

平成 21 年 5 月 22 日現在

研究種目：若手研究 (B)  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19700462  
 研究課題名(和文) 機能的関連二領域への磁気条件刺激が脳機能結合にもたらす可塑的变化  
 研究課題名(英文) Plastic changes in functional connectivity by conditional TMS to the related regions on brain  
 研究代表者  
 関口 浩文 (SEKIGUCHI, Hirofumi)  
 早稲田大学・先端科学・健康医療融合研究機構・講師  
 研究者番号：20392201

研究成果の概要：15名の被験者を対象に空間ワーキングメモリ課題の成績を比較・検討した結果、6ms ( $108.8 \pm 13.2\%$ pre, mean  $\pm$  SD)、20ms ( $107.4 \pm 6.7\%$ pre)の刺激間隔と Parietal のみ ( $106.4 \pm 9.7\%$ pre)の刺激において、刺激後のパフォーマンスが他の刺激間隔時よりも高値を示す傾向があった。しかしながら、統計的に有意な差は見られず、今回用いた刺激パラメータ(刺激強度、刺激頻度、刺激回数等)では、シナプス伝達効率の変調を示唆する明らかなパフォーマンスの変化を誘導することはできなかった。今後、上記の刺激間隔または刺激場所に特化して研究を進め、刺激強度や課題の難易度を再考するなどの必要が考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,100,000	0	2,100,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,600,000	150,000	2,750,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：経頭蓋磁気刺激、空間ワーキングメモリ、前頭前野背外側部、頭頂連合野、ヘブの法則、可塑性

## 1. 研究開始当初の背景

頭部外傷により前頭葉や側頭葉に損傷を受けた後遺症として、記憶、注意、遂行機能、情動などの高次脳機能に障害を認める症例がある。これらの症例では、行動異常が目立つようになった時点で画像診断陰性例が12%あった(厚労省高次脳機能障害支援モデル事業資料)。このような症例の症状には頭部外傷(TBI: Traumatic Brain Injury)による広範性(び慢性)軸索損傷が大きく関与していることが分かっている。

広範性軸索損傷は白質損傷であり、機能的に大脳皮質間を連結する神経ネットワークが切断された状態と言い換えることができる。MRI などにより形態学的に診断不可能な症例において、機能的に診断可能であれば高次脳機能障害をもつ症例の医療・福祉面で非常に役立つ。したがって、これまでは広範性軸索損傷について損傷の有無を診断するために、経頭蓋磁気刺激による短潜時誘発脳波を用いた客観的・生理学的診断法の確立を目指した研究を行ってきた。

本研究では、これをさらに一歩進め、上記のような症例で残存機能を活かすために、経頭蓋磁気刺激により損傷を受けていない脳内神経ネットワークの信号伝達性を強化することで、切断部分の機能障害を補えないかということに着目した。これにより期待されることは、臨床的に症状が改善されることにある。方法論的背景には、Hebbian law という法則(Hebb 1949)があり、近年では Paired Associative Stimulation(PAS)という手法がこの法則に則り報告されている(Stefan et al. 2000)。すなわち、2つ以上の入力がある時間差で定期的に入ってくることで、シナプス結合が増強されたり、減弱されたりすると言うものである。

PAS は末梢神経電気刺激と経頭蓋磁気刺激をある時間差ですらして定期的(0.05Hz)に30分ほど与えることにより、その後皮質内で抑制性にも促進性にも皮質の興奮性を持続的に変化させることができる。これらの変化は、抑制がおよそ90分(Wolters et al. 2003)、促進が30-60分(Stefan et al. 2000)続くと報告されており、長期抑制(LTD)、長期増強(LTP)のような可塑的現象を呈する。したがって、本研究では、ワーキングメモリ課題遂行時に関連すると考えられる2つの脳領域の機能的結合度に焦点を当てた。

ワーキングメモリ課題を選定した理由は、近年PETやfMRI、MEGなどのイメージング研究においてワーキングメモリに関わる脳機能ダイナミクスがかなり分かっていること、および高次脳機能障害において記憶障害もかなりの確率で発生することに由来する。

