

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K07612

研究課題名（和文）rTMSによる顕著性回路を介したアンヘドニアの治療メカニズムの解明

研究課題名（英文）Investigation on the therapeutic mechanism of anhedonia via salience network by rTMS

研究代表者

小高 文聰（Fumitoshi, Kodaka）

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10349582

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：治療抵抗性うつ病（TRD）患者における反復経頭蓋磁気刺激療法（rTMS）のアンヘドニアの治療メカニズムを解明するために、顕著性回路（salience network, SN）に注目した機能的結合解析を行った。まずアンヘドニアの動的な行動特徴を定量するために、持続測定可能な握力計を用いたeffort discounting（ED、労力割引）効果を用いた数理モデル化を行った。続いて、23名のTRD患者を対象に、rTMS前後で安静時機能的MRI（rs-fMRI）によりTRDの寛解に関連するSNにおける機能的結合が変化する領域を探索したところ前島皮質と楔状回・後頭皮質の結合が有意に増加した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではうつ病のアンヘドニアに関連する行動の数理モデリングを行い、うつ病では報酬の労力割引が健常者の1/2程度であった。Handgrip Force Taskを用いた労力割引のモデリング法はアンヘドニアを探索するツールとして適している可能性が示唆された。しかし本法は持続握力計を用いるため患者負担が大きいことが予想され、今後簡便法を開発する必要性があると考えられた。安静時脳機能MRIを用いた探索では、顕著性回路を構成する右前島皮質と楔状回・両側後頭皮質の機能結合の増加がrTMSによる寛解と関連することが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：To elucidate the therapeutic mechanism of anhedonia in patients with treatment-resistant depression (TRD) by repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), we conducted a functional connectivity analysis focusing on salience network (SN). First, to quantify the dynamic behavioral characteristics of anhedonia, we performed mathematical modeling using the effort discounting effect with a continuously measurable grip strength meter. We then investigated brain regions of altered functional connectivity in the SN associated with TRD remission by resting-state functional MRI (rs-fMRI) before and after rTMS in 23 patients with TRD. We found significantly increased connectivity in the anterior insular cortex and the precuneus/occipital cortex.

研究分野：神経画像

キーワード：治療抵抗性うつ病 rTMS 顕著性回路 前島皮質 楔状回

## 1. 研究開始当初の背景

大うつ病性障害(以下、うつ病)は興味・喜びの低下、すなわちアンヘドニアを主要な症候の一つとする精神疾患である。先行研究ではアンヘドニアは複数の脳領域の障害で生じることが示唆されている。近年、安静時 fMRI(rs-fMRI)データから、ヒトに特有の相互に独立した脳領域群が 20 セット程発見され large-scale network と呼ばれている。それぞれの large-scale network 内の脳領域同士は相互に強い機能結合を持つ。先行研究で報告された脳領域を含み、相互の結合関係を探索するのは salience network(以下、顕著性回路)のみである。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、うつ病患者を対象に、左背外側前頭皮質への反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)で顕著性回路内の機能的結合を変化させ、差分の機能結合マップとアンヘドニアを客観的に測定する Handgrip Force Task(Hartmenn, 2013)から得た報酬感度値を反映させることにより、アンヘドニアに特有の機能結合状態を算出し、病態を解明することである。

## 3. 研究の方法

### 研究1:うつ病における Handgrip Force Task により求めた報酬逓減度

本研究は東京慈恵会医科大学の倫理委員会の承認を得て行われた。

#### 対象

健康ボランティア 6 名(33.7 ± 8.45 歳、%男性,50%)、治療抵抗性うつ病 1 名(30-50 歳、女性)が対象となった。

#### 労力行使の意思決定および握力の測定

持続握力計である TSD121C および DA コンバータである MP160(BIOPAC systems, Inc)が握力の測定に使用された。TSD121C と MP160 が相互に接続されたのち、MP160 のイーサネットポートより Windows10 ノート型 PC(DELTA 社製 Vostro 5300 13)にイーサネット-USB 変換アダプタを介して USB2.0 接続された。刺激呈示は Psychopy Coder と Python によるラッパー(Edwin S. Dalmaijer)がインストールされた同 PC 上で行われた。被験者は利き手で TSD121C を把持し、同 PC 前で握力の測定を行った。実験前に最大握力が 2 回測定され、その平均値が最大自発的収縮(Maximum Volume Contraction: MVC)として採用された。実験では被験者は労力を行使せず、100 円の報酬を獲得するか、MVC の 10,50,90,100%で労力を行使し 100,150,200,250,300,500 円の報酬を獲得するかを選択を要求された。労力を行使する選択が行われた場合は、実際に握力計を用いて労力を行使できた場合のみ報酬が支払われた。労力と報酬の関係は労力 × 報酬のランダム化された 24 通りが 1 試行となり計 3 施行が行われた(図 1)。実験後、疲労の影響を評価するために再度 MVC が測定され、ランダムに得られた 5 つの合計報酬が支払われた。

