

図3 刺激強度増大に伴う短潜時誘発脳波(被験者2)
 MT=73%, 0.6MT=44%, 0.7MT=51%
 (%は、最大磁気刺激強度の割合を示す。)

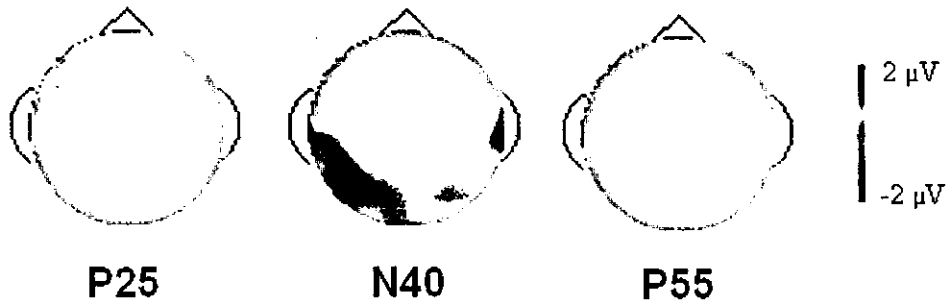


図4 経頭蓋磁気刺激による短潜時誘発脳波の頭皮上電位分布図

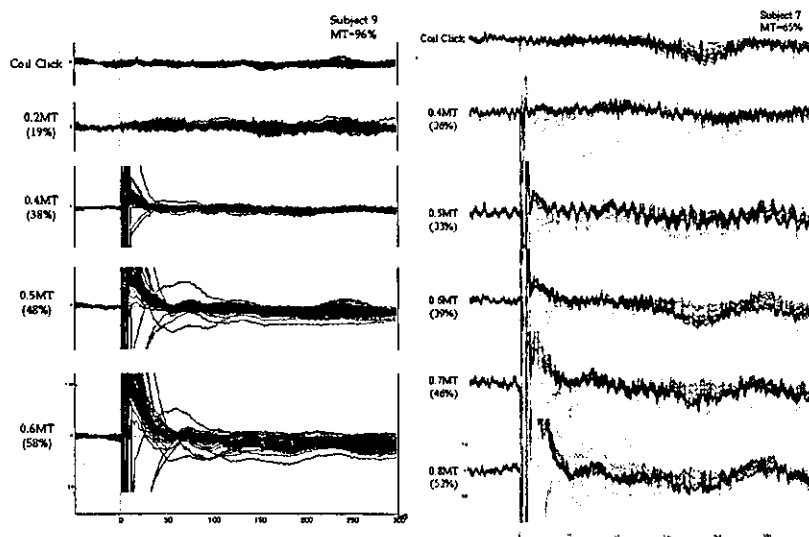


図5 短潜時誘発脳波が確認できなかった被験者の記録例

図3は、図2とは別の被検者で、同様に0.6MTから0.7MTでN40は振幅を増大させた。しかしながら、P55の顕著な増大は見られなかった。

短潜時誘発脳波が記録できた6被験者のgrand average波形の各頂点潜時での頭皮上電位分布図を図4に示した。P25は前頭部に広く分布し、P35は側頭部から後頭部にかけて広がり、P50は前頭部中心付近に分布していた。

一方、短潜時誘発脳波が確認できなかった4名について検討すると、2名の被験者では運動閾値が96%、100%と高く、短潜時誘発脳波が出現し始める0.5MTで既に脳波の基線の歪みが見られている(図5左)。このため、短潜時誘発脳波が誘発されなかったのか、誘発されているが基線の歪みのため、確認できないのか不明であった。また、他の2名においては低い刺激強度から強い側頭筋の筋収縮による筋電活動が認められ、脳波の基線が歪んでしまっていた(図5右)。

左図に示した被験者は運動閾値MTが96%と高く、短潜時誘発脳波成分が明瞭になると考えられる0.6MTの刺激強度で既に刺激装置最大出力58%に達してしまっている。このため、脳波の基線は刺激後約70msec.まで広範囲に渡り歪んでしまい、短潜時誘発脳波成分を確認することが出来なかった。右図に示した被験者は運動閾値が65%と比較的低いにも拘わらず、側頭筋の筋収縮の影響が低い刺激強度(0.5MT)から出現しているため、0.5MTより強い刺激強度においては短潜時誘発成分が脳波の基線の歪みにマスクされてしまい、確認することが出来なかった。

D. 考察

経頭蓋磁気刺激による短潜時誘発脳波にはP25、N40、P55という成分を確認した。これらの電位は各被験者の運動閾値の

0.6MTから0.7MTで最も明瞭に記録でき、この刺激強度は磁気刺激装置最大出力の50%以下であった。逆に磁気刺激装置最大出力の50%以上の刺激ではこれら短潜時の誘発脳波を確認することは困難であった。したがって、短潜時誘発脳波の記録に最適な刺激強度は磁気刺激装置最大出力の50%以下で、被験者の運動閾値MTの60%から70%(0.6MTから0.7MT)を用いるのが妥当と考えられた。

今回我々が記録した経頭蓋磁気刺激によって誘発された短潜時誘発脳波は刺激強度の増加に伴い振幅が増加する傾向があった。また、頭皮上電位分布は、P25は広く前頭部に分布し、P35は側頭部から後頭部にかけて広がり、P50は前頭部中心付近に局在していた。これらの短潜時誘発脳波の起源は不明であるが、各成分とも頭皮上電位分布パターンが異なっていることから、それぞれ異なる部位の神経活動を反映している可能性が示唆される。脳病変に起因する運動障害者の誘発波形と比較することにより、発生機構など推定できると考えられ、臨床応用も期待できる。

今回、10被験者のうち4名で短潜時誘発脳波が確認できなかった。これらの被験者では、磁気刺激により50msec.以内の短潜時帯に脳波が誘発されなかったのではなく、刺激アーチファクトや側頭筋などの収縮による筋電活動により、脳波の基線が歪んでしまい、これにより誘発されている脳波が確認できない可能性が考えられた。この原因には以下の2つの理由が考えられた。

1. 被験者の運動閾値(MT)が非常に高い

運動閾値が高いと短潜時誘発脳波を確認しやすい0.6MTでさえ、磁気刺激装置最大出力の50%以上の強い刺激強度となり、脳波に歪みが生じる。運動閾値は、被験者によりさ

まぎまであるが、健常被験者の場合は、中心前回の走行や頭蓋からの深さ、頭蓋骨の厚さなどといった解剖学的な要因の影響が主体であると考えられる。また一次運動野における皮質細胞の興奮性が非常に低いということも考えられる。従ってこれらの被験者でも他の皮質領域においては低い刺激強度を用いることが出来る可能性はある。

