

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：33111

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K19389

研究課題名（和文）島皮質の活動をリモート制御する大脳皮質電気刺激法の確立

研究課題名（英文）Establishment of a cortical electrical stimulation for remote control of neural activity in insular cortex

研究代表者

長坂 和明（Nagasaka, Kazuaki）

新潟医療福祉大学・リハビリテーション学部・講師

研究者番号：70833812

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：脳卒中後の病的な痛みの出現や維持には後部島皮質の活動亢進が関与することが明らかになっていった。本研究課題は、表層の脳領域への非侵襲的な電気刺激によって島皮質の活動制御を試みるものであった。健常人を対象とした安静時神経ネットワーク解析によって、後部島皮質は小脳や前頭前野領域と機能結合があることが明らかになった。さらに小脳と前頭前野領域への経頭蓋交流電気刺激によって、物理的に離れた後部島皮質においても脳活動が変化しうることを見出した。この成果は島皮質の活動のリモート制御を示唆するものであるが、これら効果の個人差は非常に大きいことも明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで治ることがないとされてきた一部の慢性疼痛に対する脳活動をターゲットとした治療法確立に繋がる。さらに表層の刺激による深部脳領域への効果の汎化メカニズムを明らかにできれば、精神疾患や依存症などの病態にも適応できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：An increased activity of the posterior insular cortex is involved in the development and maintenance of central post-stroke pain. This research project attempted to control insular cortex activity by noninvasive electrical stimulation of superficial brain regions. First, resting-state network analysis of healthy subjects using MRI revealed that the posterior insular cortex has functional connections with the cerebellum and prefrontal cortex regions. Furthermore, we found that transcranial alternate current stimulation of the cerebellum and prefrontal cortex altered brain activity in distally located thalamus and insula regions. These results suggest a remote control of insular cortical activity, but also show that individual differences in these effects are very large.

研究分野：神経科学

キーワード：tACS 安静時脳機能結合 fMRI 痛み

### 1. 研究開始当初の背景

脳卒中後の後遺症として約 10%の患者に難治性の異常な痛みが生じることが明らかになっている(Andersen et al., 1995). この痛みは患者の苦痛となるだけでなく、リハビリテーション介入を阻害する因子になり、社会復帰への障害となりうる。当該病態に有効な薬はなく、代わりに非侵襲的な一次運動野の磁気または電気刺激による治療法が臨床で注目されている。しかしながら、この効果の有効性は約 50%であり(Hosomi et al., 2015)、最適な刺激場所や刺激方法の特定が急務となっていた。近年、申請者は疼痛や情動に重要な後部島皮質の異常な活性化が、脳卒中後の痛みに関連することを、動物モデルを対象とした機能的磁気共鳴画像法(fMRI)と不活性化実験によって明らかにしていた(Nagasaka et al., 2020)。この結果は、後部島皮質の活動上昇と脳卒中後疼痛の因果性を示唆するものであり、非侵襲的な方法で後部島皮質の活動を制御できれば、疼痛緩和治療の開発とその普及に繋がる。しかしながら、本研究開始当初ではそのような方法論は確立されていなかった。

非侵襲的で、安価かつ簡便に使用できる神経活動の制御機器としては、頭部に貼付した電極から直流電気または交流電気を与える方法が広く用いられている。特に、刺激の周波数依存的に神経活動を変調させることができる経頭蓋交流電気刺激(tACS)が注目されている(Helfrich et al., 2014)。一方で、電気刺激による効果範囲はせいぜい電極直下の皮質のみであり、深部にある後部島皮質を直接刺激することは物理的に困難である(図 1)。これに対し、近年では前頭皮質の電気刺激による神経ネットワークの変調を介した中脳の活動変化に関するエビデンスが報告されている(Chib et al., 2013)。この方法を応用して、表層の脳領域の電気刺激によって、後部島皮質活動をリモートに制御することができるのではないかと考えた。

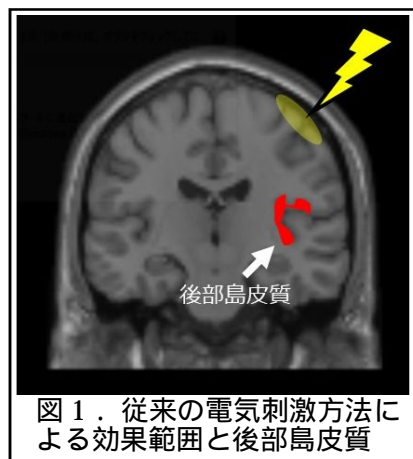


図 1. 従来の電気刺激方法による効果範囲と後部島皮質

### 2. 研究の目的

本研究の大目標は後部島皮質の活動をリモートに制御する脳の電気刺激法を見出すことであったが、この達成のために、以下の実験目標を設定した。

- ・健常人を対象に MRI を用いて後部島皮質と機能的な結合がある脳領域を明らかにする。
- ・それら脳領域への電気刺激によって島皮質の活動は変調するのかを明らかにする。