#### データ解析

すべてのデータは MATLAB 2018、Ezyfit version 2.45(MATLAB toolbox)および R version 3.6.3 を用いて行われた。それぞれの労力ごとに、予測報酬と労力行使の選択率がプロットされ、シグモイド関数が外挿された(下式)。

$$y = \frac{1}{1 + b \times c^{-x}}$$

労力行使の選択率が 0.5 となる報酬値を「無差別報酬量」と定義し、労力別に 4 種類の「無差別報酬量」が得られた。労力無行使の際の報酬(100 円)を「無差別報酬量」で除した数を「主観的価値(SV)」とし、4種類の労力と SV との関係が求められた。これらは先行研究から二次関数がフィットすることが知られているため、二次関数が外挿された(下式)。

$$SV = a - k * Effort^2$$

その定積分値を各被験者の労力割引(労力による報酬逓減度)として算出した

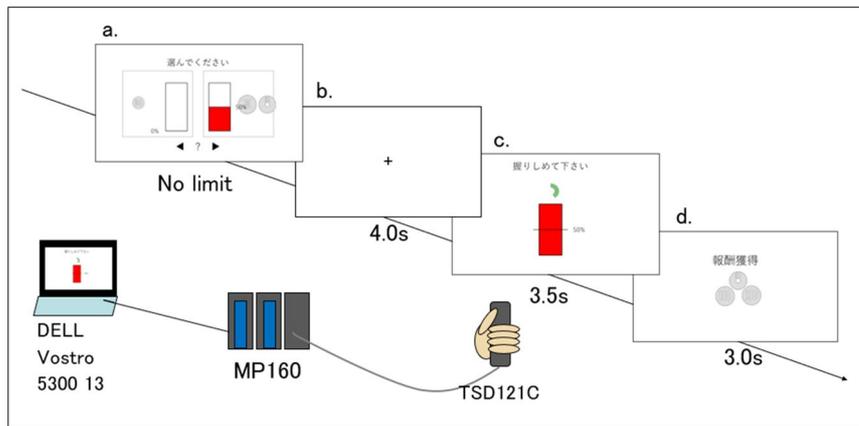


図1 Effort Discounting Taskの概要。a. 労力を使わないで100円の報酬を得るか、50%の労力を使って150円の報酬を得るか選択(制限なし)、b. 注視点(4.0s)、c. 握力計による労力行使(3.5s)、d. 報酬獲得(3.0s)

## 研究2:治療抵抗性うつ病における 顕著性回路の rTMS による治療メカニズム

本研究は東京慈恵会医科大学の倫理委員会の承認を得て行われた。

### 対象

2 剤以上の抗うつ薬の十分量十分期間の使用に反応しない治療抵抗性うつ病(TRD)患者 23 名(47 ± 12.7 歳、%男性 60.9)が対象となった。

### MRI 撮像

東京慈恵会医科大学附属病院に設置された Siemens 社製 Skyra (3.0T) および 32ch のヘッドコイルを用いた MR 画像の撮像が行われた。撮像プロトコルは Harmonization 法(HARP)とした。T1 強調画像に関しては、3D T1 強調 gradient echo(GRE)画像が取得された(TR 2500ms、TE 2.18ms、FA 8°)。安静時機能的MRI(rs-fMRI)に関しては、EPIによるマルチバンド撮像が行われた(TR 800ms、TE 34.4ms、FA 52°)。撮像は rTMS 治療前後にそれぞれ行われた。

### rTMS

Neurostar® TMS 治療装置による左背外側前頭前野に対する高頻度磁気刺激療法が行われた。刺激部位は左背外側前頭前野、刺激強度は安静時運動閾値の 120%、刺激頻度は 10 Hz、刺激時間は 4 秒、刺激間隔は 26 秒であった。1 セッションは 75 サイクル(約 37.5 分)であった。1 日 1 セッションを週 5 日行われた。3 週目に評価を行い、寛解した場合は漸減し治療終了とした。3 週目に反応した場合は 6 週間まで治療を継続した。