2. 側頭筋の筋収縮が低い刺激強度で出現する

磁気刺激装置最大出力の 50% 以下の刺激強度でも、側頭筋活動が大きく誘発される被験者では、脳波の基線が歪んでしまうために、短潜時誘発脳波が確認できない。このような被験者への対策としては、まず筋走行を考慮した角度にコイルを配置することが有効と考えられる。側頭筋は主に頭頂部から耳前部へ走行している。これに磁気刺激によって誘導される電流を直行するように配置することによって、筋収縮を減弱することができると考えられる。今回の実験では運動誘発電位 MEP が最も誘発されやすいコイル角度にコイルを設置したため、被験者によっては側頭筋が収縮しやすい角度になってしまった可能性も考えられた。また、今回用いたコイル径は 70mm のダブルコイル(8 の字型コイル)であり、比較的頭蓋直下の脳皮質細胞を刺激する場合、より直径の小さいコイルを使用することで筋収縮を減弱することが出来ると考えられる。

E. 結論

運動野に対する経頭蓋磁気刺激によって P25、N40、P55 という短潜時誘発脳波成分を同定した。

短潜時誘発脳波を記録する際の至適刺激強度は 0.6MT から 0.7MT で、平均で刺激装置最大出力の 44% であった。

P25 成分は広く前頭部に分布し、P35 成分は側頭部から後頭部にかけて広がり、P50 成分は前頭部中心付近に局在していた。

これらの成分は刺激強度の増加に従って増加する傾向が認められたが、刺激装置最大出力の 50% 以上では脳波基線がアーチファクトにより歪むため、短潜時誘発成分の同定は困難となった。

記録した 10 名中 4 名で短潜時脳波が確認できなかったが、それらの被験者は運動閾値 MT が高いこと、低い刺激で側頭筋の筋収縮が出現するという特徴があった。

短潜時誘発脳波の記録において一番の問題は磁気刺激によって誘発される側頭筋の収縮である。これに対して筋収縮が誘発されにくい刺激コイルの方向を設定することや小型コイルを用いた記録が有効であると考えられる。

前頭前野を刺激する際、刺激強度は最大刺激出力の 50% 以下に設定し、コイル位置は筋収縮が誘発されにくい方向に設定することが重要と考えられる。

今後の展望

これまでは一次運動野の磁気刺激による誘発脳波の記録を行ってきたが、今後は前頭前野領域の経頭蓋磁気刺激による短潜時誘発脳波の記録を行っていく。その際、今回の実験結果や考察事項を踏まえ、刺激強度は最大刺激出力の 50% 以下に設定し、コイルの方向は筋電図の混入が少ない角度に設定することが重要と考えられる。また、刺激部位に関しては被験者の MRI を基に設定し、刺激部位は機能的 MRI を用いた「後出しじゃんけん」の実験などで賦活される部位に対して行う。更に、高次脳機能障害者などの疾患群においても前頭前野領域の経頭蓋磁気刺激による短潜時誘発脳波の記録を行い、誘発波形を健常群と比較し、障害の指標となる成

分の抽出を行っていく。

II 二連発経頭蓋磁気刺激法を用いた短潜時誘発脳波成分の発生機序の解明

Intracortical Inhibition (皮質内抑制) を引き起こす 2 連発刺激によって、誘発脳波が記録できるか、また記録できた場合、誘発脳波の成分に皮質内抑制の影響は見られるかを検討している。まずは昨年度までに明らかにされてきた長潜時成分である N100 成分に関して検討した。

B. 研究方法

2 連発刺激の方法と原理

2 台の Magstim200(経頭蓋磁気刺激装置, Magstim, Whitland, Dyfed) を bistim module で連結し、2 台の刺激装置の出力が 1 つの刺激コイルから任意の時間的遅れをもって与えられる機構となっている。条件刺激を安静時運動閾値(Resting motor threshold)の約 80% の刺激強度に、試験刺激を約 0.5 mV の運動誘発電位(MEP)振幅が得られる強度にそれぞれ設定し、刺激間隔を 3 ms で与える。

条件刺激により皮質内の閾値の低い介在神経が活性化され、皮質細胞へ GABA_A 由

来の抑制作用をもたらす。これにより刺激間隔 3-5ms で与えられる 2 発目の刺激に対する応答、すなわち試験刺激に対する MEP は抑制され振幅が小さくなる(Kujirai et al. 1993)。

脳波との同時記録において問題となるのは以下の点である。

- 1) 磁気刺激の刺激アーチファクトを除去する機構である EEG gating 機構は時間が短いため(2ms)、2 発目の磁気刺激による刺激アーチファクトの影響が残る。
- 2) MEP を指標としているため、刺激強度が高く、側頭筋活動等の影響を多分に受けてしまい、短潜時誘発脳波にそのまま応用することは困難であると考えられる。

上記の問題を解決するため、以下を検討中。

- 1) EEG gating 機構を 2 回ないし 3 回連続して行う。これに関して以下の図 1 を参照されたい。
- 2) 刺激コイルを小さくすることで、側頭筋等への影響を可能な限り小さくする。また刺激強度を可能な限り低く設定し、検討を重ねる。

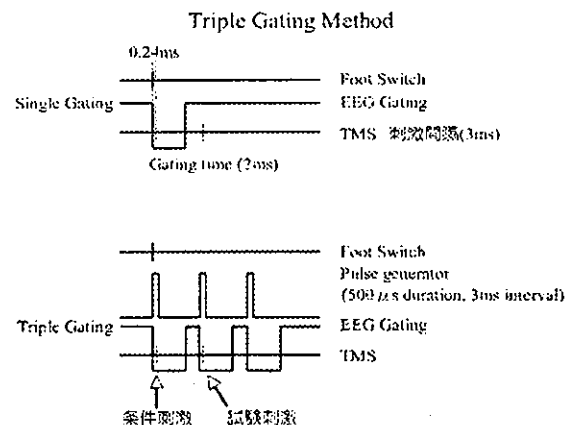


図 1 連続 gating 法

Single Gating 法では、2 発目の試験刺激が Gating 外で与えられているが、Triple Gating 法では、Gating 内に入っているため、刺激アーチファクトの影響が最小限に抑えられる。

C. 研究結果

図2は、Single gating と Triple gating 時に試験刺激を与えた時の誘発脳波の記録を示している。図1からも分かるように、Single gating では試験刺激が Gating の外で与えられるため、図2左のように基線のばらつきが見られた。しかしながら、Triple gating では、試験刺激が Gating 内で与えられるため、図2右の様に基線が揃い、解析に耐え得るデータの記録が可能であった。

図3は、Triple gating 法を用いて2連発

刺激を与えた時の2名の被験者による誘発脳波を示している。試験刺激のみに対し、条件刺激を加えた2連発刺激では、N100成分の振幅が低下する傾向があった。また、Bの被験者では2連発刺激時にN40成分が顕著に現れた。図4からも分かるように運動誘発電位(MEP)は2連発刺激により抑制された。これは、皮質内抑制を反映したものであり、誘発脳波の変化はこれを反映したものであると考えられる。

