

令和元年6月21日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01522

研究課題名(和文) 経頭蓋静磁場刺激の新たな非侵襲的脳刺激ツールとしての可能性を探る

研究課題名(英文) Exploring the potential of transcranial static magnetic field stimulation as a new non-invasive brain stimulation tool

研究代表者

桐本 光 (Kirimoto, Hikari)

広島大学・医系科学研究科(保)・教授

研究者番号：40406260

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトの頭皮上に強力なネオジウム磁石を設置する(経頭蓋静磁場刺激)ことで、皮質の興奮性が変化する。本研究では健常成人に静磁場刺激を行い、以下2点について明らかにした。1) 1次運動野に対する15分間の静磁場刺激により、手の背面に行った痛覚神経刺激由来の誘発電位の振幅が低下した。2) 側頭葉に対する20分間の静磁場刺激により視空間認知課題の成績が向上した。

以上のことから、経頭蓋静磁場刺激は先行する反復経頭蓋磁気刺激や経頭蓋直流電流刺激に次ぐ、新たな非侵襲的脳刺激ツールとして有効である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

私たちの一連の研究により、経頭蓋静磁場刺激は健常被験者の感覚情報処理過程を抑制すること、及び、視空間認知機能を改善することを明らかにした。静磁場刺激は、市販の工業製品であるネオジウム磁石(約2-3万円)を頭皮上に載せるのみなので、先行する非侵襲的脳刺激方法を比較してはるかに低コストで、施行に特殊な技術を必要としない。よって、一般の医療機関のみならず在宅リハビリテーションにまで幅広く利用できる可能性を秘めている。

現在は、主に脳卒中後の片麻痺や半側空間無視症状に対する臨床介入研究を進めており、従来型の非侵襲的脳刺激法の代替ツールとなり得るか否かの検証を進めていく。

研究成果の概要(英文)： Transcranial static magnetic field stimulation (tSMS) is a new type of Non-invasive brain stimulation (NIBS). tSMS reduces cortical excitability using static magnetic fields (SMFs) applied across the scalp with a cylindrical neodymium, iron, and boron (NdFeB) permanent magnet. In this study, we revealed that 1) The amplitudes of intra-epidermal electrical stimulation-evoked potentials (IES-EPs) were decreased immediately and 10-min after the 15-min period of tSMS over M1 2) Transient inhibition of right temporal lobe, induced by 20 min of tSMS, improves the visual spatial cognition, as tested with a line's length judgement task.

Therefore, tSMS can be an alternative or a better tool for modulating cortical nociceptive processing, compared to conventional NIBS techniques with adverse effects, such as itching, tingling, headache, and discomfort.

研究分野：臨床神経生理学

キーワード：静磁場刺激 非侵襲的脳刺激 感覚 視覚

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) や、経頭蓋直流電流刺激 (transcranial direct current stimulation: tDCS) に代表される非侵襲的脳刺激 (Non-invasive brain stimulation: NIBS) ツールは、健常者の脳機能探索や、様々な中枢神経系患者の機能回復を促通する治療手段として活用されている。さらに最近、Oliviello ら (2011) ⁽¹⁾ が、一次運動野 (primary motor area: M1) 上に強力なネオジウム (neodymium, iron and boron: NdFeb) 永久磁石 (最大吸着力 765 N) を 10 分間設置し、M1 の興奮性の指標である運動誘発電位 (motor evoked potentials: MEPs) の振幅が約 20% 減少したと報告して以来、この手法は経頭蓋静磁場刺激 (transcranial static magnetic field stimulation: tSMS) と称され、新たな NIBS ツールとして注目され始めている。tSMS で使用する NdFeb 磁石は 2-3 万円程度で入手可能な市販の工業製品であり、実施時には頭皮上に設置するだけでよいので、高額な刺激装置や高度な操作スキルを必要としない。rTMS や tDCS は非侵襲的とは言え、磁気や微弱な電流刺激による痛痒間や不快感を訴える被験者が少なからず存在する。頭皮上への刺激時に被験者に生じる不快感は、それ自体が問題であると共に、客観性が担保された確実な疑似刺激の実行にも障壁となる。これに対して静磁場を用いる tSMS では被験者に不快感を与えず、NdFeb 磁石と同形状・同質量の非磁性体金属で疑似刺激を行うため、被験者は何れかの金属が頭皮上に置かれているのかを特定することは困難である。以上のように、tSMS は従来の NIBS ツールと比較して、低コスト、実施の簡易さ、非侵襲性、そして確実な疑似刺激の遂行が可能という点で利点を持つ。将来的には、一般的な医療施設のみならず在宅リハビリテーションでも活用される可能性があるため、ヒトの皮質興奮性のモジュレーション機能について従来型の NIBS ツールと比較する必要がある。

