

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 26 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461308

研究課題名(和文) ヒト神経可塑性への神経治療薬の影響：神経変性疾患の新しい視点の病態生理解明の基盤

研究課題名(英文) Effects of anti-parkinsonian drugs on neural plasticity in human brain; new aspects of pathophysiological mechanisms underlying neurodegeneration.

研究代表者

花島 律子 (Hanajima, Ritsuko)

北里大学・医学部・准教授

研究者番号：80396738

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では神経可塑性の視点から、神経変性疾患の病態機序解明を試みた。ヒト大脳皮質の神経可塑性誘導には、従来の方法とは異なる新しい非侵襲反復磁気刺激法を用いた。まず、本方法での可塑性誘導の個人差を健常者において検討した結果、従来の方法よりも個人間のばらつきが少なく本方法が解析に有用であると示された。また高齢者では若年者より可塑性の誘導の程度が下がることも明らかにした。次に、抗パーキンソン病薬の神経可塑性に対する効果を検討し、レボドパが長期増強を増大させたのと同様に、機序解明が不十分であったゾニサミドでも長期増強を増大させる傾向があることを初めて示した。これらの結果は国際誌に投稿して採択された。

研究成果の概要(英文)：We studied the motor cortical synaptic plasticity in human to elucidate pathophysiological mechanisms underlying neurodegenerative disorders, using a new non-invasive repetitive transcranial magnetic stimulation technique, quadripulse magnetic stimulation (QPS). First, we showed that inter-individual variability was lower in the plasticity induced by QPS than those by the other non-invasive brain stimulations in healthy volunteers. Second, we revealed that the degree of long term potentiation (LTP)-like effects induced by QPS was significantly smaller in the older participants compared to the younger participants. Third, we presented that zonisamide, one of anti-parkinsonian drugs, enhanced LTP-like effect induced by QPS in non-responders to QPS. We presented these data in academic congresses and published those in international academic journals.

研究分野：医学 神経内科 神経生理学

キーワード：反復磁気刺激法 神経可塑性 長期増強 パーキンソン病

1. 研究開始当初の背景

神経変性疾患の多彩な症状の発生機序は不明なものが多く、病状の評価法および治療法も未だ十分ではない状態であった。比較的機序が解明されているパーキンソン病においても、黒質ドーパミン細胞の変性脱落による単純なドーパミン系の機能欠落だけでは説明ができない症状が多く、ドーパミン補充療法は有効なパーキンソン病の治療法ではあるが、効果に個人差があり長期使用では効果の変化や副作用が生じるなどの問題があった。神経変性疾患の動物モデルで神経シナプスの可塑性が異常となっていることが示され、症状の発症に寄与していることが示唆されていたが、ヒトでの神経可塑性変化については誘導方法も確実なものが乏しく、詳細は明らかではなかった。また、非侵襲的脳刺激を用いてヒトにおいても可塑性誘導は研究されていたが、効果には個人間の差が大きいことが問題になっていた。

2. 研究の目的

ヒトでの神経可塑性変化という観点から、神経変性疾患の発症機序を明らかにするのが本研究の目的である。

- ・ 健常者およびパーキンソン病などの神経変性疾患にける神経可塑性変化の詳細を明らかにする。
- ・ 抗パーキンソン病薬などの種々の神経作用薬がどのようにヒトの可塑性にどのように影響するか反復磁気刺激を用いて系統的に評価する。

3. 研究の方法

大脳皮質の神経可塑性の検出法には、4 連発磁気刺激法 (QPS) という我々の研究グループが開発した新しい反復経頭蓋磁気刺激法を用いた。

- (1) QPS による神経可塑性誘導が神経変性疾患での変化を鋭敏に反映し得るかどうかが検討するために、健常者において QPS により誘導される大脳皮質の可塑性様変化の個人間のばらつきを評価した。
- (2) 変性疾患が高齢者での発症が多いため、高齢者での QPS による可塑性変化の誘導、特に長期増強が若年者にくらべてどのように変化するか明らかにした。
- (3) 神経治療薬がヒトの大脳の神経可塑性に及ぼす影響を検討した。神経治療薬としては動物で可塑性誘導に重要な役割を果たしていることが知られているドーパミン系の薬剤を用いた。具体的には抗パーキンソン病薬であるレボドパと、抗パーキンソン病薬として効果があることが知られているが、作用機序が充分明らかになっていないゾニサミドを用いた。これらを生体内で、QPS により誘導される長期増強が、内服しないときと比較してどのように変化するか検討した。
- (4) パーキンソン患者でのレボドパ内服した