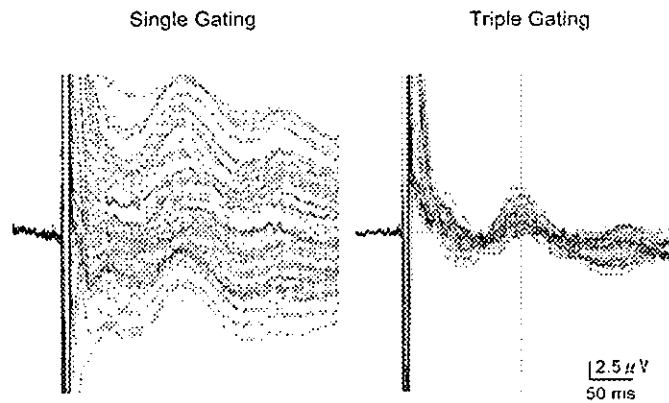


図2 図1の Single gating(左)と Triple gating(右)で記録した時の試験刺激応答の相違。試験刺激が gating の外で与えられたため、刺激後に基線がばらついている(左)。

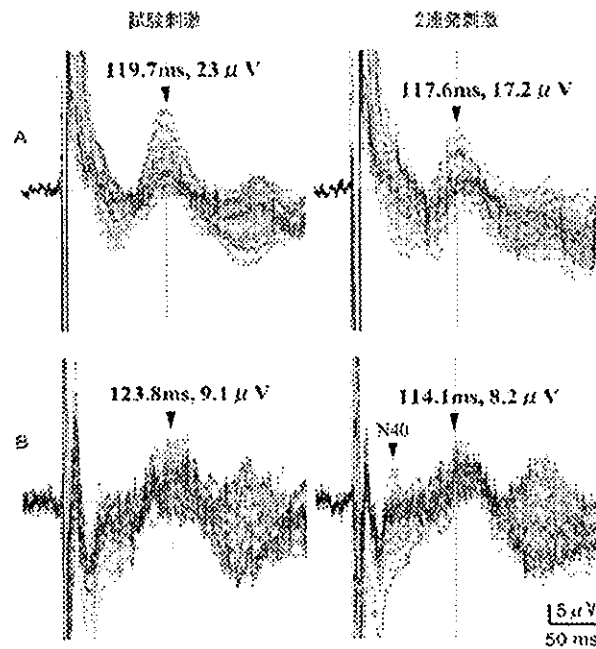


図3 試験刺激と2連発刺激に対する応答

縦線および▼は長潜時成分であるN100成分のピーク値および潜時を示す。Bの被験者では2連発刺激時(右)に、N40成分が観察された。

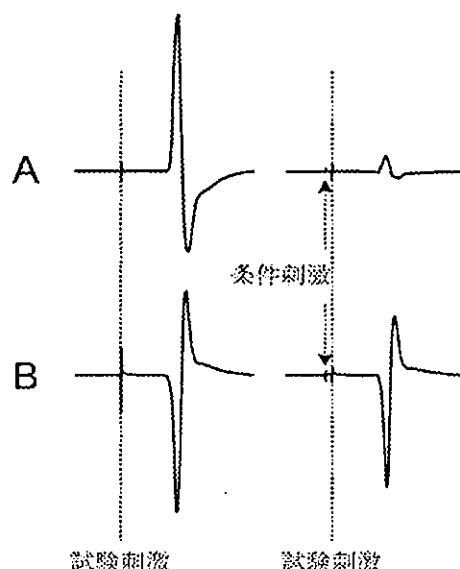


図4 試験刺激(左)および2連発刺激(右)に対しFDIにおいて記録されたMEP振幅

A, Bはそれぞれ図3のA, Bと同一被験者のデータである。

A: 安静時運動閾値強度(MT)は刺激装置最大出力の63%強度であり、試験刺激強度は76%、条件刺激強度は50%(0.8MT)であった。B: 安静時運動閾値強度(MT)は刺激装置最大出力の43%強度であり、試験刺激強度は50%、条件刺激強度は34%(0.8MT)であった。

D. 考察

図4から分かるように、皮質内抑制の結果MEP振幅は低下している。このとき図3に見られる誘発脳波は、長潜時成分であるN100成分においてその振幅が低下する傾向が見受けられる。この傾向は他2名においても見られた。すなわちN100成分は、刺激直下の皮質細胞の影響を受けている可能性が示唆される。これは経頭蓋磁気刺激による入力が、刺激直下の皮質細胞から神経結合を通して他の領域へと伝達される成分を含むことを意味しており、誘発脳波成分が神経ネットワークを反映することを裏付けるものである。

Aの被験者においては刺激強度が比較的高いため、短潜時誘発脳波成分に関して検討することは困難であったが、Bの被験者は閾値強度が比較的低かったため、試験刺激強度をさらに低く設定することで、短潜時成分に関して検討することが可能であるかもしれない。Bの被験者においては、2連発刺激時

にN40成分が誘発されているチャンネルも見られたことから、今後の手技の工夫(コイルサイズ、刺激方向の変更等)で、抑制性の結合や興奮性の結合を検討できる可能性に期待がもたれる。一次運動野における閾値強度の比較的高いAのような被験者においては、他の皮質領域を検討することは可能であるかもしれない。

E. 総括と今後の課題

経頭蓋磁気刺激による短潜時誘発脳波にはP25、N40、P55という成分を確認した。これらの電位は各被験者の運動閾値の0.6MTから0.7MTで最も明瞭に記録でき、磁気刺激装置最大出力の50%以下であった。N35成分に関しては、刺激強度に依存するということが、2連発刺激により振幅を増大させる可能性のあることが分かった。

今後は、刺激コイルの方向により、短潜時誘発脳波の記録に最適な至適刺激方向があ

るか否か、またコイルサイズを小さくすることで短潜時誘発脳波の2連発刺激に対する応答をさらに検討し、短潜時成分が刺激直下の皮質細胞を経由していることを客観的に示せるか試みる。また、これらの手法から前頭前野に関する検討し、高次脳機能障害者のデータ収集を図る。

References

Nakajima Y and Kohno Y. Scalp-recorded potentials evoked by TMS. *Leipzig Series in Cognitive Science 5, Evoked Potentials International Conference XIV*, Leipziger Universitätsverlag, 2004.

Kohno Y, Sekiguchi H and Nakajima Y. A study of brain evoked potential in 100 ms after transcranial magnetic stimulation. *International Congress Series 1278, Invited Papers of the 8th Evoked Potentials Symposium*, (in press, Expected Month of Publication: April 2005).

Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P and Marsden CD. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol.(Lond.)* 1993, 471:501-19.

F. 健康危険状況

なし

G. 研究発表

1. 誌上発表等

Nakajima Y & Kohno Y. Scalp-recorded potentials evoked by TMS. *Leipzig Series in Cognitive Science 5, Evoked Potentials International Conference XIV*, Leipziger Universitätsverlag, 2004.

Sekiguchi H, Kohno Y, Hirano T, Akai M, Nakajima Y and Nakazawa K. Repetitive exercise training changes input-output property of the corticospinal pathway during lengthening and shortening contractions in human first dorsal interosseus muscle. *International Congress Series 1278, Invited Papers of the 8th Evoked Potentials Symposium*, (in press, Expected Month of Publication: April 2005).

Kohno Y, Sekiguchi H, Nakajima Y. A study of brain evoked potential in 100 ms after transcranial magnetic stimulation. *International Congress Series 1278, Invited Papers of the 8th Evoked Potentials Symposium*, (in press, Expected Month of Publication: April 2005).

2. 学会発表

Nakajima Y & Kohno Y. Scalp-recorded potentials evoked by TMS. *Evoked Potentials International Conference XIV*, April 2004, Leipzig.

