

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K19792

研究課題名(和文) 経頭蓋直流電流刺激の通電形式と脳内炎症・ミトコンドリア活性に対する作用

研究課題名(英文) Electric field and effect on the neuroinflammation-mitochondrial activity of transcranial direct current stimulation.

研究代表者

武内 智康 (Bunai, Tomoyasu)

浜松医科大学・光先端医学教育研究センター・特任助教

研究者番号：20754188

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：経頭蓋直流電気刺激(tDCS)が認知機能を促進することが報告されているが、その神経科学的な基盤は十分に検討されていない。PETを用いて、tDCSのミトコンドリア活性変化に対する効果を検討した。ミトコンドリア電子伝達系酵素複合体Iを標識する[18F]BCPP-EFについて結合能画像を作成し、tDCSとミトコンドリア活性との関係を検討した。認知機能検査も行った。tDCSにより、左島皮質や外側眼窩前頭皮質においてミトコンドリア活性が上昇した。tDCSにより、Operation Span Taskの単語正答、Reaction Timeの正確性が改善した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、経頭蓋直流電気刺激(tDCS)が神経伝達物質のみでなく、ミトコンドリア活性という脳内環境にも作用していることを確認できた。脳内におけるミトコンドリア活性の異常や機能障害は、発達障害やパーキンソン病など精神神経疾患で報告されている。tDCSはその簡便性から、今後多くの疾患への治療応用が検討されている。本研究は、tDCSを精神神経疾患への治療応用を検討していく神経科学的な基盤になると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Transcranial direct current stimulation (tDCS) has been reported to promote cognitive function, but its neuroscientific basis has not been fully investigated. The effect of tDCS on mitochondrial activity was investigated using PET.

We evaluated the binding potential images of [18F] BCPP-EF that label the mitochondrial electron transport chain enzyme complex I and investigated the relationship between tDCS and mitochondrial activity. A cognitive function test was also performed.

tDCS increased mitochondrial activity in the left insular cortex and lateral orbitofrontal cortex. tDCS improved the correct word answer of Operation Span Task and the accuracy of Reaction Time.

研究分野：脳神経内科

キーワード：tDCS PET ミトコンドリア活性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、精神神経疾患による機能障害の新しい治療法として、経頭蓋直流電気刺激(tDCS)が注目されている。tDCSは、頭部に配置した電極により、1-2mA程度の弱い直流電流を5-30分程度通す事で脳神経単位の活動を修飾する。これまで言語記憶、注意機能、運動スキルの習得などの認知機能を改善させることが報告されている。作用機序としては、電気生理学的にグルタミン酸やgamma-aminobutyric acid (GABA)などの神経伝達物質を調整していると考えられているが、十分な神経科学的検討は行われていない。精神神経疾患に対する報告では、アルツハイマー型認知症やうつ病等において臨床的な改善が報告されている一方で、これらの疾患に対してtDCSを行っても臨床的に改善がなかったという報告もある。この相反する結果の原因として、刺激頻度と電極配置に関して、至適刺激法が確立されていないことが問題と考えられる。

刺激頻度に着目すると、臨床的な改善が得られた上記2つの研究では、連日刺激を行っている点が共通していた。これら研究では興味深いことに、刺激を終了もしくは頻度を減らした後でも、臨床的改善が維持されていた。この結果から、tDCSは単に短期的効果として神経伝達物質を調整しているのみでなく、脳内環境に作用して病態そのものを修飾している可能性が考えられた。アルツハイマー型認知症やうつ病に共通する病態として、ミクログリア活性化による脳内炎症やミトコンドリア機能障害がある。動物実験では、tDCSがミクログリアの活性化を制御する報告や、電気刺激がミトコンドリア活性を修飾する報告があるが、ヒト脳における検討はされていない。電極配置に関しては、同一部位に電極を置いても脳の解剖学的個人差により最大電流密度となる領域が異なることが、MRI画像を用いた脳内電界シミュレーションから明らかになっている。脳内電界シミュレーションはtDCSの効果に対する個人差を評価するのに有用な方法と期待されているが、そのシミュレーション結果を実際に他モダリティで検証する検討はなされていない。

このような背景から研究代表者は、MRIを用いて各人のtDCS伝播に関する脳内電界シミュレーションを行いtDCSの効果量を推定し、PETを用いて脳内炎症発現とミトコンドリア活性変化を定量化し、比較検討することで、将来的に疾患修飾治療法に繋がるtDCSの神経科学的基盤を明らかにしようと考えた。

2. 研究の目的

近年研究が増加しているtDCSの作用機序を、脳内炎症やミトコンドリア活性といった分子イメージング技術で評価する。tDCSでは効果の個人差が問題となっているが、脳内電界シミュレーションとの関係が明らかになれば、予めtDCSの効果が高い群を同定できるようになる。本研究では、まず健常人におけるtDCSの効果を証明するために、PETを用いてtDCSの脳内炎症とミトコンドリア活性に対する効果を明らかにすることを目的とした。MRI画像を用いた脳内電界シミュレーションや認知機能検査も行い、これらの検査との関連も検討することとした。

