

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2013

課題番号：22591308

研究課題名(和文) DC脳電位の生理機能の解明と精神疾患治療への応用

研究課題名(英文) Functional analysis of DC brain potential and its application in psychiatry

研究代表者

榛葉 俊一 (SHINBA, Toshikazu)

公益財団法人東京都医学総合研究所・認知症・高次脳機能研究分野・研究員

研究者番号：80175398

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円、(間接経費) 1,080,000円

研究成果の概要(和文)：脳内の緩徐な電位変化であるDC電位が担う働きについて、主として覚醒機能との関連について、動物実験と臨床的知見をもとに分析した。

その結果、DC電位は、運動、注意、意欲などの心身の機能との関連で、覚醒レベルの変化に伴い変動することが示唆された。DC電位は覚醒状態の指標となり、神経発火や脳波のAC成分に加え、脳機能を電気生理学的に理解する上で有用である。

さらに、DC刺激により誘発電位や心拍変動指標の変化が引き起こされ、DC電位の臨床利用の有用性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The present study investigated the function of slow electrical event in the brain including direct current (DC) potential and slow potential (SP) with respect to arousal using the data from animal and psychiatric experiments.

The results have indicated that DC level fluctuates in response to arousal changes in relation to psychological and motor function, including movement, attention and motivation. It is suggested that DC potential can be a parameter of arousal condition, in addition to neuronal firing and AC potential, to electrophysiologically understand the brain function.

Furthermore, DC stimulation altered the auditory evoked potential and heart-rate variability indices, indicating the usefulness of DC potential in psychiatric practice.

研究分野：内科系

科研費の分科・細目：精神神経学

キーワード：DC電位 覚醒 注意 意欲 ラット 精神疾患 slow potential

## 1. 研究開始当初の背景

近年、脳のゆっくりとした電気活動である Direct Current (DC)成分が脳科学の分野で注目されている。精神科領域でも DC 電位測定や DC 刺激を診断や治療に利用することが進められている。しかし DC 電位がどのような脳機能を反映するのか、またその変化はどのような影響を及ぼすのか、未だ明確でない点が多い。

脳の電気活動の基本単位(ユニット)は数ミリ秒の電気変化からなる活動電位であることはよく知られた事実である。そして多くの活動電位と興奮性や抑制性のシナプス電位がまとまりをもって活動し、様々な周波数を持つ脳電位を発生させる。脳表で観察される脳波はその周波数帯域により、デルタ波、シータ波、アルファ波、ベータ波、ガンマ波などに分けられ、睡眠覚醒、意識レベル、高次脳機能などとの関連で臨床や研究の場で利用されている。

これらの現在利用されている脳波成分は、主として 0.5Hz 以上の周波数帯域に属する AC 電位成分である。一方、同時に発現している DC 電位成分については、20 世紀前半より研究されてきているが、脳波計が主として AC 増幅器を利用してきたことから、十分に研究が進んでいない点が多い。

秒から分単位でゆっくりと変動する DC 成分が皮質内で記録され、それが麻酔など意識・覚醒レベルの変化により影響を受けることは、Aladjalova(1964)のレビューに詳細に記載されている。また近年 Birbaumer ら(1990)のグループにより多くの知見が追加されている。てんかん発作時には表面 DC 脳波が陰性になる現象に関しては、近年も臨床的研究が続けられている。脳の活動亢進と DC レベルとの関係は良く知られた事実である(Caspers et al., 1980)。さらに行動との関係も見出され、報酬や意欲に関連した DC 変動(Hallschmid et al., 2001; Rowland and Goldstone, 1963)、そして計算などの脳活動時の DC 変動(Trimmel et al, 2001)も報告されてきた。

臨床研究でもっとも利用されている DC 電位成分は contingent negative variation (CNV)と運動準備電位(readiness potential)である(Hornhuber and Deecke, 1965; Walter et al, 1964)。予告付き反応時間課題の刺激間や単純な随意運動の前に陰性の緩電位(slow potential; SP)が出現することが見出されている。ラットでも CNV 様の電位が脳の前頭部で大きく出現することが報告されている(Pirch et al., 1983)。また睡眠との関連も明らかになり、ノンレム睡眠への移行期での変化などが報告されている(Marshall et al., 1998)。さらにラットにおいて DC 脳

