

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月14日現在

機関番号：24701  
 研究種目：基盤研究(C)  
 研究期間：2010～2012  
 課題番号：22591295  
 研究課題名（和文）アットリスク精神状態の介入指標の確立と病態解明を目指す縦断的TMS-NIRS研究課題名  
 （英文）Simultaneous rTMS/NIRS for assessment of regional brain connectivity between superior temporal gyrus and frontal lobe  
 研究代表者  
 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

研究成果の概要（和文）：幻聴や思考障害の基盤とされる上側頭回（STG）と前頭葉の結合性を検討するため、反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）中に刺激遠隔部で起こる血流変化をNIRSで測定した。対象は健常男性12名。左STG後部をrTMS中の左前頭部、右前頭部の血流変化をNIRSで測定した。左STGへのrTMSでは、左前頭部、右前頭部において、シャム刺激中と比較し、実刺激中に有意に血流が低下した。本研究の結果から、TMS-NIRSがSTG-前頭葉の機能的結合性の指標となる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：In order to elucidate usefulness of simultaneous rTMS/NIRS for assessment of regional brain connectivity between the STG and frontal lobes, we examined hemodynamic responses in frontal lobes during rTMS to the STG in healthy volunteers. The subjects were 12 healthy right-handed male volunteers and they underwent two visits of simultaneous rTMS/NIRS. Our results suggest that simultaneous rTMS/NIRS is useful for assessment of regional brain connectivity between the STG and frontal lobes.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
22年度	1,700,000	510,000	2,210,000
23年度	1,000,000	300,000	1,300,000
24年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学 精神生理学

キーワード：統合失調症 磁気刺激 アットリスク NIRS

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症の病態仮説の一つに、脳部位間の結合障害が原因であるという disconnection 仮説があり、幻聴や思考障害の基盤とされる上側頭回（STG）と前頭葉の結合性に着目した研究が報告されている。近年、反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）中に刺激遠隔部で起こる血流変化をNIRSで測定することが可能とな

り、この方法が脳部位間の結合性の評価にも利用されている。

## 2. 研究の目的

本研究では、STGをrTMS中のNIRSにおける前頭葉の血流変化を測定することにより機能的結合性を評価することを目指し、最終的には統合失調症の脳部位間結合障害を

検討する。

### 3. 研究の方法

**対象：** 健常男性 12 名。全例右利きで年齢は  $34 \pm 7.15$  歳であった。本研究は和歌山県立医科大学倫理委員会の承諾を得ており、すべての対象者から文書による同意を取得して行われた。

**TMS-NIRS:** 対象者 12 名全例で測定を行った。磁気刺激装置は Magstim Rapid magnetic stimulator (Magstim Company, UK) を用い、刺激頻度 1Hz、刺激出力設定 60%、刺激時間 60 秒とした。刺激部位の左 STG 後部、Vertex (Cz) は磁気刺激用ナビゲーションシステム Brainsight Frameless (Rogue Research Inc, Canada) を用い同定した。

① STG - 前頭葉の機能的結合性の評価のため、左 STG 後部を rTMS 中の左前頭部、右前頭部の血流変化を NIRS で測定した。

② rTMS の頭蓋外組織への作用が前頭部血流に及ぼす影響の評価のため、Vertex (Cz) を rTMS 中の左前頭部、右前頭部の血流変化を NIRS で測定した。

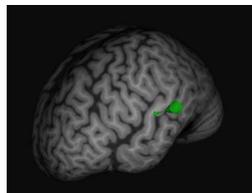
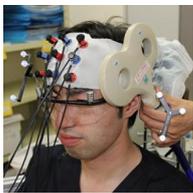
③ 各被験者に対し、左 STG 刺激、Vertex 刺激のいずれにおいてもシャム刺激と実刺激を 1 回ずつ施行した。

