

THE REPORT OF STUDY RESULT BY SUBSIDY

助成研究成果報告書

2017

平成29年度



The Watanabe Foundation
公益財団法人 渡邊財団

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

2017
平成29年度



The Watanabe Foundation
公益財団法人 渡邊財団

助成研究成果 報告書

平成29年度

(研究期間：平成30年4月1日～平成31年3月31日)



目 次

巻頭言	1
	理事長 小谷 誠
I. 基礎研究	
I-1. 磁気力制御による新生血管閉塞療法の開発	3
	大阪大学大学院 工学研究科 秋山 庸子
I-2. 光と磁場の同時暴露が麹菌の産生する酵素活性へ及ぼす効果の研究	6
	広島大学大学院 理学研究科 藤原 好恒
II. 応用研究	
II-1. 脳卒中後の肩関節亜脱臼と運動機能に対する磁気刺激の効果	9
	藤田医科大学 保健衛生学部 リハビリテーション学科 藤村 健太
II-2. 磁気誘導全消化管カプセル内視鏡の開発	11
	藤田医科大学 医学部 消化管内科 大宮 直木
II-3. 新たなパルス波形を用いた経頭蓋磁気刺激が健常者および神経疾患患者の運動機能に与える影響	14
	東京大学医学部附属病院 神経内科 代田 悠一郎
II-4. MR拡散強調画像は肺癌再発病変に対する化学・放射線治療の効果判定に有用である	16
	金沢医科大学 呼吸器外科学 薄田 勝男
II-5. 脳磁図を用いたパーキンソン病の非運動症状の基盤となる神経回路網の解明	20
	大阪大学 大学院医学系研究科 脳神経外科学講座 田中 将貴
II-6. アイコンタクト可能な対面インタフェースを備えたDual脳磁計の構築	23
	北海道大学大学院病院 精神科神経科 柳生 一自
II-7. 発達障害の社会性の障害に対する経頭蓋磁気刺激法の開発	26
	昭和大学 発達障害医療研究所 藤野 純也
II-8. 皮膚から得られる生態情報の磁気センシング	28
	東京工業大学 物質理工学院材料系 北本 仁孝
III. 指定テーマ研究	
III-1. 静磁場刺激による空間認知機能の改善	31
	広島大学大学院 医系科学研究科 桐本 光
III-2. 反復磁気刺激法を応用した本態性高血圧予防法および治療法の開発	34
	国士舘大学 体育学部 スポーツ医科学科・救急システム研究科 羽田 克彦

巻 頭 言

公益財団法人 渡邊財団

理事長 小 谷 誠

今から45年程前に私は米国のマサチューセッツ工科大学（MIT）に留学して、人間の身体から発生する微弱な磁気を計測して、病気の診断に役立てようとする研究を2年間行い、帰国後も生体磁気計測の研究を続けてきた。

人間の心臓や脳からは微弱な磁気が発生していることは以前から推定されていたが、この微弱な磁気を計測できる磁束計がなかった。ところが、1970年代に超伝導技術を応用した超高感度のSQUID磁束計が米国立研究とMITの共同研究で開発された。

MITではこのSQUID磁束計を用いて、心臓からの磁気の計測に成功し、更に心臓磁気の千分の1程度の脳からの磁気計測に挑戦している頃、私はMITに留学した。

私がMITに留学した頃、MITの研究所では大変なことが起っていた。それは、米国の著名な医師が、「MITのグループは心臓や脳の神経活動に伴って発生する磁気を計測していると言っているが、それは間違いである。彼らの計測している磁気は血液の中の鉄分が地磁気を乱している磁気を計測しているのにすぎない」と批判された。その結果、MITの生体磁気計測の研究への米国の公的研究費は大幅に削減されていた。

私は、この医師の意見は理にかなっていると思って、十数名の血液を採取してSQUID磁束で計測したが、血液は全く磁性がないことがわかった。

その理由は、鉄自体は常に磁性を持っているが、鉄が酸素と結合する仕方によって強い磁性を持ったり、全く磁性を持たなくなる。血液中の鉄は全く磁性を持たないように酸素を結合しているのである。

人間の祖先がこの世に登場し、立って歩き、言葉を交わすようになったのは、今から200万年程前と云われている。この間に、地磁気の大きさと方向が10回ほど変わっている。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、僅か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、長期間腰を落ち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強く、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29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。

磁気力制御による新生血管閉塞療法の開発

Development of cancer therapy by blocking newborn blood vessels by magnetic force control

秋山庸子*, 桐村誠*

Yoko Akiyama* and Makoto Kirimura*

大阪大学大学院 工学研究科, 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-1

*Graduate School of Engineering, Osaka University
2-1 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka 565-0871 Japan

Abstract

In this study, we examined a novel cancer therapy by blocking newborn blood vessels with ferromagnetic particles. We tried to necrose cancer by accumulating and aggregating ferromagnetic particles inside the newborn blood vessels. In order to put this treatment into practical use, design of magnetic field for accumulating the particles selectively in newborn blood vessels is necessary. We designed a rotating magnetic field that can collect particles locally within a spherical range of 10 mm in diameter. According to the experimental results, it was found that the accumulation range can be controlled by the rotation frequency of the rotating magnetic field.

Keywords: cancer therapy, particle accumulation, rotating magnetic field

1. 目的

患者の QOL (生活の質) 向上のため, 副作用や侵襲性の低いがん治療法が近年研究されている. その一つとして, がん周囲に存在する血管をマイクロゲル等で閉塞させることによってがんの治療を行う動脈塞栓術が挙げられる¹⁾. この手法は低侵襲かつ副作用の少ない手法として期待されているが, 患部を選択的に治療するためには, 血管造影を行いながらカテーテル先端をがん組織近傍まで誘導する医師の熟練技術が必要である. そのため, 施術難易度と施術リスクの高さが課題となっており, 現状は肝臓などの一部の臓器への適用にとどまっている²⁾. そこで本研究では, 磁気力制御による新生血管閉塞療法を検討する. 本治療法では, 体内に投与した強磁性粒子を体外からの磁場制御により標的部位に集積, 凝集させることで, がん細胞が周囲に形成した新生血管を閉塞させ, がんの成長抑制と転移防止を目指す.

本研究では体内深部に発症するがんの一例として, すい臓がんに対する本治療の適用を検討した. 膵臓は体表面から約 200 mm の位置にあり, がんの大きさは初期段階で約 10 mm であるため³⁾, 磁場源から 200 mm 離れた, 直径 10 mm の球状の範囲内に粒子を局所的に集積させることができる回転磁場の設計を目的とした.

2. 方法

回転磁場による粒子の集積範囲を調べるため, 図 1 のように内径 22 mm のシリンジに粒径 250 μm のガラスビーズを充填することで作成した模擬血管群に, 一次粒径 0.10 μm のマグネタイト粒子 (Fe_3O_4 , 三井金属) を濃度 500 ppm で分散させた 3.8 wt%ゼラチン水溶液 (4.2 mPas \cdot s, 25°C) を一定流速 1.0 mm/s で 10 mL 流し, 回転磁場を印加することでそれらの粒子を集積させた.

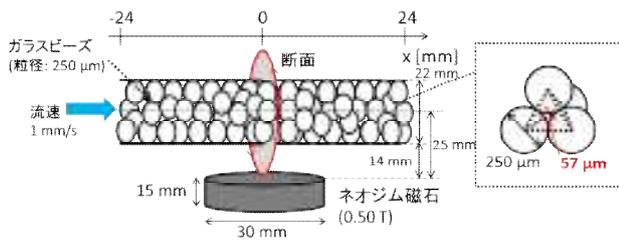


図1 模擬血管群への回転磁場の印加方法

磁場発生源には直径 30 mm で高さ 15 mm, 表面最大磁束密度 0.50 T の円柱型ネオジウム磁石を使用した. 表 1 には模擬血管群に印加された磁場強度をまとめた. 磁石の回転半径はシリンジの中心を中心軸として 25 mm, 回転周波数は 1.2 Hz, 2.4 Hz, 3.6 Hz とした.

表 1 模擬血管群内の磁場強度

模擬血管群の上側	$2.3 \times 10 \text{ mT}$
磁場回転軸上	$5.0 \times 10 \text{ mT}$
模擬血管群の下側	$1.0 \times 10^2 \text{ mT}$

流れ方向に対する粒子の分布を定量化するため, 粒子分散液を冷却固化させた. 固化させた模擬血管群は幅 4.8 mm のセクションに 10 分割し, それぞれを塩酸で溶解し蒸留水で希釈後, それぞれのセクションに含まれる鉄イオンの濃度を ICP-AES (ICPS-7500, SHIMADZU, Japan) で測定し, 酸化鉄量に換算した. また, 流れに垂直な断面の分布を観察するため, 断面の撮影も行った.

3. 結果

図 2 と図 3 に静磁場と回転磁場における, 流れ方向に対するマグネタイト粒子の単位体積当たりの集積量を示した. 図 2 と図 3 の比較により, 回転磁場を用いた方が粒子の集積範囲が狭くなっていることが分かる. これは静磁場を用いた場合, 磁場勾配が大きい磁石の両端部分に粒子が集積しやすくなるためと考えられる. さらに, 図 2 より回転周波数が高くなるほど, 集積範囲がより狭くなっていることが分かる. このことから, 周波数の高い回転磁場による流れ方向に対するより精密な粒子集積の可能性が示唆された.

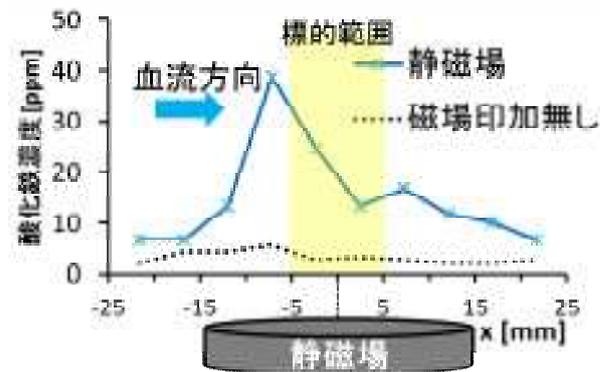


図 2 流れ方向における粒子の集積 (静磁場)

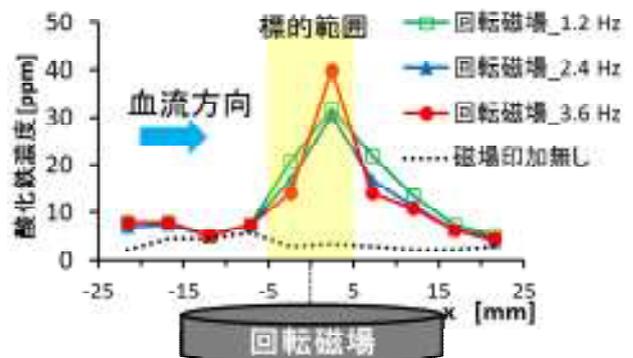


図 3 流れ方向における粒子の集積 (回転磁場)

図 4 に静磁場と回転磁場を印加した後の磁場現直上の断面の様子を示す. 図 4(a)と(b)の比較より, 回転磁場を利用することで, 集積した粒子が磁場発生源の設置側に偏って集積することなく, 断面全体に分布していることが分かる. さらに図 4(b)-(d)の比較により, 回転磁場の周波数を増加させることで, 断面上の磁場回転軸上に近い部分に粒子が集積するようになることが分かった.

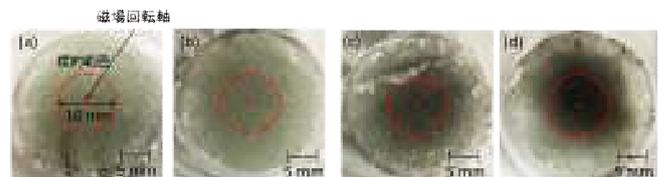


図 4 回転磁場による模擬血管群内の粒子の集積
(a)静磁場 (磁場発生源は下部に設置)
(b)1.2 Hz (c)2.4 Hz (d)3.6 Hz

4. 考察

ここでは、周波数の高い回転磁場を用いることによって、粒子の集積範囲が広がった理由について考察する。図5に、回転磁場を印加した際の粒子の軌跡をしめす。ただし、今回は計算を簡便にするためにガラスビーズの存在は考えず、シリンジ内に模擬血液を流速 1 mm/s で流入させた場合の粒子軌跡を考えた。磁場分布と流速分布はANSYS10.0(サイバネットシステム)を用いた有限要素法により解析し、計算に必要な値を表2にまとめた。

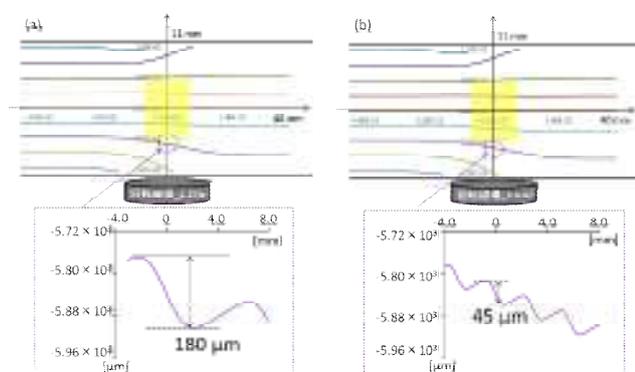


図5 回転磁場を印加した際の磁場回転軸外における粒子軌跡(a)1.2Hz, (b)3.6 Hz

表2 計算条件

粒子の密度	5170 kg/m ³
粒子の粒径	5.0 μm
粒子の飽和磁化 (測定値)	0.55 Wb/m ²
ゼラチン溶液の粘性係数 (3.8 wt%, 25°C)	4.2 mPa・s
流体の密度	1.0×10 ³ kg/m ³
回転磁場の回転周波数	1.2, 3.6 Hz
真空の透磁率	1.257×10 ⁻⁶ m・kg/(s ² ・A ²)

図5より、回転磁場を印加した模擬血管群内では、側面付近に存在する粒子は模擬血管群の外側方向に誘導されることが分かった。磁場回転軸外における粒子軌跡を示した図5の下図より、1.2 Hzの回転周波数では、磁場直上断面で粒子は約 180 μm で振幅運動しているのに対して、3.6 Hzではその振幅が 45 μm になっていることが分かる。模擬実験ではガラスビーズが配置されており、それ

らの隙間は約 57 μm 程度であることから、この結果は 1.2 Hz の回転磁場を印加された粒子の方が、ガラスビーズの隙間よりも大きな振幅で運動するため、流路の分岐がある箇所ですら徐々に模擬血管群の外側に誘導される可能性を示している。その一方で 3.6 Hz の回転磁場では隙間の大きさに合った周期運動をするため、ビーズ間の内壁に沿った周期運動をし易くなることを示している。すなわち、周波数が高くなるほど粒子に集積範囲が狭くなった理由は、標的境界付近にある粒子は模擬血管群の外側に誘導されにくく、ガラスビーズ間の流路の隙間の壁面に沿って周期運動しやすくなるためと考えられる。

実用化に向けては、今回の模擬実験より深い位置に粒子を集積させる必要がある。そのため、本研究では4つの超電導ソレノイド磁石を体の周りに設置し、一部開口した円筒型の磁気遮蔽材を体の周りで回転させ、開口部の漏れ磁場によって回転磁場を印加する。したがって今後は、それらの超電導磁石と磁気遮蔽材料の設計を行う予定である。

謝辞

この研究は磁気健康科学財団の補助を受けて実施したものである。

本報告書の内容は12月12-14日につくば国際会議場で開催された”The 31st International Symposium on Superconductivity”で報告したものである。

参考文献

- [1] M. Horikawa: *American Journal of Roentgenology*, vol. 205, No. 4, pp.764-773 (2015)
- [2] K. Yamakado: *The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine*, vol. 103, No. 1, pp.87-92 (2014)
- [3] T. Mori, F. Mishima, Y. Akiyama, S Nishijima: *Journal of Cryogenics and Superconductivity Society of Japan*, vol. 52 No.2, pp.98-104 (2017)
- [4] M. Chuzawa, F. Mishima, S Nishijima: *Physica C*, vol.471, pp. 1538-1542(2011)

光と磁場の同時暴露が麹菌の産生する酵素活性へ及ぼす効果の研究

Effect of exposure of both light and magnetic field on enzymes' activities of *Aspergillus oryzae*

藤原好恒, 針田光

Yoshihisa Fujiwara and Hikaru Harita

広島大学大学院理学研究科, 〒739-8526 広島県東広島市鏡山 1-3-1
Graduate School of Science, Hiroshima University
1-3-1 Kagamiyama, Higashi-Hiroshima, Hiroshima 739-8526 Japan

Abstract

In our previous work, it was first reported that the growth of the fungus called *Aspergillus oryzae* was promoted by both light irradiation and magnetic field exposure. In this study, then, the light and magnetic field effect on activity of saccharification enzymes, which yield glucose essential for the growth was investigated. As a result, it was found that activity of α -amylase almost doubled only under the presence of both light and magnetic field.

Keywords: *Aspergillus oryzae*, light and magnetic field effect, Saccharification, α -amylase

1. 目的

地球上の生物は光（電磁波）、磁場（地磁気）、温度、湿度、塩濃度など、種々の環境因子の影響を同時に受けながら進化してきた。光と磁場については、それぞれ単独の効果や影響の研究はあるものの、同時に作用した場合についての研究はほとんど評価されてこなかった。一方で、過去には生物の大きな大量絶滅が（ビッグファイブ）があったことが知られており、その要因の一つとして地磁気の S-N 極反転が取り上げられている。こういう背景を理由に、生物に対する光と磁場の同時暴露の効果は 1900 年代から世界的に行われてきた。最近では、渡鳥の方向センシング機構¹⁾やシロイヌナズナの生長に対する効果²⁾の研究がある。

本研究では、光応答能をもつことが報告された麹菌³⁾を用いて、光と磁場の同時暴露が糖化酵素の活性に及ぼす効果について研究を行った。これ

までの研究で既に我々のグループは、光と磁場を同時暴露したとき、菌体の生長が~120%に増大する生長促進効果があることを世界で初めて報告した。⁴⁾本研究では、その生長に必要なエネルギー源であるグルコースを誘導する代表的な糖化酵素（ α -アミラーゼ、グルコアミラーゼ、 α -グルコシダーゼ）の活性への光と磁場の同時暴露効果を調べ、菌体の生長促進効果との比較を行った。

2. 方法

直径 50 mm のシャーレに作製した寒天培地（デキストリン-ペプトン-寒天培地）の中心に直径 6 mm の濾紙を置き、それに麹菌 (*Aspergillus oryzae*) の分生子（孢子）を一定濃度で懸濁させた培養液を染み込ませた。実験室天井の白色蛍光灯による光照射（光強度 $\sim 9 \mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$ ）と 0.6 T の定常磁場印加の有無からなる 4 種類の各実験環境（光

照射+磁場印加, 光照射のみ, 磁場印加のみ, コントロール (光照射も磁場印加も無し) にそのシャーレをセットし, 温度一定のもと麹菌を一定期間培養したのち取り出して, 寒天培地上の麹菌の生長を観察した。その後, 菌体および寒天培地を破碎した懸濁液から麹菌の糖化酵素を抽出し, その活性を測定キット (キッコーマンバイオケミファ, α -アミラーゼ測定キット及び糖化力分別定量キット) を用いて比色定量法により測定した。

3. 結果

図1は, 白色蛍光灯光照射と 0.6 T の定常磁場印加の有無からなる4種類のそれぞれの実験環境において生長した白色の菌体コロニーを, シャーレ上方から見下ろしたときの様子を示す。コントロールに比べ, 光照射のみと磁場印加のみの効果は僅かだったが, 光と磁場を同時に暴露した条件では, それ以外の条件に比べて直径が $\sim 120\%$ にまで増大する明らかな菌体生長促進効果が観測された。一方, 図2は, 麹菌が生長過程で産生する, デキストリンなどの炭水化物の糖鎖結合を分解する糖化酵素 α -アミラーゼの活性を, 各実験環境のサンプルで測定した結果を示す。菌体生長に対する促進効果と同様に, 光照射のみと磁場印加のみの効果は僅かだったが, 光と磁場を同時に暴露したときは, 顕著な酵素活性の増強が観測された。更に特徴的なのは, その増強の程度が菌体生長に



図1 寒天培地上で生長した白色の麹菌菌体コロニー(Top view)。培養条件: 左上: 光照射+磁場印加, 左下: 光照射のみ, 右上: 磁場印加のみ, 右下: コントロール (光照射も磁場印加も無し)。

対して観測された促進効果の $\sim 120\%$ よりさらに大きく, $\sim 180\%$ であったということである。一方, 他の糖化酵素であるグルコアミラーゼと α -グルコシダーゼの活性は, 今回の実験条件では抽出した酵素濃度が低すぎたことが原因と思われ, 測定することができなかった。そのため, それらの酵素については, 光と磁場の同時暴露の効果は確認できなかった。

4. 考察

光と磁場の同時暴露による菌体生長の促進効果と同様に, 今回の研究で糖化酵素 α -アミラーゼの活性が顕著に増強されることがわかったが, 併せて重要なことは酵素活性の増強効果の程度の方が明らかに大きいことである。菌体コロニーの直径への効果 ($\sim 120\%$) を使ってコロニーの面積への効果を算出すると $(\sim 120\%)^2 = \sim 144\%$ であるが, それでも酵素活性の増強効果 ($\sim 180\%$) には及ばない。このことは, 菌体の量が増えた分以上に酵素活性が増強していることを示しており, それぞれへの光と磁場の暴露効果のメカニズムが異なっていることを示唆している。メカニズムの解明は現在進行中であるが, ⁴⁾これまでの研究で論じられてきているように, ⁵⁾光照射によって生体内に生じる光反応中間体と印加磁場の量子化学的相互作用 (ラジカル対機構) によって, 多段階からなる生体反応のカスケードにおいて別々の箇所が影響を受けることがメカニズムの本質と推論される。

麹菌に対する光照射のみによる α -アミラーゼ

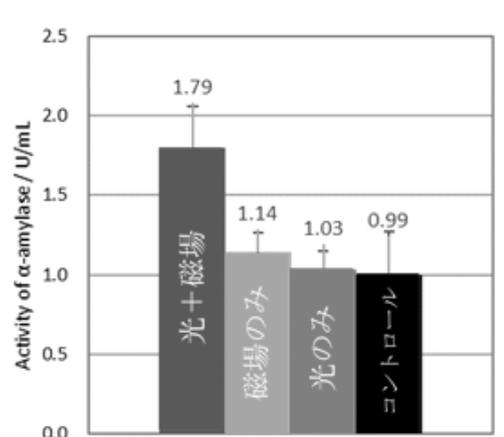


図2 α -アミラーゼの活性に対する光と磁場の効果。

分泌の変化については報告がなされている。⁶⁾一方、本研究の光照射のみの条件では、コントロールと比較して、コロニー直径も酵素活性も変化は僅かであった(図1と2)。これは過去の研究の比較から、^{3,4,6,7)}実験条件(照射光の種類と波長範囲と強度と照射時間、培養温度、培養期間、寒天培地の組成など)の違いが大きく影響していると推測される。したがって、光と磁場の暴露効果についても、その効果が最大限となる種々の実験条件(上記の条件に加えて、菌株種、印加磁場の強度と方向と印加時間など)の探索が必要不可欠である。いずれにせよ、光と磁場の同時暴露効果のメカニズムの解明が、その解を与えてくれると思われる。

謝辞

本研究は、公益財団法人磁気健康科学研究振興財団の助成を受けて実施したものである。

また、本論文の内容の一部は、11月12日～11月14日に東北大学で開催された『第13回日本磁気学会年会』で報告したものである。

参考文献

- 1) たとえば, K. Maeda *et al.* : Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **109** (13), 4774 (2012).
- 2) たとえば, H. Shindou, *et al.* : Space Utiliz. Res., **28**, 214 (2012).
- 3) たとえば, R. Hatakeyama, *et al.* : Biosci. Biotechnol. Biochem., **71**, 1844 (2007).
- 4) たとえば, 針田光, 藤原好恒, : 第8回日本磁気学会年会プログラム・要旨集, 69 (2013).
- 5) たとえば, Y. Fujiwara, Springer Series in MATERIALS SCIENCE 89, Magneto-Science, Magnetic Field Effects on Materials : Fundamentals and Applications, edited by M. Yamaguchi and Y. Tanimoto, Kodansha Ltd. and Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Japan, 249 (2006).
- 6) 境美晴, 化学と生物, **55**(2), 147 (2017).
- 7) 高見亘, 醗酵協会誌, **20**, 412 (1962); **23**, 270 (1965); **25**, 103 (1967).

脳卒中後の肩関節亜脱臼と運動機能に対する磁気刺激の効果

Effect of magnetic stimulation on subluxation of the shoulder and motor function after stroke

藤村健太*, 加賀谷齊**
Kenta Fujimura*, Hitoshi Kagaya**

*藤田医科大学保健衛生学部リハビリテーション学科,
〒470-1192 愛知県豊明市杣掛町田楽が窪 1-98

**藤田医科大学医学部リハビリテーション医学 I 講座,
〒470-1192 愛知県豊明市杣掛町田楽が窪 1-98

*Faculty of Rehabilitation, School of Health Sciences, Fujita Health University
1-98 Dengakugakubo, Kutsukake, Toyoake, Aichi 470-1192 Japan

**Department of Rehabilitation Medicine I, School of Medicine, Fujita Health University
1-98 Dengakugakubo, Kutsukake, Toyoake, Aichi 470-1192 Japan

Abstract

The study aimed to investigate the effect of peripheral magnetic stimulation on shoulder subluxation after stroke. We enrolled 12 consecutive patients who, as a result of stroke, suffered shoulder subluxations. All subjects received conventional rehabilitation, as well as peripheral magnetic stimulation. Shoulder subluxation, shoulder pain, motor impairments of upper extremities were assessed. The shoulder subluxation was significantly decreased. Shoulder pain, motor function also improved significantly. Peripheral magnetic stimulation was effective in reducing shoulder subluxations and pain and improved voluntary upper-limb movements.

Keywords: peripheral magnetic stimulation, shoulder subluxation, motor function, stroke

1. はじめに

脳卒中後に頻発する麻痺側肩関節亜脱臼は、肩甲上腕関節のアライメントが崩れた状態であり、疼痛を生じる一因となる。また肩関節に疼痛があるものは、有意に機能予後が悪く、入院期間が長いことが報告されており¹⁾、肩関節亜脱臼の存在は機能予後にも影響を与える重大な問題である。

肩関節亜脱臼に対する代表的な治療として、Neuromuscular electrical stimulation (NMES) が挙げられるが、一般に用いられる表面電極は皮膚に存在する侵害受容器も刺激するため、疼痛や不快感が生じる。これは刺激強度が制限されることに繋がり、大きな筋収縮を誘発することが困難となる。また先行研究では、1日 1.5-6 時間、週 7 日、6 週

間²⁾ という長時間の刺激を行っており、臨床場面への導入は必ずしも容易でない。一方、本研究で用いる Peripheral magnetic stimulation (PMS) は電磁誘導により生体内に渦電流を誘導し、筋肉の細胞膜に脱分極を生じさせることで筋収縮を誘発するため、皮膚の疼痛が生じにくい。³⁾ Han ら⁴⁾ は PMS と NMES における刺激中の疼痛を比較し、同じ強度の刺激における PMS の疼痛は NMES に比べて有意に低かったと報告した。つまり PMS は NMES よりも強い刺激を与え、大きな筋収縮を誘発することが可能である。我々は PMS が NMES よりも短時間で肩関節亜脱臼を改善できると仮説を立て、その効果を検証した。

2. 方法

対象は触診にて麻痺側肩関節に 0.5 横指以上の亜脱臼かつ非麻痺側との左右差を認めた片麻痺患者 12 例とした。平均年齢 61 ± 17 (mean \pm SD) 歳, 右片麻痺 5 名, 左片麻痺 7 名, 発症後期間は平均 78.8 ± 30.8 (mean \pm SD) 日であった。なお, 全ての対象者に書面での説明を行い, 本研究に参加するための同意を得た。

対象者は週 7 回, 1 日 180 分間のリハビリテーションに加えて, 週 5 回, 1 日約 20 分間の PMS を 4 週間行った。PMS には磁気刺激装置 (Pathleader, IFG, Japan) を使用し, 刺激筋は棘上筋, 三角筋後部線維および棘下筋とした。PMS の設定は, 周波数 30Hz, 刺激時間/休止時間は 2/3sec のサイクルとし, 刺激中に痛みの訴えがなく, かつ亜脱臼の軽減が得られる強度とした。

主要評価項目は単純 X 線像で計測した上肢下垂位での肩関節正面像における acromio-humeral interval (AHI) とした。副次評価項目として, 肩関節の疼痛は Numerical Rating Scale (NRS) を使用し, 0 から 10 の 11 段階で評価した。上肢運動機能は Fugl-Meyer Assessment の上肢項目 (FMA-UE) を評価した。評価は介入前と介入 4 週後に行い, 評価結果を統計学的に比較した。

3. 結果

PMS 介入前後において, AHI は 22.8 ± 5.7 mm から 19.6 ± 7.0 mm (mean \pm SD) へ有意に減少した ($p=0.004$)。AHI が変化した一例の X 線画像を図 1 に示す。NRS の中央値は 5 から 3 へ有意に変化した ($p=0.039$)。FMA-UE の total および subscale A, C は有意に向上した ($p=0.005, 0.005, 0.008$)。subscale B および D には, 有意な変化を認めなかった ($p=0.157, 1.000$)。

4. 考察

PMS は NMES と同様に末梢神経を興奮させることができ, 標的筋の筋力増強や神経の促通効果を有する。³⁾ 本研究は棘上筋と三角筋後部線維および棘下筋への PMS を 20minute/day, 5days/week, 4weeks 施行した結果, 肩関節亜脱臼は有意に減少し, 上肢運動機能も向上した。また PMS の介入時間は, これまでの NMES を使用した先行研究に比

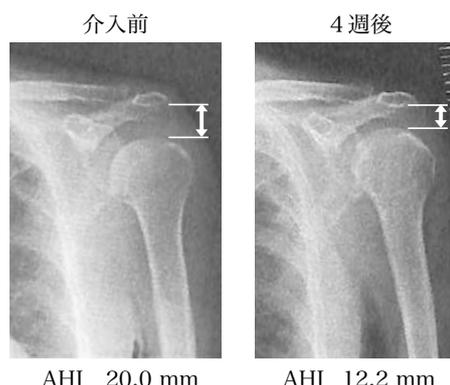


図 1. PMS 前後における AHI の変化の一例

し, 非常に短かったにも関わらず, NMES と同等以上の改善が得られた。これより, PMS は脳卒中後の肩関節亜脱臼と運動機能に対する有効な治療手段であることが実証された。今後, この効果を明確にするため, 対照群を設定した多数例での試験を行い, 検証していくことが必要である。

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。

本論文の内容の一部は 2018 年 10 月 13 日に東京で開催された『第 4 回 PeMas 研究会』にて報告したものである。

参考文献

- 1) Barlak A, et al. Poststroke shoulder pain in Turkish stroke patients: relationship with clinical factors and functional outcomes. *Int J Rehabil Res* 2009;32:309-315.
- 2) Faghri PD, et al. The effects of functional electrical stimulation on shoulder subluxation, arm function recovery, and shoulder pain in hemiplegic stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:73-79.
- 3) Barker AT. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1991;8:26-37.
- 4) Han TR, et al. Magnetic stimulation of the quadriceps femoris muscle: comparison of pain with electrical stimulation. *Am J Phys Med Rehabil* 2006;85:593-599.

