

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 24 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22500479

研究課題名（和文） マルチモダル・イメージングを用いた経頭蓋直流電気刺激効果の生体分子メカニズム

研究課題名（英文） Investigation of neurochemical mechanism for the effect of trans-cranial direct current stimulation using multi-modal neuroimaging techniques

研究代表者

大林 茂（OBAYASHI SHIGERU）

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：90318246

研究成果の概要（和文）：本研究では、複数のモダリティ（NIRS、f-MRI、PET）を駆使し経頭蓋直流刺激（以下tDCS）効果発現の分子メカニズムを明らかにすることが目的である。f-NIRS研究結果より、運動課題中の運動領域（C3;右運動野手指再現領域）の酸化ヘモグロビン濃度（[oxy-Hb]）がtDCS直後、増強したこと、しかしドーパミンD2受容体拮抗薬（スルピリド）服用後ではその増強効果は抑制されたことよりtDCS効果発現にドーパミンD2受容体を介した修飾があることが示唆された。この成果はtDCS適応条件の設定や効果増強、持続性向上に寄与できるものと期待される。

研究成果の概要（英文）：we aimed to investigate the neurochemical mechanism for the effect of trans-cranial Direct Current Stimulation (t-DCS) using f-NIRS (functional near-infrared spectroscopy) combined with functional Magnetic Resonance Imaging (f-MRI) and Positron Emission Tomography (PET). We confirmed that the upper limb representation in primary motor area, referred to the international 10/20 system for EEG electrode placement, matched well with the motor map derived from f-MRI. Also, f-NIRS results demonstrated that the increase of [oxy-Hb] during a motor task (repetitive grip and release) was enhanced by anodal t-DCS effect, but after exposure to sulpiride, a dopamine D2 antagonist, the enhancement was interfered. The fact may suggest that the effect of t-DCS could be modulated by dopamine system. The findings might contribute to the improvement of t-DCS effect, in terms of its augmentation and persistency.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	5,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：リハビリテーション医学

1. 研究開始当初の背景

「脳は一度破壊されると元に戻らない」のが通説であったが、脳科学、再生医療の進歩やBMI (Brain Machine Interface)等の登場で劇的回復が期待されている。特に臨床成果に直接結び付く方法としてNon-invasive brain stimulationへの期待が高まっている。

特に脳卒中患者の片麻痺に対し tDCS (transcranial Direct Current Stimulation) が運動機能改善に有効であることが臨床研究報告されている (Hummel et al., 2005; Hesse et al., 2007; Fregni et al., 2005)。特に tDCS は刺激時間に対し効果持続することから注目を浴びつつある (Schlaug and Renga, 2008)。tDCS はその極性により効果が正反対となる (Lang et al., 2004) ことが知られるが、作用機序の詳細はまだ不明である。拮抗薬による tDCS 効果抑制から NMDA 受容体の関与、さらに carbamazepine (ion channel を介した膜電位 stabilizer) による選択的な anodal 効果消失より、膜電位や LTP, LTD といった伝達効率への tDCS 介入が示唆されている (Liebetanz et al., 2002)。つまり、Anodal で静止膜電位をプラス方向に変化、次の入力に活動電位生じやすい状態を作る (Nature 1962; Exp. Neurol., 1962) ことが予想される。1mA anodal tDCS により TMS 誘発性 MEP amplitude が増強され、Cathodal tDCS で減弱すること (Nitsche and Paulus, 2000)、刺激強度 1mA、duration 13 分により MEP amplitude 増強が 90 分持続すること (Nitsche and Paulus, 2001) が報告された。一方、ドーパミンが運動学習効率を向上し可塑性との関係が示唆されている (Huang et al., 2003; Millan et al., 2002; Otani et

al., 1998)。運動学習による可塑性の証拠のひとつとして、学習上肢の運動野再現領域 (motor map) の拡大がげっ歯類 (Kleim et al., 1998)、サル (Nudo et al., 1996)、ヒト (Pascal-Leone et al., 1995) で知られるが、その分子メカニズムを解く手がかりとして運動学習により運動野のドーパミン D2 受容体発現が増加することがげっ歯類 (K. Molina-Luna et al., SFN, 2007)、サル (大林ら Neuro2009) で示され、さらに拡大 motor map に D2 拮抗剤 (raclopride) 皮質内直接投与することで縮小することが示された (M. S. Rioult-Pedotti et al., 2009)。最近、Nitsche らは tDCS 効果と dopamine D2 活性化に inverted-U shape の関係があることを示した (Monte-Silva et al., 2009)。D2 受容体がシナプス前、シナプス後各膜に存在していることも考慮すると、膜電位に影響する tDCS の効果や感受性と D2 発現との関係が推定されるがこれまで報告されていない。

