

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 28 日現在

機関番号：32665

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25560241

研究課題名(和文) 脳底部を標的にした磁気刺激法の基礎的研究

研究課題名(英文) Fundamental study of magnetic stimulation targeting the base of brain

研究代表者

安藤 努 (ANDO, Tsutomu)

日本大学・生産工学部・准教授

研究者番号：30399414

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：まず、患者数が多いアルツハイマー型認知症の疾患部位である海馬を含む脳底部を刺激するために試作した口腔内用磁気刺激コイルを用いて、パルス磁気刺激実験を実施した。脳底部位置で受信したパルス信号受信装置から磁束密度を求め、コイル角度と磁束密度の相関を確認したが、強い相関が見られなかった。

次に、口腔内コイルの数値モデルを作成して磁場解析を行い、コイル角度と渦電流密度の相関を確認した。磁束密度と異なり、相関が見られた。また、口腔内コイルと脳底部の間に磁束を収斂する目的のために磁性球を鼻孔深部の配置した数値解析からは、磁性球が有る時は無い時に比べて最大で約4倍の渦電流密度が得られた。

研究成果の概要(英文)：First, using a prototype intraoral coil for the magnetic stimulation to the base of brain including the hippocampus, which is a disease site of Alzheimer's disease, the pulsed magnetic stimulation experiments were performed. The magnetic flux density was obtained from the pulsed signal on the base of brain in order to investigate the correlation between the coil angle and the magnetic flux density, but it did not show a strong correlation.

Then, the numerical analysis by a numerical model of the intraoral magnetic stimulation coil were performed. Unlike the experiment, the correlation of the coil angle and the eddy current density was confirmed. In addition, from the numerical analysis that a magnetic sphere was placed in a deep part of nostril between the intraoral coil and the base of brain for the purpose of converging the magnetic flux, it was confirmed that the eddy current density of the presence of a magnetic sphere was about 4 times larger than that of the absence.

研究分野：磁気科学, 電磁流体力学

キーワード：脳底部磁気刺激 認知症 口腔内磁気刺激コイル

1. 研究開始当初の背景

経頭蓋磁気刺激法 (TMS: Transcranial Magnetic Stimulation) は、脳機能を一時的に抑制 (仮想障害; virtual lesioning) できる非侵襲的なツールとして神経科学の分野で重要な技術となっている。

脳機能の解析には、機能が維持・促進された状態よりも消失・抑制された状態の方が容易である。例えば、遺伝子機能解析では特定遺伝子を完全不活化させたノックアウトマウスが広く採用されている。TMS は仮想障害を与えるという効果により、ノックアウトブレイン法として利用できる可能性がある。しかし、これまでの TMS が対象とする領域は大脳表面の皮質レベルに限定されていた。そのために、上肢の随意運動や感覚に関する研究が中心であり、不随運動や記憶や情動に関する研究分野には応用されていない。

私達はこれまでに、従来の頭皮上に代わって口腔内に刺激コイルを置き、脳底部を磁気刺激する方法を着想し、2次元軸対称数値解析により効果を確認した。今後、磁性体を鼻孔深部に留置して脳底部に強い磁場を得る方法も検討し、視床下部や海馬などの脳底部を磁気刺激標的とする MS 開発の基礎研究を行い、実用化に向けた方向性を探る。

2. 研究の目的

介護が必要な認知症高齢者は300万人を超え、今後高齢化社会を迎えて認知症患者の増加が予測されるわが国において、認知症施策の充実を図ることは喫緊の課題である。アルツハイマー型認知症は脳底部の海馬が主に傷害される疾患であるが、今のところ決定的な治療薬がないのが現状である。一方、パルス磁場における経頭蓋磁気刺激はヒトの最も重要な臓器である脳を非侵襲的に刺激する優れた方法であるが、有効に刺激できる部位が大脳皮質のレベルに限定され、視床や視床下部の神経核および海馬・扁桃などの扁円系を有効に刺激することが出来ない。本研究では、頭皮表面上に代わって口腔内にコイルを設置することで脳底部を磁気刺激できる磁気刺激法の可能性を探り、新たな脳の治療法を提案することを目的とする。図1に脳底部各部位と名称、図2に研究の概念図を示す。

