

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 30 日現在

機関番号：14301
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2009～2011
 課題番号：21613003
 研究課題名（和文） 経頭蓋的直流刺激法の皮質基底核ループへの影響 fMRI・脳波・PET による検討
 研究課題名（英文） Effects of transcranial DC stimulation on cortico-basal ganglionic loop studied by fMRI, EEG and PET
 研究代表者
 美馬 達哉 (Tatsuya Mima)
 京都大学・医学研究科・准教授
 研究者番号：20324618

研究成果の概要（和文）：経頭蓋的直流刺激法：Transcranial Direct Current Stimulation: tDCS) は、近年、新しい脳刺激手法として神経科学研究および臨床応用が行われている。本研究計画では、tDCS の作用機構を、皮質基底核ループに着目して、複数の非侵襲的神経イメージング手法を組み合わせることによって解明した。この結果によって、tDCS がヒトの脳に与える影響を多面的に解明することができ、今後の研究発展につながると期待される。

研究成果の概要（英文）：Transcranial direct current stimulation (tDCS) was recently introduced in neuroscience and neurologic researches as one of the new brain stimulation techniques. In this research project, we investigated the brain mechanism of tDCS effects with special interests to cortico-basal ganglionic loop by using multimodal imaging. These findings enables us to study the tDCS effects from various perspectives and can lead to further researches in this field.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：時限

科研費の分科・細目：非侵襲的神経イメージング

キーワード：経頭蓋的直流刺激法、脳可塑性、皮質基底核ループ

1. 研究開始当初の背景

直流電流を脳に与えると神経活動の変化が生じることは、1960 年代に動物実験で報告されている。神経細胞の膜電位の変化に応じて、アノード刺激で発火頻度の増大、カソード刺激では低下が見られる。また、直流刺激の持続時間が 5 分以上の場合には、刺激後の 1 時間以上、発火頻度の変化が認められ、LTP/LTD と類似した可塑的变化が生じる。

こうした動物実験を応用して、1998 年、Priori らは、微弱な直流電流をヒト頭皮上から与える手法（経頭蓋的直流刺激法：Transcranial Direct Current Stimulation: tDCS) で運動皮質の興奮性が変化させることに成功した。以降は、tDCS は、新しい非侵襲的脳刺激法として、生理学的研究とともに、脳卒中、パーキンソン病、アルツハイマー病などの治療目的での臨床応用も広まり

つつある。

しかし、脳は全体としてのネットワークであり、局所での可塑的变化は、その部位と機能的に結合した他の脳部位にも影響を及ぼし得る。じっさい、PET や fMRI を用いた先行研究では、tDCS 電極の直下だけではなく、皮質・皮質下を含めた広範な部位の活性化と脱活性化が報告されている。だが、認知機能と密接に関連する脳の自発的な電氣的活動（たとえば脳波律動）に対する tDCS の影響は完全には解明されていない。

また、これまでの tDCS 施行は一次運動野 (M1) あるいは背外側前頭前野 (DLPFC) に対して行われることが多く、皮質基底核ループに影響している可能性がある。だが、tDCS によるドーパミン神経伝達への影響は知られていない。

2. 研究の目的

本研究計画の目的は、近年、新しい脳刺激手法として神経科学研究および臨床応用が行われている tDCS の作用機構を、複数の非侵襲的神経イメージング手法を組み合わせることによって解明しようとするものである。

3. 研究の方法

tDCS は反復経頭蓋的磁気刺激 (rTMS) とよく似た可塑性誘導の作用があるが、微弱な電流を用いるだけであるため、安価かつ安全であり、神経精神疾患の治療やリハビリテーションへの応用も広がりつつある。本研究結果は、tDCS の作用機構の理解とその効果の客観的評価の基礎研究となる点で、臨床応用に直結し、社会的意義が大きい。

fMRI は、神経活動の変化に伴う脳血流や代謝の変化を MRI によって経時的に撮像してイメージングする手法である。本研究計画では、tDCS 前後での MRI T2*強調画像を撮影し、statistical parametric mapping を用いて変化を統計的に解析し、tDCS による脳活動の変化を定量的に明らかにする (3T-MRI, Trio)。全脳を覆う多チャンネル脳波を用いて、大脳皮質の電氣的活動を直接に反映する脳波律動の定量的スペクトル解析することで、fMRI とは異なった情報を高い時間分解能で得ることが可能である。