3. 研究の方法

(1) 対象者の選定

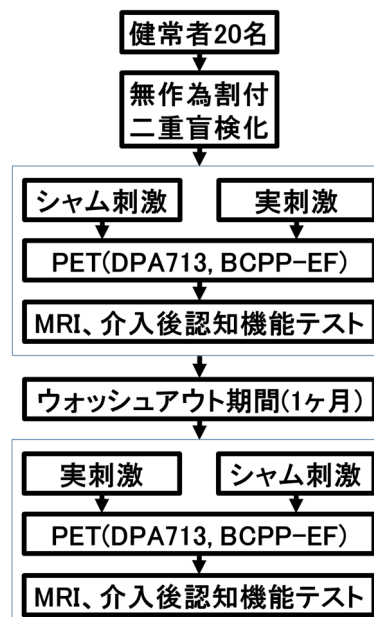
健常人：精神神経疾患の既往歴や現病歴のない、成人の右利き男性20名を対象とした。知能指数が80以上を条件(Japanese Adult Reading Testにて評価)とした。対象者には本研究の目的、方法、研究の危険性等について説明文書をもとに十分説明し、対象者から文書による同意を得た後で研究を始めた。

(2) tDCSの刺激法

個々の対象者におけるtDCSに対する効果を検討するため、無作為割付クロスオーバー二重盲検試験を行った。同意を取得後、対象者を実刺激群とシャム刺激群の2群に無作為に割り付けた。経頭蓋直流電流刺激装置はDC-STIMULATOR Plusを用いた。プラス電極を左前頭部(左背外側前頭前野)に置き、マイナス電極を右前頭部(右背外側前頭前野)に設置した場合を実刺激として施行した。対照群として、実刺激と同じ電極配置で開始30秒後に通電を中止するシャム刺激を施行した。実刺激の通電量は、2mAの直流電流を13分間2回、20分間のインターバルをあけて施行した。tDCSによる介入前後で画像計測と認知機能検査を行った。クロスオーバーする際のウォッシュアウト期間は1ヶ月以上とした。

(3) 画像計測

PET撮像には、浜松PET診断センター内設置の浜松ホトニクス社製頭部専用PETスキャナSHR12000を用いた。トレーサーとして、活性化ミクログリアを標識する[11C]DPA713とミトコンドリア電子伝達系酵素複合体Iを標識する[18F]BCPP-EFを用



いた。MRI 撮像には Philips 社製 Ingenia 3 テスラを用いて、3D T1 と T2 強調画像の撮像を行った。活性化ミクログリアの密度は、MRI の画像上に脳形態を確認した上で、関心領域(小脳、前頭葉、帯状回、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、線条体、海馬など)を設定し、その関心領域における時間放射能曲線のピークを一致させて時間放射能曲線を入力関数として、Simplified Reference Tissue Model により、2-compartment tissue-input 解析を行って算出された結合能により求めた。ミトコンドリア機能評価についても [18F] BCPP-EF を用いて同様の検討を行った。PET 画像解析ソフトウェア PMOD により 3次元パラメトリック画像を作成し、SPM8 を用いた voxel-level での統計解析を行った。tDCS に対する効果を明らかにするために、tDCS による介入前の結合能と、介入後の結合能の差を評価項目として群間解析、検定を行った。

(4) 認知機能検査

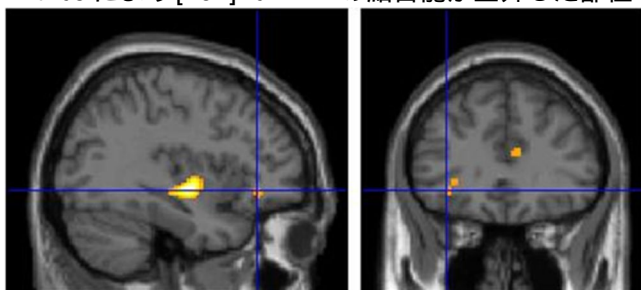
パソコン上で行うワーキングメモリーの課題として、Operation Span Task と Reaction Time を行った。

4 . 研究成果

登録ペースは当初予測したペースであったが、新型コロナウイルス感染症の発生に伴い遅延したため、ミトコンドリア活性変化に関する画像計測を優先して行った。

tDCS により、左島皮質や外側眼窩前頭皮質において [18F]BCPP-EF の結合能が上昇した。認知機能検査では Operation Span Task の単語正答、Reaction Time の正確性が改善した。tDCS により、脳内のミトコンドリア活性と認知機能が改善することが確認された。

・ tDCS により [18F]BCPP-EF の結合能が上昇した部位



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Bunai Tomoyasu, Hirose Tetsu, Kikuchi Mitsuru, Fukai Mina, Yokokura Masamichi, Ito Shigeru, Takata Yohei, Terada Tatsuhiro, Ouchi Yasuomi	4. 巻 14
2. 論文標題 tDCS-induced modulation of GABA concentration and dopamine release in the human brain: A combination study of magnetic resonance spectroscopy and positron emission tomography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Stimulation	6. 最初と最後の頁 154 ~ 160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brs.2020.12.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Bunai Tomoyasu, Kakimoto Akihiro, Yoshikawa Etsuji, Terada Tatsuhiro, Ouchi Yasuomi	4. 巻 69
2. 論文標題 Biopathological Significance of Early-Phase Amyloid Imaging in the Spectrum of Alzheimer's Disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 529 ~ 538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-181188	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------