

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 脳科学研究戦略推進プログラム  
(英語) Strategic Research Program for Brain Sciences
- 研究開発課題名： (日本語) 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  
(英語) Investigating the mechanisms of the effect of transcranial magnetic stimulation(TMS) on motivation, arousal, learning, and decision making by the monitoring of the neural activity in the prefrontal cortex
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東北大学大学院生命科学研究科・教授・筒井健一郎  
所属 役職 氏名： (英語) Graduate school of Life Sciences, Tohoku University Professor  
Ken-Ichiro Tsutsui
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 経頭蓋磁気刺激が中脳・脳幹のニューロン活動の変化を介して行動の変容をもたらすメカニズムの解明
- 開発課題名： (英語) Development of novel repetitive transcranial magnetic stimulation parameters from motor control and decision-making via dopaminergic and acetylcholinergic systems of monkeys
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人・大阪大学大学院生命機能研究科・准教授・小林 康  
所属 役職 氏名： (英語) Graduate school of frontier biosciences Osaka University  
Associate Professor Yasushi Kobayashi

## II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：国立大学法人東北大学大学院生命科学研究科・教授・筒井健一郎  
総括研究報告を参照。

H28年度は反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）の作用機序を明らかにした（業務項目① rTMS が脳幹神経核を通して広範な脳活動を変化させる機序の解明）とともに、より有効で安全な刺激条件を明らかにすること（業務項目② 運動関連領域における安全で効果的な rTMS 施術の指針の確立）を目的とした

「rTMSの作用機序と有効で安全な刺激条件の解明」について、主に、1)rTMSによってその直下の刺激領域の神経活動が変化する機序、および2)rTMS直下の神経活動の変化が、脳内ネットワークを介して脳全体の活動バランスを変化させる機序の2つについて明らかにしていかなければならない。

特に大阪大学が分担する「rTMSによる局所的な脳活動変化が脳全体の活動バランスの変化につながる機序、安全性検証」については、全脳に投射して機能を調節している脳幹のモノアミン系・アセチルコリン系が重要な中継点となっている可能性が高い。そこで、脳幹にあり、モノアミン系と相互の機能的結合をもつアセチルコリン性の脚橋被蓋核（PPTN）よりニューロン活動を記録し、大脳皮質へのrTMSがPPTNの神経活動に及ぼす影響を調べた

rTMSのターゲット領域における神経活動変化が、脳幹など脳疾患の薬物標的領域に波及する過程を明らかにし、侵襲的記録を用いて、rTMSの作用機序と有効で安全なrTMS刺激条件の解明を行うことを目的とした。

### ① rTMS が脳幹神経核を通して広範な脳活動を変化させる機序の解明

平成28年度は健常サル2頭において、特に一次運動野低頻度(1Hz)rTMS 刺激後、眼球運動課題での報酬条件付け効果の低下（報酬に対する動機付けが低下してサッケード反応時間が長くなった）がみられた。さらに健常サルに2頭において、一次運動野低頻度(1Hz)rTMS 刺激後、眼球運動課題での脳幹脚橋被蓋核の単一ニューロン活動と細胞外電場活動同時計測を行い、細胞外電場活動低周波数の $\alpha$ 帯域(10Hz)前後の有意な活動低下が見られた。

### ② 運動関連領域における安全で効果的な rTMS 施術の指針の確立

また、1-10Hz の頻度で一次運動野へrTMSを行った正常サル2頭に対して、姿勢保持、四肢運動、眼球運動、瞬目、摂食などで特に顕著な行動異常が長期間持続することは見られなかった。

なお、パーキンソン病に近い条件でrTMS 効果を評価するために、健常サルに加えて、レセルピン投与によってパーキンソン病様症状を呈しているサル2頭に対する高出力rTMS・神経活動記録も実施した。

レセルピンによるサッケードの反応時間の延長による動機付けの低下と運動開始遅延がみられ、さらに一次運動野高頻度rTMSによる行動改善が見られた。

Especially, a role sharing of Osaka University is Midbrain dopamine (DA) and brainstem acetylcholine (ACh) are implicated in the regulation of movement, decision- making and learning and play an important role in neurological disorders (Parkinson's disease, etc.). In view of the recent up-growing interest of non-invasive brain stimulation as potential tool for treatment of neurological

disorders, it would be key to investigate dynamical interactions among the cerebral cortex, DA and ACh. We will investigate how modulation of the focal cortical area (prefrontal and motor area) influences monkey's performance and behavior on cognitive task(s) (eye movement and forelimb reaching tasks) and activity of DA and ACh neurons by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). From this animal study, we will develop ideal rTMS treatment parameters for patients with neurological disorders.

