

令和元年6月3日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10214

研究課題名(和文) 脳磁図と経頭蓋直流電気刺激法による統合失調症の病態解明と治療法の開発

研究課題名(英文) MEG and tDCS application on pathophysiology research and treatment development for schizophrenia patients

研究代表者

石井 良平 (ISHII, RYOUHEI)

大阪大学・医学系研究科・招へい教員

研究者番号：40372619

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症への応用の前段階として、気分障害患者におけるtDCSの認知機能改善の効果について、2つの刺激条件で、刺激前後の被験者の認知機能、気分障害症状の変化と脳波による部位間相関解析を解析した。その結果、気分障害症状や認知機能には著明な変化はないにもかかわらず、脳波解析による脳内部位間の相関に変化が見られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究から、統合失調症に対するtDCSの最適な刺激条件・部位の設定を検証することができた。また、tDCSを施行した際の脳内神経ネットワークの変化を、神経生理学的な方法で客観的に捉えることができ、病態生理の解明につながる成果であると考えられた。DCSは安価で簡便、非侵襲であるため、臨床現場での実装が容易で、複数回の施行も可能である。その臨床的有効性を検証し、最適な刺激方法の確立することで、新たな統合失調症の治療法の開発、病態生理の解明を目指した研究において、大きな意義があるものとする。

研究成果の概要(英文)：The 1mA tDCS was administered for 20 min two times with one week interval for erasing the effect of tDCS. Anodal stimulation was once on dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and the other time, on midline prefrontal cortex(mPFC) in each session. The scores of PANAS and STAI were evaluated as emotional changing. On left DLPFC anodal stimulation, functional connectivity after tDCS in patients increased between left anterior cingulate cortex and left insula in after tDCS session compared with before tDCS, in the theta band($p<0.05$), however, there was no significant difference between pre tDCS and post tDCS in normal control. On the other hands, functional connectivity on mPFC stimulation in patients showed significantly higher connectivity between l-insula and r-insula in post tDCS, in the beta 2 band (<0.05) Conclusion: These results may show the dysfunction of brain connectivity in patients with depression not only in DLPFC but also insula and mPFC.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 気分障害 脳磁図 脳波 経頭蓋直流電気刺激 コネクティビティ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

統合失調症における薬物治療の限界

統合失調症の病因は現時点でも解明されたとはいえず、根本的な治療法も開発されていない。対症療法として主に薬物療法が用いられているが、有効性を示す症例が見られるものの、複数の薬剤を投与しても改善が見られない治療抵抗性を示す症例も少なくないため、電気けいれん療法などが用いられることもあるが、効果は一時的で、副作用も見られることから、より侵襲が少ない治療方法の導入が望まれている。

経頭蓋直流電気刺激法の臨床応用の可能性

近年、注目されている神経修飾法(ニューロモジュレーション)の中でも、経頭蓋直流電気刺激法(Transcranial direct current stimulation : tDCS)は、安価で簡便で非侵襲的な方法であり、うつ病や認知症など精神神経疾患に対して急速に応用が進んでいる。tDCSは、経頭蓋的に1-3mA程度の弱い電流を、10-30分程度流すことにより、脳神経活動を修飾することが可能といわれている。刺激装置には陽極と陰極の2つの電極があり、陽極付近では皮質活動を増強させ、陰極付近では皮質活動を抑制させるといわれている。今日までうつ病や健常被験者に対するtDCSによる症状改善、認知機能向上の報告が相次いでいる。統合失調症に関しては、ここ1年ほどの間に臨床研究の報告が相次いでおり、幻聴などの陽性症状や、意欲低下などの陰性症状が改善したとの報告はあるものの、刺激方法や部位が一定せず、結果も一致していないのが現状である。

tDCSは、機材が安価で小型、さらに非常に簡便であり、無麻酔で施行が可能など、非侵襲的である。これまでの報告では副作用は極めて限定的で、安全性は非常に高い。そのため、より実地臨床に近い現場で幅広く臨床応用されることが期待される。

脳磁図による客観的評価

一方で、統合失調症の障害は脳の局所活動の異常ではなく、前頭葉、側頭葉、辺縁系を中心とする脳内神経回路の異常にあるとの知見が相次いでおり、統合失調症の病態を脳内神経回路の時空間パターンの異常として実証していくことが求められている。研究代表者はこれまで、非侵襲的な脳機能検査法である脳磁図を応用し、認知症や統合失調症、てんかんなどの精神神経疾患の病態解明研究を行ってきた。特に、 α 波(4-8Hz)や β 波(8-13Hz)、 γ 波(13-30Hz)といった律動的脳磁場活動が、種々の認知機能や精神症状とどのように関連して出現し、脳内でネットワークを形成しているのかを明らかにしてきた(Ishii et al, 2009, 2010)。また、認知機能、精神症状と関連した律動的脳磁場活動脳部位間の相関を時系列で明らかにしてきた(Ishii et al, 2012, 2013, 2014)。