2. 研究の目的

- (1) 磁束密度と距離との関係を明らかにする
- (2) tSMS が体性感覚誘発電位 (Somatosensory evoked potentials: SEPs) に及ぼす影響を明らかにする
- (3) tSMS が痛覚神経刺激誘発電位に及ぼす影響を明らかにする
- (4) tSMS が視空間認知機能に及ぼす影響を明らかにする

3. 研究の方法

- (1) 使用した NdFeb 磁石 (NeoMag Co., Ltd., Ichikawa, Japan) の形状は直径 50 mm、高さ 30 mm のシリンダ状で、公称の最大エネルギー積は 49 MGOe、最大吸着力は 862 N であった。磁石をスタンドに固定し、これに正対する位置に置いた可動型スタンドに固定したガウスメータ (5180, FW BELL, Orlando, USA) を、磁石表面から垂直方向に 80 mm の距離まで 5 mm ごとに移動し、磁束密度を計測した (図 1)。測定条件として、磁石表面とガウスメータとの間にヒトの頭骨標本を置いた場合と置かない場合、ガウスメータを磁石の中心に設置した場合と磁石の縁に置いた場合を設定し、再現性を確認するためにそれぞれ 2 回ずつ計測した。

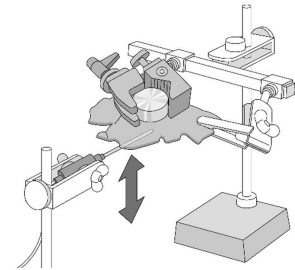


図 1 磁束密度の計測

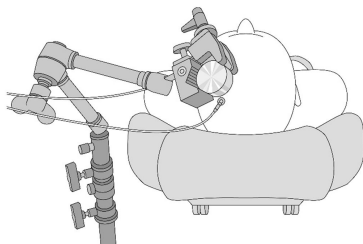


図 2 tSMS の実験イメージ

- (2) 14 名の健常成人を対象とし、一次運動野 (M1) 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 SEP を記録した (図 2)。SEP 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。

- (3) 健常成人被験者 18 名を対象とした。皮内痛覚神経刺激には、立上り 0.5 ms、立下り 0.5 ms の三角波を 10 ms の刺激内間隔を用いて 2 連発で手背部に呈示することにより記録した (図 3)。刺激の強度は痛覚閾値の 1.8 - 2.2 倍とした。痛覚誘発電位の記録のために国際 10 - 20 法の C3 より 2 cm 後方 (C3') に記録電極を設置し、基準電極は両側耳朶連結とした。刺激回数は 20 回とし、加算平均処理を行った。静磁場刺激部位は一次体性感覚野 (C3) または経頭蓋磁気刺激により同定した一次運動野の第一背側骨間筋支配領域とし、Sham 刺激には NdFeb 磁石と同形状、同質量の非磁性ステンレス製シリンダを使用した。静磁場刺激前、15 分間の静磁場刺激直後、静磁場刺激終了 10 分後に皮内痛覚神経刺激を行い、痛覚誘

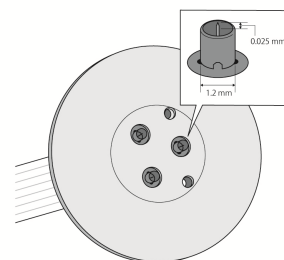


図 3 皮内電極のイメージ

発電位を記録した。痛覚誘発電位振幅の計測対象は潜時 200-250 ms に現れる N2 成分と 300-400 ms に現れる P2 成分との差とした。主観的な痛覚評価として Visual analogue scale (VAS) を用いた。

