

令和元年9月5日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05322

研究課題名(和文) ヒト神経可塑性の新展開：バイオマーカー・薬効機序・新増強法 個別最適治療の開発へ

研究課題名(英文) New plasticity induction method in human brain

研究代表者

宇川 義一 (Ugawa, Yoshikazu)

福島県立医科大学・神経再生医療学講座・教授

研究者番号：50168671

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：脳、神経系は柔軟に外界に対応しているが、この柔軟性が障害される事が病気の始まりである。多くの治療法が、薬剤によりこの柔軟性を正常化しようとしている。本研究の最終目的は、ヒトの脳を外から刺激する事により、脳の柔軟性を元にもどし、治療する事である。今回の研究で、正常成人において脳を非侵襲的に反復磁気刺激することにより柔軟性を向上させること、向上の度合いが年齢とともに減少すること、磁気刺激が安全なこと、脊髄の前角細胞にも柔軟性を誘導できる事が証明された。アルツハイマー病、パーキンソン病などでは、この柔軟性が減少していて、磁気刺激が治療法として使用できる可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多くの病気の治療は薬物治療であり、脳の病気もその一つであろう。しかし、脳は刺激ができて、外科手術により電極を脳に留置して治療をする方法も試みられている。脳を頭蓋骨の外から刺激できる磁気刺激が開発され、手術せずに治療をする事ができれば、社会的インパクトは大きい。本研究では、ヒトの脳を非侵襲的に磁気刺激することにより、脳の可塑性(柔軟性)が安全に誘導できる事が示された。さらに、パーキンソン病、アルツハイマー病などでは初期からこの柔軟性が障害されている事が証明された。従って、脳の柔軟性を増強させる事ができる、反復磁気刺激法は、今後脳神経疾患の治療法となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The nervous system is always flexible and is able to change its function in response to any internal or external challenges. Neurological disorders often lose this flexibility especially in the early stage of the disease. Most treatments try to regain this flexibility with drugs. However, some non-invasive brain stimulation may induce the flexibility (plasticity). In this investigation, we studied neuro-plasticity in normal subjects and neurological patients using our newly developed quadripulse stimulation (QPS). In normal subjects, QPS was able to make our brain more flexible (induction of plasticity) without any adverse effects. This flexibility enhancement is age-dependent, older persons have less power to make the flexibility. In Parkinson's disease and Alzheimer disease, the flexibility was affected even at very early disease stage with no clinical symptoms. Non-invasive stimulation may be one treatment candidate for neurological disorders.

研究分野：神経生理

キーワード：シナプス可塑性誘導 バイオマーカー 磁気刺激 脊髄可塑性誘導 筋萎縮性側索硬化症 パーキンソン病 アルツハイマー病

1. 研究開始当初の背景

脳、神経系は柔軟に外界に対応しているが、この柔軟性が障害される事が病気の始まりである。多くの治療法が、薬剤によりこの柔軟性を正常化しようとしている。しかし、近年脳を刺激する生理学的な介入により、脳の柔軟性を取り戻す手法が治療に応用され始めている。刺激法も従来は、脳の手術により侵襲的に行っていたが、近年頭蓋骨の外から刺激する方法が開発されている。非侵襲的なこのような刺激を用いて、神経疾患の治療をする事を思いついた。

2. 研究の目的

今回の研究で、正常成人において脳を非侵襲的に反復磁気刺激することにより柔軟性を向上されるか、効果の年齢依存性、安全性、脊髄にも可塑性が誘導できるかを検討する。さらに様々な神経疾患での異常、治療効果が誘導できかを検討する事を目的とする。

3. 研究の方法

いくつかの研究項目に分けてまとめる。

刺激部位のモデルによる検討: 人での脳刺激がどのような神経細胞を刺激しているのかは、可塑性誘導機序を考える上でも、今後の治療応用を考える上でも重要な問題である。そこで、工学系の研究者と共同で、刺激部位の推定をモデルで行った。物理学的、数学的な手法で誘導電流を推定した。

