

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 19 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461776

研究課題名(和文) 広汎性発達障害における高次連合野の刺激応答特性と神経可塑性

研究課題名(英文) Stimulation-induced responses and neuroplasticity of heteromodal neocortices in autism spectrum disorder

研究代表者

中村 元昭 (NAKAMURA, Motoaki)

横浜市立大学・医学(系)研究科(研究院)・客員研究員

研究者番号：50464532

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：TMS(経頭蓋磁気刺激法)と脳波を組み合わせた実験の方法論を確立し、定型発達者29名、自閉症スペクトラム障害者20名のデータを取得した。前頭前野へのシータバースト刺激(TBS)前後で経時的にTMS誘発電位と認知機能を測定した。定型発達者において、TBS群はシャム刺激群と比較して、TBS実施後10分～50分においてN45成分の振幅が増幅効果を示し、20分～40分において作動記憶の一時的な増強効果を示すことが確認された。その一方で、発達障害者においては、N45成分や作動記憶の増強効果を認めなかった。前頭前野の神経可塑性様変化において、定型発達者と発達障害者の間で顕著な違いを見出すことができた。

研究成果の概要(英文)：We have established a methodology of the present experiment, combining transcranial magnetic stimulation (TMS) and electroencephalography (EEG). Twenty-nine typically developed subjects and 20 subjects with autism spectrum disorder (ASD) underwent the TMS-EEG experiment. TMS-evoked EEG potentials (mainly N45 component) and cognitive function were measured over time before and after the theta burst stimulation (TBS) applied to the left prefrontal cortex. In typically developed subjects, the active TBS group showed the temporary enhancement of the N45 amplitude (10 to 50 minutes) and the working memory task (20 to 40 minutes) following the prefrontal TBS, as compared with the sham TBS group. In contrast, ASD subjects did not show any temporary changes such as the N45 enhancement or working memory improvement following the prefrontal TBS. The present findings could suggest a substantial discrepancy between the typically developed and ASD subjects in terms of the prefrontal plasticity.

研究分野：医歯薬学・内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：経頭蓋磁気刺激法 前頭前野 神経可塑性 自閉症スペクトラム障害 作動記憶 誘発脳波

1. 研究開始当初の背景

高機能自閉症やアスペルガー症候群などの自閉症スペクトラム障害 (ASD) は、知的障害をとまわず障害の内容が理解されにくい。学童期・思春期を何とか乗り越えたとしても、社会人としての役割を要求される成人期以降に社会適応が低下してしまう場合が少なくない。成人期以降に精神科医療機関を受診しても、過小または過大な評価によって正しく診断されない場合も少なくない。成人発達障害の臨床現場では、養育者 (主に母親) から幼少期の精神神経発達過程や認知行動特性を丹念に聴取したり、知能指数検査における項目間の偏りを参考にしたりして診断を推定している。しかし定型発達と ASD の境界は必ずしも明瞭ではなく、臨床診断に資するバイオマーカーの創出が望まれている。さらには ASD の診断がついても、その生物学的治療は確立されていないのが現状であり、治療法の開発に資する研究が切望されている。

2. 研究の目的

経頭蓋磁気刺激法 (TMS) による TMS 誘発電位 (頭皮脳波) を生物学的指標として確立し、高次連合野の刺激応答特性を検証することを第 1 の目的とした。さらに、シータバースト刺激 (TBS) による介入前後の神経可塑性誘導効果について TMS 誘発電位を指標として検証することを第 2 の目的とした。成人 ASD 患者と定型発達者の前頭前野の生物学的指標を比較することで、ASD における高次連合野の刺激応答特性や可塑性における変調 (metaplasticity 障害仮説) を検証できる可能性があり、ASD の診断補助や治療の方向性を提言できる可能性がある。

3. 研究の方法

ASD 被験者は昭和大学発達障害医療研究所の専門外来およびデイケアからリクルートした。本研究は昭和大学附属烏山病院の倫理審査委員会の承認を受け、全ての被験者から研究に参加する前にインフォームドコンセントを取得した。29 名の定型発達者と 20 名の成人 ASD 被験者が研究に参加した。各被験者は TMS 専用の脳波キャップを装着して、運動閾値を測定し、ベースラインの測定として認知課題 (一般記憶課題と作動記憶課題) と TMS 誘発電位の測定を実施した。その後には促進性のシータバースト刺激 (TBS) またはシャム TBS を実施した。刺激部位は脳波電極配置の F3 (左前頭前野) とした。脳刺激終了後には、経時的に TMS 誘発電位と認知機能を測定し、刺激後 60 分まで測定を続けた。1 回の実験時間は約 3 時間であった。