磁気誘導全消化管カプセル内視鏡の開発

Development of magnetically-guided capsule panendoscopy

大宮直木*, 田代晋久**

Naoki Ohmiya* and Kunihisa Tashiro**

*藤田医科大学医学部消化管内科, 〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98

**信州大学工学部電子情報システム工学科, 〒380-8553 長野県長野市若里4丁目17-1

*Department of Gastroenterology, Fujita Health University School of Medicine

1-98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake-shi, Aichi 470-1192 Japan

**Department of Electrical and Computer Engineering, Shinshu University Faculty of Engineering

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

Abstract

Capsule endoscopy allows painless inspection throughout the small bowel, and useful for the diagnosis of various kinds of small bowel diseases. Recently, colon capsule endoscopy has been reimbursed, but it has not been frequently used presumably because of a large amount of bowel preparation, long examination time, and limited indications. Capsule endoscopy for pan-gastrointestinal tract from mouth to anus has not been developed yet. We recently have developed magnetically-guided capsule endoscopy system by using a compact instrument comprising 4 neodymium magnets, which is 14X14 mm in size and 2.3 kg in weight. We will perform a single center randomized controlled single-blinded trial to analyze the detection rates of gastrointestinal tumors, safety, and acceptability of this system in patients who are diagnosed as having esophageal cancer, gastric tumors, or colorectal tumors without stenosis.

Keywords: magnetically-guided capsule endoscopy

1. はじめに

全消化管を1つのカプセル内視鏡で検査する磁気誘導装置の開発が目的である。小型の平面配列磁石による誘導で、従来観察困難であった食道・胃・上部小腸の正確な観察と検査時間の短縮を目指す。誘導に必要な磁束密度は17mT、誘導距離10cmを目標に磁石の製作を行う。実用化されれば、苦痛の強い上部消化管・大腸内視鏡をせずとも、安価で苦痛のない簡易的全消化管内視鏡スクリーニング検査が可能になる。

2. 目的

カプセル内視鏡は飲み込むだけの苦痛のない検査

で、小腸用カプセル内視鏡はスクリーニング検査として極めて有用であるが、大腸用カプセル内視鏡は検査が長時間で下剤服用量も多いため普及していないのが現状である。本研究では、カプセル内視鏡を体外から磁気誘導により1回の検査で食道～肛門までの全消化管を短時間で効率的に観察できるカプセル内視鏡磁気誘導システムを開発したので、その病変検出能・安全性を検証する。当施設だけの単施設研究その後多施設共同研究を行い、安全性かつ有効性が認められれば薬事申請し、全消化管内視鏡スクリーニング検査として臨床現場での使用を目指す。

3. 方法

(1) 磁気誘導装置の開発

共同研究者の信州大学工学部電気電子工学科准教授・田代普久博士と共に片手で保持できるパータブル磁気誘導装置を開発した。磁束密度の測定はテスラメータ(KANETEC 社 TM-701)を、吸引力の測定はデジタルフォースゲージ(IMADA 社 ZTS-5N)を使用した。

(2) 観賞魚用水槽を用いた文字描出能

幅 21cm, 奥行 10.3cm, 高さ 11.1cm の観賞魚用水槽(水容量 1.7L)の上下, 側面に 6 枚ずつ, 前後面に 4 枚ずつ文字入りシールを貼付して, 水および腸管洗浄剤(モビプレップ®)を満たした後に磁気誘導を行い, カプセル内視鏡で合計 32 枚の文字が描出できるかを検討した。

(3) 動物実験での安全性の確認

ブタを用いた動物実験で, 胃, 大腸内で磁気誘導カプセル内視鏡による臓器損傷の有無を肉眼的, 顕微鏡的に検討した。

(4) 人体での安全性・有効性の確認(第 I 相臨床試験)

研究責任者自らカプセル内視鏡を内服後に本磁気誘導装置を用いて, 胃内での誘導, 胃から十二指腸への排出や肛門からの排泄が促進できるか検討した。

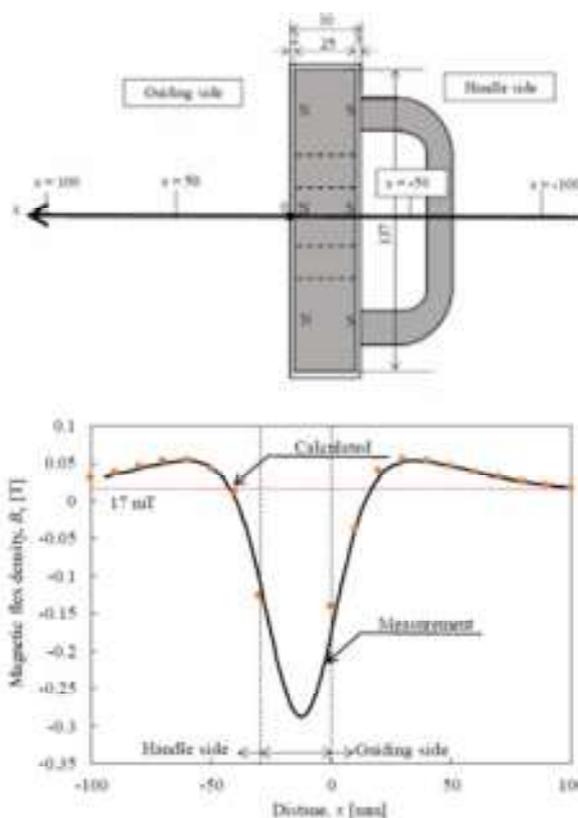
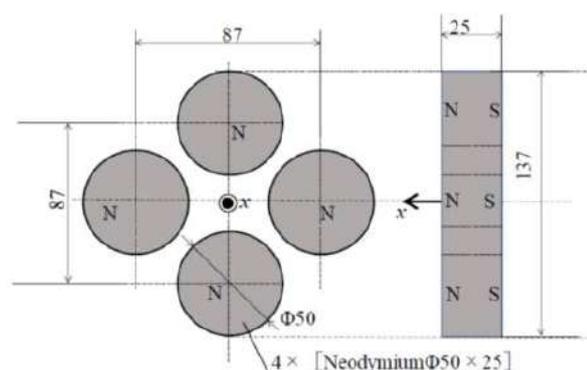
4. 結果

(1) 磁気誘導装置の開発

直径 50mm, 高さ 25mm の円柱形の軸方向に着磁されたネオジム磁石を 4 個平面配列したものである(下図)。

ケースの材質は SUS304 材で 139×139×30mm の直方体から中に配置された 4 つの磁石に沿うようにくぼみと丸みを帯びた形状で, 取手があり全重量は 2.3 kg であるため, 片手で操作できる。

磁気誘導装置から 100mm 離れた位置の磁束密度



は 17.1mT であり, カプセルと磁気誘導装置の間に働く吸引力は 6.3 mN であり, 磁気誘導装置から 100 mm 離れたカプセルを任意の場所に誘導することが可能である(上図)。

(2) 観賞魚用水槽を用いた文字描出能

下表の如く, 3~4 回行えば 2~3 分で 100% 描出可能となった。

		1 回目	2 回目	3 回目	4 回目
腸管洗浄剤	検査時間	3 分 58 秒	5 分 9 秒	3 分 21 秒	2 分 30 秒
	描出率	91% (29/32)	97% (31/32)	100% (32/32)	100% (32/32)
水道水	検査時間	9 分 26 秒	14 分 17 秒	4 分 17 秒	3 分 8 秒
	描出率	88% (28/32)	94% (30/32)	100% (32/32)	100% (32/32)

(3) 動物実験での安全性の確認

ブタを用いた動物実験で、磁石で強力に引き寄せても肉眼的、組織学的損傷は確認されなかった。

(4) 人体での安全性・有効性の確認 (第 I 相臨床試験)

胃から十二指腸への排出は右側臥位にて磁気誘導装置を右側腹部に留置することで成功した。臀部に磁気誘導装置を当てることで肛門からの排泄にも成功した。カプセル内視鏡内服～排泄まで 4 時間 3 分と短時間で全消化管を観察できた、腹痛、腹部違和感等含め偶発症は発生しなかった。

5. 考察

磁気誘導カプセル内視鏡は、2010 年にカプセル内視鏡の開発者 P. Swain らが既に発表している¹⁾。両端にカメラの付いたコビディエン社製大腸カプセル内視鏡(径 11mm×長さ 31mm)を改良し、カメラ 1 個をネオジム磁石に置換した試作機(4 フレーム/秒)を作製し、体外から磁気パドルを操作して食道や胃内を能動的に動かすことが可能だと報告した。オリンパス社は両端にカメラ(4 フレーム/秒)と永久磁石を搭載した胃用カプセル内視鏡(径 11mm×長さ 31mm)を開発し、シーメンス社の改良型 MRI 装置(100mT)の誘導磁界により能動的にカプセルを動かすシステムを発表した²⁾。中国 Ankon 社は片側にカメラ(2 フレーム/秒)と永久磁石を搭載した胃用カプセル内視鏡(径 12mm×長さ 28mm)を開発し、透視台サイズの磁気誘導装置でカプセル内視鏡を動かすシステムを発表した³⁾。韓国のイントロメディック社も永久磁石を内蔵し、一端にカメラを搭載した小腸カプセル内視鏡(径 11mm×長さ 26mm, 3 フレーム/秒)を体外から操作して胃内で動かすことが可能であると報告している⁴⁾。また、Morita らはコビディエン社製カプセル内視鏡の一端に磁石付きのヒレを装着し、遠隔操作でヒレを動かして、水中で自走可能カプセル内視鏡を開発した⁵⁾。

カプセル内視鏡は内服する内視鏡であるため、小型で安全な形状であることが求められる。また、病変の見落とし防止のためにカメラは両端に 2 個付いていることが望ましい。このたび信州大学と共同開発した磁気誘導システムは、現在のカプセル内視鏡に特殊な加工は一切不要であるため、即臨床応用が可能である。また、磁気誘導装置は 14×14cm、重さ 2.3kg と小型かつ低価格なため汎用

性があることが、新規的・独創的で優位性がある。今後は特定臨床研究で第 II 相臨床試験を行い、臨床的有用性を検証する。

謝辞

この研究は平成 29 年度磁気健康科学研究振興財団ならびに 2018 年度総務省「異能 vation」プログラムの補助を受けて実施したものである。

本論文の内容は 2018 年 5 月 23 日に長野市で開催された『第 30 回「電磁力関連のダイナミクス」シンポジウム SEAD30』、2019 年 2 月 3 日に佐賀市で開催された『第 12 回日本カプセル内視鏡学会学術集会・ランチョンセミナー』で報告したものである。

参考文献

- 1) Swain P, et al. Remote magnetic manipulation of a wireless capsule endoscope in the esophagus and stomach of humans (with videos). *Gastrointest Endosc* 2010;71:1290-3.
- 2) Rey JF, et al. Blinded nonrandomized comparative study of gastric examination with a magnetically guided capsule endoscope and standard videoendoscope. *Gastrointest Endosc* 2012;75:373-81.
- 3) Liao Z, et al. Accuracy of Magnetically Controlled Capsule Endoscopy, Compared With Conventional Gastroscopy, in Detection of Gastric Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1266-1273.
- 4) Hale MF, et al. Does magnetically assisted capsule endoscopy improve small bowel capsule endoscopy completion rate? A randomised controlled trial *Endosc Int Open*. 2016 Feb;4(2):E215-21.
- 5) Morita E, et al. In vivo trial of a driving system for a self-propelling capsule endoscope using a magnetic field (with video). *Gastrointest Endosc* 2010;72:836-40.

新たなパルス波形を用いた経頭蓋磁気刺激が健常者

および神経疾患患者の運動機能に与える影響

Impact of transcranial magnetic stimulation with novel pulse shapes on motor function of the healthy and patients with neurological disorders

代田悠一郎*

Yuichiro Shirota*

*東京大学医学部附属病院 神経内科, 〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

*Department of Neurology, the University of Tokyo Hospital

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

Abstract

Transcranial magnetic stimulation (TMS) can be a good candidate for novel therapies of neurological and psychiatric disorders. However, evidence show only modest efficacy. This is partly because 1) pulse shape of TMS was not flexible enough to engender biologically meaningful effects, and 2) behavioral parameters, as opposed to physiological ones including motor evoked potential (MEP), were not designated as outcomes in many studies. Here, we addressed these issues, showing that TMS with different pulse shapes can provide new parameters such as rheobase and time constant, and that quadripulse stimulation, a protocol of repetitive TMS, can change human motor behavior.

Keywords: transcranial magnetic stimulation, pulse shape, motor behavior

1. 目的

反復経頭蓋磁気刺激法（反復 TMS）は当初神経・精神疾患に対する新規治療法として期待されたものの、その効果はいまだ十分でない。近年のエビデンスに基づくガイドラインでも、うつ病や慢性疼痛など一部の疾患でレベル A の推奨を得ている¹⁾が、脳卒中後麻痺やパーキンソン病²⁾など多くの神経疾患では、有望な研究成果が散発的に見られるにとどまっている。そのひとつの理由として、TMS に用いるパルスの物理的特性に十分注意が払われてこなかったことが挙げられる。また運動誘発電位（MEP）などの生理学的な指標をもとに刺激効果を検討した報告が多く、実際の症状と直結する行動指標をアウトカムとした研究が少ない。

そこで本研究では、パルス波形の異なる TMS により効果にどのような違いがもたらされるか、また反復 TMS によってヒトの反応時間がどのように変化するか、を検討することを目的とした。

2. 方法

2-1. パルス波形による効果の違い

近年開発された controllable pulse-parameter TMS (cTMS) デバイスを用いた。図 1 に示すように、cTMS デバイスを用いると、刺激強度のみでなく刺激幅を変えることができる。

健常成人において、有効パルス幅 30 マイクロ秒、60 マイクロ秒、120 マイクロ秒の三種類の磁気刺激による運動閾値を測定した。これらの値をもとに、Peterchev の方法³⁾を用いて時定数および

rheobase を算出した。神経細胞膜のインパルス応答を指数関数により近似し、刺激パルス波形との畳み込みにより脱分極の程度を推定した。

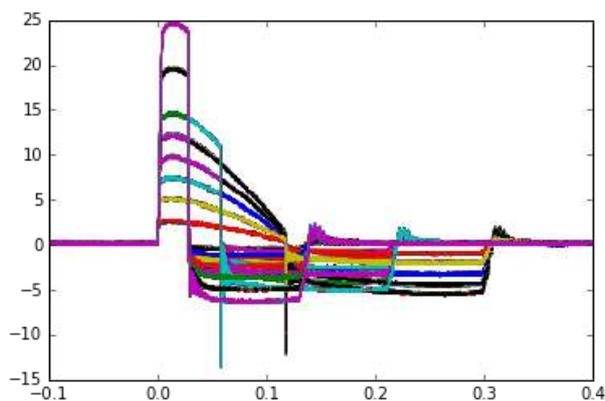


図1：cTMSによる磁気刺激パルス波形
横軸：ms，縦軸は相対値で刺激の強さを表す。cTMSでは、刺激強度のみでなく刺激幅を変えることができる。

2-2. QPSによる運動抑制の変化

Quadripulse stimulation (QPS) は反復 TMS の一種で、四発のバースト刺激を一組として 100 組以上のバースト刺激を繰り返す手法である。⁴⁾QPS の長期効果を MEP により検出した報告は複数あるものの、QPS で反応時間などの行動指標に変化がみられるかは未検証であった。

本検討では、9 名の健常成人を対象に補足運動野 SMA に対する QPS 前後での反応時間変化を検討した。反応時間は、視覚刺激に素早く反応して右か左かを選択する choice reaction time に加えて、運動抑制の指標とされる negative compatibility effect (NCE) を測定した。

3. 結果

3-1 パルス幅による運動閾値の変化

既報告の通り、パルス幅が長くなるほど運動閾値は低くなる傾向がみられた (30 マイクロ秒: $60.1 \pm 7.5\%$, 60 マイクロ秒: $34.3 \pm 4.3\%$, 120 マイクロ秒: $26.3 \pm 3.1\%$)。図2に示すように、これらから求めた時定数は 200 マイクロ秒前後、rheobase は 9%前後であり、文献値におおむね一致していた (例として、文献3では時定数 200 ± 33 マイクロ秒と報告されている)。

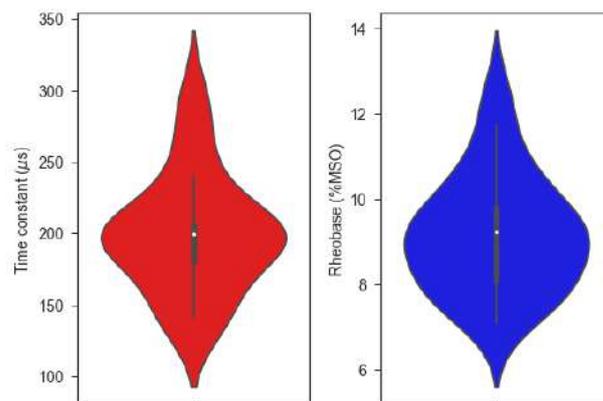


図2：健常成人での時定数と rheobase

3-2. QPSによる運動抑制

SMA に対する QPS により、choice reaction time に変化は見られなかったが、NCE は有意に減少し運動抑制が減弱することが示された。⁵⁾

4. 考察

本研究の結果から、①QPS などの反復 TMS は運動抑制などのヒト行動面に影響を与えることが可能であること、②TMS のパルス幅を変えることにより rheobase や時定数といった生理学的パラメータを測定でき、新たな指標として有用であること、の二点が示された。今後両者の関係を明らかにし、神経疾患における新たなバイオマーカー開発に役立ててゆくことが重要である。

参考文献

- 1) Lefaucheur et al. Clin Neurophysiol 125 (11) 2150 (2014).
- 2) Shirota et al. Neurology 80 (15) 1400 (2013).
- 3) Peterchev et al. Clin Neurophysiol 124 (7) 1364 (2013).
- 4) Hamada et al. J Physiol 586 (16) 3927 (2008).
- 5) Shirota et al. Brain Stimul In press.

MR 拡散強調画像は肺癌再発病変に対する

化学・放射線治療の効果判定に有用である

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging is useful for the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy to recurrent lesions of lung cancer

薄田 勝男

Katsuo Usuda

金沢医科大学 呼吸器外科学, 〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学 1-1

Department of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical University,

1-1 Daigaku, Uchinada, Ishikawa, 920-0293, Japan

Abstract

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) has been reported to be useful for the assessment of lung cancer staging. It is uncertain whether DWI is more accurate for the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy compared to computed tomography (CT). The purpose of this study is to compare the response evaluation of DWI for chemotherapy and/or radiotherapy to recurrent tumors of lung cancer with that of CT which is a standard tool in RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Forty-one patients who agreed to this project and had CT scan and DWI examinations within a month of each other every six months for at least 2 years after pulmonary resection of primary lung cancer were enrolled in this study. Of the patients, 24 had metastases or recurrences, and CT and DWI were performed for assessment of the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy to recurrent lesions. They were followed up for at least two years after the relapse. The response evaluation by CT using RECIST were PR in five patients, SD in two, and PD in the remaining 17 patients. On the other hand, the response evaluation by DWI were CR in four patients, PR in two patients, SD in one, and PD in the remaining 17 patients. Follow-up studies revealed the response evaluation by DWI were correct. Functional evaluation of DWI is better than that of CT for the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy to recurrent tumors of lung cancer.

Keywords: lung cancer - diffusion-weighted magnetic resonance imaging - response evaluation - chemotherapy and/or radiotherapy – recurrence

1. 目的

MR 拡散強調画像(diffusion-weighted magnetic resonance imaging : DWI)は、拡散現象(水分子のブラウン運動)の抑制領域を描出する撮影法であり、¹⁾ 従来脳神経領域で応用され、²⁾ 主に急性期脳梗塞を発見するために用いられてきた。最近、MR 拡散強調画像は体の中の水分子の拡散能の

低下を検出できるようになり、肺腫瘍陰影の鑑別診断および肺癌例の N 因子、M 因子、病期の評価に有用と報告されるようになった。^{3,4)}

DWI の診断能は、肺腫瘍陰影について、PET-CT のそれと同等以上である。⁵⁾

肺癌における化学療法や放射線治療による治療効果の評価に、拡散強調画像が有効と報告さ

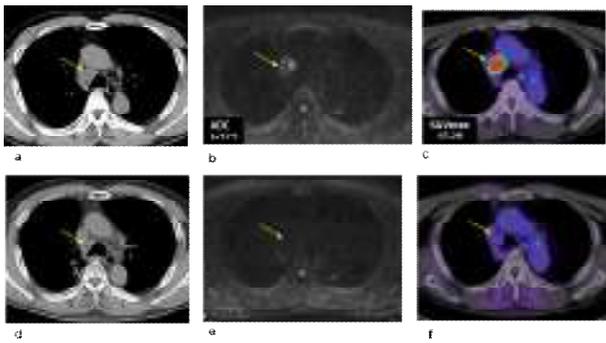


図 1. 症例 1

66歳の男性で、#4Rのリンパ節腫大が出現し、穿刺生検(EBUS-TBNA)で転移と診断された(a: CT, b: DWI, c: FDG-PET/CT)。放射線化学療法(RT 50Gy + CBDCA+ PTX)を施行した。CT(d)によるresponse evaluationはPRであった。一方、#4Rリンパ節には、DWI(e)では拡散の低下はなく、FDG-PET/CTではFDGの蓄積はなく、CRと判断された。この再発したリンパ節は、2年間の経過観察で再発しなかった。

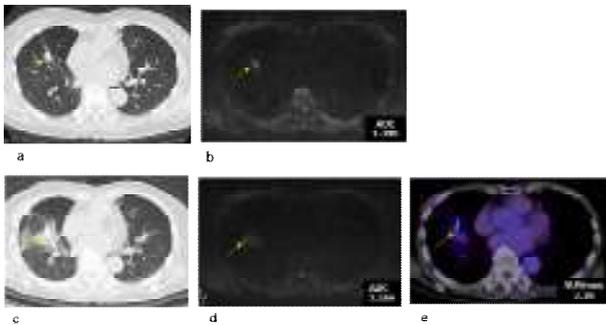


図 2. 症例 2

右肺腺癌で、右肺上葉切除およびリンパ節郭清を行った76歳女性で、その後第2の肺腺癌で右肺下葉の部分切除を行った。その後、切除部の局所再発がCT(a)とDWI(b)で判明し、放射線治療を追加した。局所再発病変は、CT(c)でPR、DWI(d)でCR、FDG-PET/CTでPRの判定であった。その後2年間にわたる経過観察で局所再発を認めなかった。

れている。腫瘍に対する化学放射線治療の評価は、国際的にCTによるRECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)が使用されているが、⁶⁾ RECISTは、腫瘍を増大させない新しい薬剤の評価には合わなく、またいくつかの短所を有している。⁷⁾

この研究では、肺癌の放射線・化学療法の反応評価(response evaluation)を、DWIとCTで別々に評価したので報告する。

2. 方法

肺癌の再発病巣に対するDWIとCTとの化学療法・放射線療法の治療法効果を比較するプロトコールは、金沢医科大学倫理委員会で承認を得た(承認番号: No.189)。このプロジェクトに同意した20歳以上の成人に対して、胸部CT

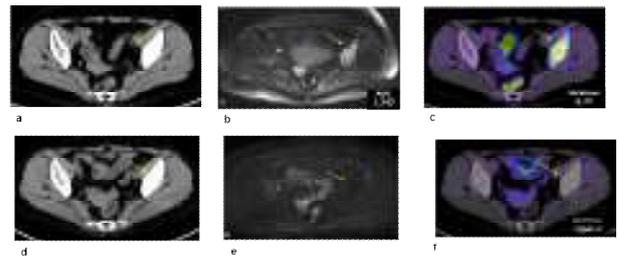


図 3. 症例 3

肺腺癌のために、右下肺葉切除およびリンパ節郭清を行った72歳の女性(pStage IIB)。左腸骨に対する転移は、CT(a)では骨形成性病変として発見された。同病変は、DWIでは拡散の低下、FDG-PET/CTでFDG蓄積を認めた。左腸骨病変の経皮生検で、肺癌から骨転移と病理診断された。患者は、ゲフィチニブで治療された。CT(d)によるresponse evaluationはSDを示した。しかし、DWI(e)は病変の拡散の低下はなく、CRと判断された。FDG-PET/CT(f)では病変にFDGの蓄積はなく、CRと判断された。その後2年間にわたる経過観察で局所再発を認めなかった。

と胸部MRIの検査を施行した。体内に金属・ペースメーカー・入れ墨を有する患者は除外された。

肺癌再発転移病変に対する化学療法および/または放射線療法のCTの反応評価(response evaluation)は、RECIST1.1に基づいて行われた。

MRIの反応評価(response evaluation)は、以下の方法で行われた。

Complete response (CR): DWIで、すべての腫瘍病巣の消失。

Partial response (PR): 少なくともDWIの中の腫瘍直径が30%減少。

Progressive disease (PD): 少なくともDWIですべての腫瘍直径の合計が20%増加。

Stable disease (SD): DWIで、PRやPDとは言えない変化の乏しい症例。

Magnetic resonance imaging (MRI)

MR像は、Magnetom Avanto (Siemens, Erlangen, Germany)を用いて、b=0, 800で撮影された。ADC(apparent diffusion coefficient)の良悪性のカットオフ値を、以前の検討より $1.70 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ とした。⁴⁾

3. 結果

2012年から2016年にかけてこの臨床研究に参加した41例を対象に、術後半年ごとにCTとMRIを行なった。再発症例は24例あり、再発治療後少なくとも2年間経過観察を行った。再発

表 1. 肺癌切除後の再発転移病変に対する CT と DWI の Response evaluation

	DWI				症例数
	CR	PR	SD	PD	
CT	CR				
	PR	3	2		5
	SD	1		1	2
	PD				17
症例数	4	2	1	17	24

表 2. 肺癌再発病変の対する化学・放射線療法の Response evaluation. CT と DWI の感度の比較 (McNemar test)

	CT		症例数	
	True-positive	False-negative		
DWI	True-positive	20	0	20
	False-negative	0	0	0
症例数	20	0	20	

N.S.

治療は化学療法例が 11 例, 化学放射線療法が 11 例, 放射線療法が 2 例であった. 組織型は, 腺癌が 12 例, 扁平上皮癌が 9 例, LCNEC・腺扁平上皮癌・カルチノイドが各 1 例ずつであった. 17 例が男性で, 7 例が女性であった. 平均年齢は 71 歳で 55~85 歳であった. 病理病期は, pStage IA が 6 例, pStage IB が 7 例, pStage IIA が 1 例, pStage IIB が 5 例, pStage IIIA が 5 例であった.

治療効果の反応評価 (response evaluation) について, 症例を図 1-3 に示した.

RECIST を使用した CT による response evaluation は, PR5 例, SD2 例, 残りの 17 例は PD であった (表 1). DWI による response evaluation では, 化学療法・放射線療法の後で, DWI で拡散の低下がない転移性病巣, または $1.70 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ 以上の ADC 値を示す転移性病巣は, CR と判断された. DWI による response evaluation が CR と判断された 4 例については, CT では 3 例が PR, 1 例 SD であった. 化学療法・放射線療法の 2 年後に追跡調査で, DWI による response evaluation が正しいと判明した.