11C ラクロプライド PET は、ドーパミン D2 受容体の可逆性アンタゴニストであるラクロプライドを用い、PET によって脳局所での binding potential (BP) を計測して、ドーパミンレベルを定量する手法である。ドーパミン神経伝達が活性化し、内因性ドーパミンが放出された場合には、局所の BP の低下が生じることが知られている。

本研究プロジェクトは、こうした手法を組み合わせることで tDCS の解明を行うことで

ある。具体的には、以下の三つのことをおこなった。

まず、tDCS の効果がドーパミン系に与えられるかどうかを知るために、ドーパミンを神経伝達物質とする報酬系の関与する課題である endowment effect 課題を用いて、右前頭前野に対するアノード刺激とカソード刺激とシヤム刺激の3条件を同じ被験者で行う実験を行った。

2つめに、11C ラクロプライドを用いた PET による脳機能イメージング研究については、tDCS の前段階として、反復運動による運動学習の効果を検討した。

3つめに、tDCS の各種パラメータを系統的に検討する基礎技術として、MRI スキャナーや MEG シールドルーム内で使用可能な tDCS 電極と必要な周辺機器の開発とその検討を行った。

4. 研究成果

ドーパミンを神経伝達物質とする報酬系の関与する課題である endowment effect 課題を用いた実験では、すでに我々は、左前頭前野が重要であることを fMRI 実験で証明して報告している。そこで、右前頭前野をターゲットとして、アノード刺激とカソード刺激とシヤム刺激の3条件を同じ被験者で別々の日に行い、endowment effect の指標として WTA/WTP 比を評価した。パラメータとしては、2mA の強度で 20 分の刺激を行い、刺激中に課題を遂行させた。その結果、WTA/WTP 比は、アノード刺激でカソード刺激に比べて有意に上昇していた。この結果は、右前頭前野を含む脳ネットワークに tDCS で影響を与えることが出来たことを示している。

11C ラクロプライドを用いた PET による脳機能イメージング研究については、反復運動による運動学習の効果を検討した。その結果、脳内とくに基底核でのドーパミン量と運動学習の consolidation との相関を 11C ラクロプライドを用いた PET によって計測した。具体的には、正常被験者を対象に、運動学習初期で運動学習を行っている状態での binding potential (BD) と運動学習を overlearn してプラトー状態に達した状態での BD を SPM で統計的に比較した。こうした手法を用いることによって、運動そのものによるドーパミン放出量の変化を統制して、その運動を学習中かどうかによってドーパミン量が影響されるかどうかを解明することができた。その結果、とくに右線条体前背側から外側の部分が重要であることがわかった。tDCS によって誘導された可塑性による影響についても同様のことが示すことが可能かどうかは、現在検討中である。

機能的 MRI および脳波実験によって、経頭蓋的直流刺激の効果を客観的に測定してい

く基礎実験として、MRI スキャン中の変動磁場による誤作動を回避するための機器修正を行った。その他に、電極による画像の乱れが、電極直下の頭部ではわずかではあるが認められた。この点については、ソフトウェア上の操作のみで修正可能かどうかについて検討中である。

また、EEG だけでは十分な空間的分解能が得られるかどうかと言う問題があるため、脳磁図 (Magnetoencephalography: MEG) でも同様の検討を行い、非磁性体での刺激電極と電線を開発して、MEG シールド室のなかでのその作動確認を行った。その結果、tDCS による刺激の施行中に同時の MEG 記録は困難であるが、その前後での記録は安定して行うことが可能であることを確認できた。