Sekiguchi H, Kohno Y, Hirano T, Akai M, Nakajima Y and Nakazawa K. Repetitive exercise training changes input-output property of the corticospinal pathway during lengthening and shortening contractions in human first dorsal interosseus muscle. *The 8th International Evoked Potential Symposium*. October 2004, Fukuoka.

Kohno Y, Sekiguchi H, Nakajima Y. A study of brain evoked potentials in 100 ms after transcranial magnetic stimulation. *The 8th International Evoked Potential Symposium*. October 2004, Fukuoka.

Kudo K, Miyazaki M, Kimura T, Yamanaka K, kadota H, Hirashima M, Nakajima Y,

Nakazawa K, Otsuki T. Selective activation and deactivation of the human brain structures between speeded and precisely timed tapping responses to identical visual stimulus: an fMRI study. *NeuroImage* 22 (2004) 1291-1301.

Miyazaki M, Nakajima Y, Kadota H, Chitose K, Ohtsuki T, Kudo K. *1/f*-type fluctuation in human visuomotor transformation. *NeuroReport* 15(2004)1133-1136

Miyazaki M, Nozaki D, Nakajima Y. (2005) Testing Bayesian model in human coincidence timing. *Journal of Neurophysiology*. in press.

中島八十一, 河野 豊, 関口浩文. 経頭蓋磁気刺激後 35ms に頭皮上から記録される短潜時誘発電位について. 第 34 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2004 年 11 月. 東京.

河野 豊, 中島八十一, 関口浩文. 経頭蓋磁気刺激後 100ms に頭皮上から記録される誘発能電位 TMS-N100 について. 第 34 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2004 年 11 月. 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

刺激装置と記録装置の開発と生体への応用

分担研究者 上野照剛 東京大学大学院医学系研究科

研究要旨

本研究では、経頭蓋磁気刺激、特に高頻度磁気刺激の安全性の検討、および生体影響をラットを用いて調べた。経頭蓋磁気刺激は、運動機能検査、脳神経の可塑性、脳機能部位の同定、さらには、神経疾患への治療への応用など多くの分野に用いられるようになってきたが、その生体への影響に関してはまだわからないことが多く、今後の研究が望まれている。そこで本研究では、磁気刺激の有効性・安全性について検討するために、以下の2点について実験を行った。

- ① 海馬におけるシナプス伝達長期増強現象 (Long-term potentiation, LTP) は、学習・記憶のメカニズムと深い関わりを持っている。そこで、様々な強度の磁気刺激が LTP に及ぼす影響を電気生理学的に検証した。
- ② 海馬は虚血に対して脆弱であり、数分間の一過性脳虚血に対しても遅発性神経細胞死を引き起こす。そこで本研究では、磁気刺激による脳虚血耐性獲得について検証し、脳虚血治療法としての磁気刺激の有効性について検討した。

A. 研究目的

本研究は、高次脳機能障害の診断を目的として、経頭蓋磁気刺激(TMS)による誘発脳波を用いた脳機能マッピングを可能にする検査機器を開発し、経頭蓋磁気刺激時の脳波計測により、機能障害の程度を評価しようというものである。

経頭蓋磁気刺激は、頭部に置いたコイルに、瞬間的にパルス状の大電流を流し、コイルに磁場を生じさせ、磁場が変動することによって生体内に誘起される渦電流が、神経を刺激しようというものである。TMSは、扱いが比較的簡単で副作用が非常に少なく、多くの分野で脳機能研究に応用されている。感覚系機能は誘発電位によって検査が可能であるが、

運動系機能は TMS の出現によって初めて検査可能となった。頭蓋外から大脳皮質運動野を刺激し、運動誘発電位を記録することにより、運動機能の検査に用いられている。また障害の回復状態や、障害による皮質運動野の可塑性変化の検索にも用いられる。さらに皮質運動野の位置同定やマッピング、脳内の機能性連関の研究にも応用されている。近年では、高頻度磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) が、脳神経機能検査ばかりでなく、パーキンソン氏病など運動中枢系疾患の治療やうつ病や分裂病など精神疾患の治療への応用も近年試みられている。

このように、経頭蓋磁気刺激は多くの分野

に用いられるようになってきたが、その生体への影響に関してはまだわからないことが多く、今後の研究が望まれている。そこで本研究では、磁気刺激の有効性・安全性について検討するために、以下の2点について実験を行った。

① 海馬におけるシナプス伝達長期増強現象 (Long-term potentiation, LTP) は、学習・記憶のメカニズムと深い関わりを持っている。そこで、様々な強度の磁気刺激が LTP に及ぼす影響を電気生理学的に検証した。また、シナプス伝達に深く関わっているとされているグリア細胞の一種アストロサイトの活性、および神経栄養因子の一種である脳由来神経栄養因子 (BDNF) の発現の変化を、免疫組織染色法によって検証した。

② 海馬は虚血に対して脆弱であり、数分間の一過性脳虚血に対しても遅発性神経細胞死を引き起こす。そこで本研究では、磁気刺激による脳虚血耐性獲得について検証し、脳虚血治療法としての磁気刺激の有効性について検討した。

B. 研究方法

ここでは、磁気刺激の生体への影響を調べるため、2種類の実験を行った。

①海馬における長期増強現象(LTP)に対する磁気刺激の影響

実験法

実験には、ウイスターラット (4 週齢、オス) を使用した。4 種類の刺激強度 (0.50T, 0.75T, 1.00T, 1.25T) を用い、25pulses/sec、1000pulses/day で 7 日間 (計 7000pulses) 磁気刺激を施した。磁気刺激の Motor threshold は約 0.93 T であった。Sham 群は、磁気刺激以外の条件をすべて同じとした。最後の刺激から約 15 時間後にラットを断頭し

て海馬を取り出し、400 μ m のスライスを作成した。スライスを常温で 1 時間以上回復させた後、刺激用の灌流チャンバーに移し、CA1 領域のシャプファー側枝に刺激電極を挿し、錐体細胞樹状突起に記録電極を挿した。20 秒おきに刺激を入力し、細胞外シナプス後電位 (fEPSP) を得た。fEPSP が 20 分以上安定したところでテタヌス刺激 (100 Hz, 1 秒間) を入力し、LTP を誘導した。テタヌス刺激後は 60 分間計測し、安定した fEPSP の増強が見られた場合に LTP とみなした。

組織染色に関しては、最後の刺激から約 15 時間後に、ラットを 10%ホルマリンにて灌流固定し、全脳を取り出してパラフィン包埋した。海馬の横断面を含む位置で 10 μ m 厚のスライスを作成した。神経細胞の形態的变化を検証するためにニッスル染色を行い、さらにアストロサイトの主要骨格タンパクである GFAP (glial fibrillary acidic protein) と BDNF の免疫組織染色を行った。