反復磁気刺激全体のまとめと安全性の検討: 人での脳刺激が安全なのか、今後どのように研究・診療で使用していくかのガイドラインのようなものを、国際的な仲間と作成することを予定した。

正常値のばらつき、年齢の影響: 人の脳での可塑性誘導をバイオマーカーとして使用する、治療に応用すると言う目的の本研究において、刺激法の基本となる情報を得る研究を計画した。様々な年齢の男女の正常被検者を対象として、QPSの実験を行い、個人個人による効果の差、可塑性誘導への年齢の影響を検討した。

その他正常者での基本的事項: QPS 刺激が、運動野だけでなく、感覚野にも可塑性を誘導するかを、正常被検者を対象に検討した。

新しい観点での可塑性誘導: controlled TMS という新しい刺激装置を使用して、誘導電流としての刺激波形の違いが、生理学的効果にどのように影響するかを、正常被検者を対象に検討した。

Caffeine の運動野可塑性に対する影響: QPS によるヒト運動野可塑性誘導に対する抗パーキンソン病薬の影響をすでに報告しているが、今回は caffeine の影響を正常被検者で検討した。プラセボとカフェインを投与した状況での QPS 効果を比較した。

脊髄での可塑性の誘導: 脳幹刺激と末梢神経刺激をあるタイミングで与えることにより、皮質脊髄路と前核細胞の間のシナプスに spike timing dependent な可塑性を誘導できるかを、正常者で検討した。

PAS-QPS (Paired associative QPS): 末梢神経刺激と大脳皮質刺激を組みあわせることにより、大脳に可塑性を誘導する PAS と、我々の QPS を同時に行う事で、さらに強力な可塑性を誘導できないかを検討した。Homosynaptic plasticity と hetero-synaptic plasticity 合わせ技で効果が増強するかを検討することになる。

神経疾患患者での検討

バイオマーカー研究：バイオマーカーの研究では、パーキンソン病、アルツハイマー病などを対象として QPS の変化を検討した。

4 . 研究成果

刺激部位のモデルによる検討：モデルでの結果は、Brain stimulation 誌、PhysMed Biol 誌、Biomedical Physics & Engineering Express 誌に発表した。一次運動野内の方向の違う介在ニューロンを方向により刺激仕分けしていると考えられた。さらに、従来の刺激電流の大きさに関する考察に加えて、刺激される神経細胞もモデル化することで、実験結果を説明できる知見を得た。また、小脳刺激をしているとされていたコイルの位置で、小脳にどれだけの電流が誘導されているかをモデル化した。ヒトの脳刺激の効果を考察する時の貴重な情報となった。文献 7 ,11 ,12 , 13

反復磁気刺激全体のまとめと安全性の検討：以前にガイドラインが発表されているが、更に多くの経験があり、難聴、頭痛などを含めた軽微な副作用から、痙攣にいたるまでの重大な副作用を世界中の専門家が集まり検討し、新しいガイドラインを発表した。また、反復磁気刺激でこれまで、どのような事が解ってきたかを全体としてまとめた。文献 5 , 6

正常値のばらつき、年齢の影響：如何に安定して可塑性を誘導できるかの研究で、ばらつきの原因を解明して、一つの進歩があったこの内容を "Variability in response to quadripulse stimulation of the motorcortex. Brain Stimul 9; 859-866, 2016 " に発表した（文献 3）。これらのファクターを考慮することにより、安定して効果を誘導できる刺激法を開発している。年齢とともに、正常者でも可塑性誘導の量が減ることが判明した。この結果は、今後バイオマーカーとして可塑性を使用する時の基礎データとなる。この結果を、The effect of age on the homotopic motor corticallong-term potentiation-like effect induced by quadripulse stimulation. Exp Brain Res（文献 4）に発表した。