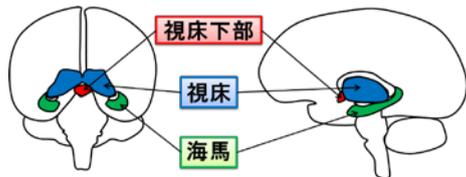


図1 脳底部各部位と名称

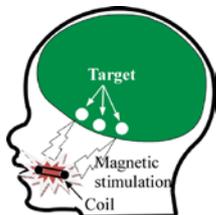


図2 脳底部磁気刺激の概念図

3. 研究の方法

(1) 磁場解析による口腔内コイルの効果

脳を灰白質のみの単一媒質とし、コイルの位置、寸法、電流値を固定し、コイルの角度のみ変化させ、コイルの角度による脳底部における渦電流密度の変化を有限要素法による磁場解析を実施して確認した。特にここでは、標的位置における渦電流密度のコイル角度依存性を確認した。口腔内コイルの寸法は直径40 mm、断面積10×10 mm²とした。ここで、灰白質の導電率は0.1078 S/mである。脳およびコイルの数値モデルを図3に示す。

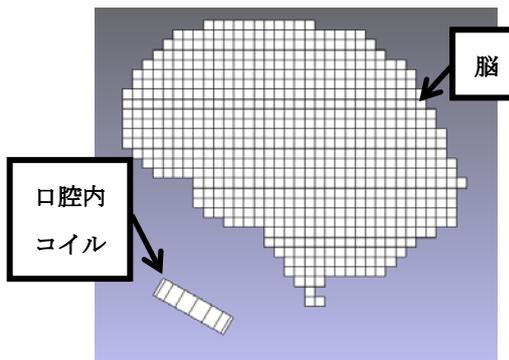


図3 脳およびコイルの数値モデル

(2) 商用磁気刺激コイルによる実験

口腔内コイルを製作する前に商用の TMS 用磁気刺激コイルを使用し、脳底部位置における磁束密度計測実験を実施した。コイルは MagVenture 社の C-100 を使用した。頭部模型を紙粘土で作成し、この中に脳底部の標的位置に埋め込んだサーチコイルが受信した信号をパルス波形受信装置で計測し、その波形から磁束密度を計算した。計測の様子を図4に示す。

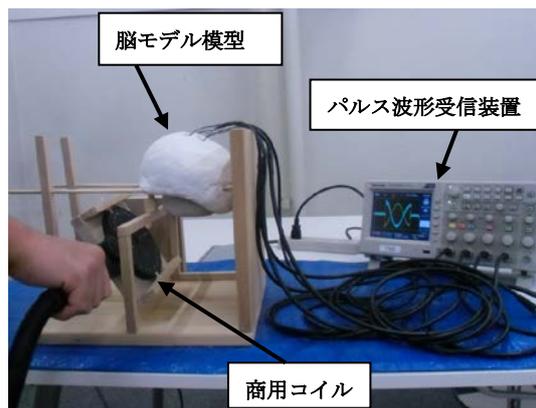


図4 商用磁気刺激コイルによる実験

(3) 口腔内コイルの試作と実験

まず、口腔内に入れるコイルを設計および製作した (図5参照)。次に製作した口腔内用コイルを用いて(2)と同様に脳底部位置における磁束密度を計測した。その際、コイルの下部にケイ素鋼板を設置の有無による影

響を確認した。これは透磁率の高い珪素鋼板をコイルと舌の間に置くことによる舌への磁気刺激を低減すること、および上部への磁束密度増強を狙ったものである。

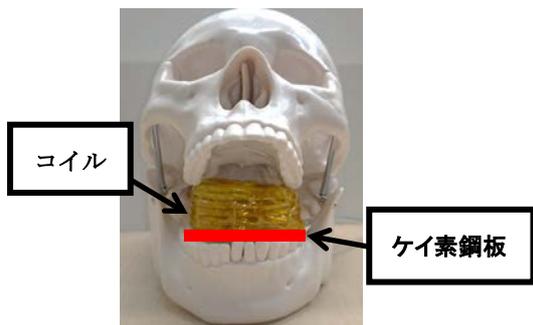


図 5 口腔内コイルと頭蓋模型

(4) 口腔内コイル磁場解析と磁性球の効果

(3)で製作した口腔内コイルの数値モデルによる磁場解析を行い、脳底部位置における渦電流密度を求めた。また、鼻孔深部に磁性球を設置した数値モデルを作成し、磁性球設置の有無における渦電流密度の比較を行い、磁束収斂効果を確認した (図 6 参照)。

