

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K17843

研究課題名(和文) 経頭蓋磁気刺激による脳内メカニズムの解明

研究課題名(英文) Neurobiological plastic mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation

研究代表者

眞野 智生 (Mano, Tomoo)

奈良県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70778026

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：脳卒中後の片麻痺に対する経頭蓋磁気刺激(rTMS)療法は、神経症状の改善を促進する作用があり、我々も臨床研究結果を報告しているが、メカニズムは解明されていない。神経線維の可塑性を惹起するのか、脳内ネットワークの再構築を促す代謝産物の産出によるものかを明確にする必要がある。脳梗塞モデルを製作し、患側への高頻度刺激、健常側への低頻度刺激を実施した。高頻度rTMS群と低頻度rTMS群はどちらもコントロール群と比較して、Rotarod testやSwimming distanceで有意に運動機能は高かったが、高頻度rTMS群と低頻度rTMS群間では明らかな差は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳血管障害は要介護の原因疾患の上位を占めており、片麻痺回復への新たなリハビリテーション療法が必要とされている。脳卒中後の機能回復は、神経の可塑的变化により、脳内に新しい神経ネットワークを作ること、残存した正常組織が働くことで機能回復するとされているが、そのメカニズムは未知である。機能回復促進を科学的方法に基づくニューロリハビリテーションがあるが、その実現化として期待が大きいのが、rTMS療法である。本研究にてrTMS療法の脳内メカニズムの一部を解明することができ、今後の臨床応用の可能性を期待できる。

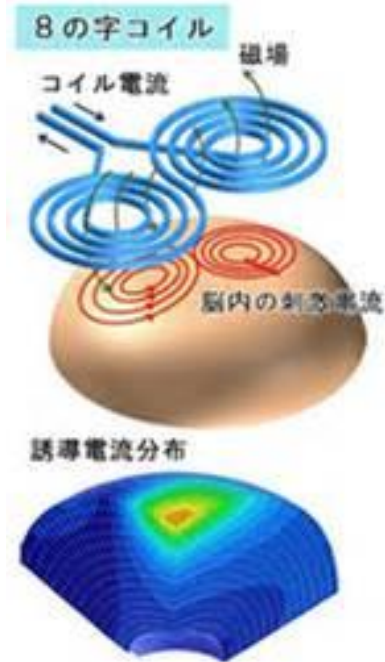
研究成果の概要(英文)：The effect of rTMS on neural activity depends on the frequency of stimulation. High frequencies above 5 Hz enhance neural activity, and low frequencies below 1 Hz suppress it. It is necessary to increase the neural activity of the site that compensates for cerebrovascular diseases. Therefore, we proposed two approaches: (i) applying high-frequency rTMS to the affected primary motor cortex (M1), and (ii) applying inhibitory low-frequency rTMS to non-affected M1. Both the high-frequency group and the low-frequency group had significantly higher motor function in the Rotarod test and swimming distance than in the control group, but there was not significant difference between the high-frequency group and the low-frequency group. Application of inhibitory low frequencies weakens interhemispheric inhibition from the stimulated cerebral hemisphere to the functional compensation site. It indirectly activates the functional compensation site by releasing from interhemispheric inhibition.