肺癌の再発病変の化学療法・放射線療法に対する, CT と DWI の response evaluation の感度・

表 3. 肺癌再発病変の対する化学・放射線療法の Response evaluation. CT と DWI の特異度の比較 (McNemar test)

	CT		症例数	
	True-negative	False-positive		
DWI	True-negative	0	4	4
	False-positive	0	0	0
症例数	0	4	4	

P=0.067

表 4. 肺癌再発病変の対する化学・放射線療法の Response evaluation. CT と DWI の正診率の比較 (McNemar test)

	CT		症例数	
	Correct	Incorrect		
DWI	Correct	20	4	24
	Incorrect	0	0	0
症例数	20	4	24	

P=0.067

特異度・正診率を McNemar test で比較検討した (表 2-4). DWI の response evaluation の感度 100% (20/20) は, CT の 100% (20/20) と同様であった (表 2). DWI の response evaluation の特異性は 100% (4/4) と, CT の 0% (0/4) より良好な傾向があったが, 有意とは言えなかった (p=0.067) (表 3). DWI の response evaluation の正診率 100% (24/24) は, CT の 83% (20/24) より良好な傾向があったが有意とは言えなかった (p=0.067) (表 4).

4. 考察

この研究により, DWI による化学療法・放射線療法の response evaluation は, CT による response evaluation より正確であることが判明した.

DWI による評価は, 腫瘍陰影が残っていても癌組織が消失している場合に特に有用である. DWI では, 腫瘍の拡散能の低下が減弱することによって, 腫瘍サイズで測定されない質的な評価が可能であり, 新生物の機能的情報を有している. 全身性 MRI は, FDG-PET/CT の有効な代替検査になりうる.⁸⁾ RECIST と RECIST 1.1 では, 腫瘍の量を腫瘍径のみで評価しているため, 治療により腫瘍径の変化が乏しい場合, その評価に限界がある.

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平成29年度(第24回)研究助成の補助を受けて実施した。

発表

本論文の内容は、2017年11月東京で開催された『第58回日本肺癌学会総会』で報告した。

本報告内容は、すでに論文として報告した。

Usuda K, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging is useful for the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy to recurrent lesions of lung cancer. *Transl Oncol*. 12(5):699-704, (2019)

参考文献

- 1) Le Bihan D, et al: Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 168: 497-505, (1988).
- 2) Tien RD, et al: MR imaging of high-grade cerebral gliomas. Value of diffusion-weighted echoplanar plus sequences. *AJR* 62, 671-677, (1994).
- 3) Shen G, et al: Apparent diffusion coefficient values of diffusion-weighted imaging for distinguishing focal pulmonary lesions and characterizing the subtype of lung cancer: a meta-analysis. *Eur Radiol* 26, 556-566 (2016).
- 4) Usuda K, et al: Advantages of diffusion-weighted imaging over positron emission tomography-computed tomography in assessment of hilar and mediastinal lymph node in lung cancer. *Ann Surg Oncol* 20, 1676-1683,(2013).
- 5) Mori T, et al: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for diagnosing malignant pulmonary nodules/masses: comparison with positron emission tomography. *J Thorac Oncol* 3, 358-364, (2008).
- 6) Eisenhauer EA, et al: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45, 228-247, (2009).
- 7) Wahl RL, et al: From RECIST to PERCIST:

Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 50, Suppl 1, 122S-50S, (2009).

- 8) Ciliberto M, et al: Comparison between whole-body MRI and Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose PET or PET/CT in oncology: a systematic review. *Radiol Oncol*, 47, 206-218, (2013).

脳磁図を用いたパーキンソン病の非運動症状の基盤となる神経回路網の解明

Neuronal substrates of non-motor symptoms of Parkinson's disease: a magnetoencephalography study

田中將貴
Masataka Tanaka

*大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学講座, 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
*Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine
2-2 Yamadaoka, Suita-city, Osaka 565-0871 Japan

Abstract

Studies using electrocorticography have revealed that phase-amplitude coupling (PAC) is exaggerated in patients with Parkinson's disease (PD). The author recorded the magnetic brain signals of 20 patients with PD and 20 healthy volunteers in a resting state and investigated the whole-brain PAC non-invasively. β -low γ PAC on the primary visual area was significantly higher in patients with PD than in healthy volunteers. β -low γ PAC on the occipital visual areas was significantly correlated with the scores of the pareidolia test and Montreal Cognitive Assessment.

Keywords: Parkinson's disease, phase-amplitude coupling, magnetoencephalography

1. 目的

パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD)の脳信号解析において, phase-amplitude coupling (PAC)が注目されている. PACは高周波の振幅が低周波の位相と同期する現象である¹⁾. 運動皮質と視床下核のPACがそれぞれ運動症状と関連することが示され^{2,3,4)}, PACがPDのバイオマーカーとなり得ることが示唆されている. 本研究では認知機能障害や幻視などのPDの非運動症状もPACと関連するのではないかという仮説をたて, PD患者の全大脳皮質のPACを脳磁図で非侵襲に評価した.

2. 方法

PD患者20名と健常者20名とに160チャンネル全頭型脳磁界計測装置 (MEG Vision NEO; Yokogawa Electric Corporation, Tokyo, Japan)を用いて安静閉眼時の240秒間の脳磁界信号の計測をお

こなした. PD患者は抗PD薬を断薬せずに検査をした. 計測データは2000 Hzでサンプリングし, 0.1-500 Hzのバンドパスフィルターを施した.

脳磁図データはMATLAB R2015b (Mathworks, Natick, MA, USA)とBrainstorm⁵⁾を用いて解析した. 側頭部の10チャンネルを除いた150チャンネルを解析の対象とし, 1000 Hzで再サンプリングして0.5 Hzのハイパスフィルターを施した. 独立成分分析の手法で心電ノイズと眼球運動ノイズとを除去し, 60 Hzのバンドストップフィルターで交流電源ノイズを除去した. 計算時間の短縮のために最終的に500 Hzで再サンプリングした. 被験者の高解像度頭部MRI画像を基に皮質を約15000個の頂点に離散化し, FreeSurfer標準脳⁶⁾上の15002個の頂点に多重線形変換した. 脳磁界の球体順モデルを作成し⁷⁾, 最小ノルム法による電流源推定によって, 15002の各頂点で皮質に垂直

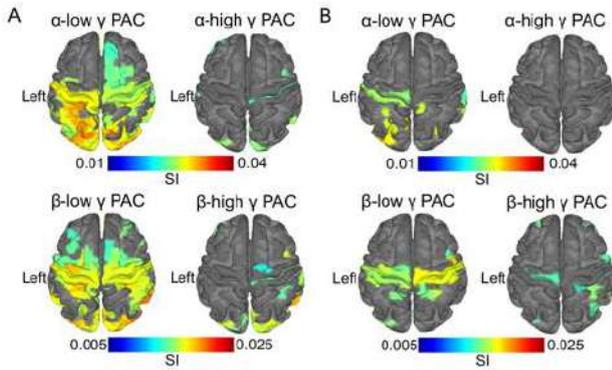


図1 有意なPACの分布

擬似データと比較して有意に高いSIを表示している。AはPD患者(n=20), Bは健常者(n=20)の結果を示す。

な皮質電流を脳磁界信号から求めた。

推定した皮質電流から各頂点のPACを評価した。周波数帯域について α 帯域を8-12 Hz, β 帯域を13-30 Hz, low γ 帯域を35-55 Hz, high γ 帯域を65-90 Hzと設定した。PACを定量的に評価するためsynchronization index (SI)を計算した¹⁾。SIは高周波の振幅と低周波との位相差の平均であり, 0から1の間の実数である。

$$SI = \left| \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N e^{i(\theta_{\text{phs}}(t) - \theta_{\text{amp}}(t))} \right|$$

ここで $\theta_{\text{phs}}(t)$ と $\theta_{\text{amp}}(t)$ とはそれぞれ時刻 t での低周波の位相, 高周波の振幅の位相を表す。皮質電流を周波数帯域ごとにフィルターし, ヒルベルト変換して解析信号を求め, 得られた瞬間位相と瞬間振幅からSIを計算した。PACは α -low γ , α -high γ , β -low γ , β -high γ の組み合わせで評価した。統計的解析のために15002の頂点をHuman Connectome Projectのアトラスに従って分割し⁸⁾, 360の脳領域ごとにSIを平均した。偶然の同期を排し有意なPACをとらえるため, 解析信号の位相をランダムに選んだ一点で入れ替えた擬似データを100個作成してSIを計算しそれらを平均した^{9,10)}。有意性はPD患者・健常者それぞれで真のSIと擬似データのSIとをウェルチのt検定で評価した。PD患者のデータは症状の優位側が左になるようにした。

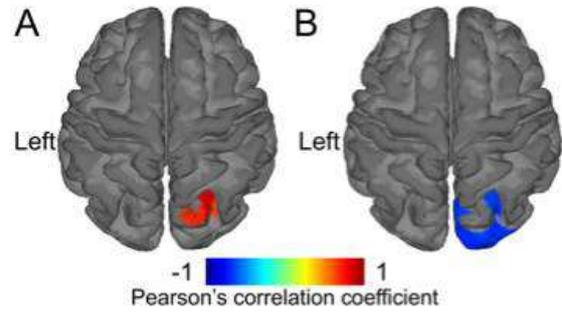


図2 後頭葉視覚領域の β -low γ PACとPDの非運動症状との相関

PDの非運動症状のスコアと β -low γ PACのSIとの有意な相関係数を表示している(n=13)。AはパレイドリアテストのスコアとSIとの相関, BはMoCAのスコアとSIとの相関を示す。

PD患者と健常者とのPACの差を評価するためウェルチのt検定をおこなった。False discovery rate (FDR)を制御するため, t値の分布と偶然に得られるt値の分布とを比較して補正されたp値を算出した。PDの非運動症状を評価するためにパレイドリアテストとモントリオール認知アセスメント(Montreal Cognitive Assessment: MoCA)を施行し, それぞれの値とSIとの間でピアソンの相関係数を算出した。

すべての統計解析で $p < 0.05$ を有意とした。

3. 結果

PD患者は男性11名・女性9名で, 年齢は 65.4 ± 7.7 歳(平均 \pm 標準偏差), levodopa equivalent daily dose (LEDD)は 488.3 ± 465.1 であった。パレイドリアテストとMoCAは13名のみに行われた。それぞれのスコアは 2.4 ± 4.3 , 24.0 ± 3.3 であった。健常者は男性7名・女性13名で, 年齢は 61.7 ± 5.5 歳であった。

PD患者・健常者ともに有意な α - γ PACおよび β - γ PACが認められた(図1)。左一次視覚野の β -low γ PACのみがPD患者では健常者に比して有意に高かった(ウェルチのt検定, $t(38) = 4.0522$, $p = 0.0480$, FDR補正)。これらの結果を受けて, 後頭葉視覚関連領域の β -low γ PACのSIとパレイドリアテストおよびMoCAとの相関を評価し, 有意な相関が認められた(図2)。後頭葉視覚関連領域の β -low γ PACはパレイドリアテストと正に相関し, MoCA

と負に相関していた。

4. 考察

安静時に健常者と PD 患者とで有意な α - γ PAC を前頭・頭頂・後頭・側頭皮質に認めた。有意な α - γ PAC の分布は頭蓋内脳波電極を用いた過去の研究の結果と一致していた¹¹⁾。

過去の研究によって健常者の後頭葉視覚野に α - γ PAC の存在は示されていたが^{12,13)}、本研究では初めて PD 患者の一次視覚野に安静時 β -low γ PAC を示した。過去の研究は PD の視覚認知障害が頭頂後頭葉の血流低下と相関すること¹⁴⁾、PD の幻視と一次視覚野の γ -アミノ酪酸低下¹⁵⁾および後頭葉皮質の萎縮¹⁶⁾とが関連することを示している。視覚野の安静時 β -low γ PAC も視覚認知障害や幻視と関連しているかもしれない。パレイドリアテストや MoCA と後頭葉の β -low γ PAC が相関していたことはこの仮説を支持している。そして、後頭葉視覚領域の β -low γ PAC を減弱させることが PD の幻視の治療になるかもしれない。

参考文献

- 1) Cohen: J Neurosci Methods. 168 (2) 494 (2008).
- 2) de Hemptinne et al.: Proc Natl Acad Sci U S A. 110 4780 (2013).
- 3) de Hemptinne et al.: Nat Neurosci. 18 779 (2015).
- 4) van Wijk et al.: Clin Neurophysiol. 127(4) 2010 (2016).
- 5) Tadel et al.: Comput Intell Neurosci. 879716 (2011).
- 6) Fischl et al.: Hum Brain Mapp. 8(4) 272 (1999).
- 7) Huang et al.: Phys Med Biol. 44(2) 423 (1999).
- 8) Glasser et al.: Nature. 536(7615) 171 (2016).
- 9) Axmacher et al.: Proc Natl Acad Sci U S A. 107(7) 3228 (2010)
- 10) Edakawa et al.: Sci Rep. 6 25422 (2016)
- 11) Canolty et al.: Trends Cogn Sci. 14(11) 506 (2010).
- 12) Osipova et al.: PLoS One. 3(12) e3990 (2008).
- 13) Roux et al.: J Neurosci. 33(45) 17827 (2013).
- 14) Abe et al.: J Neurol Neurosurg Psychiatry. 74(4) 419 (2003).
- 15) Firbank et al.: Neurology. 91(7) e675 (2018).
- 16) Goldman et al.: Brain. 137 849 (2014).

アイコンタクト可能な対面インタフェースを備えた Dual 脳磁計の 構築

Development of a Dual Magnetoencephalograph System Equipped with Virtual Face-to-Face Communication Interface Enabling Eye Contact

柳生一自*, 横澤宏一**, 白石秀明*, 阿部匡樹, 竹内文也, 栗城眞也, 曾根原剛志,
齊藤卓弥

Kazuyori Yagyu*, Koichi Yokosawa**, Hideaki Shiraishi*, Masaki Abe***, Fumiya
Takeuchi****, Shin-ya Kuriki**, Takeshi Sonehara***** and Takuya Saito*

*北海道大学病院, 〒060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目

**北海道大学保健科学研究所, 〒060-0812 札幌市北区北 12 条西 5 丁目

***北海道大学教育学研究所, 〒060-0811 札幌市北区北 11 条西 7 丁目

****旭川医科大学教育研究推進センター, 〒078-8510 旭川市緑が丘東 2 条 1 丁目 1 番 1 号

*****株式会社日立製作所 研究開発グループ, 〒185-8601 東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目 280
番地

*Hokkaido University Hospital

Kita 15jo Nishi 7chome, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido 060-8638 Japan

**Faculty of Health Sciences, Hokkaido University,

Kita 12jo Nishi 5chome, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido 060-0812 Japan

***Faculty of Education, Hokkaido University,

Kita 11jo Nishi 7chome, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido 060-0811 Japan

****Center for Advanced Research and Education, Asahikawa Medical University,

1-1, Midorigaoka 2jo 1chome, Asahikawa, Hokkaido 078-8510 Japan

*****Hitachi, Ltd. Research & Development Group

1-280, Higashi-koigakubo Kokubunji-shi, Tokyo, 185-8601 Japan

Abstract

Hokkaido University has constructed a dual magnetoencephalograph (MEG) system wherein two MEGs are connected via fiber optic cables. The dual MEG system can simultaneously measure the brain activities of two subjects communicating in real-time via a visual communication interface. However, the present interface setup did not permit sufficient eye-contact between subjects. Eye-contact is essential to nonverbal communication. Therefore, we augmented the visual communication interface of the present dual MEG system to one that is more realistic and permissive of good eye contact between subjects.

Keywords: magnetoencephalography, hyperscanning, eye contact, communication

1. 目的

ヒトにおいてコミュニケーションは生きていくのに欠かせない相互のやりとりである。コミュニケーションが脳内でどのように表現されているのかは、相互にやりとりをしている表情や音声と合わせて、実際にコミュニケーションをとっている時の2者間の脳活動を計測し解析することが求められる。近年こうした2者以上でコミュニケーションをとっているときの脳活動を測定する Hyperscanning が行われるようになった。これまでは特に fMRI や脳波で行われることが多かった¹⁾。脳磁図は脳波で捉える脳内の電気活動を可視化したものであるが、脳波に比べてセンサーまでの電気抵抗に影響を受けないため信号源推定がより精緻と考えられる。また fMRI に比べてはるかに高い時間分解能をもちミリ秒単位での脳活動の計測が可能である。一方で二台の脳磁計(MEG)を同時に使用しコミュニケーション時の脳活動を同時計測できる施設は限られている。今般、我々は北海道大学内に設置された二台の MEG 同士を光ファイバを用い接続した。光ファイバ両端にはプロジェクタ、ビデオカメラ、マイクロフォン、非磁性スピーカを配置し、双方向でのコミュニケーションをとれる状況とした。しかし、本 Dual MEG に装備されている対面インタフェースは、構造的に映像表示装置の上部にカメラを設置している。この構造では映像中の相手の目を見るとカメラ視線にならず、視線が合わない。つまり、非言語コミュニケーションの代表であるアイコンタクトが満足にできない。

そこで本研究ではアイコンタクトが可能な特殊な対面インタフェースを開発し、Dual MEG に実装することとした。アイコンタクト可能な Dual MEG は極めて優れたコミュニケーション関連脳活動の計測環境となると考えられる。実現の暁には、まずは健常成人を対象としてアイコンタクトを含む基礎的なコミュニケーションに伴う脳活動データを蓄積し、その解析手法を確立する。

2. 方法

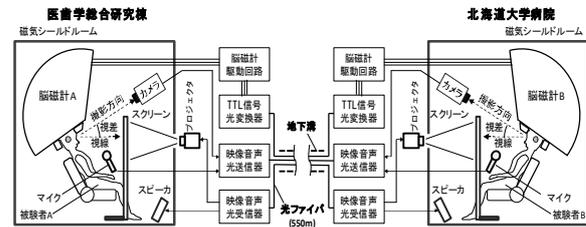


図1 北大Dual MEGの概要

図1に現在の北大 Dual MEG の概要を示す。2台の脳磁計の一方(研究・教育用)は医歯学総合研究棟地下室に、他方(臨床用)は北大病院地下室に設置されている。これらの地下室は直線距離で約200m隔てられているが、長さ約500mの地下溝でつながっており、この地下溝に光ファイバを設置することにより2台のMEGを接続した。どちらのMEGも磁気シールド室に納められていて、ディスプレイのように大きな電磁ノイズを放射する機器はシールド室内に入れることができない。そのためシールド室内にスクリーンを設置し、シールド室の小窓を介してプロジェクタでスクリーンに映像を投写する。プロジェクタのほか、カメラ、スピーカ、マイクによって対面が構築されている。これらの機器の信号は光に変換され、MEGの信号と同様に地下溝の光ファイバを介して伝送される。

図2に、対面インタフェースの現状構成(a)と、本提案で開発する特殊構成(b)を示す。図が示すようにカメラをスクリーン上部に設置する現状構成(a)では視差が発生せざるを得ない。新規に開発する構成(b)においては、スクリーンと被験者の間にハーフミラーを設置し、被験者はハーフミラー越しにスクリーンを観察する。カメラは被験者のハーフミラーによる反射像を撮影する。この構成では、視線と撮影方向をほぼ完全に一致させることができ、その結果良好なアイコンタクトが可能となる。図2では省略されているが、実際にはハーフミラーやカメラを固定し、位置と向きを調整するためのホルダーを設置する。磁気シールド室内への金属の設置は最小限にしなければならないため、木および樹脂を主素材とするホルダーを製作する。

図3は、それぞれの構成において、おのおのの被験者が相手方被験者のスクリーン上の顔を見たときの顔画像の模式図である。(a)が現状構成で得られる画像、(b)が本提案の構成で得られる画像である。(a)では、あたかも下を向いているように映る。一方(b)では正面を向いたように映り、良好なアイコンタクトが可能となる。このような環境を実現のうえ、健常被験者のペアを対象として、アイコンタクトに同期した脳活動を計測することを本研究の目標とする。



図3 スクリーン上の被験者像の模式図 (a)現状構成 (b)本提案の特殊構成

3. 結果

ハーフミラーを用いたボックスを作成し、被験者の正面からプロジェクタの画像を投影することに成功した。さらに被験者の映像を側面からハーフミラーを通してキャプチャーすることが確認できた(図4)。実際に対面をした被験者はほぼ正面に相手を見ることができた。正確な視差については顔・目の位置によって変わるため実計測はしていないが、実際的には視差0度とすることも可能である。試験的におこなったコミュニケーション実験では、被験者同士はアイコンタクト可能であり、ほぼ正面に対する

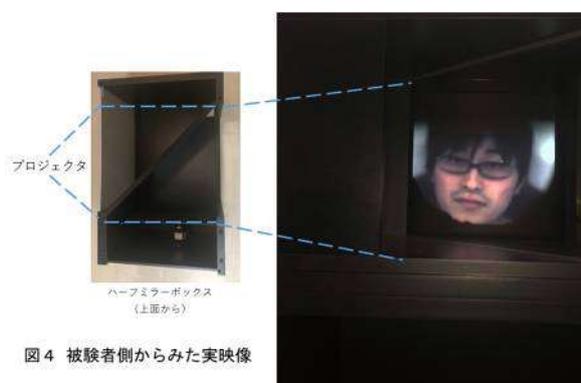


図4 被験者側からみた実映像

ことができた。照度は表情を把握するには十分であった。投影画像の周囲は黒で塗装されたボックス内であり、投影された相手の顔以外の視覚情報はほぼ遮断されていた。また音声および画像の伝送は被験者同士の体感上では遅れを感じなかった。これらのコミュニケーションの間、脳磁活動の同時記録も可能であった。

4. 考察

本研究では正面からのアイコンタクト可能な対面インタフェースをハーフミラーを用いて作成した。これにより視差のない自然な仮想対面が可能となった。より自然なコミュニケーション時の脳磁活動を2カ所で同時に計測するためには、アイコンタクト可能な対面インタフェースおよび時間的遅延やジッターを最小限化した映像・音声の伝送システムが必須である²⁾。本研究で開発した対面インタフェースは、2者以上の脳活動を測定するHyperscanning研究の質の向上に資するものと考えられた。

謝辞

本研究は磁気健康科学振興財団の補助を受けて実施したものである。またDual MEGシステムの開発においては日本医療評価機構脳科学研究戦略推進プログラムの支援を受けて実施したものである。この場を借りて深謝申し上げる。

本論文の内容は平成31年2月2日に札幌市で開催された『第35回日本脳電磁図トポグラフィ研究会』で一部報告したものである。

参考文献

- 1) Wang et al : Concurrent mapping of brain activation from multiple subjects during social interaction by hyperscanning: a mini-review. *Quant Imaging Med Surg* 2018;8(8):819-837
- 2) Hari et al : Centrality of Social Interaction in Human Brain Function. *Neuron* 2015;88(10):181-193

発達障害の社会性の障害に対する経頭蓋磁気刺激法の開発

Development of the repetitive transcranial magnetic stimulation for the social impairments in developmental disorder

藤野純也, 鄭志誠, 中村元昭

Junya Fujino, Shisei, Tei, Motoaki Nakamura

昭和大学発達障害医療研究所, 〒157-8577 東京都世田谷区北烏山 6-11-11

Medical Institute of Developmental Disabilities Research, Showa University

6-11-11 Kita-karasuyama, Setagaya-ku, Tokyo, 157-8577, Japan

Abstract

Decision-making in social situations is an integral part of everyday life. Individuals with autism spectrum disorder (ASD) frequently report that they experience difficulties with this skill. The temporoparietal junction (TPJ), which has repeatedly been reported to be dysfunctional in individuals with ASD, is implemented in complex decision-making processes. To further explore the function of this area, we combined behavioral economic tools and repetitive transcranial magnetic stimulation in a sample of healthy volunteers. The results suggest that the TPJ plays a key role in intergroup bias in trust decision situations. Our findings will contribute to a better understanding of the function of TPJ, and may be useful for the development of new therapies for ASD.

Keywords: temporoparietal junction, autism spectrum disorder, behavioral economics

1. 目的

自閉スペクトラム症(ASD)などの発達障害では、意思決定をはじめとした社会性に関わる障害が認められる^{1,2)}。側頭頭頂接合部(TPJ)は、共感性や多様な場面での意思決定の神経基盤として重要な役割を果たしており³⁻⁵⁾、ASDにおいて同部位の機能変調が繰り返し報告されている⁶⁾。

本研究では、社会的意思決定におけるTPJの役割をさらに深く検証するために、経頭蓋磁気刺激法(rTMS)と行動経済学課題とを組み合わせた実験を行った。

2. 方法

2.1. 対象

精神疾患の既往のない右利きの健常成人を対象とした。なお、本研究は、昭和大学附属烏山病

院臨床試験審査委員会の承認を得ており、すべての被験者に事前に研究内容を十分に説明した後、文書にて同意を得た。

2.2. rTMS

各研究対象者は、rTMSとMRIに関する安全性スクリーニングを受けたうえで、研究に参加した。先行研究⁷⁾をもとに、被験者のT1強調画像から右TPJを同定した上で、rTMSおよびシャム刺激を行い、行動課題(後述)の成績を評価した。なお、被験者が、(1)rTMS⇒シャム刺激、(2)シャム刺激⇒rTMS、どちらの順番で受けるのかは、乱数表によって事前に決定した。rTMSは、一次運動野における抑制性効果が確認されている連続性TBS(continuous TBS: cTBS)のプロトコールを使用した。

2.3. 行動課題

信頼ゲーム(trust game)^{8,9)}を改変し、信頼に関する意思決定をする際の内集団バイアス(intergroup bias)を評価した(図1)。本課題で被験者は、「預ける人」の役割をし、元手1000円のうち、それぞれの回でいくら相手に預けるかを決定した。相手の属するグループ(内集団、外集団)による、被験者の預ける金額の差異を計算した。

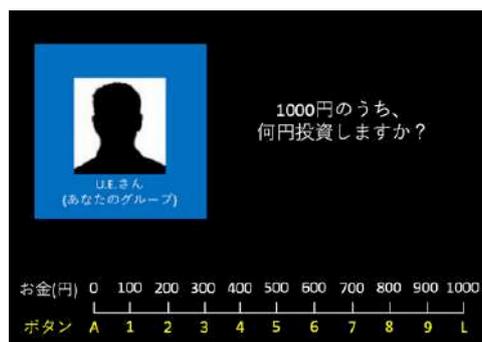


図1 行動課題

3. 結果

健常成人15人(男性15人、 28.1 ± 3.2 歳)のデータ解析を行なった。結果、右TPJへのrTMS(cTBS)介入後には、シャム刺激と比較して、相手の属するグループ(内集団、外集団)による、被験者の預ける金額の差が小さかった(Wilcoxon test, $p < 0.05$)。なお、安全性の観点からは、刺激中の軽度の頭痛以外に、有害事象は認めていない。

4. 考察

本研究の結果より、信頼に関わる状況における意思決定に、TPJが重要な役割を果たしていることが示唆された。現時点では少数例の検討であるため、今後被験者数を増やして、より多角的な解析を行なっていく予定である。ASDなどの発達障害では、TPJを含む神経ネットワークなどに変調があり、他人の意図を推し量ったり、社会的文脈に応じて柔軟な意思決定をしたりすることが困難になっていることが報告されている⁶⁾。その複雑さゆえに評価が難しかった社会的意思決定を、rTMSと行動経済学的手法を組み合わせることで、客観的・科学的に評価することで、ASDの病態解明、ひいては効果的な心理社会的介入やニューロモ

デュレーションなどの治療を考える上で、重要な知見を提供することができる可能性がある。

謝辞

この研究は公益財団法人渡邊財団(旧磁気健康科学研究振興財団)の補助を受けて実施した。

参考文献

- 1) Luke L, Clare IC, Ring H, et al. Decision-making difficulties experienced by adults with autism spectrum conditions. *Autism* 16(6), 612-621 (2012).
- 2) Fujino J, Tei S, Hashimoto RI, et al. Attitudes toward risk and ambiguity in patients with autism spectrum disorder. *Mol. Autism* 8(1), 45 (2017).
- 3) Tei S, Becker C, Kawada R, et al. Can we predict burnout severity from empathy-related brain activity?. *Transl. psychiatry* 4(6), e393 (2014).
- 4) Decety J, Moriguchi Y. The empathic brain and its dysfunction in psychiatric populations: implications for intervention across different clinical conditions. *Biopsychosoc. Med.* 1, 22 (2007).
- 5) Hill C, Suzuki S, Polania R, et al. A causal account of the brain network computations underlying strategic social behavior. *Nat. Neurosci.* 20(8), 1142-1149 (2017).
- 6) Murdaugh DL, Nadendla KD, Kana RK. Differential role of temporoparietal junction and medial prefrontal cortex in causal inference in autism: an independent component analysis. *Neurosci. Lett.* 568, 50-55 (2014).
- 7) Mars RB, Sallet J, Schüffelgen U, et al. Connectivity-based subdivisions of the human right "temporoparietal junction area": evidence for different areas participating in different cortical networks. *Cereb. Cortex* 22(8), 1894-1903 (2012).
- 8) Maurer C, Chambon V, Bourgeois-Gironde S, et al. The influence of prior reputation and reciprocity on dynamic trust-building in adults with and without autism spectrum disorder. *Cognition* 172, 1-10 (2018).
- 9) Berg J, Dickhaut J, McCabe K. Trust, reciprocity, and social history. *Games Econ. Behav.* 10(1), 122-142 (1995).