状態での QPS による神経可塑性誘導の変化を検討した。

4. 研究成果

本研究の研究により、以下の結果を得た。

- (1) 健常者における QPS による可塑性誘導の程度の個人間でのばらつきは、従来の報告で可塑性誘導のために用いられていることが多い他の非侵襲的脳刺激法よりも少ないことが示された。
- (2) QPS による長期増強効果について高齢健常者における検討では、高齢健常者群では若年健常者よりも長期増強効果が充分誘導されない被験者の割合が多いことが分かった。
- (3) レボドパの内服の効果は健常者において QPS による長期増強も長期抑圧も両方とも増大することが示された。ゾニサミドの内服の効果は、もともと QPS により長期増強の誘導が充分ではない被験者群において長期増強が誘導されるようになることが示されたレボドパに近い作用を持つ可能性が示唆された。
- (4) パーキンソン患者では QPS による長期増強と長期抑圧の両方の神経可塑性効果の誘導が充分ではないが、レボドパ内服により症状が改善すると、可塑性効果が誘導されることが示された。

以上のことから以下の考察をえた。

- (1) QPS による可塑性誘導は他の非侵襲的脳刺激による可塑性誘導よりも安定して得られ、神経変性疾患などでの可塑性の変化を捉えるために、これまで国内外で使用されている他の方法にくらべて有用な方法であろうと考えられ、機序の解明に寄与すると考えられた。
- (2) 年齢により可塑性誘導が影響されるため、神経変性疾患の発症の多い高齢者での検討では、この点を考慮する必要があることが示唆された。この方法で明確に示唆したのは国内外で初めてであった。ただし、高齢者健常者での可塑性誘導の割合は、従来の方法での可塑性誘導の割合と比べると遜色はなく、検査として用いることには問題がないと考えられた。
- (3) 抗パーキンソン病薬により健常者においても長期増強効果が増大することがわかり、これらがパーキンソン病の症状の改善に寄与していることが示唆された。また、これまで作用機序の解明が充分ではない薬剤について、この方法を用いて可塑性の観点から初めて機序を示唆することができ、生理学的機序を解明する糸口になる可能性が示唆され、可塑性変化を新しい検査法として発展させるうえで活気的であった。
- (4) パーキンソン病の大脳皮質において QPS により神経可塑性が減弱しており、レボドパ内服で症状の改善とともに改善した。これらから、神経可塑性の変化がパーキンソン病の症状の改善に寄与していることが

示唆された。今後種々の薬剤での変化と症状の対応が更に必要である。
これらの結果は、国内外の学会で発表し、更に国際誌に投稿し採択された。

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 11 件)

