

様式 C-19

## 科学研究費補助金研究成果報告書

平成23年5月27日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C)

課題番号 20591416

研究機関：2008～2010

研究課題名(和文) 反復経頭蓋磁気刺激と脳画像によるうつ病の治療反応性の解明

研究課題名(英文) Relationship between the effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and brain images in the treatment for major depression.

研究代表者

篠崎 和弘 (SHINOSAKI KAZUHIRO)

和歌山県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：40215984

研究成果の概要 (和文)：

【実験1】ラットでの rTMS 施行群では Control 群と比較し、BrdU-positive cells が有意に増加した。rTMS の抗うつ効果発現に海馬神経細胞新生が関与する可能性がある。

【実験2】脳血流に関して難治性うつ病での rTMS 治療のレスポナーでは治療前の Cg25 野の血流が上昇し治療後には低下した。rTMS により Cg25 野が調節される可能性がある。

研究成果の概要 (英文)：

【Study1】 The aim of this study was to examine chronic rTMS effects on hippocampal neurogenesis in rats. In the rTMS-treated group, BrdU-positive cells were significantly increased in the dentate gyrus. Our results suggest that hippocampal neurogenesis might be involved in the antidepressant effects of chronic rTMS.

【Study2】 Using a responder and a non-responder of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for depression, pre-treatment Cg25 perfusion was higher and was decreased after treatment in the responder. Our results suggest that rTMS treatment response may be related to pre-treatment Cg25 activity and modulation of the Cg25.

#### 交付決定額

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究代表者の専門分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神生理学

キーワード（任意）：(1)反復経頭蓋磁気刺激 (2)脳血流シンチグラム(3)MR I画像(4)うつ病(5)気分障害

### 1. 研究開始当初の背景

（研究動向）

「海馬神経細胞新生は、抗うつ効果の生物学的基盤である。」

動物を用いた海馬神経細胞新生の研究では、うつ病の危険因子であるストレスによる抑制、一方で抗うつ薬や電気痙攣療法による促進が報告されている。

SSRIの抗うつ効果は神経新生を介することが放射線を使った研究で示された[Santarelli L et al. SCIENCE 301:805-8-9,2003]。海馬神経細胞新生は抗うつ治療の効果発現に必要な生物学的基盤との意見がある。

本研究では、連日のrTMSによりラットの海馬神経細胞新生を検討し、これが抗うつ効果の作用機作の1候補になり得るかを検討する。

「Cg25野の血流亢進→低下がうつ病の治療の臨

床指標となる。」

2005年 Mayberg Hらは膝下前部帯状回 Cg25野 (subgenual anterior cingulate region) の深部脳刺激で難治性うつ病が劇的に改善し、ベースラインでは Cg25野に血流増大があり前頭前野では血流低下がみられたが、治療で逆転したと報告した [Neuron, 45, 651-660,2005]。気分を担う神経回路の結節点 (“nod”)である Cg25野は、1) 上行性には前頭眼窩野、内側前頭前野などと連絡し、学習、記憶、モチベーション、報酬などのうつ病の精神症状を説明する；2) 下行性には脳幹、視床下部、島などに連絡し、睡眠、食欲、リビドー、神経内分泌、概日リズムなどのうつ病の身体症状に関連するという。

さらに Mayberg, H は Agid, Y Frackowiak, R and Weinberger Dらと精神疾患の生物学的な広範なレビューを行い、そこでうつ病の機能画像につい

でも取り上げた。それによると前述の「Cg25 野の血流亢進→低下」は深部脳刺激だけでなく、rTMS、SSRI、ECT などで治療モダリティを問わず共通する所見であるという。つまり、Cg25 野の血流変化がうつ病の治療反応性の指標となりうることになる [ NATURE REVIEWS 2007,6:189]。本研究では Cg25 野血流亢進の臨床指針説を参考に難治性うつ病の病態生理の解明を目指す。

