

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461767

研究課題名(和文)二連発磁気刺激による大脳皮質GABAニューロン機能評価法 of 精神神経疾患への応用

研究課題名(英文)Application of paired pulse TMS tests to neuropsychiatric disorders

研究代表者

岩瀬 真生 (IWASE, MASAO)

大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：60362711

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：少数の健常者を対象に、検査に要する時間の短縮を図るプロトコルを開発し、検査時間を1時間から30分程度の短縮可能となった。精神神経疾患患者においても、二連発磁気刺激検査を行い、皮質興奮性、GABA受容体機能の変化を測定しているが、途中、磁気刺激装置の故障による研究の遅れが生じ、十分な症例数が集積していない。今後さらに症例を積み重ねて最終的な結論を導き出す予定である。臨床評価項目として測定している脳波の数値解析により、認知症患者での脳内の機能的結合に異常があることや、正常圧水頭症患者の髄液排除試験前後の脳波変化を解析し、シャント手術の治療効果の予測に有用であることを英文論文として発表した。

研究成果の概要(英文)：We developed a test protocol which could shorten testing time to reduce psychological stress of neuropsychiatric patients. We could not gather sufficient number of data to reach final conclusions so far due to a breakdown of transcranial magnetic stimulation apparatus. We also gather clinical data including electroencephalograph (EEG). EEG analyses revealed abnormal neural functional connectivities in patients with dementia and the utility for prediction of shunt operation effect in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. We have reported these results in foreign scientific journals.

研究分野：精神神経科学

キーワード：単発・二連発磁気刺激 GABA 統合失調症 電気けいれん療法 てんかん

1. 研究開始当初の背景

二連発磁気刺激では刺激パラメータの調整により、大脳皮質の抑制・促進を引き起こすことが可能であるが、これらの現象は GABA-A、GABA-B 受容体の機能と関連することが証明されている。精神神経疾患において反復的経頭蓋磁気刺激による治療法を開発する研究は多く知られているが、二連発磁気刺激を検査法として開発する研究は皆無に近い。近年、統合失調症では GABA 系の機能異常が明らかになってきている。また多数の向精神薬が上梓されるようになってきているが、これらの GABA 系への影響はほとんど検討されていない。てんかんでは皮質興奮性に異常があることが想定されており、全般てんかんと部分てんかんでは皮質興奮性の相違が想定されている。電気けいれん療法では治療経過中にけいれん閾値が上昇し、皮質興奮性が変化することが知られている。こうした精神神経疾患の病態や向精神薬の作用機序、および電気けいれん療法の作用機序の解明に二連発磁気刺激が有用である可能性があり、本研究に着手した。

2. 研究の目的

精神疾患患者で円滑に検査を行うため、検査時間の短縮、効率化を図ることを出発点とし、統合失調症、てんかん、認知症などの精神神経疾患での皮質興奮性、GABA 受容体機能の異常を明らかにし、診断への有用性や病態との関連を検討する。電気けいれん療法の経過により皮質興奮性や GABA 受容体機能の変化を明らかに、治療効果との関連を検討することで、電気けいれん療法の作用機序を解明する。新規向精神薬の服用による皮質興奮性、GABA 受容体機能変化を検討し、作用機序解明の一助とする。

3. 研究の方法

統合失調症、てんかん、認知症などの精神神経疾患の治療前後、電気けいれん療法の治療前後、新規向精神薬の服用前後において、二連発磁気刺激を用いて、皮質興奮性、GABA 受容体機能の評価を行う。磁気刺激の検査項目としては、運動閾値、SICI、LICI、ICF、CSP を評価する。臨床的な評価としては、脳波、脳磁図、認知機能(WAIS-III、MMSE など)、精神症状(PANSS、HAM-D、CGI など)、発作頻度、薬物血中濃度を測定し、二連発磁気刺激の検査結果と臨床評価項目との関連を検討する。