1. Hanajima R, Tanaka N, Tsutsumi R, Enomoto H, Abe M, Nakamura K, Kobayashi S, Hamada M, Shimizu T, Terao Y, Ugawa Y. The effect of age on the homotopic motor cortical long-term potentiation-like effect induced by quadripulse stimulation. *Exp Brain Res*. 2017 in press (査読有) doi: 10.1007/s00221-017-4953-0
2. Nakamura K, Groiss SJ, Hamada M, Enomoto H, Kadowaki S, Abe M, 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*. 9(6):859-866. 2016 (査読有) doi: 10.1016/j.brs.2016.01.008.
3. Hanajima R, Tsutsumi R, Shirota Y, Shimizu T, Tanaka N, Ugawa Y. Cerebellar dysfunction in essential tremor. *Mov Disord*. 31(8):1230-4 2016 (査読有) doi: 10.1002/mds.26629.
4. Terao Y, Fukuda H, Tokushige S, Inomata-Terada S, Yugeta A, Hamada M, Ichikawa Y, Hanajima R, Ugawa Y. Is multiple system atrophy with cerebellar ataxia (MSA-C) like spinocerebellar ataxia and multiple system atrophy with parkinsonism (MSA-P) like Parkinson's disease? - A saccade study on pathophysiology. *Clin Neurophysiol*. 127(2):1491-502, 2016 (査読有) doi: 10.1016/j.clinph.2015.07.035.
5. Nakatani-Enomoto S, Hanajima R, Hamada M, Terao Y, Matsumoto H, Shirota Y, Ohminami S, Okabe S, Hirose M, Nakamura K, 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(2):1560-7 2016 (査読有) doi: 10.1016/j.clinph.2015.07.029.
6. Enomoto H, Terao Y, Kadowaki S, Nakamura K, Moriya A, Nakatani-Enomoto S, Kobayashi S, Yoshihara A, Hanajima R, Ugawa Y. Effects of L-Dopa and pramipexole on plasticity induced by QPS in human motor cortex. *J Neural Transm*. 122(9):1253-61 2015 (査読有) doi: 10.1007/s00702-015-1374-8.
7. 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(6):1220-2.2015 (査読有) doi: 10.1016/j.brs.2015.07.002.
8. Hanajima R, Shadmehr R, Ohminami S, Tsutsumi R, Shirota Y, Shimizu T, Tanaka N, Terao Y, Tsuji S, Ugawa Y, Uchimura M, Inoue M, Kitazawa S. Modulation of error-sensitivity during a prism adaptation task in people with cerebellar degeneration. *J Neurophysiol*. 114(4):2460-71 2015 (査読有) doi: 10.1152/jn.00145.2015.
9. Hanajima R, Terao Y, Shirota Y, Ohminami S, Tsutsumi R, Shimizu T, Tanaka N, Okabe S, Tsuji S, Ugawa Y. Triad-conditioning Transcranial Magnetic Stimulation in Parkinson's Disease. *Brain Stimul*. 7:74-79, 2014 (査読有) doi: 10.1016/j.brs.2013.09.013.
10. Tsutsumi R, Hanajima R, Terao Y, Shirota Y, Ohminami S, Shimizu T, Tanaka N, Ugawa Y. Effects of the motor cortical quadripulsetranscranial magnetic stimulation (QPS) on the contralateral motor cortex and interhemispheric interactions. *J Neurophysiol*. 111: 26-35, 2014(査読有) doi: 10.1152/jn.00515.2013.
11. 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 interhemispheric resting-state functional connectivity induced by excitatory and inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp* 35: 1896-905 2014 (査読有) doi: 10.1002/hbm.22300.

[学会発表](計 17 件)

1. Shimizu T, Hanajima R, Tsutsumi R, Shirota Y, Tanaka N, Hamada M, Ugawa Y. Different roles of pre-SMA and SMA in human visuomotor sequence learning: a TMS study 2nd Brain Stimulation Conference (Barcelona Spain) 2017 March 5-8

