

令和 4 年 6 月 12 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K11365

研究課題名(和文) 前頭極への経頭蓋直流電気刺激(tDCS)によるパーキンソン病の新しい治療法の開発

研究課題名(英文) New strategy for neurorehabilitation with transcranial direct current stimulation over the prefrontal cortex in Parkinson's disease

研究代表者

石黒 幸治 (ISHIKURO, KOJI)

富山大学・附属病院・療法士長

研究者番号：90811258

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)：パーキンソン病患者の認知運動機能障害に対する経頭蓋直流電気刺激療法(tDCS)の有効性を検証した。tDCSの刺激部位は前頭極(陽極)と視覚野(陰極)とし、1.0mA × 900秒間、合計10回行った。tDCS刺激前後の運動機能をUPDRSとTUG、認知機能をMMSEとTMTにて評価した。さらに生理学的変化は中脳黒質緻密部内のニューロメラニンを指標に評価した。その結果、tDCS療法は運動機能だけでなく非運動症状も改善させ、中脳黒質緻密部内のニューロメラニン量を増加した。ただし、tDCSやニューロメラニンの解析手法に確立されたものではなく、今後さらなる検証が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はパーキンソン病患者に対する経頭蓋直流電気刺激療法(tDCS)の効果を科学的に検証したものである。tDCSを併用したリハビリテーションを2週間行うだけで、パーキンソン症状は改善し、ドパミンが増加することが推察された。これまでは動物実験でドパミンの増加を示唆する研究はあったが、患者でも同様の変化が得られる可能性があったことは学術的・社会的意義は大きい。ただし、tDCS刺激条件やドパミンの解析方法に確立されたものではなく、今後はさらなる検証が必要であることが分かった。

研究成果の概要(英文)：The efficacy of transcranial direct current electrical stimulation (tDCS) for the treatment of cognitive and motor dysfunction in Parkinson's disease patients was examined. tDCS was applied to the frontal pole (anode) and visual cortex (cathode) at 1.0 mA × 900 s for 10 times. tDCS motor function before and after tDCS stimulation was assessed by UPDRS and TUG, and cognitive function was assessed by MMSE and TMT were used to assess motor function before and after tDCS. In addition, physiological changes were evaluated using neuromelanin within the dense area of the substantia nigra of the midbrain as an index. The results showed that tDCS therapy improved not only motor function but also non-motor symptoms and increased the amount of neuromelanin in the dense mesencephalic substantia nigra. However, there is no established method for analyzing tDCS or neuromelanin, and further validation is needed.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：パーキンソン病 経頭蓋直流電気刺激 中脳 黒質 ドパミン 歩行 バランス 認知機能

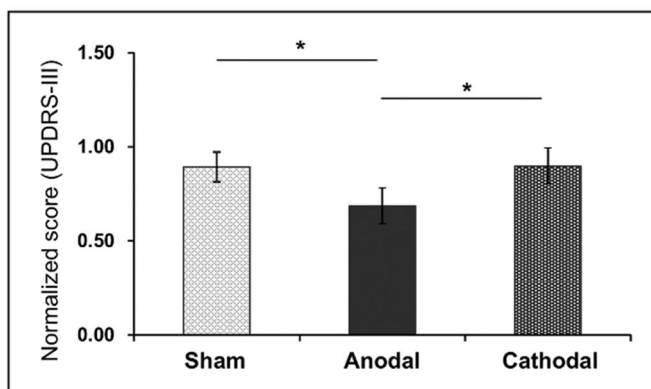
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病 (PD: parkinson's disease) は、脳内のドーパミンが枯渇することで振戦や固縮・無動といった運動症状だけでなく、認知機能や注意力の低下など非運動症状も来す代表的神経変性疾患である。一般的な治療は薬物療法であるが、長期間の服用でウェアリングオフなどの副作用が出現しやすい。近年行われ始めた脳深部刺激療法 (DBS: deep brain stimulation) や経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS: repetitive transcranial direct current stimulation) は外科的侵襲やてんかんのリスクを否定できず、安全性と有効性の双方を重視した治療が求められていた。

