

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：37130

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17720

研究課題名(和文) 経頭蓋交流電気刺激を用いた新しい脳可塑性誘導法の開発

研究課題名(英文) Development of a novel approach for inducing the neuronal plasticity using transcranial alternating current stimulation

研究代表者

中 蘭 寿人 (NAKAZONO, Hisato)

福岡国際医療福祉大学・医療学部・講師

研究者番号：70814771

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)：経頭蓋交流電気刺激(tACS)は、頭皮上から1 mA程度の交流電気刺激を行うことで、大脳皮質の神経振動を同調させ、皮質興奮性が変化する。本研究では、tACSの位相に反復ペアパルス経頭蓋磁気刺激(rPPS)を組合せる新たな脳可塑性誘導法の開発に取り組んだ。その結果、tACSの刺激周波数と位相に依存して、rPPSによる皮質興奮性の促進効果が増強した。以上のことから、tACSを用いた組合せ刺激は、新たなニューロモデュレーションの手法として有効である可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非侵襲的脳刺激法は、リハビリテーションへの応用が期待されているが、その効果には個体差があり、刺激効果の持続性も短いため治療法としてまだ確立していない。本研究は、経頭蓋交流電気刺激と経頭蓋磁気刺激を組合せる新たな刺激法を開発し、安定した効果を誘導することに成功した。本研究の結果は、非侵襲的脳刺激法の治療的応用に向けた新たな展開に寄与できる可能性が高く、その社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：Transcranial alternating current stimulation (tACS) applies weak alternating currents to the scalp, which can entrain brain oscillations and enhance cortical excitability. In this study, we investigated the effects of combined stimulation with tACS and repetitive paired-pulse transcranial magnetic stimulation (rPPS) as a novel approach for neuroplasticity induction. The facilitatory effects of rPPS were strengthened depending on the tACS phase and frequency. This finding may contribute to the therapeutic application of combined stimulation in the future.

研究分野：臨床神経生理学

キーワード：経頭蓋交流電気刺激 経頭蓋磁気刺激 運動野 視覚野

### 1. 研究開始当初の背景

経頭蓋磁気刺激(**Transcranial Magnetic Stimulation : TMS**)を複雑なパターンで反復刺激するパターン **rTMS** は、非侵襲的に大脳皮質に神経可塑性を誘導する手法として注目され、中枢神経系疾患の機能回復を促通する手法として臨床応用されている。これまでにパターン **rTMS** にはさまざまな手法が開発されたが、効果が一過性で、個体間でバラツキがあることが課題とされる<sup>1</sup>。

このパターン **rTMS** の効果のバラツキの機序は不明だが、その一因として大脳皮質の神経振動が注目されている<sup>2</sup>。大脳皮質の神経振動とは、脳波などで観察される周期的電気活動で、局所の神経集団や大域的なネットワークの活動を反映し、周波数帯域によってその機能や役割が異なる。経頭蓋交流電気刺激(**Transcranial Alternating Current Stimulation : tACS**)は、刺激周波数依存的に大脳皮質の神経振動を同調させ、皮質の機能を調節する<sup>3</sup>。我々は、一次運動野 (**M1**)に対する **tACS** が **20 Hz** の刺激周波数と  $90^\circ$  という位相に依存して、皮質興奮性を促通することを確認した<sup>4</sup>。この効果は、**tACS** が **M1** の神経振動を同調した結果であると考えられた。

以上より、**tACS** によって大脳皮質の神経振動を調整することができれば、**tACS** とパターン **rTMS** を組合せることで、より安定した効果を誘導できる可能性がある。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、**tACS** とパターン **rTMS** を組合せた新たな非侵襲的脳刺激法を開発することである。

- (1) **tACS** と反復ペアパルス **TMS (repetitive Paired-Pulse TMS : rPPS)**の組合せ刺激の効果を検証する<sup>5</sup>。
- (2) **tACS** と間欠的シータバースト刺激(**intermittent Theta-Burst Stimulation : iTBS**)の組合せ刺激の効果を検討する<sup>6</sup>。
- (3) その他：視覚野における **tACS** の効果を検証する<sup>7</sup>。