生体内の D2 受容体結合能はポジトロン CT (PET) により定量することができる (Hallidin et al., 2000)。研究代表者は、これまで霊長類を用いて覚醒下での PET 測定に従事してきた。特に、運動学習に伴う脳内神経ネットワークの視覚化 (2000, 2001, 2003, 2004a, b, 2007, 2009)、学習累積に伴う脳内ドーパミン D2 受容体発現変化 (Neuro2009 発表) やパーキンソン病 (以下 PD) モデルのドーパミン神経変性の経時変化 (Nagai et al., 2007)、PD の認知機能障害とドーパミン受容体との関係 (Neuro2008 発表) など、霊長類を用いて運動学習の脳可塑性とドーパミン神経系との関係を

Neuroimaging 手法にて探究してきた。

2. 研究の目的

脳卒中により失われた機能回復に non-invasive brain stimulation の有効性が期待されている。中でも、tDCS が注目されているが、その作用機序など詳細は明らかでない。本研究提案では、複数のモダリティ (NIRS、f-MRI、PET) を駆使し tDCS 効果発現の分子メカニズム、特にドーパミンとの関係を明らかにすることで tDCS 適応条件の設定や効果持続性向上に寄与できるだけでなく根本治療に向けて個人ごとに最適化されたテーラーメイド医療の実現にも貢献できるものと期待される。

3. 研究の方法

f-MRI により右上肢 (手指、前腕) 運動マップを作製、そのマップを参照し tDCS 刺激部位を機能的に同定、tDCS 刺激後の脳血流変化を以下の手順で検証する。NIRS を用いて運動課題遂行時の運動皮質関連領域での脳血流変化と tDCS との関係、さらにドーパミン拮抗薬服用後の tDCS 効果への影響に関して検討する。さらに同一被験者を対象に PET により生体脳内ドーパミン D2 受容体結合能を測定し、tDCS による脳血流感受性と D2 受容体分布個体差との関係について検討する。

4. 研究成果

1) 3 TMRI を用いて f-MRI による運動課題 motor map を作成・参照、従来の f-NIRS で汎用されている国際脳波基準 10-20 法による簡易な運動中枢手指再現領域とされる C3、C4 と比較した。その結果、C3 領域を中心に設置された電極プローブで全例カバーされることを確認した。

2) ドーパミンの t-DCS 効果への修飾作用の可能性について薬理的検討をした。NIRS による oxy-Hb 濃度変化を指標にドーパミン D2 受

容体拮抗薬 (スルピリド) を服用前後での tDCS (anodal mode, 刺激強度 1mA, 刺激時間 10 min) 効果への影響の有無を 10 名の健常者 (age: 23-49; 男: 女 = 7: 3) で検討した。t-DCS 後では同じ運動課題 (右手指屈曲・伸展運動) 時の oxy-Hb 濃度増加度が t-DCS 前に比べ増強した。一方、スルピリド 100mg 各用量での tDCS 効果への影響を検討した結果、服用前と比べ t-DCS after-effect としての oxy-Hb 濃度増加は干渉された。その結果は、t-DCS の効果発現に少なくともドーパミン、特に D2 受容体の関与を示唆し、今後効果の増強や持続性向上を考える上で重要な知見を得ることができた。

3) tDCS 効果の個人差と生体内ドーパミン受容体密度との関係の検討: 上記 2) の結果より運動皮質での tDCS 効果として脳血流変化を認めため、t-DCS 刺激中に PET 計測し当該脳領域を関心領域として解析することは困難であることが判明した。理由として PET データ解析の前提条件として血流の影響がないことが挙げられる。そこで、上記被験者を対象 [11C]FLB457 を用いた PET 計測を行い、効果の個人差と D2 受容体との関係性を検討。3 例で検討した結果、残念ながら優位な相関は認められなかった。原因として、主に NIRS 計測の再現性の問題が大きかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 9 件)

- 1) Yukihiro Hara, Shigeru Obayashi, Kazuhito Tsujiuchi and Yoshihiro Muraoka. The effects of electromyography-controlled functional electrical stimulation therapy on hemiparetic upper extremity function and cortical