我々は前頭極 (前頭前野最前部) が健常人の運動学習に重要な役割を担っていることを明らかにしたうえで (Ishikuro et al. Front Hum Neurosci 2014) PD 患者の前頭極への経頭蓋直流電気刺激 (tDCS: transcranial direct current stimulation) が運動機能だけでなく、認知機能の改善にも有効であることを報告した (Ishikuro et al. Front Aging Neurosci 2018) (下図: Anodal 刺激は Cathodal 刺激や Sham 刺激よりも有意に PD 症状を改善できた)。

tDCS は非侵襲で可搬性にも優れ、近年では PD の多彩な症状を有効に改善できる可能性が高い (Fregni et al. Nat Clin Pract Neurol 2007)。しかし、PD への tDCS 研究では歩行能力や上肢機能を改善させることを目的に、運動野や運動野関連領域を刺激することが多く、非運動症状の改善のための tDCS 研究は稀で、外側前



頭前野への刺激が認知機能の改善に有効であっても、運動機能は改善できないとすることが共通認識となっていた (Boggio et al. J Neurol Sci 2006; Doruk et al. Neurosci Lett 2014)。したがって、我々の研究は運動症状と非運動症状を同時に改善できる可能性がある手法として注目されていた (Beretta VS et al. J Neuroeng Rehabil 2020; Rui Ni, et al. Front Aging Neurosci. 2022)。ただし、PD 症状が改善する生理学的メカニズムは解明されておらず、今後の課題となっていた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、PD 患者の認知運動機能に対する tDCS の有効性を生理学的に解明し、同療法のより効果的なプログラムを開発することであった。我々はドーパミンニューロンに含まれる特有の黒色素であるニューロメラニン (NM) を生理学的有効性の指標とした。これは、DAT-SPECT や MIBG 心筋シンチグラフィなどの高価な検査とは異なり、3T-MRI を用いれば簡単に撮像でき、PD の進行 (悪化) に合わせて NM も減少することが明らかとなっている (Taniguchi et al. Mov Disord 2018; Sasaki et al. Neuroreport 2006)。したがって、tDCS 療法前後の NM が生理学的変化を捉えることに適している可能性が高いことが分かっており、NM の変化を科学的に検証することで、症状改善のメカニズムを解明できる可能性がある。

3. 研究の方法

< tDCS 刺激方法 >

tDCS 機器には neuroConn 社製の DC-stimulator Plus を使用した。刺激部位は前頭極 (FPA : Front Polar Area) と後頭極 (Oz) 刺激強度を 1.0mA × 900 秒間 × 1 回/日、5 回/週を 2 週間 (計 10 日間) 刺激した。刺激中は四肢のストレッチと筋力強化練習、刺激後はバランス練習と歩行練習を約 30 分間実施した (右図 : プロトコル)。

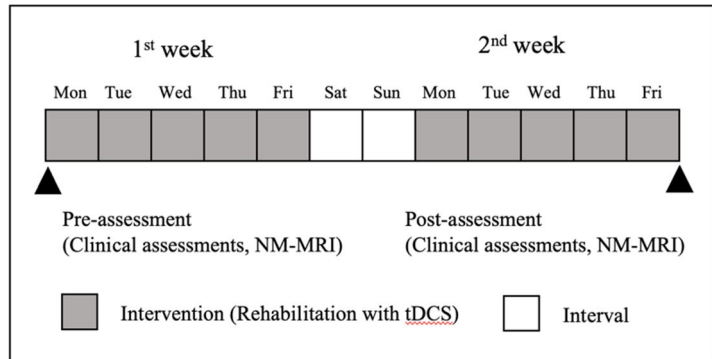
< 身体機能評価 >

PD の総合的評価には UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) を、運動機能の評価には STEF (Simple Test for Evaluating hand

Function) と TUG (Time Up and Go) を、認知機能の評価には MMSE (Mini Mental State Examination) と TMT (Trail Making Test) を用いて評価した。

