

THE REPORT OF STUDY RESULT BY SUBSIDY
助成研究成果報告書

2015
平成27年度



助 成 研 究 成 果 報 告 書

平成27年度

(研究期間：平成28年4月1日～平成29年3月31日)



目 次

巻頭言	1
	理事長 小谷 誠
I. 基礎研究	
I-1. 人工軟骨～骨組織創製のための組織工学に基づく磁場刺激装置の開発	3
	福岡歯科大学 口腔歯学部 歯科医療工学講座 荒平 高章
I-2. 地磁気情報をコードする脳細胞を同定する	6
	東京大学大学院 薬学系研究科 佐々木 拓哉
I-3. 磁性微粒子を用いた移植再生心筋のパターニング～心臓再生治療に向けた基盤技術の開発	8
	大阪大学 医学系研究科 三輪 佳子
II. 応用研究	
II-1. 加齢による過活動膀胱への磁気刺激神経調整的新システムの確立	11
	琉球大学大学院 医学研究科 腎泌尿器外科学講座 宮里 実
II-2. 経頭蓋磁気刺激検査による筋萎縮性側索硬化症予後予測	14
	千葉大学大学院 医学研究院 神経内科学 澁谷 和幹
II-3. 磁性体ナノ粒子造影剤を用いた核磁気共鳴画像法(MRI)による乳がんセンチネルリンパ節の 転移巣イメージングと転移診断法の開発 ―乳がん腋窩手術の回避を目指して―	17
	大阪急性期・総合医療センター 乳腺外科 元村 和由
II-4. 高次脳機能障害に対する薬物および経頭蓋磁気刺激療法の臨床応用	19
	東京慈恵会医科大学 リハビリテーション医学講座 山田 尚基
II-5. カプセル内視鏡の腸内長時間停滞を解消する磁気バイブレーション装置の開発	22
	信州大学 工学部 田代 晋久
II-6. 末梢性顔面神経麻痺における経頭蓋磁気刺激法を用いた新たな治療法の開発とその評価	25
	名古屋市立大学大学院 医学研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科 稲垣 彰
III. 指定テーマ研究	
III-1. 静磁場刺激を用いた脊髄神経回路興奮性変調の試み	28
	東京大学大学院 総合文化研究科 中川 剣人

巻 頭 言

公益財団法人 磁気健康科学研究振興財団

理事長 小 谷 誠

人間の身体はおよそ0.1ボルトの電圧で働いている。たとえば、私たちが右手の中指を動かすときには、左脳の中央部の表面にある運動野の中指を担当する脳細胞に0.1ボルトの電圧が発生し、その電圧に伴って発生する電流が脳から神経細胞を流れて、中指まで伝わり、中指を動かす神経細胞を刺激して中指を動かすのである。

電気理論によると、電流が流れると必ず磁気を発生する。このように電気と磁気は密接な関係がある。

一般に電気を流すためには、往きと帰りの2本の電線が必要であり、電気の流れるスピードも1秒間に30万Km、すなわち、1秒間に地球を7周半進む速さである。それに対して、人体の中では、往きだけの神経細胞で電気を流し、速度も最速の神経細胞でも1秒間に100メートルと極端に遅い。このように人体内を流れる電流が、通常の電気の流れる方法とまったく異なるのは、多分、地磁気の影響があると考えられる。

人間がこの世に登場し、立って歩き、言葉を交わすようになったのは、今から数百万年前と云われている。この間に、地磁気の大きさと方向が何度も変わっている。

このように地磁気の大きさや方向が大きく変わる環境の中で人間は進化してきたので、地磁気の影響はあまり受けないように人体はできている。

ところが、人間が電気を使うようになったのは、200年ほど前からである。そのため、人体は電気に対しては防衛能力が進化しておらず、大変敏感に反応する。例えば、心臓の表面に数ボルトの電圧を加えると心臓は正常に働かなくなる。ところが、外部から磁気を加えて心臓を止めることは大変困難である。

このような人体の特徴から電気治療器は即効性があるが、取り扱いを間違えると大変危険である。それに対して、磁気治療器は危険ではないが、時間をかけてじっくり治療する必要性があると思われる。

本財団は生体磁気現象を通して国民の医療と健康に貢献することを目的として、学術研究を助成し、講演会を開催するなど、社会に向けた活動をしている。しかし磁気的作用は、基礎的現象から始まり、体内の複雑な相互作用への関与を通して生じるものであり、短期間の実験試行ではなく、長期間腰を落着けて追求して初めて明らかにされることが多い。

いっぽう昨今の学界においては、短期間に成果を挙げ、学位や業績に結びつけようとする雰囲気が高く、原因結果の関係が明白な現象や、客観的に説明できる現象に関心が集中するように見受けられる。これに対して本財団は、性急に成果を求めようとするよりも、長期間にわたる努力を覚悟して特定の問題に取り組む学究の徒を支援したいと考えている。

この報告書は、平成27年度に助成した研究の報告書を、原文のままにまとめたものである。基礎面から実際の応用にいたる広い範囲の研究が含まれているが、いずれもこの領域に新しい道を拓くことを目指している。この報告書が契機になって、志を同じくする研究者の間に連絡が始まり、磁気健康科学の発展に貢献することを期待している。

人工軟骨－骨組織創製のための組織工学に基づく磁場刺激装置の開発

Development of a Magnetic Field Stimulation Unit for Tissue Engineering of Artificial Cartilage - Bone Tissue

荒平高章*, 石田敬雄**
Takaaki Arahira* and Norio Ishida**

*福岡歯科大学口腔歯学部, 〒814-0193 福岡県福岡市早良区田村 2-15-1

**ストレックス株式会社, 〒542-0081 大阪府大阪市中央区南船場 2-7-14 大阪写真館

*Department of Dental Engineering, Fukuoka Dental College
2-15-1 Tamura, Sawara-ku, Fukuoka 814-0193 Japan

**Strex Inc.

Osaka Shashin Kaikan, 2-7-14 Minamishinbashi, Chuo-ku, Osaka, 542-0081 Japan

Abstract

In our study, magnetic stimulator was developed to fabricate artificial cartilage-bone tissue in vitro. Rat bone marrow mesenchymal stem cells (rMSC) were cultured in culture plate under magnetic stimulus at 1 min/day for up to 7 days in order to assess the effect of cell growth behavior. The results of magnetic culture exhibited higher cell number and ALP activity than those of static culture.

Keywords: tissue engineering, magnetic stimulus, bone tissue, cartilage tissue

1. はじめに

近年, 再生医療に関する研究が盛んに行われており, 特に骨・軟骨再生分野では足場材と細胞による人工組織を生体外で構築し, 患部に再生培養骨・軟骨組織を移植する再生療法が臨床応用されている¹⁾²⁾. しかし, 未だ生体外での人工組織構築には時間を要するのが現状であり, いかに短期間で人工組織を構築できるかが重要である. また, 再生培養骨・軟骨組織移植に関する報告はあるものの, 周囲組織の力学特性と同様の組織を構築するには至っておらず, 周囲組織との力学的適合性を有する人工組織の構築も大きな課題となっている. これら2つの問題を解決するためには, 組織工学における3要素「足場材」, 「細胞」, 「成長因子」に対するアプローチが考えられる. 特に, 足場材の高機能化と細胞の高活性化に関する研

究は非常に多くなされており, その一方で成長因子に関する研究の歴史は浅い. 近年, 足場材に骨形成タンパク質や軟骨細胞分化誘導因子を付与する, いわゆるドラッグデリバリー(Drug Delivery System)に関する研究³⁾, 足場材や細胞に「刺激」を与える研究⁴⁾が盛んに行われている.

そこで, 本研究では, 人工軟骨－骨様組織構築のための磁場刺激装置の開発を目的とし, その装置開発と並行して, 人工軟骨－骨様組織構築のための磁場刺激の最適化を行う. 本報告では, 磁場刺激装置の作製とそれを用いた二次元培養実験結果を概説する.

2. 実験方法

2.1 磁場刺激装置の作製

本実験を行うための磁場刺激装置を試作した.

磁場刺激部はインキュベータ内で使用可能にするため、ステンレス製とし滅菌後使用できるようにした。磁場刺激部は直接コイルに接続できるようにしてあり、自由に電流値を変えることで磁場強度を変更できる。磁場刺激部には、培養ディッシュ(35×10 mm)が1枚設置できる。

2.2.2 次元細胞培養実験

作製した磁場刺激培養装置を用いて細胞培養実験を行った。細胞はラット骨髄由来間葉系幹細胞を使用した。培養ディッシュ(35×10 mm)に 1×10^4 播種し、1日間前培養を行い、翌日骨芽細胞分化培地、軟骨細胞分化培地に交換し培養を行った。分化培地に交換後、1, 3, 7日に回収し、プレートリーダーで細胞数を、骨芽細胞分化については3, 7日にALP活性を測定した。分化培地に交換後、1日1分10Vの電圧をかけて刺激を与えた。磁場刺激と比較するため、静置培養をコントロールとした。

3.結果と考察

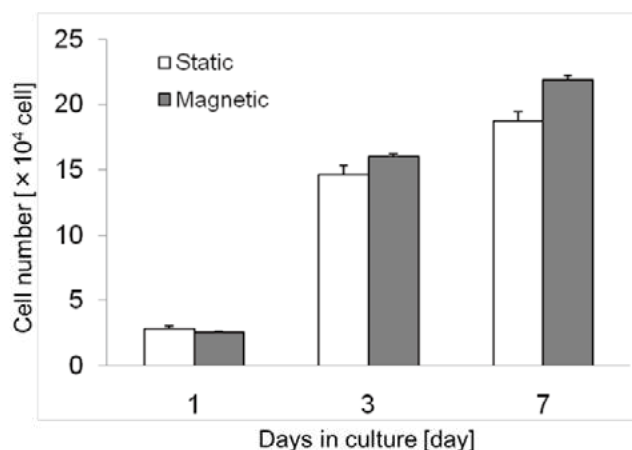
作製した磁場刺激装置は、細胞培養実験にインキュベータ内(37°C, 5% CO₂)で使用しても問題なく動作していた。特に100%湿潤環境にも十分耐える装置であった。

図1に細胞数の結果を示す。骨芽細胞数は培養7日まで増加している。培養群で比較すると、静置培養よりも磁場刺激を与えた群で細胞数が多かった。他方、軟骨細胞数は培養3日で減少傾向を示したものの、培養7日では再び増加した。しかし、軟骨細胞数に関して、静置培養と磁場刺激培養群で有意差はなかった。以上のことから、本実験で採用した磁場強度は、骨芽細胞の増殖に有効であるが、軟骨細胞の増殖には効果を示さなかった。

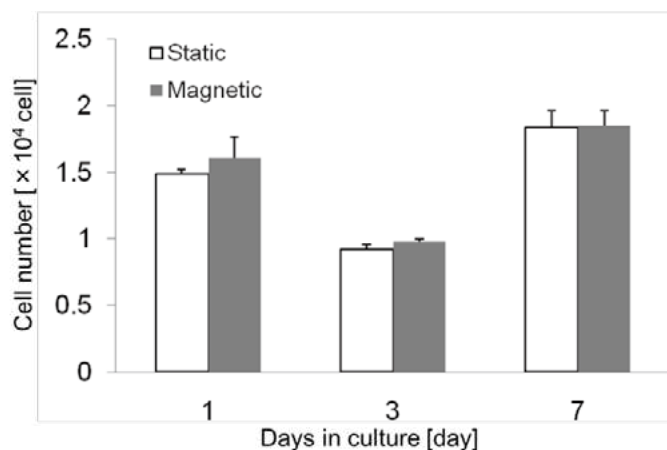
図2に骨芽細胞培養におけるALP活性の測定結果を示す。ALP活性は初期の骨芽細胞分化指標として様々な研究で測定されている³⁾。測定結果より、培養日数経過に伴い、静置培養群、磁場刺激培養群の双方において増加傾向を示していた。しかし、群の間で比較すると静置培養群より磁場刺激培養群の方が高いALP活性値を示し、磁場刺激が骨芽細胞分化をより促進したと考えられる。

これらの結果より、本実験で用いた磁場強度は骨芽細胞増殖・分化には効果的であるが、軟骨細胞の増殖には効果を示さないことが分かった。

現行装置では磁場強度は制御可能であるが、磁場刺激形態の変更ができない。そこで、磁場刺激部とコイルの間に磁場方向の調節を行えるように制御装置を追加した。今後の方針としては、磁場強度のパラメータを増やし、骨芽細胞だけでなく、軟骨細胞増殖に効果のある磁場強度を探索していきたい。さらに、経時的に磁場刺激方向を変化させることで、細胞への応答を見ていきたい。さらに、2次元培養を3次元培養に拡張し、作製した装置の有用性について継続的に評価していきたい。



(a) Osteoblastic differentiation medium



(b) Chondrogenic differentiation medium

Fig.1 Variation of cell number.