### 精神尺度

rTMS 治療前後にハミルトンうつ病評価尺度 21 項目版(GRID-HAMD-21)が構造化面接により取得された。治療後の GRID-HAMD-21 が 7 点以下の患者を寛解者、それ以外の患者を非寛解者と分類した。

### 画像解析

CONN toolbox を用いた機能的結合解析が行われた。各患者の治療前後の BOLD(rs-fMRI)画像は T1 強調画像を参照画像とした registration および Montreal Neurological Institute(MNI)に沿った標準化が行われた。1<sup>st</sup> level analysis として、denoising の後全脳の seed-to-voxel 解析が行われた。共変量として年齢、性別、GRID-HAMD-21 のベースラインスコアが用いられた。線型混合効果モデルにより、rTMS 前後、寛解・非寛解の交互作用を示す機能的結合を示す脳領域のうち、顕著性回路を構成する前帯状皮質、前島皮質、背側前頭皮質を代表的なシードボクセルとした際の脳領域を探索した。有意水準は FEW < 0.05 と設定した。

## 4 . 研究成果

### 研究1:うつ病における Handgrip Force Task により求めた報酬逓減度

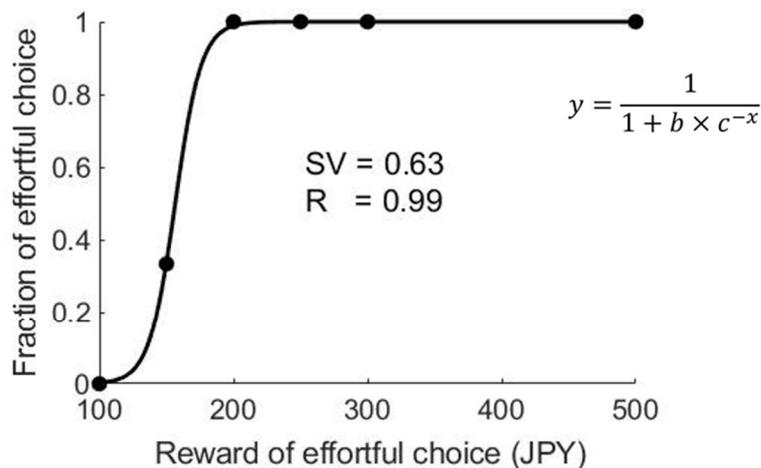


図2 代表的な健常者における予測報酬と労力を行使した意思決定率との関係(労力行使はMVCの100%)。シグモイド関数で良好なフィッティング(R=0.99)が得られた。本例におけるMVCにおける「無差別報酬量」は158.7円で主観的価値(SV)は0.63であった。

	健常者 (n=6)	TRD患者 (n=1)
性別(%男性)	50	0
年齢(範囲)	33.7±8.45(26-46)	30-50
体重	55.5±9.71	N/A
利き手(%右利き)	83	100
HAM-D 17	N/A	18
MADRS	N/A	29
GAF	N/A	52
労力割引 (労力と主観的価値SVが作る二次関数の積分値)	55.16±4.48	26.59

表1 健常被験者と治療抵抗性うつ病患者の人口統計学データ

本研究では、Handgrip Force Task を用い、TRD 患者における労力割引の評価のための予備的検討を行った。定積分値として報告された労力割引は TRD 患者で低く 1/2 程度であった。こうした非線形モデルを利用した意欲の解析法は、自記式質問紙を用いた線形的、離散的な測定法よりも連続的であり、脳活動をより精細に反映する可能性があると考えられた。安静時機能的 MRI を用いた意欲の機能的ネットワークの同定に有用である可能性があると考えられた。

## 研究2:治療抵抗性うつ病における 顕著性回路の rTMS による治療メカニズム

TRD における顕著性回路を構成する脳領域のうち、rTMS 治療後に寛解した患者に関連した脳領域間結合は右島皮質-両側楔状回・頭頂皮質間の正の機能的結合のみであった。前帯状皮質、背側前頭皮質をシード領域とした際に関連する脳領域は検出されなかった。右島皮質と正の機能的結合を示す脳領域の計 628 ボクセルうち、25%が右外側後頭皮質、19%が楔状回、15%が左外側後頭皮質であった。これは、rTMS により寛解した TRD 患者では右島皮質と両側の両側の外側後頭皮質と楔状回の機能的結合が増加することを示唆している。楔状回については、先行研究で寛解に伴い、default-mode network を構成する後帯状皮質との機能的結合の低下が認められる領域として知られているが、