その他正常者での基本的事項：QPS 刺激が感覚野にも両方向生の可塑性を誘導できる事を証明した（文献 1）。この事実は、QPS という刺激法が、大脳皮質の部位に限らず、一般的に可塑性を誘導できる可能性を示しており、QPS を研究、臨床に応用するにあたり、重要な情報を提供した。随意収縮を刺激の直後に行うと、可塑性の効果が消失するという報告が他の刺激法ではあるが、QPS では効果が持続する事を示した（文献 2）。この所見は、刺激を患者などの集団に用いるときには、他の刺激法に勝る利点となる。

新しい観点での可塑性誘導：controlled TMS の実験の結果、刺激波形よりも、刺激の強度そのものが結果に大きく影響する事が示された（文献 8）。今後、この新しい刺激法を用いて研究を進めるにあたり、基礎となる貴重な情報が提供された。また、MEP だけでなく、運動学週にも QPS が有意な効果を与えることを証明した（文献 10）。

Caffeine の運動野可塑性に対する影響：軽度ながら、カフェインにより、QPS による LTP が減少した。この結果は、動物で得られている結果と一致した。この内容を、Experimental Brain Research に報告した。（文献 14）。カフェインを医療に使用するとき意義のあるデータと考える。

脊髄での可塑性の誘導：この可塑性の誘導には、末梢神経としては強度の刺激が必要であり、運動神経の軸索を逆行してくるインプットが関与していると考ええる。そして、そのインプットと、大脳刺激の下行性ポレーがどのタイミングで合わさるかで、両方向生の可塑性が誘導される。従来の spike timing dependency とは、少し違うタイミングの効果が見られる。この事は、シナ

ブス後電位の持続時間を考慮すると、納得できる機序であった。

PAS-QPS (Paired associative QPS) : 両者の LTD 誘導を組み合わせることにより、更に強力な効果を誘導できる事を証明した。Homosynaptic, heterosynaptic な二つの可塑性を誘導することにより、より強力な効果が誘導された。

神経疾患患者での検討

バイオマーカー研究 : アルツハイマー病では、アミロイド、シヌクレインと言った髄液マーカーとの関連が見られ、アミロイド PET より早期から異常を検出できる可能性がある。変性疾患の早期治療として、disease modifying therapy が考えられている中、磁気刺激が一番早く変化を検出できる最適なバイオマーカーとなる可能性がある。バイオマーカーの研究では、ALS において、運動野でなく、感覚野の機能異常が早期から見られ、これが治療のバイオマーカーとなる可能性を Clinical neurophysiology に報告した(文献9)。

5 . 主な発表論文等

1 Nakatani-Enomoto S, Hanajima R, Hamada M, Terao Y, Matsumoto H, Shirota Y, Ohminami S, Okabe S, Hirose M, Nakamura M, Furubayashi T, Groiss SJ, Kobayashi S, Mochizuki H, Enomoto H, Ugawa Y Somatosensory evoked potential modulation by quadripulse transcranial magnetic stimulation in patients with benign myoclonus epilepsy. Clin Neurophysiol. 127: 1560-1567, 2016 Clin Neurophysiol. 2015 Aug 29. pii: S1388-2457(15)00745-2. doi: 10.1016/j.clinph.2015.07.029

2 "Kadowaki S, Enomoto H, Murakami T, Nakatani-Enomoto S, Kobayashi S, Ugawa Y. Influence of Phasic Muscle Contraction upon the Quadripulse Stimulation (QPS) Aftereffects. Clin Neurophysiol. 2016 Feb;127(2):1568-73. doi: 10.1016/j.clinph.2015.10.063. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26702773"

3 "Nakamura K, Groiss SF, Hamada M, Enomoto H, Kadowaki S, Murakami T, Wiratman W, Chang F, Kobayashi S, Hanajima R, Terao Y, Ugawa Y. Variability in response to quadripulse stimulation of the motor cortex. Brain Stimul 9; 859-866, 2016 <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2016.01.008>