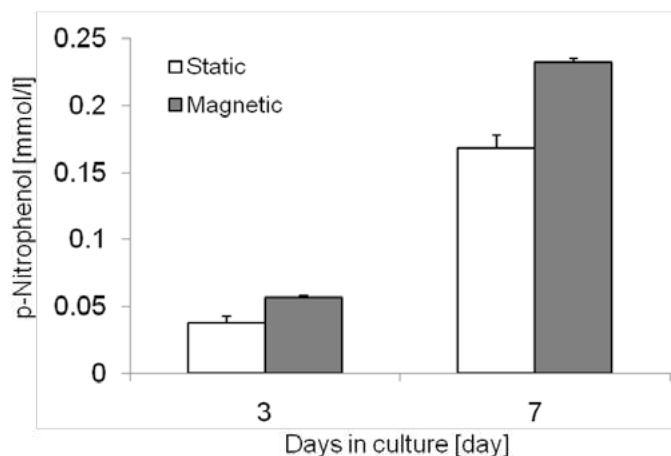


Fig.2 Variation of ALP activity

Mater Res 97 A : 272-280, 2011.

謝辞

この研究は公益財団法人磁気健康科学研究振興財団の補助を受けて実施したものである。

参考文献

- 1) Morishita T et al.: Tissue engineering approach to the treatment of bone tumors: Three cases of cultured bone grafts derived from patients' mesenchymal stem cells. *Artif Organs* 30: 115-118, 2006.
- 2) Ichinose S et al.: Comparative sequential morphological analyses during in vitro chondrogenesis and osteogenesis of mesenchymal stem cells embedded in collagen gels. *Medical Molecular Morphology* 46: 24-33, 2013.
- 3) Zhang J et al.: RhBMP-2-loaded calcium silicate/calcium phosphate cement scaffold with hierarchically porous structure for enhanced bone tissue regeneration. *Biomaterials* 34: 9381-9392, 2013.
- 4) Liu C et al.: Influence of perfusion and compression on the proliferation and differentiation of bone mesenchymal stromal cells seeded on polyurethane scaffolds. *Biomaterials* 33: 1052-1064, 2012.
- 5) Wei K et al.: Fabrication of nano-hydroxyapatite on electrospun silk fibroin nanofiber and their effects in osteoblastic behavior. *J Biomed*

地磁気情報をコードする脳細胞を同定する

Investigation of cells representing geomagnetism

佐々木拓哉

Takuya Sasaki

東京大学大学院薬学系研究科, 〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033 Japan

Abstract

We tested the possibility that the brain processes information of geomagnetism in mammalian animals. Using large-scale multiunit recording technique, we recorded temporal activity patterns of tens of rat hippocampal cells and analyzed whether these cells show absolute orientation selectivity, (i.e. geomagnetism cell). At least so far, we found that all hippocampal cells tested did not show apparent orientation selectivity while they clearly show place-selective firing activity. Further studies are needed to conclude whether neurons in other brain regions can represent the information of geomagnetism in the mammalian brain.

Keywords: neuron, geomagnetism, orientation selectivity, hippocampus

1. 目的

哺乳類は、五感を使い、日々生活しているが、地磁気情報は活用されていない。しかし、地磁気を感知できる能力が一部の鳥類に備わっていることを考えれば、進化の過程で必要なくなったとは言え、脳内にも地磁気を感知するような生体機構が残存している可能性がある。これまでのところ、哺乳類の脳の中に、絶対的な地場（方位）に反応できる神経細胞が存在するかは明らかではない。もし、このことが証明されれば、脳が地磁気情報を処理できるという、より強固な生物学的証拠となるはずである。

こうした動機から本研究では、我々が今までに開発してきた世界でも有数の大規模脳活動計測技術を用いて、ラットの大脳皮質や海馬などの高次脳領域に多数の記録電極を埋め込み、様々な行動中に絶対的な方角の向きと相関する神経活動が見られるか検証した。

具体的には、動物の空間情報の表象に最も重要な脳領域とされる海馬に着目した。海馬には、動物がある特定の場所に居るときに選択的に活動する場所細胞が存在する¹⁾。また、海馬体周辺の領域には、ある環境の中での相対的な特定方向に応答する頭方向細胞が知られている²⁾。こうした理由から、本仮説の実証ができる可能性が最も高いと考えた。

2. 方法

ラットの海馬に最大 96 本の電極を埋め込み、神経細胞の活動パターンを同時に記録する電気生理学的手法を適用した。本法は 3D プリンター等を用いた自作の電極ホルダー（マイクロドライブ）に、1 本 1 本電極を通したもので、電極は特殊ネジと連結させることで、自在に深さを変えることができる。電極には、4 つの極細ワイヤー（直径 20 μm ）をねじった自作のテトロード電極を

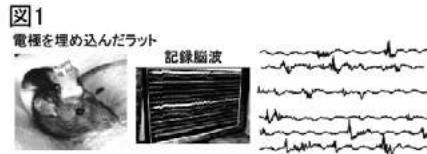
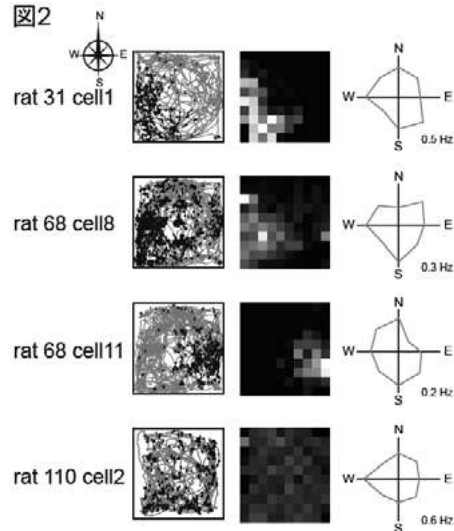


図1(1)実験に用いたラットと実験箱。
記録された脳の電気信号の一例。このような脳波のパターンから、海馬の神経細胞の発火活動を抽出した。

図2(一)4つの海馬神経細胞の発火パターンの代表例
箱の大きさは1メートル四方であり、ラットの軌道は天井に設置したカメラで撮影した。
(左)ラットが10分間ランダムに動き回った軌道(灰色線)とその細胞が発火活動を生じた位置(黒色点)を示す。
(中)発火活動の位置に基づいて算出した発火頻度分布の疑似カラーマップ(黒が低頻度、白が高頻度を表す)。
(右)各細胞が発火した時の動物が向いていた方位の分布。灰色線が頻度を表し、原点が離れるほど大きな頻度となる。(N北、E東、S南、W西)
右下のHzは、各軸の最大頻度を表す。



用いた。この電極では、各電極先端から4チャンネル分の信号として、直径数百マイクロメートルの範囲に存在する5-10個程度の細胞活動を同時に得られる。電極埋め込み手術の後、毎日各電極から得られる脳波を参照しながら、電極を3週間程度かけてゆっくり目的領域まで降下させた。これらの記録装置部品は、独自に設計・製作した。

3. 結果

電極が海馬に到達した後、行動課題中の神経活動をデータ記録した。ここでは、特定の方位や空間に選択的な活動を示す細胞を検証するために、1メートル四方の箱の中を探索する「foraging タスク」を行った(図1)。代表的な海馬の神経細胞の活動パターンを図2に示す。ここでは4つの細胞を示している。まず左のカラムには、それぞれ、ラットが10分間ランダムに動き回った軌道(灰色線)とその細胞が発火活動を生じた位置(黒色点)を示す。真ん中のパネルには、発火活動の位置に基づいて、その発火頻度の量を疑似カラーマップで表示したものである。海馬の多くの細胞は場所細胞と呼ばれており、実際に上の3つの細胞は特定の位置にて、発火点が集中し、カラーマップでも色が顕著に変化している。一番下段の細胞は場所選択性をもたない海馬の神経細胞である。次に、動物が動いた方位を参考にして、それらの行動と相関する神経活動が見られるか調べた。この図はすべて上が北向きとなっている。各細胞が発火した時に、動物が向いていた方位を計算し、その発火頻度の量を一番右のカラムに示してい

る。ここで示されている4つの細胞とも、特定の方位にのみ選択的に活動するような結果は観察されなかった。これまでに全40個近くの海馬の神経細胞の方位選択性を解析したが、明確な方位選択性を有する細胞は観察されなかった。

4. 考察

今回の研究結果は、少なくとも我々が調べた範囲内では、明確な方位選択性を示す神経細胞が存在していなかったということである。この結果だけで、哺乳類の脳のすべての神経細胞が方位情報を表象しない、と結論付けるものではない。もちろん、本知見がすべての脳細胞に共通した性質であり、やはり方位選択性はない、ということが真実なのかもしれない。より正確な結論を得るには、さらに記録細胞を増やし、海馬以外の領域も検討する必要があるだろう。本研究結果は、そのような将来の議論と研究の可能性を広げたという点で、重要な知見になると考えられる。

謝辞

この研究は公益財団法人磁気健康科学研究振興財団の補助を受けて実施したものである。

参考文献

- 1) O'Keefe J. and Dostrovsky J., Brain. Res., 34, 171-175 (1971).
- 2) Taube JS. et al., J. Neurosci., 10, 436-447, (1990).

磁性微粒子を用いた移植再生心筋のパターニング～ 心臓再生治療 に向けた基盤技術の開発

Patterning of Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes using magnetic
fines

～Development of the generic technology for heart repair

三輪佳子

Keiko Miwa

大阪大学医学系研究科, 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

Osaka University Graduate school of Medicine

2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871 Japan

Abstract

In myocardial regeneration therapy, transplantation of iPS-cell-derived cardiomyocytes (iPS-CMs) have been investigated or clinically applied with the formation of cell-sheet. In this study, we developed a novel method of constructing functional cardiac tissues to regulate the patterning of cell alignment. Magnetic nanoparticle-labeled sympathetic neuron cells (SNs) or fibroblast cells (FBs) were patterned by appropriate magnetic force. Consequently, in the FBs patterned group, the spontaneous beat-to-beat intervals were shorter than those in the randomly mixed group. Synchronized Ca^{2+} transients of iPS-CMs were observed in the patterned group. Therefore, it is useful to use magnetic fine particles in in vitro models mimicking cell transplantation.