NIRS (光トポグラフィ装置) は

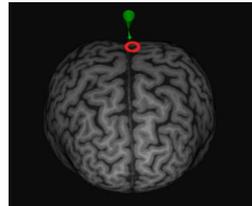
ETG-4000 (Hitachi Medical Corporation, Japan) を用いた。前頭部に  $3 \times 3$  のプローブを設置し、各プローブ間 (12 チャンネル) で磁気刺激中のオキシヘモグロビン濃度 (oxy-Hb) の変化量を測定した。12 チャンネルを前頭正中部から左右に分けた 2 つの ROI (左前頭部、右前頭部) を設定し、平均 oxy-Hb 変化量を求めた。

**統計：** 左前頭部、右前頭部の実刺激時とシャム刺激時の平均 oxy-Hb 変化量の違いを Paired-t test を用いて検討した。また、実刺激時とシャム刺激時の平均 oxy-Hb 変化量の差を求め、前頭部の血流変化の左右差を Paired-t test を用いて検討した。

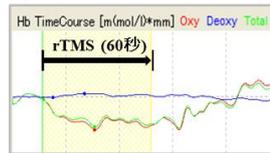
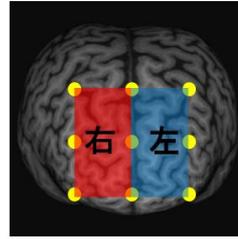
#### ① 左 STG



#### ② Vertex



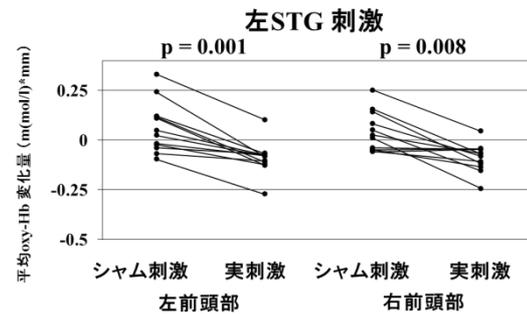
NIRS 測定機器: ETG-4000 前頭部に  $3 \times 3$  のプローブを設置し、正中から左右に 2 つの ROI (左・右前頭部) を設定 rTMS 中の平均 oxy-Hb 変化量を測定



### 4. 研究成果

#### STG を磁気刺激時の前頭部の血流変化

左 STG への rTMS では、左前頭部、右前頭部において、シャム刺激中と比較し、実刺激中に有意に血流が低下した。前頭部の血流変化の左右差は、シャム刺激中と実刺激中のいずれにおいても有意でなかった。



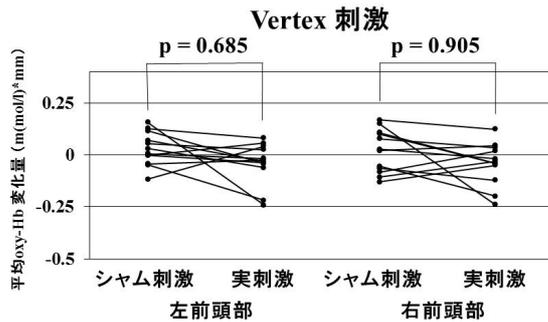
rTMS	平均 oxy-Hb 変化量 (m(mol/l)*mm)				p 値 <sup>a</sup>			
	左前頭部		右前頭部		①・②	③・④	①・③	②・④
左 STG	0.063	-0.091	0.039	-0.086	0.001	0.008	0.372	1.00
(m ± SD)	±0.13	±0.82	±0.10	±0.08				

Abbreviations: シャム, シャム刺激; 実, 実刺激; m, 平均; SD, 標準偏差.

a: one-way ANOVA for repeated measures (Bonferroni correction was used as post-hoc analysis).

#### Vertex を磁気刺激時の前頭部の血流変化

Vertex への rTMS では、左前頭部、右前頭部のいずれにおいても、シャム刺激中と実刺激中の血流変化に有意な差異はなかった。



rTMS	平均 oxy-Hb 変化量 (m(mol/l)*mm)				p 値*			
	左前頭部		右前頭部		①・②	③・④	①・③	②・④
Vertex	0.030	-0.039	0.018	-0.042	0.685	0.905	1.00	1.00
(m ± SD)	±0.08	±0.10	±0.10	±0.10				

Abbreviations: シヤム,シヤム刺激;実,実刺激;m,平均;SD,標準偏差.  
a: one-way ANOVA for repeated measures (Bonferroni correction was used as post-hoc analysis).

