Soma T, Oyama M, Kirimoto H, Tamaki H, Murakami H, Kameyama S. Repeated practice of a Go/NoGo visuomotor task induces neuroplastic change in the human posterior parietal cortex: an MEG study. *Experimental Brain Research*. 査読有, 2013, 226(4): 495-502. doi: 10.1007/s10548-013-0299-5.
- ㉔ Onishi H, Sugawara K, Yamashiro K, Sato D, Suzuki M, Kirimoto H, Tamaki H, Murakami H, Kameyama S. Neuromagnetic activation following active and passive finger movements. *Brain and Behavior*. 査読有, 2013, 3(2): 178-192. doi: 10.1002/brb3.126.
- ㉕ Yotani K, Tamaki H, Nakamoto H, Yuki A, Kirimoto H, Kitada K, Ogita F, Mori S. Visuo-motor related time analysis using electroencephalograms. *World Journal of Neuroscience*. 査読有, 2013, 3(3): 124-146. doi: 10.4236/wjns.2013.33018.
- ㉖ Kojima S, Onishi H, Sugawara K, Kirimoto H, Suzuki M, Tamaki H. Modulation of the cortical silent period elicited by single- and paired-pulse transcranial magnetic stimulation. *BMC Neuroscience*. 査読有, 2013. doi: 10.1186/1471-2202-14-43.

⑳ Sugawara K, Onishi H, Yamashiro K, Kirimoto H, Tsubaki A, Suzuki M, Tamaki H, Murakami H, Kameyama S. Activation of the human premotor cortex during motor preparation in visuomotor tasks. *Brain Topography*. 査読有, 2013, 26: 581-591. doi: 10.1007/s10548-013-0299-5.

㉑ Miyaguchi S, Onishi H, Kojima S, Sugawara K, Tsubaki A, Kirimoto H, Tamaki H, Yamamoto N. Corticomotor excitability induced by anodal transcranial direct current stimulation with and without non-exhaustive movement. *Brain Research*. 査読有, 2013, 1529: 83-91. doi: 10.1016/j.brainres.2013.07.026.

㉒ Tamaki H, Yotani K, Ogita F, Takahashi H, Kirimoto H, Onishi H, Yamamoto N. Changes over time in structural plasticity of trabecular bone in rat tibiae immobilized by reversible sciatic denervation. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*. 査読有, 2013, 13(3): 251-258.

㉓ Suzuki M, Kirimoto H, Yamada S, Omori Y, Miyamoto M, Yamamoto J. Predicting Recovery of Cognitive Function Soon after Stroke: Differential Modeling of Logarithmic and Linear Regression. *PLoS ONE*. 査読有, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0053488.

〔学会発表〕(計 50 件)

① Kirimoto H, Onishi H, Suzuki M. Modulation of cortical somatosensory processing in human: a static magnetic field stimulation study. *IEEE/CME International congress*, 2015.6.19 (Okayama, Japan).

② Kirimoto H, Tamaki H, Onishi H. Modulation of somatosensory evoked potentials after transcranial static magnetic field stimulation over primary and supplementary motor cortices. *Neuroscience*, 2015.9.20 (Chicago, USA).

③ Kirimoto H, Tamaki H, Matsumoto T, Sugawara K, Onishi H. Modulation of somatosensory evoked potentials after transcranial static magnetic field stimulation over human motor cortex. *1st International Brain Stimulation Conference*, 2015.3.4 (Singapore).

④ Kirimoto H, Tamaki H, Matsumoto T, Sugawara K, Onishi H. Effect of transcranial static magnetic field stimulation over the sensorimotor cortex on somatosensory evoked potentials in human. *30th International Congress on Clinical Neurophysiology*, 2014.3.3 (Berlin, Germany)

⑤ Kirimoto H, Tamaki H, Matsumoto T, Sugawara K, Onishi H. Gaiting of cutaneo-muscular reflexes and somatosensory evoked potentials differs with

the load compliance during maintaining constant finger force or position. *Neuroscience*, 2013.11.11 (San Diego, USA).

⑥ Kirimoto H, Tamaki H, Matsumoto T, Sugawara K, Onishi H. Differences in cortical relay time between intrinsic and homonymous muscles of dominant and non-dominant hands. *Asian and Oceanian Congress of Clinical Neurophysiology*, 2013.8.30 (Bali, Indonesia).

⑦ Kirimoto H, Tamaki H, Matsumoto T, Sugawara K, Onishi H. Differential sensori-motor modulations on the load compliance during maintaining constant finger force or position. *18th annual congress of the European College of Sport Science*, 2013.6.28 (Barcelona, Spain).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

桐本 光 (KIRIMOTO, Hikari)

新潟医療福祉大学・医療技術学部・教授

研究者番号：40406260

(2) 研究分担者

鈴木 誠 (SUZUKI, Makoto)

北里大学・医療衛生学部・教授

研究者番号：80554302

(3) 連携研究者

田巻 弘之 (TAMAKI, Hiroyuki)

新潟医療福祉大学・医療技術学部・教授

研究者番号：40253926

大西秀明 (ONISHI, Hideaki)

新潟医療福祉大学・医療技術学部・教授

研究者番号：90339953

飛松 省三 (TOBIMATSU, Shozo)

九州大学・医学研究科・教授

研究者番号：40164008

緒方 勝也 (OGATA, Katsuya)

九州大学・医学研究科・助教

研究者番号：50380613

(4) 研究協力者

小島 翔 (KOJIMA, Sho)

新潟医療福祉大学大学院・医療福祉学専攻

宮口 翔太 (MIAGUCHI, Shota)

新潟医療福祉大学大学院・医療福祉学専攻

松本卓也 (MATSUMOTO, Takuya)

新潟医療福祉大学大学院・医療福祉学専攻