4 Hanajima R, Tanaka N, Tsutsumi R, Enomoto H, Abe M, Nakamura K, Kobayashi S, Hamada M, Shimizu T, Terao Y, Ugawa Y. The effect of age on the homotopic motor cortical long-term potentiation-like effect induced by quadripulse stimulation. Exp Brain Res. 2017 Jul;235(7):2103-2108. doi: 10.1007/s00221-017-4953-0. Epub 2017 Apr

5 Matsumoto H, Ugawa Y. Adverse events of tDCS and tACS: A review. Clinical Neurophysiology Practice 2 (2017), 19–25. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

6 Huang Y, Lu M, Antal A, Classen J, Nitsche M, Ziemann U, Ridding M, Hamada M, Ugawa Y, Jaberzadeh S, Suppa A, Paulus W, Rothwell J. Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: a position paper. Clin Neurophysiol 128 (2017) 2318–2329 <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.09.007>

7 Ilkka L, Murakami T, Hirata A, Ugawa Y. Where and what TMS activates: experiments and modeling. Brain Stimul 2018 Jan - Feb;11(1):166-174. doi: 10.1016/j.brs.2017.09.011. Epub 2017 Sep 27.

8 Sasaki T, Kodama S, Togashi N, Shirota Y, Sugiyama Y, Tokushikge S, Inomata-Terada S, Terao Y, Ugawa Y. The intensity of continuous theta burst stimulation, but not the waveform used to elicit motor evoked potentials, influences its outcome in the human motor cortex. Brain Stimul. 2018 Mar - Apr;11(2):400-410. doi: 10.1016/j.brs.2017.12.003. Epub 2017 Dec 15.

9 Toshio Shimizu, Kota Bokuda, Hideki Kimura, Tsutomu Kamiyama, Yuki Nakayama,

Akihiro Kawata, Eiji Isozaki, and Yoshikazu Ugawa. Sensory cortex hyperexcitability predicts short survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2018 May 1;90(18):e1578-e1587. doi: 10.1212/WNL.0000000000005424. Epub 2018 Mar 30.

10 Sasaki T, Shirota Y, Komada S, Togashi N, Sugiyama Y, Tokushige S, Inomata-Terada S, Terao Y, Ugawa Y, Toda T, Hamada M. Modulation of motor learning by a paired associative stimulation protocol inducing LTDlike effect. *Brain Stimul*. 2018 Nov - Dec;11(6):1314-1321. doi: 10.1016/j.brs.2018.07.054. Epub 2018 Jul 31.

11 Soldati, Marco; Mikkonen, Marko; Laakso, Ilkka; Murakami, Takenobu; Ugawa, Yoshikazu; Hirata, Akimasa A multi-scale computational approach based on TMS experiments for the assessment of electro-stimulation thresholds of the brain at intermediate frequencies. *Phys Med Biol*. 2018 Nov 9;63(22):225006. doi: 10.1088/1361-6560/aae932.

12 Laakso I, Murakami T, Hirata A, Ugawa Y. Where and what TMS activates: experiments and modeling. *Brain Stimul* 2018 Jan - Feb;11(1):166-174. doi: 10.1016/j.brs.2017.09.011. Epub 2017 Sep 27.

13 Çan, M.; Laakso, I; Nieminen, J; Murakami, T; Ugawa, Y. Coil model comparison for cerebellar transcranial magnetic stimulation. *Biomedical Physics & Engineering Express* (in press)

14 Hanajima R, Tanaka N, Tsutsumi R, Shirota Y, Shimizu T, Terao Y, Ugawa Y. Effect of caffeine on long-term potentiation-like effects induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*. 2019 Mar;237(3):647-651. doi: 10.1007/s00221-018-5450-9. Epub 2018 Dec 10

〔雑誌論文〕(計 30 件)

〔学会発表〕(計 15 件)

〔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：
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：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者
研究分担者氏名：
ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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。