### 3. 研究の方法

- (1) **rPPS** は **1.5 ms** 間隔のペア **TMS** を **0.2**

**Hz** の頻度で刺激する手法で、**M1** に対して促通効果を誘導する。組合せ刺激では、この **rPPS** のペア **TMS** を **tACS** の  $90^\circ$ あるいは  $270^\circ$ の位相に組合せる条件と、途中で **tACS** 刺激を中断する **rPPS** 単独条件の **3** 条件で刺激した(図 **1**)。組合せ刺激は **M1** に対して **15** 分間刺激し、その効果の検証は単発 **TMS** より誘発される運動誘発電位 (**Motor Evoked Potential : MEP**)を指標とし

た。**MEP** は、組合せ刺激前、刺激直後から **30** 分後まで **5** 分間隔で記録し、その振幅を **M1** の皮質興奮性の指標とした。**tACS** は、**10 Hz** と **20 Hz** の刺激周波数を用いて実験を行い、それぞれ健常成人 **16** 名と **21** 名を対象とした。

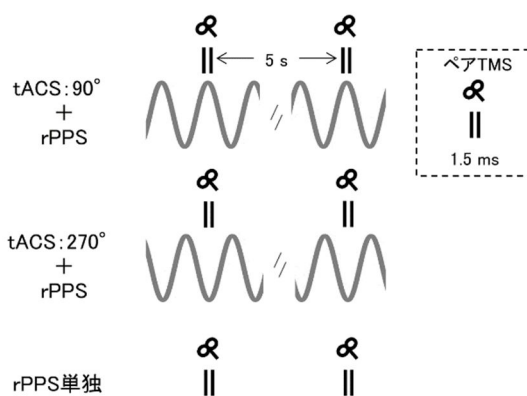


図1 組合せ刺激の条件

- (2) その他のパターン **rTMS** との組合せ刺激として、**iTBS** を用いた。シータバースト刺激は **50 Hz (20 ms 間隔)** の **3 発** のバースト刺激を **5 Hz (200 ms 間隔)** で与える方法である。**iTBS** では、シータバースト刺激を **2 秒間行い、8 秒間休止** する方法で計 **600 パルス(200 秒間)** の刺激を行う。この **iTBS** の **3 発** のバースト刺激を **tACS** の位相(**90°**と **270°**)に組合せて刺激を行った。対象として、**10 Hz tACS** では **18 名**、**20 Hz tACS** では **13 名** の健常成人を対象とした。(1)と同様に刺激前、刺激直後から **30 分後**まで **5 分間隔**で **MEP** を記録し、刺激後効果を検討した。
- (3) 健常成人 **17 名**を対象に、一次視覚野に対して **10 Hz**と **20 Hz**の **tACS**を **20 分間**行い、刺激後効果について視覚誘発電位(**Visual Evoked Potential : VEP**)を用いて評価した。さらに安静時の脳波を計測し、刺激前後での神経振動の変化を検討した。**VEP**は外後頭隆起から **2.5 cm**上方の **Oz'**で記録し、安静時脳波は **Pz** (国際 **10 - 20 法**)から記録した。

#### 4. 研究成果

##### (1) tACS と rPPS の組合せ刺激の効果：

**rPPS** 単独の刺激では、刺激前の記録と比較すると刺激 **10 分後**まで **MEP** の振幅が増大したが、個体間で効果にバラツキがみられた。次に、**20 Hz tACS** の **90°**の位相に **rPPS** を組合せた刺激では、刺激後 **30 分以上** **MEP** 振幅が増大し、この効果は個体間での変動も少なかった。一方、**270°**の位相に **rPPS** を組合せた場合は、**MEP** 振幅の増大はみられず、**rPPS** の効果を打ち消すような効果が観察された(図 2)。次に、**10 Hz tACS** と **rPPS** の組合せ刺激の効果として、**90°**と **270°**の両条件ともに刺激前と比べ **MEP** 振幅の有意な変化はなかった(図 3)。