(4) 健常成人被験者 16 名を対象に、右頭頂後頭連合野 (P4) または右側頭葉 (C6) に対する tSMS 及び疑似刺激を 20 分間、別日にランダムな順序で行った。タキストスコープで使用する視覚刺激として、対称または非対称に分割された線分を、被験者の 50 cm 前方に設置した PC モニタ上に 150 msec 提示した (図 4)。被験者は提示された刺激の消失後、「左 (が長い)」「同じ」「右」と口頭で判別した。左が長い線分を「同じ」、または対称な線分を「右」と答えた場合はプラス、反対の場合はマイナスポイントを加算し、総点がプラスを左偏位、マイナスを右偏位と定義した。

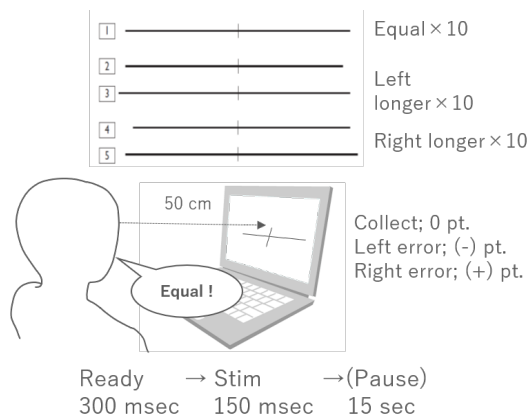
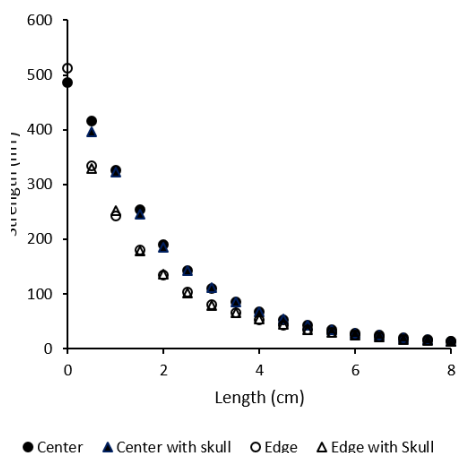


図 4 タキストスコープ線分分割課題のイメージ

4. 研究成果

Magnetic field strength



● Center ▲ Center with skull ○ Edge ▲ Edge with Skull

図 5 磁石表面からの距離と磁束密度の関係 (2)

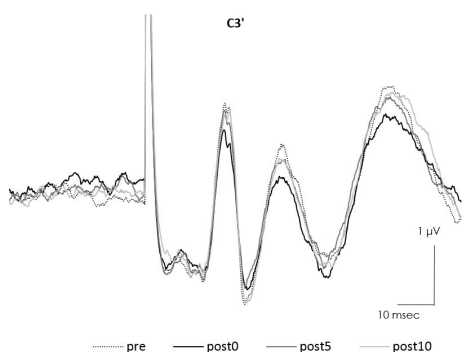


図 6 M1 に対する tSMS 後の SEP s

流発生源は中心前回にあるとする先行研究を部分的に支持する結果でもある。更には、上述の C3 上への tSMS では N20 の振幅が減少したという我々の研究⁽³⁾と合わせて、異なる刺激場所で異なる SEPs 成分の振幅が変化するという結果からは、tSMS が中枢における体性感覚処理過程をモジュレートする、新たな NIBS ツールである可能性を強く示していると考えられる。

(3) tSMS が痛覚神経刺激誘発電位に及ぼす影響

M1 刺激終了直後に N2-P2 振幅の有意な減少を認めたが、S1 刺激と Sham 刺激時にはこのような変化が認められなかった (図 7)。どの部位を刺激した場合においても、tSMS による主観的な痛み尺度に変化は認められなかった。従来の NIBS ツールを用いた研究では、M1 に対する促進