皮膚から得られる生体情報の磁気センシング

Magnetic biosensing through skin

北本仁孝

Yoshitaka Kitamoto

東京工業大学物質理工学院材料系, 〒226-8503 神奈川県横浜市緑区長津田町 4259
Department of Materials Science and Engineering, School of Materials and Chemical Technology,
Tokyo Institute of Technology
4259 Nagatsuta-cho, Midori-ku, Yokohama, Kanagawa 226-8503 Japan

Abstract

The main objective of this study is to demonstrate magnetic detection of external chemical stimuli by coupling pH responsiveness of chitosan to dynamic magnetic properties of iron-oxide nanoparticles in order to develop a magnetic sensing label of skin gas such as ammonia. The magnetic detection flow is as follows; the decrease of pH of chitosan hydrogels causes swelling (the increase of volume), leading to the change of the magnetic properties of the iron-oxide nanoparticles in the chitosan hydrogels such as magnetic relaxation behaviors. Magnetic hydrogel microbeads were successfully synthesized using a commercially available ferrofluid and chitosan with the concentration of 2 and 3%. The size of the microbeads increased in the pH range under 4 due to swelling of the chitosan hydrogel. Dynamic magnetization measurements of the microbeads under alternating magnetic fields show a peak at around 200 Hz in the frequency dependence of the imaginary component. The frequency response around the peak changed in the pH range where the swelling was remarkable, indicating the dynamic magnetic behaviors of iron-oxide nanoparticles depend on hydrodynamic environments in the gels which are influenced by pH.

Keywords: magnetic sensing, magnetic gel, nanoparticles

1. 目的

皮膚ガスは健康状態や疾患のバイオマーカーとしても認識されつつあり, その検出は今後超低侵襲の診断・検査手法として期待される. そのために皮膚に貼り付けて使うことのできるシート型皮膚ガスセンサがその診断を容易にするデバイスとして有望であり, これを磁気的手法で実現することを目標として, 本研究では皮膚ガスとしてアンモニアをセンシングするラベルとなる磁性複合ゲルビーズの開発を目的とする.

このようなデバイスの動作原理として, 電気化

学的, 光学的手法が比較対象となる. 電気化学的手法は酵素等の触媒を利用して検出対象に特異的(基質特異性)であるが, 皮膚上では筋電位などの雑音源が存在する. また光学的手法では他の物質の発する光(自家発光)による雑音があると同時に, 蛍光物質の不安定さや光学系の複雑さの課題がある. そこで, 自発的に磁化信号を発する雑音源がない磁気的検出手法が有効であると考えた.

そこで, アンモニアとの反応をトリガーとして磁化状態が変化する物質を磁気センシングの標

識(ラベル)とすることを着想した。そのラベルである磁気ハイドロゲルビーズにおいては、pH 応答性ハイドロゲルを用い、アンモニアとの反応による pH の変化に応答して膨潤・収縮し、内包する磁性ナノ粒子の運動性や粒子間距離の変化に伴う磁氣的相互作用に影響を与えるメカニズムを想定している。¹⁾

2. 方法

キトサンは pH 応答性ポリマーの一つであり、アミノ基を有している。低 pH において膨潤し、生体適合性が高いことや分解性が高く毒性が低いといった特性を有している。²³⁾皮膚表面にセンシングラベルを接触させることを考えると、毒性が低い pH 応答性ゲルが好ましい。そこで、このような特性を有しており、pH 応答ゲルであるキトサンは本研究で提案するセンシングラベルに適していると考えた。

キトサンマイクロゲルビーズの作製は以下のとおり行った。1.0%の酢酸水溶液にキトサンを溶解しゾル溶液とした。このときのキトサン濃度は2%あるいは3%とした。このゾル溶液を先の細いガラス管に充填し、0.1MのNaOH水溶液を20 μ L入れたマイクロチューブにセットし、遠心機を用いてゾル溶液をNaOH水溶液中に射出しながら、物理的架橋によりゲルビーズを作製した。その後、ゲルビーズを水で洗浄し、架橋剤であるトリポリリン酸ナトリウム (TPP) 水溶液に浸し静置し、化学的に架橋させた。最後に洗浄して水中で保存した。作製したビーズはほぼ球形で、その平均直径は pH が7付近のときに約150 μ mであった。

磁性複合ゲルは、作製したキトサンマイクロゲルビーズを磁性流体 (M-300, シグマハイケミカル社製) に浸漬し、ゲルビーズ中に磁性流体を吸収させて作製した。M-300中の磁性ナノ粒子の平均寸法は20nm程度である。

磁性ゲルビーズの評価は、ビーズ直径と交流磁化率の pH 依存性である。ビーズ直径の pH 依存性は、各 pH に調製した溶液にゲルビーズを浸漬し、これを位相差顕微鏡で観察し、その直径を測定することにより評価した。ビーズ径の pH 依存性は膨潤度を意味する。交流磁化率は各 pH に調整した溶液にゲルビーズを浸漬させたのちに、

Quantum Design 社製 PPMS を用いて、印加磁場 10 Oe で 10~10000 Hz の間で行い、その周波数依存性を測定した。

3. 結果

図1は作製した磁性複合ビーズの直径の pH 依存性を示している。キトサン濃度、架橋剤である TPP 濃度にかかわらず pH が7から4まで低下させても、ビーズ径にほとんど変化はなかった。pH を3,2と低下させるに伴ってビーズ径は増加し、膨潤が確認された。TPP 濃度に関しては大きな依存性は認められなかったが、キトサン濃度については3%のほうが膨潤度が大きいことがわかる。pH 応答するのがキトサンであることからその濃度が高いほうが膨潤度が大きいのは当然の結果であると言える。

図2はキトサン濃度3%、TPP濃度1%で作製した磁性複合ビーズの交流磁化の虚数成分の周波数依存性を示しており、ここでは周波数に対する交流磁化の変化を強調するために、200 Hz 付近での交流磁化の極大値で規格化している。pH が5から7の範囲では、200 Hz 付近で明確な極大を示すのに対し、pH が2,3の場合には200 Hz 付近以下での交流磁化の変化が小さく、また200 Hz 付近以上での急峻な低下の後の増加の割合が pH が5-7と比較して小さい。pH が4の場合には中間的な周波数依存性を示している。結果を整理すると、pH の低下に伴うキトサンの膨潤により、交流磁

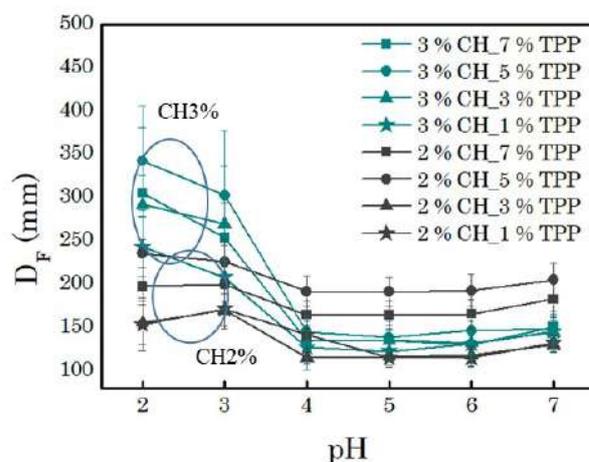


図1 磁性複合マイクロゲルビーズの直径の pH 依存性

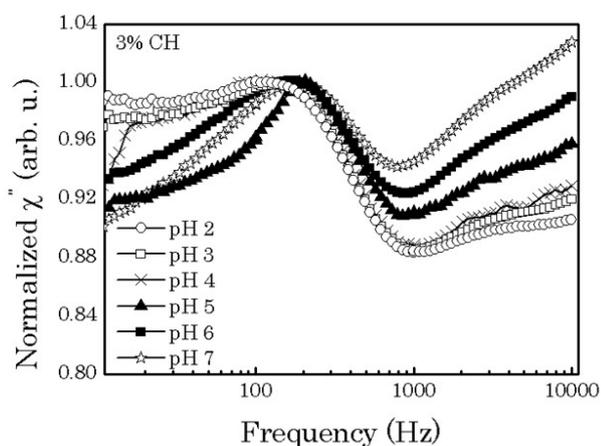


図 2 磁性複合ゲルビーズの交流磁化虚数部の周波数依存性

化の周波数依存性が変化し、その変化は極大を示す 200 Hz 付近より低い周波数領域、あるいは高い領域で膨潤の影響が現れている。なお、キトサン濃度が 2% の場合でも交流磁化虚数部の周波数依存性の pH に対する変化の様子は定性的にはほぼ同じであった。

4. 考察

ここで、図 1, 2 に示したキトサンを用いた磁性複合ゲルビーズの pH 変化に応答した膨潤状態と、内包された酸化鉄磁性ナノ粒子の交流磁化特性について考察する。pH が 2, 3 の場合にはゲルビーズが膨潤し体積が増加する。ゲル内部について目を向けると、膨潤によりキトサン鎖により作られた網目構造の中で網目間の空間が増加していると推測される。すなわち磁性ナノ粒子の存在する空間が増加するとともに粒子の運動する自由度が増加する。また、ゲルの内部空間の実効的な粘度が低下しているとも考えられる。pH の低

下によりゲル内の塩濃度が増加していることを合わせて考えると、このような流動性の高い媒体中では磁性ナノ粒子は凝集しやすくなっていると考えられる。流動性媒体中での磁性ナノ粒子の凝集は Brown 緩和周波数（今回の結果では 200 Hz 付近のピークでの周波数）の低下を引き起こすことから、⁴⁾交流磁化虚数部の周波数依存性において、pH が 7 の時の緩和周波数よりも低周波数領域での相対的な交流磁化の増加として現れる。さらに、その凝集状態が多分散になりやすいことを考えると、低周波数領域で交流磁化虚数部があまり低下せずフラットな周波数特性を示すようになることも妥当である。

以上のことから、キトサンゲルの pH 応答性に伴う、内包した磁性ナノ粒子の交流磁化特性の変化により pH 変化を磁氣的に検出することが可能であることを示すことができた。より中性に近い pH 領域で応答することができるポリマーへの変更により、さらに実用的な特性を示す磁性複合ゲルの開発が可能になると考えている。

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) M.E. Villamin and Y. Kitamoto, IEEE Trans. Magn. **55**, 1 (2019).
- 2) Kumari A et al., Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. **75** (1) 1 (2010).
- 3) Sinha VR et al., International Journal of Pharmaceutics., **274** (1-2) 1 (2004).
- 4) S. B. Trisnanto, Y. Kitamoto, Phys. Rev. E, **90**, 032306 (2014).

静磁場刺激による空間認知機能の改善

Improvement of spatial cognitive function by static magnetic field stimulation

桐本 光*, 緒方勝也**, 中藺寿人***

Hikari Kirimoto*, Katsuya Ogata**, Hisato Nakazono***

*広島大学大学院医系科学研究科, 〒734-8553 広島県広島市南区霞 1-2-3

**国際医療福祉大学福岡リハビリテーション学部, 〒831-8501 福岡県大川市榎津 137-1

***福岡国際医療福祉大学医療学部 〒814-0001 福岡県福岡市早良区百道浜 3-6-40

Abstract

Oliviero et al. (2011) reported that 10 min of transcranial static magnetic field stimulation (tSMS) using a strongly powered cylindrical neodymium, iron and boron (NdFeB) magnet can reduce the amplitude of motor evoked potentials (MEPs). Since then, tSMS is getting a lot of attention as a new non-invasive brain stimulation (NIBS) techniques next to conventional methods, such as rTMS and tDCS. This study aimed to investigate the possibility of non-invasive modulation of visual spatial cognition by the application of tSMS over the parietal association cortex or temporal lobe in healthy humans. The main result of the present study is that transient inhibition of right temporal lobe, induced by tSMS, improves the visual spatial cognition, as tested with a line's length judgement task.

Keywords: transcranial static magnetic field stimulation (tSMS), visual spatial cognition, non-invasive brain stimulation (NIBS)

1. はじめに

半側空間無視は主に右頭頂葉領域を損傷した脳卒中患者に観察される症状で、責任病巣は主に頭頂後頭間溝近傍の下頭頂小葉にあり、この領域と両側半球の後頭葉または前頭葉との広大なネットワークの機能不全が関与していると考えられている。その結果、非損傷半球において頭頂連合野と一次運動野との機能連結が亢進するため、非損傷半球頭頂連合野の興奮性を反復経頭蓋磁気刺激や経頭蓋直流電流刺激によって抑制することにより、半側空間無視症状が著しく改善するとの報告がある。しかしながら、これらの脳刺激法をホーム・リハビリテーションに活用するためには、非常に高額な装置と高い操作技術を必要とすることが障壁となっている。また、非侵襲的とはいえ、多くの被験者に不快感や違和感を与えるため、正確な二重盲験試験の妨げにもなっている。

一方、動物またはヒト細胞による研究では、中等度の静磁場暴露の結果、嫌磁場異方性作用による細胞膜リン脂質の変形が生じ、次いで電位依存性 Na^+ 、 Ca^{2+} チャネルの開口速度低下が生じることが知られている。これを応用し、ヒトの一次運動野上にネオジム磁石を 10 分間設置することにより、一次運動野の興奮性が減少することが報告され、経頭蓋静磁場刺激 (Transcranial static magnetic stimulation: tSMS) ¹⁾と呼ばれている。我々はこれまでに tSMS による体性感覚及び侵害受容誘発電位のモジュレーションが可能であることを報告してきた ^{2,4)}。tSMS は、市販工業製品である NdFeB 永久磁石は約 2 万円で購入でき、扱いにも特別な技術を必要としないことから、ホーム・リハビリテーションに活用できる可能性がある。本研究は、健常者を対象とし、従来の非侵襲的脳刺激を用いた研究と同様に、頭頂葉に対する tSMS が、視空

間認知機能に影響を及ぼすか否かを明らかにすることを目的に実施した。

2. 方法

16名の健常成人(男性11名,女性5名:平均年齢25.9歳(22-42歳))が本研究の被験者として参加した。

使用したネオジム永久磁石(直径50mm,厚さ30mm,質量約450g)(ネオマグ(株),市川,日本)の表面磁束密度は534mT,最大吸着力は862Nで,刺激時間は20分であった。磁石表面から2-3cm(推定頭皮-脳皮間距離)の磁束密度は100-200mTで,細胞膜状のイオンチャンネルの機能変化を惹起するのに十分な静磁場が存在することが報告されている³⁾。磁石の中心をP4またはC6(国際10-20法)上に設置し,多軸アームで固定した。Sham刺激にはネオジム永久磁石と同形状,同質量の非磁性ステンレス製シリンダを使用し,C6上に設置した。P4またはC6のtSMS,及びSham刺激は被験者ごとにPseudo-Randomな順序で別日の同一時間帯に行った。タキストスコープ線分分割課題(図1)は,目線から水平の高さで前方50cmに設置したPCのモニター(12インチ)上に1mmの水平線が1cmの垂直線により分割された図を150msec提示した。線分1(左右対称)を10回,線分2と3(左が長い)及び4と5(右が長い)を5回ずつ計30回をランダムに提示した。刺激提示後,被験者は分割さ

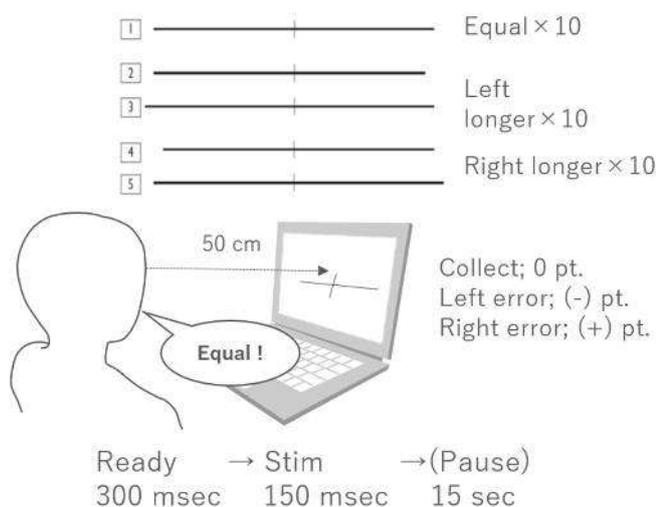


図1 タキストスコープ線分課題のイメージ図

れた線分の長さが「左(が長い)」「同じ」「右」のいずれかを口頭で判定した。左が長い線分を「同じ」,または対称な線分を「右」と答えた場合はプラス,反対の場合はマイナスポイントを加算し,総点がプラスを左偏位,マイナスを右偏位と定義した。視覚刺激ソフトの作成には,Python言語をベースとした,オープンソースの心理実験環境構築用アプリケーションであるPsychopy2.0.1を使用した。線分分割課題はtSMSの前後及びtSMS終了10分間後に実施した。

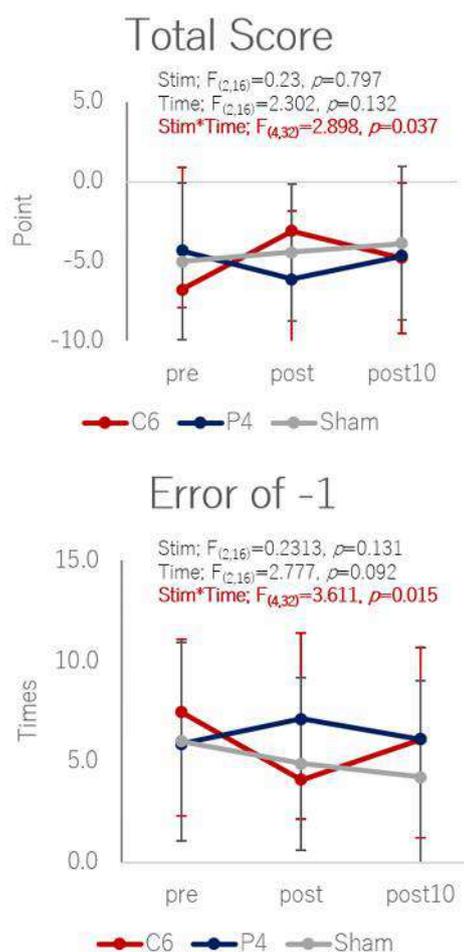


図2 各刺激条件における課題スコアと-1エラー数の時間的推移

3. 結果

C6に対するtSMS終了直後に左偏位群では,タキストスコープ線分分割課題のスコアが0ポイントに収束する,つまり偏位が減少する傾向を示した。P4刺激とSham刺激では左右偏倚にか

かわらずスコアの有意な変化は認められなかった。C6 に対する tSMS における刺激前と刺激直後間 ($p=0.001$) に有意な差が認められた C6 に対する tSMS における刺激前と刺激直後間 ($p=0.007$) と、刺激直後と刺激 10 分後間 ($p=0.037$) に、それぞれ有意な差が認められた (図 2)。

4. 考察

本研究では、C6 (右側頭葉) に対する 20 分間の tSMS により、健常被験者のタキストスコープ線分分割課題における左偏倚傾向が改善された。これまで、半側空間無視の発生には、右頭頂連合野の中でも特に下頭頂小葉の損傷が有力とされ、非損傷半球である左半球の同部位の過剰な興奮が、患者の左空間への注意を干渉するとの理解のもと、非損傷半球の下頭頂葉小葉に対する低頻度反復磁気刺激、陰極直流電流刺激が行われ、左半側空間無視症状を改善したという報告が多くなされている。しかしながら、近年は左半側空間無視症状の発生機序として、右下頭頂小葉と両側半球の後頭葉または同側の前頭葉との広大なネットワークの機能不全という理解にも一定のコンセンサスが得られはじめている。従って、頭頂連合野と前頭前野を連結する線維連絡上に C6 が位置し、この興奮性抑制に tSMS が関与したと推察することが可能かも知れない。

謝辞

この研究は渡邊財団の補助を受けて実施したものである。

本論文の内容は 2018 年 6 月 18 日に京都で開催された『The 1st International Workshop for Static Magnetic Stimulation』, 2018 年 9 月 6 日に島根で開催された『The 12th ICME International Conference on Complex Medical Engineering』で報告したものである。

参考文献

- [1] Oliviero et al (2011) Transcranial static magnetic field stimulation of the human motor cortex. *J Physiol* 589: 4949- 4958.
- [2] Kirimoto et al (2014) Effect of transcranial static magnetic field stimulation over the sensorimotor cortex on somatosensory evoked potentials in humans. *Brain Stimul* 7: 836-840.
- [3] Kirimoto et al (2016) Non-invasive modulation of somatosensory evoked potentials by the application of static magnetic fields over the primary and supplementary motor cortices. *Sci Rep* 6: p. 34509.
- [4] Kirimoto et al (2018) Transcranial static magnetic field stimulation over the primary motor cortex induces plastic changes in cortical nociceptive processing. *Frontiers in Human Neuroscience*; doi: 10.3389/fnhum.2018.00063, 2018.

反復磁気刺激法を応用した本態性高血圧予防法

および治療法の開発

Development of prevention method and therapy for essential hypertension with repetitive magnetic stimulation

羽田 克彦*

Katsuhiko Hata*

*国土舘大学体育学部スポーツ医科学科・救急システム研究科, 〒206-8515 東京都多摩市永山
7-3-1

*Department of Sports and Medical science, Kokushikan University
7-3-1 Nagayama, Tama City, Tokyo 206-8515 Japan

Abstract

'Essential hypertension', which accounts for about 90% of all hypertension cases, is high blood pressure without clearly defined etiology. Elucidation of its pathology and the development of the treatment regimen is an urgent needed in japan. Previously, we found a new association between the carotid body (CB) and hypertension. Here we focus on the the synaptic plasticity via the glutamate NMDA receptor in sensory nerve endings of CB, and develop a novel treatment method and and preventive therapy for essential hypertension to control CB using a method applying rTMS (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Method).

Keywords: Essential hypertension, carotid body, Magnetic Stimulation Method

1. 目的

本研究の目的は、頸動脈小体と本態性高血圧の関連性をシナプス可塑性の面から解明し、新たな非侵襲・非薬物的高血圧治療法や予防法の開発に繋げることである。今や国民病とも言われる高血圧の約9割を占める「本態性高血圧」は原因不明であり、治療を受けた患者の約半数しか目標血圧まで下がっていない。その病態解明や治療法開発は我が国喫緊の課題である。我々は頸動脈小体（以下、CBと略す）と高血圧の新たな関連性を見出した。さらに近年、CBの機能亢進が本態性高血圧の主原因の一つであることが報告され、CB制御による高血圧治療法もいくつか提案されている。ところがそれらは手術や薬物投与を伴い、既出の治療法と同様に侵襲的であることや副作用があ

るという問題を抱えている。そこで我々はCBの感覚神経終末に着目し、グルタミン酸NMDA型受容体を介したシナプス可塑性の解明を手掛かりに、rTMS（反復経頭蓋磁気刺激法）法を応用した手法によりCBを制御する新たな本態性高血圧治療法や予防法の開発を進める。

本稿においては、本研究の予備実験および今後の展望に関して報告する。

2. 方法

a) ラット頸動脈小体磁気刺激の予備実験

オスのWister rat 200g（8週齢～9週齢）に対してウレタン麻酔(1000mg/kg)を行い、観血的血圧測定のために、左大腿動脈にカニューレを挿入するため左大腿部の皮下を切開し、大腿動脈を剖出す

る。次に、動脈の末梢側をナイロン糸にて結紮し、浅鼠蹠輪側の血管をクレンメを用いてクリップする。動脈を虹彩ハサミ(MB54-2 INOX)で切開した後、血管にカニューレを挿入し、血圧測定トランスデューサーに接続した(図1)。カニューレは23G針にエポキシ系接着剤にてナイロンtube(PE50 Narishige)を接続して作成した。次に、右頸動脈小体を剖出する為、舌下腺および胸骨舌骨筋を正中切開し、右総頸動脈および頸動脈分岐部を同定し、結合組織被膜に覆われる頸動脈小体付近に対して連続および間欠的電気刺激を行った(図2)。刺激電極は、電極用ガラス管(Narishige)とステンレス線(幅0.3mm)を改良して自作した。電気刺激および記録はLab Chartソフトウェア(バイオリサーチセンター)を用いた。刺激強度は5V、刺激頻度は50Hzとし、10sec連続刺激を行った。実験は一匹のラットに対して3回以上行い、3匹のラットを用いた。

b) ラット頸動脈小体用反復磁気刺激装置の作成
ラットの頸動脈小体を効率的に磁気刺激する為、鉄心による磁気コイルの作成を進めており、反復刺激のための電子基板を作成中である(図3)。

c) ラット頸動脈小体の RT-PCR による NMDA 受容体発現解析

total-RNA 抽出には ISOGEN (株式会社ニッポンジーン) を使用。RNA 濃度は分光光度計で測定し、濃度調整。次に cDNA 合成には TaqManReverseTranscriptionReagents (Applied Biosystems) を使用。total-RNA 溶液 20 μ l, 10 \times TaqManRTBuffer4 μ l, MgCl₂24.4 μ l, dNTPmix4 μ l, RandomHexamers1 μ l, RNaseinhibitor0.4 μ l, 逆転写酵素 0.5 μ l, DEPC 処理水 5.7 μ l を混合し、25 $^{\circ}$ C10 分間, 48 $^{\circ}$ C30 分間, 95 $^{\circ}$ C 5 分間の条件で反応させ、cDNA を得る。プライマーは GenBank の nuclotides からダウンロードした mRNAsequence に基づき PrimerExpress で設計し、blast を用いてプライマーの相同性について確認する。PCR は、反応検出試薬を指定の方法で用いて行なう (DNA 含有試料 0.5 μ l, primer 溶液 1 μ l, 反応溶液総量 10 μ l)。PCR 条件は、50 $^{\circ}$ C 2 分間, 95 $^{\circ}$ C10 分間で反応させ、95 $^{\circ}$ C15 秒間, 60 $^{\circ}$ C 1 分間を 50 サイクル。PCR products をアガロースゲル電気泳動し目的産物の増幅を確認した。

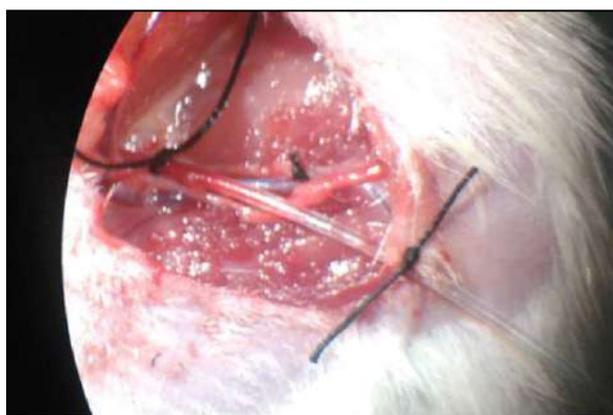


図1 左大股動脈に血圧測定トランスデューサーを接続

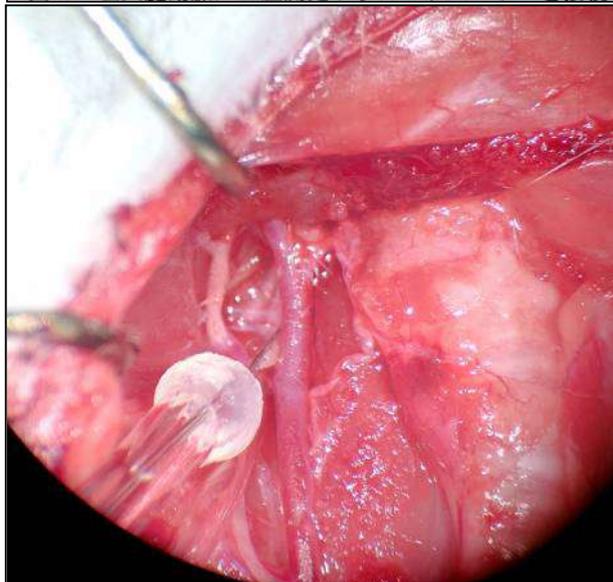


図2 頸動脈小体に対する電気刺激

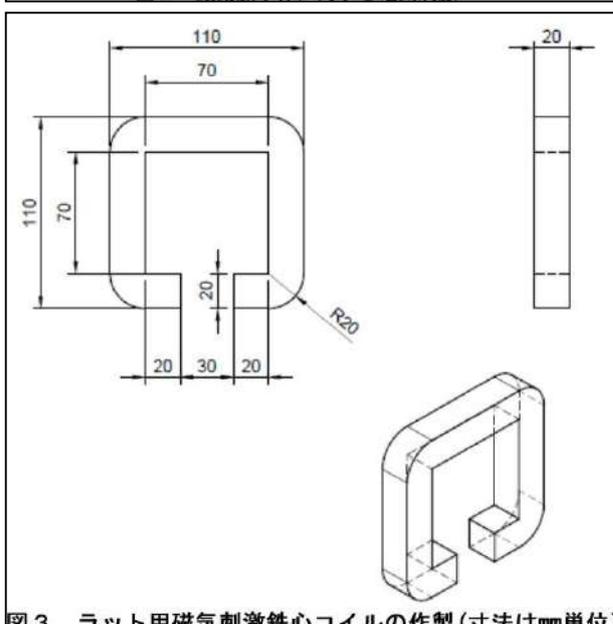


図3 ラット用磁気刺激鉄心コイルの作製(寸法はmm単位)

3. 結果

ラット頸動脈小体への電気刺激

我々は、SH ラットの CB 内化学受容細胞でのノル

アドレナリン合成能増強と CB の肥大を観察し、CB と高血圧の新たな関連性を見出した¹⁾。2013年、Paton らは SH ラットの CB への神経支配を外科的に除去すると急速かつ長期的に交感神経系の活動が低下し、血圧が低下することを示した²⁾。さらに 2016 年、CB の化学受容神経終末にある P2X3 受容体を拮抗薬によりブロックすると、高血圧ラットの交感神経活動が低下し、頸動脈の過反射が抑制されることが報告された³⁾。しかしこれらの手法は侵襲的である点や重篤副作用の可能性がある点で既存の本態性高血圧治療法と同様の問題点を持つ。これに対して我々は、頸動脈小体を非侵襲的に磁気刺激を行うことによって本態性高血圧治療に繋がるのではないかとの仮説を検証するに至った。そこでまず、頸動脈小体を直接電気刺激することにより血圧低下が誘導されるかを検証した。2章に詳述したように成体ラットの右頸動脈分岐部に対して 5V, 50Hz にて 10sec 電気刺激をおこなったところ、刺激直後から有意な血圧低下がみられた(図4)。また、同時に呼吸数の増加も観察され、心拍数は変化しなかった。

4. 考察

本研究において、ラット頸動脈小体の電気刺激直後から有意な血圧低下および呼吸数の増加がみられた。この結果により、適切な強度の時間変動磁場を用いることによって非侵襲的に頸動脈小体を刺激することで血圧低下を促すことが可能であることが示唆された。

一方、そのメカニズムについては未解明な点が多く、シナプス可塑性が関与しているかも含め詳細な解析を進める必要がある。我々は、頸動脈小体におけるシナプス可塑性が関与しているかを解明するため、ラット頸動脈小体の NMDA 受容体の発現が電気刺激をすることによって発現誘導されるかを RT-PCR によって検証している。さらにラット頸動脈小体を磁気刺激するための鉄心コイルを開発中であり、繰り返し磁気刺激(repetitive magnetic stimulation)を行う予定である。

本研究をさらにすすめることによって新規かつ非侵襲的な高血圧治療法の開発に繋がることが期待される。

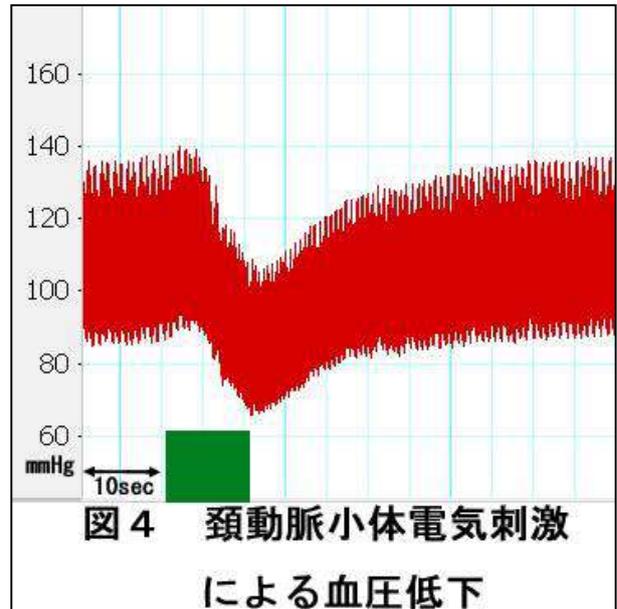


図4 頸動脈小体電気刺激による血圧低下
謝辞

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) T.Yokoyama et.al.: Serotonin-mediated modulation of hypoxia-induced intracellular calcium responses in glomus cells isolated from rat carotid body. *Neurosci. Lett.*, 597:149-153, 2015.
- 2) Fiona D. McBryde et.al.: The carotid body as a putative therapeutic target for the treatment of neurogenic hypertension. *Nat Commun* 2013;4:2395.
- 3) Pijacka W, Moraes DJ et.al.: Purinergic receptors in the carotid body as a new drug target for controlling hypertension. *Nat Med.* 2016; 22:1151-1159.