②磁気刺激による脳虚血耐性の獲得

実験法

①の実験結果より、0.75T の磁気刺激が海馬の機能活性に有効であると結論した。そこで脳虚血耐性の獲得に関する実験においては、0.75T の刺激強度を用いた。実験には、ウイスターラット (4 週齢、オス) を使用した。25pulses/sec、1000pulses/day で 7 日間 (計 7000pulses) 磁気刺激を施した。最後の刺激から約 15 時間後にラットを断頭して海馬を取り出し、400 μ m のスライスを作成した。スライスを常温で 1 時間以上回復させた後、刺激用の灌流チャンバーに移し、CA1 領域のシャプファー側枝に刺激電極を挿し、錐体細胞樹状突起に記録電極を挿した。20 秒おきに刺激を入力し、fEPSP を得た。fEPSP が 20 分以上安定したところで、灌流液を虚血負荷用灌流液 (無酸素・無グルコース) に切り換

え、様々な時間の虚血負荷 (5, 10, 20, 30, 40, 50min、長時間 (>50min)) をかけた。虚血負荷後 (5, 10, 20, 30, 40, 50min) は、通常の灌流液で再灌流した。再灌流後に fEPSP が回復しなかった場合は、計測を終了した。再灌流後に fEPSP が回復した場合にのみ、テタヌス刺激 (100 Hz, 1 秒間) を入力し、LTP を誘導した。テタヌス刺激後 60 分間計測を続け、安定した fEPSP の増強が見られた場合に LTP とみなした。

C 結果

①海馬における長期増強現象(LTP)に対する磁気刺激の影響

磁気刺激強度が 0.50T および 1.00T の場合は、LTP に変化は生じなかった。一方、0.75T では磁気刺激群の LTP が Sham 群に比べて有意に増強した (図 1 左)。つまり、0.75T の磁気刺激では海馬の機能を活性化する作用があると考えられる。逆に 1.25T の磁気刺激では、磁気刺激群の LTP は Sham 群に比べて有意に抑制された (図 1 右)。1.25T の磁気刺激は、Motor threshold を超える強い刺激であるため、ストレスによって海馬の機能が低下したと考えられる。以上のことから、磁気刺激がラット海馬における LTP に及ぼす影響は、刺激強度に依存していると考えられる。また、神経細胞の形態、アストロサイトの活性、および BDNF の発現に関しては、いずれの磁気刺激強度においても変化が見られなかった。したがって、磁気刺激による LTP の変化は、アストロサイトと BDNF 以外の別のメカニズムによって引き起こされていると考えられる。

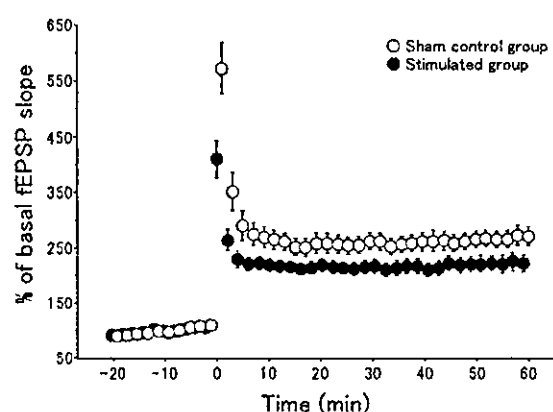
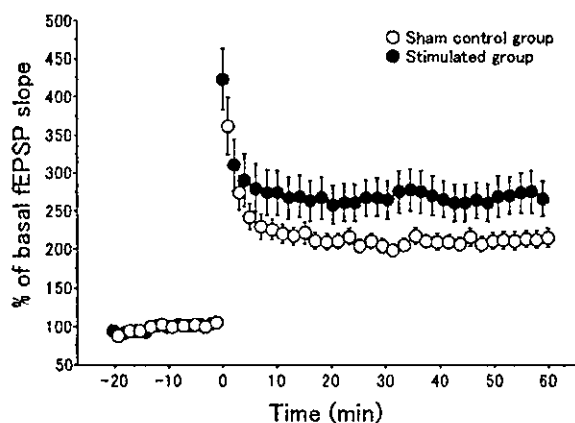


図 1. (左)0.75T 磁気刺激における LTP. (右) 1.25T 磁気刺激における LTP. ●: 磁気刺激群、○: sham 群。0.75T の磁気刺激では、LTP が有意に増強されたが、1.25T の磁気刺激では有意に抑制された。

②磁気刺激による脳虚血耐性の獲得

長時間の虚血負荷をかけた場合に、海馬スライスには虚血によるネクロシスを起こし、やがて fEPSP が得られなくなった。しかし、磁気刺激群の海馬スライスでは、fEPSP が得られなくなるまでの時間が Sham 群に比べて有意に延長した。つまり磁気刺激によって虚血性ネクロシスの誘導が遅延したと考えられる。また、短時間の虚血負荷では、再灌流後に fEPSP が回復したが、虚血負荷時間が長くなるにつれて、回復率は徐々に下がって

った(表1)。しかし磁気刺激群では、虚血後の fEPSP 回復率が Sham 群に比べて高かった(表1)。また虚血負荷後の LTP は、両群とも虚血負荷なしの場合に比べて抑制されていたが、磁気刺激群が Sham 群に比べて有意に回復していた。特に 10 分間虚血においては、磁気刺激群と Sham 群で fEPSP の回復率に差が見られなかったにもかかわらず、LTP では磁気刺激群が優位に回復していた(表1、図2)。以上のことから、0.75T の磁気刺激によって、ラット海馬において虚血耐性が獲得された可能性があると考えられる。

表1. 虚血負荷後の回復率 (%)

Ischemic period (min)	Viability (%)	
	Sham	Stimulated
5	100	100
10	100	100
20	95	100
30	86	88
40	55	76
50	19	38

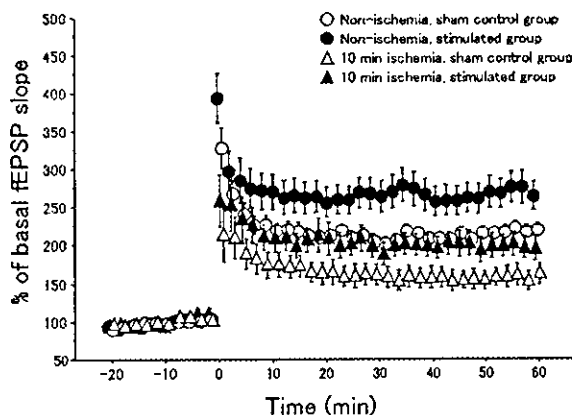


図2. 10分虚血後のLTP。●:虚血負荷なし・磁気刺激群、○虚血負荷なし・sham群、▲:10分虚血・磁気刺激群、△:10分虚血・sham群。

E. 結論

本研究では、磁気刺激の有効性・安全性に

ついて検討するために、

①様々な強度の磁気刺激が海馬におけるシナプス伝達長期増強現象 (Long-term potentiation, LTP) に及ぼす影響を電気生理学的に検証した。その結果、磁気刺激が海馬の機能に及ぼす影響は、その刺激強度に依存していることが明らかとなった。

また、磁気刺激による脳虚血耐性獲得について海馬を用いて検証し、脳虚血治療法としての磁気刺激の有効性について検討した。その結果、適切な強度の磁気刺激を用いることにより、海馬において虚血耐性が獲得される可能性がある。ことがわかった。

本研究で得られた知見は今後、磁気刺激の安全性の検討、また、磁気刺激の治療応用の一つとして様々な脳損傷疾患の非侵襲的な治療に役立つものと考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iramina K, Maeno T, and Ueno S: Topography of EEG responses evoked by transcranial magnetic stimulation to the cerebellum. IEEE Transactions on Magnetics, 40(4): 2982-2984, 2004.