(1) 磁束密度と距離との関係

頭皮 - 皮質間推定距離である磁石表面から 20-30 mm 離れたポイントにおける磁石中心部の磁束密度は、骨標本の有無にかかわらず 110-190 mT であった。磁石の縁にガウスメータを設置した場合は、中心で計測したときと比較して約 30% 程度低い磁束密度が計測された (図 5)。表面の磁束密度が 500 mT 程度の NdFeB 磁石を使って tSMS を行う場合、高い再現性を持って、中枢神経機能のモジュレートに十分な磁束密度の静磁場 (100-300 mT) が皮質に作用することが示唆された。また、磁石の縁で計測された磁束密度は中心より約 30% 低いことから、焦点性の低い tSMS ではあるが、頭皮上に置く磁石の位置については、ターゲットとする皮質の領域との関係を充分考慮した上で決定する必要があると思われる。

(2) M1 に対する tSMS が SEPs に及ぼす影響

C3' から記録された SEPs 成分の内、P25 と N33 の振幅が刺激直後において有意に減少した。C3 上に磁石を設置した場合と異なり、M1 上に磁石中心を置いた場合は SEP 成分の N33 (N35) のみに刺激直後の振幅減少が認められた (図 6) M1 をターゲットとした NIBS による theta-burst stimulation (TBS), repeated trains of four monophasic TMS pulses (quadripulse stimulation: QPS), ならびに陽極 tDCS を M1 に行った場合、SEPs の成分 N33 の振幅が増大したの報告がある。また、我々が行った脳磁図 (magnetoencephalography: MEG) 研究においても、M1 への陽極 tDCS を行った結果、体性感覚誘発脳磁界 (somatosensory evoked magnetic fields: SEFs) の成分である P35m と P60m の振幅が増大したことを報告している。そして、これらの報告では何れも、N20 の振幅には変化が認められておらず、本実験にて M1 に対する抑制性刺激である tSMS により SEPs の成分 N33 の振幅が減少したという結果は、NIBS による先行研究の内容を支持するものと考えられる。また SEPs の成分 N33 の電

性刺激により帯状回の活動が賦活されて痛覚誘発電位の振幅値が減少し、さらには慢性疼痛の軽減することが報告されている。しかしながら、近年の研究により、M1 内の SICI 機構の機能低下と難治性疼痛重症度との関連があることが明らかにされており、tSMS による SICI 増強が痛覚誘発電位の振幅減少に作用した可能性があるのではないかと我々は考えている。その一方、痛覚閾値は 0.08 mV 以下、VAS は 1 未満と非常に低い値のまま推移し、変化が認められなかった。本研究で用いた表皮内電極は、被験者に対する侵襲性が極めて低いながらも A 感覚神経を選択的に刺激するのが特徴であり、いわゆる床効果 (floor effect) により痛覚閾値や VAS が痛みの主観的尺度として機能しなかったものと思われる。この研究結果は、M1 に対する tSMS は侵害刺激の受容過程に対して抑制的に作用する可能性が示唆するものであり、慢性疼痛の軽減に対する臨床応用効果が期待される。

