

平成 27 年度 委託研究開発成果報告書【公開版】

1. 研究開発課題名と研究開発代表者名

事業名	脳科学研究戦略推進プログラム	
研究開発課題名	経頭蓋磁気刺激（TMS）とモノアミン神経系動態のモニタリングに基づく脳幹-大脳皮質ネットワークダイナミクスの解明と磁気刺激治療の最適化	
機関名	学校法人 関西医科大学	
研究開発 担当者	所属 役職	生理学第二講座 教授
	氏名	中村 加枝

2. 研究開発成果の内容

①rTMSによるサルの情動・認知変化モデルの作成

(1) サルの行動課題の訓練と行動指標の測定

サルの意欲・情動・注意を含む認知機能や運動機能を定量的・客観的に計測するため、複数の行動課題：異なる意欲・報酬量・待ち時間と関係づけられた視覚刺激に対して反応するボタン押し課題、複数の微細な餌を自由に接取するフードピッキング課題、視覚探索課題、パブロフ型条件付け課題を開発した。rTMSと神経生理学実験を行うことができるシステムに、馴化したサル2頭を導入し、課題のパラメータを統制し、行動指標を測定した。反応時間・エラーの数・視線の位置、課題の文脈に従った眼球運動のパターンの変化・リッキング数を計測した結果、意欲によりこれらの行動指標が変化することを定量的に再現性良く表現することができた。結果は日本神経科学会及び米国神経科学会で報告した。

(2) サル行動課題遂行時の自律神経反応の測定

上記の行動課題遂行時の自律神経反応すなわち瞳孔径・心拍数の計測と解析システムを開発した。瞳孔径・心拍数は2頭のサルで計測し、情動の変化を非侵襲的に、安定して測定ができる客観的な指標としてきわめて有用であることを明らかにでき、日本神経科学会および米国神経科学会で発表した。データは上記の行動パラメータの変化と関連させつつ、rTMS遂行前の比較対象とした。

(3) rTMSによるサル情動・認知変化モデル作成

2頭のサルにおいて、MRI画像により推定された脳部位にrTMSを行い、運動反応を確認し、刺激の閾値を確認した。そして、rTMSに伴う筋肉収縮、クリック音を模したシャム刺激を開始した。さらに、国立大学法人東北大学のチームと連携し、サル前頭葉にrTMSを行い、行動課題の指標を用いて情動や認知の変化を計測した。主にうつ病のモデルを視野に入れながら、現在治療に用いられている低頻度（1Hz）あるいは高頻度（10Hz）の反復刺激を、前頭前野背外側部・背内側前頭葉に与え、気分・情動への影響の違いを調べた。その結果、特に前頭前野背内側の低頻度刺激によって、ボタン押し課題の反応時間

の遅延、視覚探索範囲の減少など、意欲の低下を示唆する変化を再現性良く観察することができた。結果は日本神経科学会及・米国神経科学会・日本神経精神薬理学会・日本生物学的精神医学会合同年会で報告するとともに、異なる刺激方法による効果の情報を株式会社国際電気通信基礎技術研究所に提供した。

②rTMSが背側縫線核の神経活動に変化を生じさせる機序の解明

2頭の動物について単一神経細胞記録に必要なインプラント手術、MRI画像撮影を行い、内1頭の背側縫線核からの単一神経細胞記録を行った。開発した異なる報酬と遅延を変化させるボタン押し課題において、期待される報酬の差によって背側縫線核ニューロンの発火頻度が持続的に変化することが明らかになった。これらのデータはrTMS前のコントロールとして保存した。

③プロジェクトの総合的推進

(1) うつ病・パーキンソン病・疼痛治療を中心とした臨床グループとの情報交換、連携

川人グループの、臨床の場でrTMSの治療研究を行っている大阪大学および株式会社国際電気通信基礎技術研究所（神奈川県精神医療センター）の先生方を訪問し、実際の刺激計画・ヒトと動物共通の非言語的情動認知のマーカーの開発や有害事象について検討会を開催した。また、月約1回の定期的な多疾患治療研究会をはじめとして必要に応じて密な情報交換を継続した。また、領域拠点長の主導でこれまで2回分科会を開催し、意見交換を活発に進めた。

(2) 領域内の実験統括

円滑に全機関の研究を推進させるため、中核機関が中心になって、月数回のウェブ会議、頻回の通信審議を開催した。行動課題制御、生体信号計測技術、rTMSプロトコルを構築し、記録データ構造の統一を図った。刺激計画も頻度と刺激場所を統一した。年2回分科会の際は、P S、P Oの指示に基づき、グループ内の実験の方向を確認した。