4. 研究成果

少数の健常者を対象に、検査に要する時間の短縮を図るプロトコルを開発し、検査時間を 1 時間から 30 分程度の短縮可能となった。精神神経疾患患者においても、二連発磁気刺激検査を行い、皮質興奮性、GABA 受容体機能の変化を測定しているが、途中、磁気刺激装置の故障による研究の遅れが生じ、十分

な症例数が集積していない。今後さらに症例を積み重ねて最終的な結論を導き出す予定である。臨床評価項目として測定している脳波の数値解析により、認知症患者での脳内の機能的結合に異常があることや、正常圧水頭症患者の髄液排除試験前後の脳波変化を解析し、治療効果の予測に有用であることを英文論文として発表した。

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 16 件)以下は抜粋
Masahiro Hata, Hiroaki Kazui, Toshihisa Tanaka, Ryouhei Ishii, Leonides Canuet, Roberto D. Pascual-Marqui, Yasunori Aoki, Shunichiro Ikeda, Hideaki Kanemoto, Kenji Yoshiyama, Masao Iwase, Masatoshi Takeda. Functional connectivity assessed by resting state EEG correlates with cognitive decline of Alzheimer's disease - An eLORETA study. Clin Neurophysiol. 127(2):1269-78, 2016 doi:10.1016/j.clinph.2015.10.030.

Shunichiro Ikeda, Hiroaki Kazui, Toshihisa Tanaka, Ryouhei Ishii, Yasunori Aoki, Masahiro Hata, Leonides Canuet, Kenji Yoshiyama, Masao Iwase, Roberto D. Pascual-Marqui, Masatoshi Takeda. Association of cerebrospinal fluid tap-related oscillatory activity and shunt outcome in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Psychogeriatrics. 15(3):191-7, 2015 doi: 10.1111/psyg.12106.

Yasunori Aoki, Hiroaki Kazui, Toshihisa Tanaka, Ryouhei Ishii, Tamiki Wada, Shunichiro Ikeda, Masahiro Hata, Leonides Canuet, Tshimitsu Musha, Haruyasu Matsuzaki, Kaoru Imajo, Kenji Yoshiyama, Tetushiko Yoshida, Yoshiro Shimizu, Keiko Nomura, Masao Iwase, Masatoshi Takeda. EEG and Neuronal Activity Topography analysis can predict effectiveness of shunt operation in idiopathic normal pressure hydrocephalus patients. Neuroimage Clin. 3:522-30.2013 doi:10.1016/j.nicl.2013.10.009. eCollection 2013.

Yasunori Aoki, Hiroaki Kazui, Toshihisa Tanaka, Ryouhei Ishii, Tamiki Wada, Shunichiro Ikeda, Masahiro Hata, Leonides Canuet, Themistocris Katsimichas, Tshimitsu Musha, Haruyasu Matsuzaki, Kaoru Imajo, Hideaki Kanemoto, Tetsuro Yoshida, Keiko Nomura, Kenji Yoshiyama,

Masao Iwase, Masatoshi Takeda.
Noninvasive prediction of shunt operation
outcome in idiopathic normal pressure
hydrocephalus.
Sci Rep. 5:7775.2015
doi: 10.1038/srep07775.

Shunichiro Ikeda, Yuko Mizuno-Matsumoto,
Leonides Canuet, Ryouhei Ishii, Yasunori
Aoki, Masahiro Hata, Themistocris
Katsimichas, Roberto D. Pascual-Marqui, T
Hayashi, E Okamoto, T Asakawa, Masao Iwase,
Masatoshi Takeda.

Emotion Regulation of Neuroticism:
Emotional Information Processing Related
to Psychosomatic State Evaluated by
Electroencephalography and Exact
Low-Resolution Brain Electromagnetic
Tomography.
Neuropsychobiology.71(1):34-41. 2015

Yasunori Aoki, Ryouhei Ishii, Roberto D.
Pascual-Marqui, Leonides Canuet,
Shunichiro Ikeda, Masahiro Hata, Kaoru
Imajo, Hatuyasu Matsuzaki, Toshimitsu
Musha, Takashi Asada, Masao Iwase,
Masatoshi Takeda.