Keywords: iPS-cell magnetic nanoparticle

1. 目的

心臓は多様な細胞（心筋細胞：作業心筋、刺激伝導系心筋、線維芽細胞、血管構成細胞、神経細胞など）で構成されており、重症心筋症の心臓では構成細胞の組織構造が壊れ、機能低下を生じる。心筋細胞は最終分化細胞で自ら再生する事ができないため治療には細胞移植を行う必要があり、細胞の移植効果をさらに高めるには、心筋細胞だけでなく心臓を構成するその他の細胞も再構築することが必要である。心筋再生医療において、iPS 細胞由来心筋細胞や骨格筋芽細胞をシート化し心臓表面に貼り付けるなどの方法の研究が進み、臨床応用もされている。本課題では、*in vitro* 心臓構成細胞に磁性微粒子で標識し、適切な磁場を作用することにより細胞配列をパターニング

し、対象となる心疾患に応じた興奮伝導機能を有する心筋構造構築の基盤技術を開発する。

2. 方法

細胞への磁性粒子のラベリングとパターニング： 接着培養しているラット心臓繊維芽細胞 (FBs), または上頸神経節細胞(SNs)に磁性微粒子カチオニックリポソームにマグネタイトのナノ粒子を包埋して作成された正電荷脂質包埋型マグネトリポソーム:MCL を 100 pg/cell となるように添加, 約 15 時間(一晚)培養する事で MCL を結合させた(図 1:磁性微粒子の構造).¹ 酵素で MCL と結合している細胞を培養皿から剥離, 底に電極があり細胞外電位を測定できる多電極培養皿 (MED64system: AlphaMED Scientific 社製,) とガ

ラスボトム培養皿にヒト iPS 細胞より分化した心筋細胞 (hiPS-CM) と混合して再播種. ネオジウム磁石の上に磁気伝導をする Steel plate (長さ 5 mm; 高さ 1 mm; 厚さ 200 mm) を置き, 磁性微粒子でコーティングした細胞を磁力で移動させパターンニングし (図 2), 3 日後磁石を外し, 電気生理実験を行った.

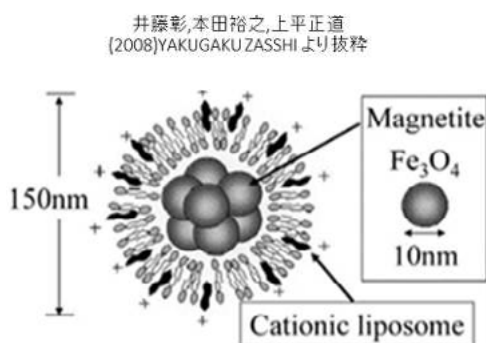


図1 磁性微粒子の構造 (MCLs)

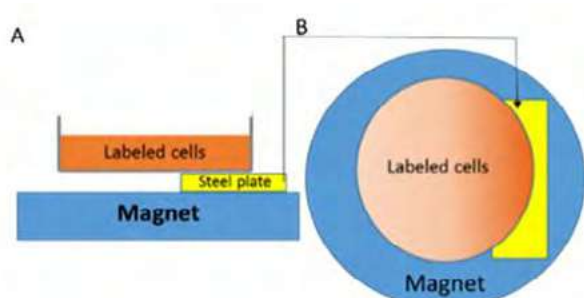


図2 磁石の上にスチール板を置きその上に磁性粒子でラベルした細胞の入った培養皿を設置. 磁石と培養皿の位置を (A)横からと, (B) 上から示した.³

機能解析: iPS-CMs の細胞外電位伝播をMED64system (Alpha MED Scientific, Japan)で測定. Optical mapping 法でMiCAM02 CMOS (Brainvision Inc, Japan)を用いて電気生理特性を観察した. Ca²⁺+transient の測定は Ca²⁺ indicator (G-CaMP8) を iPS-CMs に強制発現させて行った. 膜電位変化は細胞外電位感受性色素(FluoVolt™: Membrane Potential Kit: Life Technologies corp., USA)をローディングして観察した.

3.結果

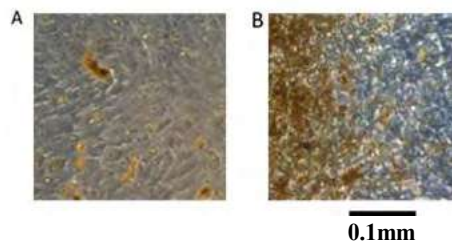


図3 パターニング無 (A), 有 (B) hiPS-CM (磁性粒子ラベル無) FBs (磁性粒子ラベル有: 茶色) 磁性粒子と磁石でパターンニングする事ができた.

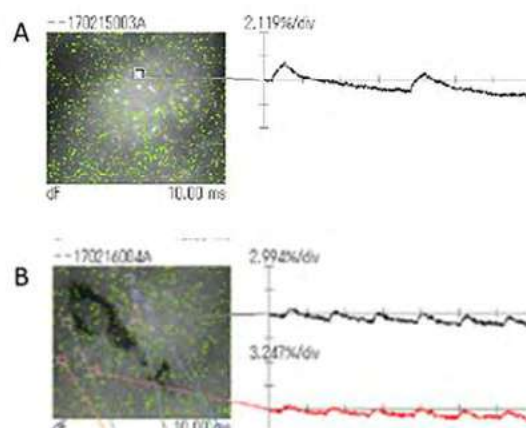


図4 Optical mapping 法: Ca²⁺+transient を観察: GCaMP8 強制発現). hiPS-CMs と FBs の共培養系で, パターニング無 (A), 有 (B). パターニングする事により拍動が速くなる事が観察された (P ≤ 0.05).

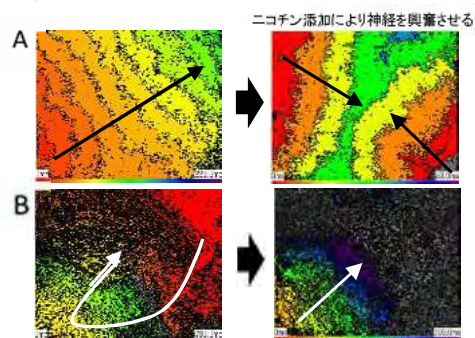


図5 Optical mapping 法: 膜電位変化を膜電位感受性色素: FluoVolt で観察. iPS-CMs と SNs 共培養系. パターニング無 (A), 有 (B). 矢印は伝播方向を示す. パターニングの有無で刺激伝播速度とパターンが異なった. パターニングしなかった場合ニコチンで神経細胞を刺激すると刺激開始地点が複数になる事が観察された (A:右). パターニングした場合は, 一方方向に伝播が進むことが観察された (B:右).

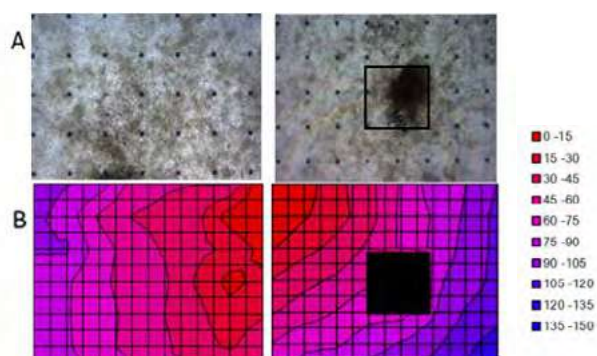


図 6 MED64system で膜電位変化を観察. iPS-CMs と SNs 共培養系. パターニング無 (左), 有 (右). パターニングにより単層培養 hiPS-CM 伝導パターンが変化した. 神経が混在する事により刺激伝播に多様性が観察された.

4. 考察

本研究では, 磁性粒子でラベルされたヒト iPS 由来心筋細胞と, ラット繊維芽細胞, 交感神経細胞を先で報告されている論文¹⁻³を参考に磁石でパターニングする事により, 電気生理活性特性 (刺激伝達パターン, Ca²⁺transient) が異なる事が示唆された. 繊維芽細胞は心筋細胞内で偏在化させることにより, 拍動が速くなる事が観察された ($P \leq 0.05$).

神経細胞の点在では, 伝播パターンが多様化し, 神経興奮因子(ニコチン)を添加することにより拍動始点が多数観察され, 伝導の形態が変化した(図 5A 右). また 細胞外電位測定においても刺激伝播パターンが乱れている事が観察された(図 6B, 左).

本研究に使用された方法は大変シンプルであり, 細胞毒性も少ない. 将来的に生体の生理活性同様の機能を有する多様な細胞配列を作成することの可能性が示唆された.

5. 謝辞

本研究は磁気健康科学研究振興財団の補助を受けて実施したものである.

参考文献

- 1) Kosuke Ino, Akira Ito, Hiroyuki Honda, Biotechnology and Bioengineering, Vol.97, 5(2007)
- 2) 井藤 彰, 本多 裕之, 上平 正道
YAKUGAKUZASSHI Vol. 128 (2008)
- 3) Takanari H, Miwa K, Fu X, Nakai J, Ito A, Ino K, Honda H, Tonomura W, Konishi S, Opthof T, van der Heyden MA, Kodama I, Lee JK. J Cell Physiol. Oct;231(10)(2016)

加齢による過活動膀胱への磁気刺激神経調整的新システムの確立

The establishment of new system of magnetic stimulation for overactive bladder with age

宮里実, 大城琢磨, 芦刈明日香

Minoru Miyazato, Takuma Oshiro, Asuka Ashikari

琉球大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学講座, 〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町上原 2 0 7

Department of Urology, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus,

207 Uehara, Nishihara, Okinawa 903-0215, Japan

Abstract

For the treatment of overactive bladder (OAB), antimuscarinic agents have long been the drug class of choice. However, they can have unpleasant side-effects, such as dry mouth, constipation, headache, blurred vision and tachycardia. In addition, the drugs can also be refractory in some patients with OAB symptoms. Therefore, we aimed to evaluate the efficacy and safety of magnetic stimulation for OAB, as well as stress urinary incontinence, with age. We confirmed restoration of malfunction in two cases with OAB by sacral neuromodulation of magnetic stimulation (Nihon Kohden Corporation, Tokyo, Japan).

Keywords: overactive bladder, magnetic stimulation, neuromodulation

1. はじめに

過活動膀胱には抗コリン薬といった薬物療法が一般的に行われるが、口渇・便秘といった薬物特有の副作用とリバウンドの問題がある¹。とりわけ腹圧性尿失禁の標準治療は手術であり、治療すら躊躇する患者も多い。これに対して我々は、バイオフィードバック、さらには電気・薬物刺激により下部尿路の自己修復能力を高める研究を行ってきた。

本研究は、磁気刺激装置から発生するパルス磁場の Neuromodulation 効果に着目²、加齢にともない失われた膀胱・尿道機能の再構築を目的とした。

2. 方法

磁気刺激装置 (TMU-1100、日本光電) を、1 回 25 分、1 週間に 2 回の磁気刺激を 3 ヶ月間行った。刺激繰り返し周期: $10 \pm 0.2 \text{ Hz}$ 、最大刺激量:

$17.5 \pm 4.2 \text{ mT rms}$ 、刺激パルス幅: $300^{+15}_{-21} \mu \text{ s}$

登録時評価項目

観察項目: 過活動膀胱症状質問票 (OABSS)、尿失禁症状・QOL 評価質問票 ICIQ-SF (International Consultation on Incontinence

Questionnaire-Short Form)、主要下部尿路症スコア、1 時間パッドテスト、骨盤 MRI による骨盤底筋 (肛門挙筋) の厚さ

治療開始 3 ヶ月後観察項目

OABSS、ICIQ-SF、1 時間パッドテスト、骨盤 MRI による骨盤底筋 (肛門挙筋) の厚さ

3. 結果

症例 1.

患者: 60 代女性

主訴: 切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁

既往歴: 二人の経産婦

経過: OABSS スコアは 9 点から 8 点で改善した。ICIQ-

SFでも尿漏れの頻度とQOLの改善が見られた。1時間パットテストとMRIによる骨盤底筋の厚みで変化がなかった(1.2 mm vs. 1.2 mm) (図1)。有害事象を認めなかった。

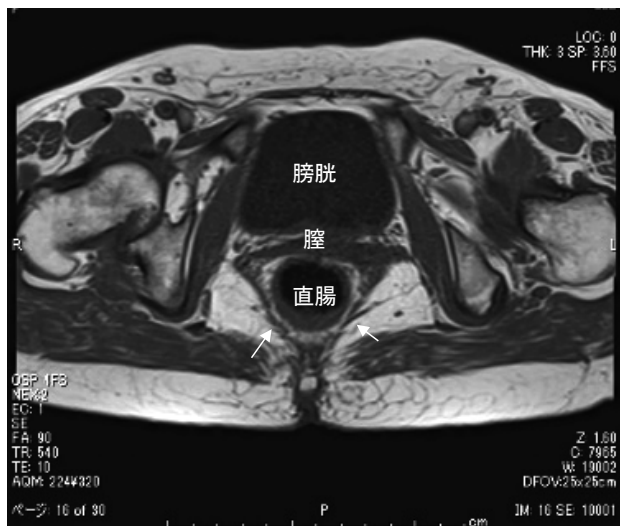


図1. 磁気治療後のMRI T1強調画像(症例1)

症例2.