2. Ogiue-Ikeda M and Ueno S: Magnetic cell orientation depends on cell type and cell density. IEEE Transactions on Magnetics, 40(4): 3024-3026, 2004.

3. Ogiue-Ikeda M, Sato Y, and Ueno S: Destruction of targeted cancer cells using magnetizable beads and pulsed magnetic force. IEEE Transactions on Magnetics, 40(4):

3018-3020, 2004.

4. Yamaguchi S, Ogiue-Ikeda M, Sekino M, and Ueno S: The effect of repetitive magnetic stimulation on the tumor development. *IEEE Transactions on Magnetics*, 40(4): 3021-3023, 2004.

5. Sekino M and Ueno S: FEM based determination of optimum current distribution in transcranial magnetic stimulation as an alternative to electroconvulsive therapy. *IEEE Transactions on Magnetics*, 40(4): 2167-2169, 2004.

7. Takashima Y, Miyakoshi J, Ikehata M, Iwasaka M, Ueno S, and Koana T: Genotoxic effects of strong static magnetic fields in DNA-repair defective mutants of *Drosophila melanogaster*. *Journal of Radiation Research*, 45(3): 393-397, 2004.

8. Iwasaka M, Ikehata M, Miyakoshi J, and Ueno S: Strong static magnetic field effects on yeast proliferation and distribution. *Bioelectrochemistry*, 65(1): 59-68, 2004.

9. Hata K, Yamaguchi H, Tsurita G, Watanabe S, Wake K, Taki M, Ueno S, and Nagawa H: Short term exposure to 1439 MHz pulsed TDMA field does not alter melatonin synthesis in rats. *Bioelectromagnetics*, 26(1): 49-53, 2005.

10. Kimura T, Sato Y, Kimura F, Iwasaka M, and Ueno S: Micropatterning of cells using modulated magnetic fields. *Langmuir*, 21(3): 830-832, 2005.

2. 学会発表

Ogiue-Ikeda M, Sato Y, Ueno S: Destruction of

targeted cells using magnetizable beads and pulsed magnetic force. 9th Joint MMM/Intermag Conference, Anaheim, USA, January, 2004.

Ogiue-Ikeda M, Ikeda K, Ueno S: The effect of transcranial magnetic stimulation on protein expression in the rat hippocampus. 9th Joint MMM/Intermag Conference, Anaheim, USA, January, 2004.

Yamaguchi S, Ogiue-Ikeda M, Ueno S: The effect of repetitive magnetic stimulation on the tumor generation and growth. 9th Joint MMM/Intermag Conference, Anaheim, USA, January, 2004.

Ogiue-Ikeda M, Ueno S: Magnetic cell orientation depends on cell type and cell density. 9th Joint MMM/Intermag Conference, Anaheim, USA, January, 2004.

Sekino M, Ueno S: FEM based determination of optimum current distribution in transcranial magnetic stimulation as an alternative to electroconvulsive therapy. 9th Joint MMM/Intermag Conference, Anaheim, USA, January, 2004.

Iramina K, Maeno T, Ueno S: Topography of EEG responses evoked by transcranial magnetic stimulation to the cerebellum. 9th Joint MMM/Intermag Conference, Anaheim, USA, January, 2004.

Ueno S, Sekino M: Recent advances in transcranial magnetic stimulation and conductivity magnetic resonance imaging. International Symposium on Electronics for Future Generations, Tokyo, Japan, March, 2004.

Ueno S: Transcranial magnetic stimulation and magnetic resonance imaging of currents and conductivity tomography of the brain. 15th World Congress of the International Society of Brain Electromagnetic Topography, Urayasu, Japan, April, 2004.

Yamaguchi S, Ogiue-Ikeda M, Sekino M, Ueno S: The effect of repetitive magnetic stimulation on the tumor development. 26th Annual Meeting of the Bioelectromagnetics Society, Washington D.C., USA, June, 2004.

Eguchi Y, Ueno S: Magnetically aligned collagen guides axon elongation. 26th Annual Meeting of the Bioelectromagnetics Society, Washington D.C., USA, June, 2004.

分担研究報告書

「分担研究課題名：拡散テンソル MRI 法を用いた、高次脳機能障害診断に必要な白質の解剖生理学的研究」

分担研究者：三木幸雄

研究要旨： 3T の静磁場強度を持つ MRI 診断装置とマルチチャンネルコイルの組み合わせを用いて脳の拡散テンソル画像を撮像した。前年度実績を元に更に拡散テンソル画像の至適撮像条件の改良、拡散テンソル画像解析ソフトウェアの改良を加えた。脳腫瘍、血管奇形など脳占拠性病変症例においても種々の線維束が良好に描出された。また、これら線維束表示のニューロナビゲーションシステムへの導入方法を確立した。今後は拡散テンソル画像、各種電気生理学的モニタリングの両面からのアプローチによって高次脳機能障害を来す種々の疾患における神経線維連絡の病理を明らかにすることが期待される。

A. 研究目的

拡散テンソルMRI法を用いた、高次脳機能障害診断に必要な白質の解剖生理学的研究を分担課題目的としている。

B. 研究方法

3Tの臨床研究用MRI装置 (Siemens社製 Magnetom Trio) を使用して脳腫瘍、脳動静脈奇形症例の拡散テンソル画像撮影を行った。画像解析はJohns Hopkins大のMoriらが開発した拡散テンソル画像解析及び白質神経束描出 (tractography) 用のソフトウェア(Mori et al. Ann Neurol 2002; 51:377-380)を用いた。前年度実績を基礎に、さらに拡散テンソル撮影シークエンスおよびソフトウェア使用方法の改良を行い、より高解像度の拡散テンソル画像の撮影を目指した。

C. 研究結果

3T 装置の高い神経線維束描出能力を生かして錐体路 (運動機能)、上縦束・弓状束 (言語機能)、前頭橋路 (自発性、いわゆる前頭葉機能)、脳弓 (情動形成)、視放線 (視覚機能)、脊髄視床路 (体性感覚) などの機能に関連した線維束が良好に描出された (図1)。一部症例においては錐体路、視放線の神経線維束画像を脳神経手術用ナビゲーションシステムに導入し、機能温存のための有用性を確認した(図2)。

D. 考察

脳占拠性病変症例においても良好な拡散テンソル画像が撮像できるようになり、大脳白質の神経線維束を良好に描出が可能となった。またナビゲーションシステムへの導入方法を確立した。

E. 結論

高次脳機能障害を来す種々の疾患において、

ナビゲーションシステム、各種モニタリングとの組み合わせを用いて、脳機能病理に対して電気生理学的アプローチ、拡散テンソル画像によるアプローチの両面から相補的な病態解析が進むものと期待される。