- perfusion in chronic stroke patients. *Clinical Neurophysiology* (in press).
- 2) S. Obayashi and Y. Hara Hypofrontal activity during word retrieval in older adults: a near-infrared spectroscopy study. *Neuropsychologia* 51: 418-424, 2013.
 - 3) Y. Hara and S. Obayashi Increased cerebral cortex perfusion in stroke patients with cognitive disorder following cilostazol administration, two cases report. *Neuroscience and medicine* (in press)
 - 4) Kiyoshi Ando, Shigeru Obayashi, Yuji Nagai, Arata Oh-Nishi, Takafumi Minamimoto, Makoto Higuchi, Takashi Inoue, Toshio Itoh, Tetsuya Suhara PET Analysis of Dopaminergic Neurodegeneration in Relation to Immobility in the MPTP-Treated Common Marmoset, a Model for Parkinson's Disease *PLoS One*. 2012;7(10):e46371. doi: 10.1371
 - 5) Nagai Y, Minamimoto T, Ando K, Obayashi S, Ito H, Ito N, Suhara T. Correlation between decreased motor activity and dopaminergic degeneration in the ventrolateral putamen in monkeys receiving repeated MPTP administrations: a positron emission tomography study. *Neuroscience Research* 73(1): 61-7, 2012.
 - 6) Oh-Nishi, A. , Obayashi, S., T. Minamimoto, Y., Nagai, Y., Hori, T., Suhara, Preparation of acute living hippocampal slice from common marmoset (*Callithrix jacchus*) for synaptic function analysis *Neuroscience Research* 72(3): 275-278, 2012.
 - 7) Oh-Nishi A, Obayashi S., Sugihara I., Minamimoto T., Suhara T. Maternal immune activation by polyriboinosinic-polyribocytidilic acid injection produces synaptic dysfunction but not neuronal loss in the hippocampus of juvenile rat offspring. *Brain Res.* 1363: 170-9, 2010.
 - 8) Fujita H, Oh-Nishi A, Obayashi S., Sugihara I. J. Organization of the marmoset cerebellum in three-dimensional space: lobulation, aldolase C compartmentalization and axonal projection. *Comp. Neurol.* 518(10): 1764-91, 2010.
 - 9) 我妻朋美、宗村麻起子、大林茂、小林 士郎、原行弘；中心性頸髓損傷に対するパワーアシスト機能的電気刺激療法を用いたリハビリテーション 作業療法ジャーナルvol. 45(9), 1080-1086, 2011
- [学会発表] (計 5 件)
- 1) S. OBAYASHI, S. KOBAYASHI, Y. HARA Aberrant superior frontal activity of patients with thalamic lesion: combined SPECT and functional near-infrared spectroscopy studies 892 8th FENS Federation of Neuroscience, Barcelona, Spain July 14-18, 2012
 - 2) S. OBAYASHI, Y. HARA THE EFFECT OF AGING ON MEDIAL FRONTAL ACTIVITY

DURING VERBAL FLUENCY MONITORED BY
MULTI-CHANNEL NEAR INFRARED
SPECTROSCOPY C425 8th IBRO world
congress of Neuroscience Florence,
Italy July 14-18, 2011

- 3) 大林 茂、原 行弘 SPECT とNIRSを併
用した脳卒中視床病変に伴う高次脳機
能障害回復の評価法の確立 第 48 回
日本リハビリテーション医学会学術集
会 S210 千葉 11/2-3, 2011
- 4) 大林 茂、小川 真司、原 行弘 背
側運動前野損傷に見られる高次脳機能
障害 第 47 回日本リハビリテーショ
ン医学会学術集会 S354 鹿児島
5/20-22, 2010
- 5) S. OBAYASHI, S. OGAWA, Y. HARA Medial
frontal activity during verbal
fluency task detected by
multi-channel near-infrared
spectroscopy. Society for
Neuroscience 400.8 40th, annual
meeting, Nov. 13-17, 2010.

[図書] (計 1 件)

ビジュアル脳神経外科 1 前頭葉・頭頂葉
前頭葉・頭頂葉の脳機能イメージング
p. 80-91 成相正、細田千尋、大林茂 担当
編集 片山容一 2010. 10. 1

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大林 茂 (OBAYASHI SHIGERU)
日本医科大学・医学部・助教
研究者番号：90318246