

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 5 日現在

機関番号：13802
研究種目：若手研究(A)
研究期間：2012～2016
課題番号：24680061
研究課題名(和文) 脳刺激による学習・記憶神経回路の修飾と運動機能促進：リハビリテーションへの応用

研究課題名(英文) Enhancement of motor learning by transcranial brain stimulation

研究代表者
田中 悟志 (Tanaka, satoshi)
浜松医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10545867
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,800,000円

研究成果の概要(和文)：経頭蓋直流電気刺激法(tDCS)の効果の射程および神経系への影響に関して検討を行った。健常者を用いた実験では、身体に対する注意と運動野へのtDCSを組み合わせることにより(1)運動皮質可塑性の誘導ができること、(2)運動学習の促進効果が刺激から1か月後も持続することが確認された。脳卒中患者に対しても同様の刺激パラメータが促進効果を持つことが示されたが、その効果にはかなりの個人差が認められた。一方、神経系への効果に関しては、機能的MRI実験では、tDCSによる線条体活動への有意な効果は検出できなかった。よって「tDCSにより皮質線条体回路の活動が修飾される」という仮説は支持されなかった。

研究成果の概要(英文)：Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive technique of focal brain stimulation which induces human cortical plasticity. However, the optimal parameters of tDCS and its effect on brain activity remain unknown. Here (1) we show that attention enhanced motor cortical plasticity and motor learning induced by tDCS in both healthy volunteers and stroke patients. Therefore, a combined approach of tDCS plus attention might be useful for the control of cortical plasticity and motor learning in stroke patients with motor dysfunction. (2) We combined tDCS with functional magnetic resonance imaging (fMRI) to investigate the effect of tDCS on brain network dynamics, especially the cortico-striatal circuits which is important for motor learning and memory formation. As the result, we did not find any significant effect of tDCS on the activity of the the cortico-striatal circuits. Thus, I speculate that the effect of tDCS might be limited to the cerebral cortex.

研究分野：心理学

キーワード：脳刺激 神経科学 リハビリテーション 脳卒中 学習 運動

1. 研究開始当初の背景

近年、頭蓋の外から 1mA 程度の微弱な直流電流を与える経頭蓋直流電気刺激法 (transcranial direct current stimulation: tDCS) が、経頭蓋磁気刺激法 (TMS) と同様に外科手術を行わずヒトの脳活動を修飾できる装置として、リハビリテーション分野で脚光を浴びている。これまで痙攣等の重篤な副作用は報告されておらず (Poreisz et al, 2007)、また装置は文庫本程度で携帯性に優れ、身体的拘束も少なく、TMS にはない利点を持つ。研究代表者は、これまでシステム神経科学のツールとして経頭蓋脳刺激法を用いてきたが、これらを踏まえ、経頭蓋脳刺激法を用いたリハビリテーション医療への応用が現実味を帯びてきたと考えるに至った。

2. 研究の目的

本研究の第一の目的は、tDCS による運動促進効果の射程を健常者及び脳卒中患者で明らかにすることである。本研究の第二の目的は、経頭蓋脳刺激法 (tDCS) の運動学習や技能定着に対する促進効果の神経基盤を明らかにすることである。

3. 研究の方法

A) ヒト健常者および脳卒中患者を対象とし、tDCS 効果の射程に関して実験的検討を行った。

B) ラットを用いたマイクロダイアリシス実験により、tDCS による線条体ドーパミン遊離量に関する検討を行った。またヒト健常者を対象として、tDCS 効果に関して機能的 MRI を用いて検討を行った。

4. 研究の成果

A) tDCS の運動学習への効果
運動学習に対する tDCS の効果を検討した。単発の tDCS は翌日の運動成績を有意に向上させた (Koyama et al., 2015)。しかし、2 週間の下肢トレーニングを tDCS と組み合わせて