患者: 60代女性、

主訴: 頻尿、排尿時痛(間質性膀胱炎)

既往歴: 基礎疾患として肝硬変、くも膜下出血、糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満

経過: ترامセツト、 $\beta 3$ 刺激薬内服中。OABSSは13点から4点に改善した。主要下部尿路症スコアは、日中排尿回数、膀胱痛、尿道痛が著明に改善した(図2)。有害事象を認めなかった。

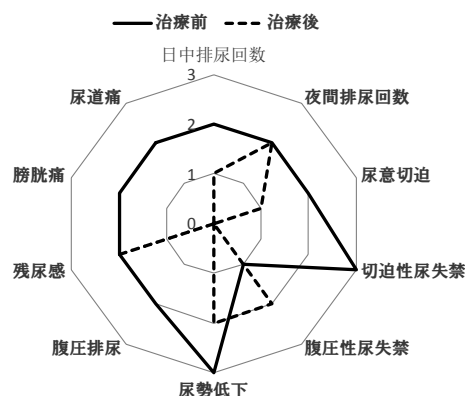


図2. 磁気治療前後の主要下部尿路症スコア(症例2)

4. 考察

磁気刺激治療後過活動膀胱スコアが改善、頻

尿・切迫性尿失禁が改善した。改善する機序として、電気刺激同様に脊髓・膀胱反射経路の知覚系が磁気刺激により再構築されることが示唆される³。磁気刺激治療は電気刺激と違い、服の上から刺激が可能で皮膚に痛みを伴わない。これまでの報告で、膀胱と同じ神経レベルである脛骨領域や仙骨領域を電気刺激すると、脊髓の抑制性アミノ酸やモルヒネが増加することが報告されており⁴、同様な機序が起こっていることが示唆される。

過活動膀胱の一般的治療として抗コリン薬が使用される。しかし、抗コリン薬には口渇、便秘、頭痛、霧視、頻脈などの特有な副作用があり¹、それそのものがQOLを損ない、治療継続が困難になる。したがって、本症例のように行動療法も含めて薬物に頼らない過活動膀胱治療は有用である。

5. 結語

磁気刺激治療は、切迫性・腹圧性尿失禁に有効であった。

本論文の内容は平成28年4月23日、仙台で開催された『第104回日本泌尿器科学会総会』で報告したものである。

謝辞

この研究は公益財団法人磁気健康科学研究振興財団の補助を受けて実施したものである。

参考文献

- 1) Park J, et al. A prospective, observational study to assess the association between dry mouth and solifenacin treatment in patients with overactive bladder syndrome. *Int Urol Nephrol*. 2015 47(2):235-42.
- 2) Yamanishi T et al. Multicenter, randomized, sham-controlled study on the efficacy of magnetic stimulation for women with urgency urinary incontinence. *Int J Urol*. 2014 21(4):395-400.
- 3) de Groat WC et al. Impact of Bioelectronic Medicine on the Neural Regulation of Pelvic Visceral Function. *Bioelectron Med*. 2015

22;2015:25-36.

- 4) Rogers MJ et al. Role of glycine in nociceptive and non-nociceptive bladder reflexes and pudendal afferent inhibition of these reflexes in cats. *Neurourol Urodyn*. 2016 35(7):798-804.

経頭蓋磁気刺激検査による筋萎縮性側索硬化症予後予測

Prognostic prediction in amyotrophic lateral sclerosis based on transcranial magnetic stimulation measurements

澁谷 和幹

Kazumoto Shibuya

千葉大学大学院医学研究院神経内科学, 〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1

Department of Neurology Graduate School of Medicine Chiba University

1-8-1 Inohana Chuo-ku, Chiba 260-8670 Japan

Abstract

Motor neuron hyperexcitability potentially contributes to motor neuron death in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Dysfunction of intracortical inhibition has been reported and may result in motor neuron death. The relationships between cortical excitability and disease stage and between cortical excitability and prognosis were examined, utilizing threshold tacking transcranial magnetic stimulation. Short-interval intracortical inhibition was decreased with disease progression, and decreased inhibition was related to survival. Decreased intracortical inhibition may become prominent with disease progression and play important role for motor neuron death in ALS.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, short-interval intracortical inhibition, motor neuronal hyperexcitability, motor neuron death

1. 目的 (PURPOSE)

筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis; ALS)は上位および下位運動ニューロンが変性・脱落し、発症から約3年で呼吸不全により死亡する非常に過酷な神経難病である。その病態の全ては明らかとはなっていないが、運動神経の過剰興奮性が病態の一部を成していると考えられている。実際リルゾールやエダラボンといった薬剤は、この病態仮説に基づき開発され、その有効性が複数の臨床試験で示されている。しかし、いずれの薬剤も、その生存期間延長効果は数ヶ月と限定的である。

これまで我々は経頭蓋磁気刺激検査を用いて、ALS患者における運動皮質興奮性変化について研究し、以下のことを明らかとしてきた。ALS運動皮質では短潜時皮質内抑制 (Short-interval intracortical inhibition; SICI)が低下し、運動皮質興

奮性が増大している¹⁾。この運動皮質興奮性増大は、臨床症状の発現前から始まる²⁾。リルゾールの内服により、運動皮質興奮性増大が部分的に回復する³⁾。上記の研究より、このALS運動皮質興奮性増大もALS病態の一部を成していると考えられている。

一方、ALS運動皮質興奮性が病期と共にどのように変化していくのか、また予後とどのように関わっているのかについては、未だ明らかとなっていない。

2. 方法 (METHOD)

研究1: ALS運動皮質興奮性の病期変化

ALS患者189名の運動皮質興奮性を測定し、病期との関係を解析した。病期の定義としては、以下の3つを用いた。1)死亡まで予後を追えた患者の中で、発病から検査までの期間を発病から死亡

までの期間で除した⁴⁾, 2)発病から検査までの期間, 3)検査時の ALS 機能評価スケール値 (ALS functional rating scale revised; ALSFRS-R)⁵⁾

研究2: ALS 運動皮質興奮性と予後の解析

169 人の ALS 患者の運動皮質興奮性を測定し, 発症から死亡までの期間と皮質興奮性の関係を解析した.

運動皮質興奮性の評価手法としては, 閾値追跡方経頭蓋 2 連発磁気刺激検査を用いた⁶⁾. この手法は近年新しく開発された手法で, コンピュータが一定の運動誘発電位 (Motor evoked potential; MEP) を誘発するための刺激閾値を半自動で測定する手法である. この手法は, 運動皮質の興奮性をこれまでの手法よりもより詳細に評価できる可能性が指摘されている.

3. 結果 (RESULTS)

研究1: ALS 患者の SICI at 1ms, SICI at 3ms, Averaged SICI (刺激間隔; ISI 1-7ms) は, 健常者と比べ有意に低下していた. 病期との相関解析では, 年齢, 性別, リルゾール内服の有無といった他の臨床因子を加えても, このうちのいくつかの因子が有意に相関していた. 病期の定義 1) では, SICI at 3ms ($p < 0.05$, $\beta = -0.21$), Averaged SICI (ISI 1-7ms) ($p < 0.05$, $\beta = -0.21$) が, 定義 3) では, SICI at 3ms ($p < 0.01$, $\beta = 0.20$) が有意な相関を認めていた.

研究2: やはり, ALS 患者の SICI at 1ms, SICI at 3ms, Averaged SICI (ISI 1-7ms) は, 健常者と比べ有意に低下していた. 年齢, 性別, リルゾール内服の有無といった他の臨床因子を加えた予後解析では, Averaged SICI (ISI 1-7ms) ($p = 0.011$, HR = 1.88) が生命予後と有意に関係し, 皮質興奮性の高い患者で予後不良という結果であった.

4. 考察 (DISCUSSION)

ALS 患者では, 短潜時皮質内抑制が有意に低下していた. この短潜時皮質内抑制は, 病期と共に低下していた. 短潜時皮質内抑制が低下している患者では, そうでない患者と比べ有意に予後不良であった.

短潜時皮質内抑制は, 運動皮質内の GABA 作動

性抑制性ニューロンの働きを反映することが知られている. ALS 患者の剖検脳を用いた研究では, GABA_A 受容体の mRNA レベルでの発現低下が報告されている⁷⁾. また, GABA 受容体のリガンドである flumazenil PET を用いた研究では, ALS 患者における取り込み低下が明らかとなっている⁸⁾. ALS 患者で認められた短潜時皮質内抑制の低下は, ALS 運動皮質における GABA 作動性抑制性ニューロンの機能低下を反映している可能性がある. また, GABA 作動性抑制性ニューロン機能低下は, 運動ニューロンの過剰興奮性をもたらすことから, ALS における短潜時皮質内抑制の低下が ALS における運動神経細胞死に関わっている可能性がある.

今回の研究では, 短潜時皮質内抑制が病期の進行と共に低下していた. ALS 患者の運動皮質を解析した病理学的研究では, パルブアルブミン発現抑制性細胞の変性・脱落が報告されている⁹⁾. 今回の結果は, 皮質内抑制性ニューロンが, 病期の進行と共に変性・脱落していくことを示唆している可能性がある.

短潜時皮質内抑制が低下している患者では, そうでない患者と比べ, 有意に生存期間が短かった. この所見は, 運動皮質興奮性がより高い患者の方が, 運動神経細胞死がより早く起こり, 発症から死亡までの期間がより短い可能性を示している. リルゾールの内服により運動皮質興奮性増大が部分的に回復し, 経頭蓋磁気刺激検査でこれを捉えることが出来ることを勘案すると, 経頭蓋磁気刺激検査を用いて運動皮質興奮性をより効率的に抑制する薬剤を探索することで, ALS 治療薬の開発が加速する可能性を示しているのかもしれない.

発表

本論文の内容の一部は 12 月 7 日にダブリンで開催された『国際 ALS/運動神経疾患学会』で報告したものである.

謝辞

この研究は公益財団法人磁気健康科学研究振興財団の助成に加え, 国際臨床神経生理学学会の助成により行われた. 更に本研究の一部は, The

University of Sydney, Matthew Kiernan 教授らとの
共同研究として行われた。

参考文献

- 1) Menon P, Geevasinga N, Yiannikas C, Howells J, Kiernan MC, Vucic S. Sensitivity and specificity of threshold tracking transcranial magnetic stimulation for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *The Lancet Neurology* 2015;14:478-484.
- 2) Vucic S, Nicholson GA, Kiernan MC. Cortical hyperexcitability may precede the onset of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Brain : a journal of neurology* 2008;131:1540-1550.
- 3) Vucic S, Lin CS, Cheah BC, et al. Riluzole exerts central and peripheral modulating effects in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain : a journal of neurology* 2013;136:1361-1370.
- 4) Mills KR. The natural history of central motor abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain : a journal of neurology* 2003;126:2558-2566.
- 5) Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *Journal of the neurological sciences* 1999;169:13-21.
- 6) Vucic S, Howells J, Trevillion L, Kiernan MC. Assessment of cortical excitability using threshold tracking techniques. *Muscle & nerve* 2006;33:477-486.
- 7) Petri S, Krampfl K, Hashemi F, et al. Distribution of GABAA receptor mRNA in the motor cortex of ALS patients. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 2003;62:1041-1051.
- 8) Turner MR, Hammers A, Al-Chalabi A, et al. Distinct cerebral lesions in sporadic and 'D90A' SOD1 ALS: studies with [11C]flumazenil PET. *Brain : a journal of neurology* 2005;128:1323-1329.
- 9) Nihei K, McKee AC, Kowall NW. Patterns of neuronal degeneration in the motor cortex of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Acta neuropathologica* 1993;86:55-64.