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 13 件)

1 Badry R, Mima T, Aso T, Nakatsuka M, Abe M, Fathi D, Foly N, Nagiub H, Nagamine T, Fukuyama H.

Suppression of human cortico-motoneuronal excitability during the Stop-signal task
Clin Neurophysiol. 120:1717-23, 2009

査読有

10.1016/j.clinph.2009.06.027

2 Hanakawa T, Mima T, Matsumoto R, Abe M, Inouchi M, Urayama S, Anami K, Honda M, Fukuyama H.

Stimulus-response profile during single-pulse transcranial magnetic stimulation to the primary motor cortex.
Cereb Cortex. 19:2605-15, 2009

査読有

10.1093/cercor/bhp013

3 Kinai T, Matsubayashi J, Minami C, Tominaga W, Nakamura M, Nagamine T, Matsuhashi M, Mima T, Fukuyama H, Mitani A.

Modulation of stimulus-induced 20-Hz activity during lower extremity motor imagery

Neurosci Res. 64:335-7, 2009

査読有

10.1016/j.neures.2009.03.013

4 Koganemaru S, Mima T, Nakatsuka M, Ueki Y, Fukuyama H, Domen K.

Human motor associative plasticity induced by paired bihemispheric

stimulation

J Physiol. 587:4629-44, 2009

査読有

10.1113/jphysiol.2009.174342

5 Tominaga W, Matsubayashi J, Deguchi Y, Minami C, Kinai T, Nakamura M, Nagamine T, Matsuhashi M, Mima T, Fukuyama H, Mitani A.

A mirror reflection of a hand modulates stimulus-induced 20-Hz activity.

Neuroimage. 46:500-4, 2009

査読有

10.1016/j.neuroimage.2009.02.021

6 Fathi D, Ueki Y, Mima T, Koganemaru S, Nagamine T, Tawfik A, Fukuyama H.

Effects of aging on the human motor cortical plasticity studied by paired associative stimulation

Clin Neurophysiol. 121:90-3, 2010

査読有

10.1016/j.clinph.2009.07.048,

7 Koganemaru S, Mima T, Thabit MN, Ikkaku T, Shimada K, Kanematsu M, Takahashi K, Fawi G, Takahashi R, Fukuyama H, Domen K.

Recovery of upper-limb function due to enhanced use-dependent plasticity in chronic stroke patients

Brain. 133:3373-84, 2010

査読有

10.1093/brain/awq193

8 Thabit MN, Ueki Y, Koganemaru S, Fawi G, Fukuyama H, Mima T.

Movement-related cortical stimulation can induce human motor plasticity

J Neurosci. 25:30:11529-36, 2010

査読有

10.1523/JNEUROSCI.1829-10.2010

9 Votinov M, Mima T, Aso T, Abe M, Sawamoto N, Shinozaki J, Fukuyama H.

The neural correlates of endowment effect without economic transaction

Neurosci Res. 68:59-65, 2010

査読有

10.1016/j.neures.2010.05.006

10 Kihara K, Ikeda T, Matsuyoshi D, Hirose N, Mima T, Fukuyama H, Osaka N.

Differential contributions of the intraparietal sulcus and the inferior parietal lobe to attentional blink: evidence from transcranial magnetic stimulation

J Cogn Neurosci. 23:247-56, 2011

査読有

10.1162/jocn.2010.21426

11 Tabu H, Mima T, Aso T, Takahashi R, Fukuyama H.

Functional relevance of pre-supplementary motor areas for the choice to stop during Stop signal task

Neurosci Res. 70:277-84, 2011

査読有

10.1016/j.neures.2011.03.007

12 Thabit MN, Nakatsuka M, Koganemaru S, Fawi G, Fukuyama H, Mima T.

Momentary reward induce changes in excitability of primary motor cortex

Clin Neurophysiol. 122:1764-70, 2011

査読有

10.1016/j.clinph.2011.02.021

13 美馬 達哉

ブレイン・マシン・インターフェイス(BMI)と脳可塑性

Monthly Book Medical Rehabilitation No.118: 59-65, 2010.

