

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：34315

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K24329

研究課題名（和文）非侵襲的脳深部刺激を可能にするシン磁場刺激の開発

研究課題名（英文）The development of the brand-new transcranial static magnetic stimulation for deep brain targets

研究代表者

芝田 純也 (Shibata, Sumiya)

立命館大学・衣笠総合研究機構・研究員

研究者番号：70844166

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000 円

研究成果の概要（和文）：経頭蓋静磁場刺激は、頭表に留置した強力な小型磁石で脳皮質の活動を抑制する。安全かつ安価だが、磁場は磁石からの距離に応じて減弱するため、脳深部領域では神経機能の調節に有効な磁場が形成されない。本研究の目的は手術不要の脳深部刺激を可能にする静磁場刺激（シン磁場刺激）を開発することである。

頭蓋内に形成される静磁場のシミュレーション結果に基づき、表面磁束密度5340Gのネオジウム磁石（直径50mm，幅30mm）3個を用いてシン磁場刺激装置を作成した。空気中で静磁場を実測したところ、シン磁場刺激装置は従来の経頭蓋静磁場刺激よりも、磁石から離れた部位でより大きな静磁場を形成することを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大脳基底核、脳幹、視床、海馬などが含まれる脳深部領域は、ニューロモデュレーションの重要な刺激部位である。深部領域を脳内電極で刺激する脳深部刺激療法（DBS, deep brain stimulation）は頭痛、パーキンソン病、振戦やジストニアの治療に用いられている。海外ではてんかん、精神疾患の治療にも応用されている。DBSは標的とする神経ネットワークを変更することで、様々な疾患の治療に応用でき、その適応はますます拡大すると考えられる。しかし、DBSは脳内電極や刺激装置を埋め込む手術が必要であり侵襲性が高い。安全かつ安価で手術を必要としない非侵襲的な脳深部刺激法の開発は社会的な有用性が高い。

研究成果の概要（英文）：Transcranial static magnetic field stimulation (tSMS), which uses static magnetic fields produced by a single small high-powered neodymium, iron, and boron (NdFeB) magnet placed on the scalp, can reduce the cortical excitability below the magnet. The disadvantage of tSMS is the limitation of stimulation targets. Since the magnetic field produced by tSMS decreases with the distance from the magnet, the magnetic field strength is attenuated to non-effective level in deep brain areas. The aim of this study is to develop a brand-new tSMS system which can effectively stimulate deep brain areas.

Based on the result of the simulation study, I developed a brand-new tSMS system with three NdFeB magnets disposed in contiguity with each other. I confirmed the system could produce a stronger magnetic field at a deeper area than the conventional tSMS. The brand-new tSMS system can expand the possibility of its clinical use.

研究分野：神経生理学

キーワード：非侵襲的脳刺激法 経頭蓋静磁場刺激法 脳深部刺激 ニューロモデュレーション

1. 研究開始当初の背景

従来のリハビリテーション（リハ）は、反復的な訓練により神経可塑性を誘導させ、ある程度の神経機能再建をはかる。重度脳損傷後の運動機能や言語機能の回復には、そのようなリハでは不十分であるが、現在、我々は有効な治療法を持ち合わせていない。

このような状況を打破するため様々なニューロモデュレーションが実験的に試みられている。ニューロモデュレーションはデバイスを用い脳や脊髄を刺激して、その神経ネットワークを（組織の切除や破壊を伴わず）可逆的に調節する技術である。医工学の発達により、様々な刺激モダリティやデバイスが開発され、治療やリハに応用されつつある。

大脳基底核、脳幹、視床、海馬などが含まれる脳深部領域は、ニューロモデュレーションの重要な刺激部位である。深部領域を脳内電極で刺激する脳深部刺激療法（DBS, deep brain stimulation）は頭痛、パーキンソン病、振戦やジストニアの治療に用いられている。海外ではてんかん、精神疾患の治療にも応用されている（Sugiyama et al., 2015）。DBSは標的とする神経ネットワークを変更することで、様々な疾患の治療やリハに応用でき、その適応はますます拡大すると考えられる。しかし、DBSは脳内電極や刺激装置を埋め込む手術が必要であり、侵襲性が高い。安全かつ安価で手術を必要としない非侵襲的な脳深部領域の刺激法の開発は社会的な有用性がきわめて高い。