磁性体ナノ粒子造影剤を用いた核磁気共鳴画像法（MRI）による 乳がんセンチネルリンパ節の転移巣イメージングと転移診断法の 開発—乳がん腋窩手術の回避を目指して—

Superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging for accurate
diagnosis of axillary lymph node metastases to avoid axillary surgery in patients
with breast cancer

元村和由*

Kazuyoshi Motomura*

*大阪急性期・総合医療センター 乳腺外科

〒558-8558 大阪市住吉区万代 3-1-56

* Department of Breast Surgery, Osaka General Medical Center, 3-1-56 Bandai-Higashi, Sumiyoshi-ku,
Osaka 558-8558 Japan

Abstract

The aim of this study is to evaluate whether magnetic resonance imaging (MRI) with superparamagnetic iron oxide (SPIO) enhancement accurately detect axillary sentinel lymph node metastases in patients with breast cancer. Axillary surgery is performed for mainly axillary staging, but various morbidities such as lymph edema and neuropathy occur after axillary surgery. Accurate diagnosis using SPIO-enhanced MRI enables avoiding axillary surgery and subsequent morbidities in most breast cancer patients.

Keywords: breast cancer, sentinel node, magnetic resonance imaging, axillary staging

1. 目的

本研究は乳がんにおいて磁性体ナノ粒子造影剤を用いた核磁気共鳴画像法（MRI）を用いて腋窩センチネルリンパ節の転移診断法を開発することを目的とする。乳がん患者に対する腋窩手術は、主にリンパ節転移の有無を明らかにするために行われているが、これにより上肢浮腫、知覚障害など様々な合併症が生じる。MRIによる正確な転移診断が可能となれば、多くの乳がん患者において腋窩手術を回避でき、これによる合併症を防ぐことができる¹⁾。

1.5 テスラ (1.5T)-MRI を用いた SPIO 造影 MRI では、摘出したセンチネルリンパ節の病理診断と比較した結果、比較的良好な成績が得られた^{2),3)}。さらに、より高い分解能を有する 3T-MRI を導入

し、すでに正確なセンチネルリンパ節転移診断に成功している⁴⁾。しかしながら、国内外で 3T-MRI 装置を有する施設は少なく、この検査方法の普及に難がある。そこで、広く普及している 1.5T-MRI 装置を用いて撮影方法、各種シークエンスなどの工夫により、3T-MRI 並の正確な転移診断の実現を目指す。

2. 方法

以前報告した、3T-MRI 装置を用いた研究と同じ撮影条件で、CT と 1.5T-MRI 装置を用いて転移診断を試みた⁴⁾。

造影 CT によるセンチネルリンパ節の同定⁵⁾

仰臥位にて、患側の上肢挙上位で、局麻下にイオパミドールをそれぞれ 3ml 腫瘍直上と乳輪皮内に注射し、CT を撮影した。次に上肢を体側につ

け、MRI の撮影ポジションと近似するように CT を撮影した。

MRI イメージング

撮影前日に、SPIO を 500 倍希釈し、3ml をそれぞれ腫瘍直上と乳輪皮内に注射して、MRI を撮影した。上肢を体側につけて 1.5T-MRI 装置を用いて T2*強調像、脂肪抑制画像について撮影した。CT で同定されたセンチネルリンパ節に相当する MRI 上の腋窩リンパ節を特定し、転移診断を行った。センチネルリンパ節が均一な低信号を示した場合転移陰性、リンパ節全体あるいは一部が高信号の場合、転移陽性と診断した。この診断結果と病理診断結果を比較した。

3. 結果

臨床的腋窩リンパ節転移陰性乳癌 13 例を対象とした。全例で CT によりセンチネルリンパ節を同定し得た。CT により同定されたセンチネルリンパ節の平均個数は 1.1 個（分布; 1-2 個）であった。病理検索で 5 例にリンパ節転移を認めた。病理検索で転移を認めない 8 例中 2 例で、MRI で転移陽性と診断し、これらは偽陽性例と考えられた（図 1）。転移陽性の 5 例は全例 MRI で転移陽性と診断し得た。

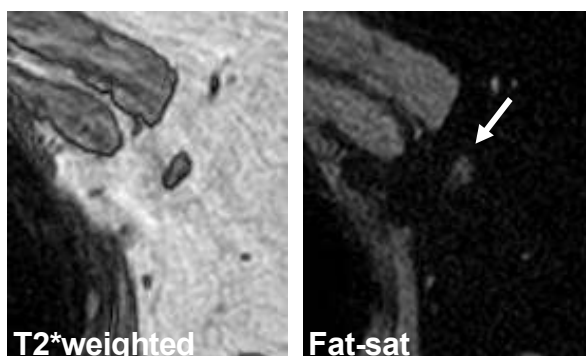


図 1 : 偽陽性例. 脂肪抑制像で高信号が得られ（矢印）転移陽性と診断、病理検索では陰性であった。

4. 考察

今回、3T-MRI 装置で用いたと同じ設定で、1.5T-MRI により転移診断を試みたが、病理学的に転移陰性の 8 例中 2 例で偽陽性となった。これは、1.5T-MRI は分解能が低く、リンパ節内に SPIO の取り込みがあっても、画像上十分に信号低下が生

じないためと考えられた。したがって、今後エコー時間の延長、SPIO の濃度を濃くするなどして画像の向上を図る必要があると考えられた。転移陽性例については 1.5T-MRI 装置でも、3T-MRI 装置と同様に脂肪抑制像により転移巣で高信号が得られ、正確に診断可能であることが分かった。国内外で広く普及している 1.5T-MRI 装置により正確な転移診断が可能となれば、乳がん患者の約 7 割を占めるリンパ節転移陰性例に対して腋窩手術を回避する治療法の普及が期待できる。

謝辞

本研究は磁気健康科学研究振興財団の補助を受けて実施したものである。

参考文献

1. Motomura K. Sentinel node biopsy for breast cancer: past, present, and future. *Breast Cancer*. 2015, 22 (3), 212-220.
2. Motomura K, Ishitobi M, Komoike Y, Koyama H, Noguchi A, Sumino H, Kumatani Y, Inaji H, Horinouchi T, Nakanishi K. SPIO-enhanced magnetic resonance imaging for the detection of metastases in sentinel nodes localized by computed tomography lymphography in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011, 18(12):3422-9.
3. Motomura K, Izumi T, Tateishi S, Sumino H, Noguchi A, Horinouchi T, Nakanishi K. Correlation between the area of high-signal intensity on SPIO-enhanced MR imaging and the pathologic size of sentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes. *BMC Med Imaging*. 2013 Sep 13;13:32. DOI: 10.1186/1471-2342-13-32.
4. Motomura K, Izumi T, Tateishi S, Tamaki Y, Ito Y, Horinouchi T, Nakanishi K. Superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging at 3T for accurate axillary staging in breast cancer. *Br J Surg*. 2016, 103: 60-69.
5. Motomura K, Sumino H, Noguchi A, Horinouchi T, Nakanishi K. Sentinel nodes identified by computed tomography-lymphography accurately stage the axilla in patients with breast cancer. *BMC Med Imaging*. 2013 Dec 9;13:42.DOI: 10.1186/1471-2342-13-42.

高次脳機能障害に対する薬物および経頭蓋磁気刺激療法の 臨床応用

Atomoxetine, repetitive transcranial magnetic stimulation and rehabilitation therapy for
cognitive dysfunction

山田 尚基*
Naoki Yamada*

*東京慈恵会医科大学 リハビリテーション医学講座, 〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8
* Department of Rehabilitation Medicine, The Jikei University School of Medicine
3-25-8 Nishi-Shimbashi, Minato-Ku, Tokyo 105-8461, Japan.

Abstract

In recent years, it had been reported that recently-published papers indicated that atomoxetine can influence brain function in human and been used as the drug to treat ADHD safely. However, no past studies have been performed using atomoxetine and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat patients with higher brain dysfunction. Therefore, this study aimed to provide an initial evaluation of the safety, feasibility, efficacy of combined protocol of atomoxetine administration, rehabilitative training and rTMS for patients with cognitive dysfunction. In addition, we have clarified the safety and efficacy of atomoxetine administration and intensive speech therapy for post-stroke patients.

Keywords: Stroke, Selective noradrenaline reuptake inhibitor, Speech rehabilitation, Brain plasticity

1. 目的

脳卒中リハビリテーション（以下、リハ）では、なんらかの先行手段により脳の可塑性を高めることが、リハの効果を最大限に引き出すことに、つながるとされる最近では、脳の可塑性を高める手段として、経頭蓋磁気刺激（Transcranial magnetic stimulation : TMS）や、経頭蓋直流電気刺激などが知られているが、同様の作用をもつ薬剤もいくつか知られている。この中核となる薬剤は、アドレナリン系、ドパミン系に影響を与える薬剤であり、アドレナリン、ドパミンの脳内濃度の増加が脳の可塑性の向上をもたらす、しいては、これら薬物の投与によってリハに対する反応性が高まり、脳卒中で生じた後遺症の機能回復が促進されることと

なる。近年になり開発された、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるアトモキセチンは、注意欠陥・多動性障害（ADHD）の治療薬として小児から大人まで広い使用が開始されている。この薬剤は、心血管系に大きな影響を与えることなく脳内アドレナリン濃度を増加させる薬物であることが大規模臨床試験で証明されており^{1,2)}、その副作用特性は従来使用薬（アンフェタミンやメチルフェニデート）より大幅に緩徐であり患者耐用性は高いといえる³⁾。

アトモキセチンの内服併用化でのリハの有効性は少数ながら確認済みであり、今回、アトモキセチンの内服併用下での TMS とリハの高次脳機能障害患者への安全性と有効性を検討した。

2. 方法

本研究は、入院のうえで、アトモセチン内服下（40 mg/day）での反復性 TMS（前頭前野、前頭葉内側面などを刺激部位として、ダブルコイルを用い前頭部正中に 10 Hz の高頻度刺激を連日 2000 発実施）とリハ併用療法の安全性と有用性を評価した。

＜選択基準＞

- 1：脳卒中もしくは頭部外傷の慢性期（発症後 6 ヶ月間以上がすでに経過している）にあり、なんらかの後遺症を呈している。
- 2：研究内容を理解しており、同意書を記入した患者。
- 3：アトモセチンに対し過敏症の既往歴がないこと。
- 4：MAO 阻害剤を投与中あるいは投与中止後 2 週間以内でないこと。
- 5：重篤な心血管障害がないこと、褐色細胞腫・閉塞隅角緑内障・中等度以上の肝機能障害又はその既往歴がないこと。
- 6：抗精神病薬・昇圧剤・ β -アドレナリン受容体刺激剤を使用していないこと。

＜除外基準＞

- 1：研究内容を口頭で説明しても、その内容を理解できない患者。
- 2：痙攣の危険性が高い患者（過去 1 年間に痙攣発作の既往がある患者、脳波検査で異常が認められた患者など）。
- 3：頭蓋内金属（クリップ、コイル、ステントなど）・心臓ペースメーカーをもつ患者。
- 4：活動性の全身性疾患（例：心不全、腎不全、悪性腫瘍など）に罹患している患者。
- 5：妊娠中の患者。

対象：30 代男性で両側の脳内出血を 1 年以上前に発症していた、高次脳機能障害として、注意障害（歯磨きなど持続できない、テレビは飽きるなど）、遂行機能障害（一日の予定が立てられない、施設にて受動的な生活）、自発性の低下（意欲の低下）が見られた、神経心理学的検査結果を表 1 に示す。当院入院時の脳 MRI および MRA である。右基底核から後頭葉白質に虚血巣みられ、MRA では、両側内頸動脈は中大脳動脈起始部において閉塞し、前