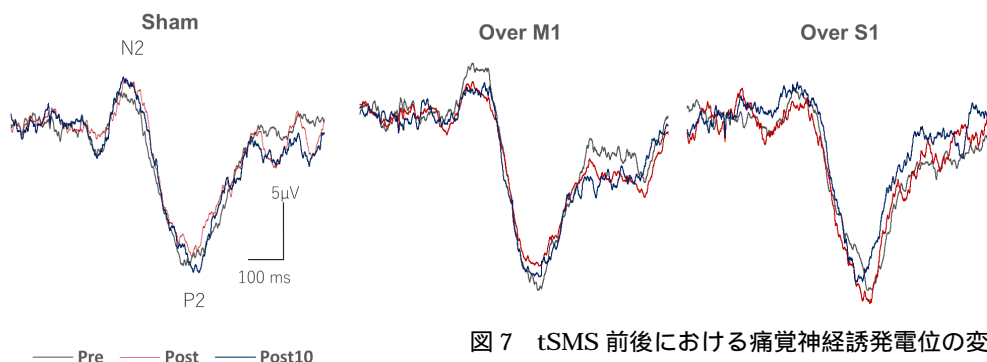


図7 tSMS 前後における痛覚神経誘発電位の変化

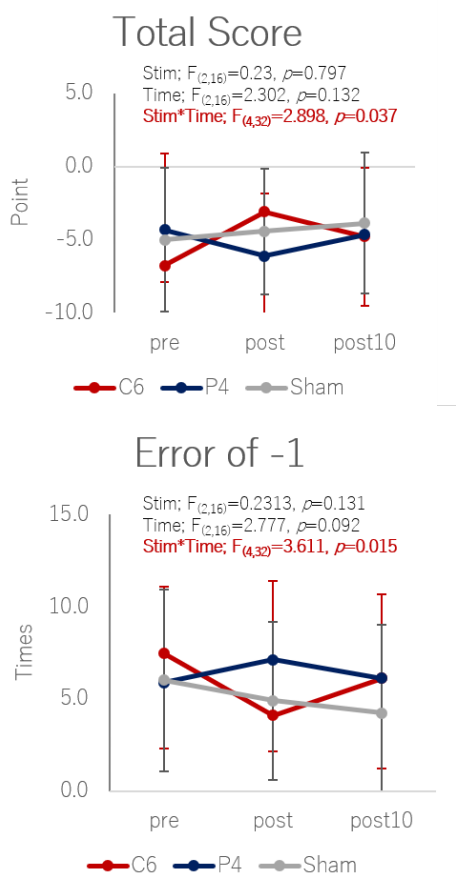


図8 tSMS 前後におけるスコアの変化

(4) tSMS が視空間認知機能に及ぼす影響

C6 に対する tSMS 終了直後に左偏位群では、タキストスコープ線分割課題のスコアが 0 ポイントに収束する、つまり偏位が減少する傾向を示した。P4 刺激と Sham 刺激では左右偏倚にかかわらずスコアの有意な変化は認められなかった。C6 に対する tSMS における刺激前と刺激直後間に有意な差が認められた C6 に対する tSMS における刺激前と刺激直後間と、刺激直後と刺激 10 分後間に、それぞれ有意な差が認められた (図 8)。本研究では、C6 (右側頭葉) に対する 20 分間の tSMS により、健常被験者のタキストスコープ線分割課題における左偏倚傾向が改善された。これまで、半側空間無視の発生には、右頭頂連合野の中でも特に下頭頂小葉の損傷が有力とされ、非損傷半球である左半球の同部位の過剰な興奮が、患者の左空間への注意を干渉するとの理解のもと、非損傷半球の下頭頂小葉に対する低頻度反復磁気刺激、陰極直流電流刺激が行われ、左半側空間無視症状を改善したという報告が多くなされている。しかしながら、近年は左半側空間無視症状の発生機序として、右下頭頂小葉と両半球の後頭葉または同側の前頭葉との広大なネットワークの機能不全という理解にも一定のコンセンサスが得られはじめている。従って、頭頂連合野と前頭前野を連結する線維連絡上に C6 が位置し、この興奮性抑制に tSMS が関与したと推察することが可能かも知れない。

引用文献

- 1) Oliviero et al (2011) Transcranial static magnetic field stimulation of the human motor cortex. J Physiol 589: 4949- 4958.
- 2) Kirimoto et al (2016) Non-invasive modulation of somatosensory evoked potentials by the application of static magnetic fields over the primary and supplementary motor cortices. Sci Rep 6: p. 34509.
- 3) Kirimoto et al (2014) Effect of transcranial static magnetic field stimulation over the sensorimotor cortex on somatosensory evoked potentials in humans. Brain Stimul 7: 836-840.

- 4) Kirimoto et al (2018) Transcranial static magnetic field stimulation over the primary motor cortex induces plastic changes in cortical nociceptive processing. *Frontiers in Human Neuroscience*; doi: 10.3389/fnhum.2018.00063, 2018.