非侵襲的なニューロモデュレーションとして、反復経頭蓋磁気刺激法（rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation）や経頭蓋直流電流刺激法（tDCS, transcranial direct current stimulation）はリハ領域で臨床応用が進められている。外科的処置を要せず非侵襲的であるが、rTMSにはてんかん発作、tDCSには火傷や不快感などの副作用が報告されている。また、それらの刺激機器は非常に高額である。近年報告された経頭蓋静磁場刺激法（tSMS, transcranial static magnetic field stimulation）（Oliviero et al., 2011）は、強力な小型磁石を頭表に留置することで、脳皮質の活動を抑制できる。磁場は電場と異なり頭蓋骨でその強度が減弱されず、tSMSはてんかん発作や火傷などをきたさない。tSMSに必要な刺激機具は永久磁石のみで安価かつ簡便である。このようにtSMSは安全・安価・簡便だが、磁場は磁石からの距離に応じて減弱するため、脳深部領域には有効な磁場が形成されないと考えられていた。

2. 研究の目的

本研究では、手術不要の脳深部刺激を可能にする安全・安価・簡便な磁場刺激（シン磁場刺激）の開発に挑んだ。シン磁場刺激では、頭蓋外から複数の磁場を作用させ、合成された磁場で脳深部領域の刺激を試みる。

本研究の目的は、シン磁場刺激を開発するため、(1)合成される磁場のモデル作成、(2)刺激機器の作製、(3)シン磁場刺激が形成する磁場の空気中での実測、(4)正常健康人へのシン磁場刺激の施行である。

3. 研究の方法

(1) 合成される磁場のモデル作成

直径 50 mm、高さ 30 mm のシリンダ状 NdFeB 磁石 3 個を正三角形の頂点に配置した。なお、全ての磁石において頭部に接する面を S 極とした。頭部モデルとして空気で充填された半径 100 mm の球を使用し、COMSOL Multiphysics (COMSOL, Inc., Burlington, MA, USA) を用いて球内の磁場をシミュレーションした (図 1)。

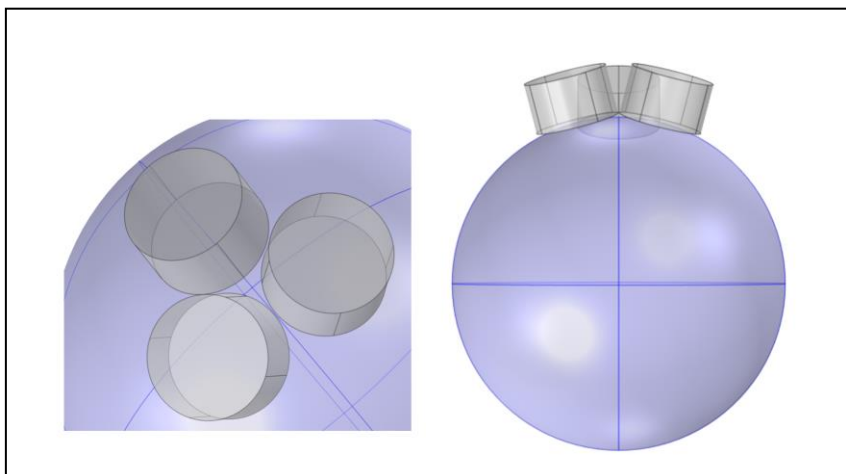


図 1 頭部モデルを用いた磁場のシミュレーション

(2) 刺激機器の作製

(1) のシミュレーション結果に基づき、直径 50 mm、高さ 30 mm の NdFeB 磁石 (NeoMag Co., Ltd., Ichikawa, Japan. N50 タイプ。公称の最大エネルギー積 49MGOe、最大吸着力 863N) 3 個を使用して、シン磁場刺激装置を作製した。また、盲検試験を行うため、同じ重量・外見の Sham 刺激用装置も作製した

