

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 (経頭蓋磁気刺激がドパミン・アセチルコリン系の変化を介して注意・意思決定や学習の変容をもたらすメカニズムの解明)	
機関名	国立大学法人大阪大学	
研究開発	所属 役職	大学院生命機能研究科 准教授
担当者	氏名	小林 康

2. 研究開発成果の内容

①rTMS前後のサル脳深部ニューロン活動の記録 (サル2頭で実施)

サルに意欲、動機付け、作業記憶などをコントロールした眼球運動、前肢運動課題を行わせ、脳深部アセチルコリン性ニューロンの活動記録を行った。特にパーキンソン病を視野に入れ運動領野(M1, SMA)への、高頻度(10Hz)、低頻度(1Hz)のrTMSを行い行動の変化を解析した。TMS前後の動機付け、脳深部ニューロン活動に対する影響を比較するために、まずシステム全同時稼働時にTMS前の記録を行い、記録システム、ニューロン活動の確認を行った。その後正常ザルでまず高頻度M1rTMSを行い、サッケードやニューロン活動に有意な効果は得られなかった。正常時のM1のrTMSは行動にもニューロン活動にも大きな効果を与えないので、パーキンソン病などへのrTMSが安全に行えると思われる。なお、低頻度刺激では視覚手がかりによる報酬予測反応で、特に動機付けが低い課題でサッケードの反応時間の低下が見られた。従来の70mmTMSコイルと、ヒトに比べ頭部の小さいサルで局所に刺激可能な25mmコイルの効果を定量化した。それぞれのコイルでの様々な刺激強度、頻度による、運動領野rTMSでの刺激誘発行動、行動課題達成度、生理指標の定量化を行った結果、アクセスが簡便な小型コイルでも、ヒト用大型コイルと同等の効果が得られた。

②意欲低下モデル動物の開発 (サル2頭で実施)

1) サル薬物投与モデルについての検討

薬物投与による可逆的な意欲低下、さらにその TMS による影響を調べるため、大学共同利用機関法人自然科学研究機構西村幸男准教授(BMI 脳プロ国立大学法人大阪大学吉峰グループ分担者)と共同で、サルが前肢到達運動などを遂行中に、埋め込み電極より大脳皮質、脳深部(側坐核)の多数の記録部位から同時に局所フィールド電位を記録し、大脳皮質-脳深部の神経ネットワーク動態を解析した。レセルピン・スコポラミンなどのモノアミン・アセチルコリン抑制剤など(なお、レセルピンはサル・齧歯類でパーキンソン病や統合失調症モデルとされ、行動意欲や作業記憶を低下させる)を投与し、大脳皮質の神経ネットワーク動態に対する意欲に対する薬理効果を行動学的・神経生理学的に解析した。薬物投与後、動物の動機付けが低下し、皮質脳波、脳深部集団活動の高周波成分に有意な減弱が見られた。また、レセルピン投与

によってパーキンソン様症状（振戦、固縮など）を呈しているサルに対する rTMS を実施し、ヒトと同様の M1 への 10Hz rTMS で、振戦・筋固縮・サッケード・瞬目で行動の改善を観察した。なお、レセルピンは、モノアミントランスポータを阻害して、脳内のドーパミンを枯渇させ、パーキンソン病様の症状を誘発する。その効果は一過性であるが、その一方で、MPTP など他の薬理モデルに比較して、より実際のパーキンソン病に近い症状を誘発するので^(註1)、rTMS によるパーキンソン症状の緩和効果を調べる上では、最適のモデルと考えられる。

(註1) MPTPは、筋固縮は誘発するが、パーキンソン病のもうひとつの主要症状である振戦はほとんど誘発しない。一方で、レセルピンは、筋固縮と振戦の両方を誘発する。

2) サル疼痛モデルについての検討（サル1頭で実施）

PS、PO承認のもとで、ヒト慢性疼痛への TMS 効果の解明をするため、サル視床微小破壊による疼痛の TMS による緩和研究」を推進した。BMI 脳プロ株式会社国際電気通信基礎技術研究所川人グループの国立大学法人大阪大学斎藤洋一教授らとともに動物実験、慢性手術の評価、TMS 装置の設置について検討を行い、サル1頭で痛み感覚を調べるための行動実験と視床破壊に必要な慢性手術と疼痛の変化の解析に必要な MRI 画像(国立大学法人大阪大学 CiNet7TMRI(研究協力者：CiNet 劉国相研究主任)で構造画像、拡散テンソル画像、麻酔安静時 fMRI を取得した。

③7TMRIを用いたサル全脳レベルのイメージング解析によるTMS効果の検討（サル2頭で実施）

国立大学法人大阪大学 CiNet7TMRI(研究協力者：CiNet 劉国相研究主任)で構造画像、拡散テンソル画像、麻酔安静時 fMRI を取得し、サルによる 7TMRI 計測パラメータを確立させた。安定したプロポフォル麻酔下で線維追跡解析、安静時 fMRI 解析を行い、さらに同一動物で経時的に MRI 計測を行うことで、運動領野への rTMS、経頭蓋直流電気刺激(tDCS)による全脳レベルでの神経線維走行の変化、麻酔安静時における機能結合の経時的变化を計測した。特に tDCS においては一次運動野から中脳黒質、脚橋被蓋核への有意な活動伝搬が見られた。これは rTMS 効果が中脳、脳幹へ伝搬するという我々の仮説を強力に支持する。

④パーキンソン病に対するrTMS効果の眼球計測による診断法の開発（患者さん3名で実施）

動物、ヒト共通の眼球揺らぎの脳疾患への臨床応用として、パーキンソン病への TMS 効果に対する新規バイオマーカー開発として、パーキンソン病患者さんの運動領野への rTMS 前後で、通常の PD スコアに加えて、サッケード、注視課題などを行わせ、随意眼球運動、固視微動、瞬目を多面的に解析した。

PDによって、遅くなった瞬き、不正確になった注視、サッケードに有意な改善が見られた。