< 生理学的評価 >

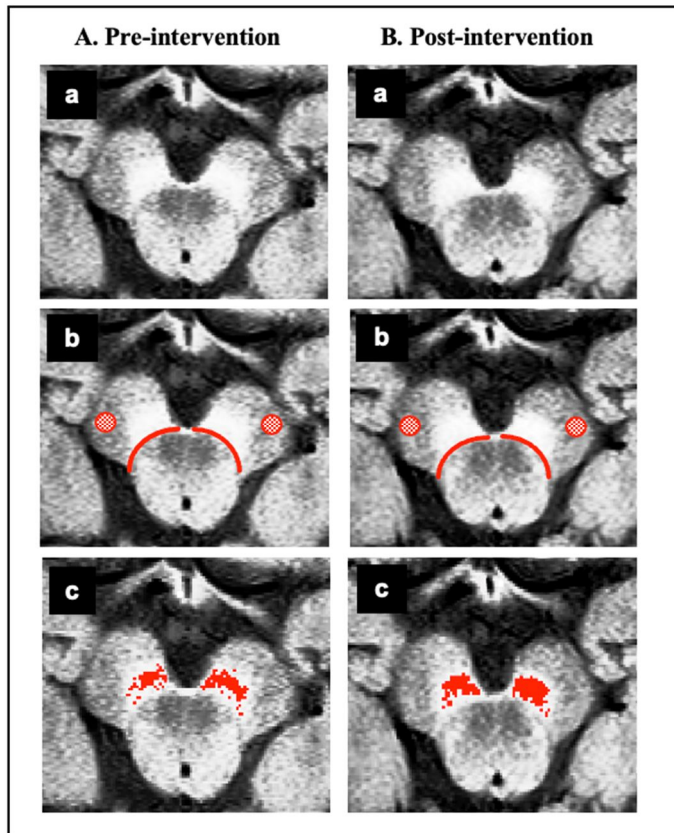
中脳黒質緻密部の撮像は neuromelanin-sensitive MRI (VERIO, Siemens, Germany) により行なった。NM の計測は AC-PC ラインを基準線とした fast spin echo 法で撮像された MRI 画像を用い (下図 : A.a, B.a) 大脳脚内の基準点 (直径 4 mm) の輝度から閾値 (mean ± 3 SD) を算出し、画像処理ソフト Image J (Fiji) により左右緻密部内の NM (mm²) を自動計測した (下図 : A.b,c, B.b,c) 。



4 . 研究成果

本項では典型例での結果を報告する。X 年に左上肢の静止時振戦を認め PD の診断をされた 70 代の女性である。当初は薬物による改善もみられたが、バランス機能は徐々に低下 (進行) し、X+5 年から転倒を繰り返すようになった。X+10 年に tDCS 療法目的で入院となり、「 3 . 研究の方法」に記載した手順で tDCS 療法を実施した。

tDCS 併用のリハビリテーションによる臨床結果 (前 / 後) は、H&Y (III / III) ・ UPDRS (part III) (27 / 5 点) ・ STEF (右 81 / 84 点、左 81 / 81 点) ・ TUG (time : 3.4 / 12.5 秒、step : 25 / 19 歩) ・ TMT-A (60.4 / 54.4 秒) であった。特に左上肢に見られていた安静時振戦が tDCS 療法後に消失した。



一方、中脳黒質緻密部内の NM (前 / 後) は、43.2 mm² (右 17.5 mm²、左 25.7 mm²) / 53.2 mm² (右 23.5 mm²、左 29.7 mm²) であった (上図 (A.c, B.c) : 中脳黒質緻密部内の NM を赤で示した) 。

本症例の UPDRS (part III) の変化は 22 点 (MCID (minimal clinically important

difference) :2.3~2.7) TUG (step) の変化は 24% (MCID:13%) であり、MCID 以上の改善を示した。NM は 18.8% の増加を認め、この増加が PD の運動症状および非運動症状の改善の一因になったことが推察される。NM とはドパミンニューロンを間接的に反映しており、細胞内に含まれるメラニン色素であるため比較的簡便に視覚化できる。したがって、中脳緻密部内の NM が tDCS 療法によって増加したことは、リハビリテーション医学の学術性および社会的貢献度は大きく、今後のさらなる発展が期待される。しかし、現時点では測定誤差の影響も否定できないため、今後は MRI の撮像方法と解析手法の検証を重ね、中脳黒質だけでなく青斑核や腹側被殻野などにも存在する NM の定量的な解析手法 (面積・体積) を確立する必要があると結論づける。

