

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16675

研究課題名（和文）アセチルコリン/GABA機能に着目した老年期うつ病へのrTMS治療の有効性の検討

研究課題名（英文）Effectiveness of rTMS treatment for geriatric depression focusing on acetylcholine / GABA function

研究代表者

喜多 彬 (Kita, Akira)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：20735914

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,500,000円

研究成果の概要（和文）：反復経頭蓋磁気刺激療法（rTMS）は、うつ病患者において、安静時機能的磁気共鳴画像（rs-fMRI）を用いて解析することで、左背外側前頭前野へのrTMSの興奮性の刺激が視床および視覚野に伝わり、その異常な活動を遠隔的に調整する可能性を示唆した。さらにその遠隔効果が扁桃体、側坐核、前島、膝下部前帯状皮質を含むうつ病に関連する脳領域に伝わり、うつ病関連脳領域間の機能異常の正常化につながる可能性を示唆した。このことはrTMS療法の機序の推定につながるかもしれない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

反復経頭蓋磁気刺激療法（rTMS）は、非侵襲的に神経可塑性を調節する方法であり、治療抵抗性のうつ病患者への治療法として推奨されるが、本邦での反応率・寛解率は、未だ30-50%にとどまり、その治療機序も明らかでない。本研究の学術的意義・社会的意義は、うつ病患者におけるrTMS治療の機序の解明になりうる、うつ病関連脳領域間の機能異常の正常化の仮説を示したことである。

研究成果の概要（英文）：Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) exerts its excitatory effects on the left dorsolateral prefrontal cortex in patients with depression by analyzing resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI). This stimulation spreads to the thalamus and visual cortex, potentially regulating their abnormal activities remotely in patients with MDD. Furthermore, the remote effects may extend to depression-related brain regions including the amygdala, nucleus accumbens, anterior insula, and subgenual anterior cingulate cortex, suggesting a normalization of their functional abnormalities. This could contribute to understanding the mechanisms of rTMS therapy.

研究分野：精神医学

キーワード：反復経頭蓋磁気刺激療法 rTMS うつ病 安静時機能的磁気共鳴画像 rs-fMRI

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 療法は、本邦では 2019 年から薬剤抵抗性のうつ病に対する神経調節 (ニューロモデュレーション) 治療として保険収載された。

本研究は、老年期うつ病に対する rTMS 治療の有効性、老年期うつ病に併存する認知機能障害でのアセチルコリン機能・GABA 機能について健常群との比較、およびアセチルコリン機能・GABA 機能について rTMS 治療による変化と関連性について調べることを当初目的としていた。具体的には老年期うつ病における rTMS 治療前に、精神症状・認知機能評価とともに短潜時求心性抑制 (SAI) と二連発経頭蓋磁気刺激 (ppTMS) を測定してアセチルコリン、GABA 機能を評価し、同年代の健常対照者との差異を明らかにすることであった。また、rTMS 治療後も同様の評価・測定を行い、治療反応性とアセチルコリン、GABA 神経伝達機能の関連を検討し、老年期うつ病における rTMS 治療の生物学的基盤の解明と反応予測指標の確立を目指すことが本研究の目的であった。

2020 年度に当院での rTMS 治療機器 NeuroStar (Neuronetics 社) の導入後、治療担当医師の技法を獲得し、rTMS 治療について rTMS 適正使用指針 (日本精神神経学会) に準拠し、保険治療を開始し、2021 年度、県内唯一の rTMS 治療の場として、疾患群の治療および研究のリクルートを行い、5 例の測定・治療を終了していたが、2022 年度、コロナ下において、病院全体での面会や外出の制限により、入院治療での rTMS 治療が滞る状況となったため、新たな症例の組み入れが困難になった。国内学会・研究会への参加にて他施設の状況の収集を試み、他施設のオープンデータセットでの安静時機能的磁気共鳴画像 (rs-fMRI) を用いる手法を確立した。その後も 2023 年度、新たな症例の組み込みが十分に出来なかったため、当院でリクルートした rTMS 治療前後の rs-fMRI に加え、他施設のオープンデータソースを追加し、rTMS 治療の生物学的基盤の解明、反応予測指標の確立を目的に、臨床症状指標と rs-fMRI を解析した。