大脳動脈は、左内頸動脈からわずかに描出されているが、anterior circulation は、左右いずれも虚血状態であることが示唆された。

3. 結果・考察

高次脳機能障害に対し、アトモセチン（ストラテラ 40mg/T）を 1T/日で 4 週間、内服投与し、同時に、毎日 1 時間、机上課題（末梢課題・迷路課題）および視覚性記憶課題を実施した。その結果、表 1 のように、WAIS-III (Wechsler adult intelligence scale-third edition), WMS-R (Wechsler memory scale-revised), TMT (trail making test) において改善を認めた。臨床的にも「日常会話の反応が早くなった」、「自発性が向上した」、「上肢の運動速度が速くなった」などの行動変化がみられた。こうした、改善は、アトモセチンの 4 週間の投与が終了したのちも持続した。

アトモセチンは、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬である。中枢神経系では、橋にある青斑核にノルアドレナリン作動性神経細胞が多く存在し、そこからほぼ脳全域に投射しており、青斑核は海馬、扁桃核、前頭葉を含む大脳皮質全域に、ノルアドレナリン濃度を増やす機能を有していると考えられている⁴⁾。そして、アトモセチンの内服そのものが脳の可塑性を高めることが、すでに報告されている^{5,6)}。しかし、脳損傷後遺症患者を対象としてアトモセチンを投与し、それが神経症状の回復に与える影響を検討した報告はいまだみられていないが、我々は、アトモセチン内服併用での TMS とリハの安全性と有用性をすでに報告し SPECT において全脳における血流改善効果の可能性を報告した^{7,8)}。

本例は、慢性期でありながら、リハの効果を最大限に引き出すために、脳の可塑性を高める目的でアトモセチンを投与し、高次脳機能障害の改善を認めた。他にも、ドーパミン系、セロトニン系に作用する薬剤でも、実験レベルでは報告が散見される。今後、こうした neuromodulation に介入する薬剤の臨床研究が望まれ、脳の可塑性を最大限に高めた状態でのリハ提供が重要と考えられる。

表 1: 神経心理学的検査結果

		介入前	介入後	介入後 1 ヶ月
W A I S III	言語性 IQ	103	117	121
	動作性 IQ	68	82	83
	全 IQ	86	102	105
	言語理解	104	116	120
	知覚統合	81	99	95
	作動記憶	83	92	96
	処理速度	60	66	72
W M S-R	言語性 指標	77	95	95
	視覚性 指標	≤50	74	74
	全指標	55	88	88
	注意集中	85	85	99
	遅延再生	≤50	65	55
TMT (秒)	A	262	163	233
	B	308	239	235

4. 謝辞

この研究は公益財団法人磁気健康科学研究振興財団の補助を受けて実施したものである

参考文献

- 1) Gehlert DR, Schober DA, Hemrick-Luecke SK, Krushinski J, Howbert JJ, Robertson DW, Fuller RW, Wong DT : Novel halogenated analogs of atomoxetine that are potent and selective inhibitors of norepinephrine uptake in brain. *Neurochem Int* 1995 ; 26 : 47-52
- 2) Bymaster FP, Katner JS, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Threlkeld PG, Heiligenstein JH, Morin SM, Gehlert DR, Perry KW : Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology* 2002 ; 27 : 699-711

3) Steven E. Hyman, Eric J Nestler : *Molecular Foundations of Psychiatry* 1993 ; 74-79.

4) Plewnia C, Hoppe J, Hiemke C, Bartels M, Cohen LG, Gerloff C : Enhancement of human cortico-motoneuronal excitability by the selective norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine. *Neurosci Lett* 2002 ; 330 : 231-234

5) Foster DJ, Good DC, Fowlkes A, Sawaki L : Atomoxetine enhances a short-term model of plasticity in humans. *Arch Phys Med Rehabil* 2006 ; 87 : 216-221

6) Gilbert DL, Ridel KR, Sallee FR, Zhang J, Lipps TD, Wassermann EM : Comparison of the inhibitory and excitatory effects of ADHD medications methylphenidate and atomoxetine on motor cortex. *Neuropsychopharmacology* 2006 ; 31 : 442-449

7) Kinoshita S, Kakuda W, Yamada N, Momosaki R, Okuma R, Watanabe S, Abo M : Therapeutic administration of atomoxetine combined with rTMS and occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke: a case series study of three patients. *Acta Neurol Belg*. 2016 ; 116 : 31-37.

8) Yamada N, Kakuda W, Yamamoto K, Momosaki R, Abo M : Atomoxetine administration combined with intensive speech therapy for post-stroke aphasia: evaluation by a novel SPECT method. *Int J Neurosci*. 2015 ; 3 : 1-10.

カプセル内視鏡の腸内長時間停滞を解消する

磁気バイブレーション装置の開発

Magnetic vibration device for colon capsule endoscopy

田代晋久

Kunihisa Tashiro

信州大学工学部, 〒380-8553 長野市若里 4-17-1

Faculty of Engineering, Shinshu University

4-17-1 Wakasato, Nagano 380-8553 Japan

Abstract

Movement of a capsule endoscope in body depends only on the peristalsis and gravity. Therefore, there is a problem such as prolongation of the examination time. In addition, observation of the site aimed at is not easy. It is required to control the movement of the capsule endoscope to reduce the oversight of a lesion. Towards the resolution of the problems, this research proposes a magnetic guide method using a magnetic guide magnet. It is guided the capsule endoscope by the magnetic force generated from the magnetic guide magnet. Assuming the distance between the surface of the body and digestive organ, the goal of guide distance is 100 mm. Estimates of necessary magnetic field for the guide of the capsule is 17 mT. This paper reports the design of the magnetic guide magnet which generate more than magnetic field of 17 mT to a distance of 100 mm.

Keywords: capsule endoscopy, magnetic vibration device, magnetic guide magnet

1. 目的

カプセル内視鏡とは、胃や小腸、大腸などの診察を目的として作られた、小型カプセル状の内視鏡である。口から内服することで体内の撮影を行い、その後肛門より排出される。近年、本邦でも保険適応がなされ、カプセル内視鏡の普及によるがん検診の受診率向上などが期待される[1]。一方、消化管内でのカプセル内視鏡の動きは蠕動運動と重力のみに依存し、病変の見落としを減らすためにその動きを意図的にコントロールすることが求められる[2]。

著者らはカプセル内視鏡に内蔵されるボタン電池の外装がステンレス製であることに着目し、ひずみ誘起マルテンサイト変態により、磁性体として取り扱うことができると考えた。これにより、

体外に位置する磁石（以降、磁気誘導用磁石と称す。）との間で吸引力が生じ、既存のカプセル内視鏡でも誘導が行える。磁界を用いた誘導法は先行研究でもなされているが、カプセル内視鏡に内蔵されるボタン電池を利用した誘導の試みは例がない。カプセル内視鏡はサイズ、重量、コストの面で制約を持つため、既存のカプセル内視鏡への改良を要しない点で、本誘導法は大きな利点を持つ。

2. 方法

カプセル内視鏡の誘導に必要な磁束密度として、著者らは 17 mT という値を実験により導出した。体表面から消化管までの距離を仮定して、目標誘導距離を 100 mm とした。図 1 に磁気誘導用磁石の構成を示す。磁気誘導用磁石は表面から d

= 100 mm 離れた位置において 17 mT 以上の径方向磁束密度が得られるように設計した。磁気誘導用磁石は大別すると磁石、ヨーク、ステンレスケースで構成される。磁石部は、径方向着磁磁石 1 個を軸方向着磁磁石 2 個で挟みこみ、径方向磁束密度の増加を図っている。また、ヨークにより磁石部を挟み込むことでも径方向磁束密度を増加させる。図 2 に磁束密度の解析結果の一例を示す。

3. 結果

図 3 に製作した磁気誘導磁石の磁界分布計測風景を示す。円筒軸まわりの角度 θ [deg.] に対し、径方向磁束密度 B_r [T] は変化する。 B_r が最大となる角度を $\theta = 0 \text{ deg.}$ と定義する。図 4 に磁気誘導磁石表面からの距離 r' に対する B_r の変化を示す。表面から 100 mm 離れた位置でも 10 mT 以上の B_r が得られた。径方向磁束密度を測定した結果を示す。図 5 に 100 mm の位置における θ の変化に対する B_r の変化を示す。 $\theta = 0 \text{ deg.}$ で最大値 $B_r = 17.3 \text{ mT}$, $\theta = 180 \text{ deg.}$ で最小値 $B_r = 0.4 \text{ mT}$ となった。実測を通じ目標とした 17 mT 以上の磁界変動を確認した。角度を調整することで磁気誘導用磁石がカプセル内視鏡に及ぼす径方向磁束密度（吸引力）を調整できる。

4. 考察

若手医師用の内視鏡トレーニングモデルを用いた大腸用カプセル内視鏡 PillCam® COLON 2 の磁気誘導実験を行った。実験を通じ、撮影を行いながら明らかとなったことを以下に示す。

- (1) 磁気誘導磁石によりカプセル内視鏡の磁気誘導を確認した。PillCam® COLON 2 を用いて、上部消化管内内視鏡では見ることが難しい胃の上部の撮影が行えた。
- (2) カプセル内視鏡に磁界が加わりすぎるとリードスイッチが作動し、カプセル内視鏡の動作が一時的に停止する。しかし、体外からの無線操作により復帰は可能である。
- (3) カプセル誘導の操作性を向上させるため、磁気誘導磁石近傍での強磁界を低減し、かつ遠方での磁界を発生可能な磁気誘導磁石の磁石配列検討を行う必要があると結論付けた。

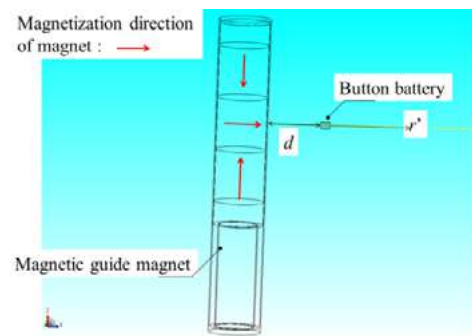


図 1 磁気誘導磁石の構成

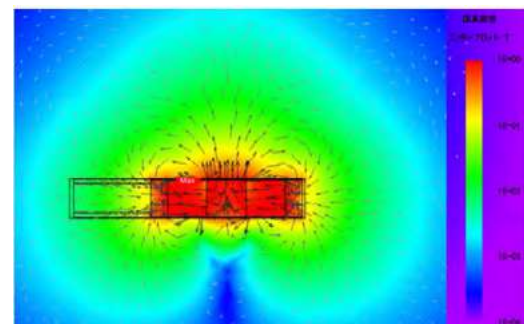


図 2 磁束密度解析結果の一例



図 3 製作した磁気誘導磁石

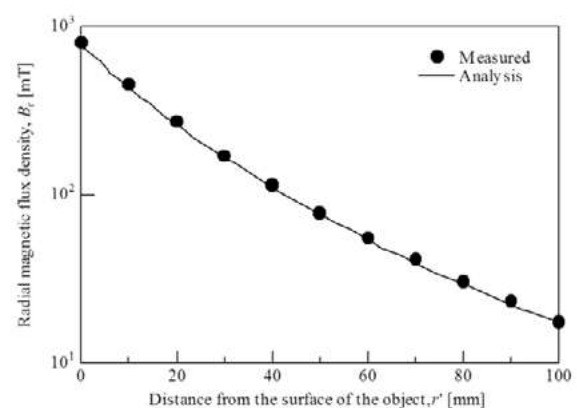


図 4 距離に対する径方向磁束密度の変化
($\theta = 0 \text{ deg}$)

謝辞

この研究の一部は公益財団法人 磁気健康財団 科学研究振興財団の平成 27 年度研究助成金（助成番号 27211）の補助を受けて行われた。ここに感謝の意を表する。

参考文献

- 1) Swain P., Toor A., Volke F., et al., Remote magnetic manipulation of a wireless capsule endoscope in the esophagus and stomach of humans (with videos), *Gastrointestinal Endoscopy*, Vol. 71, No. 7, pp. 1290-1293, 2010.
- 2) 太田 英敏・佐川 保・佐藤 康裕・藤田 朋紀・勝木 伸一：「体外式誘導法を用いたカプセル内視鏡による消化管病変の診断」，*消化器内科雑誌*，Vol.56，No.3 pp.286-291 (2013).