電位は時間単位での変動や日内変動を示すことが明らかになった(Shinba, 2009)。DC 脳電位は主として覚醒している時間帯には前頭部が後頭部に対して陰性に、睡眠が多い時間帯には陽性にシフトする。筋電図や脳波のシータ波との相関も認められている。

DC 電位変動の意味付けについては、一般的に脳表における陰性シフトは脳の活動上昇、陽性シフトは活動低下と関連すると言われているが、詳細はまだ不明である。覚醒状態との関連も考えられるが、様々な行動との関連やストレスの影響など、検討すべき点が多い。また、その脳内発現メカニズムについては脳表近く、皮質の表層で生成される(slow cortical potential; SCP)という説が支持されているが(He and Raichle, 2009)、十分には解明されていない。CNV などの SCP と日内変動する DC 電位とが同じ神経活動を背景とするのかどうかなど、その発現メカニズム、脳表における部位差についても解明されていない。臨床的に DC 成分を有用に利用するためには、その発現メカニズムや生理学的な意味を知る必要がある。

精神科関連領域における脳電位 DC 成分の利用については、CNV や SCP を利用した報告が見られるが、臨床の場で実用化されるまでにはいたっていない。CNV とうつ病との関連が報告されているが(Ashton et al., 1988)、広く認められているものではない。また CNV を指標として用いるバイオフィードバック療法によりうつ病などの精神疾患を治療する方法も、精神科領域でいくつかの報告がある。SCP 生成セッションに続き、計算セッションを行うと、SCP の陰性電位が大きいほど計算セッションの時間が短縮した(Lutzenberger et al., 1982)。また、SCP の陰性電位と EMG 驚愕反射とが関連し、negativity training をしているときはリラックスしにくいことも見出されている(Brody et al., 1994)。一方薬物治療抵抗性の部分てんかん発作では、positive shift の形成度はてんかん発作の頻度の減少と関連した(Kotchoubey et al., 1997)。CNV の陰性電位を増加させると、痛みに対する tolerance が増加することも報告されている(Douros et al, 1994)。注意欠陥多動障害の治療における有用性も報告されている(Gevensleben et al., 2009)。さらに Brain Machine Interface における利用の可能性も指摘されている(Kaiser et al., 2002)。

また、1-2 mA の直流電流を 20 分程度頭蓋に負荷する経頭蓋直流電気刺激(transcranial direct current stimulation: tDCS)は、ニューロン活動や cortical spreading depression に影響することが報告されている(Fregni et al., 2007)。線維筋痛症(Roizenblatt et al., 2007)やうつ症状(Loo et al., 2009)の症状が有意に改善すると

という報告がある。本邦でもりハビリの分野などでの利用が進められている (Tanaka and Watanabe, 2009)。精神科領域での利用が興味深い。

## 2. 研究の目的

このような背景のもと、本研究では DC 脳電位がどのように脳内で発現し、どのような脳機能を反映するのかを分析し、エビデンスに基づいた DC 成分の理解を進め、精神科の臨床における利用について検証した。脳内の発現メカニズムと脳機能との関連は主としてラット・マウスの神経発火や脳波基礎波、事象関連電位を用い分析した。また精神科臨床への応用では、不安障害やうつ病などの患者を対象とした経頭蓋直流電気刺激 (transcranial direct current stimulation; tDCS) に心拍変動指標を目安として用いる新たな治療法の開発を目指した。

動物実験では、ラット・マウスの DC 脳電位と、睡眠覚醒、報酬行動、学習などとの関連からその生理学的機能を分析するとともに、脳表および脳内の電位分布や神経発火の解析により DC 脳電位成分の脳内発現メカニズムを検討した。

臨床研究では、これらの基礎的な理解に基づき、精神疾患の治療における DC 電位成分の利用を進めることを目的とした。うつ病や不安障害などの精神疾患の治療における SCP の利用、さらに、精神科治療における tDCS の利用を目指した。電気刺激の負荷の方法、部位、効果の指標などに関して、臨床で使える知見を得ることを試みた。

## 3. 研究の方法

脳内の緩徐な電位変化である DC 電位が担う働きについて、主として覚醒機能との関連について、動物実験と臨床研究を行った。

ラット・マウスを用いた動物実験では、DC 脳電位の生理機能を明確にするために 1) 意欲、2) ストレス、3) 前頭葉活動との関連および 4) 経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) の影響について解析した。また、臨床研究では、5) tDCS の不安障害やうつ病の診断治療における利用法についても検討を進めた。

### 1) DC 電位と意欲

内側前頭束や視床下部などの脳部位に電流を流すことが報酬となることが知られている。本実験では、ラットの内側前脳束に二本のステンレスコート線を張り合わせた刺激電極を植え込み、ラットがレバーを押すと、50 microA、5 ms 矩形波が 100Hz、0.4 秒持続

して負荷されるような訓練をおこなった (脳内自己刺激)。ラットがこの脳内自己刺激課題を学習した後に、同時に脳表面に植え込んだ銀塩化銀ネジ電極より DC 脳電位を記録し、ラットのレバー押し行動と DC 脳電位レベルとの関連を解析した。データをもとに、DC レベルと報酬や意欲との関連を検討した。

2) CNV を用いたストレスモデル：心的外傷後ストレス障害 (PTSD) の過覚醒

ラットやマウスにフットショックを用いた条件付け学習をさせると、人の CNV に相当する陰性電位変化が出現することが Pirch ら (1983) により明らかにされている。本実験では、学習の消去過程にフットショックを与えなくなってからも続く CNV 様変化を分析することにより、PTSD における過覚醒モデルとしての有用性を評価した。

ラットの頭蓋に銀塩化銀ネジ電極を植え込む手術を行った。手術からの回復後に脳波を DC アンプまたは時定数 5 秒の AC アンプで記録した。二つの音をラットに提示し、一方の音 (標的音) の後 1 秒でフットショックを与えた。他の音 (非標的音) の提示後にはフットショックは与えない。フットショックセッションを一日 1 時間、5 日行った後、2 音は提示するがフットショックは与えない消去セッションを週に 1 回計 3 回行った。フットショックを与えなくなった後の標的音に対する脳波反応をフットショック前と比べ、引き算波形を求め、過覚醒に関連すると考えられる CNV の変化を分析した。CNV は最初の誘発反応に続く前半の陰性電位振幅と後半の陰性電位振幅も測定した。

### 3) CNV の前頭葉における発現メカニズム

DC 電位の発現メカニズムを分析するために、前頭葉の神経発火および皮質内フィールド電位の測定を行った。神経発火記録用のマイクロマニピュレータ付電極の植え込みを施行し、手術から回復後に、2 音を提示し、一方 (標的音) の後 1 秒後にフットショックを与え、他の音 (非標的音) 後には何も与えない訓練を行った。一日 1 時間の訓練を 5 日間行い、最終日に記録を行った。表面脳波は加算平均し CNV の波形を求めた。神経発火はヒストグラムを作成し、CNV との関連を解析した。

4) 経頭蓋直流電気刺激 (tDCS) の効果の脳内メカニズム

ラットの脳に tDCS を付加し、同時に記録する脳波成分への影響を分析する。ラットの頭蓋上に脳波電極を装着し、さらに刺激用の電極を前頭部と後頭部に植え込む。刺激電極間に 0.1-0.3mA の電流を流している間に脳波を記録した。tDCS の神経活動への影響を聴覚誘発電位の変化に基づき解析した。

5 ) tDCS の不安障害やうつ病の治療における心拍変動指標の利用

安全性を考慮し、1mA の電流量で (Koch et al., 2009) anodal または cathodal 電極を前頭部に装着し、tDCS を 20 分間行うセッションを週一回 5 回繰り返す治療を行った。治療効果を心理指標とともに、心拍変動解析により自律神経指標を用い評価した。

#### 4 . 研究成果

本研究では、DC 電位が脳や心の働きにおいてどのような働きを担っているのか、動物実験における基礎的な知見と精神疾患患者における臨床的な知見をもとに分析した。動物を用いた研究では、意欲、ストレス、注意との関連で分析した。臨床研究では、不安障害やうつ病患者において経頭蓋直流刺激 (tDCS) を行い、診断・治療における DC 電位の利用について検討した。

##### 1 ) DC 電位と意欲

前頭部、頭頂部、後頭部の脳表に銀塩化銀電極を装着したラットにおいて、覚醒無拘束状態で内側前脳束の頭蓋内自己電気刺激時に DC 電位を記録すると、高頻度自己刺激時には DC 電位が陰性にシフトした。DC シフトはレバー押しが開始されるとすぐに始まり、休止期になると陽性方向に戻る変化が見られた。この変化は後頭部よりも前頭部と頭頂部で明確に出現した。前頭・頭頂部の DC 電位は意欲に関連する行動のコントロールに関わることを示された。