2. Shimizu T, Hanajima R, Tanaka N, Tsutsumi R, Shiota Y, Terao Y, Ugawa Y Influence of Zonisamide on the LTP-like Effect Induced by Quadripulse Transcranial Magnetic Stimulation 6th International Conference on Transcranial Brain stimulation (Goettingen Germany) Sep 7-10 2016
3. Hanajima R, Enomoto H, Tanaka N, Tsutsumi R, Shimizu T, Shiota Y, Terao Y, Ugawa Y Influence of anti-parkinson drugs on plastic changes induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS) 2016 6th International Conference on Transcranial Brain stimulation (Goettingen Germany) Sep 7-10 2016
4. Hanajima R Quadri-pulse magnetic stimulation (QPS) Inter-individual variability of quadri-pulse magnetic stimulation (QPS) シンポジウム 1-2 第 46 回日本臨床神経生理学学会学術大会(福島県郡山市)2016 年 10 月 27 日
5. Hanajima R, Tanaka N, Tsutsumi R, Enomoto H, Abe M, Nakamura K, Kobayashi S, Hamada M, Shimizu T, Terao Y, Ugawa Y Age influence on the quadri-pulse stimulation (QPS) induced LTP like effect 1st Brain stimulation conference Singapore EXPO Center (Singapore)1-5 March 2015
6. Tsutsumi R, Tanaka N, Shimizu T, Terao Y, Ugawa Y, Hanajima R. Effects of caffeine on the quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS) induced long-term potentiation (LTP) 1st Brain stimulation conference Singapore EXPO Center (Singapore)1-5 March 2015
7. Enomoto H, Kadowaki S, Abe M, Nakamura K, Kobayashi S, Hanajima R, Terao Y, Hamada M, Ugawa Y The inter-individual variability of quadripulse stimulation (QPS) 1st Brain stimulation conference Singapore EXPO Center (Singapore)1-5 March 2015
8. Hanajima R, Tanaka N, Tsutsumi R, Enomoto H, Abe M, Nakamura K, Kobayashi S, Hamada M, Shimizu T, Terao Y, Ugawa Y. Age dependency of the LTP like effect by quadri-pulse stimulation (QPS) over the primary motor cortex 56th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, (Niigata) 20 -23.May 2015
9. Hanajima R M1 Interneuron function: SICI and pitfall. International Symposimu on Magnetic Stimulation (Hongo Tokyo) 6.Jun.2015
10. Hanajima R Physiology and modeling of non-invasive brain stimulation of the human motor cortex 1st International Taiwanese Congress of Neurology (Taipei Taiwan) 7-10.May 2015
11. 田中信行, 堤涼介, 清水崇宏, 寺田さとみ, 濱田 雅, 寺尾安生, 宇川義一, 花島律子 連発磁気刺激(QPS)を用いたパーキンソン病患者における L-DOPA による 大脳皮質可塑性変化の検討 第 56 回日本神経学会学術大会 朱鷺メッセ (新潟県新潟市) 2015 年 5 月 20 日 23 日
12. 清水崇宏, 花島律子, 代田悠一郎, 堤涼介, 田中信行, 徳重真一, 濱田雅, 寺尾安生, 宇川義一 前補足運動野・補足運動野に対する経頭蓋反復磁気刺激が視覚運動系列学習に与える影響 大脳皮質可塑性変化の検討 第 56 回日本神経学会学術大会 朱鷺メッセ (新潟県新潟市) 2015 年 5 月 20 日 23 日
13. 堤涼介, 田中信行, 清水崇宏, 寺尾安生, 宇川義一, 花島律子 カフェインの反復単相性四連発磁気刺激法 (QPS) による長期効果への影響第 56 回日本神経学会学術大会 朱鷺メッセ (新潟県新潟市) 2015 年 5 月 20 日 23 日
14. 田中信行, 堤涼介, 清水崇宏, 松田俊一, 寺田さとみ, 濱田 雅, 花島律子, 寺尾安生, 宇川義一 4 連発磁気刺激(QPS)を用いたゾニサミドによる大脳皮質可塑性変化の検討 第 55 回日本神経学会学術大会 ベイサイドプレイス博多 (福岡県博多市) 2014 年 5 月 21 日-5 月 24 日
15. 前補足運動野に対する四連発経頭蓋反復磁気刺激がヒト視覚運動系列学習に与える影響 清水崇宏, 花島律子, 堤涼介, 代田悠一郎, 田中信行, 松田俊一, 寺尾安生, 宇川義一 第 55 回日本神経学会学術大会 ベイサイドプレイス博多 (福岡県博多市) 2014 年 5 月 21 日-5 月 24 日
16. 一次運動野の反復単相性 4 連発経頭蓋磁気刺激 QPS による対側一次運動野への可塑性誘導 堤涼介, 花島律子, 寺尾安生, 代田悠一郎, 大南伸也, 清水崇弘, 田中信行, 宇川義一 第 55 回日本神経学会学術大会 ベイサイドプレイス博多 (福岡県博多市) 2014 年 5 月 21 日-5 月 24 日
17. Hanajima R, Tanaka N, Tsutsumi R, Shimizu T, Matsuda S, Terada S, Terao Y, Enomoto H, Ugawa Y The effect of antiParkinsonian drugs on the motor cortical plasticity induced by quadri-pulse magnetic stimulation (QPS) 第 37 回日本神経科学大会 パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市) 2014 年 9 月 11 日 - 13 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

花島 律子 (HANAJIMA, Ritsuko)
北里大学・医学部・准教授
研究者番号：80396738

(2) 研究分担者

寺尾 安生 (TERAO, Yasuo)
杏林大学・医学部・教授
研究者番号：2034139

(3) 連携研究者

宇川 義一 (UGAWA, Yoshikazu)
福島県立医大・医学部・教授
研究者番号：50168671

(4) 研究協力者

田中 信行 (TANAKA, Nobuyuki)
堤 涼介 (TSUTSUMI, Ryouzuke)
清水 崇宏 (SHIIMIZU, Takahiro)
榎本 博之 (ENOMOTO, Hiroyuki)
代田 悠一郎 (SHIROTA, Yuichiro)
寺田 さとみ (TERADA, Satomi)
松田 俊一 (MATSUDA, Shunichi)
大南 伸也 (OOMINAMI, Shinya)
濱田 雅 (HAMADA, Masashi)
阿部 十也 (ABE, Mitsuya)