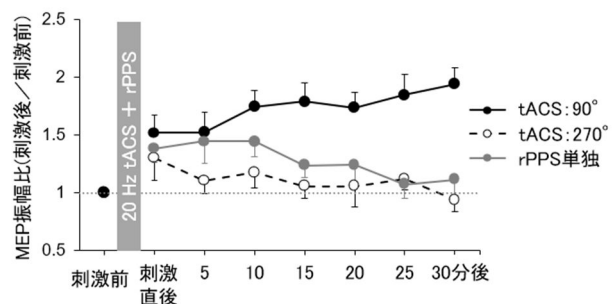


図2 20 Hz tACSの組合せ刺激の効果

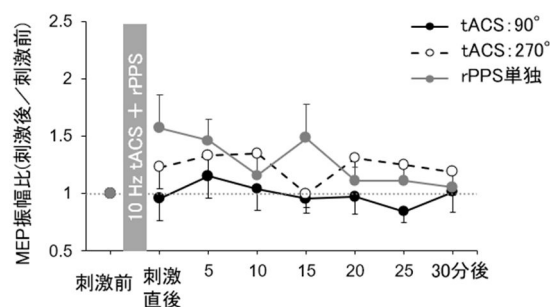


図3 10 Hz tACSの組合せ刺激の効果

##### (2) tACS と iTBS の組合せ刺激の効果：

**10 Hz tACS** と **iTBS** の組合せ刺激では、**tACS** の **90°**の位相に組合せた場合に **iTBS** の促進効果が減弱した。また、**20 Hz tACS** と **iTBS** の組合せ刺激では、**90°**と **270°**の両条件で **iTBS** の促進効果が消失した。

##### (3) 視覚野に対する tACS の効果：

視覚野では、**10 Hz tACS** が偽刺激や **20 Hz tACS** と比較し、刺激後に **VEP** の振幅が増大した。また、**10 Hz tACS** では、刺激後に後頭部の **10 Hz** 周辺の  $\alpha$  帯域の神経振動のパワー値が増大し、この  $\alpha$  振動のパワー値の変化と **VEP** 振幅変化には正の相関がみられた。

本研究から、**tACS** と **rPPS** の組合せ刺激では、**tACS** の **20 Hz** の刺激周波数と **90°**の位相特異的に **rPPS** の効果が増大した。この効果は、我々が以前報告した単発 **TMS** による **tACS** の刺激周波数と位相依存的な効果と一致する結果であった<sup>4</sup>。**tACS** は、大脳皮質の神経振動を同調するが、**20 Hz** の周波数依存的な効果は **M1** に内在する **20 Hz** 周辺の  $\beta$  帯域の神経振動を調整

した結果であると解釈される。また、 $90^\circ$ の位相効果は、M1の $\beta$ 振動の効果が最大化される時間窓でrPPSのペア刺激を組み合わせることで、その相乗効果からより持続的かつ安定した促進効果を誘導したと考えた。一方で、tACSとiTBSを組合せた場合は、明らかな促進効果は観察されず、位相の影響も不明瞭であった。以上から、tACSとパターンrTMSの組合せ刺激では、tACSの周波数と位相、そして組合せるパターンrTMSの手法によっても効果が異なり、パターンrTMSの効果が神経振動との複雑な相互作用に起因しているのが分かる。これらの知見は、パターンrTMSを含めた非侵襲的脳刺激の新たな発展に寄与できる結果である。

M1の20 Hz tACSの効果とは対照的に、視覚野に対しては10 Hz tACSが有効であった。視覚野では $\alpha$ 波で代表される10 Hz周辺の $\alpha$ 振動が観察されるが、本研究では10 Hz tACSが後頭部の $\alpha$ 振動を増大させ、VEP振幅を調整した。この結果から、tACSは刺激する脳部位に内在する神経振動と一致した刺激周波数を用いることで、その神経振動を調節し、脳機能が変化すると考えた。これらの結果は、tACSの効果機序の解明につながる重要な基礎的データとなる。

#### 引用文献

1. López-Alonso, V., Cheeran, B., Río-Rodríguez, D. & Fernández-Del-Olmo, M. **Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms. *Brain Stimul.* 7, 372–80 (2014).**
2. Romei, V., Thut, G. & Silvanto, J. **Information-Based Approaches of Noninvasive Transcranial Brain Stimulation. *Trends Neurosci.* 39, 782–795 (2016).**
3. Herrmann, C. S., Rach, S., Neuling, T. & Strüber, D. **Transcranial alternating current stimulation: a review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Front. Hum. Neurosci.* 7, 279 (2013).**
4. Nakazono, H., Ogata, K., Kuroda, T. & Tobimatsu, S. **Phase and Frequency-Dependent Effects of Transcranial Alternating Current Stimulation on Motor Cortical Excitability. *PLoS One* 11, e0162521 (2016).**
5. Nakazono, H. *et al.* **A specific phase of transcranial alternating current stimulation at the  $\beta$  frequency boosts repetitive paired-pulse TMS-induced plasticity. *Sci. Rep.* 11, 13179 (2021).**
6. Ogata, K. *et al.* **After-Effects of Intermittent Theta-Burst Stimulation Are Differentially and Phase-Dependently Suppressed by  $\alpha$  - and  $\beta$  -Frequency Transcranial Alternating Current Stimulation. *Front. Hum. Neurosci.* 15, 750329 (2021).**
7. Nakazono, H. *et al.* **Transcranial alternating current stimulation of  $\alpha$  but not  $\beta$  frequency sharpens multiple visual functions. *Brain Stimul.* 13, 343–352 (2020).**