また、実験を進めていく中で、島皮質の機能構造の個人差があると考え、追加の実験を行った。特に、痛みに対する心理特徴と島皮質の構造との関連を調べた。

### 3. 研究の方法

#### (1) 後部島皮質と全脳の機能的ネットワークの可視化

42 名の健常被験者を対象とした。fMRI 計測およびその解剖学的位置の同定に必要な脳構造画像(T1 強調画像)の取得は 3 テスラの MRI スキャナー(Canon Medical Systems)を使用した。T1 強調画像における撮像パラメータは、単一ボクセルのサイズを  $0.5 \times 0.5 \times 0.5\text{mm}(x, y, z)$  とした。なお、Repetition Time(RT) と Echo Time(ET) はそれぞれ 5.8s, 2.7s とした。fMRI 計測ではボクセルサイズを  $1.9 \times 1.9 \times 4.0\text{mm}(x, y, z)$ 、スライス厚を 3.0mm、スライス間隔を 4.0mm とし、RT は 2.0s に設定した。被験者は MRI スキャナー内で背臥位となり、何も考えずに正面を見ているように指示された。210 スキャンの安静時脳活動を計測し、解析用ソフト conn を用いて関心領域(ROI)と全脳ボクセルとの機能的繋がりを評価した。Faillenot et al(2017)を参考に、後部島皮質に限局した ROI を作成した(図 2)。

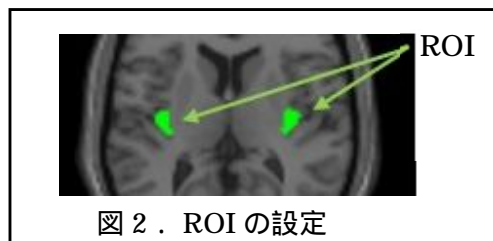
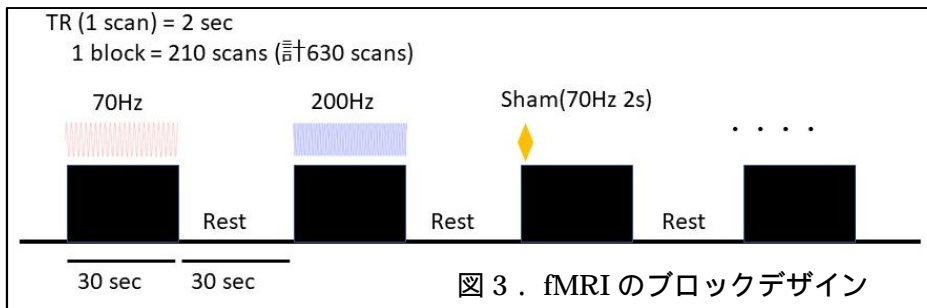


図 2. ROI の設定

#### (2) tACS による脳活動変化の特定

20 名の健常被験者を対象とした。MRI 装置対応の tACS 電極(5 × 7cm)を小脳と前頭前野に貼り、fMRI 撮像中に刺激することで、刺激による全脳脳活動の評価を行った。撮像パラメータは実験(1)と同様とした。刺激は強度 1.0 mA で、刺激周波数を 70Hz および 200Hz とし、各 30 秒間刺激した。また、2 秒間の Sham 刺激条件も設け、ランダム化された 3 条件によるブロックデザインとした(図 3)。各条件間には 30 秒の Rest を設け、210 スキャン撮像し、これを 3 回繰り返した。解析は SPM を用いて行い、画像の pre-processing を行った後、70Hz および 200Hz と Sham 条件との比較を行った。



### (3) 痛みに対する注意の心理的特徴と脳構造の個人差

30名の若年健常成人に対し、痛みに対する心理的特徴を臨床現場で良く用いられている Pain Vigilance and Awareness Questionnaire(PVAQ)で評価し(Imai et al., 2009)、各個人の T1 強調 MRI を用いた Voxel based morphometry(VBM)によって灰白質容積との相関を調べた。