(3) シン磁場刺激が形成する磁場の空気中での実測

(2) で作成したシン磁場刺激装置を空気中に設置し、シン磁場刺激装置下面中央からの距離 10 mm から 100 mm まで 5 mm 毎に磁場の強さをガウスメータ (5180、FW BELL、Orlando、USA) を用いて計測した。また、比較のため従来の直径 50 mm、高さ 30 mm の NdFeB 磁石 (NeoMag Co., Ltd., Ichikawa, Japan. N50 タイプ。公称の最大エネルギー積 49MGOe、最大吸着力 863N) 1 個が空気中に形成する磁場も計測した。

(4) 正常健常人へのシン磁場刺激の施行

このシン磁場刺激装置を用いて、正常健常人 5 名の一次運動野を安静座位にて 20 分間刺激した。また、比較のため Sham 刺激用装置を用いて同一条件下で刺激を行った。刺激前後における症状の比較、本刺激と Sham 刺激における症状の比較を行った。

4. 研究成果

(1) 合成される磁場のモデル作成

シミュレーション結果を図 2 に示す。

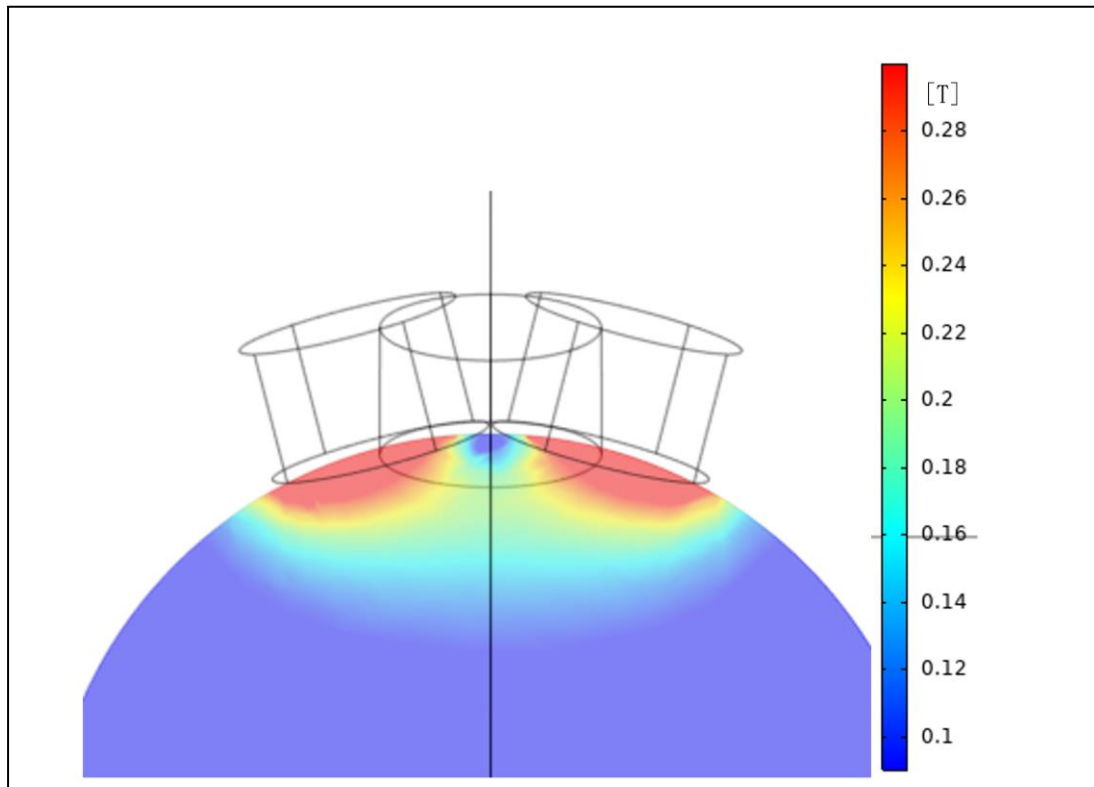


図 2 シミュレーション結果

(2) 刺激機器の作製

シミュレーションに基づきシン磁場刺激装置 (NEW MAG Co., Ltd., Sakura, Japan) を作製した。扱いやすさのため、磁石ホルドに取っ手をつけた。