Detection of EEG-resting state
independent networks by eLORETA-ICA
method.
Front Hum Neurosci. 9:31. 2015
doi:10.3389/fnhum.2015.00031.
eCollection 2015.

Ohi K, Hashimoto R, Ikeda M, Yamamori H,
Yasuda Y, Fujimoto M, Umeda-Yano S,
Fukunaga M, Fujino H, Watanabe Y, Iwase M,
Kazui H, Iwata N, Weinberger DR, Takeda M.
Glutamate Networks Implicate Cognitive
Impairments in Schizophrenia: Genome-Wide
Association Studies of 52 Cognitive
Phenotypes.
Schizophr Bull. 41(4):909-18. 2015
doi: 10.1093/schbul/sbu171.

Miura K, Hashimoto R, Fujimoto M, Yamamori
H, Yasuda Y, Ohi K, Umeda-Yano S, Fukunaga
M, Iwase M, Takeda M.
An integrated eye movement score as a
neurophysiological marker of
schizophrenia.
Schizophr Res. 160(1-3):228-9. 2014
doi: 10.1016/j.schres.2014.10.023.

Fukumoto M, Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y,
Yamamori H, Umeda-Yano S, Iwase M, Kazui
H, Takeda M.
Relation between remission status and
attention in patients with schizophrenia.
Psychiatry Clin Neurosci. 68(3):234-41.

2014
doi: 10.1111/pcn.12119.

Hashimoto R, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y,
Yamamori H, Fukumoto M, Umeda-Yano S,
Dickinson D, Aleksic B, Iwase M, Kazui H,
Ozaki N, Weinberger DR, Iwata N, Takeda M.
Genome-wide association study of
cognitive decline in schizophrenia.
Am J Psychiatry. 170(6):683-4. 2013
doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12091228.

〔学会発表〕(計36件)以下は抜粋
Masao Iwase, Michiyo Azechi, Koji Ikezawa,
Ryouhei Ishii, Hidetoshi Takahashi,
Takayuki Nakahachi, Leonides Canuet,
Yasunori Aoki, Shunichiro Ikeda, Masahiro
Hata, Hiroaki Kazui, Motoyuki Fukumoto,
Kazutaka Ohi, Hidenaga Yamamori, Michiko
Fujimoto, Yuka Yasuda, Ryota Hashimoto,
Masatoshi Takeda. Forehead NIRS signal
changes during Sternberg's task in
schizophrenia. Neuro 2013, 2013.6.20-23,
Kyoto.

Masao Iwase, Michiyo Azechi, Koji Ikezawa,
Ryouhei Ishii, Hidetoshi Takahashi,
Takayuki Nakahachi, Leonides Canuet,
Yasunori Aoki, Shunichiro Ikeda, Masahiro
Hata, Hiroaki Kazui, Motoyuki Fukumoto,
Kazutaka Ohi, Hidenaga Yamamori, Michiko
Fujimoto, Yuka Yasuda, Ryota Hashimoto,
Masatoshi Takeda. Forehead NIRS signal
changes during Sternberg's task in
schizophrenia. Tissue oxygen index of NIRS
forehead signals during performing
frontal lobe tasks in schizophrenia,
2013.6.23-27, Kyoto.

Yasunori Aoki, Hiroaki Kazui, Roberto D.
Pascual-Marqui, Ryouhei ishii, Masao
Iwase, Kenji Yoshiyama, Hata Masahiro,
Kaoru Imajo, Haruyasu Matsuzaki,
Toshimitsu Musha. E-LORETA-ICA resting
state network activities of Dementia with
Lewy bodies and their association with
symptoms. Annual Conference of Clinical
Neurophysiology and Neuroimaging
2015-Joint Meeting of ECNS, ISNIP and
ISBET, 2015.9.9-13, Munich, Germany

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕
特記事項なし

6 . 研究組織

(1)研究代表者

岩瀬真生 (IWASE MASAO)

大阪大学大学院・医学系研究科・講師

研究者番号：60362711

(2)研究分担者

石井良平 (ISHII RYOUHEI)

大阪大学大学院・医学系研究科・助教

研究者番号：40372619