慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	経頭蓋磁気刺激による皮質拡延性抑制を利用した非侵襲的な脳虚血耐性の獲得
Sub Title	Noninvasive acquisition of ischemic tolerance of brain after spreading depression by transcranial magnetic stimulation
Author	小林, 正人(Kobayashi, Masato) 堀口, 崇(Horiguchi, Takashi)
Publisher	
Publication year	2010
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2009.)
JaLC DOI	
Abstract	定位脳手術装置に固定した動物に対して皮質拡散抑制(Spreading Depression: SD)を安定して導出・記録しうる麻酔法および化学的刺激条件を明らかにした。経頭蓋磁気刺激(transcranial magnetic stimulation: TMS)ではSDを安定して導出することは困難だが、高頻度連続TMSによって、化学刺激によるSD導出の閾値を下げ、より頻回に導出させうることが示された。
Notes	研究種目：基盤研究(C) 研究期間：2007～2009 課題番号：19500312 研究分野：総合領域 科研費の分科・細目：神経科学・神経解剖学・神経病理学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_19500312seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様式Ｃ-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 22 年 6 月 16 日現在

研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2007～2009
課題番号：19500312
研究課題名（和文）経頭蓋磁気刺激による皮質拡延性抑制を利用した非侵襲的な脳虚血耐性の獲得
研究課題名（英文）Noninvasive acquisition of ischemic tolerance of brain after spreading depression by transcranial magnetic stimulation

研究代表者
小林　正人（KOBAYASHI MASAHITO）
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号：60245511

研究成果の概要（和文）：定位脳手術装置に固定した動物に対して皮質拡散抑制（Spreading Depression:SD）を安定して導出・記録しうる麻酔法および化学的刺激条件を明らかにした。経頭蓋磁気刺激（transcranial magnetic stimulation: TMS）では SD を安定して導出することは困難だが、高頻度連続 TMS によって、化学刺激による SD 導出の閾値を下げ、より頻回に導出させうることが示された。

研究成果の概要（英文）：We have established the condition of general anesthesia and chemical stimulation to induce SD in the experimental animal connected to the stereotactic neurosurgical frame. While TMS itself was difficult to induce SD constantly, high-frequency repetitive TMS reduced threshold to induce the SD by chemical stimulation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
2007 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2008 年度	800,000	240,000	1,040,000
2009 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総　計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：総合領域
科研費の分科・細目：神経科学・神経解剖学・神経病理学
キーワード：脳虚血耐性、経頭蓋磁気刺激、皮質拡散抑制

１．研究開始当初の背景

(1)脳は虚血に対し極めて脆弱な、しかも再生が望めない臓器である。脳梗塞を発症すると、治療後も重篤な後遺障害を残すことが多い。動物実験では短時間の虚血や低濃度の神経毒投与の負荷によって強力な虚血耐性を獲得することが明らかとなり、脳梗塞治療への応用が期待されている。近年、この前処置として皮質拡延性抑制：spreading depression; SD が注目されている。これは脳に対する侵襲（虚血など）や電気刺激の後に生じる一過性の脱分極とその後の活動の抑制が周囲の大脳に伝搬していく現象である。この SD はより安全に虚血耐性を獲得させうる手段として臨床への応用が大いに期待される。

(2)経頭蓋磁気刺激(transcranial magnetic

stimulation: TMS)は電磁誘導を利用して頭皮上から脳皮質を非侵襲的に電気刺激する方法である。近年、連続的に刺激を行う方法（rTMS）によるうつ状態や不随意運動の治療効果やリハビリテーションの促進などが報告され、治療法としての応用にも注目されている。動物実験では磁気刺激の後に SD 様の脱分極が生じている事が報告されている。我々の研究グループではこの「磁気刺激による spreading depression」に着目し研究計画を立案した。