2. 研究の目的

統合失調症に対する経頭蓋直流電気刺激法(transcranial direct current stimulation : tDCS)を用いた報告が急速に増加しているが、有効性については一致をみていない。本研究では、tDCSの種々の刺激条件・部位の設定を用いて、統合失調症に対する最適な治療設定を決定し、脳磁図をはじめとする神経生理学的検査を組み合わせることで、病態解明を目指す。

- (1)統合失調症の精神症状・認知機能障害に対する、最適なtDCSの治療設定を決定する。
- (2)tDCS前後の脳内ネットワークの変化を、脳磁図解析などの神経生理学的手法で解明し、精神症状・認知機能障害の変化との相関から、統合失調症の病態解明を目指す。

3. 研究の方法

対象：大阪大学医学部附属病院に通院しているDSM-5で統合失調症の診断基準を満たす統合失調症患者120名とする。年齢は20歳以上60歳未満の患者を対象とする。

tDCS刺激設定：DC Stimulator plusを使用。刺激条件は2mAで20分間とする。生理食塩水で湿らせた5×7cmの陽電極、陰電極を、それぞれ下記の設定で片側の背外側前頭前野(Dorsolateral Prefrontal Cortex : DLPFC)と側頭頭頂野(temporoparietal cortex : TP)に当てて刺激する。

- (1) 陽極×陰極：左DLPFC×左TP
- (2) 陽極×陰極：左DLPFC×右TP
- (3) 陽極×陰極：左DLPFC×右DLPFC

このそれぞれの刺激設定に対して、各設定に40名ずつ、A群、B群に20名ずつ割りつける。この刺激設定・部位は、ガイドラインによって安全性を確認されており、一部他の報告でも効果が認められた刺激部位を選択した(Dias DR et al., 2015)

精神症状評価：前期試験クール開始前、開始後および後期試験クール開始前と開始後にPANSS、BPRSを用いて評価する。その際に、実刺激群とsham刺激群の精神症状変化により、tDCSの有効性を臨床的に評価する。また、A群に関しては、tDCS後の長期の症状維持効果についても併せて評価する。

認知機能評価：精神症状評価と同様であるが、前期試験クール開始前、開始後および後期試験クール開始前と開始後に、臨床心理士により、記憶、注意、言語、実行機能などの認知機能評価を行う。比較についても、精神症状と同様、実刺激群とsham刺激群の認知機能の変化により、tDCSの有効性を臨床的に評価する。また、A群に関しては、tDCS後の長期の認知機能改善維持効果についても併せて評価する。

脳磁図解析：MEG測定は、現有設備である200チャンネル全頭型脳磁計PQ1160C(横河電機(株)製)を用いて、外部の磁気雑音を遮断するシールドルーム内で行う。また認知課題は、現有設備であるMulti Trigger System MTS 0410(日本、メディカルトライシステム社製)を用いて、聴覚定常応答課題(SSR: steady-state response) P50、PPIなどの短中潜時の感覚受容反応から、MMN(mismatch negativity)、音声言語刺激課題、顔画像刺激課題、注意課題、ワーキングメモリ課題、P300、N400などの長潜時の高次認知機能反応まで、様々な認知課題を呈示し、誘発される脳磁場活動を測定する。得られたデータに対してオフラインで時系列解析を行う。各周波数帯域活動の解析では、FFT、ウェーブレット、ICAといった基本的な時系列解析を用いて成分を抽出し、空間フィルタ法、LORETA法などの逆問題解法を用いて活動源の推定を行う。その後、コヒーレンス解析、ウェーブレット相互相関解析などの相関解析により、各部位間の関連を時系列で明らかにする。

統計解析：上記それぞれに対し、2群間でtDCS前後での変化量の差をSPSSを用い解析し、最も効果が見られた刺激設定を最適とする。また、それぞれの結果に対し、重回帰分析など相関性の解析を行う。

統合失調症への応用の前段階として、まずは気分障害患者におけるtDCSの認知機能改善の効果について、2つの刺激条件で、刺激前後の被験者の認知機能、気分障害症状の変化と脳波による部位間相関解析を解析した。