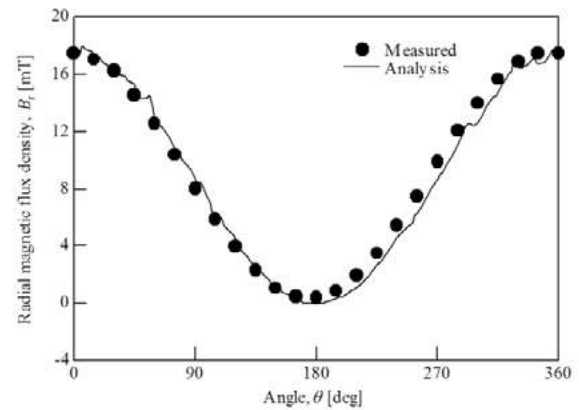


図5 回転角 θ に対する径方向磁束密度 B_r の変化
(距離 $r' = 100$ mm)

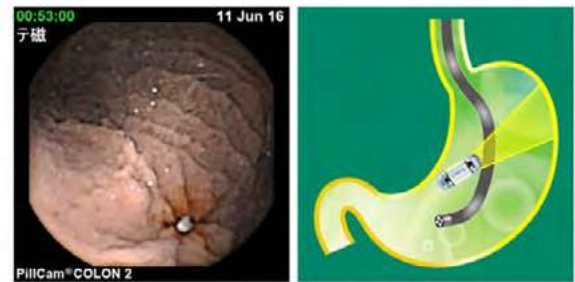


図6 若手医師用の内視鏡トレーニングモデルを用いた PillCam® COLON 2 による磁気誘導実験結果の一例。通常の上部消化管内視鏡では見られない胃の上部の撮影が行えた。

末梢性顔面神経麻痺における経頭蓋磁気刺激法を用いた

新たな治療法の開発とその評価

Development of a novel rehabilitation method with paired associative stimulation combined with transcranial magnetic stimulation

稲垣 彰 南方寿哉 関谷真二 村上信五*

Akira Inagaki, Toshiya Minakata, Shinji Sekiya and Shingo Murakami*

*名古屋市立大学大学院医学研究科 耳鼻咽喉・頭頸部外科

〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

*Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery,

Graduate School of Medical Sciences, Nagoya City University

1-1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya City, Aichi 102-0073 Japan

Abstract

The rehabilitation of the severe facial palsy, especially that for a synkinesis remains to be established. Recently, the paired associative stimulation combined with transcranial magnetic stimulation was reported to be capable of inducing muscle-strengthening in the facial muscles as it does in the other muscles, at least temporarily. Here we report a result of clinical trial of the associative stimulation combined with transcranial magnetic stimulation as the novel approach for rehabilitation of severe facial palsy, especially that manifesting synkinesis.

Keywords: facial palsy, synkinesis, transmagnetic stimulation

1. はじめに

顔面神経麻痺は社会的な生活に大きな影響を及ぼす顔面表情筋の麻痺を生じる疾患であり、罹患患者のうち 17%に後遺症を残す。

末梢性顔面神経麻痺の本体はウイルス性炎症による側頭骨顔面神経管内での顔面神経の神経絞扼と、それに続発する不可逆的な神経障害であり(1)、神経絞扼を和らげるためのステロイド剤による抗炎症治療・抗ウイルス治療が急性期に対する現在の標準的治療となっている(2)。

近年、経頭蓋的磁気刺激法(TMS)を用いて、ヒト大脳運動皮質の興奮性を長時間高めることが可能となり、人工的に運動皮質の脳可塑性を誘導する手法として注目を集めている(3, 4)。中でも、TMS と末梢神経電気刺激を組み合わせた連合性対刺激 (TMS

followed by a paired associated stimulation、TMS-PAS) は多数の末梢神経系で 15-30ms の間の適切な TMS-PAS 間の刺激間隔を設定することで、長期増強 (long term potentiation, LTP) による反応増強を誘導できることが示されている(5)。昨年、TMS-PAS 間の刺激間隔を 20ms に設定することで、健常者の顔面表情筋において TMS-PAS を用いることで、少なくとも一過性に LTP による反応増強が誘導されることが報告され、顔面表情筋の運動機能障害に対する新たなリハビリテーション法として期待されている(6)。

そのため、今回我々は、重度の末梢性顔面神経麻痺患者を対象に、TMS-PAS により運動リハビリテーションを行い、その効果を検証した。重度の顔面神経麻痺患者に対して TMS-PAS を合計 8 回、繰り返

し用いることで、顔面神経麻痺患者において笑顔、食事の際に重要であり、顔面表情筋の中でもとりわけ障害による苦痛の強い口角下制筋、大頬骨筋（口を横に「イー」と引く筋）の随意運動の増強の改善に優れることを、顔面神経麻痺スコアを用いて検証した。

2. 方法

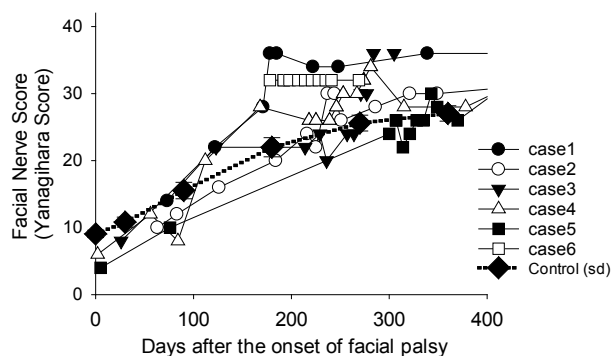
本研究は、名古屋市立大学病院 IRB により承認されたプロトコールに基づき行われた。当院を受診した重度末梢性顔面神経麻痺患者で、同意取得日に満 20 歳以上 70 歳未満の患者で、プロトコール治療の実施・検査について文書で同意が得られた 6 名の患者を対象とする。但し、当院で施行した柳原法（40 点法）による顔面神経麻痺評価で発症後の最悪時スコアが 10 点以下、ないし、当院または他院で施行した Electroneurography (ENoG) で、オトガイ法もしくは標準法のどちらかの最少値が 15 % 以下の患者を重度麻痺とする。

本研究では、医学研究および臨床上の有用性が確認され、安全性の上で重大な問題がないと考えられる、低頻度反復刺激(1 ヘルツ未満)の磁気刺激法を日本臨床神経生理学会のガイドラインに準じて用いる。実際には、リハビリテーションとして TMS と末梢神経電気刺激を組み合わせた連合性対刺激 (TMS-PAS) を用いる。すなわち、被験者の顔面神経下行枝ないし大頬骨筋、口角下制筋の支配神経を電気刺激し、その 20 ミリ秒後のタイミングで大脳運動野に TMS を行う(6)。この対刺激を 0.2 ヘルツで 240 回繰り返す（合計 20 分間）（マグスティムラピッド、英国マグスティム社）。大脳運動皮質延髄投射を定量化するために、単発の TMS により誘発される運動誘発電位（motor evoked potential; MEP）を連合性対刺激の前後に記録し（約 5 分間）、20 回 MEP 振幅平均値の変化率を計測した。また、柳原法による顔面神経麻痺スコアの変化を併せて TMS-PAS 施行前後に検討した。

TMS-PAS は原則として 1 週毎に合計 8 回行った。コントロールとして、TMS-PAS 治療を行わなかった 17 名の重度ウイルス性顔面神経麻痺患者を用いた。

3. 結果

顔面神経麻痺スコアの変化を図に示す。顔面神経麻痺スコアは上昇を示した。顔面神経麻痺スコアは各回の TMS 施行前後で概ね変化しなかったが、1 症例において、1 回、2 点の上昇を認めた。顔面神経麻痺スコアが悪化した症例は認められなかった。



4. 考察

慢性期の治療としては顔面表情筋の筋力維持・増強を目的とした星状神経節ブロック、理学的運動器リハビリテーション、病的運動・拘縮予防を目的とした顔面ボツリヌス毒素療法(2)などがあるが、治療のエビデンスレベルは C1 と低く、確立した方法がないことから何も行われなことも多いのが現状である。軽度、中度麻痺では髄鞘障害による機能不全を生じる神経の割合が多く、髄鞘の再生と共に改善することが多いのに対して、重度顔面麻痺では、炎症の主座である側頭骨内より遠位の神経の、ワーラー変性による軸索障害により機能障害を生じる神経の割合が多い。軸索障害を生じた神経の機能回復には障害部位より遠位、末梢側への軸索再生が必要となるが、充分再生しないことによる表情筋収縮の左右差、神経の再生過程での顔面表情筋の過誤支配による、随意運動により意図しない表情筋が動く病的共同運動を生じることが多い。

病的共同運動に対しては、世界的にエビデンスレベルの高い方法は現在まで確立されておらず、現在でも、世界的に研究が行われている分野である。本研究は、特定の筋の随意運動を強化する TMS-PAS を用いた新たなリハビリテーションの可能性を示唆するが、臨床応用には引き続き検討が必要と考えられた。

謝辞

この研究は公益財団法人磁気健康科学研究振興財団補助金、科学研究費（16K11188）の補助を受けて実施したものである。

文献

1. Murakami S, Mizobuchi M, Nakashiro Y, Doi T, Hato N, Yanagihara N. Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. *Annals of internal medicine*. 1996;124(1_Part_1):27-30.
2. 日本顔面神経研究会. 顔面神経麻痺診療の手引—Bell麻痺とHunt症候群— 2011年版 東京: 金原出版; 2011. 111 p.
3. Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain*. 2000;123(3):572-84.
4. Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *The Journal of physiology*. 2002;543(2):699-708.
5. Carson RG, Kennedy NC. Modulation of human corticospinal excitability by paired associative stimulation. *Frontiers in human neuroscience*. 2013;7.
6. Pilurzi G, Hasan A, Saifee T, Tolu E, Rothwell JC, Deriu F. Intracortical circuits, sensorimotor integration and plasticity in human motor cortical projections to muscles of the lower face. *The Journal of physiology*. 2013;591(7):1889-906.

静磁場刺激を用いた脊髄神経回路興奮性変調の試み

Effect of static magnetic field stimulation on the excitability spinal neural circuit.

中川 剣人

Kento Nakagawa

東京大学大学院総合文化研究科, 〒153-8902 東京都目黒区駒場 3-8-1

Graduate School of Arts and Sciences, The University of Tokyo,

3-8-1 Komaba, Meguro-ku, Tokyo 153-8902

Abstract

Transcranial static magnetic field stimulation has recently been demonstrated to modulate cortical excitability. In the present study, we investigated the effect of trans-spinal static magnetic field stimulation (tsSMS) on the excitability of the corticospinal tract. A compact magnet for tsSMS or a stainless steel cylinder for sham stimulation were positioned over neck (C8 level) on 20 able-bodied subjects. Motor evoked potentials (MEPs) were measured from first digital interosseous muscle before, during and after the intervention. Compared with baseline condition, we found a decrease in MEP amplitudes during tsSMS, but not during sham stimulation. Additionally, during the intervention the MEP amplitudes were lower in tsSMS than in sham stimulation, although these effects did not last after the intervention. The results suggest that static magnetic field stimulation of the spinal cord by a compact magnet can reduce the excitability of the corticospinal tract. Trans-spinal static magnetic field stimulation could be a new non-invasive neuromodulatory tool for spinal neural circuits.