検討を行った場合、有意な促進効果は認められなかった (Maeda et al., 2017)。データを検討すると、tDCS の効果にはかなりの個人差があることがわかった。よって、より効果的な tDCS 刺激のパラメータの検討を重点的に行った。

臨床において、自己身体に対する注意を促すことで訓練効果が向上することを経験する。これは、身体への注意の誘導が運動皮質興奮性を促進し、運動学習を促進するためだと考えられている。したがって、身体への注意と tDCS を組み合わせることで、運動学習を促進できる可能性がある。健常者を対象とした実験の結果、身体に対する注意と運動野への tDCS を組み合わせることにより、(1) 長期的に運動皮質可塑性の誘導ができること、(2) 運動成績が長期的 (1 ヶ月) に促進されること、の 2 点が明らかになった。

そこで、運動障害を持つ脳卒中患者を対象として同様の実験パラダイムで実験を行った結果、麻痺手の運動機能が比較的高い脳卒中患者においては、tDCS と身体への注意を組み合わせが上肢運動機能を改善させる事を示した。

B) tDCS の感覚機能への効果

運動の実行には、適切な感覚フィードバックも必須である。したがって、tDCS の促進効果が脳卒中患者の感覚機能にも認められるかを実験で検討した。実験の結果、tDCS が障害側示指の触覚弁別閾値を有意に低下させることが明らかになった (Fujimoto et al., 2016)。このように、脳卒中患者の感覚機能に対して介入をすることで、運動機能の改善も認められるかもしれない。

C) tDCS の神経系への効果

マイクロダイアリシスを用いたラット実験により、前頭葉に対する直流電気刺激によって線条体の細胞外ドーパミン濃度が増加するという知見を得た (Tanaka et al., 2013)。この

ことは、大脳皮質への直流刺激が皮質下の神経活動にも影響を与えていることを示唆している。しかしながら、ヒト機能的MRI実験ではtDCSによる皮質下への有意な効果は検出できなかった。このネガティブ結果には、いくつかの理由が考えられる。ヒトにおいて本実験に用いた刺激パラメータではtDCSは皮質下の神経活動には影響を与えないのかもしれない。また、tDCS効果の個人差の大きく、集団レベルの解析では有意な効果が認められなかったのかもしれない。

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16件)

英文

1. Maeda K, Yamaguchi T, Tatemoto T, Kondo K, Otaka Y and Tanaka S. Transcranial direct current stimulation does not affect lower extremity muscle strength training in healthy individuals: a triple-blind, sham-controlled study. *Frontiers in Neuroscience* 11 179 2017. 査読有
<https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00179>
2. Koyama S, Nakagawa K, Tanaka S. Transcranial direct current stimulation over the opercular somatosensory region does not influence experimentally induced pain: a triple blind, sham-controlled study. *Neuroreport* 28(3) 158-162 2017. doi: 10.1097/WNR.0000000000000723 査読有
3. Laakso I, Tanaka S, Mikkonen M, Koyama S, Sadato N, Hirata A. Electric fields of motor and frontal tDCS in a standard brain space: A computer simulation study. *NeuroImage* 137 140-151 2016. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.05.032> 査読有
4. Fujimoto S, Kon N, Otaka Y, Yamaguchi T, Nakayama T, Kondo K, Ragert P, Tanaka S. Transcranial direct current stimulation over the primary and secondary somatosensory cortices transiently improves tactile spatial discrimination in stroke patients. *Frontiers in Neuroscience* 10 128 2016. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00128> 査読有
5. Koyama S, Tanaka S, Tanabe S, Sadato N. Dual-hemisphere transcranial direct current stimulation over primary motor cortex enhances consolidation of a ballistic thumb movement. *Neuroscience letters* 588 49-53 2015.