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 13 件)(以下,すべて査読あり)

1. Yamashiro K, Sato D, Onishi H, Sugawara K, Otsuru N, **Kirimoto H**, Nakazawa S, Yamazaki Y, Shirozu H, Maruyama A. Change-Driven M100 Component in the Bilateral Secondary Somatosensory Cortex: A Magnetoencephalographic Study. *Brain Topogr* 32(3):435-444, doi: 10.1007/s10548-018-0687-y, 2019.
2. Tamaki H, Yotani K, Ogita F, Hayao K, Nakagawa K, Sugawara K, **Kirimoto H**, Onishi H, Kasuga N, Yamamoto N: Electrical stimulation of denervated rat skeletal muscle ameliorates bone fragility and muscle loss in early-stage disuse musculoskeletal atrophy. *Calcified Tissue International* 100(4): 420-430, doi: 10.1007/s00223-017-0250-y, 2018.
3. Kojima S, Onishi H, Miyaguchi S, Kotan S, Sasaki R, Nakagawa M, **Kirimoto H**, Tamaki H: Modulation of corticospinal excitability depends on the pattern of mechanical tactile stimulation. *Neural Plasticity*, doi.org/10.1155/2018/5383514, 2018.
4. **Kirimoto H**, Tamaki H, Otsulu N, Yamashiro K, Onishi H, Nojima I, Oliviero A: Transcranial static magnetic field stimulation over the primary motor cortex induces plastic changes in cortical nociceptive processing. *Frontiers in Human Neuroscience*; doi: 10.3389/fnhum.2018.00063, 2018.
5. Nomura T and **Kirimoto H**, nodal Transcranial Direct Current Stimulation over the Supplementary Motor Area Improves Anticipatory Postural Adjustments In Older Adults. *Frontiers in Human Neuroscience*; doi: 0.3389/fnhum.2018.00317, 2018.
6. Miyaguchi S, Kojima S, Sasaki R, Kotan S, **Kirimoto H**, Tamaki H, Onishi H: Decrease in short-latency afferent inhibition during corticomotor postexercise depression following repetitive finger movement. *Brain Behavior* 7(7): e00744. doi: 10.1002/brb3.744, 2017.
7. **Kirimoto H**, Asao A, Tamaki H, Onishi H: Non-invasive modulation of somatosensory evoked potentials by the application of transcranial static magnetic field stimulation over the primary and supplemental motor cortices. *Scientific Reports* 6:34509: doi:10.1038/srep34509, 2016.
8. **Kirimoto H**, Tamaki H, Onishi H: Difference in cortical relay time between intrinsic muscles of dominant and non-dominant hands. *Journal of Motor Behavior* 49(4): 467-475: doi.10.1080/00222895. 2016.
9. 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*: doi.org/10.3389/fnhum.2016.00030, 2016.
10. 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 neuroscience*: doi.org/10.3389/fnhum.2016.
11. Sugawara K, Onishi H, Yamashiro K, Kojima S, Miyaguchi S, Kotan S, **Kirimoto H**, Tsubaki A, Tamaki H, Shirozu H, Kameyama S: Effect of range and angular velocity of passive movement on somatosensory evoked magnetic fields. *Brain Topography* 29(5):693-703 doi.org/10.1007/s10548-016-0492-4, 2016.
12. Onishi H, Sugawara K, Yamashiro K, Sato D, **Kirimoto H**, Tamaki H, Shirozu H, Kameyama S: Inhibitory effect of intensity and inter-stimulus interval of conditioning stimuli on somatosensory evoked magnetic fields. *European Journal of Neuroscience* 44(4): 2104-13 doi.org/10.1111/ejn.13317, 2016.
13. Sugawara K, Onishi H, Yamashiro K, Kotan S, Kojima S, Miyaguchi S, Tsubaki A, **Kirimoto H**, Tamaki H, Shirozu H, Kameyama S: Effect of muscle contraction strength on gating of somatosensory magnetic fields. *Experimental Brain Research* 34(11): 3389-3398, 2016.

6 . 研究組織

研究分担者

研究分担者氏名：大西 秀明

ローマ字氏名：Ohnishi Hideaki

所属研究機関名：新潟医療福祉大学

部局名：リハビリテーション学部

職名：教授

研究者番号(8桁): 90339953

研究分担者氏名：山代 幸哉

ローマ字氏名：Yamashiro Koya

所属研究機関名：新潟医療福祉大学

部局名：健康科学部

職名：准教授

研究者番号(8桁): 20570782

研究分担者氏名：浅尾 章彦

ローマ字氏名：Asao Akihiko

所属研究機関名：新潟医療福祉大学

部局名：医療技術学部

職名：助教

研究者番号(8桁): 40780268

平成 28 年度 - 29 年度まで分担

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。