## 4 . 研究成果

### (1) 安静時ネットワーク解析

両側の後部島皮質に ROI を設定し、安静時脳機能結合を解析したところ、当該領域の活動と正に相関するボクセル群は帯状回や一次運動野に確認された。また、負に相関するボクセル群は主に両側前頭前野や背外側前頭前野、後部頭頂皮質、小脳皮質に確認された。今回は強い負の相関が見られた両側前頭前野と小脳に着目し、当該領域に tACS を行った際の後部島皮質の活動変化を fMRI で検証することとした。

### (2) tACS による活動変化

tACS 中の全脳活動を解析した。Sham 刺激と比較して、70Hz および 200Hz による刺激によって有意に活動が上昇した脳領域は確認できなかった。その一方で活動が減少する領域を特定したところ、両側の島皮質に有意なボクセルが検出されたが、多重比較補正に耐えうる顕著な変化ではなかった。個人ごとの解析結果では、tACS 中に、前頭前野および小脳で活動が上昇し、さらに後部島皮質などで活動の変化が生じている被験者が多い傾向があったが、全体としてみるとバラつきが大きく、また、変化する脳領域も若干異なっていた。これら結果は、脳の安静時機能結合を利用した tACS による後部島皮質のリモート制御は個人差が非常に大きい現象であることを示唆する(論文投稿準備中)。従って、最終年度では、この個人差がどのような要因から生じているのかについて調べた。まず、個々の脳機能結合の強度によって刺激効果が異なるという仮説を考え、tACS 前の後部島皮質と小脳との安静時脳機能結合の程度と、刺激中の活動変化の相関を調べた。数名の解析を終えたところではあるが、両者は正相関するという結果を得ている。

### (3) 痛みの心理的特徴と脳構造

PVAQ によって評価される痛みに対する注意のスコアは、左の島皮質の容積と負に相関することが明らかになった(図 4)。これは、痛みに対する注意が過敏な人ほど、島皮質の容積が少ないことを示唆する(Nagasaka et al., 2022)。