4. 研究成果

平成 25 年 4 月以降は、TMS と脳波を組み合わせた実験 (TMS-EEG 実験) を健常被験者 (定型発達者) に対して実施した。シーバー

スト刺激 (TBS) の前後で TMS 誘発電位を測定したところ、N100、P180 といった成分の振幅の経時変化を捉えることができた。この予備的結果は、TMS 誘発電位が前頭連合野の興奮特性や可塑性を反映するバイオマーカーとしての可能性を示唆した。平成 25 年 9 月以降は、被験者負担が少なく、TMS-EEG 実験に特化した実験環境を確立した。新しい実験システムと研究プロトコルによって、TMS アーティファクトの混入が劇的に低減され、TMS 誘発電位の超早期成分 (N45 など) の解析が可能となった。新規プロトコルを用いて、TMS-EEG 実験を繰り返し平成 28 年 2 月までに、定型発達者 29 名、成人 ASD 被験者 20 名のデータを取得した。初期の解析を既に終えており、以下の 3 点を明らかにした。1) 定型発達者において、TBS 前後で TMS 誘発電位を経時的に測定したところ、TBS 群はシャム刺激群と比較して、TBS 実施後 10 分～50 分において N45 成分の振幅が増幅効果 (長期増強様効果) を示すことが確認された。2) 定型発達者において認知機能課題を経時的に測定したところ、TBS 実施後 20 分～40 分において作動記憶を中心とした認知機能の一時的な増強効果 (機能的可塑性) が確認された。3) 発達障害者においては、上記の 1) も 2) も認められなかった。このように前頭前野の神経可塑性様変化において、定型発達者と発達障害者の間で顕著な違いを見出すことができた。これらの所見は、ASD における metaplasticity 障害仮説を示唆するものである。さらにこれらの結果は診断的バイオマーカーの可能性を示唆するだけでなく、今後の治療的介入法開発に関する基礎データとして重要である。

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 8 件)

Itahashi T, Yamada T, Watanabe H, Nakamura M, Ohta H, Kanai C, Iwanami A, Kato N, Hashimoto R. Alterations of local spontaneous brain activity and connectivity in adults with high-functioning autism spectrum disorder. *Mol Autism*. 2015 May24;6:30. 査読あり

doi: 10.1186/s13229-015-0026-z.

Nestor PG, Nakamura M, Niznikiewicz M, Levitt JJ, Newell DT, Shenton ME, McCarley RW. Attentional Control and Intelligence: MRI Orbital Frontal Gray Matter and Neuropsychological Correlates. *Behav Neurol*. 2015;2015:354186. 査読あり

doi: 10.1155/2015/354186.

Itahashi T, Yamada T, Nakamura M, Watanabe H, Yamagata B, Jimbo D,

Shioda S, Kuroda M, Toriizuka K, Kato N, Hashimoto R. Linked alterations in gray and white matter morphology in adults with high-functioning autism spectrum disorder: A multimodal brain imaging study, *NeuroImage: Clinical*, Volume 7, 2015, Pages 155-169. 査読あり
doi: 10.1016/j.nicl.2014.11.019.

Itahashi T, Yamada T, Watanabe H, Nakamura M, Jimbo D, Shioda S, Toriizuka K, Kato N, Hashimoto R. Altered network topologies and hub organization in adults with autism: a resting-state fMRI study. *PLoS One*. 2014 Apr 8;9(4). 査読あり
doi: 10.1371/journal.pone.0094115.

Watanabe H, Nakamura M, Ohno T, Itahashi T, Tanaka E, Ohta H, Yamada T, Kanai C, Iwanami A, Kato N, Hashimoto R. Altered orbitofrontal sulcogyral patterns in adult males with high-functioning autism spectrum disorders. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2014 Apr;9(4):520-8. 査読あり
doi: 10.1093/scan/nst016.

Noda Y, Nakamura M, Saeki T, Inoue M, Iwanari H, Kasai K. Potentiation on quantitative electroencephalograms following Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Major Depression. *Neuroscience Research*. 2013 Sep-Oct;77(1-2):70-7. 査読あり
doi: 10.1016/j.neures.2013.06.002.

