

平成 22 年 5 月 12 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19591020
 研究課題名（和文） 脊髄小脳変性症の経頭蓋磁気刺激治療法—機能的 MRI による改良
 研究課題名（英文） Repetitive transcranial magnetic stimulation in Spinocerebellar Degeneration: Search for better methods using functional magnetic resonance imaging
 研究代表者
 谷脇 考恭（TANIWAKI TAKAYUKI）
 久留米大学・医学部・教授
 研究者番号：80284496

研究成果の概要（和文）：脊髄小脳変性症に対する経頭蓋磁気刺激治療法の刺激最適部位を、機能的 MRI を用いて解析した。脊髄小脳変性症患者 12 例を対象とし、運動課題およびネットワーク解析を行った。老年健常人と比較して、補足運動野—大脳運動野間の機能連関の亢進を認め、補足運動野が経頭蓋磁気刺激治療法の刺激最適部位であることが解明された。次に脊髄小脳変性症患者 2 例を対象に、補足運動野刺激の経頭蓋磁気刺激治療法を行ったところ、ICRS で「姿勢および歩行」と「運動機能（四肢協調運動）」で改善を認めた。以上より、補足運動野刺激の有用性とその理論的裏付けが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：In order to know the best stimulation site of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for spinocerebellar degeneration (SCD), we analyzed it using functional magnetic resonance imaging (fMRI). Twelve SCD patients were scanned while performing motor task. In SCD patients, network analysis showed significant interaction from the supplementary motor area (SMA) to the sensory motor cortex compared with control groups, suggesting the SMA as a best stimulation site for rTMS. Next, low-frequency rTMS over the SMA was performed in two SCD patients. Sub-analysis of International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICRS) revealed that rTMS over SMA improved “Posture and Gait”, and “Coordination movement in limbs” in SCD. These results suggested the efficiency and theoretical background of rTMS over SMA in SCD.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	900,000	270,000	1,170,000
2008 年度	500,000	150,000	650,000
2009 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,200,000	660,000	2,860,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：神経内科学・臨床神経生理学

キーワード：脊髄小脳変性症、反復経頭蓋磁気刺激、機能的 MRI、大脳基底核運動回路、
 小脳—大脳運動回路、運動課題、ネットワーク解析

1. 研究開始当初の背景

(1) 小脳は大脳皮質運動関連野と回路を形成

して、運動調節を行う (Kelly and Strick. J Neurosci 23: 8432-44, 2003)。これを障害する脊髄小脳変性症では、失調症を主体とする運動異常症を引き起こす。

(2) 脊髄小脳変性症に対しては、現在のところ有効な治療法は開発されていないが、反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)を行うことで、失調症が改善する報告がある (Shiga et al. JNNP 72(1): 124-6, 2002)。特に厚生労働科学研究で行われた研究では、低頻度の連続磁気刺激を運動野、後頭葉、sham の3種類を行うと、小脳のみが障害される脊髄小脳変性症では、運動野刺激が有効との傾向を得たが、画期的な成果を得るには至っていない(「脊髄小脳変性症の画期的診断・治療法に関する研究」平成14-15年度 総合研究報告書)。

(3) rTMS は、脳皮質のごく狭く、浅い領域の活動を変化させる方法であり、小脳よりも大脳皮質のほうが、確実に刺激できる。また、低頻度の連続磁気刺激は、刺激部位の脳機能を抑制する働きを持つ。したがって小脳障害により、大脳皮質運動関連野内で機能亢進している部位を磁気刺激すると、効果が大きいことが予想される。つまり小脳障害による小脳—大脳運動皮質回路の機能変化を解析し、回路内の最適な刺激部位を特定することが重要である。

(4) しかしながら実際にヒトで、この回路全体がどのように活動するかは検討されてこなかった。ポジトロン CT (PET)や機能的 MRI (fMRI)を用いると解析は可能となるが、回路を活性化する運動課題や解析法が不十分なため、過去の報告は大脳皮質の運動関連領域が断片的に検討されているのみである。そのため、in vivoでの回路機構全体の生理・病態機序は捕らえられていない。