査読無

DOI 無

[学会発表] (計 43 件)

Koganemaru S, Mima T, Domen K, Fukuyama H
Emotion affects human motor cortical plasticity

The 1st International Workshop on Synaptic Plasticity: from bench to bed side, Taormina, Italy, 1 April, 2010

Koganemaru S, Mima T, Thabit MH, Takahashi R, Fukuyama H

Long lasting effects of repeated upper-limb extensor training combined with rTMS in chronic stroke patients

29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, 1 October, 2010

Koganemaru S, Thabit M. H, Mima T, Domen K, Fukuyama H

“Stroke, Damage, or Disease: Assessment and Treatment”

The 40th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, USA, 1 November, 2010

Koganemaru S, Mima T, Fukuyama H

Reorganization of motor system by repeated upper-limb extensor trainings combined with rTMS in chronic stroke patients

NIPS/Sokendai Symposium “New Frontiers in Brain Sciences: Towards Systematic

Understanding of Human Beings”, Okazaki, Japan, 1 December, 2010

Matsuhashi M, Mima T, Nagamine T, Shibasaki H, Fukuyama H

Human cortical response to parametric passive finger movement - an MEG study

29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, 1 November, 2010

Mima T

Afferent inhibition of the motor evoked potentials (combined study)

29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, 1 October, 2010

Mima T

Transcranial magnetic stimulation (TMS) and functional MRI

29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, 1 November, 2010

Nakatsuka M, Thabit MN, Koganemaru S, Mima T, Fukuyama H

Letter recognition and human primary motor cortex

29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, 1 November, 2010

Nojima I, Mima T, Thabit MN, Koganemaru S, Fukuyama H, Kawamata T

Corticomotor plastic change induced by mirror therapy protocol

29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, 1 October, 2010

Tominaga W, Matsubayashi J, Nakamura M, Minami C, Kinai T, Matsubayashi M, Mima T, Fukuyama H, Mitani A

A mirror reflection of a hand reveals interhemispheric asymmetry in the modulation of the stimulus-induced 20-Hz activity

29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, 1 October, 2010

Ueki Y, Mima T, Kawashima S, Matsukawa N, Fukuyama H, Ojika K

Different dopaminergic modulation to motor cortical plasticity in Parkinson's disease and multiple system atrophy

29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, 1 October, 2010

Ueki Y, Kawashima S, Matsukawa N, Ojika K, Kato T, Ito K, Mima T

Parkinson's Disease: Dopamine and Non-Dopamine Pathways

The 40th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, USA, 1 November, 2010

井内 盛遠、加藤 竹雄、栗屋 智就、松本 理器、澤本 伸克、今村 久司、中川 朋一、美馬 達哉、高橋 良輔、池田 昭夫、福山 秀直

ヒトのてんかん発作症状における脳幹、視床の関与の可視化の検討

第 51 回日本神経学会総会、東京、2010 年 5 月 1 日

富永 渉、松林 潤、木内 隆裕、南 千尋、中村 めぐみ、松橋 眞生、美馬 達哉、福山 秀直、三谷 章

手の鏡像による感覚運動皮質興奮性の半球間非対称性—脳磁図を用いた検討

Neuro2010、神戸、2010 年 9 月 1 日

美馬 達哉

経頭蓋的磁気刺激によるヒト脳可塑性の誘導とドパミン系

第 4 回 Neurorehabilitation Conference、東京、2010 年 7 月 1 日

美馬 達哉、Mohamed Thabit、中塚 昌博、福山 秀直

報酬信号によるヒト一次運動野活動の変化

Neuro2010、神戸、2010 年 9 月 1 日

美馬 達哉、内藤 栄一

ヒト非侵襲的脳刺激のフロンティア

Neuro2010、神戸、2010 年 9 月 1 日

Koganemaru S, Mima T, Sawamoto N, Domen K, Fukuyama H

Recovery of upper limb function induced by enhanced use-dependent plasticity applying the high-frequency rTMS in chronic stroke

Neuroscience 2009, Chicago, USA, 1 October, 2009

Nakatsuka M, Mima T, Fukuyama H

Involvement of human motor cortex in the recognition of hand-written or block letters—A TMS study

Movement Disorder Society 13th International Congress, Paris, France, 1 June 2009.