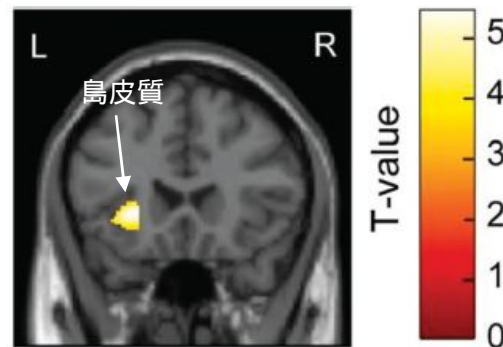


図 4 . VBM 結果

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nagasaka Kazuaki, Otsuru Naofumi, Sato Rui, Watanabe Hiraku, Sakurai Noriko, Ohno Ken, Kodama Naoki, Onishi Hideaki	4. 巻 772
2. 論文標題 Cortical signature related to psychometric properties of pain vigilance in healthy individuals: A voxel-based morphometric study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 136445 ~ 136445
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neulet.2022.136445	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 Ikarashi Hitomi, Otsuru Naofumi, Yokota Hirotake, Nagasaka Kazuaki, Igarashi Kazuki, Miyaguchi Shota, Onishi Hideaki	4. 巻 18
2. 論文標題 Influence of Catechol-O-Methyltransferase Gene Polymorphism on the Correlation between Alexithymia and Hypervigilance to Pain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 13265 ~ 13265
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijerph182413265	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 Watanabe Hiraku, Kojima Sho, Nagasaka Kazuaki, Ohno Ken, Sakurai Noriko, Kodama Naoki, Otsuru Naofumi, Onishi Hideaki	4. 巻 32(12)
2. 論文標題 Gray Matter Volume Variability in Young Healthy Adults: Influence of Gender Difference and Brain-Derived Neurotrophic Factor Genotype	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 2635-2643
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/cercor/bhab370	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 Nagasaka Kazuaki, Nemoto Kiyotaka, Takashima Ichiro, Bando Daigo, Matsuda Keiji, Higo Noriyuki	4. 巻 31
2. 論文標題 Structural Plastic Changes of Cortical Gray Matter Revealed by Voxel-Based Morphometry and Histological Analyses in a Monkey Model of Central Post-Stroke Pain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 4439 ~ 4449
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/cercor/bhab098	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 Nagasaka Kazuaki, Nemoto Kiyotaka, Takashima Ichiro, Bando Daigo, Matsuda Keiji, Higo Noriyuki	4. 巻 31(10)
2. 論文標題 Structural Plastic Changes of Cortical Gray Matter Revealed by Voxel-Based Morphometry and Histological Analyses in a Monkey Model of Central Post-Stroke Pain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 4439-4449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhab098	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 Kojima Sho, Otsuru Naofumi, Miyaguchi Shota, Yokota Hirotake, Nagasaka Kazuaki, Saito Kei, Inukai Yasuto, Shirozu Hiroshi, Onishi Hideaki	4. 巻 53
2. 論文標題 The intervention of mechanical tactile stimulation modulates somatosensory evoked magnetic fields and cortical oscillations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 3433 ~ 3446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ejn.15209	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 Yokota Hirotake, Otsuru Naofumi, Saito Kei, Kojima Sho, Miyaguchi Shota, Inukai Yasuto, Nagasaka Kazuaki, Onishi Hideaki	4. 巻 15
2. 論文標題 Region-Specific Effects of 10-Hz Transcranial Alternate Current Stimulation Over the Left Posterior Parietal Cortex and Primary Somatosensory Area on Tactile Two-Point Discrimination Threshold	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2021.576526	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18件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 大倉百合絵, 長坂和明, 大鶴直史, 横田裕丈, 大野健, 櫻井典子, 児玉直樹, 大西秀明
2. 発表標題 音楽によって喚起される情動と灰白質容積との関連-Voxel based morphometryを用いた検証-
3. 学会等名 第27回脳機能とリハビリテーション研究会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 五十嵐眸実, 大鶴直史, 長坂和明, 宮口翔太, Jose Gomez-Tames, 平田晃正, 大西秀明
2. 発表標題 背外側前頭前野に対するtACSが痛み知覚に及ぼす効果の検討
3. 学会等名 第26回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋世奈, 大鶴直史, 原正之, 長坂和明, 五十嵐眸実, 大西秀明
2. 発表標題 失感情症と偽の内受容フィードバックに対する応答性
3. 学会等名 第26回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 羽二生未来, 大鶴直史, 長坂和明, 五十嵐眸実, Gomez-Tames Jose, 平田晃正, 大西秀明
2. 発表標題 島皮質刺激に対する心拍応答変化は、失感情に関連する
3. 学会等名 第26回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堺大輝, 大鶴直史, 長坂和明, 横田裕丈, 森下慎一郎, 椿淳裕, 大西秀明
2. 発表標題 主観的疲労感は運動開始に対する予測的心活動制御と関連する
3. 学会等名 第26回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長坂和明, 小島翔, 大鶴直史, 大野健, 櫻井典子, 児玉直樹, 大西秀明
2. 発表標題 触覚刺激パターンの違いが脳領域間の機能的結合性に与える影響 MRIを用いたfunctional connectivityの評価
3. 学会等名 日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 工藤綾乃, 長坂和明, 大鶴直史, 横田裕丈, 大野健, 櫻井典子, 児玉直樹, 大西秀明
2. 発表標題 内側前頭前野の灰白質容積はオフセット鎮痛の程度に関連するのか? - Voxel based morphometryを用いた検証 -
3. 学会等名 日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤皇, 長坂和明, 大鶴直史, 横田裕丈, 大野健, 櫻井典子, 児玉直樹, 大西秀明
2. 発表標題 痛みへの選択的注意に関連する灰白質構造の特定 脳構造画像解析による検証
3. 学会等名 日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長坂和明
2. 発表標題 脳と痛み 基礎研究によって根拠に基づく体系化された評価・治療技術確立に挑む
3. 学会等名 水戸スポーツ医科学研究会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長坂和明
2. 発表標題 脳卒中後の病的な痛みメカニズム解明とその克服に向けて
3. 学会等名 人間情報インタラクション研究部門シンポジウム 2022 ~脳の変化~ (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 五十嵐眸実, 大鶴直史, 長坂和明, 宮口翔太, Jose Gomez-Tames, 平田晃正, 大西秀明
2. 発表標題 電界シミュレーションを用いた経頭蓋交流電流による鎮痛効果の検討
3. 学会等名 第28回脳機能とリハビリテーション研究会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 五十嵐眸実, 大鶴直史, 長坂和明, 宮口翔太, Jose Gomez-Tames, 平田晃正, 大西秀明
2. 発表標題 背外側前頭前野に対する経頭蓋交流電流刺激による鎮痛効果-電界シミュレーションによる検討-
3. 学会等名 第27回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2022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
---------	---------