## 2. 研究の目的

【実験 1】 rTMS によりラットの海馬神経細胞新生を検討し、これが抗うつ効果の作用機作の 1 候補になり得るかを検討する。

【実験 2】 脳血流に関して難治性うつ病での rTMS の作用について、ベースラインと症状改善に伴う脳血流パターンの差異を検討する。

## 3. 研究の方法

【実験 1】  
刺激装置は Magstim Super Rapid (Magstim 社製) 直径 70mm の 8 の字コイルを使用した。動物は Sprague-Dawley ラット (16 週齢、雄) を刺激群を 5 尾、sham 刺激群を 5 尾にした。rTMS 刺激パラメーターは刺激強度 装置の最大出力の 70%、刺激頻度 25Hz、刺激時間 10sec で 1 日 4 回頭部に 1000 発/日、刺激期間 14 日間の連日を行った。実験期間は刺激期間中 BrdU を連日腹腔内投与し、最終刺激の 24 時間後灌流固定した。刺激中痙攣はみられず、対照群と比較し見かけの行動上差はみられなかった免疫組織学的検討：最終刺激終了 24 時間後、深麻酔下に 4%パラフォルムアルデヒド液にて灌流固定した。海馬を含む冠状断で 5 $\mu$ m のパラフィン切片を作成。抗 BrdU 抗体を一次抗体として反応後、ABC 法後 3,3'-diaminobenzidine tetrahydrochloride

(DAB)を用いて発色させ、hematoxyline で対比染色し、BrdU 陽性細胞数をカウントした。二重免疫組織染色では抗 BrdU 抗体、抗 neuron-specific classIII $\beta$ -tubulin(TuJ1)抗体を一次抗体として反応後、biotinylated donkey anti-rat IgG と Cy3-conjugated donkey anti-mouse IgG で反応後、Cy2-conjugated streptavidin で反応した。

検討した細胞の測定：2 群で海馬歯状回の顆粒細胞層、下顆粒細胞層の面積を NIH Image を用いて計測し、単位面積当たりの BrdU 陽性細胞数を算出した。BrdU 陽性細胞における neuron の割合を各個体あたり少なくとも 50 以上の陽性細胞で検討し、抗 TuJ1 抗体との二重染色の割合を解析した。統計検定は Student's *t*-test を用い、 $P < 0.05$  を有意とした。

### 【実験 2】

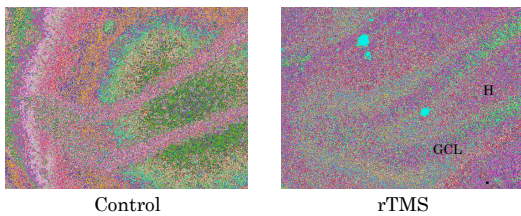
対象：うつ病エピソード発症後、3 年以上の診断持続し、2 剤以上の抗うつ薬を十分量投与にも関わらず中等度以上の抑うつ状態が 1 ヶ月以上持続した 2 例である。

rTMS 刺激パラメーターは刺激部位 左前頭前野、刺激頻度 10Hz、刺激時間 5 秒、刺激間歇時間 55 秒、刺激回数 1500 発/日、刺激期間 週 5 日×4 週間、刺激強度 運動閾値の 110%である。うつ病評価尺度はハミルトンうつ病評価スケール、Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRAS)を用いた。

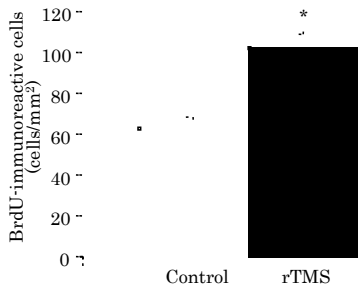
脳血流 SPECT (99mTc) は eZIS 解析 脳血流の健常データベースとの比較し、3 D S R T 解析を行った。