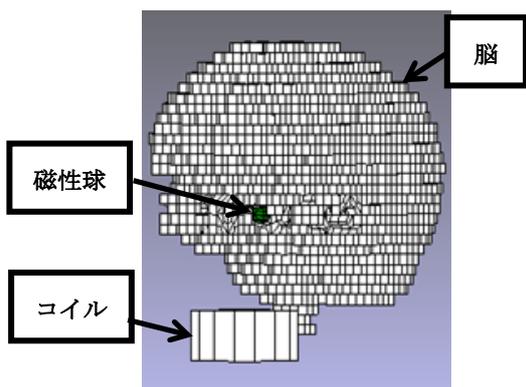


図 6 口腔内コイルと脳の数値モデル

4. 研究成果

(1) 磁場解析による口腔内コイルの効果

電流値 1.5 [kA]、周波数 4000 [Hz]の時の各脳底部における渦電流密度を図 7 に示す。角度の定義およびコイル位置を図 8 に示す。各部位にてそれぞれ極大値が存在するが、その角度は脳底部位置によって異なることが分かった。

(2) 商用磁気刺激コイルによる実験

図 4 に示したセットアップにより、脳模型内に組み込んだサーチコイルにて磁束密度を計測した。電流値 3 [kA]、周波数 4000 [Hz]と仮定した。ここで、「仮定」としたのは商用コイルの仕様が明示されていないためである。計測結果を図 9 に示す。サーチコイルは鉛直方向を向いているので、磁束密度の鉛直成分である。コイル角度の定義は図 10 に

よる。この結果から視床および視床下部においては約 60°、海馬は約 90° のコイル角度で磁束密度が最大値を得た。(1)の解析値と異なるのは、商用コイルの大きさが口腔内に収まらないためであると考えられる。

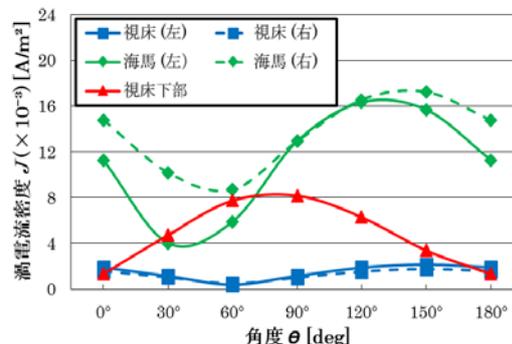


図 7 磁場解析による渦電流密度結果

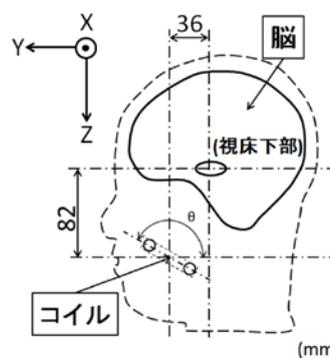


図 8 コイル位置と角度 (図 7 参照)

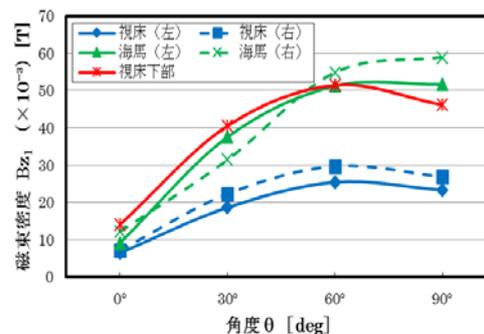


図 9 商用コイルによる磁束密度計測結果

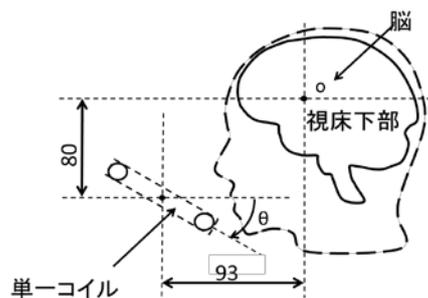


図 10 コイル位置と角度 (図 9 参照)

今回の実験では、渦電流密度を計測することができない。そこで、実験の妥当性を解析で確認するため、商用コイルを想定したコイルの数値モデルを用いて磁場解析を行い、磁束密度を求めた。電流値 3 [kA]、周波数 4000 [Hz] である。数値解析による磁束密度の結果を図 11 に示す。コイル角度が 90° までの結果のため、最大値であることは明確では無いが、実験と同様の傾向が得られた。ただし、実験と異なり、海馬と同程度の磁束密度の大きさは視床下部ではなく視床となった。