平成30年度 研究助成テーマ

平成30年度は、以下のように、基礎4名・応用5名・テーマ指定2名・30周年記念特別助成2018 1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. 磁場が体内時計に影響を与える分子機構の解明

小松大学 保健医療学部 臨床工学科／平山 順

I-2. MRIを用いた電気特性分布のin vivo高解像度イメージング

東京大学 大学院情報理工学系研究科／奈良 高明

I-3. 磁気遺伝学的手法を用いた耳鳴治療のシーズ開発

金沢医科大学 医学部／小野 宗範

I-4. 痛風診断に向けたin vitro測定のための人工関節モデルの作成と測定感度の評価

室蘭工業大学／武内 裕香

II. 応用研究

II-1. 高感度磁気共鳴画像診断装置を用いた進行性筋ジストロフィーにおける心筋障害の非侵襲的定量評価

北海道大学病院 循環器内科／相川 忠夫

II-2. 経頭蓋磁気刺激を用いた治療抵抗性統合失調症患者におけるGABA神経系障害の客観性評価法の確立

千葉大学 社会精神保健教育研究センター／金原 信久

II-3. 小脳への反復経頭蓋磁気刺激による難治性めまいに対する新規治療法の開発

慶應義塾大学 医学部 耳鼻咽喉科学／五島 史行

II-4. 拡散テンソル磁気共鳴画像による脳下垂体線維の描出とホルモン分泌の機能評価

金沢大学 脳神経外科／笹川 泰生

II-5. 強パルス磁場による深部センチネルリンパ節の検出

横浜国立大学 工学研究院／山本 勲

III. テーマ指定研究

III-1. 間欠性シータバースト刺激と経頭蓋交流電流刺激の相乗効果：新規脳刺激法の開発

九州大学大学院 医学研究院 臨床神経生理学／中蘭 寿人

III-2. 海馬構造の微小3次元シュミレーションによる磁気棘の発生機構の解明

国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経外科／飯島 圭哉

IV. 30周年記念特別助成2018 テーマ指定研究

IV-1. 脳磁計測を用いた脳内多感覚統合の動的な理解と直感的な脳 - 機械インタフェースへの応用

東京大学 先端科学技術研究センター／小谷 潔

なお、所属は研究助成決定当時のものです。

THE REPORT OF STUDY RESULT BY SUBSIDY

2017

(STUDY DURATION : April 1, 2018 – March 31, 2019)



CONTENTS

Preface	1
Director Makoto Kotani	
I. Basic Research	
I-1. Development of cancer therapy by blocking newborn blood vessels by magnetic force control	3
Graduate School of Engineering, Osaka University Yoko AKIYAMA	
I-2. Effect of exposure of both light and magnetic field on enzymes' activities of <i>Aspergillus oryzae</i>	7
Graduate School of Science, Hiroshima University Yoshihisa FUJIWARA	
II. Application Research	
II-1. Effect of magnetic stimulation on subluxation of the shoulder and motor function after stroke	10
Faculty of Rehabilitation, Fujita Health University School of Health Sciences Kenta FUJIMURA	
II-2. Development of magnetically-guided capsule panendoscopy	13
Department of Gastroenterology, Fujita Health University School of Medicine Naoki OHMIYA	
II-3. Impact of transcranial magnetic stimulation with novel pulse shapes on motor function of the healthy and patients with neurological disorders	16
Department of Neurology, the University of Tokyo Hospital Yuichiro SHIROTA	
II-4. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging is useful for the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy to recurrent lesions of lung cancer	18
Department of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical University Katsuo USUDA	
II-5. Neuronal substrates of non-motor symptoms of Parkinson's disease: a magnetoencephalography study	22
Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine Masataka TANAKA	
II-6. Development of a Dual Magnetoencephalograph System Equipped with Virtual Face-to-Face Communication Interface Enabling Eye Contact	25
Department of Psychiatry, Hokkaido University Hospital Kazuyori YAGYU	
II-7. Development of the repetitive transcranial magnetic stimulation for the social impairments in developmental disorder	28
Medical Institute of Developmental Disabilities Research, Showa University Junya FUJINO	
II-8. Magnetic biosensing through skin	30
Department of Innovative and Engineered Materials, Tokyo Institute of Technology Yoshitaka KITAMOTO	
III. Specific Research	
III-1. Improvement of spatial cognitive function by static magnetic field stimulation	33
Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University Hikari KIRIMOTO	
III-2. Development of prevention method and therapy for essential hypertension with repetitive magnetic stimulation	35
Department of Sports and Medical science, Kokushikan University Katsuhiko HATA	

Preface

About 45 years ago, I have been researching feeble magnetic measurements from the human body in order to help diagnose the disease at the Massachusetts Institute of Technology (MIT) in the United States for two years. I have been studying biomagnetism measurement after returning home.

It has been estimated that weak magnetism is generated from human heart and brain, but there was no magnetometer capable of measuring this weak magnetism. However, in the 1970s, an ultra-sensitive SQUID magnetometer using superconducting technology was developed in collaboration between US National Research and MIT.

When the magnetic measurement from heart using this SQUID magnetometer was successful and challenging magnetic measurements from the brain of about 1 / 1,000 of cardiac magnetism, I had been studying at MIT.

MIT laboratory was in big trouble during my study abroad. A prominent doctor in the United States criticized of MIT's research as follows. "They say that they measure the magnetism caused by nerve activity of heart and brain, but that is incorrect. They are only measuring the magnetism that the iron in the blood is disturbing the geomagnetism." As a result, the public research expenditure in the US for MIT biomagnetism research was greatly reduced.

I regarded his theory as correct. Therefore, I measured more than ten blood with SQUID magnetometer, but it turned out that blood had no magnetism at all.

The reason is that iron itself always has magnetism, but it has strong magnetism or no magnetism at all depending on the bonding method of iron and oxygen. Iron in the blood binds to oxygen so that it has no magnetism at all.

The evolution of mankind has progressed from birth to bipedalism to communication through spoken language over 2millions of years. The strength and directions of the geomagnetism have changed about ten times during the years. Since humans have evolved in such magnetic environment, human body have made to have little effect of geomagnetism.

On the other hand, it has been only 200 years or so since humans started using electricity. The humans have not developed full defensive capabilities against it. Therefore, a human body is vulnerable and sensitive to electricity: a heart stops beating once a couple of voltages are applied to the chest, however, it is quite difficult to stop a heart when magnetism is applied externally.

In view of this, it is fair to say that electric medical devices bring an immediate effect. However, they could be dangerous once misused. In contrast, magnetic medical devices are not dangerous, but they must be used for a long time for treatment.

Our foundation intends to contribute to the health and medical care of the nation, by subsidizing scientific research and appealing to the society through seminars. It should be noted, that the effect of the magnetic field is generated from some basic phenomena interacting with the complex mechanism of the body. The effect can only be clarified by a long-term persistent effort, not by short-sighted research.

It is a regrettable tendency in the present scientific sector that researchers are mostly interested in achieving successful results for acquiring a degree or achievement in a short period, focusing on obvious cause-effect relationship or phenomenon which invites quantitative descriptions. In view of such a tendency, our foundation prefers to support researchers who persistently attack a particular problem expecting long-term results rather than those who rush into short-term results.

This report is the summary of research which our foundation supported in the fiscal year 2017. It includes a wide range of topics from basic aspects to practical applications, intending to pave new ways in this area. It is our hope that the report will motivate researchers with similar interests to start communication and contribute to the development of magnetic health science.

Director Makoto Kotani
The Watanabe Foundation

Development of cancer therapy by blocking newborn blood vessels by magnetic force control

Yoko Akiyama* and Makoto Kirimura*

*Graduate School of Engineering, Osaka University
2-1 Yamadaoka, Suita-shi, Osaka 565-0871 Japan

Abstract

In this study, we examined a novel cancer therapy by blocking newborn blood vessels with ferromagnetic particles. We tried to necrose cancer by accumulating and aggregating ferromagnetic particles inside the newborn blood vessels. In order to put this treatment into practical use, design of magnetic field for accumulating the particles selectively in newborn blood vessels is necessary. We designed a rotating magnetic field that can collect particles locally within a spherical range of 10 mm in diameter. According to the experimental results, it was found that the accumulation range can be controlled by the rotation frequency of the rotating magnetic field.

Keywords: cancer therapy, particle accumulation, rotating magnetic field

1. PURPOSE

In order to improve the quality of life of patients, some cancer treatments with low side effects and less invasiveness have been studied in recent years. One of them is therapeutic embolization which treats cancer by blocking blood vessels around cancer with microgel^[1]. This therapy is expected as a less invasive method with low side effects. In order to treat the diseased part selectively, a skill to guide a catheter to the vicinity of the cancer tissue during angiography is necessary. By the difficulty and the high-risk level of this treatment, the current applications are limited to specific organs such as the liver^[2]. To solve this problem, we consider a novel cancer therapy by blocking newborn blood vessels by magnetic force control. In this therapy, ferromagnetic particles administered inside the body are accumulated at the target site by the magnetic field control from the outside of the body. After that, blockages of newborn blood vessels are formed around the cancer cells by aggregation of the particles that prevent cancer growth and metastasis.

We considered an application of this treatment to pancreatic cancer as an example of cancer that develops deep inside a body. The pancreas is about 200 mm from the body surface and the size of the cancer is about 10 mm at the initial stage^[3]. Accordingly, we designed the rotating magnetic field (RMF) that can locally accumulate the particles within a spherical range of 10 mm in diameter, 200 mm away from a source of magnetic field.

2. METHOD

In order to investigate the accumulation range of the particles under the RMF as shown in **Fig. 3**, a simulated organ was prepared by filling a syringe (inner diameter: 22 mm) with glass beads (particle diameter: 250 μm). In the simulated organ, 10 mL simulated blood in which magnetite particles (particle diameter: 0.10 μm , Fe_3O_4 , Mitsui Mining, Japan) were dispersed in 500 ppm flowed at a constant flow rate of 1.0 mm/s. In the meantime, the RMF was applied to accumulate the particles.

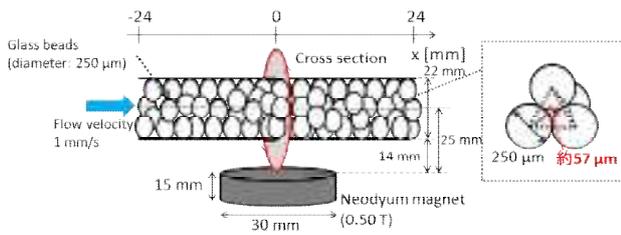


Fig. 1 The experimental setup of particle accumulation in the simulated organ by using RMF.

A cylindrical neodymium magnet ($\phi 30 \text{ mm} \times 15 \text{ mm}$, a surface maximum magnetic flux density: 0.50 T) was used as magnetic field sources. **Table 1** summarizes the magnetic field strength applied to the simulated organ. The center of the syringe was set to the central axis of the RMF, and the rotational radius of the RMF was set to 25 mm. The experiments were conducted at the rotation frequencies of 1.2 Hz, 2.4 Hz and 3.6 Hz.

Table 1 The strength of the magnetic field applied to the simulated organ.

The upper side of the organ	$2.3 \times 10 \text{ mT}$
On the central axis of the RMF	$5.0 \times 10 \text{ mT}$
The lower side of the organ	$1.0 \times 10^2 \text{ mT}$

After the experiment, the simulated organ was divided into 10 sections (4.8 mm in the width). In order to quantify the distribution of the particles in the flow direction, each section was dissolved into hydrochloric acid and diluted by distilled water, and the concentration of iron ion was measured with ICP-AES (ICPS-7500, SHIMADZU, Japan) to estimate the concentration of the particles in each section. Furthermore, a cross-section was observed by an optical microscope to investigate the distribution of the cross-section perpendicular to the flow direction.

3. RESULT

Fig. 2 and **Fig. 3** show the amount of the magnetite particles accumulated per unit volume in the flow direction under the static magnetic field and the RMF. Comparison between **Fig. 2** and **Fig. 3** show that the accumulation range of the particles is more narrowed

by using the RMF. This is because the particles tend to accumulate at both ends of a magnet by the large magnetic field gradient under the static magnetic field. Furthermore, it can be seen from **Fig. 6** that the accumulation range of the particles became narrower with an increase in the rotation frequency. This suggests the possibility of more precise particle accumulation in the flow direction by using the RMF with high frequency.

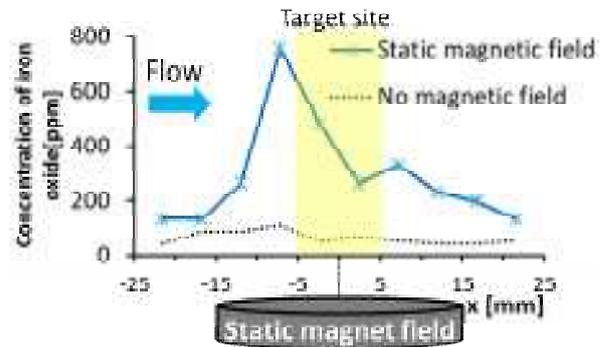


Fig. 2 Accumulation in the flow direction (Static magnetic field).

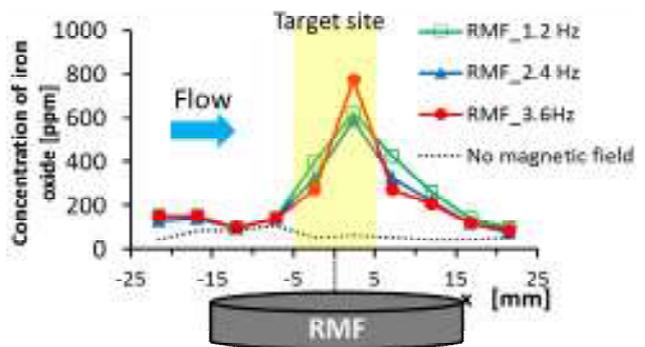


Fig. 3 Accumulation in the flow direction (RMF).

Fig. 4 shows photographs of the cross-section on the central axis of the magnet after the application of a static magnetic field and the RMF. From the comparison of **Fig. 4(a)** and **(b)**, it can be seen that the accumulated particles are distributed not only on the installation side of the magnetic field source but also on the entire cross-section by utilizing the RMF. By comparing **Fig. 4(b)-(d)**, the particles are accumulated in a part close to the axis of the RMF, and the

accumulation range is also extended as the increase in the frequency of the RMF.

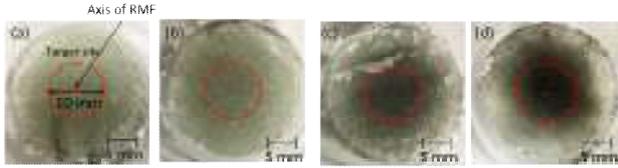


Fig. 4 Accumulation of particles in the simulated organ by the RMF (a) static magnet field (b) 1.2 Hz (c) 2.4 Hz (d) 3.6 Hz.

4. DISCUSSION

In this part, the reason why the accumulation range is wider by using the RMF with high frequency is discussed.

Fig. 5 shows the particle trajectories under the RMF. In this simulation we didn't consider the existence of glass beads in order to simplify the calculation, and considered the particle trajectory when simulated blood flowed into the syringe at a uniform flow rate of 1.0 mm/s. Magnetic field distribution and flow velocity distribution were analyzed by finite element method using ANSYS 10.0 (Cybernet system, Japan), and other necessary values for this calculation are summarized in **Table 2**.

According to **Fig. 5**, it can be seen that the particles near the side surface of the simulated organ were guided in the outward direction. Furthermore, from the lower diagram in **Fig. 10** showing the microscopic particle trajectory off-axis of the RMF, it is confirmed that the amplitude motion occurs at about 180 μm in the cross-section above the magnetic field under the RMF of 1.2 Hz, whereas the amplitude is 45 μm at 3.6 Hz. In the experiments with simulated organ, glass beads form flow path in the inner diameter about 57 μm . These results show that the particles under the RMF of 1.2 Hz have a larger amplitude than the gap of the glass beads. It indicates the possibility that the particles are gradually guided to the outside of the simulated organ at the branch of the flow path. At the same time, the particle flows out gradually to the downstream. On the other hand, under the RMF of 3.6 Hz, the amplitude matches the size of the gap of 57 μm .

It indicates that it is easy to continue the periodical motion along the inner wall between the beads staying on the cross-section above the magnetic field source. In other words, the reason why the accumulation range becomes wider by using the RMF with higher frequency is that the particles near the target boundary are hardly guided to the outside of the simulated organ, and that the particles are likely to show cyclic motion along the wall surface of the flow path between the glass beads.

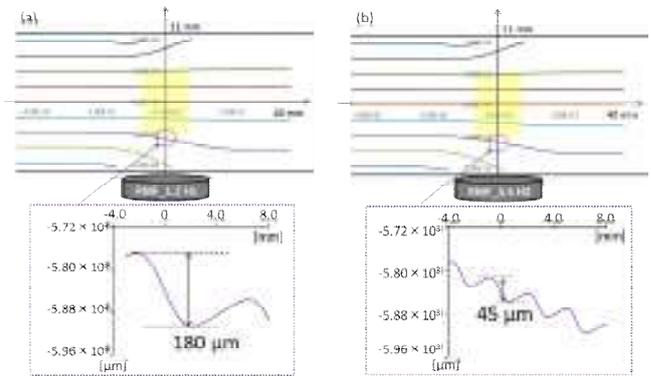


Fig. 5 Particle trajectory off-axis of the RMF above the magnetic field source (a) 1.2 Hz, (b) 3.6 Hz.

Table 2 Calculation conditions of particle trajectory.

Particle density	5170 kg/m ³
Particle size	5.0 μm
The saturation magnetization (measured value)	0.55 Wb/m ²
Viscosity coefficient of gelatin solution (3.8 wt%, 298 K)	4.2 mPa·s
Density of fluid	1.0×10 ³ kg/m ³
Rotation frequency of the RMF	1.2, 3.6 Hz
Vacuum permeability	1.257×10 ⁻⁶ m·kg/(s ² ·A ²)

In order to accumulate the particles at a deeper position than this study, we use four superconducting solenoidal magnets and the cylindrical magnetic shielding material with a slit arranged around the human body. The magnetic shielding materials are rotated in order to apply the RMF to the human body. In future works, we plan to design these superconducting magnets and shielding materials.

ACKNOWLEDGEMENT

This work was financially supported by The Magnetic Health Science Foundation, Japan.

The content of this article was reported at “The 31st International Symposium on Superconductivity” held at Tsukuba International Congress Center on December 12-14, 2018.

REFERENCIES

- [1] M. Horikawa et al., “Development of Conventional Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinomas in Japan: Historical, Strategic, and Technical Review”, *American Journal of Roentgenology*, vol. 205, No. 4, pp.764-773(2015)
- [2] K. Yamakado, “Transarterial chemoembolization -Advances in treatment and diagnosis-”, *The Journal of the Japanese Society of Internal Medicine*, vol. 103, No. 1, pp.87-92(2014)
- [3] T. Mori, F. Mishima, Y. Akiyama, S Nishijima, “Fundamental Study for Magnetic Drug Delivery System with a Rotating Magnetic Field using Superconducting Magnets”, *Journal of Cryogenics and Superconductivity Society of Japan*, vol. 52 No.2, pp.98-104(2017)

Effect of exposure of both light and magnetic field on enzymes' activities of *Aspergillus oryzae*

Yoshihisa Fujiwara and Hikaru Harita

Graduate School of Science, Hiroshima University
1-3-1 Kagamiyama, Higashi-Hiroshima, Hiroshima 739-8526 Japan

Abstract

In our previous work, it was first reported that the growth of the fungus called *Aspergillus oryzae* was promoted by both light irradiation and magnetic field exposure. In this study, then, the light and magnetic field effect on activity of saccharification enzymes, which yield glucose essential for the growth was investigated. As a result, it was found that activity of α -amylase almost doubled only under the presence of both light and magnetic field.

Keywords: *Aspergillus oryzae*, light and magnetic field effect, Saccharification, α -amylase

1. PURPOSE

Lives on the earth have been evolving under influence of various environmental factors including light (electromagnetic wave), magnetic field (geomagnetic field), temperature, humidity, concentration of salts, and so on. As for light and magnetic field, studies about simultaneously-exposed effect of the two factors were scarcely evaluated though studies about each factor have existed. On the other hand, it is well-known that mass extinction called “big five” occurred five times in the past, and magnetic pole inversion has been focused on as one of the origins. On the background of these situations, studies about simultaneously-exposed effect of the two factors has been carried out globally since the 1900s. As typical researches, recently, a mechanism of direction sensing of migratory birds¹⁾ and an effect on a growth of *Arabidopsis thaliana*²⁾ have been reported.

In this study, simultaneously-exposed effect of light and magnetic field on activity of saccharification enzymes yielded by *Aspergillus oryzae* was

investigated, which is known to possess photo-response.³⁾ In our previous studies,⁴⁾ we first reported an effect that growth of the fungus was promoted up to ~120 % under the simultaneous exposure of light and magnetic field. In this study, simultaneously-exposed effect of light and magnetic field on activity of saccharification enzymes of α -amylase, glucoamylase and α -glucosidase was evaluated and compared to the effect on the growth.

2. METHOD

A droplet of conidia of a fungus (*Aspergillus oryzae*) suspended in a liquid medium consisting of dextrin and pepton was poured onto a filter paper (ϕ 6 mm), which was settled at a center of a petri dish (ϕ 50 mm) including a solid medium consisting of dextrin, pepton and agar. The dish was respectively located in below-mentioned four experimental conditions simultaneously, and remained for cultivation during a fixed period under constant temperature. Several pieces of ceiling fluorescent lights in a laboratory were

employed as a light source, whose intensity was $\sim 9 \mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$. Magnetic flux density of a static magnetic field used in this study was 0.6 T. Four experimental conditions were constructed by a combination of the presence and absence of the light and magnet as follows: (1) simultaneously light irradiation and magnetic field exposure (hereafter, abbreviated as L + M), (2) light irradiation only (L), (3) magnetic field exposure only (M), and (4) neither light irradiation nor magnetic field exposure (Control). After cultivation, a diameter of a white fungal colony grown concentrically in a dish was measured in each experimental condition. Then, the solid agar medium was crushed to pieces, and the suspension was employed to extract three typical saccharification enzymes of α -amylase, glucoamylase and α -glucosidase. Activity of these enzymes was evaluated spectroscopically with measuring kits purchased from Kikkoman Biochemifa Company.

3. RESULTS

Figure 1 shows white fungal colonies formed concentrically in a petri dish, which were located respectively at the each experimental condition: L + M, L, M, and Control. Whereas values of a diameter of the colony in L, M, and Control were observed much less difference each other, the value in L + M was found to be apparently enhanced up to $\sim 120\%$ of those in L, M,

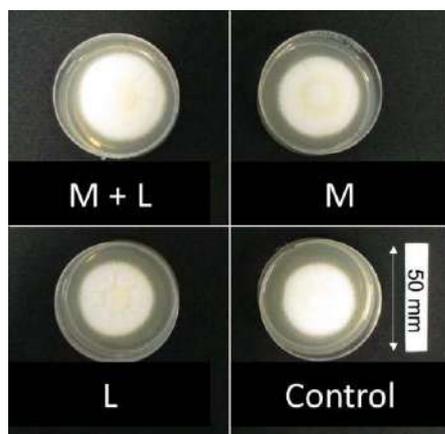


Figure 1. Top views of a concentrically-formed white fungal colony in each experimental condition of L + M, L, M, and Control.

and Control, suggesting that only the L + M condition induces promotion of the fungal growth. Thus, effect of L + M was first observed in *Aspergillus oryzae*.

Figure 2 shows the first observation of prominent effect of L + M on activity of one of saccharification enzymes, α -amylase. It was found that the activity was more reinforced up to $\sim 180\%$ compared to those in L, M, and Control. Interestingly, the reinforcement was obviously larger than that ($\sim 120\%$) of the promotion effect on the fungal growth. The activity of the other enzymes of glucoamylase and α -glucosidase was not able to be measured probably due to their low concentration in this study.

4. DISCUSSION

Important observations in this study are that only the L + M condition induces conspicuous reinforcement on the activity of α -amylase in addition to the promotion of the fungal growth. Furthermore, it should be noted that the extent value ($\sim 180\%$) of the reinforcement on the activity of α -amylase is obviously larger than that ($\sim 120\%$) of the promotion on the fungal growth. The extent value is considered still larger even if it is compared to an extent value ($\sim 144\%$) per the colony area estimated by that ($\sim 120\%$) on the fungal growth. This result means that the activity of α -amylase is more enhanced rather than

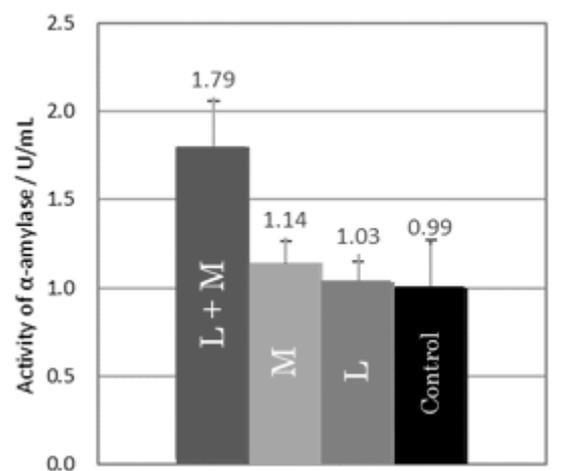


Figure 2. Light and magnetic field effect on activity of α -amylase in each experimental condition.

the fungal growth, probably suggesting a different mechanism for the reinforcement on the activity of α -amylose from that of the promotion on the fungal growth. Although elucidation of the mechanism is in progress,⁴⁾ it is considered that the radical pair mechanism⁵⁾ explained by quantum chemistry interaction between photo-induced intermediates and magnetic field participates in photo-induced biochemical reactions occurred in *Aspergillus oryzae*, and that a reaction stage primarily affected by the radical pair mechanism might be different each other between the cases of the enzyme activity and the fungal growth.