<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.11.043> 査読有

6. Fujimoto S, Yamaguchi T, Otaka Y, Kondo K, Tanaka S. Dual-hemisphere transcranial direct current stimulation improves performance in a tactile spatial discrimination task. *Clinical neurophysiology* 125 1669-1674 2014. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.12.100> 査読有
7. Yamaguchi T, Fujimoto S, Otaka Y, Tanaka S. Effects of transcutaneous spinal DC stimulation on plasticity of the spinal circuits and corticospinal tracts in humans. *Proceedings of the 6th international IEEE EMBS neural engineering* 275-278 2013. DOI: 10.1109/NER.2013.6695925 査読有
8. Kasahara K, Tanaka S, Hanakawa T, Senoo A, Honda M. Lateralization of activity in the parietal cortex predicts the effectiveness of bilateral transcranial direct current stimulation on performance of a mental calculation task. *Neuroscience letters* 545 86-90 2013. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.04.022> 査読有
9. Tanaka T, Takano Y, Tanaka S, Hironaka N, Kobayashi K, Hanakawa T, Watanabe K, Honda M. Transcranial direct-current stimulation increases extracellular dopamine levels in the rat striatum. *Frontiers in systems neuroscience* 7 6 2013. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00006> 査読有
10. Tatemoto T, Yamaguchi T, Otaka Y, Kondo K, Tanaka S. Anodal transcranial direct current stimulation over the lower limb motor cortex increases the cortical excitability with extracephalic reference electrodes. *Converging Clinical & Engineering Research on Neurorehabilitation* 1(2) 831-835 2012. DOI: 10.1007/978-3-642-34546-3_135 査読有
11. Tanaka S, Seki K, Hanakawa T, Harada M, Sugawara SK, Sadato N, Watanabe K, Honda M. Abacus in the brain: a longitudinal functional MRI study of a skilled abacus user with a right hemispheric lesion. *Frontiers in psychology* 3 315 2012. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00315> 査読有

和文

12. 田中 悟志. 経頭蓋直流電気刺激法の基礎と応用. *脳科学とリハビリテーション* 16 35-41 2016. <http://mol.medicalonline.jp/library/archive/elect?jo=cf2nokag> 査読無
13. 田中 悟志. 経頭蓋直流電気刺激の脳卒中リハビリテーションへの応用. *The*

- Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 53(6) 446-451 2016. 査読無
<http://doi.org/10.2490/jjrmc.53.446>
14. 田中 悟志. 経頭蓋直流電気刺激による手の感覚機能の向上とその臨床応用. *バイオメカニズム学会誌* 39(2) 87-92 2015. <http://doi.org/10.3951/sobim.39.87> 査読無
 15. 田中 悟志. 経頭蓋直流電気刺激の基礎と実際. *総合リハビリテーション* 41(1) 43-48 2015. 査読無
<https://doi.org/10.11477/mf.1552200109>
 16. 田中 悟志. 神経疾患に対する経頭蓋直流電気刺激法(tDCS). *脳* 21 18(1) 39-43 2015. 査読無
<http://www.kinpodo-pub.co.jp/shosai/o0168-vol18-1.html>