## 2. 研究の目的

本研究では、大脳において機能的に関連すると考えられる2領域を2台の経頭蓋磁気刺激を用いて、ある時間差で定期的に刺激することにより、そこに長期増強もしくは長期抑制を引き起こし、伝達効率の変化を意図的に図ることができないか検討することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1)被験者

被験者は、トータル20名(内5名は、実施途中で気分が悪くなった者3名、都合によりリタイヤした者2名)、最終的に全試行実施した者は15名(28.8±4.4歳、女性4名)であった。

すべての被験者に研究の目的や測定内容を十分説明し、書面にて研究協力の同意を得た。なお、本研究は国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所に所属する倫理委員会の承認を得た。

### (2)手順および経頭蓋磁気刺激

認知処理課題として知られる空間ワーキングメモリ課題(Presentation 刺激提示ソフト NBS社製)を用いて、その脳内情報処理に関連すると考えられている頭頂(Parietal)と前頭前野背外側部(DLPFC)を標的に経頭蓋磁気刺激(Magstim200、Monophasic pulse、pulse width 1ms)を0、2、4、6、8、10、15、20ミリ秒の内、同一日にいずれか一つの刺激間隔で、20秒置きに90回刺激し(30分)その前後で空間ワーキングメモリ課題の測定を行った(図1参照)。

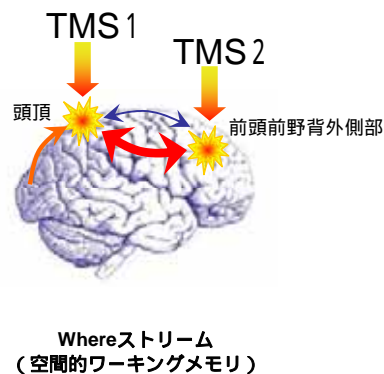


図1 磁気刺激場所の模式図

物体の空間的位置に関する情報を処理するwhereストリーム(背側ストリーム)の経路。簡潔に言うと一次視覚野 頭頂連合野 前頭前野背外側部へ至る経路。

各刺激間隔は約2週間の間を開けて実施された。経頭蓋磁気刺激の強度は、右第一背側骨間筋に投射する脳部位をターゲットに人差し指の微小な動きが誘発される強度を閾値強度(視覚的単縮閾値強度)とし、Parietalへは、その80%強度、DLPFCへは、閾値強度で与えた。すべての被験者は初回に決定された刺激強度ですべての試行を行なった。

### (3)刺激場所の同定

DLPFCおよびParietalの刺激位置の同定は、Jurcak et al. (2007 NeuroImage)の脳波電極位置を参照し、前者は電極F4の位置を、後者は電極P6の位置をそれぞれ標的として、決定した。

被験者は測定ごとにその都度スイミングキャップを被り、刺激位置として上記電極位置をメジャーで測定して同定し、マジックで印をつけてから空間ワーキングメモリ課題を行なった。

### (4)空間ワーキングメモリ課題

被験者の前方1.5mに設置されたモニタ中心に十字が表示されており(図2a,b,c,d参

照) 被験者はそれを注視することを要求された。

#### 初期画面

白いボックスの内、擬似ランダムな場所が擬似ランダムな順番に7つ濃い灰色に変わる。一つのボックスの灰色表示時間は、400msであった。被験者は、その灰色に変色したボックスの場所を記憶し、7つの変色表示後2.8秒後に再度7つのボックスが順次変色していくときに、直前の表示と変色場所が同じか否か判定する。

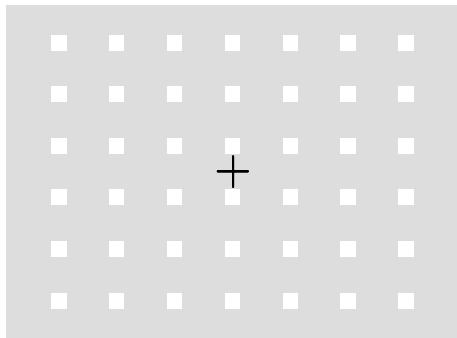


図 2a 注視点と白いボックス

#### 課題遂行時の画面

ボックス一連の変色後、2.8秒後に再度ボックスが変色を繰り返すが、その内一つが異なる場所で変色する場合がある。1回目の表示と2回目の表示が全く同じ試技が15試技、7つの一連の変色において、異なる場所が一箇所ある試技が15試技、合計30試技行であった。被験者には、確率50%であることを知らせずに行なった。