参考文献

1. ***Ishikuro K,*** Urakawa S, Takamoto K, Ishikawa A, Ono T, Nishijo H. Cerebral functional imaging using near-infrared spectroscopy during repeated performances of motor rehabilitation tasks tested on healthy subjects. *Front Hum Neurosci.* 2014 May 13;8:292. doi: 10.3389/fnhum.2014.00292. eCollection 2014. PMID: 24860474
2. ***Ishikuro K,*** Dougu N, Nukui T, Yamamoto M, Nakatsuji Y, Kuroda S, Matsushita I, Nishimaru H, Araujo MFP, Nishijo H. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Over the Frontal Polar Area on Motor and Executive Functions in Parkinson's Disease; A Pilot Study. *Front Aging Neurosci.* 2018 Jul 30;10:231. doi: 10.3389/fnagi.2018.00231. eCollection 2018. PMID: 30104971 Free PMC article.
3. ***Ishikuro K,*** Hattori N, Imanishi R, Furuya K, Nakata T, Dougu N, Yamamoto M, Konishi H, Nukui T, Hayashi T, Anada R, Matsuda N, Hirose H, Tanaka R, Shibata T, Mori K, Noguchi K, Kuroda S, Nakatsuji Y, Nishijo H. A Parkinson's disease patient displaying increased neuromelanin-sensitive areas in the substantia nigra after rehabilitation with tDCS: a case report. *Neurocase.* 2021 Oct;27(5):407-414. doi: 10.1080/13554794.2021.1975768. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34503372

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Koji Ishikuro, Noriaki Hattori, Rieko Imanishi, Kohta Furuya, Takeshi Nakata, Nobuhiro Dougu, Mamoru Yamamoto, Hirofumi Konishi, Takamasa Nukui, Tomohiro Hayashi, Ryoko Anada, Noriyuki Matsuda, Hiroaki Hirose, Ryo Tanaka, Takashi Shibata, Koichi Mori, Kyo Noguchi, Satoshi Kuroda, Yuji Nakatsuji & Hisao Nishijo	4. 巻 10
2. 論文標題 Parkinson's disease patient displaying increased neuromelanin-sensitive areas in the substantia nigra after rehabilitation with tDCS: a case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurocase	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13554794.2021.1975768.	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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 石黒幸治
2. 発表標題 パーキンソン病に対する経頭蓋直流電気刺激治療の有効性をニューロメラニンから検証する試み
3. 学会等名 第11回日本ニューロリハビリテーション学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石黒幸治
2. 発表標題 パーキンソン病に対する経頭蓋直流電気刺激治療の有効性を、ドパミン細胞の可塑的变化から検証した一症例
3. 学会等名 第57回日本リハビリテーション医学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石黒幸治
2. 発表標題 パーキンソン病に対する経頭蓋直流電気刺激治療の生理学的有効性をニューロメラニンから検証する試み
3. 学会等名 第14回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koji Ishikuro, Nobuhiro Dougu, Takamasa Nukui, Mamoru Yamamoto, Yuji Nakatsuji, Satoshi Kuroda, Isao Matsushita, Hiroshi Nishimaru, Mariana F. P. Araujo and Hisao Nishijo
2. 発表標題 New strategy for neuro-rehabilitation with transcranial direct current stimulation (tDCS) over the frontal polar area in Parkinson's disease
3. 学会等名 13th international rehabilitation conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石黒幸治, 柴田孝, 中辻裕司, 黒田敏
2. 発表標題 パーキンソン病患者の前頭極に対する経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) の有効性
3. 学会等名 第10回日本ニューロリハビリテーション学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石黒幸治
2. 発表標題 パーキンソン病に対するリハストラテジーを再考する～過去、現在、未来～
3. 学会等名 第35回東海北陸理学療法学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 (編)相澤純也 (著)石黒幸治	4. 発行年 2019年
2. 出版社 丸善出版株式会社	5. 総ページ数 149
3. 書名 極めに・究める神経筋疾患	

〔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
研究分担者	西条 寿夫 (nishi jo Hisao) (00189284)	富山大学・学術研究部医学系・特別研究教授 (13201)	
研究分担者	野口 京 (Noguchi Kyo) (10242497)	富山大学・学術研究部医学系・教授 (13201)	
研究分担者	中辻 裕司 (Nakatsuji Yuji) (20332744)	富山大学・学術研究部医学系・教授 (13201)	
研究分担者	小西 宏史 (Konishi Hirofumi) (30816012)	富山大学・附属病院・診療助手 (13201)	
研究分担者	道具 伸浩 (Dogu Nobihiro) (60401824)	富山大学・学術研究部医学系・助教 (13201)	
研究分担者	山本 真守 (Yamamoto Mamoru) (80816025)	富山大学・附属病院・大学院医員 (13201)	

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