〔学会発表〕(計 43 件)
 国際会議

1. Fujimoto S , Kon N , Otaka Y , Yamaguchi T , Osu R , Nakayama T , Kondo K , Tanaka S. Transcranial direct current stimulation improves tactile discrimination in stroke patients. World Confederation for Physical Therapy Congress 2015, Singapore.
2. Koyama S, Tanaka S, Tanabe S, Sadato N: Transcranial direct current stimulation (tDCS) over the primary motor cortex during training enhances over-night consolidation of newly-learned ballistic thumb skill. The 44th annual meeting of the Society for Neuroscience, Nov 2014, Washington DC, USA.
3. Kazuta T, Osu R, Takeda K, Tanaka S, Oishi A, Kondo K, Liu M: Transcranial direct current stimulation improves audioverbal memory in patients with stroke. The 44th annual meeting of the Society for Neuroscience, Nov 2014, Washington DC, USA.
4. Fujimoto S, Yamaguchi T, Kon N, Osu R, Otaka Y, Kondo K, Kitada R, Tanaka S. Dual-hemisphere direct current stimulation over the secondary somatosensory cortex improves spatial tactile acuity in human. Neuroscience 2014, Sep 2014, Yokoyama, Japan.
5. Yamaguchi T, Fujimoto S, Otaka Y, Tanaka S. Effects of transcutaneous spinal DC stimulation on plasticity of the spinal circuits and corticospinal tracts in humans. The 6th international IEEE EMBS neural engineering conference, San Diego, USA, 2013.
6. Tanaka S, Moriya K, Tanabe S, Otaka Y, Yamaguchi T. Modulation of human motor cortical plasticity by attention to the hand. Society for Neuroscience 43rd Annual Meeting, San Diego, USA, 2013.
7. Tanaka S, Fujimoto S, Otaka Y, Kondo K, Yamaguchi T. Effect of dual-hemispheric transcranial direct current stimulation (tDCS) on performance of a tactile discrimination task. 5th Asian Oceania Congress of Clinical Neurophysiology, Bali, Indonesia, 2013.
8. Tanaka S. Electrical stimulation to central and peripheral nervous systems: application for neurorehabilitation. 5th WCPT-AWP & ACPT congress, Taichung, Taiwan, 2013.
9. Tatemoto T, Yamaguchi T, maeda K, Tanabe S, Kondo K, Otaka Y, Tanaka S. Skillful pedaling training induces cortical plasticity in the lower limb motor cortex. WCPT-AWP & ACPT congress, Taichung, Taiwan, 2013.
10. Fujimoto S, Yamaguchi T, Okata Y, Sadato N, Osu R, Kondo K, Tanaka S. Dual-hemispheric transcranial direct current stimulation (tDCS) improves performance in tactile discrimination task. WCPT-AWP & ACPT congress, Taichung, Taiwan, 2013.
11. Maeda, K, Yamaguchi T, Tatemoto T, Tanabe S, Kondo K, Otaka Y, Tanaka S. Relationship between lower limb muscle strength and motor evoked potential after transcranial direct current stimulation. WCPT-AWP & ACPT congress, Taichung, Taiwan, 2013.
12. Moriya K, Yamaguchi T, Fujimoto S, Tatemoto T, Tanabe S, Kondo K, Otaka Y, Tanaka S. Attention enhances motor cortical plasticity induced by transcranial brain stimulation. WCPT-AWP & ACPT congress, Taichung, Taiwan, 2013.
13. Fujimoto S, Yamaguchi T, Okata Y, Sadato N, Osu R, Kondo K, Tanaka S. Facilitative effect of dual-hemispheric transcranial