(5) 私どもは、fMRI を用い若年健常人において、基底核回路を活性化する運動課題を開発

した。また脳活動部位での活動変化を、課題のパラメーターとともに検討し、ネットワーク解析を加えたところ、自己ペース運動で補足運動野—被殻—視床—1次感覚運動野に強い機能連関を認め、大脳基底核回路全体の変化を捕らえるのに成功した(Taniwaki et al. J Neurosci 23(8):3432-8, 2003)。また、小脳活動を詳細に検討し、若年健常人において外的ペース運動で小脳回路全体の機能連関が増加していることを認めた(Taniwaki et al. NeuroImage 31(2):745-53, 2006)。つまり、大脳基底核運動回路、および小脳—大脳運動皮質回路の機能変化を、非侵襲的にヒトで解析する方法を、世界で初めて開発した。

2. 研究の目的

本研究では脊髄小脳変性症患者を対象としてこの方法を用いて、(1) fMRI による脊髄小脳変性症の病態モデルの作成、(2)病態モデルに基づき、rTMS の適切な刺激部位を検討し、rTMS 治療を施行、(3)治療後の臨床症状、および fMRI を再検討し、rTMS による小脳—大脳皮質運動回路および大脳基底核運動回路の機能連関の変化を解析、(4)病態モデルに基づく rTMS の適切な試行部位を検討し、病態に基づく治療法の確立を目標とした。

3. 研究の方法

(1) 機能的 MRI: 小脳のみに変性をきたす脊髄小脳変性症(Spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) および Cerebellar Cortical Atrophy (CCA))12例を対象とした。課題は左手指の複雑連続運動(拇指に順に示指、中指、薬指、小指を合わせ、2回グーパーを作り、次に拇指に小指、薬指、中指、示指を合わせる。これを40秒間繰り返す)を自分のペース(できるだけ遅く、少し遅く、自分のペース、少し速く、できるだけ速く)、および外的ペース(メトロノームで0.5、1、2、3、4Hzのペースを与える)での施行。各エポ

ックの前に音声で、ペースおよび休息を指示した。ペースの与え方はランダムな配列とした。休息—運動—休息—運動を計 5 回ずつ繰り返すブロックデザインとし、課題施行中に fMRI を撮像した。ビデオカメラで被検者の行動を記録し、運動頻度を解析した。fMRI は 1.5 T (シーメンス社製、Symphony) を用い、撮像条件は TR 4sec、TE 50msec、flip angle 90 度、1 scan 32 スライス、スライス幅 3mm、Matrix 64 x 64 とした。1 session は 400 秒 (100 scan) で 1 エポックは 40 秒 (10 scan)。データ解析は SPM2 (Wellcome Department of Cognitive Neurology、London、UK) を用いた。位置補正、標準化 (ソフトの標準脳に形を合わせ、加算平均できるようにする)、平滑化の後に、Random effect analysis 法を用いて、12 例のデータをグループ化した。その際にパラメトリック解析も行い、運動頻度に関係なく課題により活性化される部位 (Main Effect)、および運動頻度に相関して活性化される部位 (Linear Effect) を、大脳基底核運動回路および小脳-大脳運動回路内に求めた。閾値は $p < 0.001$ 、uncorrected ($Z < 3.09$) を採用した。

さらに回路全体の活動を解析する目的で、ネットワーク解析を追加した。Linear Effect で求めた部位で、BOLD 信号の変化率を fMRI の時間経過に沿って調べ、部位同士の相関係数をピアソン法により計算し、相関行列を作成した。そのデータを大脳基底核運動回路と小脳-大脳運動回路の構造モデルに合わせ、LISREL (Scientific Software、Chicago IL) を用いて径路係数を計算し、自己ペース運動と外的ペース運動のモデルを作成した。

(2) 反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS): 機能的 MRI の結果より、rTMS に最適な刺激部位は、補足運動野であることが解明された。そこで、脊髄小脳変性症患者 2 例で補足運動野の rTMS (円形コイルで、刺激強度は運動野刺激閾値の 1.3 倍、運動頻度は 0.2 Hz、回数は 1 日 100 回の刺激を

週 1 回、8 週間行い、刺激前後の臨床症状の変化を ICRS (International Cooperative Ataxia Rating Scale) で検討した。

