

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15751

研究課題名(和文) ニューロモデュレーションによる強迫性障害の病態解明のための基礎研究

研究課題名(英文) Basic research to elucidate the pathophysiology of obsessive-compulsive disorder by neuromodulation

研究代表者

中島 明日香(Nakajima, Asuka)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：40812459

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではラットを用いて視床下核への高頻度刺激が強迫観念に与える影響を評価した。正常ラットに定位脳手術を施し、恐怖文脈条件付け課題中にSTNに高頻度刺激(130Hz, 60 $\mu$ s, 0.9-1.0mA, 15秒)を行った刺激群、電極を挿入したのみであるLesioning群、コントロール群の3群に分けて比較した。恐怖反応の変化(Freezing time, Startle response)をデジタルソフトウェアで測定し、Kruskal-Wallisテストを用いて分析したが、3群間で統計学的な有意差は認められなかった。これにより、左側STN刺激が強迫行動に与える影響は限定的であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、強迫性障害(OCD)の治療法としての脳深部刺激療法(DBS)の効果に関する理解を深めるものである。臨床ではOCDの刺激ターゲットとして既に用いられている視床下核(STN)への刺激が強迫観念に及ぼす影響について詳細に検討したが、有意な改善は見られなかった。これにより、OCD治療におけるSTN-DBSの有効性に対する新たな見解が得られ、分界条床核などの他の刺激部位の重要性が再確認された。社会的には、効果的なOCD治療法の確立に寄与することで、患者の生活の質向上に繋がる可能性があげられる。また、本研究は神経科学および精神医学の分野における今後の研究の方向性を示すものである。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we evaluated the effects of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus (STN) on obsessive-compulsive ideation in rats. Normal rats underwent stereotactic brain surgery and were divided into three groups: a stimulation group in which high-frequency stimulation (130 Hz, 60  $\mu$ s, 0.9-1.0 mA, 15 s) was applied to the STN during a fear context conditioning task, a lesioning group in which electrodes were only inserted, and a control group. Changes in fear response (Freezing time, Startle response) were measured by digital software and analyzed using the Kruskal-Wallis test, but no statistically significant differences were found among the three groups. This indicated that the influence of left-sided STN stimulation on compulsive behavior was limited.

研究分野：神経生理

キーワード：強迫性障害 脳深部刺激療法 大脳基底核回路

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

強迫性障害(OCD)は一般人口中の生涯有病率が1~2%程度とされ本邦でも100万人強の患者が推定されている。今日まで病態生理は明確にはされておらず、標準的な治療法とされている薬物療法と認知行動療法に対して抵抗性をきたす患者が全体の10~20%存在する(1)。近年ではOCDの病態生理のひとつとして大脳基底核を主軸としたOCDループ仮説が提唱されているが、「強迫性障害(OCD)の病態・治療に関与する詳細な神経科学的なメカニズム」は未解明であった。このため、OCDの病態生理解明に結びつく基礎的研究は進んでおらず、新規治療薬の開発や脳深部刺激療法(DBS)を含めたニューロモデュレーション治療(NT)が本邦では導入に至っていない。

### 2. 研究の目的

既に諸外国ではOCDやトゥレット症候群、うつ病などの精神疾患に対してDBSに代表されるNTが導入されつつある。NTは、電流などで脳神経細胞の活動を变化させることで疾患を治療する方法である。OCDでは既存の内服治療や認知行動療法に対して治療抵抗性を示し、長期的予後研究で10年以上の経過でも寛解率が50%程度にとどまっていることや再発も多く、症状の長期化によって家族も巻き込まれてしまう。患者本人とその家族の生活の質が著しく低下することから、諸外国では薬剤抵抗性のOCDに対するNT、特にDBS(OCD-DBS)が行われており、すでに治療ガイドラインも策定され、効果をあげている。今後もOCDを含めた精神疾患に対するNTの重要性は高まると考えられる。一方精神疾患に対してNTが導入された経緯にはパーキンソン病などの運動障害疾患に対するDBSの効果発現機序の解明や治療の有効性・問題点に対する知識や経験の蓄積による部分が大きく、精神疾患そのものに対するNTの効果作用機序についてはほとんど解明されていない。本邦では精神疾患へのNTの応用は人間の精神活動への過剰な介入の懸念から導入には至っていない。そのため、本邦での導入には疾患の病態解明とより明確なNTの効果作用機序の科学的根拠が示される必要がある。本研究でOCDの病態生理、NTの効果作用機序を明らかにし、本邦での精神疾患に対するNT導入の礎になることを目指した。

### 3. 研究の方法

方法：恐怖文脈条件付け課題を用いたラットによる高頻度刺激下での行動解析

行動実験:

ラットを用いた高頻度刺激下での強迫観念に対する評価を行った。正常ラット(Long Evans 種, 雌, 8-12週)に定位脳手術的手法を用い、脳への刺激用電極挿入のためのチャンバーを右側頭蓋外に設置した。設置後、恐怖情動記憶を検討するために音を条件刺激、電気刺激を非条件刺激とした恐怖文脈条件づけ課題を4日間にわたって施行した。3日目には1日目と2日目の行動課題によって条件づけが成立したラットの左側視床下核(STN)に刺激用電極を挿入後にDBSに近い条件(130Hz, 60  $\mu$ s, 0.9-1.0mA, 15sec)で高頻度刺激を行った(STN-DBS群)。高頻度刺激を行わなかった群(Sham群)、刺激電極のみをSTNに1分間留置した群(Lesioning群)を併せた3群の2日目(Pre-test)と4日目(Post-test)の恐怖反応の変化(Freezing time, Startle response)をデジタルソフトウェア(Startle Reflex version 5.95, Med Associate)を用いて測定した。すべての解析はGraphpadPrism(バージョン9.0.1, GraphPad Software)を用いて行い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

Freezing time と Startle response の刺激前後の絶対値を Kruskal-Wallis テストを用いて分析した。

#### 4 . 研究成果

ラット 14 匹に定位脳手術を行い、STN-DBS 群(n = 5)、Sham 群(n = 5)、Lesioning 群(n = 4)の 3 群で条件づけ課題を行なった。Freezing time と Startle response のいずれも 3 群間で統計学的な有意差を認めなかった(Freezing time:  $H_{(3)} = 0.32$ ;  $p = 0.87$ 、Startle response:  $H_{(3)} = 0.66$ ;  $p = 0.84$ )(図 1)。恐怖条件づけが成立したラットでは恐怖反応として身動きがまったく見られない「すくみ」を認める。この恐怖反応のプロセスには恐怖の記憶の保持と条件刺激の提示に対する不安が関与しており、先行研究において既に OCD の強迫観念に関する評価方法として用いられている。本研究では STN-DBS 群、Lesioning 群、Sham 群の間で行動実験後の強迫行動の改善に有意差は認められなかった。先行研究では分界条床核(BNST)群での高頻度刺激後ではコントロール群と比較して強迫行動の改善を認めているが本研究での左側 STN 刺激による改善は認められなかった。近年では神経心理学的研究や脳画像研究から OCD の病態生理のひとつとして大脳基底核を主軸とした OCD ループ仮説が提唱されている(2)。OCD-DBS ではループ仮説に關与する、腹側線条体、BNST、側座核や STN が刺激ターゲットとして用いられている。いずれの刺激部位でも OCD 症状の改善を認めているが、OCD ループに対して DBS が電気生理学的にどのような作用を及ぼしているのか、どのターゲットでの刺激が最も症状を改善させるかは明確にはされていない。今回の結果からは OCD に対する STN-DBS では刺激する大脳半球の左右差による効果発現の違いや、STN-DBS による臨床効果は BNST-DBS より劣る可能性が考えられる。

#### 参考文献：

1. Karas PJ, Lee S, Jimenez-Shahed J, Goodman WK, Viswanathan A, Sheth SA. Deep Brain Stimulation for Obsessive Compulsive Disorder: Evolution of Surgical Stimulation Target Parallels Changing Model of Dysfunctional Brain Circuits. *Front Neurosci.* 2018;12:998.
2. Luyck K, Nuttin B, Luyten L. Electrolytic post-training lesions of the bed nucleus of the stria terminalis block startle potentiation in a cued fear conditioning procedure. *Brain Struct Funct.* 2018;223(4):1839-48.

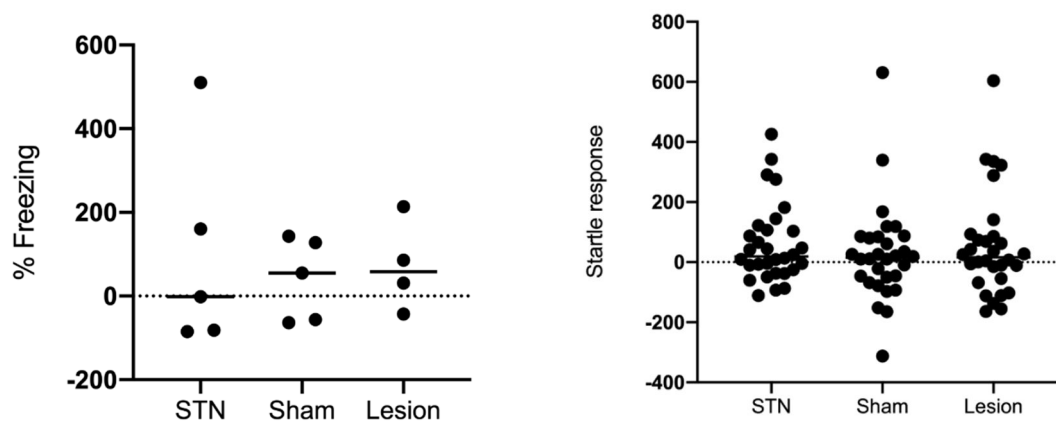


図 1:行動実験前後での恐怖行動の変化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
---------	---------