Effects of only light irradiation on the fungal growth and the activity of α -amylose have been already reported, whereas those effects were much less in our studies, as shown in Figures 1 and 2. This might be owing to difference in lots of experimental factors including a type, a range of wavelength, their intensity, and irradiation time of a light source, temperature of cultivation, a period of cultivation, chemical composition of media, and so on.^{3, 4, 6, 7)} Therefore, optimization of those experimental factors is essential for appearance of the largest L + M effect, in addition to optimization of intensity, direction, and a period of magnetic field exposure. Elucidation of the mechanism of the L + M effect might give a clear answer.

ACKNOWLEDGEMENT

This work was financially supported by the 24th research grant of The Magnetic Health Science Foundation.

This study has partly been reported in The 13th Annual Meeting of the Magneto-Science Society of Japan held in Tohoku University during 12th ~ 14th, November in 2018.

REFERENCES

- 1) For example, K. Maeda *et al.* : Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **109** (13), 4774 (2012).
- 2) For example, H. Shindou, *et al.* : Space Utiliz. Res., **28**, 214 (2012).
- 3) For example, R. Hatakeyama, *et al.* : Biosci. Biotechnol. Biochem., **71**, 1844 (2007).
- 4) For example, H. Harita and Y. Fujiwara : The proceedings of The 8th Annual Meeting of the Magneto-Science Society of Japan, 69 (2013).
- 5) For example, Y. Fujiwara : Springer Series in MATERIALS SCIENCE 89, Magneto-Science, Magnetic Field Effects on Materials : Fundamentals and Applications, edited by M. Yamaguchi and Y. Tanimoto, Kodansha Ltd. and Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Japan, 249 (2006).
- 6) Sakai : Kagakutoseibutsu, **55**(2), 147 (2017).
- 7) Takami : Hakkoukyoukaishi, **20**, 412 (1962); **23**, 270 (1965); **25**, 103 (1967).

Effect of magnetic stimulation on subluxation of the shoulder and motor function after stroke

Kenta Fujimura*, Hitoshi Kagaya**

*Faculty of Rehabilitation, School of Health Sciences, Fujita Health University
1-98 Dengakugakubo, Kutsukake, Toyoake, Aichi 470-1192 Japan

**Department of Rehabilitation Medicine I, School of Medicine, Fujita Health University
1-98 Dengakugakubo, Kutsukake, Toyoake, Aichi 470-1192 Japan

Abstract

The study aimed to investigate the effect of peripheral magnetic stimulation on shoulder subluxation after stroke. We enrolled 12 consecutive patients who, as a result of stroke, suffered shoulder subluxations. All subjects received conventional rehabilitation, as well as peripheral magnetic stimulation. Shoulder subluxation, shoulder pain, motor impairments of upper extremities were assessed. The shoulder subluxation was significantly decreased. Shoulder pain, motor function also improved significantly. Peripheral magnetic stimulation was effective in reducing shoulder subluxations and pain and improved voluntary upper-limb movements.

Keywords: peripheral magnetic stimulation, shoulder subluxation, motor function, stroke

1. INTRODUCTION

The shoulder subluxation that frequently occurs after stroke is a state in which the scapulohumeral joint is out of alignment. In addition, shoulder pain is more common in patients with shoulder subluxation. One report found that functional outcomes were better and the length of hospital stay was shorter for patients without post-stroke shoulder pain.¹⁾ Therefore, shoulder subluxation not only affects pain but also functional outcomes of patients.

Neuromuscular electrical stimulation (NMES) are typical treatments for shoulder subluxation. But NMES by surface electrodes tends to induce pain and discomfort due to the stimulation of the nociceptors present in the skin, making it difficult to provide comfortable and strong stimulation. Moreover, NMES therapy requires long stimulation periods; 1.5 to 6 hours a day for six weeks.²⁾ Therefore, it is not easy to

introduce to clinical situations. On the other hand, peripheral magnetic stimulation (PMS) is a surface system that induces eddy currents via electromagnetic induction. PMS activates peripheral nerves and muscles without stimulating skin nociceptors, resulting in the strengthening of muscle forces and facilitating the nerves while limiting pain.³⁾ Pain caused by PMS is significantly lower than NMES-induced pain, even when using the same intensity of stimulation.⁴⁾ Therefore, PMS can provide stronger stimulation than NMES and limit pain at the same time. We hypothesized that PMS is an alternative to NMES that provides stronger stimulation while causing less pain when treating shoulder subluxation caused by stroke-induced paralysis.

2. METHODS

We included 12 consecutive hemiplegic patients who

presented a shoulder subluxation that measured at half of a fingerbreadth or more as a result of stroke. Seven men and five women who had a age of 61 ± 17 years (mean \pm SD) were included. Five patients had right-sided hemiplegia and seven had left-sided hemiplegia. The time after onset was 78.8 ± 30.8 days (mean \pm SD). All patients gave written informed consent.

All subjects received conventional rehabilitation for 180 min/day for seven days a week. PMS for shoulder muscles was performed for five days a week, at about 20 min per day, for four weeks as a part of the rehabilitation program. We used a peripheral magnetic stimulator (Pathleader, IFG, Japan) for the PMS treatment. PMS was applied to the supraspinatus, posterior deltoid, and infraspinatus muscles. Each muscle was stimulated 100 times at a frequency of 30 Hz. One stimulation was defined as applying magnetic stimulation for 2 sec and then stopping for 3 sec. We increased the stimulation intensity, until patients indicated that any further increase would become uncomfortable.

The primary outcome of this study was any change in the AHIs of shoulder subluxations. AHIs were calculated using measurements taken from the plain anteroposterior X-rays of shoulder joints. In addition, shoulder pain were evaluated from 0 to 10 using the Numerical Rating Scale (NRS). Motor impairment were evaluated by the upper extremity of Fugl-Meyer Assessment scale (FMA-UE). All measurements were taken before and after PMS treatment.

3. RESULTS

The AHI before PMS treatment was 22.8 ± 5.7 mm, but it significantly decreased to 19.6 ± 7.0 mm (mean \pm SD) after rPMS treatment ($p = 0.004$). Fig.1 shows an example of X-ray that has changed.

Median of NRS significantly changed from 5 to 3 ($p = 0.039$). FMA-U/E total and subscale A, C significantly improved ($p = 0.005, 0.005, 0.008$). Subscale B and D were no significant change in ($p = 0.157, 1.000$).

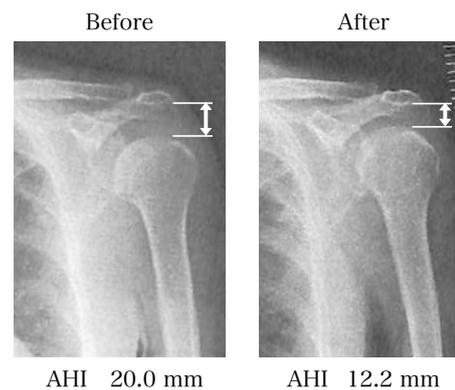


Fig.1. Example of change in AHI

4. DISCUSSION

PMS, like NMES, can excite peripheral nerves, and has a target muscle strength and neural facilitation effect.³⁾ In this study, PMS applied to the supraspinatus and posterior muscles of the deltoid muscle significantly reduced shoulder subluxation and improved upper limb motor function. PMS intervention time was shorter than previous studies using NMES. But the improvement was equal to or better than NMES. From this, it was demonstrated that PMS is an effective treatment for shoulder joint subluxation and motor function after stroke. In the future, in order to clarify this effect, it is necessary to conduct tests in a large number of cases in which a control group is set and to verify.

ACKNOWLEDGEMENT

This study was supported by the Magnetic Health Science Foundation.

Some parts of this articles were presented in the 4th Conference on Society for PeMas in Tokyo.

REFERENCES

- 1) Barlak A, et al. Poststroke shoulder pain in Turkish stroke patients: relationship with clinical factors and functional outcomes. *Int J Rehabil Res* 2009;32:309-315.
- 2) Faghri PD, et al. The effects of functional electrical stimulation on shoulder subluxation, arm function recovery, and shoulder pain in hemiplegic stroke

- patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:73-79.
- 3) Barker AT. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1991;8:26-37.
- 4) Han R, et al. Magnetic stimulation of the quadriceps femoris muscle: comparison of pain with electrical stimulation. *Am J Phys Med Rehabil* 2006;85:593-599.

Development of magnetically-guided capsule panendoscopy

Naoki Ohmiya* and Kunihisa Tashiro**

*Department of Gastroenterology, Fujita Health University School of Medicine
1-98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake-shi, Aichi 470-1192 Japan

**Department of Electrical and Computer Engineering, Shinshu University Faculty of Engineering
4-17-1 Wakasato-machi, Nagano-shi, Nagano 380-8553 Japan

Abstract

Capsule endoscopy allows painless inspection throughout the small bowel, and useful for the diagnosis of various kinds of small bowel diseases. Recently, colon capsule endoscopy has been reimbursed, but it has not been frequently used presumably because of a large amount of bowel preparation, long examination time, and limited indications. Capsule endoscopy for pan-gastrointestinal tract from mouth to anus has not been developed yet. We recently have developed magnetically-guided capsule endoscopy system by using a compact instrument comprising 4 neodymium magnets, which is 14X14 mm in size and 2.3 kg in weight. We will perform a single center randomized controlled single-blinded trial to analyze the detection rates of gastrointestinal tumors, safety, and acceptability of this system in patients who are diagnosed as having esophageal cancer, gastric tumors, or colorectal tumors without stenosis.

Keywords: magnetically-guided capsule endoscopy

1. Purpose

Capsule endoscopy allows painless inspection throughout the small bowel, and useful for the diagnosis of various kinds of small bowel diseases. Recently, colon capsule endoscopy has been reimbursed, but it has not been frequently used presumably because of a large amount of bowel preparation, long examination time, and limited indications. Capsule endoscopy for pan-gastrointestinal tract from mouth to anus has not been developed yet. We recently have developed magnetically-guided capsule endoscopy system by using a compact instrument comprising 4 neodymium magnets, which is 14X14 mm in size and 2.3 kg in weight. The magnetic flux density and magnetic attraction 100 mm apart from this instrument is 17.1 mT and 6.3 mN, respectively, therefore commercially available capsule endoscope even without a magnet

inside can be controlled by this instrument through martensitic transformation of negative electrode within. We will perform a single center and then multicenter randomized controlled single-blinded trial to analyze the detection rates of gastrointestinal tumors, safety, and acceptability of this system in patients who are diagnosed as having esophageal cancer, gastric tumors, or colorectal tumors without stenosis.

2. Method

1) Magnetically-guidance manipulator

We recently have developed magnetically-guided capsule endoscopy system by using a compact manipulator comprising 4 neodymium magnets. We have checked the magnetic flux density and magnetic attraction with teslameter (KANETEC, TM-701) and digital forcegauge (IMADA, ZTS-5N), respectively.

2) Detectability of letters on a water tank

Six letters was attached on the upper and lower and side walls of fish water tank (W21cm x D 10.3mm x H 11.1cm, content 1.7L). Next, this tank was filled with tap water or colon preparation liquid. We counted the detection rates of the total 32 letters during how many minutes.

3) Animal experiment in a pig

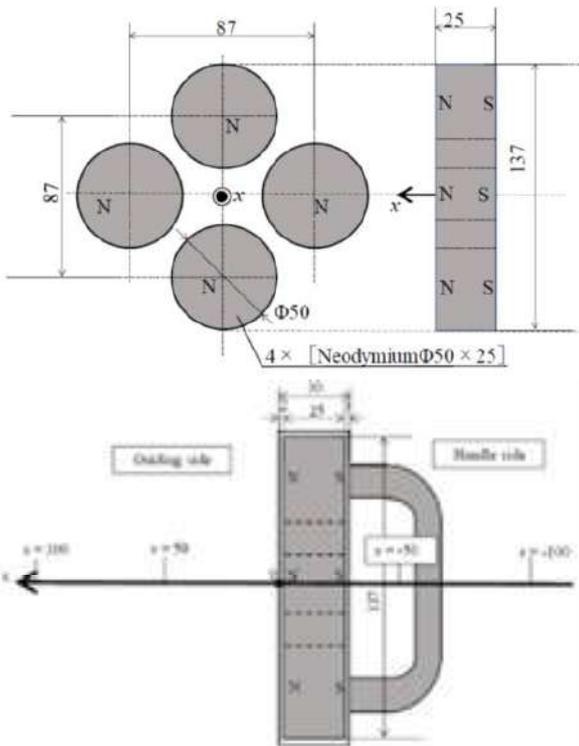
We examined macroscopic and microscopic damage of magnetically-guided endoscopy in a pig animal model.

4) Human experiment (phase I trial)

I examined how this magnetically-guided capsule endoscopy worked and induce adverse events by myself.

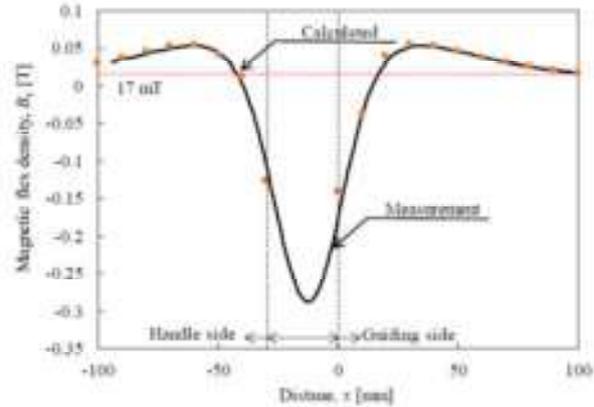
3. Results

1) Magnetically-guidance manipulator



We have developed magnetically-guided capsule endoscopy system by using a compact manipulator comprising 4 neodymium magnets, which is 14X14 mm in size and 2.3 kg in weight. The magnetic flux density and magnetic attraction 100 mm apart from this instrument is 17.1 mT and 6.3 mN, respectively, therefore commercially available capsule endoscope

even without a magnet inside can be controlled by this instrument through martensitic transformation of negative electrode within.



2) Detectability of letters on every walls of a water tank

We show the detectability of letters on the walls of the water tank and examination time. It took only 3 to 4 times to detect all letters attached on the walls of the water tank.

		1 st exam	2 nd exam	3 rd exam	4 th exam
Preparation liquid	Period	3m58s	5m9s	3m21s	2m30s
	Detection rates	91% (29/32)	97% (31/32)	100% (32/32)	100% (32/32)
Tap water	Period	9m26s	14m17s	4m17s	3m8s
	Detection rates	88% (28/32)	94% (30/32)	100% (32/32)	100% (32/32)

3) Animal experiment in the pig

We did not detect any macroscopic and microscopic damages in the stomach and colon in the pig after magnetically-guided capsule endoscopy procedures.

4) Human experiment (phase I trial)

I succeeded in gastroduodenal induction and anal excretion operated by this manipulator, then it took only 4h3m to detect gastrointestinal images from the mouth to the anus without any adverse events.

4. Discussion

Regarding magnetically-guided capsule endoscopy, one of inventors of capsule endoscopy, Paul Swain has already shown that remote manipulation of a

capsule in the esophagus and stomach of a human is feasible and might enhance diagnostic endoscopy as well as enable therapeutic wireless capsule endoscopy with a wireless capsule endoscope modified to include neodymium-iron-boron magnets and its magnetic switch replaced with a thermal one and turned on by placing it in hot water and the handheld external magnetic manipulator.¹⁾ Olympus company developed magnetically guidance system using magnetic resonance imaging equipment with a maximum 100mT and a two-head capsule endoscope installed with magnet.²⁾ Likewise, Ankon Technology (Shanghai) developed magnetically guidance system using magnetic resonance imaging equipment and a single-head capsule endoscope installed with magnet.³⁾ Intromedic company (Korea) developed magnetically-guided capsule endoscopy installed with magnet and a handheld magnet Navi Controller.⁴⁾ Morita et al developed a diving self-propelling capsule endoscope by attaching a capsule endoscope to a microactuator.⁵⁾

Our magnetically-guided capsule endoscopy is considered a novel system and superior to the former ones because it is a compact and low-priced equipment and can be applied to commercially available colon capsule endoscopy. We will perform a single center and then multicenter randomized controlled single-blinded trial to analyze the detection rates of gastrointestinal tumors, safety, and acceptability of this system in patients who are diagnosed as having esophageal cancer, gastric tumors, or colorectal tumors without stenosis. In addition, this system has the two possible applications. One is for magnetic anchor-guided endoscopic submucosal dissection in patients with a large early-stage gastrointestinal cancer to secure the cutting field of view by magnetically elevation of tumor specimens. The other is for magnetic tip at the edge of guidewires to pass the sharp angle of branching points of blood vessels and intrahepatic bile ducts. If these guidewires will be passed at the branching points under magnetic guidance, various

kinds of catheters will be then passed and interventional radiology will be succeeded.

References

- 1) Swain P, et al. Remote magnetic manipulation of a wireless capsule endoscope in the esophagus and stomach of humans (with videos). *Gastrointest Endosc* 2010;71:1290-3.
- 2) Rey JF, et al. Blinded nonrandomized comparative study of gastric examination with a magnetically guided capsule endoscope and standard videoendoscope. *Gastrointest Endosc* 2012;75:373-81.
- 3) Liao Z, et al. Accuracy of Magnetically Controlled Capsule Endoscopy, Compared With Conventional Gastroscopy, in Detection of Gastric Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1266-1273.
- 4) Hale MF, et al. Does magnetically assisted capsule endoscopy improve small bowel capsule endoscopy completion rate? A randomised controlled trial *Endosc Int Open*. 2016 Feb;4(2):E215-21.
- 5) Morita E, et al. In vivo trial of a driving system for a self-propelling capsule endoscope using a magnetic field (with video). *Gastrointest Endosc* 2010;72:836-40.

Impact of transcranial magnetic stimulation with novel pulse shapes on motor function of the healthy and patients with neurological disorders

Yuichiro Shiota*

*Department of Neurology, the University of Tokyo Hospital
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

Abstract

Transcranial magnetic stimulation (TMS) can be a good candidate for novel therapies of neurological and psychiatric disorders. However, evidence show only modest efficacy. This is partly because 1) pulse shape of TMS was not flexible enough to engender biologically meaningful effects, and 2) behavioral parameters, as opposed to physiological ones including motor evoked potential (MEP), were not designated as outcomes in many studies. Here, we addressed these issues, showing that TMS with different pulse shapes can provide new parameters such as rheobase and time constant, and that quadripulse stimulation, a protocol of repetitive TMS, can change human motor behavior.

Keywords: transcranial magnetic stimulation, pulse shape, motor behavior

1. PURPOSE

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) attracted interest since it can be a novel therapy for neurological and psychiatric disorders. In fact, there is class A recommendation for diseases such as major depression and chronic pain¹⁾. On the other hand, for other common diseases including stroke and Parkinson disease²⁾, we can find only anecdotal nice studies. Reasons for this are ignorance of physical aspects of the TMS pulse and lack of behavioral consideration of TMS aftereffects.

In this study, we investigated influence of pulse shape on TMS effects and changes in reaction time caused by rTMS.

2. METHOD

2-1. Influence of pulse shape on TMS

We used a recently developed TMS device, controllable pulse-parameter TMS (cTMS). As shown in Fig 1., it can adjust pulse width in addition to pulse intensity.

Motor threshold was estimated in healthy volunteers, using different pulse widths: 30 microseconds, 60 microseconds, and 120 microseconds. Based on the estimated thresholds, time constant and rheobase were calculated using Peterchev's method.³⁾ Impulse response of the membrane as approximated by an exponential function, and convolution of it with the pulse waveform lead to estimation of depolarization of the membrane.

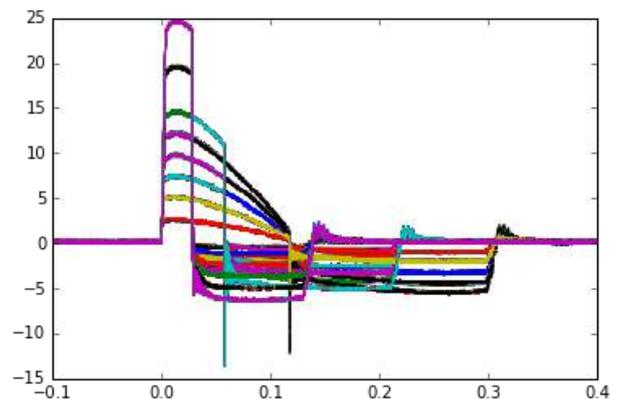


Fig 1 : Pulse shape accomplished by cTMS
X-axis: ms, Y-axis: intensity (arbitrary unit)

2-2. Change of reaction time by rTMS

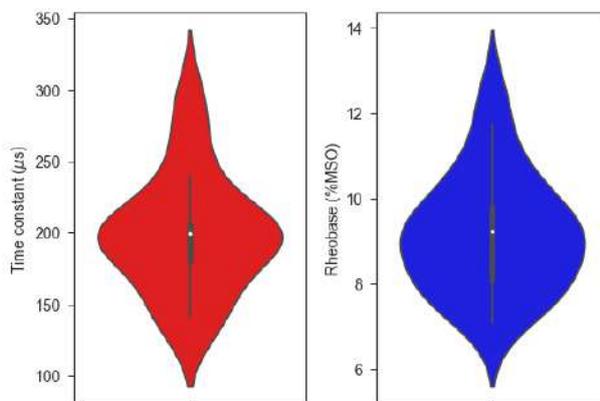
Quadripulse stimulation (QPS) is an rTMS protocol consisting of a burst of four pulses repeated for more than 100 times.⁴⁾ Long-term effect of QPS was reported using motor evoked potential as an index, but no research investigated behavioral impact of QPS.

In this research, QPS over the supplementary motor area was delivered on nine healthy volunteers. Reaction time was measured before and after QPS. In addition to choice reaction time, negative compatibility effect (NCE) was estimated to reveal influence of QPS on motor inhibition.

3. RESULTS

3-1 Motor threshold with different pulse width.

In line with a previous report, motor threshold was lower with longer pulse width (30 microseconds: $60.1 \pm 7.5\%$, 60 microseconds: $34.3 \pm 4.3\%$, 120 microseconds: $26.3 \pm 3.1\%$). Fig. 2 show time constant around 200 microseconds and rheobase around 9%, compatible with a previous report (ref. 3 reported time constant was 200 ± 33 microseconds).



☒ 2 : Time constant and rheobase in the healthy

3-2. Motor inhibition by QPS

QPS over the supplementary motor area did not change the choice reaction time, but decreased the NCE, indicating diminution of motor inhibition by QPS.⁵⁾

4. DISCUSSION

This study revealed two novel findings. First, modulation of pulse shape including the pulse width

enables us to estimate novel parameters such as time constant and rheobase. Second, rTMS like QPS can affect human behavior such as motor inhibition. It would be a promising future direction to elucidate relationship between these two findings, leading to establishment of new biomarkers for neurological disorders.

References

- 1) Lefaucheur et al. Clin Neurophysiol 125 (11) 2150 (2014).
- 2) Shirota et al. Neurology 80 (15) 1400 (2013).
- 3) Peterchev et al. Clin Neurophysiol 124 (7) 1364 (2013).
- 4) Hamada et al. J Physiol 586 (16) 3927 (2008).
- 5) Shirota et al. Brain Stimul *In press*.

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging is useful for the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy to recurrent lesions of lung cancer

Katsuo Usuda

Department of Thoracic Surgery, Kanazawa Medical University,
1-1 Daigaku, Uchinada, Ishikawa, 920-0293, Japan

Abstract

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) has been reported to be useful for the assessment of lung cancer staging. It is uncertain whether DWI is more accurate for the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy compared to computed tomography (CT). The purpose of this study is to compare the response evaluation of DWI for chemotherapy and/or radiotherapy to recurrent tumors of lung cancer with that of CT which is a standard tool in RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Forty-one patients who agreed to this project and had CT scan and DWI examinations within a month of each other every six months for at least 2 years after pulmonary resection of primary lung cancer were enrolled in this study. Of the patients, 24 had metastases or recurrences, and CT and DWI were performed for assessment of the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy to recurrent lesions. They were followed up for at least two years after the relapse. The response evaluation by CT using RECIST were PR in five patients, SD in two, and PD in the remaining 17 patients. On the other hand, the response evaluation by DWI were CR in four patients, PR in two patients, SD in one, and PD in the remaining 17 patients. Follow-up studies revealed the response evaluation by DWI were correct. Functional evaluation of DWI is better than that of CT for the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy to recurrent tumors of lung cancer.

Keywords: lung cancer - diffusion-weighted magnetic resonance imaging - response evaluation - chemotherapy and/or radiotherapy – recurrence

1. PURPOSE

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) makes use of the random, translational motion, or so-called Brownian movement, of water molecules in biologic tissue.¹⁾ DWI has primarily been used in brain imaging, mainly for the assessment of acute ischemic stroke, demyelinating diseases and intracranial tumors.²⁾ It has been reported that DWI can be useful for differential diagnosis of pulmonary nodules and masses, and assessment of N factor, M factor, and stage of lung cancer.^{3,4,5)}

DWI may be useful for the response evaluation of

chemotherapy and/or radiotherapy to recurrent or metastatic tumors of lung cancer. Although RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) is an international reproducible high evaluation method for the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy to neoplasm,⁶⁾ RECIST criteria have limitations, particularly in assessing the activity of newer cancer therapies that stabilize the disease.⁷⁾

In this research, we compared the response evaluation of DWI versus CT for chemotherapy and/or radiotherapy to the recurrent tumors of lung cancer.

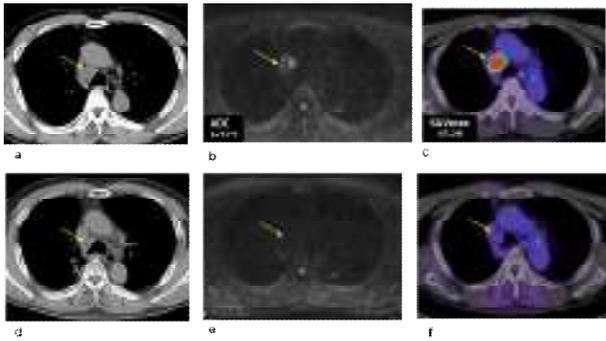


Figure 1. Case 1.

A 66-year-old male who underwent right upper lobectomy and dissection of lymph nodes for pulmonary adenocarcinoma. Enlargement of #4R lymph node was detected by CT(a), DWI (b) and PET-CT(c). A biopsy (EBUS-TBNA) of the node revealed it was a metastasis from lung cancer. Radiation was added to the local recurrence. Although CT (d) showed PR, DWI (e) showed CR because of no diffusion. FDG-PET/CT(f) showed CR because of no accumulation of FDG. Two-year follow-up study showed CR.

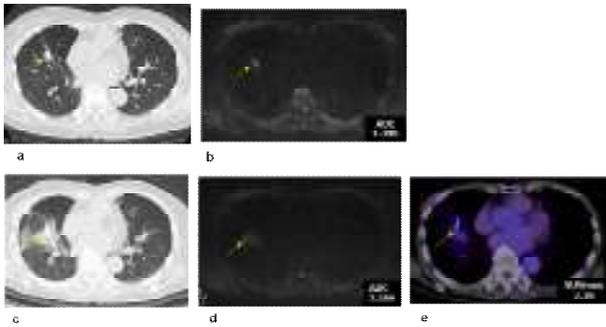


Figure 2. Case 2.

A 76 - year-old female who underwent right upper lobectomy and dissection of lymph nodes for pulmonary adenocarcinoma. Later partial resection of lower lobe was performed for second primary adenocarcinoma. Local recurrence was detected by CT(a) and DWI (b). Radiation was added to the local recurrence. Although CT (c) showed PR, DWI (d) showed CR. FDG-PET/CT(e) showed PR because of slight accumulation of FDG. Two-year follow-up study showed CR.

2. METHOD

The study protocol for examining DWI and CT for the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy to recurrent lesions of lung cancer was approved by the ethical committee of Kanazawa Medical University (the approval number: No.189). Patients included in the study were adults (above 20 years) who agreed to this project and whose informed consent could be obtained. Patients excluded in this study were adults who had metal or pacemakers in their bodies or tattoos on their skin because of contraindication in MRI examinations.

The response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy to lung cancer was performed based on RECIST1.1 criteria. The response evaluation as assessed by MRI with DWI was classified as

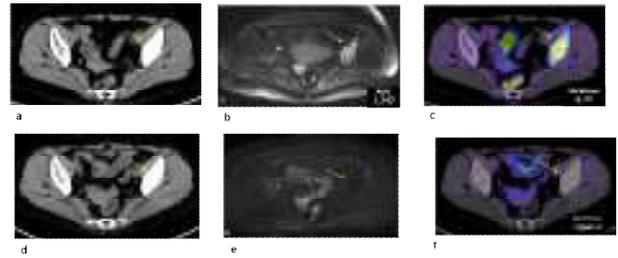


Figure 3. Case 3.