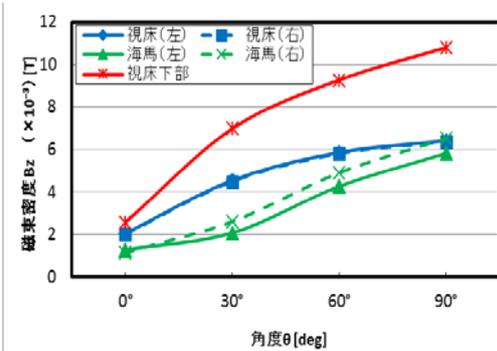


図 11 商用コイルを想定した数値モデルによる磁束密度解析結果

(3) 口腔内コイルの試作と実験

口腔内に入れるコイルの設計および試作を行った。最終的に実験に供した口腔内コイルの寸法は直径 58 [mm]、内径 20 [mm]、高さ 25 [mm]、巻き数 23 turn で、コイルのインダクタンス (計測値) は 13 [μ H] である。巻き線を接着剤で固定した口腔内コイルを図 12 に示す。

試作した口腔内コイルにパルス電流を印加して脳底部における磁束密度を計測した。ここで、電流値 3.4 [kA]、周波数 3330 [Hz] である (実測値)。ケイ素鋼板が無い場合の磁束密度を図 13 に、厚さ 0.5 [mm] のケイ素鋼板 3 枚をコイル下部に設置した時の磁束密度を図 14 に示す。また、コイル位置と角度の定義を図 15 に示す。これらの結果から、以下の 3 つのことがいえる。(a) 口腔内コイルではコイル角度が 15~60° の間で最大値を取るものの、明確なピークは得られなかった。(b) ケイ素鋼板の有無による比較では、若干ケイ素鋼板有が脳底部 5 点全体における磁束密度が増加しているが、明確な違いは得られなかった。(c) 海馬および視床の左右の位置で数値に差異が見られた。これらの結果から、今回製作した口腔内コイルの対称性、サーチコイルの個体差と設置位置の対称性などを再度調べる必要があると考える。



図 12 接着剤で固定した口腔内用コイル

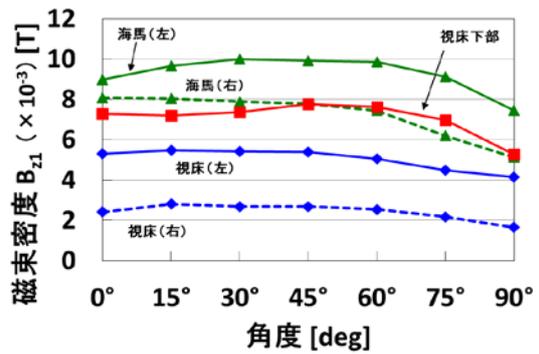


図 13 ケイ素鋼板無しの磁束密度計測結果

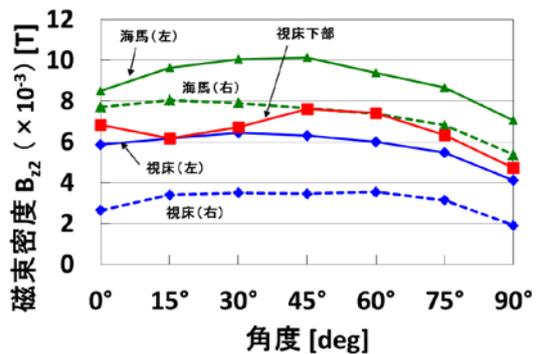


図 14 ケイ素鋼板有りの磁束密度計測結果

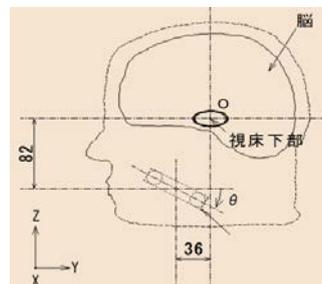


図 15 コイル位置と角度 (図 13~19 参照)

(4) 口腔内コイル磁場解析と磁性球の効果

鼻孔深部に磁性球を設置した数値モデルを作成した (図 6 参照)。口腔内コイルの寸法は (3) にて試作したコイル寸法と同じで、直径 58 [mm]、内径 20 [mm]、高さ 25 [mm] である。口腔内コイルの磁場解析を実施し、鼻腔深部の磁性球配置の有無においての脳底部各位置での渦電流密度を比較した。ここで、電流値 3.4 [kA]、周波数 3330 [Hz] である。磁性球がない場合の結果を図 16 に、磁性球を配置した場合の結果を図 17 に示す。また、磁性球の有無に対する渦電流密度の倍率を図 18 に示す。この結果から磁性球が有る場合は、無い場合に比べてコイル角度によっては約 4 倍近く磁場を増強させていることが見て取れる。コイル角度 60° における脳部表面の渦電流密度の分布を図 19 に示す。