Tabu H, Mima T, Sawamoto N, Fukuyama H

Common prefrontal activity during inhibition of hand and foot responses

Neuroscience 2009, Chicago, USA, 1 October, 2009

植木 美乃、美馬 達哉、福山 秀直

随意運動の意思のタイミングにおける一次運動の関与—反復経皮的磁気刺激による検討—

第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 木内 隆裕、松林 潤、南 千尋、長峯 隆、

松橋 眞生、美馬 達哉、福山 秀直、三谷 章

下肢運動イメージ中の 20HZ 律動脳磁場活動の変動

第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 1 日

小金丸 聡子、美馬 達哉、福山 秀直、道免 和久

ヒト運動皮質の神経機構における情動の影響

第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 1 日

小金丸 聡子、美馬 達哉、中塚 昌博、植木 美乃、福山 秀直、道免 和久

ヒト運動野における両側半球対刺激の側方性の検討

第 39 回日本臨床神経生理学会学術大会、北九州市、2009 年 11 月 1 日

榊 勇人、美馬 達哉、麻生 俊彦、福山 秀直、高橋 良輔

運動制御における前頭前野の体部位局在性の検討

第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 1 日

富永 渉、松林 潤、中村 めぐみ、長峯 隆、松橋 眞生、美馬 達哉、福山 秀直、三谷 章

手の鏡像による 20HZ 律動脳磁場活動の変化

第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 1 日

中塚 昌博、美馬 達哉、福山 秀直

文字の認識における一次運動の関与—TMS による検討

第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 1 日

中塚 昌博、美馬 達哉、福山 秀直

文字の認識に大脳一次運動野が関与している

第 39 回日本臨床神経生理学会学術大会、北九州市、2009 年 11 月 1 日

松林 潤、松橋 眞生、富永 渉、中村 めぐみ、美馬 達哉、福山 秀直、三谷 章

運動を観察しながら行う運動イメージ：脳波を用いた研究

第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年 9 月 1 日

美馬 達哉

Stop-signal 課題における抑制機能：TMS と fMRI を用いて

第 39 回日本臨床神経生理学会学術大会、北九州市、2009 年 11 月 1 日

美馬 達哉

金銭的報酬課題によるヒト脳可塑性の変化—fMRI と磁気刺激の併用法による検討—

特定領域研究「統合脳」5 領域 冬の公開シンポジウム、合同領域会議、一ツ橋、2009 年 12 月 1 日

南 千尋、松林 潤、木内 隆裕、長峯 隆、
松橋 眞生、美馬 達哉、福山 秀直、三谷
章

視空間ワーキングメモリ課題遂行中の脳磁
場活動

第 32 回日本神経科学大会、名古屋市、2009
年 9 月 1 日

38 Mohamed Thabit、植木 美乃、小金丸 聡
子、福山 秀直、美馬 達哉

Movement-related associative stimulation
can induce human motor cortical plasticity

第 32 回日本神経科学大会、名古屋、2009 年
9 月 1 日

[その他]

ホームページ等

<http://hbrc.kuhp.kyoto-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

美馬 達哉 (Tatsuya Mima)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：20324618

(2) 連携研究者

澤本 伸克 (Nobukatsu Sawamoto)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：90397547

松橋 眞生 (Masao Matsuhashi)

京都大学・医学研究科・研究員

研究者番号：40456885