## 4. 研究成果

### 【実験 1】



rTMS 施行群では Control 群と比較し、dentate gyrus における BrdU-positive cells が有意な増加



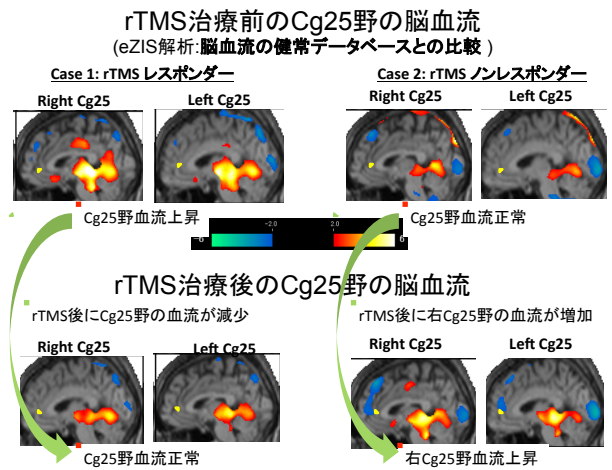
14 日間連日の rTMS により BrdU-positive cells が有意な増加

先行研究と比較し、より高い刺激頻度で多数回の刺激を行ったことが有効であった可能性が考えられる。他の抗うつ治療と同様に rTMS により海馬神経細胞新生が促進されることより、rTMS の抗うつ効果発現の作用機序の一部に海馬神経細胞新生が関与する可能性がある

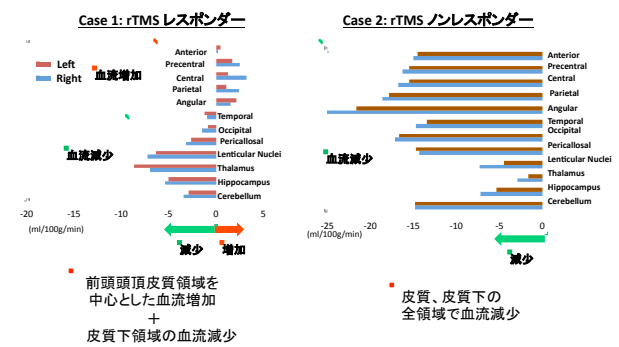
### 【実験 2】

Case1 は 62 歳の女性で rTMS 治療でのレスポナーである。病歴では 54 歳で抑うつが初発し、治療を受けるが薬物抵抗性うつ症状の残存した。rTMS 治療を受け HAM-D 25 点から 9 点に、MADRAS 25 点から 16 点に減少した。

Case 2 は 55 歳の男性で rTMS 治療でのノンレスポナーである。病歴は 52 歳で抑うつが初発し、治療を受けるが薬物抵抗性うつ症状の残存した。rTMS 治療を受け HAM-D22 点から 22 点に、MADRAS 16 点から 16 点に変化なかった。



### rTMS治療前後の脳血流変化 (3DSRT解析:rTMS後-rTMS前)



rTMS 治療のレスポナーでは rTMS 前の Cg25 野の血流が上昇しており、ACC の活動亢進が抗うつ薬や rTMS 治療への良好な反応を予測する先行研究と一致した結果が得られた。

レスポナーでは治療後には Cg25 野の血流が低下、加えて前頭部、頭頂部では増加し海馬基底核では低下した。rTMS 後に Cg25 野の血流が減少しており、抗うつ薬、ECT、DBS の治療後に Cg25 野の血流が低下する先行研究と一致した結果が得られた。

レスポナーでは rTMS 治療前後で前頭頭頂皮質の血流増加と皮質下の血流減少があり、抗うつ薬で提唱されている血流変化パターンと類似した結果が得られた。rTMS により Cg25 野と情動制御する領域が調節される可能性がある。