一方、レバー押し先行して readiness potential は観察されたものの、その前後での DC 電位の変化はなく、レバー押し行動そのものが DC 電位のシフトに関連していないことが示された。前頭頭頂部における DC 電位は、単に運動ではなく、意欲を含めた心理的な活動により変動する可能性が示唆された。

##### 2 ) CNV を用いたストレスモデル

音刺激呈示後 1 秒で、ケージ床への電気刺激によるフットショックを与えることにより、ラットの頭頂部において CNV が出現した。この反応は数回の施行にて完成した。フットショックの条件付けが CNV で観察された後の消去の過程において、音刺激呈示後 500ms 以内の陰性電位は出現が継続した。ストレスがなくなった後にも、CNV の早期成分は残存し、覚醒レベルの亢進との関連が考えられた。この現象を、心的外傷後ストレス障害の動物モデルとして利用できる可能性が示唆された。

##### 3 ) CNV の前頭葉における発現メカニズム

予告つきレバー押し課題を習得し、刺激間隔において CNV が出現するラットにおいて、前頭葉の神経発火は、浅層では抑制が、中層では興奮が、深層では抑制が多く認められた。DC の極性は皮質内で逆転し、前頭皮質における発火が示唆された。一方、前頭葉内では、早い潜時で出現する誘発反応も認められ、皮質内で情報の入力に対する注意の維持、そして求められる運動の準備に至る過程に DC 電位が関連していることが示唆された。

##### 4 ) tDCS の効果の脳内メカニズム、

tDCS を施行している時に、音刺激に対する聴覚誘発電位を測定した。ラットおよびマウスの頭頂皮質と前頭皮質における誘発電位の波形の positive 成分と negative 成分に変化が認められた。tDCS は脳の情報処理過程に影響を与えることにより、効果発現をする可能性が考えられた。

5 ) tDCS の不安障害やうつ病の診断治療における心拍変動指標の利用

前頭部に 1 mA の直流電流を 20 分負荷することによる心理生理学的変化を不安障害やうつ病の患者において分析した。繰り返し刺激を与えることが、不安やうつ状態の改善に有効であった症例も認められた。心拍変動解析の交感神経指標 (LF/HF) が減少し、副交感神経指標 (HF) が増加する所見が認められ、覚醒状態の変化が症状改善と関連していることが考えられた。tDCS による覚醒状態のコントロールの指標として自律神経検査が有用であることが示唆された。

上記 1 - 5 ) のそれぞれの研究結果は DC 電位が前頭葉において発現し、意欲、ストレス、注意など覚醒機能に関連する多くの脳活動にともない変動することを示唆した。さらに、tDCS により脳の DC 電位を操作することは、情報処理や全身の覚醒レベルに影響を及ぼし、精神疾患の治療効果を発現させる可能性が認められた。

#### 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 )

Shinba T. (2014), Altered autonomic activity and reactivity in depression revealed by heart-rate variability measurement during rest and task conditions. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68:225-233. 査読有

Yamamoto K, Shinba T, Yoshii M. (2014), Psychiatric symptoms of noradrenergic

dysfunction: A pathophysiological view. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 68:1-20. 査読有

榛葉俊一、高橋国人、兼高里美、根立隆樹、山根木正人、道解冬樹、堀卓也、原川信二、三木正晴、原浩之、鈴木宏志、原昭邦 (2012)、慢性疼痛に対する電界治療の有効性：明確な基礎疾患を有しない症例におけるパイロットスタディ。日本統合医療学会誌 5:68-72. 査読有

Shinba T, Ozawa N, Yoshii M, Yamamoto K. (2010), Delayed increase of brain noradrenaline after acute footshock stress in rats. Neurochemical Research 35:412-417. 査読有

[学会発表](計 2件)

榛葉俊一、高橋幸利、堀米ゆみ、星詳子、意欲と皮質DC電位との関連：脳内自己刺激を用いた電気生理学的研究、第34回日本神経科学大会、2011年9月16日、横浜

榛葉俊一、星詳子、ラット脳DC電位の24時間変動、第33回日本神経科学大会、2010年09月02日、神戸

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

榛葉 俊一 (SHINBA, Toshikazu)

公益財団法人東京都医学総合研究所・認知症・高次脳機能研究分野・研究員

研究者番号：80175398

### (2)研究分担者

なし

### (3)連携研究者

なし