4. 研究成果

(1) 機能的 MRI: ネットワーク解析の結果、自己ペース運動では右補足運動野—右 1 次感覚運動野、左補足運動野—右 1 次感覚運動野、両側 1 次感覚運動野同士、右小脳前葉—右歯状核および左運動前野—左 1 次感覚運動野に機能連関を認めた (図 1A)

外的ペース運動では右補足運動野—右 1 次感覚運動野、左補足運動野—右 1 次感覚運動野、両側補足運動野同士、右小脳前葉—右歯状核に機能連関を認めた (図 1B)。以上の結果より、脊髄小脳変性症患者では補足運動野中心の活動であり、小脳—大脳運動回路の機能障害の代償機構を明らかにできたと考えられる。

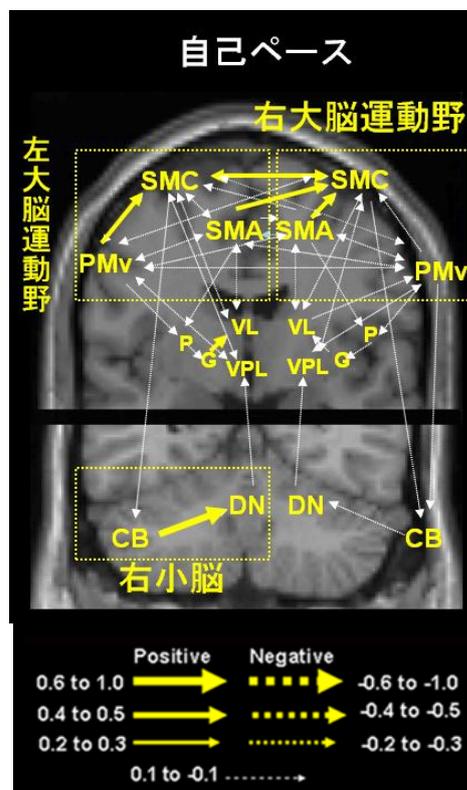


図1A. 脊髄小脳変性症患者における径路係数 (自己ペース).

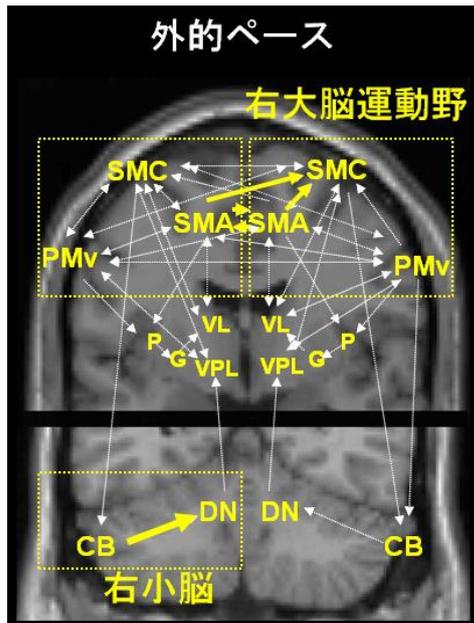


図1B. 脊髄小脳変性症における径路係数(外的ペース)

(2) 反復経頭蓋磁気刺激(rTMS): rTMS 開始後、1-8 週後で、ICRS の「姿勢および歩行」の項目で 13-31%の改善を認めた。12 週後(rTMS 終了 4 週後)には改善は消失した(図 2A)。「運動機能(四肢協調運動)」は、一例にて 4-8 週に改善を認めた(図 2B)。一方、「構音障害」、「眼球運動」では変化なかった。

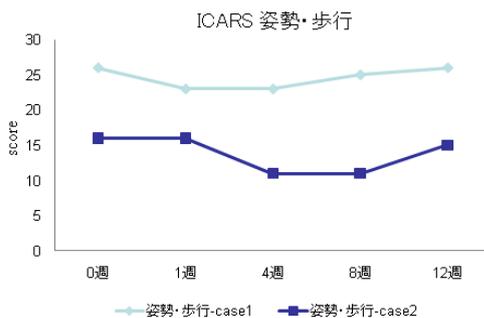


図 2A. ICARS 結果(姿勢および歩行)