(3)これまで研究者は経頭蓋磁気刺激法を用いて動物実験およびヒトを対象とした研究を行ってきた。動物実験では脳神経を経頭蓋磁気刺激で刺激し、その反応を記録して被刺激部位を明らかにした。また、共同研究者と協力し、rTMS 後の線条体の細胞外 dopamine 濃度の変化を記録した。ヒトを対象とした実験では、経頭蓋磁気刺激だけでなく機能的 MRI や MRS を用いて、大脳半球間抑制と機能的 MRI 上に認める信号の関連や、一側大脳半球の抑制が同側の手の運動に及ぼす影響を明らかとし、また脳卒中患者を対象として予後と MRS の関連を検討してきた。

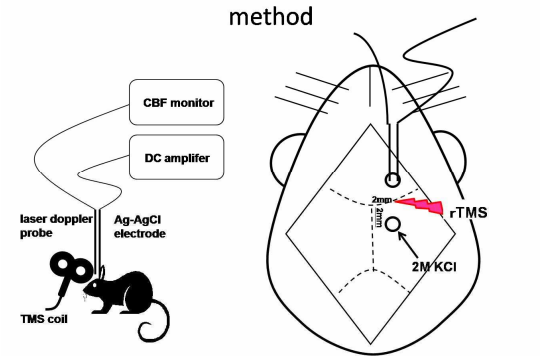
２．研究の目的

本研究では、動物実験レベルで SD を生じうる TMS の刺激条件およびその効果を明らかにすることを目的とした。そして本研究で得られた知見を元に、新たな脳梗塞予防法の開発を目指した。

３．研究の方法

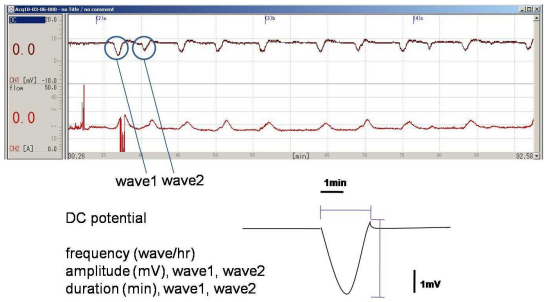
(1)実験は rat を用いた動物実験である。全身麻酔下に、直径 1mm、長さ 3.5mm の脳波記録用電極スクリューを固定(図 1)。rTMS には Magstim 社製 Magstim rapid と動物用の小型 8 字型コイルを使用した。刺激条件（刺激強度、頻度、回数）を変化させ、磁気刺激前後の脳波の変化を記録し、SD を導出しうる条件を探索した。麻酔薬の変更なども試み、KCl による化学刺激では安定して SD を導出する条件を明らかとした。

図 1



(2)rTMS のみでは SD を安定して誘導することは困難であると考えられた。そこで、rTMS を大脳皮質に加えることにより、化学的刺激により誘導される SD の強度や持続時間が変化するか否かを明らかにする研究も行った。すなわち、rTMS の前後 60 分間に化学刺激による SD を導出し、その記録される SD の数、SD の電位の振幅、SD 電位の持続時間をそれぞれ測定し比較した。SD 電位の振幅と持続の変化の測定は SD 導出のための刺激の後、最初に認めた 2 つの SD から測定した。(図 2)

図 2



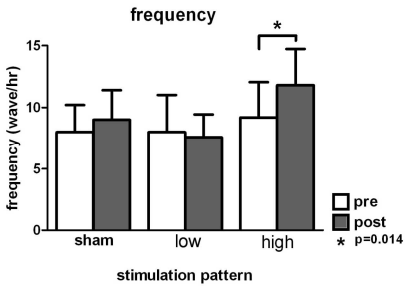
この際、rTMS の刺激パターンは sham 刺激と低頻度刺激（1Hz、10 分間）と高頻度刺激（20Hz、3 秒間を 1 分毎に 10 回繰り返し）としそれぞれについて測定を行った。

４．研究成果

(1)我々の実験系では SD を安定して導出しうる適切な条件をハロセン濃度は 2.0%、KCl は 1mol であると確認し実験系を確立した。

(2)rTMS 刺激の前後の SD を比較すると、頻度ははコントロール刺激と低頻度刺激では変化がなかったが、高頻度刺激では有意に増大した。(図 3)