(3) シン磁場刺激が形成する磁場の空気中での実測

静磁場の強さは、シン磁場刺激装置下面中央 10 mm から徐々に増大し 20 mm のところでピーク値をとり、徐々に減弱していった。シン磁場刺激は従来の磁石 1 個の tSMS と比べると、より深部により大きな静磁場を形成していた。

静磁場が生物学的影響を及ぼす閾値はおおよそ 90mT とされている。従来の磁石 1 個の tSMS が形成する静磁場は 30-35 mm のところで 90mT となる。頭皮から脳表の一次運動野までの距離 (おおよそ 20-30 mm) を考慮すると、従来の tSMS では脳表領域しか有効な静磁場を形成できない。これと比較すると、シン磁場刺激は従来の tSMS より深部まで脳機能調節作用を持つことが示された。

(4) 正常健常人へのシン磁場刺激の施行

いずれの被験者においても、本刺激中あるいは刺激後に被験者が自覚する症状は発生せず、安全に刺激を行うことができた。また、いずれの被験者も本刺激と Sham 刺激を見分けることはできなかった。

引用文献

Sugiyama et al., 2015. *Neurologia Medico-Chirurgica*. 55, 416-421.
Oliviero et al., 2011. *The Journal of physiology*. 589, 4949-4958.

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 1件）

1. 著者名 Takamatsu Yasuyuki, Koganemaru Satoko, Watanabe Tatsunori, Shibata Sumiya, Yukawa Yoshihiro, Minakuchi Masatoshi, Shimomura Ryota, Mima Tatsuya	4. 巻 11
2. 論文標題 Transcranial static magnetic stimulation over the motor cortex can facilitate the contralateral cortical excitability in human	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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） 10.1038/s41598-021-84823-4	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 芝田純也、美馬達哉	4. 巻 38
2. 論文標題 tSMS (transcranial static magnetic stimulation)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 36-38
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 Sumiya Shibata, Tatsunori Watanabe, Yoshihiro Yukawa, Masatoshi Minakuchi, Ryota Shimomura, Tatsuya Mima	4. 巻 723
2. 論文標題 Effect of transcranial static magnetic stimulation on intracortical excitability in the contralateral primary motor cortex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neulet.2020.134871	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 Sumiya Shibata, Yukihiro Yamao, Takeharu Kunieda, Rika Inano, Takuro Nakae, Sei Nishida, Taku Inada, Yuki Takahashi, Takayuki Kikuchi, Yoshiki Arakawa, Kazumichi Yoshida, Riki Matsumoto, Akio Ikeda, Tatsuya Mima, Susumu Miyamoto	4. 巻 -
2. 論文標題 Intraoperative Electrophysiologic Mapping of Medial Frontal Motor Areas and Functional Outcomes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	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） 10.1016/j.wneu.2020.02.129	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 芝田純也, Jianxu Zhang, Hen Wang, Jinglong Wu, 柚木啓輔, 桐本光, 美馬達哉
2. 発表標題 3個の磁石によるシン磁場刺激が形成する磁場の実測実験
3. 学会等名 第50回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sumiya Shibata, Jianxu Zhang, Hen Wang, Jinglong Wu, Tatsuya Mima
2. 発表標題 Simulation Study for the magnetic field distribution produced by the brand-new transcranial static magnetic stimulation with three magnets
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sumiya Shibata, Tatsunori Watanabe, Yoshihiro Yukawa, Masatoshi Minakuchi, Ryota Shimomura, Tatsuya Mima
2. 発表標題 The remote modulatory effect of transcranial static magnetic stimulation on the interneuronal facilitatory circuit in the contralateral primary motor cortex
3. 学会等名 12th FENS Forum 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 美馬達哉、芝田純也
2. 発表標題 経頭蓋静磁場刺激(tSMS)とclosed-loop式電気刺激
3. 学会等名 イノベーションジャパン2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芝田純也、渡邊龍憲、湯川喜裕、水口雅俊、下村亮太、美馬達哉
2. 発表標題 経頭蓋静磁場刺激による大脳半球間抑制への影響の時間的变化
3. 学会等名 第13回 Motor Control 研究会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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		
中国	Beijing Institute of Technology		