

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（経頭蓋磁気刺激が前頭連合野の神経活動変化を介して意欲・覚醒レベル・学習・意思決定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 東北大学
研究開発	所属 役職	大学院生命科学研究科 准教授
担当者	氏名	筒井 健一郎

2. 研究開発成果の内容

① TMSが刺激部位の神経活動に変化を生じさせる機序の解明

- ・マイクロダイアリス法による神経伝達物質動態の同時計測（サル1頭よりデータを取得）

前頭連合野背外側部（DLPFC）および一次運動野（MI）において、rTMS 実施前から実施中、実施後にかけて、グルタミン酸、γアミノ酪酸（GABA）、セロトニン、ドーパミンの計測を行った。刺激条件としては、高頻度刺激（20Hz 2 秒、18 秒インターバル、合計 2400 刺激、機械出力の 50%）および低頻度刺激（1Hz 連続、合計 1200 刺激、機械出力の 50%）の 2 つを設けた。DLPFC における計測結果は以下の通りであった。高頻度刺激では、刺激中にセロトニンが一過性に増加すること、刺激終了直後からグルタミン酸が持続的に減少することが認められた。一方、低頻度刺激では、セロトニン、グルタミン酸、GABA が持続的に減少することが認められた。これらの結果は、rTMS によって、神経活動に持続的な変化が生じていること、高頻度刺激と低頻度刺激で、伝達物質の放出に対して異なる作用があることを示している。DLPFC との比較のために、MI においても計測を行ったところ、モノアミン動態について、MI ではセロトニンの濃度変化が少なく、ドーパミンの濃度変化が大きい傾向が認められた。しかし、測定による変動も大きく、領域間の違いについてはさらなるデータの蓄積が必要と考えられる。平成 28 年度は、DLPFC と MI における伝達物質動態の違いについて十分なデータを得ることを目指す。

- ・皮質表面電位（ECoG）の同時記録（サル1頭よりデータを取得）

皮質表面電位（ECoG）記録用の電極を埋め込んだサルを安静にさせ、rTMS を施す前後で ECoG を記録した。刺激条件としては、高頻度刺激（10Hz 2 秒、18 秒インターバル、合計 1200 刺激、機械出力の 50%）および低頻度刺激（1Hz 連続、合計 1200 刺激、機械出力の 50%）の 2 つを設けた。刺激中心部に位置していた電極からは、次のような計測結果が得られた。高頻度刺激を行った直後から、神経の発火活動を反映していると考えられている high-gamma の帯域の信号が顕著に増加し、約 40 分かけてベースラインレベルに戻った。低頻度刺激では、刺激直後から high/low-gamma および beta の帯域の信号が減少し、約 40 分かけてベースラインレベルに戻った。平成 28 年度は、刺激の周波数をパラメトリックに変化させることにより、刺激頻度の違いの影響について、詳しく分析する。

② 気分・情動障害モデルサルの開発

- ・行動課題を用いた rTMS の意欲・情動への影響の評価（学校法人関西医科大学と共同）（サル2頭よりデータを取得）

rTMS の意欲・情動への影響を客観的に評価するため、学校法人関西医科大学のグループと共同して行動課題を開発し、サルに訓練した。課題の概要は次のようなものである。異なる報酬量（大・中・小）と待ち時間（1・3・6・12 秒）の組み合わせと関係づけられた視覚刺激に対してボタン押しで反応する。さらに、報酬が大か中である high-value block と、中か小の low value block という異なる報酬のコンテキストを設けた。その結果、ボタン押し反応時間は block 内での報酬量により変化するだけでなく、全体の価値の大小、つまり block により反応時間が異なることがわかった。これは意欲の程度により行動が変化する指標になる。

前帯状皮質の前方部（ant.ACC）およびその周辺の内側前頭連合野皮質（mPFC）に低頻度 rTMS（1Hz 連続、合計 600 刺激、機械出力の 50%）を与えたところ、low/high value および、待ち時間の影響は維持されたまま、視覚刺激に対するボタン押しの反応時間が、顕著に長くなった。一方、前帯状皮質の後方部（post.ACC）およびその周辺の mPFC に低頻度 rTMS を与えたところ、若干の反応時間の延長が認められたが、ant.ACC で認められたほど顕著なものではなかった。このことから、ant.ACC およびその周辺の mPFC 領域が、意欲のコントロールなどに関係した機能を有しており、その機能阻害によって、意欲の低下が生じることが示唆された。

- ・自然行動の分析による評価（サル2頭よりデータを取得）

前帯状皮質の膝前部（perigenial ACC）およびその周辺の前頭連合野内側部（mPFC）に低頻度 rTMS（1Hz 連続、合計 1200 刺激、機械出力の 70%）を与えるという操作を4日間続けたところ、その後30日以上にわたって、サルの自然行動の観察（常時撮影したビデオ映像の評価）において、うつ様の症状が認められた。具体的には、自発活動量の低下、座位での特徴的な姿勢（膝を抱えてうつむく）、社会行動の変化（飼育係員の働きかけに応じない、強い働きかけに対しては威嚇的な反応をする）などが認められた。これは、刺激部位である前帯状皮質の膝前部およびその周辺の活動の低下と、うつ病との関係を示唆している。また、rTMS の脳活動への影響が、非常に長期間に持続することがあることを示唆している。

③ TMS が広範囲な脳活動に変化を生じさせる機序の解明

- ・ECoG 記録（サル1頭よりデータを取得）

高頻度刺激（20Hz 2 秒、18 秒インターバル、合計 2400 刺激、機械出力の 50%）および低頻度刺激（1Hz 連続、合計 1200 刺激、機械出力の 50%）の2つの条件で、DLPFC を刺激した。前頭葉から頭頂葉に広がる各電極から記録された波形に対する、時間・周波数スペクトル解析では、刺激の効果は、刺激直下の皮質において、TMS による影響が顕著であったが（詳細は、① TMS が刺激部位の神経活動に変化を生じさせる機序の解明－皮質表面電位（ECoG）の同時記録 の項を参照）、刺激中心から 10 mm 以上離れるとほとんど刺激前後の記録に変化が見られず、TMS による脳活動への一次的な影響は、空間的に限局した範囲にとどまっていることが明らかになった。平成28年度は、電極間のシグナルの相関解析などの分析手法を用いて、刺激の効果が間接的に広範囲の神経ネットワークに及ぼ

す影響について詳しく解析する予定である。

- ・fMRI 撮像

TMS を施したサルの行動の評価方法の策定を進めるとともに（②気分・情動障害モデルサルの開発の項を参照）、研究協力者の 国立研究開発法人理化学研究所 林拓也博士 らと議論を重ね、撮像条件や、解析の方法について検討を行った。年度内にサルを調達し、撮像を行う予定であったが、イメージング施設の改修の時期と重なったこと、また、サルの調達が難しかったことなどの事情により、撮像は平成28年度に行うことにした。