- direct current stimulation (tDCS) on performance in tactile discrimination task. Neuro2013, Kyoto, Japan ,2013.
14. Tanaka T, Isomura Y, Hanakawa T, Tanaka S, Honda M. Effect of the transcranial direct current stimulation on multi-unit neural activities in the rat motor cortex. Neuro2013, Kyoto, Japan ,2013
 15. Tatemoto T, Yamaguchi T, Otaka Y, Kondo K, Tanaka S. Anodal transcranial direct current stimulation over the lower limb motor cortex increases the cortical excitability with extracephalic reference electrodes. International Conference on NeuroRehabilitation, Toledo, Spain, 2012
 16. Tanaka S, Seki K, Hanakawa T, Harada M, Sugawara SK, Sadato N, Watanabe K, Honda M. Abacus in the brain: a longitudinal functional MRI study of a skilled abacus user with a right hemispheric lesion. Society for Neuroscience 42st Annual Meeting, New Orleans, USA, 2012.
 17. Kasahara K, Tanaka S, Hanakawa T, Senoo A, Honda M. fMRI activity predicts individual difference of the tDCS improvement in calculation. Neuroscience 2012, Nagoya, Japan, 2012.
 18. Sakai H, Uchiyama Y, Sugawara SK, Tanaka S, Sadato N (2012). Modulation prefrontal activity affects driving performance in a monotonous environment: a tDCS study. Neuroscience 2012, Nagoya, Japan, 2012.
- 国内会議
19. 田中悟志 . 精神疾患・脳卒中に対する経頭蓋直流電気刺激(tDCS) . 名古屋工業大学シンポジウム「医用画像と物理シミュレーションの融合による電磁界の医療応用と安全性評価技術の最新動向」 2016.
 20. 田中悟志 . 経頭蓋直流電気刺激法(tDCS) の基礎と実践 . 第 23 回脳機能とリハビリテーション研究会学術集会 2016.
 21. 田中悟志 . 経頭蓋直流電気刺激法 (tDCS): 実施の方法とポイント . 第 23 回脳機能とリハビリテーション研究会学術集会 2016.
 22. 田中悟志 . 意識障害に対する経頭蓋直流電気刺激 . 第 24 回日本意識障害学会 2015.
 23. 井上靖悟, 大高洋平, 山口智史, 小宅一彰, 大須理英子, 田中悟志, 倉山太一, 坂田祥子, 補永薫, 近藤国嗣. 科学的根拠に基づいた医療の創設を目指す回復期リハビリテーション病院の取り組み. 第 50 回日本理学療法学会 (2015 ,東京)
 24. 山口智史, 菅原憲一, 前田和平, 田辺茂雄, 田中悟志, 里宇明元 . 学習課題中の体性感覚電気刺激が運動学習と半球間抑制に与える影響 . 第 50 回日本理学療法学会 (2015 ,東京)
 25. 守屋耕平, 山口智史, 近藤国嗣, 大高洋平, 田中悟志 . 身体に対する注意と経頭蓋直流電気刺激法の組み合わせが慢性期脳卒中片麻痺患者の上肢機能に与える影響-二重盲検法による予備的検討 . 第 50 回日本理学療法学会 (2015 ,東京)
 26. 立本将士, 山口智史, 田辺茂雄, 近藤国嗣, 大高洋平, 田中悟志 . 運動イメージと電気刺激の併用による大脳皮質可塑性の変化の検討 . 第 49 回日本理学療法学会 (2014 ,横浜)
 27. 前田和平, 山口智史, 立本将士, 近藤国嗣, 大高洋平,田中悟志 . 経頭蓋直流電気刺激が下肢筋力トレーニングに与える効果 . 第 49 回日本理学療法学会 (2014 ,横浜)
 28. 守屋耕平, 山口智史, 田辺茂雄, 近藤国嗣, 大高洋平, 田中悟志 . 身体に対する注意と経頭蓋直流電気刺激法の組み合わせは手指の運動成績を向上させる . 第 49 回日本理学療法学会 (2014 ,横浜)
 29. 藤本修平, 山口智史, 今法子, 大須理英子, 大高洋平, 近藤国嗣, 田中悟志 . 二次体性感覚野への経頭蓋直流電気刺激は触覚弁別能力を向上する . 第 49 回日本理学療法学会 (2014 ,横浜)
 30. 藤本修平, 山口智史, 今法子, 大須理英子, 大高洋平, 近藤国嗣, 北田亮, 田中悟志 . 両側二次体性感覚野への経頭蓋直流電気刺激は触覚弁別能力を向上する . 第 37 回日本神経科学会 (2014 ,京都)

31. 前田和平, 山口智史, 近藤国嗣, 大高洋平, 田中悟志. 回復期脳卒中片麻痺患者に対する経頭蓋直流電気刺激と下肢伸展筋力トレーニングの併用効果 - シングルケースデザインによる検討 - .第 22 回日本物理療法学会学術大会 (松本, 2014)
32. 前田和平, 山口智史, 近藤国嗣, 大高洋平, 田中悟志. 回復期脳卒中片麻痺患者に対する経頭蓋直流電気刺激は両下肢交互運動を促進するか? - シングルケースデザインによる検討 - .第 1 回日本基礎理学療法学会学術集会・日本基礎理学療法学会 第 4 回学術大会 合同学会 (2014, 名古屋)
33. 田中悟志. NeuroEnhancement by brain stimulation and reward. 京都大学医学研究科脳機能総合研究センター特別セミナー (京都, 2013)
34. 田中悟志. 工学と脳科学の接点. 名古屋工業大学情報通信分野セミナー2013.
35. 森田とわ, 山口智史, 立本将士, 前田和平, 田辺茂雄, 近藤国嗣, 大高洋平, 田中悟志. ペダリング運動に伴う脳の可塑的变化: 磁気共鳴画像法(MRI)を用いた灰白質体積変化の検討. 第 48 回日本理学療法学術大会 (名古屋, 2013)
36. 立本将士, 山口智史, 前田和平, 田辺茂雄, 近藤国嗣, 大高洋平, 田中悟志. 下肢ペダリング運動によるトラッキング課題の学習と皮質内興奮性への影響. 第 48 回日本理学療法学術大会 (名古屋, 2013)
37. 前田和平, 山口智史, 立本将士, 田辺茂雄, 近藤国嗣, 大高洋平, 田中悟志. 経頭蓋直流電気刺激後の下肢筋力と運動誘発電位の関係. 第 48 回日本理学療法学術大会 (名古屋, 2013)
38. 守屋耕平, 山口智史, 藤本修平, 立本将士, 田辺茂雄, 近藤国嗣, 大高洋平, 田中悟志. 身体に対する注意は経頭蓋直流電気刺激法による運動皮質興奮性変化を促進する. 第 48 回日本理学療法学術大会 (名古屋, 2013)
39. 山口智史, 田中悟志, 守屋耕平, 立本将士, 前田和平, 武田胡太郎, 近藤国嗣, 大高洋平. 経頭蓋直流電気刺激の安全性の検討 実施後のアンケート調査. 第 48 回日本理学療法学術大会 (名古屋, 2013)
40. 田中悟志. 工学と脳科学の融合による精神・神経疾患医療研究の最先端. 名古屋工業大学情報通信分野セミナー2012.
41. Tanaka S. Transcranial direct current stimulation (tDCS): implications for neuro-rehabilitation. 第六回 Motor Control 研究会国際シンポジウム (岡崎コンフェレンスセンター, 2012 年 6 月)
42. 立本将士, 山口智史, 田中悟志, 横山明正, 近藤国嗣, 大高洋平, 定藤規弘. 経頭蓋直流電気刺激による下肢運動皮質興奮性の促進: 電極貼付位置の効果の検討. 第四十七回日本理学療法学術大会 (神戸, 2012)
43. 藤本修平, 山口智史, 田中悟志, 田辺茂雄, 定藤規弘, 横山明正, 近藤国嗣, 大高洋平. 脊髄への経皮的直流電気刺激が皮質脊髄路興奮性および脊髄反射経路に及ぼす影響. 第四十七回日本理学療法学術大会 (神戸, 2012)

〔図書〕(計 1 件)

発達科学ハンドブック 8 脳の発達科学
新曜社 2015 年 9 月 ISBN:4788514443

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ

1) Research Map

<http://researchmap.jp/tanakasatoshi/>

2) Google Scholar

<https://scholar.google.co.jp/citations?user=8qpaeBcAAAAAJ&hl=ja>

6. 研究組織

(1)研究代表者

田中 悟志 (TANAKA Satoshi)

浜松医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 10545867

(2)研究協力者:

山口 智史(YAMAGUCHI Tomofumi)

守屋 耕平(MORIYA Kohei)

立本 将士(TATEMOTO Masashi)

藤本 修平(FUJIMOTO Shuhei)

前田 和平(MAEDA Kazuhei)

小山 総一郎(KOYAMA Soichiro)

北 佳保里(KITA Kahori)

田中 智子(TANAKA Tomoko)