In H28, we developed,

- ① Neuronal propagation mechanism of rTMS from stimulation site (primary motor cortex: M1) -brainstem-whole cerebral cortex using monkeys.

In two normal monkeys after 1Hz M1rTMS, motivation for the reward reduced (longer saccadic reaction time to the target) during reward conditioned saccade tasks, furthermore the single-unit activity and local field potentials (population activity of 10 Hz) from the pedunculo-pontine tegmental nucleus neurons (DA projected ACh nucleus in the brainstem) decreased.

- ② Test of effective and safe use of rTMS treatment using monkeys.

To examine neuronal mechanism of rTMS, we should analyze local effect of rTMS stimulation site (M1) and the local effect of neuromodulators in the deep brain areas and spread whole brain and balance them. With 1-10Hz M1 rTMS, no long-term (some days) abnormal effect of posture, arm, eye movement, eye blink and food eating on monkeys.

For Parkinson disease (PD) model of monkeys, we used reserpine (Animal models of Parkinson's disease: a source of novel treatments and clues to the cause of the disease. Susan Duty and Peter Jenner, *Br J Pharmacol*. 2011 Oct; 164(4): 1357–1391). Reserpine induced rigidity, oral dyskinesia, tremor and slow saccades. After reserpine injection 10Hz rTMS recovered two monkey's PD symptoms, low-motivation including saccades, and in the LFP level, the reserpine induced abnormal neuronal activity improved in the two monkeys.

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌0件、国際誌3件）

1. Ken-ichi Okada, Yasushi Kobayashi, Reward and Behavioral Factors Contributing to the Tonic Activity of Monkey Pedunclopontine Tegmental Nucleus Neurons during Saccade Tasks  
Frontiers in Systems Neuroscience, 10, 2016
2. Michimoto K, Suzuki Y, Kiyono K, Kobayashi Y, Morasso P, Nomura T, Michimoto K, Suzuki Y, Kiyono K,  
Reinforcement learning for stabilizing an inverted pendulum naturally leads to intermittent feedback control as in human quiet standing. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2016 Aug; 2016:37-40. doi: 10.1109/EMBC.2016.7590634.
3. Fumika Mori, Ken-ichi Okada, Taishin Nomura, Yasushi Kobayashi, The Pedunclopontine Tegmental Nucleus as a Motor and Cognitive Interface between the Cerebellum and Basal Ganglia, Frontiers in Neuroanatomy, 10, 2016

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Quantitative comparison of original versus accelerated NODDI maps of the brain.  
Guoxiang Liu Takashi Ueguchi, Ikuhiro Kida, ポスター, Yasushi Kobayashi, Ken-ichi Okada, Yoshinori Kadono, Sachiko Yamada JSMRM 2016 Annual Meeting Abstract, 国内
2. Potential source of MRI signal change during transcranial direct current stimulation.  
ポスター, Yasushi Kobayashi, Guoxiang Liu, Takashi Ueguchi, Ikuhiro Kida, Ken-ichi Okada  
ISMRM 2016 Annual Meeting Abstract, 国外
3. サル M1 繰り返し経頭蓋磁気刺激の脚橋被蓋核神経活動への影響  
ポスター, 岡田研一, 小林 康, Neuro2016 横浜, 国内
4. Reading brain-state by small fluctuation of eyes  
口頭, Yasushi Kobayashi  
Tec, Rep of IEICE (HIP), 電子通信学会（ヒューマンインターフェイス分科会）  
奈良市 2016/7/24, 35page, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. Cholinergic mechanism of reward prediction error computation for reinforcement learning in the pedunculo-pontine tegmental nucleus neurons. OIST minisymposium in Cholinergic mechanisms in adaptive behaviour OIST, 2016/4/15 (国外研究者, OIST 学生向け, 国外)
2. 脳情報の読み取りと脳操作に向けての展望  
小林 康  
大阪科学技術センター 金曜サイエンスサロン (一般および企業研究者向け)  
2017/02/03, 国内
3. 眼球運動モニターで脳状態を読み取り、操作する  
小林 康  
眼球運動の神経基盤と社会実装シンポジウム  
基調講演 (一般および企業研究者向け)  
中部大学 2017/03/14, 国内
4. 平成 28 年度 京都大学霊長類研究所共同利用研究会  
「学習神経回路の実体解明」  
小林 康 平成 29 年 3 月 17-18 日  
京都大学 霊長類研究所 (研究者向け, 国内)
5. Reading brain-state by small fluctuation of eyes and controlling brain activity by rTMS  
Yasushi Kobayashi  
Tec, Rep of IEICE (ME), 電子通信学会 (ME 分科会, 一般向け)  
仙台市 2017/5/4, 国内

(4) 特許出願