研究分野：リハビリテーション医学講座

キーワード：非侵襲脳刺激 神経リハビリテーション 脳血管障害

1. 研究開始当初の背景

脳血管障害は要介護の原因疾患の上位を占めており、片麻痺回復への新たなリハビリテーション療法が必要とされている。脳卒中後の機能回復は、神経の可塑的变化により、脳内に新しい神経ネットワークを作ること、残存した正常組織が働くことで機能回復するとされているが、そのメカニズムは未知である。機能回復促進を科学的方法に基づくニューロリハビリテーションがあるが、その実現化として期待が大きいのが、rTMS 療法であり、rTMS 療法の一般臨床応用は、適応患者が多い我が国において急務である。rTMS は、急激な磁場の変化によって弱い電流を脳内に誘起させることで、脳内のニューロンを興奮させる非侵襲的な方法である。脳神経単位の活動を修飾することが可能とされており、脳活動を賦活し、脳の機能的結合を再構築する新たな治療法として注目されている。脳梗塞患者への rTMS 療法の効果に関連する報告は多数あり、メタアナリシスもされており、有効性が支持されている (J Neurol Sci 2009)。我々の研究室では、他疾患も含めると rTMS の 400 例以上の施行経験があり、脳梗塞後片麻痺患者に対する rTMS 療法の機能回復も報告している (J Stroke Cerebrovasc Dis 2016)。しかし、rTMS 刺激のパラメーターも確立したものはなく、患側への高頻度刺激（興奮性に働く）がよいのか、健常側への低頻度刺激（抑制系に働く）がよいのかも報告により異なる。



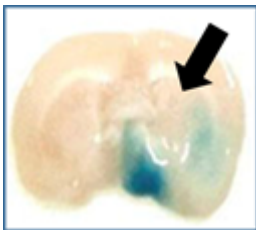
2. 研究の目的

本研究は、脳梗塞モデルラットを使用し、高頻度 rTMS と低頻度 rTMS を施行し、運動機能評価以外に、7 テスラ MRI を用いてその優越を検討する。本研究は、rTMS の臨床研究と基礎研究との橋渡し研究であり、メカニズムを解明することで、臨床応用への発展が加速することが期待できる。

3. 研究の方法

① 本研究を遂行する上での具体的工夫
平成 29 年度

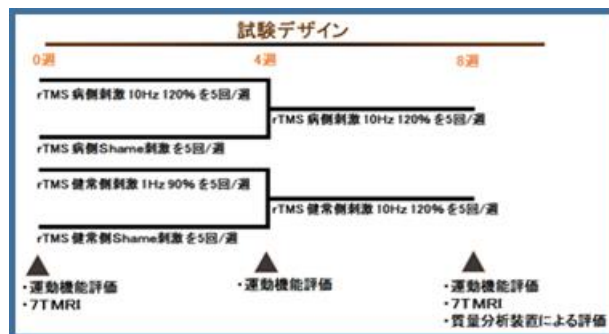
【ラット一時的な中大脳動脈閉塞モデルの作製】



脳梗塞ラットの作製は、麻酔下に Wistar rat の内頸動脈を露出し nylon 糸を挿入、中大脳動脈を 6 時間のみ閉塞して、穿通枝領域の脳梗塞モデルを作製した。最初の 5 例に対しては 24 時間後にラットを断頭し、脳梗塞を組織学的に確認した。

【ラットへの rTMS 療法の実施】

ラット用 8 の字コイルによる rTMS を施行する。刺激パラメーターの確立のため、単発の磁気刺激を健常側の脳半球に行い、下肢の筋電図 (EMG) を計測し、安静時運動閾値の刺激強度を電気生理学的指標として記録し、各個体で一定基準を満たした再現性の高い刺激条件を確立した。

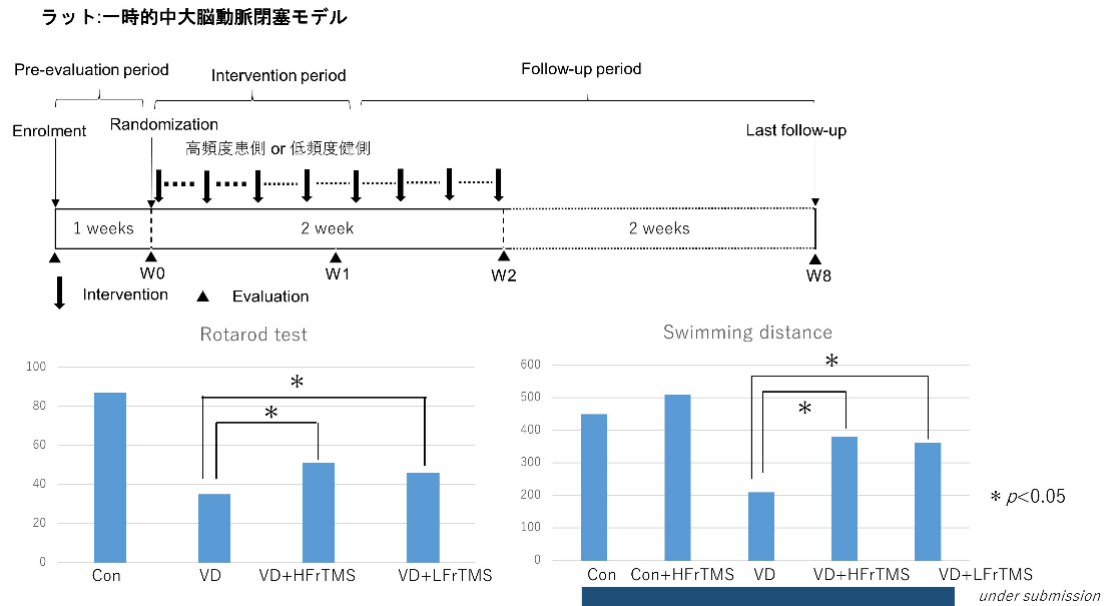


【MRI 撮影：生体内神経線維の解析】

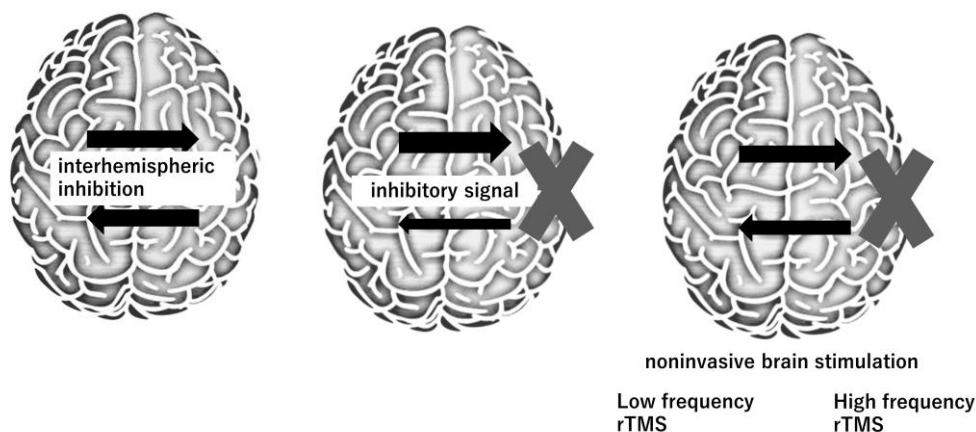
MRI 撮影は、Siemens の 7 テスラ MRI にて施行した。

4. 研究成果

頸動脈一時閉塞モデルに対し、高頻度患側刺激群と低頻度健側刺激群に分け、運動症状の変化などを検討したが、対象群と比較すると両群とも運動機能や認知行動が改善したものの、両群間での群間差は認めなかった。しかし、病理解剖を行うと、皮質病変と皮質下病変が混在していたため、再度検討を行ったところ、皮質病変には健側低頻度刺激が皮質下病変には患側高頻度刺激が有用である傾向を認めた。既報告にても皮質病変と皮質下病変にて効果量に差があることが報告されており、結果に背景因子が影響した可能性も考えられる (Clin Rehabil 2009)。リハビリテーション療法との併用療法のRCTもいくつか報告されており、本邦からも低頻度健側刺激の有効性と、高頻度患側刺激の有効性がそれぞれ報じられている (Int J Stroke 2014)。rTMSの効果メカニズムに関しては、脳血流や機能的結合の解析などは報告毎に異なっており、脳のどの神経構造が刺激されているのかについて結論は出ていない (J Neurosci 1997)。



反省点:脳卒中への rTMS による脳内変化を、生体中のトラクトグラフィにて解析し、脳神経可塑性を明らかにできたが、生化学的な脳内代謝メカニズムのアプローチが不十分であった。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 眞野智生、岡田研一、細見晃一、後藤雄子、小林康、貴島晴彦、齋藤洋一	4. 巻 57
2. 論文標題 rTMSを用いたパーキンソン病の脳内メカニズムの解明研究	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本定位・機能神経外科学会機関誌	6. 最初と最後の頁 30-34
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 細見晃一、清水豪士、眞野智生、森信彦、渡邊嘉之、柴田政彦、貴島晴彦、齋藤洋一	4. 巻 33
2. 論文標題 中枢性脳卒中後疼痛の神経画像研究と非侵襲脳刺激療法	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PAIN RESEARCH	6. 最初と最後の頁 282-293
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yokoe M, Mano T, Maruo T, Hosomi K, Shimokawa T, Kishima H, Oshino S, Morris	4. 巻 47
2. 論文標題 The optimal stimulation site for high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Clin Neurosci.	6. 最初と最後の頁 72-78
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jocn.2017.09.023. Epub 2017 Oct 17.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashizume A, Katsuno M, Suzuki K, Banno H, Takeuchi Y, Kawashima M, Suga N, Mano T, Araki A, Hijikata Y, Hirakawa A, Sobue G; JASMITT study group.	4. 巻 -
2. 論文標題 Efficacy and safety of leuprorelin acetate for subjects with spinal and bulbar muscular atrophy: pooled analyses of two randomized-controlled trials.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00415-019-09251-x. [Epub ahead of print]	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akhtar RS, Mano T.	4. 巻 26;92(13)
2. 論文標題 High serum neurofilament light chain predicts a worse fate in early parkinsonism.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 595-596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000007194.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ozaki Maki, Mano Tomoo, Eura Nobuyuki, Horimoto Kazuhide, Takano Masato, Ohbayashi Chiho, Sugie Kazuma	4. 巻 21
2. 論文標題 Multiple cerebral infarctions associated with lung cancer-induced hypereosinophilia: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Neurology	6. 最初と最後の頁 397-397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12883-021-02423-1	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kinugawa Kaoru, Mano Tomoo, Wada Hiroki, Ozaki Maki, Shirai Daisuke, Imura Tadashi, Kido Akira	4. 巻 34
2. 論文標題 Improvement in lower extremity hemiplegia in a post-operative brain tumor patient by applying an integrated volitional control electrical stimulator	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Physical Therapy Science	6. 最初と最後の頁 473 ~ 477
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1589/jpts.34.473	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 眞野智生
2. 発表標題 非侵襲性脳刺激を使用したニューロリハビリテーション
3. 学会等名 第39回神経治療学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森信彦、細見晃一、竹内遼介、眞野智生、松木明好、貴島晴彦、齋藤洋一
2. 発表標題 難治性疼痛の一次運動野機能局在と皮質興奮性の検討
3. 学会等名 第40回日本疼痛学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 細見晃一、清水豪士、眞野智生、森信彦、渡邊嘉之、柴田政彦、貴島晴彦、齋藤洋一
2. 発表標題 中枢性脳卒中後疼痛の神経画像研究と非侵襲脳刺激療法
3. 学会等名 第40回日本疼痛学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤洋一、細見晃一、眞野智生、下川敏雄、杉山憲嗣、中村雄作
2. 発表標題 反復経頭蓋磁気刺激による難治性神経障害性疼痛治療の背景、治験準備