図 3



(3)一方、振幅と持続時間に関してはいずれの刺激条件においても rTMS 前後での有意な変化は認めなかった。(図 3、4)この結果より、rTMS の高頻度刺激によって、皮質の興奮性が増加し、SD が生じる閾値が低下した可能性が

示唆された。低頻度刺激では有意な変化が認められなかったが、ハロセンが gap junction の阻害作用を持つことから、低頻度 rTMS が有するとされる大脳皮質の興奮性の抑制効果がマスクされてしまって本実験結果では有意に認められなかったことや、TMS の刺激回数が有意な大脳皮質の抑制効果を誘導するには不十分であったことなどが原因として推察された。

図 4

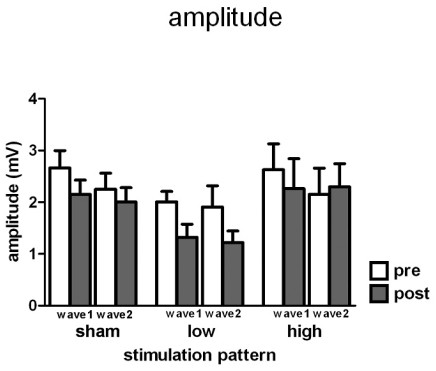
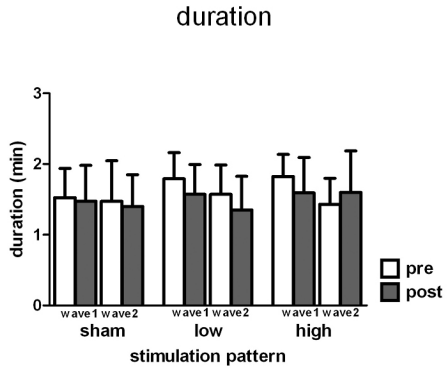


図 5



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 3 件）

① Masahito Kobayashi、Suppression of ipsilateral motor cortex facilitates motor skill learning、European Journal of Neuroscience、査読あり、29 巻、2009、833-836

② Maki Niimi、Masahito Kobayashi、Source analysis of the magnetic field evoked during self-paced finger movements、Neurological Research、査読あり、30 巻、2008、239-243

③ Masahito Kobayashi、Effect of slow repetitive TMS of the motor cortex on ipsilateral sequential simple finger movements and motor skill learning、Restorative Neurology and Neuroscience、査読あり、印刷中、2010

〔学会発表〕（計６件）

① 小林正人、経頭蓋磁気刺激による脳卒中および頭頸部外傷後慢性期の難治性疼痛の制御、第４8 回日本定位・機能神経外科学会、2009 年 1 月 23 日(開催地：東京)

② 小林正人、経頭蓋磁気刺激による頭頸部外傷後の慢性期の疼痛の制御、日本定位・機能的脳神経外科学会、2008 年 1 月 26 日(開催地：浜松)

③ 秋山武紀、小林正人、Characteristics of neuronal activation in the primary sensori-motor cortex under chronic ischemia and its change through surgical intervention、Conference of International Society for the Advancement of Clinical Magnetoencephalography、2008 年 8 月 30 日(開催地：Matsushima, Japan)

④ 折井麻綾、小林正人、Somatosensory evoked field derived by tactile finger stimulation、Conference of International Society for the Advancement of Clinical Magnetoencephalography、2008 年 8 月 30 日(開催地：Matsushima, Japan)

⑤ 小林正人、経頭蓋磁気刺激による脳脊髄損傷後慢性期の治療の試み、第 38 回日本臨床神経生理学会学術大会、2008 年 11 月 13 日(開催地：神戸)

⑥ 小林正人、3T-MRI を用いた定位脳手術 planning の誤差と有用性の検討、第２5 回関東機能的脳外科カンファレンス、2007 年 9 月 1 日（開催地：東京）

〔図書〕（計０件）

〔産業財産権〕
○出願状況（計０件）

名称：

発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

６．研究組織
(1)研究代表者
小林　正人　（KOBAYASHI MASAHITO）
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号：60245511

(2)研究分担者
堀口　崇（HORIGUCHI TAKASHI）
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号：70245520

(3)連携研究者
なし