Saeki T, Nakamura M, Hirai N, Noda Y, Hayasaka S, Iwanari H, Hirayasu Y. Localized potentiation of sleep slow-wave activity induced by prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with a major depressive episode. *Brain stimulation*. 2013 May;6(3):390-6. 査読あり
doi: 10.1016/j.brs.2012.08.004.

Nestor PG, Nakamura M, Niznikiewicz M, Thompson E, Levitt JJ, Choate V, Shenton ME, McCarley RW. In search of the functional neuroanatomy of sociality: MRI subdivisions of orbital frontal cortex and social cognition. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2013 Apr;8(4):460-7 査読あり
doi: 10.1093/scan/nss018.

[学会発表] (計 12 件)

Nakamura M and Noda Y. Potential EEG biomarkers for neuroplasticity induction by a series of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for major depression. Symposium presentation at 2016 International RANZCP (The Royal Australian & New

Zealand College of Psychiatrists) Congress of Psychiatry, May 9, 2016, Hong Kong, China.

Nakamura M, Saeki T, Noda Y. Stimulation-induced plastic changes of the prefrontal cortex in psychiatric disorders. Invited lecture at 2016 International RANZCP (The Royal Australian & New Zealand College of Psychiatrists) Congress of Psychiatry, May 9, 2016, Hong Kong, China.

Nakamura M, Noda Y, Saeki T, Hayasaka S, Izuno T, Yoshiike T, Hirayasu Y. Functional and structural neuroplasticity possibly induced by a series of prefrontal rTMS for major depression. Symposium presentation at 12th World Congress of Biological Psychiatry, June 17, 2015, Athens, Greece.

Nakamura M, Noda Y, Saeki T, Hayasaka S, Izuno T, Yoshiike T, Hirayasu Y. Functional and structural neuroplasticity possibly induced by a series of prefrontal rTMS for major depression. Oral presentation at 70th Annual Meeting of Society for Biological Psychiatry, May 14, 2015, Toronto, Canada.

Nakamura M, Noda Y, Saeki T, Hayasaka S, Izuno T, Yoshiike T, Hirayasu Y. Structural and functional brain alterations induced by a series of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation. 1st International Brain Stimulation Conference, March 2, 2015, Singapore, Republic of Singapore.

中村 元昭 : シンポジウム 18 「rTMS によるニューロモデュレーションの基礎と臨床」「前頭前野 rTMS による神経可塑性様変化の定量化」第 36 回日本生物学的精神医学会・第 57 回日本神経化学会 合同年会 奈良県文化会館 (奈良県) (2014 年 9 月 30 日)

中村 元昭 : 委員会シンポジウム「rTMS の国内導入の展望と課題」「rTMS の国内導入に向けて」第 110 回日本精神神経学会学術総会 パシフィコ横浜 (神奈川県) (2014 年 6 月 27 日)

Nakamura M. Transcranial brain stimulation for major depression; present and near future. Yokohama International Symposium for Life Design and Engineering, March 6, 2014, パシフィコ横浜 (神奈川県)

中村 元昭 : シンポジウム 7 「ECT/TMS の今後」「rTMS の臨床導入に向けて (オープン試験での臨床経験から)」第 26 回日本総合病院精神医学会 京都テルサ (京都府) (2013 年 11 月 29 日)

中村 元昭：ランチョンセミナー2 『精神科治療学におけるニューロモデュレーションの歴史と現在』 第15回日本ヒト脳機能マッピング学会 東京大学伊藤国際学術研究センター（東京都）（2013年7月5日）

Nakamura M, Noda Y, Saeki T, Hayasaka S, Izuno T, Iwanari H, Hirayasu Y. Structural brain alterations induced by prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation potentially associated with its antidepressant effect. Oral Presentation at 11th World Congress of Biological Psychiatry (WFSP), June 22, 2013, 国立京都国際会館（京都府）

中村 元昭：「rTMSの科学的基盤」 トピックフォーラム 17 「うつ病に対するrTMS治療の有効な臨床応用にむけて」 第109回日本精神神経学会学術総会 福岡国際会議場（福岡県）（2013年5月25日）

6. 研究組織

(1)研究代表者

中村 元昭（NAKAMURA, Motoaki）
横浜市立大学・医学研究科・客員研究員
研究者番号：50464532

(2)研究分担者

該当なし

(3)連携研究者

橋本 龍一郎（HASHIMOTO, Ryuichiro）
首都大学東京・人文科学研究科・准教授
研究者番号：00585838

板橋 貴史（ITAHASHI, Takashi）
昭和大学・発達障害医療研究所・講師
研究者番号：70636943