Keywords: static magnetic field, spinal cord, motor evoked potential, transcranial magnetic stimulation

1. 目的

脊髄神経回路を変調させることで、脊髄損傷患者の随意運動機能が改善することが示されている^{1,2}。近年、非侵襲的な直流電気刺激や磁気刺激が脊髄神経回路変調に用いられている^{3,4}。しかしながら、広い普及のためには、より簡便で安価な非侵襲的脊髄神経回路変調方法が求められる。

ここ 10 年、局所的な静磁場暴露によってヒトの皮質機能を変調させる研究がなされつつある⁵。これらの研究では、強力な磁石を頭部表面に当てるだけで、対象部位の興奮性や機能が変調するこ

とを報告している⁶⁻⁸。

本研究では、上述の静磁場刺激を用いて脊髄神経回路の興奮性を変調可能かどうかを検討することを目的とした。

2. 方法

2.1 被験者

20 名の健康成人を対象とした。本研究は東京大学大学院総合文化研究科・教養学部、ヒトを対象とした実験研究に関する倫理審査委員会の承認を受けて実施したものである。

2.2 経頭蓋磁気刺激法

実験中、被験者は座位にて前腕を回内位で肘掛に置き、安静を保った。静磁場刺激の効果を検討するため、経頭蓋磁気刺激法 (transcranial magnetic stimulation: TMS) を用いて運動誘発電位 (motor evoked potential: MEP) を右手の第一背側骨間筋 (first dorsal interosseous: FDI) から記録し、その振幅値を皮質脊髄路の興奮性として評価した (図 1)。TMS 装置 (Rapid₂, Magstim, UK) に接続した八の字コイルにて単発刺激を左一次運動野に与えた。刺激強度は安静時閾値の 1.2 倍とした。MEP 計測は、静磁場介入前 (pre)、介入開始 5 分後 (during-5)、10 分後 (during-10)、介入終了直後 (post-0)、介入終了 5 分後 (post-5) にて、それぞれ 20 回ずつ行った。筋電図信号は双極誘導にて 5-1500Hz の帯域通過フィルターをかけて 4000Hz のサンプルレートにて記録した。

2.3 静磁場刺激介入

静磁場刺激には、円柱形 (直径 50mm、高さ 30mm) のネオジム磁石 (約 0.46 テスラ; NeoMag, Ichikawa, Japan) を用いた。シャム刺激として、同じサイズのスチールを用いた。磁石とスチールは、アームスタンドにて被験者の首元表面 (第 8 頸髄上) に固定した (図 1)。先行研究にて静磁場刺激における極性は神経興奮性変調には影響がないことが示されているため⁸、本研究では N 極による刺激で統一した。静磁場刺激、シャム刺激ともに 15 分間とした。実験は二重盲検法のクロスオーバー比較デザインにて行った。同一被験者が静磁場刺激条件、シャム刺激条件を 3 日以上の間隔を空けて行った。

2.4 分析

MEP 振幅値を計算し、それぞれの条件で pre 時点の値を 100% として正規化した。また、背景筋活動の影響を除外するため、TMS 直前 50ms の区間で 20 μ V 以上の振幅値が認められた試行は統計処理から除外した。

統計処理には、繰り返しのある二元配置分散分析 (2 条件 [静磁場, シャム] $\times$ 4 時点 [during-5, during-10, post-0, post-5]) を用いた。主効果や交互作

用が認められた場合、Bonferroni 法にて多重比較を行った。統計処理の有意水準は 0.05 とした。

3. 結果

TMS の刺激強度は静磁場刺激条件で $83.5 \pm 11.3\%$ 、シャム刺激条件で $81.8 \pm 13.2\%$ であり、両者に有意差は認められなかった。全試行の 4.5% は背景筋活動が認められたため、統計処理から除外した。残った試行の背景筋活動量において、二元配置分散分析を行ったところ、いずれの主効果、交互作用も認められなかった。

FDI の MEP 振幅値において、二元配置分散分析を行ったところ、条件の主効果が認められた ($F(1, 19) = 6.87, p < 0.05$)。また、多重比較の結果、during-5, during-10 時点において MEP 振幅は静磁場刺激条件の方がシャム刺激条件より有意に小さかった ($p < 0.01$)。さらに、静磁場刺激条件において、pre 時点よりも有意に during-5 時点の振幅値が小さかった ($p < 0.05$) (図 2)。

4. 考察

本研究の目的は、第 8 頸髄上に静磁場刺激を行うことで、脊髄神経回路の興奮性が変調可能かを検討することであった。実験により、FDI の MEP 振幅値は介入前やシャム刺激条件に比べて低下示された。

静磁場刺激条件における MEP 振幅値の低下率は約 80% であり、これは一次運動野に静磁場刺激を行った先行研究と同様の値であった^{8,9}。しかしながら、先行研究でみられた介入後も数分間続く抑制効果は本研究で観察されなかった^{7,9}。これは、本研究における脊髄への静磁場刺激は長期の可塑的变化を促すような強いものではないと考えられる。しかしながら、より長時間あるいは強い磁場での刺激を与えることで、長期の可塑的变化を促すかもしれない。

本研究では、MEP の評価によって脊髄神経回路の興奮性変調可能性を検討したが、MEP は皮質と脊髄双方の興奮性を反映したものであるため、脊髄神経回路の興奮性を直接変調したことを示すものではない。しかしながら、静磁場の暴露によって細胞膜の興奮性が抑制されることが示されており¹⁰、静磁場刺激による抑制効果がシナプス

接続を介さない現象であることが考えられる。その場合、脊髄レベルで発生した効果がシナプスを介して皮質まで上行することは考えにくい。ため、本研究の脊髄への静磁場刺激は脊髄神経回路内、特に運動ニューロンの細胞膜興奮性を変調させたものであろう。また、神経軸索の興奮性が静磁場暴露によって抑制されることも示されているため¹¹、運動ニューロンではなく、皮質脊髄路神経軸索が脊髄に連絡する前に抑制された可能性も考えられる。このようなメカニズムによって、MEP 振幅値が低下した可能性がある。

本研究で得られた結果は、静磁場刺激が脊髄神経回路の変調に有効な手法である可能性を示すものである。静磁場刺激による抑制効果は、脊髄損傷患者などに見られる脊髄反射回路の過剰亢進による筋の不随意的痙縮症状の緩和などが期待される。また、今回用いたネオジム磁石は他の神経活動変調手法と比べ圧倒的に安価であるため、家庭レベルでのニューロリハビリテーションツールとしての普及が可能となるかもしれない。

本論文の内容は 2016 年 11 月 15 日にアメリカ合衆国・サンディエゴで開催された『Neuroscience 2016』で報告したものである。

参考文献

- 1) Harkema, S. et al. Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study. *Lancet* 377, 1938-1947, (2011).
- 2) Herman, R. et al. Spinal cord stimulation facilitates functional walking in a chronic, incomplete spinal cord injured. *Spinal Cord* 40, 65-68, (2002).
- 3) Lamy, J. et al. Modulation of soleus H reflex by spinal DC stimulation in humans. *J Neurophysiol* 108, 906-914, (2012).
- 4) Sasada, S. et al. Volitional walking via upper limb muscle-controlled stimulation of the lumbar locomotor center in man. *J Neurosci* 34, (2014).
- 5) Kirimoto, H. et al. Transcranial static magnetic field stimulation - new non-invasive brain stimulation tool. *J Phys Fitness Sports Med* 5, 205-211, (2016).
- 6) Gonzalez-Rosa, J. J. et al. Static magnetic field stimulation over the visual cortex increases alpha oscillations and slows visual

search in humans. *J Neurosci* 35, (2015).

- 7) Kirimoto, H. et al. Effect of transcranial static magnetic field stimulation over the sensorimotor cortex on somatosensory evoked potentials in humans. *Brain Stimulation* 7, 836-840, (2014).
- 8) Oliviero, A. et al. Transcranial static magnetic field stimulation of the human motor cortex. *J Physiol* 589, 4949-4958, (2011).
- 9) Nojima, I. et al. Static magnetic field can transiently alter the human intracortical inhibitory system. *Clin Neurophysiol* 126, 2314-2319, (2015).
- 10) Rosen, A. D. Mechanism of action of moderate-intensity static magnetic fields on biological systems. *Cell Biochem Biophys* 39, 163-173, (2003).
- 11) Coots, A. et al. Effect of a 0.5-T static magnetic field on conduction in guinea pig spinal cord. *J Neurol Sci*, 222, 55-57, (2004).

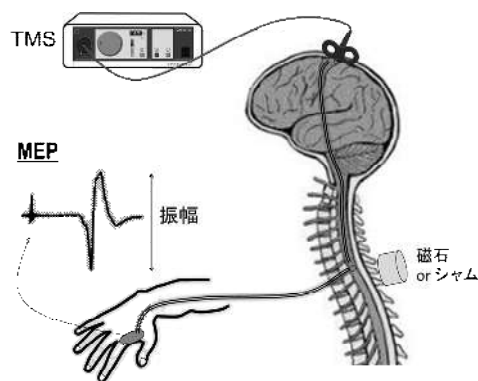


図 1. 頸髄への静磁場刺激と MEP の測定

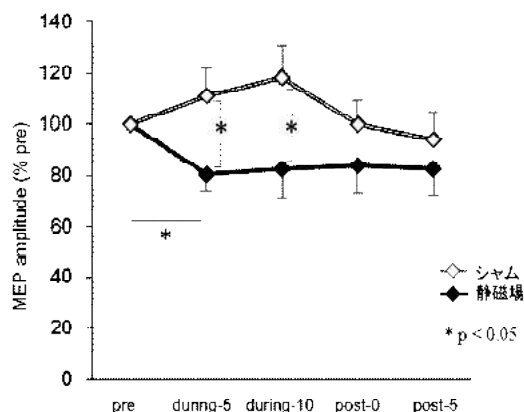


図 2. MEP の変動. 平均値±標準誤差

平成28年度 研究助成テーマ

平成28年度は、以下のように、基礎4名・応用3名・テーマ指定3名の研究に対し助成が決定いたしました。

I. 基礎研究

I -1. 磁気駆動による血管内皮細胞力学応答機構の解明

北海道大学大学院 工学研究院／大橋 俊朗

I -2. 微量生体分子計測のための機能性フッ素MRI造影剤の開発

京都大学大学院 工学研究科／田中 一生

I -3. 超低磁場MRI計測のための光ポンピング原子磁気センサの時間安定性向上

京都大学大学院 工学研究科 電気工学専攻／笈田 武範

I -4. 磁気アルキメデス効果を利用し培養神経細胞で大脳皮質層構造を織る

東京工業大学／榛葉 健太

II. 応用研究

II -1. 癌撲滅を目的とする電磁界共振モード加温装置における磁性体ナノ粒子併用時の加温特性

八戸工業高等専門学校／井関 祐也

II -2. マイクロ磁性ワイヤを用いたウェアラブル脳磁場計測デバイスの開発

名古屋大学工学部 工学研究科／内山 剛

II -3. 磁気トレーサー粒子を用いたがん転移診断における複数トレーサー併用法の原理実証

東京大学大学院 農学生命科学研究科／佐伯 亘平

III. 指定テーマ研究

III -1. 脳梗塞モデルにおける経頭蓋磁気刺激を使用した脳内回路の解明

大阪大学大学院 医学系研究科 脳神経機能再生学／眞野 智生

III -2. 高感度体表面心磁図を用いた非侵襲的な心室性期外収縮の起源同定

国立研究開発法人 国立循環器病研究センター 心臓血管内科／井上 優子

III -3. 過冷却状態において変動磁場印加が生体・臓器にもたらす作用メカニズムの解明

愛知医科大学 解剖学講座／内藤 宗和

なお、所属は研究助成決定当時のものです。

助 成 研 究 成 果 報 告 書

平成27年度

発 行 日 平成29年9月29日

発 行 所 公益財団法人 磁気健康科学研究振興財団
福岡県福岡市中央区天神1-13-17
TEL 092-724-3605
FAX 092-724-3605

印 刷 三栄印刷株式会社

より明瞭なカラーデータの図表をご希望の方はサイト(<http://www.maghealth.or.jp/>)に掲載しておりますのでご覧下さい。



この印刷物は、環境に配慮した
ベジタブルインクを使用しています。