被験者は、常に注視点を凝視することを要求され、ボックスの変色する位置は、周辺視野にて認知し、記憶することが要求された。

2回目のボックス変色表示では、難易度を上げるために、1個目と7個目の変色ボックスの位置は、変更しなかった。また、最も外側にある白いボックスが、変色すると難易度が下がるため、変色させることはなかった。

図 2b において、1例を矢印にて表示。実際には矢印は非表示。

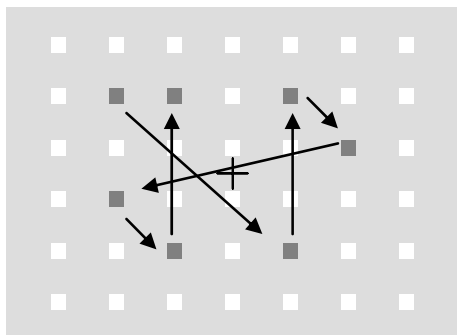


図 2b 7つの変色ボックス

#### 判定画面

下記画面が提示されたら、被験者は、速やかに2回の提示が同じものであったか否か判断し、マウスの左クリック(Same)もしくは、右クリック(Different)で回答した。

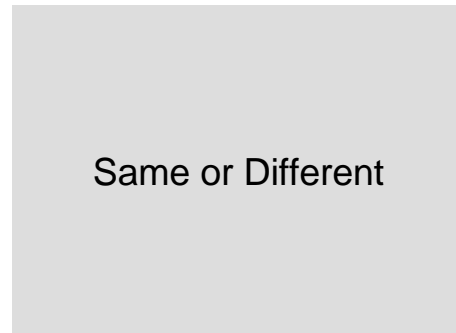


図 2c 被験者に対する質問

#### 確信度の質問

上記において、同じか否か判定後、下記確信度を質問した。

1. 完全に分かった
2. かなりの確率で合ってる
3. たぶん、恐らく合ってる
4. かなり当てずっぽう
5. 全くの当てずっぽう

被験者は、上記5つの選択肢から番号で回答した。

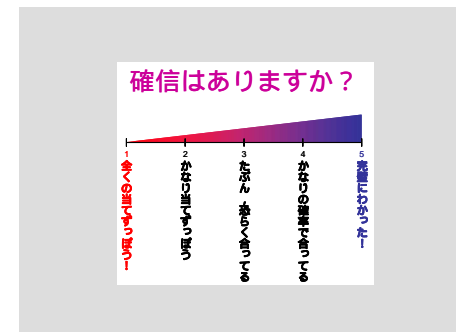


図 2d 確信度の質問

#### (5) 取得データ

取得データは、以下の通りであった。

同一性判断応答(1回目と2回目のボックス変色が同一か否かの判定)

反応時間(図 2c 画面表示からクリックまでの時間)

確信度(1から5までの5段階評価)

#### 4. 研究成果

経頭蓋磁気刺激における人差し指の視覚的単縮閾値強度は、表1の通りであった。

表 1 経頭蓋磁気刺激の刺激強度

視覚的単縮閾値強度 VTh (% output max)	80% VTh
52 ± 9	42 ± 7

上記数値は、15名の平均閾値強度と標準偏差を示している。Parietal へは、80%Vth 強度で経頭蓋磁気刺激を与え、DLPFC へは Vth 強度で与えた。

15名の被験者において得られた空間ワーキングメモリ課題の成績を図3に示す。

横軸の数値は、Parietal への経頭蓋磁気刺激後、何msでDLPFCに経頭蓋磁気刺激を与えたかを示す。また、横軸のDLPFC及びParietalは、それぞれ一箇所のみを刺激したときの成績を示す。縦軸の100は、経頭蓋磁気刺激を与える前に行なわれたコントロール課題の成績を意味し、これに対する割合で、刺激後の成績を示している。