今回寛解に伴い機能的結合が上昇したことについては更なる探索が必要であると考えられた。

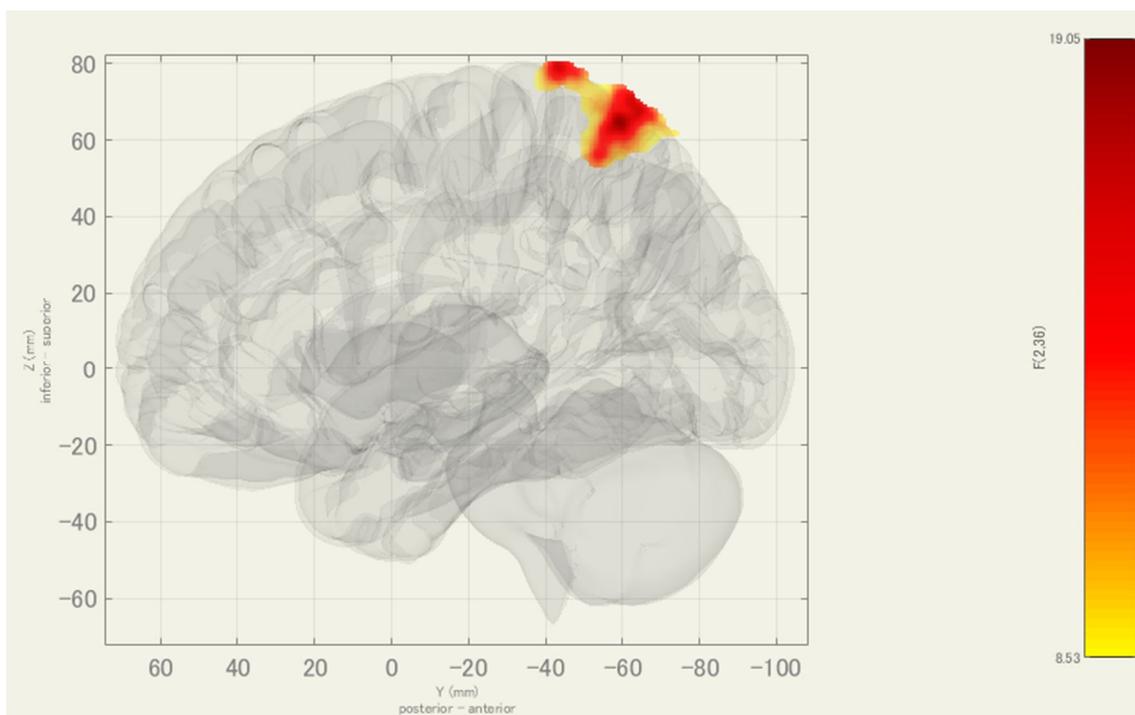


図3 rTMS 治療と寛解に関連する顕著性回路を構成するの右前島皮質(47,14,0)と正の機能的結合を示す脳領域。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小高文聰、鬼頭伸輔
2. 発表標題 治療抵抗性うつ病における安静時機能的MRIを用いたrTMSの治療効果
3. 学会等名 第18回日本うつ病学会総会 / 第21回日本認知療法・認知行動療法学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小高文聰、宮田久嗣、繁田雅弘
2. 発表標題 治療抵抗性うつ病におけるeffort discounting (努力割引) : 健常者との予備的比較
3. 学会等名 第51回 日本神経精神薬理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松澤友斗、小高文聰、山崎龍一、松田勇紀、松島理士、石井洵平、北川久、垂石七星、中澤亜美、野口景司、森啓輔、尾尻博也、繁田雅弘、鬼頭伸輔
2. 発表標題 治療抵抗性うつ病患者における 反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS)治療前後の脳構造変化
3. 学会等名 第120回 日本精神神経学会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	松田 勇紀  (Matsuda Yuki)  (10726540)	東京慈恵会医科大学・医学部・助教    (32651)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	鬼頭 伸輔  (Kito Shinsuke)  (20406987)	東京慈恵会医科大学・医学部・教授     (32651)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関