4. 研究成果

統合失調症への応用の前段階として、気分障害患者におけるtDCSの認知機能改善の効果について、2つの刺激条件で、刺激前後の被験者の認知機能、気分障害症状の変化と脳波による部位間相関解析を解析した。その結果、気分障害症状や認知機能には著明な変化はないにもかかわらず、脳波解析による脳内部位間の相関に変化が見られた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計10件)

1. Event-related potentials as possible indicators of behavioral intervention outcome in tic disorders. Ishii R, Hata M. Clin Neurophysiol. 2019 Jun;130(6):1027-1028. doi: 10.1016/j.clinph.2019.04.001. (査読有)
2. Short-term meditation modulates EEG activity in subjects with post-traumatic residual disabilities. Hata M, Hayashi N, Ishii R, Canuet L, Pascual-Marqui RD, Aoki Y, Ikeda S, Sakamoto T, Iwata M, Kimura K, Iwase M, Ikeda M, Ito T. Clin Neurophysiol Pract. 2019 Feb 20;4:30-36. doi: 10.1016/j.cnp.2019.01.003. 2019. (査読有)
3. A Novel Palliative Care Approach Using Virtual Reality for Improving Various Symptoms of Terminal Cancer Patients: A Preliminary Prospective, Multicenter Study. Niki K, Okamoto Y, Maeda I, Mori I, Ishii R, Matsuda Y, Takagi T, Uejima E. J Palliat Med. 2019 Jan 24. doi: 10.1089/jpm.2018.0527. (査読有)
4. EEG Resting-State Networks in Dementia with Lewy Bodies Associated with Clinical Symptoms. Aoki Y, Kazui H, Pascual-Marqui RD, Ishii R, Yoshiyama K, Kanemoto H, Suzuki Y, Sato S, Hata M, Canuet L, Iwase M, Ikeda M. Neuropsychobiology. 2019;77(4):206-218. doi: 10.1159/000495620. (査読有)
5. Validation of a Short-Term, Objective, Prognostic Predictive Method for Terminal Cancer Patients in a Palliative Care Unit Using a Combination of Six Laboratory Test Items. Niki K, Okamoto Y, Matano Y, Ishii R, Matsuda Y, Takagi T, Uejima E. J Palliat Med. 2019 Jan 14. doi: 10.1089/jpm.2018.0422. (査読有)
6. Automated Source Estimation of Scalp EEG Epileptic Activity Using eLORETA Kurtosis Analysis. Ikeda S, Ishii R, Pascual-Marqui RD, Canuet L, Yoshimura M, Nishida K, Kitaura Y, Katsura K, Kinoshita T. Neuropsychobiology. 2019;77(2):101-109. doi: 10.1159/000495522. (査読有)
7. EEG Resting-State Networks Responsible for Gait Disturbance Features in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. Aoki Y, Kazui H, Pascual-Marqui RD, Ishii R, Yoshiyama K, Kanemoto H, Suzuki Y, Sato S, Azuma S, Suehiro T, Matsumoto T, Hata M, Canuet L, Iwase M, Ikeda M. Clin EEG Neurosci. 2019 May;50(3):210-218. doi: 10.1177/1550059418812156. (査読有)
8. Bilateral Transcranial Magnetic Stimulation on DLPFC Changes Resting State Networks and Cognitive Function in Patients With Bipolar Depression. Kazemi R, Rostami R, Khomami S, Baghdadi G, Rezaei M, Hata M, Aoki Y, Ishii R, Iwase M, Fitzgerald PB. Front Hum Neurosci. 2018 Sep 5;12:356. doi: 10.3389/fnhum.2018.00356. (査読有)

9. MEG revealed new functional hub of atypical brain network in autism spectrum disorders. Ishii R, Canuet L. Clin Neurophysiol. 2018 Sep;129(9):2022-2023. doi: 10.1016/j.clinph.2018.06.008. (査読有)
10. Functional localization and effective connectivity of cortical theta and alpha oscillatory activity during an attention task. Kitaura Y, Nishida K, Yoshimura M, Mii H, Katsura K, Ueda S, Ikeda S, Pascual-Marqui RD, Ishii R, Kinoshita T. Clin Neurophysiol Pract. 2017 Oct 14;2:193-200. doi: 10.1016/j.cnp.2017.09.002. (査読有)

〔学会発表〕(計9件)