本研究は TMS-NIRS により STG -前頭葉の機能的結合性を検討した初めての研究である。

低頻度 rTMS は神経活動を抑制するとされ、左 STG を rTMS 中の前頭部の血流低下は、神経ネットワークを介した rTMS の遠隔効果と考えられる。しかし、前頭部の血流変化に刺激同側・対側間で有意差はなく、STG -前頭葉に加えて他の脳部位間結合も血流変化に介在した可能性がある。

近年、NIRS 所見への影響因子として、頭皮血流や rTMS の頭蓋外組織への作用が注目されているが、本研究の測定では、Vertex を rTMS 中の前頭部の血流に有意な変化はなく、頭蓋外要素の影響は少ないと考えられる。

本研究の結果から、TMS-NIRS が STG -前頭葉の機能的結合性の指標となる可能性が示唆された。今後は、TMS-NIRS に fMRI や拡散テンソル画像などの他のモダリティを加え、STG -前頭葉の機能的結合性をより詳細に検討したい。

## 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 2 件)

- ① Shun Takahashi, Satoshi Ukai, Tomikimi Tsuji, Asami Kose, Masaru Shoyama, Masahiro Yamamoto, Masatoshi Okumura, Kazuhiro Shinosaki: Cerebral blood flow in the subgenual anterior cingulate cortex and modulation of the mood-regulatory networks in a successful rTMS treatment for major depressive disorder. Neurocase, Epub ahead of print 査読有り

- ② 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 査読無し

[学会発表] (計 6 件)

- ① 高橋隼, 鶴飼聡, 橋本忠浩, 喜多彬, 正山勝, 辻富基美, 篠崎和弘: 上側頭回-前頭葉の機能的結合性の評価に対する TMS-NIRS 同時測定の実用. 第 14 回日本脳機能マッピング学会 2012. 7. 札幌
- ② 高橋隼, 鶴飼聡, 奥村匡敏, 橋本忠浩, 岩谷潤, 辻富基美, 篠崎和弘: 統合失調症におけるプレパルス抑制の減弱は認知機能障害と関連する. 第 7 回日本統合失調症学会 2012. 3. 愛知
- ③ 高橋隼, 鶴飼聡, 辻富基美, 篠崎和弘: 統合失調症における上側頭回-前頭葉の機能的結合障害の検討～健常者による予備的検討～. 第 8 回統合失調症研究会 2012. 2. 東京
- ④ 鶴飼聡 精神医学における rTMS の臨床応用の現状と課題. 第 33 回日本生物学的精神医学会 (招待講演) 2011. 5. 東京
- ⑤ 高橋隼, 辻富基美, 鶴飼聡 ナビゲーションガイド下反復経頭蓋磁気刺激療法を施行した慢性耳鳴患者の脳血流および GABA 機能の変化 第 13 回日本ヒト脳機能マッピング学会 2011. 9. 京都
- ⑥ 篠崎和弘 r-TMS/m-ECT と認知機能 第 10 回精神疾患と認知機能研究会 2010. 11. 東京

[図書] (計 4 件)

- ① 辻富基美, 篠崎和弘: 特殊な意識障害 通過症候群, 脳とこころのプライマリケア vol 5 意識と睡眠, 千葉茂 (編集), 株式会社シナジー, 東京, pp257-263, 2012
- ② 辻富基美, 篠崎和弘 中山書店 経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation). 精神医学キーワード事典 2011
- ③ 篠崎和弘, 鶴飼聡, 辻富基美 新興医学出版社 rTMS と認知機能 磁気刺激による認知機能. 2011
- ④ 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 419-425

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

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

### (2) 研究分担者

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

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

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

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

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

高橋 隼(Takahashi Shun)

和歌山県立医科大学・医学部・学内助教

研究者番号：10508021

(3) 連携研究者 なし