(3) 意義・重要性: 機能的 MRI の研究より、脊髄小脳変性症では大脳基底核運動回路、特に補足運動野—被殻—大脳運動野間の機能関連の亢進が示唆され、rTMS に最適な刺激部位は、

補足運動野であることが解明された。脊髄小脳変性症では補足運動野刺激の rTMS により、小脳症状のうち「姿勢および歩行」が改善することが示された。さらに rTMS の作用機序の理論的裏付けを提供できた。

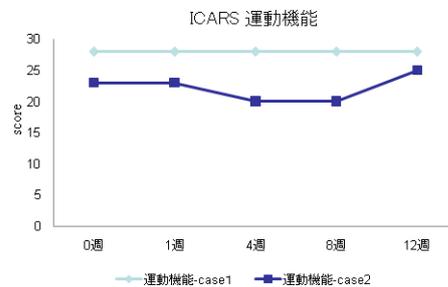


図 2B. ICARS(運動機能)

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 10 件)

- ① 谷脇考恭、機能的 MRI (fMRI) の応用、臨床神経生理学、査読無、38 巻、2010、50-59
- ② 谷脇考恭、運動発現の脳イメージング、久留米医学会雑誌、査読無、72 巻、2009、185-190
- ③ Miura S、他 9 名、Taniwaki T、Expansion of the phenotypic spectrum of SCA14 caused by the Gly128Asp mutation in PRKCG、Clinical Neurology Neurosurgery、査読有、111 巻、2009、211-215
- ④ Miura S、他 6 名、Taniwaki T、Machado-Joseph disease/SCA3 and myotonic dystrophy type 1 in a single patient、Clinical Neurology Neurosurgery、査読有、111 巻、2009、791-794
- ⑤ Oishi A、Tobimatsu S、Ogata K、Taniwaki T、他 3 名、Differential contributions of spinal and cortical motoneurons to input-output properties of human small hand muscle、Neurological Research、査読有、30 巻、2008、1106-1113
- ⑥ Miura S、他 8 名、Taniwaki T、Fukumaki Y、Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominancy in the lower extremities, urinary disturbance, and paroxysmal dry cough、Journal of the Neurological Sciences、査読有、273 巻、2008、88-92
- ⑦ Iwaki A、他 7 名、Taniwaki T、Kira J、Fukumaki Y、Heterozygous deletion of ITPR1, but not SUMF1, in spinocerebellar ataxia type 16、査読有、Journal of Medical

- Genetics, 45 卷、2008、32-35
- ⑧ Ohyagi Y, Tsuruta Y, Motomura K, Miyoshi K, Kikuchi H, Iwaki T, Taniwaki T 他 1 名、Intraneuronal amyloid β 2 enhanced by heating but counteracted by formic acid、Journal of Neuroscience Method、査読有、159 卷、2007、134-8
- ⑨ Kurokawa-Kuroda T、Ogata K、Suga R、Goto Y、Taniwaki T、他 2 名、Altered soleus responses to magnetic stimulation in pure cerebellar ataxia、Clinical Neurophysiology、査読有、118 卷、2007、1198-1203
- ⑩ Taniwaki.T 他 10 名、Age-related alterations of the functional interactions within the basal ganglia and cerebellar motor loops in vivo、Neuroimage、査読有、36 卷、2007、1263-1276

[学会発表] (計 3 件)

- ① 谷脇考恭、早期診断と鑑別診断 (MRI、MIBG)、Expert Meeting: パーキンソン病における脳機能評価、2009 年 11 月 14 日、東京
- ② 谷脇考恭、機能的 MRI (fMRI) の応用、久留米医学会総会、2009 年 4 月 20 日、久留米
- ③ 谷脇考恭、岡山 晶、飛松省三、吉良潤一、脊髄小脳変性症における大脳基底核運動回路と小脳-大脳運動回路のネットワーク解析、第 48 回日本神経学会総会、2007 年 5 月 17 日、名古屋

[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

<http://research.kurume-u.ac.jp/K10FRM.php>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

谷脇 考恭 (TANIWAKI TAKAYUKI)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：80284496

(2) 研究分担者

村岡 範裕 (MURAOKA NORIHIRO)

久留米大学・医学部・助教

研究者番号：80352160

(3) 連携研究者

()

研究者番号：