A 72 - year-old female who underwent right lower lobectomy and dissection of lymph nodes for pulmonary adenocarcinoma (pStage IIB). Metastasis to left ilium was detected as an osteoplastic change by CT(a), as diffusion decrease by DWI(b) and an FDG accumulation by FDG-PET/CT(c). Pathological examination by percutaneous biopsy of the left ilium lesion revealed bone metastasis from the lung cancer. The patient was treated with Gefitinib. Response evaluation by CT(d) showed SD, but DWI(e) showed CR with no diffusion decrease, and also FDG-PET/CT(f) showed CR with little FDG accumulation of the lesion.

follows; complete response (CR) was defined as the disappearance of all tumor foci in DWI; partial response (PR) was at least a 30% decrease in the tumor diameter in DWI; progressive disease (PD) was at least a 20% increase in the sum of all tumor diameters from the smallest tumor size in DWI; and stable disease (SD) was neither PR nor PD in DWI.

Magnetic resonance imaging (MRI)

All MR images were obtained with a 1.5 T superconducting magnetic scanner (Magnetom Avanto; Siemens, Erlangen, Germany). b value = 0 and 800 s/mm². The optimal cutoff value (OCV) of ADC for diagnosing malignancy in DWI was determined to be $1.70 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ as previously reported.⁴⁾

3. RESULTS

Forty-one patients who agreed to this project and had CT scans and DWI examinations within a month of each other every six months for at least 2 years after pulmonary resection for primary lung cancer were enrolled in this study in the period from 2012 to 2016.

The post-operative follow-up revealed the relapse or the enlarging of the tumors in 24 patients, whereas 17 patients had no evidence of relapse. All 24 patients who relapsed underwent chemotherapy and/or radiotherapy (Table 1); chemotherapy was added to the treatment of 11 patients,

Table 1. Response evaluation to the therapy for recurrence or metastasis of lung cancer

		DWI				Total cases
		CR	PR	SD	PD	
CT	CR					5
	PR	3	2			5
	SD	1		1		2
	PD				17	17
Total cases		4	2	1	17	24

Table 2. Sensitivity of CT versus DWI for the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy to recurrent lesions of lung cancer by using McNemar test

		CT		Total cases
		True-positive	False-negative	
DWI	True-positive	20	0	20
	False-negative	0	0	0
Total cases		20	0	20

N.S.

chemoradiotherapy in 11 and radiotherapy in 2 patients. There were 12 adenocarcinomas, 9 squamous cell carcinomas, 1 large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC), 1 adenosquamous carcinoma and 1 carcinoid. Seventeen patients were male and 7 were female. Their mean age was 71 years old (range 55 to 85). There were 6 pathological Stage IA (pStage IA), 7 pStage IB, 1 pStageIIA, 5 pStage IIB, 5 pStage IIIA.

The response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy to recurrent lesions of lung cancer are presented in Figure 1-3

The response evaluation by CT using RECIST were PR in five patients, SD in two, and PD in the remaining 17 patients (Table 1). The response evaluation by DWI were CR in four patients, PR in two, SD in one, and PD in the remaining 17 patients (Table 1). In all these 4 patients of CR classification by response evaluation of DWI, 3 were PR and one was SD by response evaluation of CT. A follow-up study two years after chemotherapy/radiotherapy revealed response evaluation by DWI were correct.

Table 3. Specificity of CT versus DWI for the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy to recurrent lesions of lung cancer by using McNemar test

		CT		No.
		True-negative	False-positive	
DWI	True-negative	0	4	4
	False-positive	0	0	0
No.		0	4	4

P=0.067

Table 4. Accuracy of CT versus DWI for the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy to recurrent lesions of lung cancer by using McNemar test

		CT		Total cases
		Correct	Incorrect	
DWI	Correct	20	4	24
	Incorrect	0	0	0
Total cases		20	4	24

P=0.067

Table 3-5 shows the sensitivity, specificity and accuracy of CT versus DWI for the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy to recurrent lesions of lung cancer by using the McNemar test (Table 3-5). The sensitivity 100% (20/20) of DWI for the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy was same as 100% (20/20) of CT. The specificity 100% (4/4) of DWI for the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy was likely to be better than 0% (0/4) of CT, but there is no difference (p=0.067). The accuracy 100% (24/24) of DWI for the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy was likely to be better than 83% (20/24) of CT, but there is no difference (p=0.067).

4. DISCUSSION

This preliminary report showed that DWI was more accurate than CT for the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy to recurrent lesions of lung cancer.

Although CT scan showed inflammatory shadow or remaining swelling of lymph nodes after treatment, DWI may be able to judge if there is no

residual cancer by no decreased diffusion in the lesion. DWI is useful for not only quantitative evaluation but also qualitative evaluation which is not determined by tumor size for the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy to recurrent lesions of lung cancer. Whole-body MRI seems to be a valid alternative method compared to FDG-PET/CT in oncology.⁸⁾ Anatomic imaging alone using standard WHO, RECIST, and RECIST 1.1 criteria have limitations, particularly in assessing the response evaluation of cancer therapies where the volume of cancers was stabilized.

Acknowledgments

This study was supported partly by 2017 Grant-in-Aid of the Magnetic Health Science Foundation, Japan.

The contents of this thesis reported it at "the 58th Japan lung cancer society general meeting" held in Tokyo in November, 2017.

We already reported this research as an article.

Usuda K, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging is useful for the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy to recurrent lesions of lung cancer. *Transl Oncol*. 12(5):699-704, (2019)

REFERENCES

- 1) Le Bihan D, et al: Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 168: 497-505, (1988).
- 2) Tien RD, et al: MR imaging of high-grade cerebral gliomas. Value of diffusion-weighted echoplanar plus sequences. *AJR* 62, 671-677, (1994).
- 3) Shen G, et al: Apparent diffusion coefficient values of diffusion-weighted imaging for distinguishing focal pulmonary lesions and characterizing the subtype of lung cancer: a meta-analysis. *Eur Radiol* 26, 556-566 (2016).
- 4) Usuda K, et al: Advantages of diffusion-weighted imaging over positron emission

tomography-computed tomography in assessment of hilar and mediastinal lymph node in lung cancer. *Ann Surg Oncol* 20, 1676-1683,(2013).

- 5) Mori T, et al: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for diagnosing malignant pulmonary nodules/masses: comparison with positron emission tomography. *J Thorac Oncol* 3, 358-364, (2008).
- 6) Eisenhauer EA, et al: New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45, 228-247, (2009).
- 7) Wahl RL, et al: From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* 50, Suppl 1, 122S-50S, (2009).
- 8) Ciliberto M, et al: Comparison between whole-body MRI and Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose PET or PET/CT in oncology: a systematic review. *Radiol Oncol*, 47, 206-218, (2013).

Neuronal substrates of non-motor symptoms of Parkinson's disease: a magnetoencephalography study

Masataka Tanaka

*Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine
2-2 Yamadaoka, Suita-city, Osaka 565-0871 Japan

Abstract

Studies using electrocorticography have revealed that phase-amplitude coupling (PAC) is exaggerated in patients with Parkinson's disease (PD). The author recorded the magnetic brain signals of 20 patients with PD and 20 healthy volunteers in a resting state and investigated the whole-brain PAC non-invasively. β -low γ PAC on the primary visual area was significantly higher in patients with PD than in healthy volunteers. β -low γ PAC on the occipital visual areas was significantly correlated with the scores of the paretidolia test and Montreal Cognitive Assessment.

Keywords: Parkinson's disease, phase-amplitude coupling, magnetoencephalography

1. PURPOSE

Brain signal analysis targeted at participants with Parkinson's disease (PD) has recently focused on phase-amplitude coupling (PAC) which is the phenomenon that phase of lower frequency oscillation couples with amplitude of higher frequency oscillations¹⁾. Previous studies have shown that PAC in the motor cortex and the subthalamic nucleus relates to motor symptoms of PD^{2,3,4)}, and thus PAC may be a biomarker of PD. In this study, PAC of the whole brain of patients with PD was evaluated non-invasively using magnetoencephalography (MEG) based on the hypothesis that non-motor symptoms of PD also relate to PAC.

2. METHOD

Twenty participants with PD and 20 healthy volunteers were included in the study. MEG data were acquired using a 160-channel whole-head MEG (MEG Vision NEO; Yokogawa Electric Corporation, Tokyo, Japan) in a 240-s resting state condition with eyes closed. Participants with PD were in the on-medication state during the recording without any medication

withdrawal. The recording pass-band was 0.1–500 Hz with a sample rate of 2000 Hz.

MEG data were analyzed using MATLAB R2015b (Mathworks, Natick, MA, USA) and Brainstorm⁵⁾. Of the original 160 channels, 10 channels in the temporal region were excluded in all participants for easily being contaminated by muscle artifacts. MEG data were resampled at 1000 Hz and high-pass filtered at 0.5 Hz for baseline correction. Independent component analysis was used to isolate ocular and cardiac artifacts. Band-stop filter in 60 Hz with the width of 1.5 Hz was applied to eliminate the powerline contamination. Finally, MEG data were resampled at 500 Hz to save calculation time. The individual high-resolution MRI cortical surfaces were down-sampled to about 15,000 triangle vertices. Each vertex location was transformed to the FreeSurfer average anatomy⁶⁾ containing 15,002 vertices using Brainstorm's multilinear registration procedure. Forward modeling of neural magnetic fields was performed using the overlapping-sphere technique⁷⁾. MEG source imaging was performed applying the minimum norm estimation method onto the preprocessed data and cortical current normal to

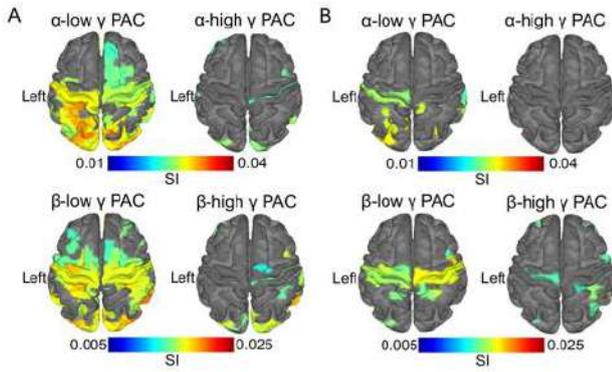


Figure 1 The distribution of significant PAC. Areas with significantly high SI value are plotted. A shows the results of participants with PD (n=20), and B shows the results of healthy volunteers (n=20).

each vertex was estimated.

PAC was evaluated for estimated cortical current of each vertex. Each cortical current was filtered in targeted frequency bands and analytic signal was obtained using Hilbert transform. To quantify PAC, a synchronization index (SI) was calculated based on instantaneous phase and amplitude calculated from analytic signal¹⁾. SI values vary between 0 and 1 and were defined as:

$$SI = \left| \frac{1}{N} \sum_{t=1}^N e^{i(\theta_{\text{phs}}(t) - \theta_{\text{amp}}(t))} \right|$$

where N is the number of time points during each time window for analysis, $\theta_{\text{phs}}(t)$ is the phase value of the lower frequency band time series at time point t, and $\theta_{\text{amp}}(t)$ is the phase value of the fluctuations in the higher frequency amplitude time series at time t. SI values between the phase of three lower-frequency bands (θ , 3–7 Hz; α , 8–12 Hz; β , 13–30 Hz) and the amplitude of two higher-frequency bands (low γ , 35–55 Hz; high γ , 65–90 Hz) were calculated. For statistical analysis, SI values for each cortical vertex were grouped into 360 regions of interest (ROIs) of the Human Connectome Project parcellation of cortices⁸⁾ and averaged in each ROI. SI values were also calculated using phase-shuffled data to estimate SI expected by chance (phase-shuffled SI)^{9,10)}. In the phase-shuffled data, the time series of the

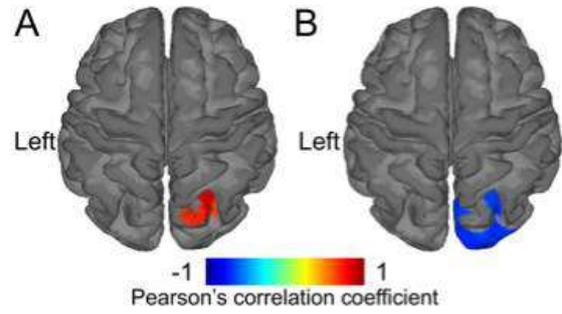


Figure 2 Correlation between β -low γ PAC on the occipital visual areas and non-motor symptoms of PD. Significant correlation coefficients are plotted between scores of non-motor symptoms and SI values of β -low γ PAC (n=13). A shows the correlation between pareidolia test and SI, and B shows between MoCA and SI.

low-frequency phase was shuffled by permuting randomly partitioned segments. A thousand phase-shuffled SI values were calculated and averaged. For each combination, t values were calculated by comparing the SI values to the phase-shuffled SI values using Welch's t-test. Values of participants with PD were flipped horizontal so that the more affected limbs should be the left side.

To estimate the difference of PAC between participants of PD and healthy volunteers, t values were calculated by comparing the SI values of them using Welch's t-test. To control false discovery rate (FDR) over vertices and combinations of the frequency bands, corrected P-values were calculated at each ROI for each combination by comparing the distribution of t-values to the distribution of t-values expected by chance. To evaluate non-motor symptoms of PD, pareidolia test and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) were performed. Pearson's correlation coefficient was calculated between SI values of each ROI and scores of pareidolia test and MoCA.

P-value<0.05 was considered significant for all statistical analyses.

3. RESULTS

Participants with PD were 11 men and 9 women.

The average age of participants with PD was 65.4 years (SD=7.7). The average levodopa equivalent daily dose (LEDD) was 488.3 (SD=465.1). Pareidolia test and MoCA were performed for only 13 participants with PD. Scores were 2.4±4.3 and 24.0±3.3, respectively. Healthy volunteers were 7 men and 13 women. The average age of healthy volunteers was 61.7 years (SD=5.5).

Significant α - γ PAC and β - γ PAC were detected for both participants with PD and healthy volunteers (Figure 1). Only β -low γ PAC on the left primary visual cortex was significantly higher in participants with PD than in healthy volunteers (Welch's t-test, $t(38)=4.0522$, $p=0.0480$, FDR corrected). Following these results, correlation between SI values of β -low γ PAC on occipital visual related areas and scores of both pareidolia test and MoCA was evaluated, and significant correlation was found (Figure 2). β -low γ PAC on occipital visual related areas were positively correlated with pareidolia test and negatively with MoCA.

4. DISCUSSION

In the resting state, the significant α - γ PAC was observed in the frontal, parietal, occipital and temporal cortices among participants with PD and healthy volunteers. The distribution of the significant α - γ PAC was consistent with the results of the previous studies using ECoG signals¹¹.

While previous studies have shown α - γ PAC on the occipital visual area for healthy volunteers^{12,13}, we detected β -low γ PAC on the primary visual cortex in a resting state for PD for the first time. Regarding the occipital brain areas of PD, previous studies have

shown that impairment of visual cognition of PD relates to decrease in cerebral blood flow in the parieto-occipital area¹⁴, and that visual hallucination of PD relates to decrease in γ -aminobutyric acid¹⁵ and atrophy of the occipital cortex¹⁶. β -low γ PAC on the primary visual cortex in a resting state may also be related with impairment of visual cognition or visual hallucination. This idea is supported by the correlation between occipital β -low γ PAC and pareidolia test or MoCA. Attenuating β -low γ PAC on the occipital visual area may lead to the treatment of hallucinations in PD.

REFERENCES

- 1) Cohen: *J Neurosci Methods*. 168 (2) 494 (2008).
- 2) de Hemptinne et al.: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110 4780 (2013).
- 3) de Hemptinne et al.: *Nat Neurosci*. 18 779 (2015).
- 4) van Wijk et al.: *Clin Neurophysiol*. 127(4) 2010 (2016).
- 5) Tadel et al.: *Comput Intell Neurosci*. 879716 (2011).
- 6) Fischl et al.: *Hum Brain Mapp*. 8(4) 272 (1999).
- 7) Huang et al.: *Phys Med Biol*. 44(2) 423 (1999).
- 8) Glasser et al.: *Nature*. 536(7615) 171 (2016).
- 9) Axmacher et al.: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107(7) 3228 (2010)
- 10) Edakawa et al.: *Sci Rep*. 6 25422 (2016)
- 11) Canolty et al.: *Trends Cogn Sci*. 14(11) 506 (2010).
- 12) Osipova et al.: *PLoS One*. 3(12) e3990 (2008).
- 13) Roux et al.: *J Neurosci*. 33(45) 17827 (2013).
- 14) Abe et al.: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 74(4) 419 (2003).
- 15) Firbank et al.: *Neurology*. 91(7) e675 (2018).
- 16) Goldman et al.: *Brain*. 137 849 (2014).

Development of a Dual Magnetoencephalograph System Equipped with Virtual Face-to-Face Communication Interface Enabling Eye Contact

Kazuyori Yagyu*, Koichi Yokosawa**, Hideaki Shiraishi*, Masaki Abe***, Fumiya Takeuchi****, Shin-ya Kuriki**, Takeshi Sonehara***** and Takuya Saito*

*Hokkaido University Hospital

Kita 15jo Nishi 7chome, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido 060-8638 Japan

**Faculty of Health Sciences, Hokkaido University,

Kita 12jo Nishi 5chome, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido 060-0812 Japan

***Faculty of Education, Hokkaido University,

Kita 11jo Nishi 7chome, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido 060-0811 Japan

****Center for Advanced Research and Education, Asahikawa Medical University,

1-1, Midorigaoka 2jo 1chome, Asahikawa, Hokkaido 078-8510 Japan

*****Hitachi, Ltd. Research & Development Group

1-280, Higashi-koigakubo Kokubunji-shi, Tokyo, 185-8601 Japan

Abstract

Hokkaido University has constructed a dual magnetoencephalograph (MEG) system wherein two MEGs are connected via fiber optic cables. The dual MEG system can simultaneously measure the brain activities of two subjects communicating in real-time via a visual communication interface. However, the initial interface setup did not permit sufficient eye-contact between subjects. Eye-contact is essential for nonverbal communication. Therefore, we augmented the visual communication interface of our dual MEG system to one that is more realistic and permissive of good eye contact between subjects.

Keywords: magnetoencephalography, hyperscanning, eye contact, communication

1. Purpose

Communication is one of the most important interaction for mankind. Brain mapping of communication activity requires methods of analyzing two brain activities with both expressions and speech sounds while subjects communicate. Hyperscanning methods for recording the brain activities of two or more persons during communication tasks have recently been developed for functional magnetic resonance imaging (fMRI) and electroencephalography (EEG)¹⁾. Magnetoencephalography (MEG) is one of possible means for hyperscanning. MEG captures magnetic

fields which are not disturbed by electric resistance. This characteristic is different from EEG, and makes possible finer estimation of brain signals. Compared to fMRI, MEG has higher temporal-resolution. However, there are few institutions with access to two MEG devices for hyperscanning communication studies.

Previously, we developed a dual MEG system at Hokkaido University by connecting two MEG devices with fiber optic cables. The fiber optic cables linked communication interfaces comprising projectors, projection screens, video-cameras, microphone and nonmagnetic speakers to enable interactive communication. However, in our initial setup, video-

cameras were located at the top of the projection screens. Thus, subjects could not make direct eye-contact as would be necessary for non-verbal communication.

In this study, we sought to develop a face to face interface for our dual MEG system that specifically enables direct eye-contact.

2. Methods

Figure 1 depicts our initial Dual MEG system in Hokkaido University. Our two MEGs are located at 200m apart and connected via fiber optic cables running through a 500m PVC conduit. Our MEGs are housed in magnetically shielded rooms, and devices which produce electrical noise such as digital monitors can not be used within. Therefore, live video feed was projected from outside the room on to a projection screen within via small windows. Audio/visual transmission devices were also connected via the fiber optic cables.

Figure 2 shows the previous face to face interface (a)

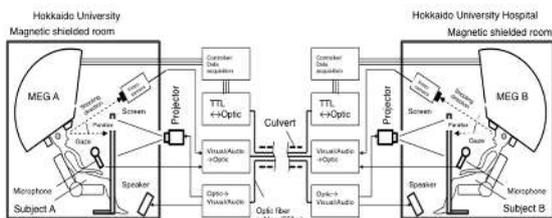


Figure 1 Dual MEG system in Hokkaido University

and the interface enabling direct eye-contact we develop in this study (b). Previously, video cameras were conventionally installed at the top of the projection screens so as not to obstruct the projected image (a). In the present face to face interface(b), we

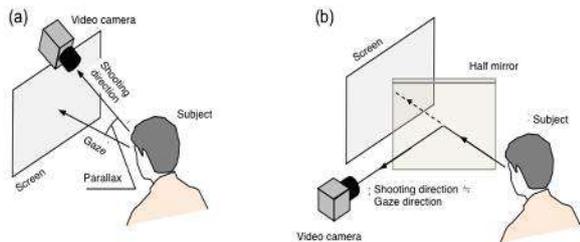


Figure 2 Face to face interface (a) Current setting (b) Specific setting in this study

installed a half mirror between the subject and projection screen, allowing subjects to simultaneously look directly at the projection screen while being unobstructively filmed at eye level. Hence, both subjects are able to make direct eye-contact with one another.

Figure 3 shows illustrations of partner's face images which as seen by both subjects in the previous and current setup. Previously, one's partner always appeared to be looking down (a), whereas in the present setup, we aimed to have one's partner always appear to be making direct eye-contact (b). The purpose of this study was to develop the above face to face interface enabling direct eye contact thereby permitting the recording of brain activities from two subjects during realistic communication.



Figure 3 Illustration of image on a screen

(a)Current setting and (b)Specific setting in this study

3. Results

At first, we constructed a box fitted with a half mirror and projection screen inside of it. A video camera installed on the side of the box flawlessly captured the face of the subject reflected from the side of the half mirror (Figure 4). Subjects were able to see their partners directly in front of them at both sites. Additionally, it was possible to place the camera directly at eye level, thereby eliminating any apparent

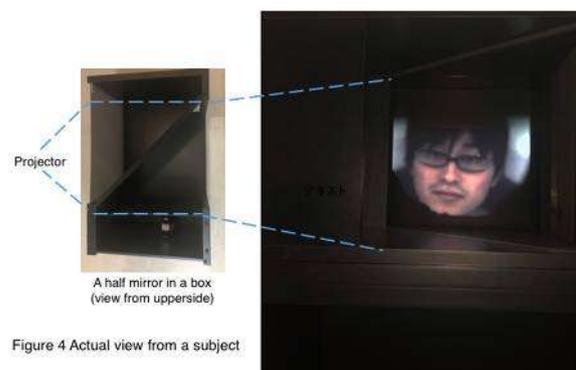


Figure 4 Actual view from a subject

downward angular deviation of eye gaze. Furthermore, the intensity of illumination was enough to grasp expressions. Projected images were surrounded by the black color the inside of the box, so visual information was restricted to only the projected image. Subjects did not report any practical delay of visual nor audio transmission. During communication, MEGs were successfully and synchronously recorded at both sites.

4. Discussion

In this study, a face to face interface using a half mirror to specifically enable direct eye contact was developed. It permitted natural face to face communication without the appearance of eye gaze deviation intrinsic to conventional video communication interfaces. In addition, to record brain activities simultaneously at two sites, it is essential to minimize delay or jitter of audio and visual transmission²⁾, something we successfully achieved. Overall, our unique face to face interface should contribute towards high quality hyperscanning communication studies.

Acknowledgement

This study was conducted with support from the Watanabe Foundation. In addition, our dual MEG system was established with support from the Funding of Strategic Research Program for Brain Sciences by Japan Agency for Medical Research and Development.

A part of this report was presented at the 35th Japanese Society for Brain Electromagnetic Topography in Sapporo February 2, 2019.

References

- 1) Wang et al : Concurrent mapping of brain activation from multiple subjects during social interaction by hyperscanning: a mini-review. *Quant Imaging Med Surg* 2018;8(8):819-837
- 2) Hari et al : Centrality of Social Interaction in Human Brain Function. *Neuron* 2015;88(10):181-193

Development of the repetitive transcranial magnetic stimulation for the social impairments in developmental disorder

Junya Fujino, Shisei, Tei, Motoaki Nakamura

Medical Institute of Developmental Disabilities Research, Showa University
6-11-11 Kita-karasuyama, Setagaya-ku, Tokyo, 157-8577, Japan

Abstract

Decision-making in social situations is an integral part of everyday life. Individuals with autism spectrum disorder (ASD) frequently report that they experience difficulties with this skill. The temporoparietal junction (TPJ), which has repeatedly been reported to be dysfunctional in individuals with ASD, is implemented in complex decision-making processes. To further explore the function of this area, we combined behavioral economic tools and repetitive transcranial magnetic stimulation in a sample of healthy volunteers. The results suggest that the TPJ plays a key role in intergroup bias in trust decision situations. Our findings will contribute to a better understanding of the function of TPJ, and may be useful for the development of new therapies for ASD.

Keywords: temporoparietal junction, autism spectrum disorder, behavioral economics

1. PURPOSE

Decision-making in social situations is an integral part of everyday life. Individuals with autism spectrum disorder (ASD) frequently report that they experience difficulties with this skill^{1,2)}. The temporoparietal junction (TPJ), which has repeatedly been reported to be dysfunctional in individuals with ASD, is implemented in complex decision-making processes³⁻⁶⁾. To further explore the function of this area, we combined behavioral economic tools and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in a sample of healthy volunteers.

2. METHOD

2.1. Participants

Healthy right-handed volunteers were enrolled in this study. They did not meet the criteria for any psychiatric disorders according to the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders

(SCID I). This study was approved by the institutional review board of Showa University Karasuyama Hospital, and was conducted in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association. After providing a complete description of the study to all participants, written informed consent was obtained from all of them.

2.2. rTMS

rTMS sessions were performed in a neuronavigated fashion using structural T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI) scans acquired on a 3 T Siemens Verio scanner. Individual stimulation points in the right TPJ were defined based on the previous studies⁷⁾. Task performance in the behavioral task (described in the below) was investigated after application of continuous theta burst stimulation (cTBS) over rTPJ (vs. sham stimulation).

2.3. Behavioral task

We modified the iterated version of the two players Trust Game^{8,9} (Fig.1). Intergroup bias of the participants in trust decision situations (role of investor) was estimated. Every investor played ten consecutive rounds of the Trust Game with the same counterpart before changing partners (ingroup or outgroup).

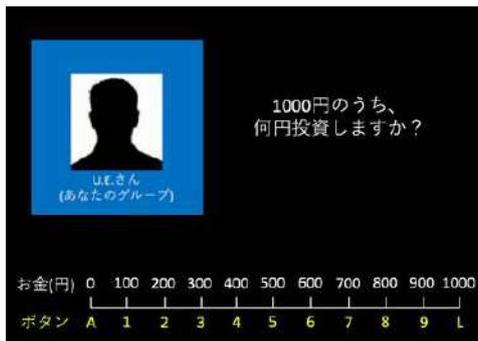


Fig. 1 Behavioral task

3. RESULTS

The data obtained from 15 healthy volunteers (15 males, 28.1 ± 3.2 years) were analyzed. We found that the intergroup bias of the participants was reduced after application of cTBS over rTPJ compared with sham stimulation (Wilcoxon test, $p < 0.05$).

4. DISCUSSION

The results suggest that the TPJ plays a key role in intergroup bias in trust decision situations. The neural network including TPJ has repeatedly been reported to be dysfunctional in individuals with ASD⁶. Our findings will contribute to a better understanding of the function of TPJ, and may be useful for the development of new therapies for ASD.

ACKNOWLEDGEMENT

This work was supported by The Watanabe Foundation.

REFERENCES

1) Luke L, Clare IC, Ring H, et al. Decision-making difficulties experienced by adults with autism spectrum conditions. *Autism* 16(6), 612-621 (2012).

- 2) Fujino J, Tei S, Hashimoto RI, et al. Attitudes toward risk and ambiguity in patients with autism spectrum disorder. *Mol. Autism* 8(1), 45 (2017).
- 3) Tei S, Becker C, Kawada R, et al. Can we predict burnout severity from empathy-related brain activity?. *Transl. psychiatry* 4(6), e393 (2014).
- 4) Decety J, Moriguchi Y. The empathic brain and its dysfunction in psychiatric populations: implications for intervention across different clinical conditions. *Biopsychosoc. Med.* 1, 22 (2007).
- 5) Hill C, Suzuki S, Polania R, et al. A causal account of the brain network computations underlying strategic social behavior. *Nat. Neurosci.* 20(8), 1142-1149 (2017).
- 6) Murdaugh DL, Nadendla KD, Kana RK. Differential role of temporoparietal junction and medial prefrontal cortex in causal inference in autism: an independent component analysis. *Neurosci. Lett.* 568, 50-55 (2014).
- 7) Mars RB, Sallet J, Schüffelgen U, et al. Connectivity-based subdivisions of the human right "temporoparietal junction area": evidence for different areas participating in different cortical networks. *Cereb. Cortex* 22(8), 1894-1903 (2012).
- 8) Maurer C, Chambon V, Bourgeois-Gironde S, et al. The influence of prior reputation and reciprocity on dynamic trust-building in adults with and without autism spectrum disorder. *Cognition* 172, 1-10 (2018).
- 9) Berg J, Dickhaut J, McCabe K. Trust, reciprocity, and social history. *Games Econ. Behav.* 10(1), 122-142 (1995).

Magnetic biosensing through skin

Yoshitaka Kitamoto

Department of Materials Science and Engineering, School of Materials and Chemical Technology,
Tokyo Institute of Technology
4259 Nagatsuta-cho, Midori-ku, Yokohama, Kanagawa 226-8503 Japan

Abstract

The main objective of this study is to demonstrate magnetic detection of external chemical stimuli by coupling pH responsiveness of chitosan to dynamic magnetic properties of iron-oxide nanoparticles in order to develop a magnetic sensing label of skin gas such as ammonia. The magnetic detection flow is as follows; the decrease of pH of chitosan hydrogels causes swelling (the increase of volume), leading to the change of the magnetic properties of the iron-oxide nanoparticles in the chitosan hydrogels such as magnetic relaxation behaviors. Magnetic hydrogel microbeads were successfully synthesized using a commercially available ferrofluid and chitosan with the concentration of 2 and 3%. The size of the microbeads increased in the pH range under 4 due to swelling of the chitosan hydrogel. Dynamic magnetization measurements of the microbeads under alternating magnetic fields show a peak at around 200 Hz in the frequency dependence of the imaginary component. The frequency response around the peak changed in the pH range where the swelling was remarkable, indicating the dynamic magnetic behaviors of iron-oxide nanoparticles depend on hydrodynamic environments in the gels which are influenced by pH.

Keywords: magnetic sensing, magnetic gel, nanoparticles

1. PURPOSE

Ferrogel, which integrates of magnetic nanoparticles (NPs) with stimuli responsive polymer matrix, exhibits dual-responsiveness to both chemical and magnetic external stimuli. These materials are very promising for biosensing applications based on magnetic techniques. In these materials, it is possible to couple the chemical responsiveness of the polymer matrix to the magnetic property of the magnetic nanoparticles. In a previous study, we have demonstrated that magnetic behaviors of bulk iron-oxide nanoparticles embedded in the chitosan hydrogel matrix are influenced by the change of pH.¹⁾ In the present study, we synthesized and evaluated microbeads of the magnetic composite hydrogel to apply to a magnetic

sensing label to detect skin gases such as ammonia. Since hydrogels have a porous structure to facilitate such gasses as an analyte to interact with the magnetic nanoparticles inside, stimuli-responsive magnetic hydrogels satisfy the requirements for a gas-sensing label.

The materials used in the synthesizing the ferrogel beads are chitosan as the stimuli responsive hydrogel, and iron-oxide nanoparticles as a magnetic material. The following are the advantages of using chitosan; abundance, biocompatibility, and ease of functionalization.^{2,3)}

Magnetic composite hydrogel microbeads are synthesized by absorbing a ferrofluid of iron-oxide nanoparticles to chitosan hydrogels prepared via a

centrifugation method using a glass-capillary microtube. These beads configurations allow to increase the surface area per unit volume of the ferrogels that may improve the sample chemical sensing capability. For the magnetic microbeads, dynamic magnetic susceptibility under alternating magnetic fields was investigated as a function of frequency, discussing the relationship with the swelling properties.

2. METHOD

Chitosan microbeads were first synthesized, and then were submerged to a ferrofluid solution. During submerging to the solution, iron-oxide nanoparticles of 20 nm in average diameter were incorporated into the chitosan hydrogel forming a magnetic composite gel. Chitosan beads were made by dissolving a chitosan powder into the 1% acetic acid solution. The chitosan solution was then transferred to pre-cut capillary-glass tube with 60 to 70 μm in diameter. Then, the glass tube was placed inside a centrifuge tube containing 70 μL of 0.1M NaOH coagulation bath. The microtube with the chitosan solution was set in a centrifuge and spin with a speed of 130 rpm. Microbeads were formed as the chitosan solution was dropped into the coagulation bath of the NaOH solution via physical crosslinking. Then, the chitosan microbeads were ionically crosslinked using sodium tripolyphosphate (TPP) as a crosslinker with concentrations of 1, 3, 5, and 7%. The average diameter of the microbeads was around 150 μm at pH of 7.

Microscope images of the microbeads for each pH condition were taken using an optical microscope to evaluate the swelling of the hydrogel microbeads depending on pH. For magnetic properties, we measured dynamic magnetization under alternating magnetic fields using a Physical Property Measurement System (Quantum Design Corp.: PPMS) at 10 Oe of a field strength in the frequency range of 10-10000 Hz. The measurement was performed by submerging the microbeads in a solution tuned at each pH at 300K.

3. RESULTS

Figure 1 shows that the diameter of microbeads increases as the pH value of the medium decreases (acidic) in the range lower than 4. Whereas the diameter of the microbeads was almost constant in the pH range of 4-7, it increase with the decrease of pH in the range lower than 4. Moreover, the amount of the TPP crosslinker has no effect on the swelling ratio of the microbeads. It can also be observed that the microbeads with 3% chitosan have larger swelling ratio as compared to 2% chitosan. This suggests that the chitosan concentration affects the swelling of the microbeads. Because the amount of chitosan, which shows a pH response, is probably larger for 3% chitosan than for 2%.

Figure 2 shows the frequency dependence of the imaginary component of dynamic magnetization χ'' for the magnetic hydrogel microbeads synthesized at 3% chitosan concentration. The frequency dependences were measured in the pH range of 2-7. In Fig. 2, χ'' was normalized by the value at a peak frequency around 200 Hz for each pH condition. The frequency at the peak is shifted to the lower frequency range with the decrease of pH, in particular in the range lower than 4. In addition to the peak shift, whereas the frequency dependence in the frequency range lower than 200 Hz looks flat for the pH range of 2-3, the frequency dependence shows a clear peak at around 200 Hz for

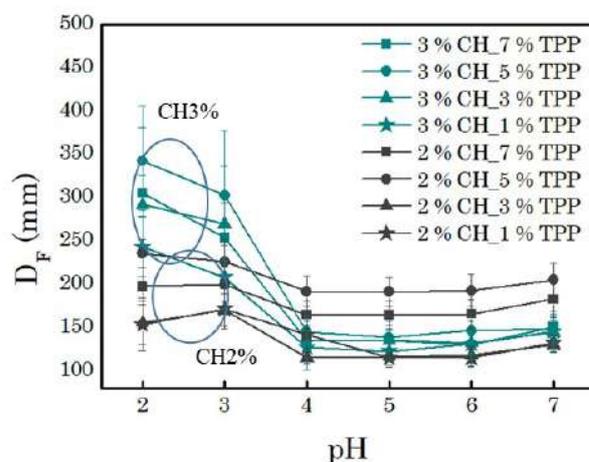


Fig. 1 pH dependence of diameter for magnetic composite hydrogel microbeads.

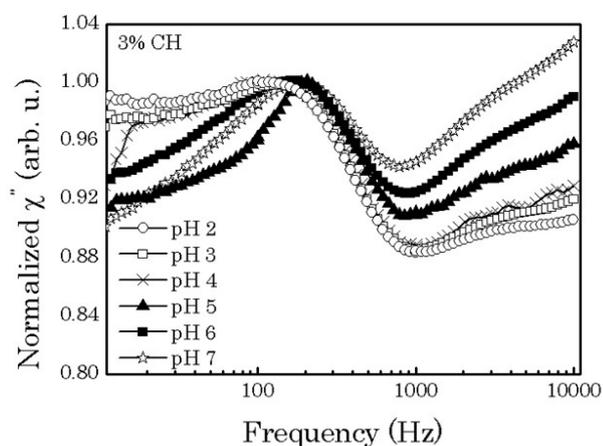


Fig. 2 Frequency dependence of dynamic magnetization χ'' for magnetic composite hydrogel microbeads.

pH higher than 4. These features of the peak at 200 Hz are probably explained by the swelling behaviors of the microbeads in the pH range lower than 4 seen in Fig. 1. The frequency dependence of χ'' in Fig. 2 was similar to that for microbeads synthesized at 2% chitosan concentration.

4. DISCUSSION

We discuss the relationship between the swelling behaviors seen in Fig. 1 and the frequency dependence of χ'' seen in Fig. 2 as a function of pH. In the pH range lower than 4, the hydrogel microbeads are swelled and their volumes are increases. Iron-oxide nanoparticles exist in the network structure of the chitosan hydrogel; the swelling of the gel induced by the decrease of pH increases the space where the iron-oxide nanoparticles exist, leading to the increase of the freedom of the

motion for the nanoparticles. In other words, the effective viscosity in the gel decreases for the nanoparticles. Thus, the iron-oxide nanoparticles are probably easy to coagulate each other by considering with the increase of the salt concentration due to the decrease of pH. The coagulation or clustering of the nanoparticles in the rheological matrix will reduce the Brownian relaxation frequency (the peak at around 200 Hz seen in Fig. 2).⁴⁾ Thus, the imaginary component of dynamic magnetization increases in the frequency range lower than Brownian relaxation frequency at around 200 Hz. In addition to this behavior, the clustering will introduce magnetically polydisperse properties of magnetic nanoparticles, leading to the flat frequency-response of dynamic magnetization in the frequency range lower than 200 Hz.

This study demonstrated the detection of pH changes based on the magnetic technique using pH responsive chitosan hydrogels incorporating magnetic iron-oxide nanoparticles. For further study, a pH response at around neutral condition using other polymers will expand applicability of this type of stimuli-responsive magnetic hydrogel.

REFERENCES

- 1) M.E. Villamin and Y. Kitamoto, *IEEE Trans. Magn.* **55**, 1 (2019).
- 2) Kumari A et al., *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* **75** (1) 1 (2010).
- 3) Sinha VR et al., *International Journal of Pharmaceutics.*, **274** (1-2) 1 (2004).
- 4) S. B. Trisnanto, Y. Kitamoto, *Phys. Rev. E*, **90**, 032306 (2014).

Improvement of spatial cognitive function by static magnetic field stimulation

Hikari Kirimoto*, Katsuya Ogata**, Hisato Nakazono***

* Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University

1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734-8553 Japan

**Faculty of Health and Medical Sciences, International University of Health and Welfare

137-1 Enokizu, Ohkawa-shi, Fukuoka 831-8501 Japan

***Faculty of Medicine, Fukuoka International University of Health and Welfare

3-6-40 Momochihama, Sawara-ku, Fukuoka 814-0001 Japan

Abstract

Oliviero et al. (2011) reported that 10 min of transcranial static magnetic field stimulation (tSMS) using a strongly powered cylindrical neodymium, iron and boron (NdFeB) magnet can reduce the amplitude of motor evoked potentials (MEPs). Since then, tSMS is getting a lot of attention as a new non-invasive brain stimulation (NIBS) techniques next to conventional methods, such as rTMS and tDCS. This study aimed to investigate the possibility of non-invasive modulation of visual spatial cognition by the application of tSMS over the parietal association cortex or temporal lobe in healthy humans. The main result of the present study is that transient inhibition of right temporal lobe, induced by tSMS, improves the visual spatial cognition, as tested with a line's length judgement task.

Keywords: transcranial static magnetic field stimulation (tSMS), visual spatial cognition, non-invasive brain stimulation (NIBS)

1. Introduction

Oliviero et al. (2011)¹⁾ reported that 10 min of transcranial static magnetic field stimulation (tSMS) using a strongly powered cylindrical neodymium, iron and boron (NdFeB) magnet can reduce the amplitude of motor evoked potentials (MEPs). Since then, tSMS is getting a lot of attention as a new non-invasive brain stimulation (NIBS) techniques next to conventional methods, such as rTMS and tDCS. Further, we showed that tSMS over S1 decreases the amplitude of the N20 component of somatosensory evoked potentials (SEPs) following median nerve stimulation²⁾, tSMS over M1 reduces the N33 component of SEPs³⁾ and modulate cortical nociceptive processing⁴⁾ similar to other NIBS techniques.

This study aimed to investigate the possibility

of non-invasive modulation of visual spatial cognition by the application of tSMS over the parietal association cortex or temporal lobe in healthy humans

2. Methods

16 Healthy subjects performed a visuo-spatial task requiring judgements about the symmetry of prebisected lines. Visual stimuli consisted of symmetrically or asymmetrically transected lines, tachystoscopically presented for 150 ms on a computer-monitor (Fig. 1). Performance was examined before immediately after, and 10 min after tSMS of 20 min. We used a cylindrical NdFeB neodymium magnet (diameter, 50 mm; height, 30 mm) with a surface magnetic flux density of 534 mT, maximum energy density of 49 MGOe, and a nominal strength of 862 N

for tSMS. An NdFeB magnet or a non-magnetic stainless cylinder (for sham stimulation) was settled on the scalp over the right parietal association cortex (P4) or temporal lobe (C6) of 16 subjects for periods of 20 min.

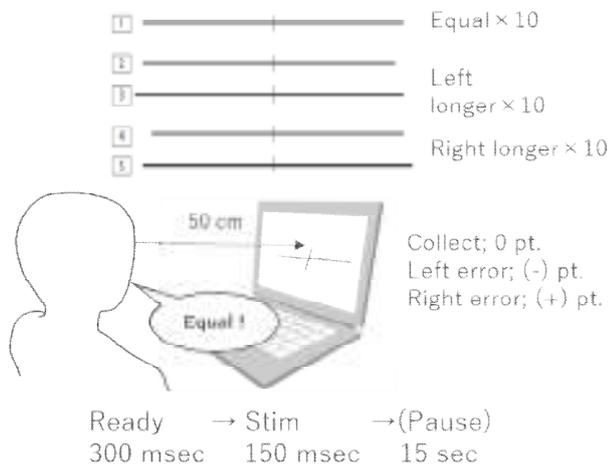


Fig. 1 tachystoscopically presented line bisection

3. Results

9 of 16 subjects misjudged prebisected lines by consistently underestimating the length of the right-side segment (that is by judging lines to be exactly prebisected when the bisection mark was actually located to the left of the true midpoint, or by judging segment longer when lines were exactly bisected). In these subjects who showed leftward bias, scores of tasks were significantly improved at tSMS over C6 as compared to tSMS over C4 and sham stimulation conditions (Fig. 2). In the right-biased group, no intervention effects were observed for stimulation under any condition.

4. Conclusions

The main result of the present study is that transient inhibition of right temporal lobe, induced by tSMS, improves the visual spatial cognition, as tested with a line's length judgement task.

Acknowledgement

This research was supported by The Watanabe (Magnetic Health Science) Foundation, Japan.

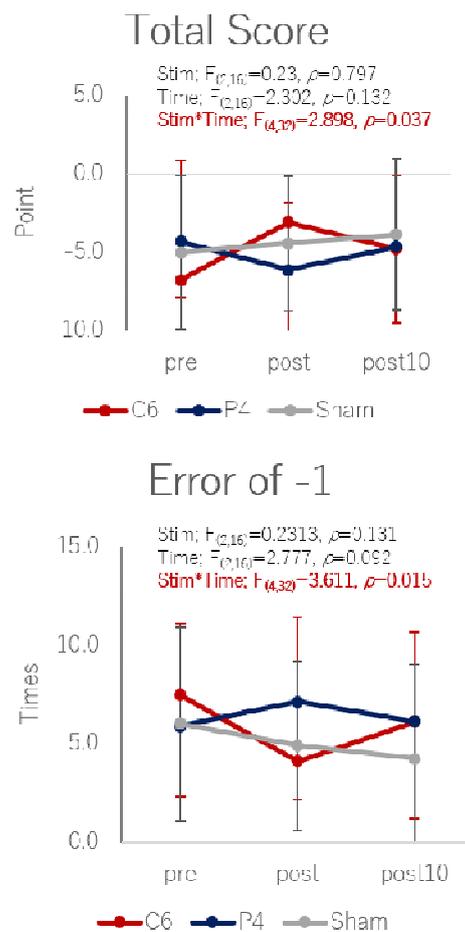


Fig. 2 Serial changes in Score before (pre), immediately (post), and 10 min (post 10) after tSMS for 20 min

References

- [1] Oliviero et al (2011) Transcranial static magnetic field stimulation of the human motor cortex. *J Physiol* 589: 4949-4958.
- [2] Kirimoto et al (2014) Effect of transcranial static magnetic field stimulation over the sensorimotor cortex on somatosensory evoked potentials in humans. *Brain Stimul* 7: 836-840.
- [3] Kirimoto et al (2016) Non-invasive modulation of somatosensory evoked potentials by the application of static magnetic fields over the primary and supplementary motor cortices. *Sci Rep* 6: p. 34509.
- [4] Kirimoto et al (2018) Transcranial static magnetic field stimulation over the primary motor cortex induces plastic changes in cortical nociceptive processing. *Frontiers in Human Neuroscience*; doi: 10.3389/fnhum.2018.00063, 2018.

Development of prevention method and therapy for essential hypertension with repetitive magnetic stimulation

Katsuhiko Hata*

*Department of Sports and Medical science, Kokushikan University
7-3-1 Nagayama, Tama City, Tokyo 206-8515 Japan

Abstract

'Essential hypertension', which accounts for about 90% of all hypertension cases, is high blood pressure without clearly defined etiology. Elucidation of its pathology and the development of the treatment regimen is an urgent needed in Japan. Previously, we found a new association between the carotid body (CB) and hypertension. Here we focus on the synaptic plasticity via the glutamate NMDA receptor in sensory nerve endings of CB, and develop a novel treatment method and preventive therapy for essential hypertension to control CB using a method applying rTMS (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Method).

Keywords: Essential hypertension, carotid body, Magnetic Stimulation Method

1. PURPOSE

The purpose of this study is to elucidate the relationship between carotid body and essential hypertension in terms of synaptic plasticity, and to lead to the development of new non-invasive and non-drug treatments and prophylaxis for hypertension. The cause of "essential hypertension" remains unknown. "Essential hypertension" referred to as the most prevalent disease in Japan accounts for about 90% of hypertension. However, the cause of "essential hypertension" remains unknown. In the past, we found a new link between carotid body and hypertension. Furthermore, it has been reported the hyperactivity of carotid body as one of the main causes of essential hypertension. Although, up to now, several treatments for hypertension with carotid body control have been proposed, they have problems of being as invasive as existing treatments and having side effects.

Now we focus on the sensory nerve endings of carotid body and synaptic plasticity through glutamate

NMDA receptor and develop new essential hypertension treatment and prevention methods to control carotid body by a method applying rTMS (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation).

This paper reports on preliminary experiments and future prospects of this research.

2. METHOD

a) Preliminary Experiment of Magnetic Stimulation of Rat Carotid body

Urethane anesthesia (1000 mg/kg) was performed on male Wistar rat 200g (8 to 9 weeks old), and the left femoral artery was cannulated for invasive blood pressure measurement. A subcutaneous incision is made and the femoral artery is decapitated. Next, the distal side of the artery is ligated with a nylon thread, and the blood vessel on the proximal side is clipped. After dissecting the artery with iris scissors (MB54-2 INOX), we cannulated the blood vessel and connected it to a blood pressure measuring transducer (Figure 1)

The cannula was made by connecting a nylon tube (PE50 Narishige) with an epoxy adhesive to a 23G needle. To identify the right carotid body, we dissected the sublingual gland and sternohyoid muscle and identified the right common carotid and carotid bifurcations. Next, we performed continuous and intermittent electrical stimulation around the carotid body covered by the connective tissue capsule (Figure 2). The stimulation electrode was made by modifying a glass tube for electrodes (Narishige) and a stainless steel wire (width 0.3 mm). Lab Chart software (Bio Research Center) was used for electrical stimulation and recording. The stimulation intensity was 5 V, the stimulation frequency was 50 Hz, and continuous stimulation was performed for 10 seconds. The experiment was performed three or more times on one rat, and three rats were used.

b) Development of repetitive magnetic stimulation device for rat carotid body

We are developing a magnetic coil with iron core to stimulate rat carotid body effectively, and are preparing an electronic substrate for repetitive stimulation (Fig. 3).

c) Analysis of NMDA receptor expression by RT-PCR in rat carotid body

We used ISOGEN (Nippon Gene Co., Ltd.) for total-RNA extraction. RNA concentration is measured with a spectrophotometer and concentration adjusted. Next, TaqMan Reverse Transcription Reagents (Applied Biosystems) is used for cDNA synthesis. We mixed 20 μ l of total-RNA solution, 4 μ l of $10 \times$ TaqMan RT Buffer, 4 μ l of MgCl₂, 4 μ l of dNTP mix, 1 μ l of Random Hexamers, 0.4 μ l of RNaseinhibitor, 0.5 μ l of reverse transcriptase, 5.7 μ l of DEPC-treated water, 25 °C for 10 minutes, 48 °C for 30 minutes The reaction was carried out at 95 °C. for 5 minutes to obtain cDNA.

Primers are designed with PrimerExpress based on the mRNA sequences downloaded from nucleotides in GenBank, and blasts are used to confirm primer homology. PCR is carried out using a reaction detection reagent according to the designated method (0.5 μ l of DNA-containing sample, 1 μ l of primer solution, 10 μ l of total reaction solution). The PCR conditions were 50 °C.



Fig.1 Connect a blood pressure measurement transducer to the left femoral artery.

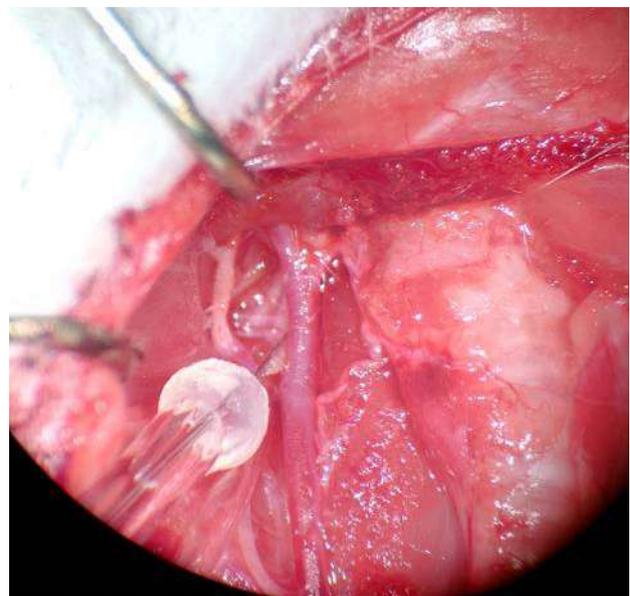


Fig.2 Electrical stimulation to the carotid body

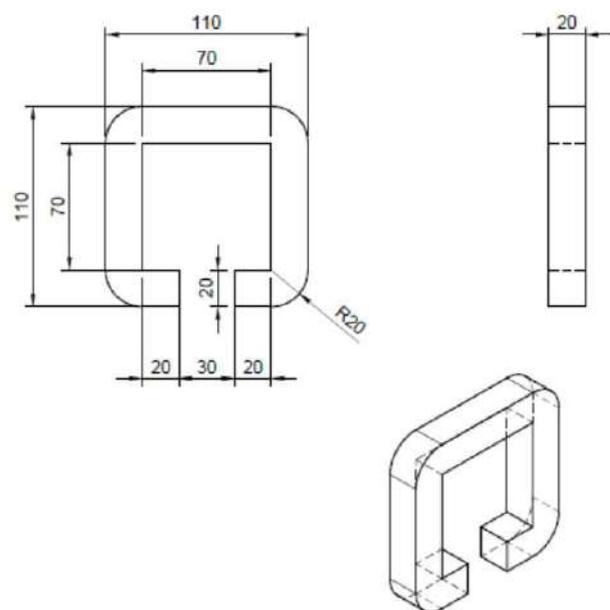


Fig.3 Preparation of magnetically stimulated iron core coil for rats.

for 2 minutes and 95 ° C. for 10 minutes, and 50 cycles of 95 ° C. for 15 seconds and 60 ° C. for 1 minute. The PCR products were subjected to agarose gel electrophoresis to confirm amplification of the desired product.

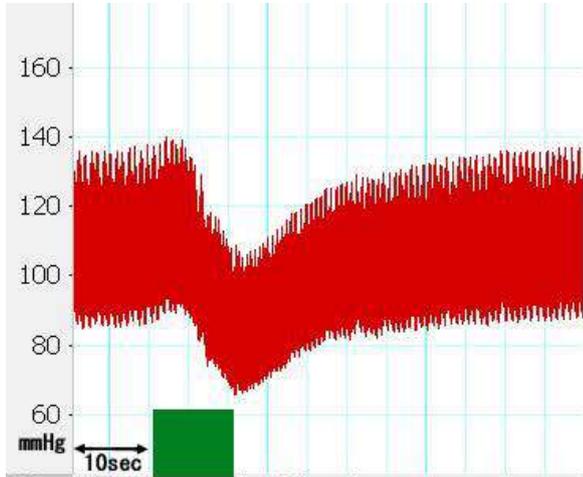


Fig. 4 Decrease in blood pressure by carotid body electrical stimulation

3. RESULTS

Electrical stimulation of rat carotid body

We observed enhancement of noradrenaline synthesis ability and CB hypertrophy in intra-CB chemoreceptor cells of SH rats and found a new relationship between CB and hypertension¹⁾. In 2013, Paton et al. showed that surgical removal of innervation to CB in SH rats leads to rapidly and long-term decreased sympathetic nerve activity and blood pressure²⁾ Furthermore, in 2016, it was reported that blocking P2X3 receptors in CB chemoreceptor nerve terminals with antagonists reduces sympathetic nerve activity in hypertensive rats and suppresses carotid hyperreflexia³⁾. However, these methods have the same problems as existing essential hypertension treatments in that they are invasive and may have serious side effects. Now, we examine the hypothesis that non-invasive magnetic stimulation of carotid body will lead to the treatment of essential hypertension. We first examined whether direct electrical stimulation of the carotid body induces blood pressure reduction. As described in detail in Chapter 2, when the right carotid artery bifurcation of an adult rat was subjected to electrical stimulation at 5 V, 50 Hz for 10 seconds, a significant decrease in blood pressure was observed immediately after the stimulation (Fig.

4). The respiratory rate was increased but the heart rate did not change.

4. DISCUSSION

In this study, significant decrease in blood pressure and increase in respiratory rate were observed immediately after electrical stimulation of rat carotid body. These results suggest that blood pressure is able to be reduced by stimulating the carotid body noninvasively by using a time-varying magnetic field of appropriate strength.

The mechanism of these results remains unclear. Thus, it is necessary to proceed with detailed analysis including whether synaptic plasticity is involved. In the future, we need to proceed with detailed analysis including the involvement of synaptic plasticity. To elucidate whether synaptic plasticity in the carotid body is involved in these results, we currently examine by RT-PCR whether the expression of NMDA receptors in rat carotid body is induced by electrical stimulation.

In addition, we develop an iron core coil for magnetic stimulation of rat carotid body to perform repetitive magnetic stimulation of it.

Further progress in this study is expected to lead to the development of new and non-invasive treatments for hypertension.

Acknowledgment

This study was conducted with the assistance of the Watanabe Foundation.

REFERENCES

- 1) T.Yokoyama et.al.: Serotonin-mediated modulation of hypoxia-induced intracellular calcium responses in glomus cells isolated from rat carotid body. *Neurosci. Lett.*, 597:149-153, 2015.
- 2) Fiona D. McBryde et.al.: The carotid body as a putative therapeutic target for the treatment of neurogenic hypertension. *Nat Commun* 2013;4:2395.
- 3) Pijacka W, Moraes DJ et.al.: Purinergic receptors in the carotid body as a new drug target for controlling hypertension. *Nat Med.* 2016; 22:1151–1159.

The Subjects for the 2018 Research Grants

Here are the subjects (4 Basic Researches, 5 Application Researches, 2 Specific Researches and 1 Special Research 2018) that the 2018 Research Grants are subsidized.

I. Basic Research

- I-1. Identification of the molecular mechanism underlying the magnetic field effects on circadian clock's regulation
Department of Clinical Engineering, Faculty of Health Sciences, Komatsu University/Jun HIRAYAMA
- I-2. In vivo and high-resolution imaging of the electrical properties by using MRI
The University of Tokyo/Takaaki NARA
- I-3. The effect of magnetogenetically enhanced neural activity on tinnitus
Department of Physiology, Kanazawa Medical University/Munenori ONO
- I-4. In vitro measurement of MSU crystal by artificial joint model assuming the gout diagnosis
Muroran Institute of Technology/Yuka TAKEUCHI

II. Application Research

- II-1. Non-invasive assessment of myocardial fibrosis in muscular dystrophy using high-resolution magnetic resonance imaging
Department of Cardiovascular Medicine, Hokkaido University Hospital/Tadao AIKAWA
- II-2. A new assessment method of impairment of GABAergic neuronal network in treatment-resistant schizophrenia patients with transcranial magnetic stimulation
Chiba University Center for Forensic Mental Health/Nobuhisa KANEHARA
- II-3. The application of cerebellar rTMS to the treatment of intractable balance disorder
Department of otolaryngology, Keio University/Fumiyuki GOTO
- II-4. Visualization of pituitary axis and hormonal function using diffusion tensor image in patients with pituitary disease
Department of Neurosurgery, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University/
Yasuo SASAGAWA
- II-5. Magnetic detection of deep sentinel lymph nodes by strong pulsed magnetic field
Yokohama National University/Isao YAMAMOTO

III. Specific Research

- III-1. Synergistic effect of intermittent theta-burst stimulation and transcranial alternating current stimulation: a new patterned stimulation
Department of Clinical Neurophysiology, Graduate School of Kyushu University/
Hisato NAKAZONO
- III-2. A study of magnetic spike in epilepsy patient using micro 3D simulation of hippocampus
Department of Neurosurgery, National center of Neurology and Psychiatry/Keiya IJIMA

IV. Special Research Grant 2018 Specific Research

- IV-1. Understanding of multisensory integration of brain by magnetoencephalography and application to multisensory brain-machine interface
Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo/
Kiyoshi KOTANI

Note: Affiliations above are at the time of the grants were subsidized.

THE REPORT OF STUDY RESULT BY SUBSIDY
助成研究成果報告書
平成29年度(2017)

発行日 令和元年10月1日
発行所 公益財団法人 渡邊財団
福岡県福岡市中央区天神1-13-17
TEL 092-724-3605
FAX 092-724-3690
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。



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。