### 2. 研究の目的

rTMS 治療の本邦での反応率・寛解率は、未だ 30-50%にとどまり、その治療機序も明らかでない。これまでの研究から、外傷を受けてうつ症状が出た脳領域を特定すると、左背外側前頭前野 (l\_DLPFC) と機能的な結合があること、rTMS で刺激しうつ症状が改善する領域も、l\_DLPFC と機能的な結合があることがわかってきた。つまり、外傷等で損傷を受けうつ症状が出現し、反対に標的刺激でうつ症状が良くなる領域は、総じてうつ病関連回路と考えられてきている。本研究の目的は、うつ病患者において、rs-fMRI を用いることで、これらのうつ病関連領域と l\_DLPFC との間で、因果性を考慮に入れた機能的結合 (因果性結合) に異常を認めるかを調べることで、うつ病の神経基盤を明らかにするとともに、rTMS 療法の治療機序を推定することである。

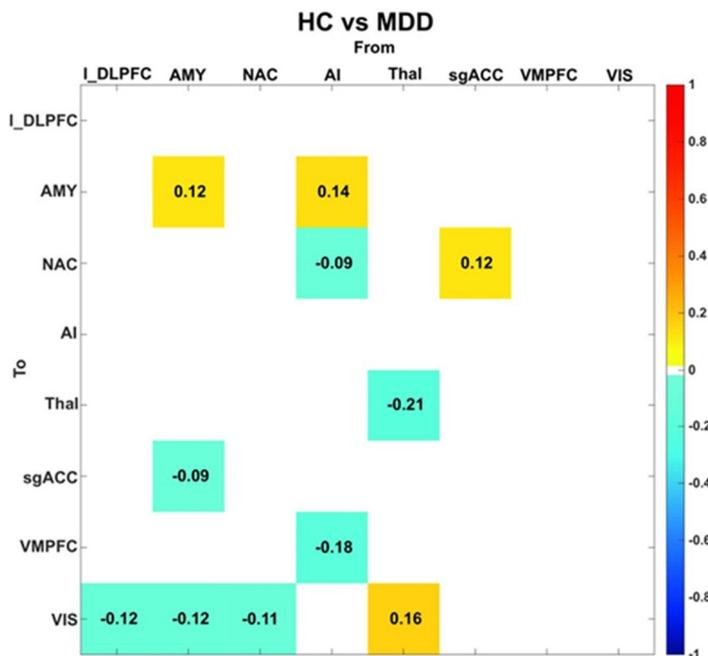
### 3. 研究の方法

解析には、和歌山県立医科大学神経精神科でリクルートしたうつ病患者 42 人、健常者 50 人と、本邦の多施設公開データセットである SRPBS Multi-disorder MRI dataset 中の東京大学、広島大学の脳画像データから、うつ病患者計 175 人、健常者計 270 人の rs-fMRI 画像を用いた。MRI 画像は、いずれの施設も 3Tesla の磁場強度で、WMU は Philips 社の Achieva、UTO は GE 社の MR750W、COI は Siemens 社の Verio を用いて撮像された。いずれの施設でも、TR: 2500 ミリ秒、TE: 30 ミリ秒、総撮像時間: 10 分にて撮像された。画像解析は SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) を使用した。rs-fMRI データの前処理は、スライスタイミング補正、脳機能画像の頭部の動きを補正、標準化、空間的平滑化 (FWHM: 6mm) を行った。rs-fMRI 撮像の施設毎の機種間補正には ComBat harmonization 手法 (<https://github.com/Jfortin1/ComBatHarmonization/tree/master/Matlab>) を用いた。予備的解析により、うつ病患者では健常者と比較して、視床 (Thal) と視覚野 (VIS) が l\_DLPFC と機能的結合の異常があることがわかったため、関心領域 (ROI) を l\_DLPFC、Thal、VIS の 3 領域に加えて、うつ病関連回路に含まれる脳 5 領域、すなわち不安などの情動に関わる扁桃体 (AMY)、動機や報酬に関わる側坐核 (NAC)、認知機能に関わる前島皮質 (AI)、うつ病の病態生理の中核である膝下部前帯状皮質 (sgACC)、意思決定に関わる腹側内側前頭前野 (VMPFC) を加えた計 8 領域に設定した。脳領域間の因果性結合の評価を Dynamic Causal Modeling (DCM) を用いて評価し、うつ病群 (MDD) における因果性結合の異常を健常者群 (HC) と比較し、検討した。さらに、MDD 群で因果性結合異常を認めた脳領域間の因果性結合とうつ病との臨床症状とに相関があるかを調べた。集団解析には Parametric Empirical Bayes (PEB) 解析を用いた。