図3における6ms、20msの刺激間隔およびParietalのみの刺激時における空間ワーキングメモリ課題の数値は、以下の通りであった。順番に、108.8 ± 13.2 %pre、107.4 ± 6.7 %pre、106.4 ± 9.7 %pre (平均 ± 標準偏差)。

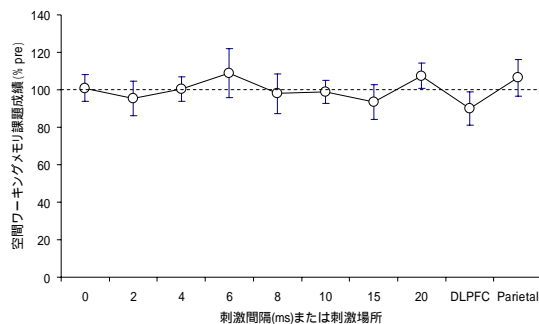


図3 空間ワーキングメモリ課題の成績

刺激間隔6ms、20ms、Parietalの刺激のみにおいて、成績がよくなる傾向は見られた。またDLPFCのみの刺激において、成績が低下する傾向が見られたが、いずれも統計的に有意な差は見られなかった。

先行研究では、左前頭前野背外側部へのrTMSやtDCSによって、ワーキングメモリ課題(three-back letter working memory paradigm)や認知課題(ストループ課題、ウィスコンシンカードソーティング課題)の成績が改善されたことが報告されている(Boggio et al. 2005, 2006)。

本研究では、空間ワーキングメモリ課題を

選定したことから、右前頭前野背外側部を刺激部位にしたこと、および刺激手法も先行研究とは全く異なり、Boggio et al. (2006)は、tDCS(経頭蓋直流電気刺激)を用いており、またBoggio et al. (2005)では、運動閾値の110%刺激強度で15Hzの刺激を与えていることから、彼らの報告でDLPFCへの刺激が課題の成績を改善させたという結果と本結果が相対する方向にあることは、これらの違いによって説明できるかもしれない。

本研究では、明確な経頭蓋磁気刺激の影響は見られなかったが、今後、本研究で観察された6ms、20ms、Parietal刺激に特化して、刺激強度を再考するなどを行なうことで、より明確に二領域間の結合性を変化させることができるかもしれない。また、課題の難易度をより高めることで刺激有無の差がより明確に現れる可能性も考えられる。

本研究のコンセプトは、非常に新しいもので、現時点で同様なコンセプトにおける論文が出てきていないことから今後検討する意義は十分にあると考えられる。引き続き検討を重ね、リハビリテーションやスポーツトレーニング等に貢献する手技の開発に努めたい。

## References

Hebb D.O. The organization of behavior. A neuropsychological theory. New York: Wiley; 1949

Stefan K., Kunesch E., Cohen L.G., Benecke R., and Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. Brain 123: 572-584, 2000.

Wolters A., Sandbrink F., Schlottmann A., Kunesch E., Stefan K., Cohen L.G., Benecke R., and Classen J. A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. Journal of Neurophysiology 89: 2339-2345, 2003.

Jurcak V., Tsuzuki D., and Dan I. 10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: their validity as relative head-surface-based positioning systems. NeuroImage 34: 1600-1611, 2007.

Boggio P.S., Fregni F., Berman F., Mansur C.G., Rosa M., Rumi D.O., Barbosa E.R. et al. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent

depression. Movement Disorders 20:  
1178-1219, 2005.

Boggio PS., Ferrucci R., Rigonatti SP.,  
Covre P., Nitsche M., Pascual-Leone A.,  
and Fregni F. Effects of transcranial  
direct current stimulation on working  
memory in patients with Parkinson's  
disease. Journal of the Neurological  
Sciences. 249: 31-38, 2006.

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

関口 浩文 (SEKIGUCHI HIROFUMI)  
早稲田大学・先端科学・健康医療融合研究機  
構・講師  
研究者番号 : 20392201