F. 健康危険情報

MRIの安全性は広く認められており、特になし。

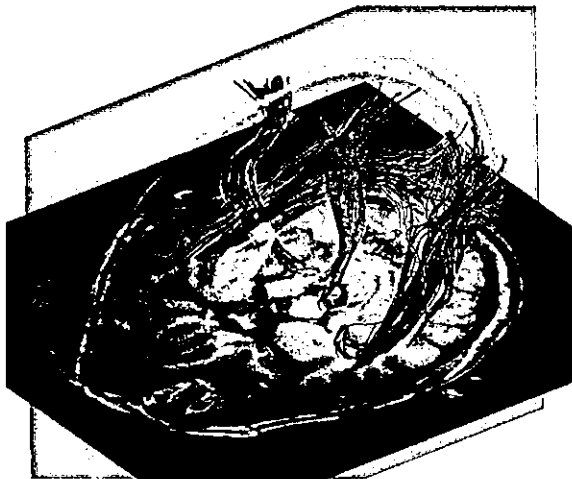
G. 研究発表

1. 論文発表(英文のみを記す)

1. Nakai T, Muraki S, Bagarinao E, Miki Y, Takehara Y, Matsuo K, Kato C, Sakahara H and Isoda H. Application of independent component analysis to magnetic resonance imaging for enhancing the contrast of gray and white matter. **NeuroImage** 2004; 21:251-260.
2. Itasaka S, Miki Y, Tomimoto H, Kamei I, Tsutsui K. Appearance of leukoaraiosis may be attenuated with compression by a chronic subdural hematoma, **European Journal of Radiology**, 2004; 49(3):193-197.
3. Kanagaki M, Miki Y, Takahashi JA, Shibamoto Y, Takahashi T, Ueba T, Hashimoto N, Konishi J. CT and MRI findings of neurohypophyseal germinoma. **European Journal of Radiology**, 2004; 49(3):204-211.
4. Yamamoto A, Miki Y, Fushimi Y, Okada T, Tomimoto H. Mid-anterior surface of the callosal splenium: subependymal or subpial? **AJNR Am J Neuroradiol** 2004;25(4):664-5
5. Tomimoto H, Lin J, Matsuo A, Ihara M, Ohtani R, Shibata M, Miki Y, Shibasaki H. Different mechanisms of corpus callosum atrophy in Alzheimer's disease and vascular dementia. **J Neurol** 2004; 251(4):398-406.
6. Haque TL, Miki Y, Kashii S, Yamamoto A, Kanagaki M, Takahashi T, Fushimi Y, Asato R, Murase N, Shibasaki H, Konishi J. Dynamic MR imaging in Tolosa-Hunt syndrome. **European Journal of Radiology** 2004; 51(3):209-217.
7. Kikuta K, Takagi Y, Nozaki K, Hanakawa T, Okada T, Mikuni N, Miki Y, Fushimi Y, Yamamoto A, Yamada K, Fukuyama H, Hashimoto N. Asymptomatic microbleeds in moyamoya disease: T2*-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging study. **Journal of Neurosurgery**, 2005; 102(3):470-5.
8. Miki Y, Kataoka ML, Shibata T, Haque TL, Kanagaki M, Shimono T, Okada T, Hiraga A, Nishizawa S, Ueda H, Rahman M, Konishi J. The Pituitary Gland: Changes on MR Images over the First Year after Delivery. **Radiology**, in press.
9. Shimono T, Akai F, Yamamoto A, Kanagaki M, Fushimi Y, Maeda M, Miki Y Different signal intensities between intra- and extracranial components in jugular foramen meningioma: Enigma, **AJNR Am J Neuroradiol**, in press.
10. Fushimi Y, Miki Y, Takahashi JA, Hashimoto N, Hanakawa T, Fukuyama H, Togashi K. MR imaging of Liliequist's membrane. **Medical Imaging International**, in press.
11. Takahashi T, Miki Y, Takahashi JA, Kanagaki M, Yamamoto A, Fushimi Y, Okada T, Haque TL, Hashimoto N, Konishi J, Togashi K. Ectopic Posterior

- Pituitary High Signal in Preoperative and Postoperative Macroadenomas: Dynamic MR Imaging. **European Journal of Radiology**, in press.
12. Yamamoto A, Miki Y, Tomimoto H, Kanagaki M, Takahashi T, Fushimi Y, Konishi J, Haque TL, Togashi K. Age-Related Signal Intensity Changes in the Corpus Callosum: Assessment with Three Orthogonal FLAIR Images, **European Radiology**, in press.
13. Fushimi Y, Miki Y, Kikuta K, Okada T, Kanagaki M, Yamamoto A, Nozaki K, Hashimoto N, Hanakawa T, Fukuyama H, Togashi K. Three-dimensional Time of Flight MR angiography of Moyamoya disease: Comparison of 3.0-T Imaging and 1.5-T Imaging A Preliminary Study . **Radiology**, accepted.
14. Okada T, Miki Y, Fushimi Y, Hanakawa T, Kanagaki M, Yamamoto A, Urayama S, Fukuyama H, Hiraoka M, Togashi K. Diffusion Tensor Fiber Tractography: Intra-individual Comparison of 3 T and 1.5 T. **Radiology**, accepted.
2. 学会発表（国際学会のみ記す）
1. Miki Y, Yuh WTC. Organizers, Neuroimaging Course, Weekend Educational Programs, **12th Scientific Meeting of ISMRM**, May 15, 2004, Kyoto, Japan
2. Miki Y. Sellar and Parasellar Diseases (invited educational lecture), Neuroimaging Course, Weekend Educational Programs, **12th Scientific Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)**, May 15, 2004, Kyoto, Japan
3. Fushimi Y, Miki Y, Kanagaki M, Takahashi T, Yamamoto A, Okada T, Haque TL, Takahashi JA, Hashimoto N. 3D VIBE imaging of dura mater in patients with meningioma. Proc Intl Soc Mag Reson Med 2004; 11:2058. **12th Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)**, Kyoto, Japan, 2004.5.15-5.21.
4. Okada T, Miki Y, Hanakawa T, Fukuyama H, Hiraoka M, Togashi K. Diffusion-tensor Fiber Tractography: Comparison of 3T and 1.5T parallel imaging. **90th Scientific Assembly and Annual Meeting, Radiological Society of North America (RSNA)**, Chicago, USA, 2004.11.28-12.3; Abstract published in Radiology 2004; 233(P): 342.
5. Kanagaki M, Miki Y, Ishizu K, Takahashi JA, Yamamoto A, Fushimi Y, Okada T, Hashimoto N, Togashi K. Multi-Detector Row CT of Pituitary Macroadenoma: Initial Experience and Comparison with MR Imaging. **90th Scientific Assembly and Annual Meeting, Radiological Society of North America (RSNA)**, Chicago, USA, 2004.11.28-12.3; Abstract published in Radiology 2004; 233(P): 580.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
特になし