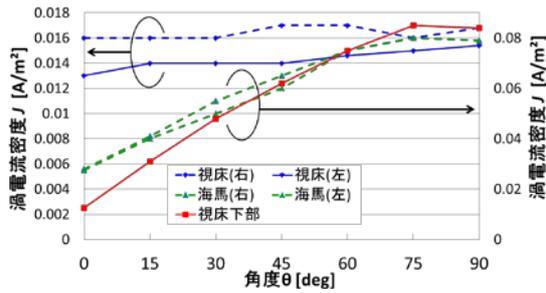


図 16 磁性球無し時の渦電流密度解析結果

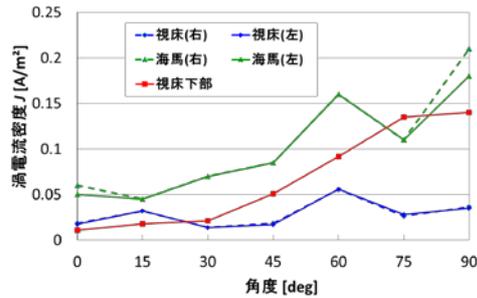


図 17 磁性球有り時の渦電流密度解析結果

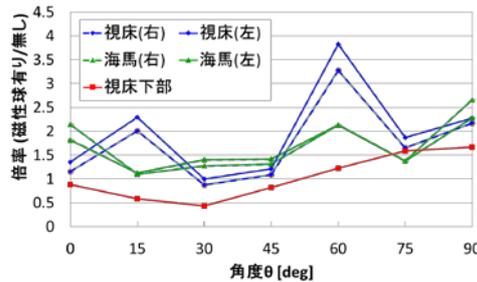


図 18 磁性球有無における渦電流密度の倍率 (解析結果)

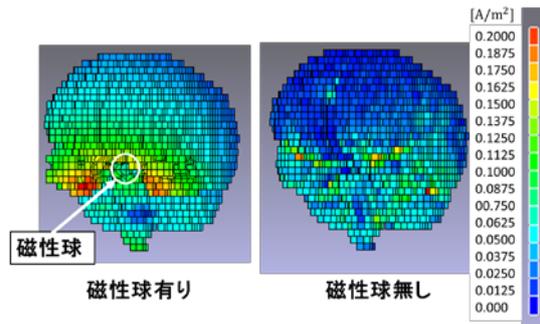


図 19 コイル角度 60° における渦電流密度分布 (解析結果)

今回、実験に供した口腔内コイルの実験においては、コイル角度と磁束密度の相関が弱いことやケイ素鋼板の有りで磁束密度増加の効果が限定的であったなど、想定と異なる結果となったため、コイル設計をもう一度考え直す必要がある。また、今回実施した数値解析では、脳全てを一つの要素（灰白質）とした数値モデルでの結果であり、多数の要素から成る実際の脳とは程遠いため、今後は複数の要素から成る数値脳モデルにて磁性

球の配置の効果を再度検証する必要がある。その一方で、今回の実験では磁束密度しか計測できなかったが、実際の刺激の源である渦電流密度を計測して磁性球の配置の効果を確認する必要がある。以上、この2年間の研究で、新たな課題が浮き彫りになった。ただし、口腔内コイルを試作したこと、および磁性球を刺激コイルと標的である脳底部の間に配置することで、脳底部での渦電流密度の増加に有為な差が得られたことは特筆すべきであり、今後も継続して研究を行っていく。

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕 (計1件)

Tsutomu Ando, Taiki Shirai, Tatsuya kondo, Masaki Sekino, Kaechang Park, Hitoshi Wada, Fundamental investigation of transcranial magnetic stimulation targeting the base of brain -Numerical analysis and elementary experiment using a brain model-, 6th International Workshop on Materials Analysis and Processing in Magnetic Fields (MAP6), 2014.7.9, サザンビーチホテル&リゾート(沖縄・糸満市).

〔産業財産権〕

○出願状況 (計1件)

名称：磁気刺激装置

発明者：関野正樹, 安藤努, 朴啓彰, 和田仁, 兵頭亮

権利者：同上

種類：特許

番号：特願 2014-021673 号

出願年月日：2014年2月6日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安藤 努 (ANDO, Tsutomu)

日本大学・生産工学部・准教授

研究者番号：30399414

(2) 研究分担者

関野 正樹 (SEKINO, Masaki)

東京大学・大学院工学系研究科・准教授

研究者番号：20401036

(3) 研究分担者

朴 啓彰 (PAKU, Kaechang)

高知工科大学・地域連携機構・客員教授

研究者番号：60333514

(4) 研究分担者

和田 仁 (WADA, Hitoshi)

高知工科大学・工学部・客員教授

研究者番号：60354312