1. シンポジウム 75: 脳波による精神疾患診断へのアプローチ. 認知症の神経生理学的指標. 畑真弘, 石井良平, 数井裕光, 田中稔久, 青木保典, 池田俊一郎, 吉山顕次, 鐘本英輝, 佐藤俊介, 鈴木由希子, 東眞吾, 末廣聖, 岩瀬真生, 池田学. 第114回日本精神神経学会, 神戸市, 2018.6.21-23.
2. 脳波ネットワーク解析による経頭蓋反復磁気刺激の効果予測の可能性 -双極性障害うつ病相患者における検討-. 石井良平, 畑真弘, 青木保典, Reza Kazemi, 池田俊一郎, Robert D.Pascual-Marqui, 岩瀬真生, 池田学. 第114回日本精神神経学会, 神戸市, 2018.6.21-23.
3. 経頭蓋直流単回刺激による不安の変化を LORETA は予測できるか? 桂 功士, 西田 圭一郎, 森島 陽介, 吉村 匡史, 池田 俊一郎, 越川 陽介, 上田 紗津貴, 斧原 藍, 北浦 祐一, 諏訪 梓, 石井良平, Roberto D Pascual-Marqui, 木下 利彦. 日本薬物脳波学会, 南房総市, 2018.9.14-15.
4. 緩和ケア病棟での入院期間が長くなる中、患者・家族間で意見が対立した1事例. 松田良信, 田上舞, 石井良平, 金井菜穂子, 加治佐直子, 田中直美, 江頭佐都美, 橋野陽子, 黒岩あゆみ, 岡本禎晃, 西山菜々子. 第31回日本サイコオンコロジー学会, 金沢市, 2018.9.21-22.
5. 精神疾患のある終末期がん患者のケア 患者のニーズを満たす関わりで緩和ケア病棟が安心の場となった事例. 寺田大輝, 江頭佐都美, 加治佐直子, 金井菜穂子, 岡本禎晃, 石井良平, 松田良信, 山下由紀子. 第31回日本サイコオンコロジー学会, 金沢市, 2018.9.21-22.
6. シンポジウム 2: 臨床神経生理学が精神疾患の治療において果たす役割 -update-. 認知症疾患への臨床神経生理学の応用. 畑真弘, 石井良平, 数井裕光, 田中稔久, 青木保典, 池田俊一郎, 吉山賢次, 鐘本英輝, 佐藤俊介, 鈴木由希子, 東眞吾. 第48回日本臨床神経生理学学会, 2018.11.8-10.
7. シンポジウム 2: 臨床神経生理学が精神疾患の治療において果たす役割 -update-. 精神疾患におけるマイクロステート解析の有用性. 池田俊一郎, 吉村匡史, 西田圭一郎, 北浦祐一, 桂功士, 南翔太, 石井良平, 青木保典, 畑真弘, ロベルトパスカルマルキー, 木下利彦. 第48回日本臨床神経生理学学会, 2018.11.8-10.
8. 経頭蓋直流単回刺激による STAI : State-Trait Anxiety Inventory の変化予測 -LORETA解析を用いて-. 桂功士, 西田圭一郎, 森島陽介, 吉村匡史, 池田俊一郎, 越川陽介, 上田紗津貴, 斧原藍, 北浦祐一, 諏訪梓, 石井良平, ロベルトパスカルマルキー, 木下利彦. 第48回日本臨床神経生理学学会, 2018.11.8-10.
9. 結節性硬化症患者における mTOR 阻害剤投与前後の脳波解析. 石井良平, 金田眞理, 青木保典, 池田俊一郎, 畑真弘, 岩瀬真生, 松田良信, 片岡政子, 池田学. 第48回日本臨床神経生理学学会, 2018.11.8-10.

〔図書〕(計1件)

1. New Insights on Basic and Clinical Aspects of EEG and MEG Connectome. Ishii, R., Pascual-Marqui, R D., Canuet, L., Xiang, J., Gaetz, W. C., eds. Lausanne: Frontiers Media, 1-95, 2018.

〔産業財産権〕

出願状況 (計1件)

名称: 脳波・脳磁図による認知症診断

発明者: 柳澤 琢史、田中 匠、青江 丈、福間 良平、貴島 晴彦、池田 学、畑 真弘、石井良平、原田 達也

権利者: 同上

種類: 特許権

番号: HP1903044 51900917127

出願年: 2019

国内外の別: 国内

取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究分担者

(2)研究協力者

研究協力者氏名：岩瀬 真生

ローマ字氏名：IWASE MASAO

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。