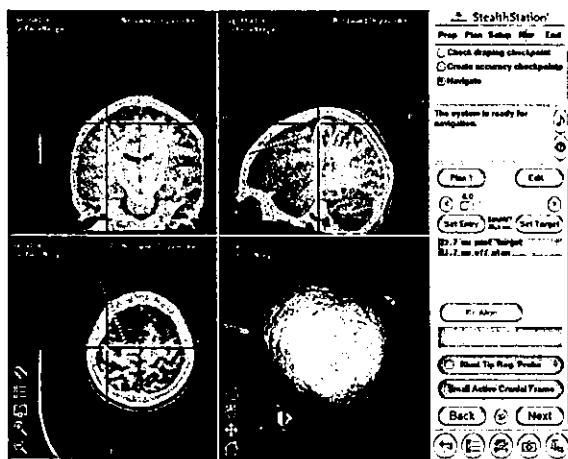
図1) 錐体路 (赤)、視放線 (青) の表示



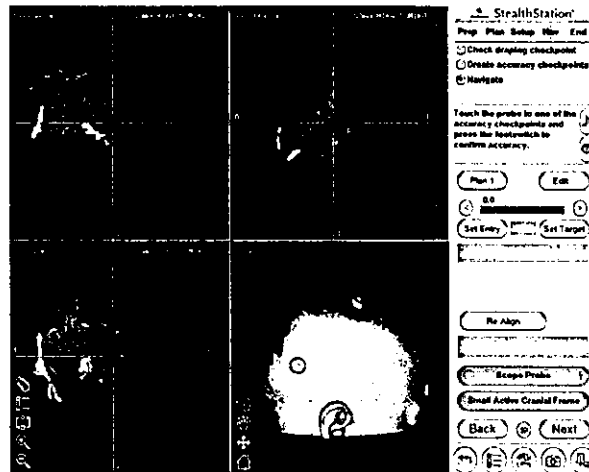
錐体路、視放線、上縦束 (緑)、脊髄視床路 (桃)



図2) ナビゲーター上で錐体路の表示



視放線の表示



分担研究報告書

磁気刺激に対応可能なマルチチャンネル誘発脳波計の開発

分担研究者 鎗田 勝 日本光電工業株式会社 研究開発本部 本部長

研究要旨 この研究は経頭蓋磁気刺激（Transcranial Magnetic Stimulation：以下 TMS）による誘発反応を測定可能なマルチチャンネル誘発脳波計を試行的に作製し、そのノイズ除去性能を確認することを目的とする。我々は初年度の研究成果に基づき TMS から放射される電磁障害を除去する 16 チャンネル脳波測定システムの試行的モデルを作製し、実験を行なった。刺激強度がある程度弱い場合には TMS 直後 10ms 程度から脳波反応を測定することができたが、刺激強度が強くなると波形の基線がイクスポネンシャルカーブを描いて変動することが分かった。この基線変動はプリント基板パターン間の浮遊容量などに起因するものと思われ、来年度の検討課題となった。

A. 研究目的

磁気刺激に対応可能なマルチチャンネルの誘発脳波計の試行的作製と、その磁気刺激ノイズ除去性能の確認を行う。

B. 研究方法

初年度の研究成果に基づき磁気刺激に対応可能なマルチチャンネルの誘発脳波計の試行的作製を行う。原理図を Fig.1 に示す。作製した誘発脳波計入力に磁気刺激アーチファクトを入力し、測定波形における基線変動を測定し、磁気刺激ノイズ除去性能を確認する。

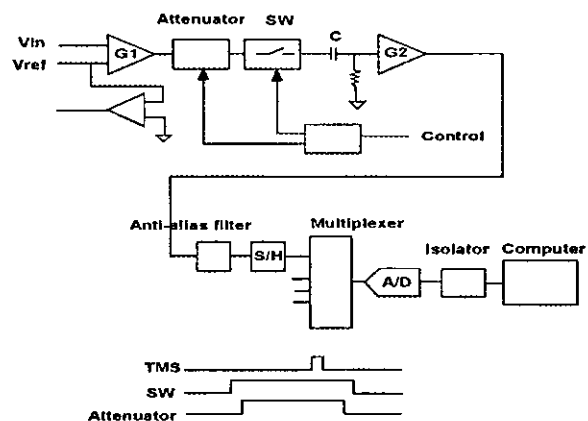


Fig.1 Block diagram of TMS-compatible EEG amplifier and timing chart of the circuit

C. 研究結果

Fig.2は磁気刺激強度を50%としたときの測定波形基線変動を示す。磁気刺激直後の半導体スイッチ切替ノイズにより基

線が大きく変動しているが、約10ms後には基線変動は安定し、誘発反応を問題なく測定できる状態となった。Fig.3は磁気刺激強度を70%とした場合の測定波形基線変動を示す。Fig.2と同様、磁気刺激直後に半導体スイッチ切替ノイズが混入しているが、その後、基線はイクスポネンシャルカーブを描いて変動した。基線変動は長時間継続し、誘発反応を測定するには問題がある。

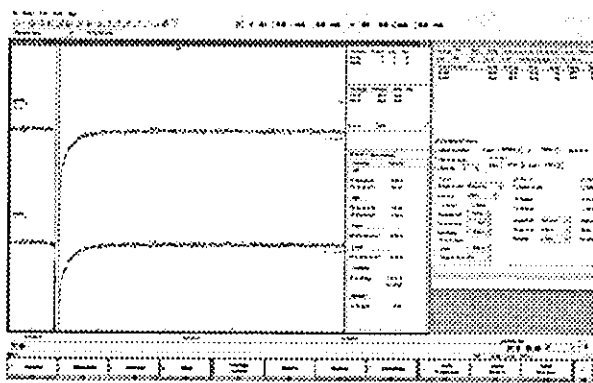


Fig.2 磁気刺激強度 50%時の測定波形
基線変動

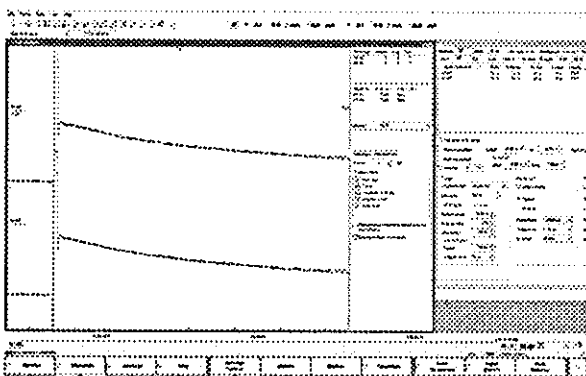


Fig.3 磁気刺激強度 70%時の測定波形
基線変動

D. 考察

磁気刺激強度 50%程度では十分な性能が得られたが、70%程度に上げると基線

が変動することが分かった。これは、プリント基板のパターン間の浮遊容量などより、磁気刺激アーチファクトが回路間を通過し、低域遮断回路のコンデンサにアーチファクトがチャージされることが原因と考えられる。この問題を回避するには、プリント基板設計をパターン間浮遊容量も十分に考慮した設計とする必要がある、また、場合によっては、回路間のアーチファクトの通過を防止するアクティブ回路を追加するなど、何からの回路上の工夫が必要になると思われる。

E. 結論

マルチチャンネル誘発脳波計の試行的作製を行った。磁気刺激ノイズ除去性能の確認を行ったが、実用レベルには至っていないことが分かった。本問題は来年度の検討課題とする。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし