

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25351000

研究課題名(和文)新規脳刺激法を用いたヒト運動野皮質の興奮調節機構の解明

研究課題名(英文)New protocol of non-invasive brain stimulation and its neural substrates

研究代表者

緒方 勝也(Ogata, Katsuya)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：50380613

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：脳波周期活動が一次運動野興奮性もたらす影響を解析し、その神経基盤を基に経頭蓋交流電気刺激による新しい脳刺激法を開発することを目標とした。

脳波と一次運動野興奮性の関連性を評価するため、M1上にTMSを行い、TMS前の脳波とMEPを同時計測した。C3においてTMS時刻を基準として-500 ms前後でMEP振幅が高い試行の脳波はM振幅の低い試行と比較し、 $\beta$ 帯域でパワー値が高い結果が得られた。またこの結果は刺激強度に依存することが示唆された。

M1上に電極を配置し経頭蓋交流電気刺激によるM1興奮性の変化を評価した。周波数により影響されるのみならず、位相によっても興奮性が修飾されることを見出した。

研究成果の概要(英文)：We explored the neural substrates to regulate M1 excitability through EEG analysis and developed a new protocol for non-invasive brain stimulation. EEGs were recorded during TMS over left M1. MEPs were also recorded and EEG powers were compared between trials of higher MEP amplitudes and ones of lower amplitudes. We found that higher  $\beta$  and  $\gamma$  power of C3, which was closest to TMS coil, were related to higher MEP amplitudes. The relationship was also dependent on TMS intensity. TMS intensity would influence the cortical area affected by TMS, thus higher TMS intensity would reflect the excitability of larger cortical area compared with lower TMS intensity.

Transcranial alternating current stimulation (tACS) was performed over M1 to modulate M1 excitability. It was revealed that the MEP amplitudes were modulated dependent on its frequency and also its phase. tACS would entrain cortical oscillations and modulate M1 excitability depending on its phase.

研究分野：臨床神経生理学

キーワード：経頭蓋磁気刺激 経頭蓋交流電気刺激 脳波 周波数分析

### 1. 研究開始当初の背景

経頭蓋磁気刺激(TMS)、特に反復 TMS (rTMS)は非侵襲的に様々な皮質領域を刺激できるため、脳機能の可塑性研究に使われている。rTMS により皮質内で直接波(D-wave)あるいは間接波(I-wave)といった反復放電が繰り返し生じることで可塑性が誘導される。申請者らは促通の難しい後頭葉で、反復二連発 TMS により視覚誘発電位の脱抑制を報告した(Kimura et al., Brain Stim., in press)。しかしリハビリへの治療介入では、より効果的な手技の開発が求められている。

近年、脳皮質刺激法として弱い電流を流す経頭蓋直流電流刺激(tDCS)、交流電流刺激(tACS)が注目されている。tDCS は 1 mA 程度の直流を流すことで大脳皮質ニューロンの膜電位を変化させる。申請者らは高次運動野に tDCS を行い運動感覚連関の変化が刺激電極の極性により異なることを報告した(Kirimoto et al., Clin Neurophysiol 122:777-83, 2011)。tACS は交流を用い、皮質の脳波周期活動が交流に同期することで興奮性を修飾するとされている。閉眼時にアルファ波と対応した 10 Hz の tACS を後頭葉に行くと閃光知覚が誘発されやすくなった。一方、開眼時にはベータ帯域の 20 Hz で閃光知覚が生じた(Kanai et al. Curr Biol 18:1839-1843, 2008)。ただ、tACS による可塑性変化の成功例はまだ少ない(Moliadze et al., J Physiol 588:4891-4904, 2010)。

rTMS と tACS の作用機序は全く異なるため、tACS による脳波周期活動の制御という特徴を利用し、TMS による皮質内放電のタイミングを調節して組み合わせるパターン刺激(patterned stimulation)で、より効果的に可塑性を誘導できるという仮説を立てた。tACS で制御される脳波周期活動において、波形の頂点や谷などいわゆる位相によって TMS の影響を受けやすい時間窓が存在する可能性がある。この時間窓に合わせて rTMS を行えばスパイクタイミング依存可塑性を基礎とする効果的な可塑性誘導につながると推測した。

単発 TMS で M1 を刺激し運動誘発電位(MEP)を観察すると MEP が 1 回毎に変動することがしばしば観察され、M1 の同期的な興奮性変動の存在が考えられる。我々は MEP の変動がランダムではなく、直前の MEP 振幅に相関があることを臨床神経生理学会(2011)で報告した。これは MEP で示される緩やかな皮質興奮性変化の存在を示唆している。一方、大脳皮質には脳波で示されるように 0.5~100 Hz にも及ぶ周期活動が存在する。脳波においても TMS の影響を受けやすい周波数や時間窓が存在すると考えられるが、その研究はまだ始まったばかりである。TMS 直前の背景脳波を検討した研究では、ベータ帯域(15-20 Hz)の振幅が MEP の振幅に相関していた (Maki & Ilmoniemi, Clin Neurophysiol 121:492-501,