3. 学会等名 第40回日本疼痛学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 細見晃一、杉山憲嗣、中村雄作、下川敏雄、眞野智生、押野悟、齋藤洋一
2. 発表標題 難治性神経障害性疼痛に対する反復経頭蓋磁気刺激による一次運動野刺激の医師主導治験
3. 学会等名 第40回日本疼痛学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤洋一、眞野智生、細見晃一、竹屋泰、田上真次、原田秀明、貴島晴彦
2. 発表標題 アルツハイマー型認知症に対する非侵襲脳刺激法の試み
3. 学会等名 一般社団法人日本脳神経外科学会第77回学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 細見晃一、清水豪士、森信彦、眞野智生、渡邊嘉之、柴田政彦、寒重之、Khoo Hui Ming、谷直樹、押野悟、貴島晴彦、齋藤洋一
2. 発表標題 中枢性脳卒中後疼痛の機能結合の変化
3. 学会等名 第48回日本臨床神経生理学会 学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森信彦、細見晃一、眞野智生、押野悟、貴島晴彦、齋藤洋一
2. 発表標題 難治性疼痛に対する非侵襲脳刺激法の最適刺激条件の検討
3. 学会等名 第48回日本臨床神経生理学会 学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋藤洋一、細見晃一、眞野智生、清水豪士
2. 発表標題 一次運動野刺激による難治性神経障害性疼痛治療-日本発のニューロサイエンスの検証-
3. 学会等名 第58回日本定位・機能神経外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細見晃一、押野悟、谷直樹、柳澤琢史、眞野智生、森信彦、クーウィミン、山本祥太、貴島晴彦、齋藤洋一
2. 発表標題 疼痛に対する脊髄刺激療法の長期成績：単施設症例シリーズ
3. 学会等名 第58回日本定位・機能神経外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 眞野智生、細見晃一、竹屋泰、田上真次、森信彦、貴島晴彦、齋藤洋一
2. 発表標題 アルツハイマー型認知症に対する非侵襲脳刺激療法
3. 学会等名 第58回日本定位・機能神経外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細見晃一、森信彦、角野喜則、岡田研一、高口圭吾、眞野智生、谷直樹、押野悟、渡邊嘉之、柴田政彦、貴島晴彦、齋藤洋一
2. 発表標題 中枢性脳卒中後疼痛に関連した脳内ネットワークの探索
3. 学会等名 第44回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hosomi K, Sekino M, Mano T, Shimizu T, Nakamura H and Saitoh Y
2. 発表標題 Clinical experience in using the eccentric figure-8-coil
3. 学会等名 2018 ICME International Conference on Complex Medical Engineering
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Hosomi K,Kadono Y,Mano T,Watanabe Y,shibata M,Kishima H, .Saitoh Y
2 . 発表標題 Involvement of the Thalamo-insular Pathway on Central Poststroke Pain:A Voxel-based Lesion Mapping Study
3 . 学会等名 IASP 17th World Congress on Pain (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Hosomi K,Mori N,Mano T,Kishima H,Saitoh Y
2 . 発表標題 Exploratory study of optimal conditions of repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex for chronic pain
3 . 学会等名 3RD INTERNATIONAL BRAIN STIMULATION CONFERENCE (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Mano T,Hosomi K,Takeya Y,Tagami S,Saitoh Y
2 . 発表標題 EFFICACY AND SAFETY OF REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN ALZHEIMER'S DISEASE OPEN-LABEL TRIAL
3 . 学会等名 AD/PD TM 2019, the 14th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 眞野智生
2 . 発表標題 非侵襲性脳刺激を使用したニューロリハビリテーション
3 . 学会等名 日本神経治療学会 (招待講演)
4 . 発表年 2021年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 眞野智生、齋藤洋一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本神経治療学会	5. 総ページ数 4
3. 書名 Alzheimer型認知症に対する反復経頭蓋磁気刺激療法の臨床応用	

1. 著者名 眞野智生、齋藤洋一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 4
3. 書名 反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）と経頭蓋直流電気刺激（tDCS）の認知症を含む神経疾患への応用	

1. 著者名 眞野智生、齋藤洋一	4. 発行年 2018年
2. 出版社 老年精神医学会	5. 総ページ数 8
3. 書名 認知症疾患に対する反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）療法	

1. 著者名 反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）と経頭蓋直流電気刺激（tDCS）の認知症を含む神経疾患への応用	4. 発行年 2018年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 4
3. 書名 神経疾患最新の治療2018-2020	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------