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nakazono H, Ogata K, Takeda A, Yamada E, Oka S, Tobimatsu S	4. 巻 11
2. 論文標題 A specific phase of transcranial alternating current stimulation at the frequency boosts repetitive paired pulse TMS induced plasticity.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13179
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-92768-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ogata K, Nakazono H, Ikeda T, Oka S, Goto Y, Tobimatsu S.	4. 巻 15
2. 論文標題 After-Effects of Intermittent Theta-Burst Stimulation Are Differentially and Phase-Dependently Suppressed by - and -Frequency Transcranial Alternating Current Stimulation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 750329
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnhum.2021.750329.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nakazono H, Ogata K, Takeda A, Yamada E, Kimura T, Tobimatsu S.	4. 巻 13
2. 論文標題 Transcranial alternating current stimulation of but not frequency sharpens multiple visual functions.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Stimulation	6. 最初と最後の頁 343-352
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.brs.2019.10.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 中園寿人, 緒方勝也, 飛松省三.	4. 巻 93
2. 論文標題 経頭蓋交流電気刺激 (tACS) による脳の可塑性誘導.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 54-59
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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 中園寿人, 緒方勝也, 竹田昂典, 山田絵美, 岡真一郎, 飛松省三
2. 発表標題 経頭蓋交流電気刺激 (tACS) を用いた新しい脳可塑性誘導法の開発 : 続報
3. 学会等名 第51回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中園寿人, 緒方勝也, 飛松省三
2. 発表標題 経頭蓋交流電気刺激 (tACS) と反復ペアパルス経頭蓋磁気刺激 (rPPS) の組合せによる運動野への可塑性誘導
3. 学会等名 第14回日本作業療法研究学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中園寿人
2. 発表標題 経頭蓋交流電気刺激 (tACS) の刺激周波数と位相依存的な効果について
3. 学会等名 第50回日本臨床神経生理学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中園寿人, 緒方勝也, 竹田昂典, 飛松省三
2. 発表標題 経頭蓋交流電気刺激を用いた新しい脳可塑性誘導法の開発
3. 学会等名 第49回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 緒方勝也, 中園寿人, 後藤純信, 飛松省三
2. 発表標題 10 Hz tACSのシータバースト刺激に対する位相依存的効果
3. 学会等名 第49回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakazono H, Ogata K, Tobimatsu S
2. 発表標題 A new patterned TMS to increase the excitability of motor cortex
3. 学会等名 The 12th International Conference on Complex Medical Engineering (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中園寿人, 緒方勝也, 竹田昂典, 山田絵美, 木村岳裕, 飛松省三
2. 発表標題 経頭蓋交流電気刺激 (tACS) による視覚機能への影響: コントラスト感度の調節
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 中園寿人
2. 発表標題 tACSによる視覚野の可塑性誘導
3. 学会等名 第48回日本臨床神経生理学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 緒方勝也, 中園寿人, 林隆太郎, 上原平, 飛松省三
2. 発表標題 20 Hz経頭蓋交流電気刺激は間欠性シータバースト刺激の運動野への促進効果を干渉する
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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Researchmap <a href="https://researchmap.jp/hkyh">https://researchmap.jp/hkyh</a>
--

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
研究協力者	飛松 省三  (Tobimatsu Shozo)  (40164008)	福岡国際医療福祉大学・医療学部・視能訓練学科・教授   (37130)	
研究協力者	緒方 勝也  (Ogata Katsuya)  (50380613)	国際医療福祉大学・福岡薬学部・薬学科・教授   (32206)	

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
---------	---------