## 5. 主な発表論文等 (研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文) (計 4 件)

1. Eiko Ueyama, Satoshi Ukai, Asao Ogawa, Masakiyo Yamamoto, Shunsuke Kawaguchi, Ryouhei Ishii, Kazuhiro Shinosaki Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation increases hippocampal neurogenesis in rats Psychiatry and Clinical Neurosciences (査読有り) 65 2011. 77-81
2. Masaru Shoyama, Satoshi Ukai, Yuji Kitabata, Masahiro Yamamoto, Masatoshi Okumura, Asami Kose, Tomikimi Tsuji, Kazuhiro Shinosaki Evaluation of regional cerebral blood flow in a patient with musical hallucinations. Neurocase (査読有り) 16 2010. 1-6
3. 鶴飼聡, 辻富基美, 篠崎和弘 精神疾患に対する反復経頭蓋磁気刺激治療. 臨床脳波 52 2010. 213-220
4. 辻富基美, 鶴飼聡, 篠崎和弘 双極性うつ状態に対する経頭蓋連続磁気刺激治療 臨床脳波 51 2010.701-707

(学会発表) (計 7 件)

1. Shun Takahashi, Satoshi Ukai, Tomikimi Tsuji, Masahiro Yamamoto, Asami Kose, Masatoshi Okumura, Masaru Shoyama, Kazuhiro Shinosaki Relationship between the effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and blood flow changes in the subgenual anterior cingulate region (Cg25) in the treatment for major depression. 65th Annual Meeting of Society

of Biological Psychiatry 2010.5.12 New Orleans

2. 篠崎和弘 精神疾患の神経回路異常 日本臨床神経生理学会学術大会 教育講演 2009.11.18 北九州
3. 辻富基美, 山本眞弘, 奥村匡敏, 高橋隼, 正山勝, 鶴飼聡, 篠崎和弘 当科での反復経頭蓋磁気刺激の経験 和歌山県医師会精神科部会 2009.10.1 和歌山
4. 高橋隼, 辻富基美, 奥村匡敏, 山本眞弘, 馬島将行, 篠崎和弘 磁気刺激療法が奏効した難治性 大うつ病患者の脳血流変化の検討 近畿精神神経学会 2009.7.18 大阪
5. 辻富基美, 高橋隼, 山本眞弘, 奥村匡敏, 正山勝, 小瀬朝海, 鶴飼聡, 篠崎和弘 うつ症状に対し反復経頭蓋磁気刺激を行った 2 症例について 和歌山医学会総会 2009.7.5 和歌山
6. 辻富基美, 山本眞弘, 奥村匡敏, 高橋隼, 正山勝, 鶴飼聡, 篠崎和弘 難治うつ病での連続経頭蓋磁気刺激による効果と脳血流変化 パーキンソン病とうつ病の研究会 2009.4.25 和歌山
7. 高橋隼, 辻富基美, 小瀬朝海, 奥村匡敏, 正山勝, 山本眞弘, 鶴飼聡, 篠崎和弘 磁気刺激療法を施行した難治性大うつ病患者の神経生理学的評価 第 31 回 Fmθ 研究会 2009. 2. 28 大阪

(図書) (計 1 件)

1. 鶴飼聡, 篠崎和弘 中山書店 電気けいれん療法、反復経頭蓋磁気刺激、迷走神経刺激. 精神科専門医のためのプラクテカル精神医学 2010. pp.419-425

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

篠崎 和弘 (SHINOSAKI KAZUHIRO)

和歌山県立医科大学・医学部・教授

研究者番号 40215984

(2) 研究分担者

鵜飼 聡(UKAI SATOSHI)

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号 80324763

辻 富基美(TSUJI TOMIKIMI)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号 10347586

小瀬 朝海(KOSE ASAMI)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号 10405425

上山 栄子(UEYAMA EIKO)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号 40405444

正山 勝(SYOUYAMA MASARU)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号 70364081

奥村 匡敏(OKUMURA MASATOSHI)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号 00464678

山本 眞弘(YAMAMOTO MASAHIRO)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号 80423937

岩谷 潤(IWATANI JUN)

和歌山県立医科大学・医学部・学内助教

研究者番号 60458057