### 4. 研究成果

MDD では HC に比べて、AI から AMY、Thal から VIS、sgACC から NAC への因果性結合が増加しており、AMY の自己抑制性の因果性結合が増加していることがわかった (図 1)。さらに、MDD では HC に比べて、l\_DLPFC から VIS、AMY から sgACC、AMY から VIS、NAC から VIS、AI から NAC、AI から VMPFC への因果性結合が減少し、Thal の自己抑制性の因果性結合が減少してい

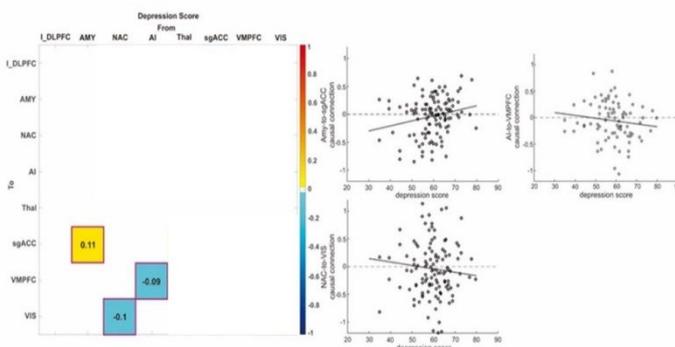
ることがわかった(図 1)。



【図1】 健常対照者とうつ病群におけるDCM解析

また、MDD では、AMY から sgACC への因果性結合がうつ病の重症度と正の相関があり、AI から VMPFC、NAC から VIS への因果性結合はうつ病の重症度と負の相関を認めた (図 2)。