2010)。しかし脳波の位相や脳波電極間の位相同期度を含めて総合的に検討した研究はない。

以上より、脳波周期活動と MEP との関連性を明らかにし、これを基礎として tACS のより効果的な刺激法の開発につながることを目標とした。

### 2. 研究の目的

本研究は TMS による MEP 変動の神経基盤を解明し、tACS の特徴を組み合わせた新たなパターン刺激法の開発を目的とする。

#### 【開閉眼条件による脳波 MEP 連関】

### 3. 研究の方法

<概要> 健常成人を対象に、安静開眼で M1 上に TMS を行い、TMS 前の脳波と MEP を同時計測する。得られた脳波と MEP の振幅、潜時の関連を網羅的に評価し、MEP の振幅や潜時に与える脳活動の因子とその脳内基盤を検討する。

<方法> 被験者は健常成人 12 名 (男:女 = 7:5、年齢 21-38 歳)とした。安静で座位をとり、左 M1 上から単発 TMS を行い右手第一背側骨間筋(FDI)から MEP を記録した。TMS は 1 mV 前後の MEP が得られる強度を用いて 5-7 秒ごとに 100 回 TMS を行い、各刺激時の MEP を記録した(図 1)。

MEP 記録と同時に脳波を計測した。頭皮上に 10-20 法に従い 19 箇所電極を配置し TMS 前の脳波を記録した。Source derivation 法にてリモンタージュし、特定の基準電極から影響を受けないようにした。また筋電図、眼球運動由来のアーチファクトが解析結果に影響するため独立成分分析を用いて除去した。TMS の時刻を基準に -3000~0 ms の脳波を切り出し、ウェーブレット変換により時間周波数解析を行った。各チャンネルで 8-30 Hz の帯域で時間周波数ごとの振幅を評価した。MEP 高振幅時の 50 試行と低振幅時の 50 試行で 2 群に分け、脳波周波数分析での差を検討した。この差について更に開眼状態、閉眼状態で差が生じるかを検討した。

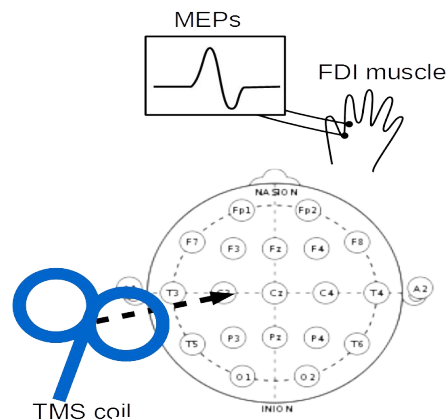


図 1. 脳波、MEP 同時計測

解析は matlab 2007b 上で eeglab、fieldtrip

toolbox を利用した。

#### 4. 研究成果

ウェーブレット変換を用いて 8-30 Hz の  $\beta$  帯域を検討した結果、TMS コイル直下の C3 において -300 - 0 ms で MEP 振幅が高い試行の脳波は MEP 振幅の低い試行と比較し  $\beta$  帯域でパワー値が高い傾向が示唆された(図 2.3. 赤枠)。この結果は開眼条件で目立っていたが、閉眼条件でも同様に観察された。

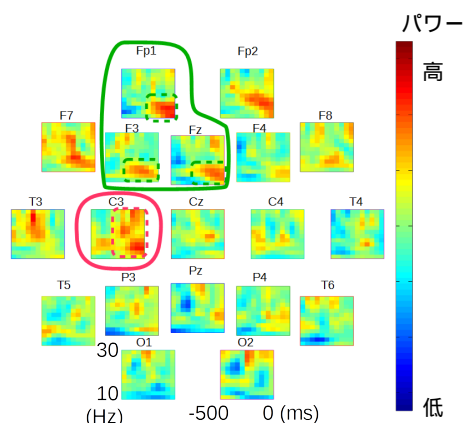


図 2. 開眼条件

開閉眼条件の比較では、前頭部で差異が観察された(図 2.3. 緑枠)。開眼条件では前頭部に  $\beta$  帯域でも MEP 振幅の高い試行でパワー値が高い結果が得られたが、閉眼条件ではこのような広がりはなく、C3 に限局していた。なお予備的に 30 Hz 以上の  $\beta$  帯域の評価も行ったが明瞭な条件間の差異は見られなかった。また位相を評価したが同様に明確な違いは観察されなかった。

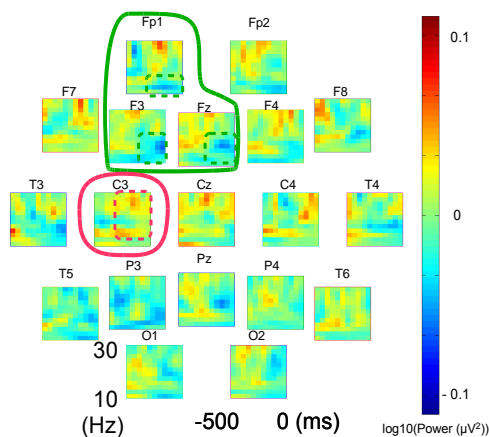


図 3. 閉眼条件

本結果により開閉眼といった視覚に関連した脳状態の変化であっても運動野を含めた大脳皮質機能に影響を与えることが示唆された。開眼条件でパワー値の高い電極が前頭部により広がった結果は皮質ネットワークがより広範に活性化した時に M1 興奮性を上げ MEP 振幅を上げる状態が生じるのかもしれない。 $\beta$  帯域の脳波パワー値が大脳皮質ネットワーク活動に相関し、パワー値の高い時により賦活される広域ネットワークが存

在することが報告されている(Sadaghiani et al., J Neurosci. 30:10243-50, 2010)。よって / パワー値の高い時に賦活するネットワークは M1 に対する入力も増加させ、TMS の際の MEP 振幅増大につながることを示唆される。

過去の報告と比較すると、/ パワー値が低い時に MEP 振幅が高いという報告があり、本結果と対比をなしている。過去の報告では TMS 強度が安静時閾値付近の低刺激強度の実験が多く、本研究の刺激強度は約 1mV の MEP 振幅を得る強度で安静時閾値からおおよそ 20%程度高くなる。刺激強度が高いと影響される脳領域は広く広範な領域の入力が結果に影響するため、過去の報告と異なった結果が得られたのかもしれない。

位相が脳波オシレーションの状態に関連するという考えから、位相でも MEP 振幅の差が観察されることを仮説として考えたが、実際には差が見られなかった。このことは位相が単に振幅に影響しているわけではないことを意味する。MEP 振幅も正規分布せず外れ値がしばしば観察されることと合わせ、狭い位相でのみ MEP 振幅に影響するのかもしれない。今後解析手法を更に改善して、神経基盤の解明につなげるよう継続していく。

#### 【TMS 強度による脳波 MEP 連関】

##### 3. 研究の方法

<概要> / パワー値が高い時に MEP 振幅が高かった結果が刺激強度に影響されたという仮説を検証するため TMS と脳波の関係を磁気刺激の強度を変えて計測した。

<方法> 健康成人 8 名(男:女=6:2、年齢 21-38 歳)を対象とした。TMS の刺激強度は 2 種類を用い、低強度(安静時閾値)、もしくは高強度(1mV の振幅が得られる強度)を用いた。被検者には安静、開眼状態を指示した。TMS は低刺激強度条件、高刺激条件ともに 100 回ずつ記録し、計 200 回刺激を行った。開閉眼条件と同様にウェーブレット変換による周波数分析を行いパワー値を算出した。

#### 4. 研究成果

TMS 強度が高い条件では MEP 振幅が高い時は MEP 振幅が低い時に比べ左 C3 (TMS 直下の電極)で  $\beta$  帯域のパワー値が高い傾向が観察された。一方 TMS 強度が低い条件では MEP 振幅が高い時(MEP が観察出来た時)は MEP 振幅が低い時(MEP が観察できなかった時)に比べ脳波 C3 の  $\beta$  帯域のパワー値が低い傾向が見られた(図 4)。

TMS 強度が高い時の結果は開閉眼条件における開眼時の条件と概ね一致した。すなわち TMS 強度が高い時には M1 周囲の  $\beta$  帯域のパワー値が高い時に MEP 振幅が高くなる傾向を確認することができた。一方 TMS 強度を低くすると脳波のパワー値と MEP 振幅の結果が TMS 強度が高い条件と異なることが示唆され

た。このことは今まで指摘されていなかった観察結果で、TMS 強度により MEP 振幅が高くなりやすい脳の状態が異なることを示唆する。

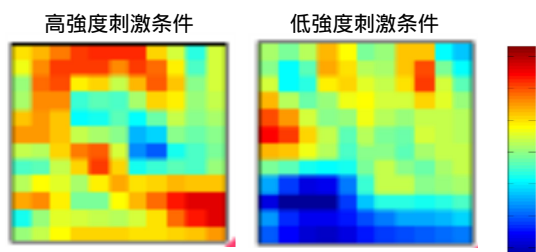


図 4. 刺激強度による C3 電極のパワー値の差

TMS 刺激強度が高い時は影響が広範に及ぶため周囲の皮質の活動を反映するのに対し、刺激強度が低い条件では M1 に限局した相互作用となるため結果が異なると推察された。

今後更に今回の結果が得られた神経基盤を解明し、TMS が大脳皮質に及ぼす影響とその機序、またその制御方法の解決につなげたい。

【tACS による一次運動野興奮性の制御】  
経頭蓋交流電流刺激(tACS)による大脳皮質の影響を見るため、MEP の変化を評価し、tACS の位相、周期により MEP 振幅に変化が生じることが示された。

#### 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 10 件)

Chatani H, Hagiwara K, Hironaga N, Ogata K, Shigeto H, Morioka T, Sakata A, Hashiguchi K, Murakami N, Uehara T, Kira J, Tobimatsu S. Neuromagnetic evidence for hippocampal modulation of auditory processing. *Neuroimage*. 2016;124 (PtA): 256-66.  
doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.09.006.

Yamada E, Ogata K, Kishimoto J, Tanaka M, Urakawa T, Yamasaki T, Tobimatsu S. Neural substrates of species-dependent visual processing of faces: use of morphed faces. *Physiol Rep*. 2015;3(5). pii: e12387.  
doi: 10.14814/phy2.12387.

Urakawa T, Ogata K, Kimura T, Kume Y, Tobimatsu S. Temporal dynamics of the knowledge-mediated visual disambiguation process in humans: a magnetoencephalography study. *Eur J Neurosci*. 2015;41(2):234-42.  
doi: 10.1111/ejn.12778.

Hironaga N, Hagiwara K, Ogata K, Hayamizu M, Urakawa T, Tobimatsu S. Proposal for a new MEG-MRI co-registration: a 3D laser scanner system. *Clin Neurophysiol*.

2014;125(12):2404-12.

doi: 10.1016/j.clinph.2014.03.029.

Kimura T, Ogata K, Nakazono H, Tobimatsu S. Repetitive paired-pulse transcranial magnetic stimulation over the visual cortex selectively inhibits focal flash VEPs. *Brain Stimul*. 2014;7(2):275-80.  
doi: 10.1016/j.brs.2013.12.010.

Hagiwara K, Ogata K, Okamoto T, Uehara T, Hironaga N, Shigeto H, Kira J, Tobimatsu S. Age-related changes across the primary and secondary somatosensory areas: an analysis of neuromagnetic oscillatory activities. *Clin Neurophysiol*. 2014;125(5):1021-9.  
doi: 10.1016/j.clinph.2013.10.005.

Yamasaki T, Ogata K, Maekawa T, Ijichi I, Katagiri M, Mitsudo T, Kamio Y, Tobimatsu S. Rapid maturation of voice and linguistic processing systems in preschool children: a near-infrared spectroscopic study. *Exp Neurol*. 2013;250:313-20.  
doi: 10.1016/j.expneurol.2013.10.005.

Maekawa T, Katsuki S, Kishimoto J, Onitsuka T, Ogata K, Yamasaki T, Ueno T, Tobimatsu S, Kanba S. Altered visual information processing systems in bipolar disorder: evidence from visual MMN and P3. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:403.  
doi: 10.3389/fnhum.2013.00403.

Taniwaki T, Yoshiura T, Ogata K, Togao O, Yamashita K, Kida H, Miura S, Kira J, Tobimatsu S. Disrupted connectivity of motor loops in Parkinson's disease during self-initiated but not externally-triggered movements. *Brain Res*. 2013;1512:45-59.  
doi: 10.1016/j.brainres.2013.03.027.

Kimura T, Ogata K, Tobimatsu S. Repetitive paired-pulse transcranial magnetic stimulation over the visual cortex alters visual recovery function. *Brain Stimul*. 2013;6(3):298-305.  
doi: 10.1016/j.brs.2012.05.005.

〔学会発表〕(計 3 件)

緒方勝也、中園寿人、岡本剛、飛松省三. 小手筋の同時活性化に対する一次運動野の興奮性は隣接の随意運動する筋に依存する. 第 43 回 日本臨床神経生理学会学術大会

Ogata K, Nakazono H, Tobimatsu S. Cortical EEG oscillations can predict the variability of MEP amplitudes. 9th ICME International Conference on Complex Medical Engineering.

Ogata K, Nakazono H, Tobimatsu S. Cortical

EEG oscillations can predict the variable MEP amplitudes. 45th annual meeting of Society for Neuroscience.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

緒方 勝也(OGATA, Katsuya)

九州大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号: 50380613