

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

II. 成果の概要 (総括研究報告)

東北大学 (代表機関：筒井健一郎教授) および大阪大学 (分担機関：小林康准教授) では、rTMS の作用機序を明らかにし、安全で効果的な施術指針を確立するために、サルを使った動物実験を行った。

東北大学における成果は、以下の通りである。一次運動野に対して、低頻度から高頻度までの 6 段階の周波数で rTMS を行いながら、刺激中心部において皮質表面電位 (ECoG) の記録を行うとともに、単発 TMS によって末梢の筋に発生する運動誘発電位 (MEP) についても記録した。その結果、低頻度刺激 (0.5~2Hz) では、刺激前よりも MEP の振幅が小さくなるとともに、ECoG のベータ帯域の信号強度が減少すること、高頻度刺激 (10Hz~20Hz) では、刺激前よりも MEP の振幅が大きくなるとともに、ECoG のガンマ帯域の信号強度が増大した。この結果は、高頻度と低頻度の rTMS が、それぞれ、神経活動の促進および抑制をもたらすことを、神経活動の記録によってはじめて直接的に実証したものであり、極めて重要な意味を持っている。また、一次運動野においてマイクロダイアリシスによる細胞外神経伝達物質の計測を行いながら rTMS の計測を行う実験も行った。その結果、一次運動野

への低頻度 rTMS により、同領域において細胞外ドーパミンが増加することが示唆された。

大阪大学における成果は、以下の通りである。一次運動野への低頻度（1Hz）反復刺激によって、報酬条件付け効果の低下（報酬に対する動機付けの低下、サッケード反応時間の増大）が生じた。また、その時、脳幹の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 α 帯域（10Hz）前後の有意な活動低下が生じていた。その一方で、一次運動野を低頻度（1Hz）あるいは高頻度（10Hz）で反復刺激しても、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認められなかった。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については、一次運動野への高頻度反復刺激によって、パーキンソン病様症状が改善することが明らかになった。これらの結果により、一次運動野に対する rTMS が、脳幹神経核を通して広範な脳活動を変化させ、パーキンソン病症状に改善をもたらしていることが示唆された。

In order to reveal the working mechanisms of rTMS and establish its safe and effective use, research groups in Tohoku University (Ken-Ichiro Tsutsui) and Osaka University (Yasushi Kobayashi) have carried out animal experiments using Japanese monkeys (Macaca Fuscata).

Tohoku University:

Electrocorticogram (ECoG) was recorded from the primary motor cortex (MI), while we applied rTMS to MI. We also recorded the motor evoked potential induced by single-pulse TMS. After the application of low-frequency rTMS (0.5 Hz to 2 Hz), we observed the decrease MEP amplitude and the decreased power in beta band in the ECoG. On the other hand, after the application of high-frequency rTMS (10Hz to 20 Hz), we observed the increased MEP amplitude and the increased power in gamma band in the ECoG. The result indicates that the enhancement of the neural activity by high-frequency rTMS, and the inhibition by low-frequency rTMS. In addition, by the microdialysis simultaneously performed with rTMS, we found the increase of extracellular dopamine in MI after the high-frequency rTMS.

Osaka University:

After the low-frequency (1Hz) rTMS to MI, we observed the weakening of the effect of behavioral conditioning (the decrease of the motivation towards reward the prolongation of the reaction time of the saccadic movement). The simultaneous recording of local field potential in the brainstem pedunculo-pontine nucleus revealed the decrease of power of the alpha-band (10 Hz). On the other hand, no change was found in postural maintenance, limb movement, eye movement, blinking, or food-intake actions after low (1 Hz) or high (10 Hz) frequency stimulation of MI. For the Reserpine-applied monkeys exhibiting Parkinson-like symptoms, high-frequency rTMS to MI was effective to decrease the symptom. These results indicate that the working mechanisms of rTMS for the cure of Parkinson-like symptoms may be the widespread change of brain activity through the brainstem nucleus.

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 4 件）

1. Tsutsui KI, Oyama K, Nakamura S, Iijima T. Comparative overview of visuospatial working memory in monkeys and rats. *Frontiers in Systems Neuroscience* 10:99. doi: 10.3389/fnsys.2016.00099
2. Okada K, Kobayashi Y, Reward and Behavioral Factors Contributing to the Tonic Activity of Monkey Pedunclopontine Tegmental Nucleus Neurons during Saccade Tasks *Frontiers in Systems Neuroscience*, 10, 2016
3. 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.
4. Mori F, Okada K, Nomura T, Kobayashi Y, 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. 筒井健一郎 反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）によるサル内側前頭葉の情動・気分調節機能の検証 第 57 回日本心身医学会総会 2016/6/5, 仙台（招待講演）
2. Tsutsui KI. Using transcranial magnetic stimulation (TMS) as a tool for primate neuroscience research, 31st International Congress of Psychology (ICP2016), 2016/7/25, 横浜（招待講演）
3. Nakamura S, Ogawa K, Goto Y, Hosokawa T, Iijima T, Tsutsui KI, Reduction of spontaneous physical activity and sociability induced by low-frequency repetitive transcranial stimulation (rTMS) to the lower part of the medial frontal cortex in monkeys. 第 39 回 日本神経科学学会, 国内
4. Kobayashi Y, Kadono Y, Yamada S, Liu G, Ueguchi T, Kida I, Quantitative comparison of original versus accelerated NODDI maps of the brain. ポスター, JSMRM 2016 Annual Meeting Abstract, 国内

5. Kobayashi Y, Liu G, Ueguchi T, Kida I, Okada K. Potential source of MRI signal change during transcranial direct current stimulation. ポスター, ISMRM 2016 Annual Meeting Abstract, 国外
6. 岡田研一, 小林 康, 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, Neuro2016 横浜, 国内
7. Kobayashi Y Reading brain-state by small fluctuation of eyes 口頭, 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. 筒井健一郎 r TMS の作用機序解明および臨床利用における刺激条件最適化に向けて 脳科学研究戦略推進プログラム「BMI 技術」報告会 2016/11/10, 東京
1. Kobayashi Y, Cholinergic mechanism of reward prediction error computation for reinforcement learning in the pedunclopontine 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. 小林 康 脳情報の読み取りと脳操作に向けての展望 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. 小林 康 眼球運動モニターで脳状態を読み取り、操作する 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. 小林 康 「学習神経回路の実体解明」平成 28 年度 京都大学霊長類研究所共同利用研究会 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. Koyabayashi Y, Reading brain-state by small fluctuation of eyes and controlling brain activity by rTMS, 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