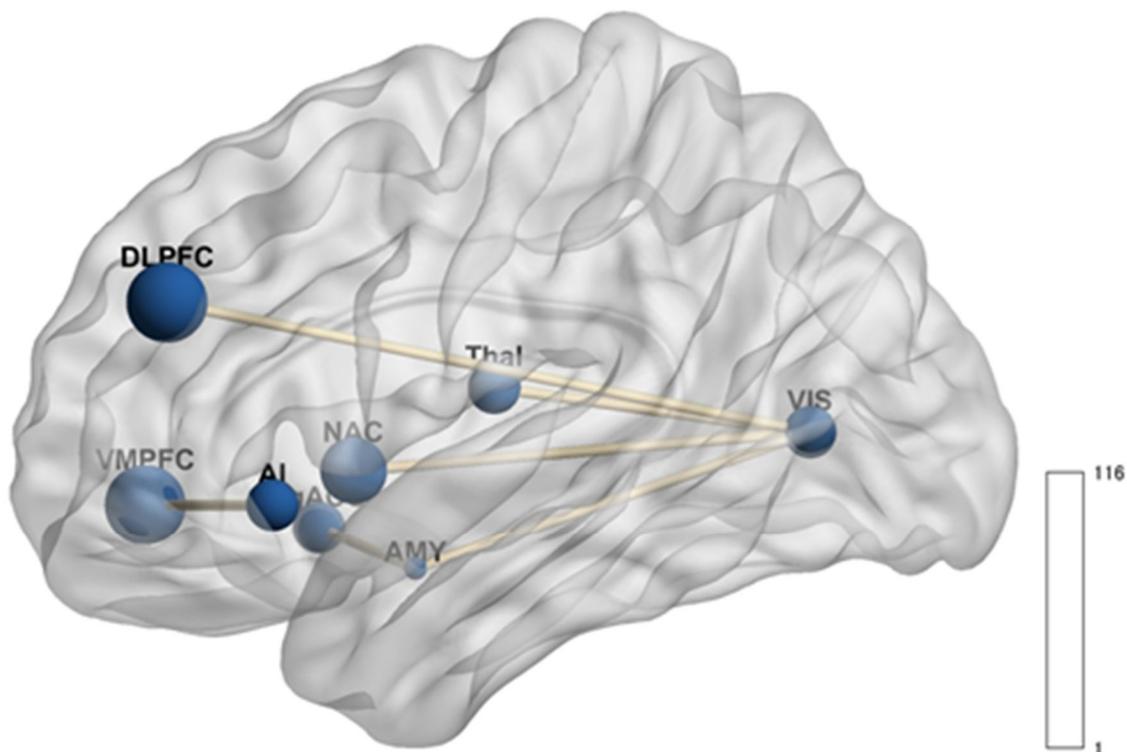
【図2】 DCM解析による因果性結合とうつ病の重症度との相関



本研究により、うつ病では、I\_DLPFC が Thal および VIS に機能的結合の異常を認め、I\_DLPFC から VIS への因果性結合の減少を認めたことは、I\_DLPFC に対する rTMS の興奮性の刺激が Thal および VIS の異常な活動を遠隔的に調整する可能性を示唆した。その結果、その遠隔効果が AMY、NAC、AI、sgACC を含むうつ病に関連する皮質下の脳領域に伝わり、うつ病関連脳領域間の機能異常の正常化につながるかもしれない(図 3)。このことは rTMS 療法の機序の推定につながるかもしれない。

病理学的観点から、VIS の障害がどのように MDD を引き起こしたかを調査した研究は少数であるが、Norton らは、うつ病患者は VIS における GABA の濃度が低下し、視覚系内の抑制が弱まっていることを報告し、別の研究では、皮質の GABA 作動性介在ニューロンの欠損が MDD 患者の

GABA レベルの低下に寄与している可能性がある」と報告されている。当初予定していた SAI と ppTMS を組み合わせ、GABA 機能を rTMS の反応予測指標として解析することは、症例数が不足し解析できなかったが、今後は視覚野を含め GABA 機能の変化を rTMS 前後で確認する研究を続けていきたい。



【図 3】rTMS 療法の機序の推定

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 石田卓也, 玉置敦之, 喜多彬, 紀本創兵	4. 巻 43(3)
2. 論文標題 うつ病と脳画像解析	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 精神科	6. 最初と最後の頁 324-330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 喜多彬, 玉置敦之, 上西優介, 山口泰成, 池田裕美子, 和田由佳, 松浦広樹, 紀本創兵
2. 発表標題 和歌山県立医科大学附属病院における大うつ病性障害への反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 療法の後方視的観察調査
3. 学会等名 第119回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 喜多彬, 石田卓也, 玉置敦之, 紀本創兵
2. 発表標題 安静時機能的磁気共鳴画像法を用いたうつ病に対するrTMS療法の機序の推定
3. 学会等名 第45回日本生物学的精神医学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 喜多彬, 石田卓也, 玉置敦之, 紀本創兵
2. 発表標題 安静時機能的磁気共鳴画像法を用いたうつ病に対するrTMS療法の機序の推定
3. 学会等名 第46回Fm 研究会
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
--	---------------------------	-----------------------	----

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