

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2022

課題番号：16K04443

研究課題名(和文)電気刺激が認知機能に関わる神経機構に与える影響

研究課題名(英文)Effects of electrical stimulation on neural mechanisms involved in cognitive function

研究代表者

渡辺 由美子(Watanabe, Yumiko)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・情報・人間工学領域・主任研究員

研究者番号：20425739

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：近年、非侵襲的に脳に微弱な電流を流す経頭蓋電気刺激という方法が、認知機能障害の改善に有効ではないかと注目されている。しかし、刺激による脳活動や神経回路への影響など不明点も多い。この方法を今後より効果的に活用していくためには、上記の点を明らかにする必要がある。そこで、経頭蓋電気刺激が認知機能に関わる神経回路にどのような影響を与えているかを解明するために、高次認知機能や記憶に重要な神経経路に焦点をあてて、経頭蓋電気刺激による影響を調べた。その結果、前頭葉への経頭蓋電気刺激によって長期増強様の可塑的な変化が生じることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

非侵襲的に脳に微弱な電流を流す経頭蓋電気刺激という方法が、認知機能障害の改善に有効ではないかと注目されているものの、刺激による脳活動や神経回路への影響など不明な点も多い。本研究で、刺激により認知機能に関わる神経回路に可塑的な変化が生じることが明らかになった。本研究の成果は認知機能低下の改善などで刺激のタイミングなどを検討する際の基礎的データとして重要な結果となった。

研究成果の概要(英文)：Transcranial electrical stimulation, a noninvasive method of applying weak electric currents to the brain, has attracted attention for its effectiveness in improving cognitive dysfunction. However, there are many unknowns regarding the effects of stimulation on brain activity and neural circuits. In order to effectively utilize this method, it is necessary to clarify the above points. Therefore, in order to clarify how transcranial electrical stimulation affects neural circuits involved in cognitive functions, we focused on neural pathways important for higher cognitive functions and memory, and investigated the effects of transcranial electrical stimulation. The results revealed that transcranial electrical stimulation of the frontal lobes produces long-term potentiation-like plastic changes.

研究分野：神経科学

キーワード：脳 認知機能 認知症 電気刺激 可塑性 長期増強 経頭蓋電気刺激

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 脳は様々な状況に応じて適切に情報を処理し行動を発現する。前頭前野と呼ばれる領域は記憶や思考、推論など様々な高次脳機能に欠かせない領域と考えられおり、認知症や統合失調症など認知機能障害を伴う疾患では前頭前野の機能低下が起こっているという報告も多い。

(2) 日本では少子高齢化により認知症の患者数は年々増加しており、また介護が必要になった要因として、近年は認知症がトップになっている。しかし、認知症に対する薬物療法は、対症療法であって多少進行を抑えるにすぎない。したがって、健康寿命を延伸し認知機能の低下を抑える方法、回復を促す方法を多方面から広く検討する必要がある。こうした問題には様々な側面から研究が行われているが、脳を電氣的に刺激することで、脳活動を活性化し機能改善に役立てられないかと考え、本研究では脳を電氣的に刺激する方法に着目した。

(3) 電気刺激の中でも、経頭蓋電気刺激は非侵襲的に脳に微弱な電流を流し、脳機能を調節する方法で、運動機能障害や認知機能障害などの治療やリハビリテーションに有効ではないかと近年着目されている。しかし刺激によって脳の神経活動や神経回路がどのように変化するか、どのようなメカニズムで機能改善が見られるのかなどの詳細は明らかになっていない点も多い。また研究によって、効果があったという報告もあるが、効果がなかったという報告もある。今後より効果的に経頭蓋電気刺激を、運動機能障害や認知機能障害などの治療やリハビリテーションに活用していくためには、刺激によって脳内でどのような変化が起こっているかを詳細に明らかにする必要がある。

### 2. 研究の目的

本研究では経頭蓋電気刺激が認知機能に関わる神経回路にどのような影響を与えているかを明らかにすることを主な目的として、高次認知機能に不可欠な大脳皮質前頭前野および前頭前野と解剖学的に関連する領域に焦点をあてて研究を進めた。中でも「海馬」という領域は、記憶に重要な役割を果たし、また認知症で早期に影響を受ける部位として知られている。また海馬と前頭前野との間の神経連絡が記憶の固定化や想起に重要である、という報告も多い。さらに、統合失調症、アルツハイマー型認知症、うつ病など、精神疾患や神経変性疾患の多くで海馬と前頭前野との間の神経経路の障害が生じるという報告もあり、この経路の機能不全は、上記のような様々な精神疾患や神経変性疾患の病態生理学を支える共通の特徴であると考えられている。こうしたことから、経頭蓋電気刺激が認知機能に関わる神経回路にどのような影響を与えているかを解明するために、高次認知機能に不可欠な「前頭葉」と、記憶に重要な「海馬」という領域の間の神経経路に焦点をあてて、経頭蓋電気刺激による影響を齧歯類で調べた。

また高次認知機能には前頭前野だけでなく、解剖学的につながりのある複数の領域間の相互作用などが関係していると考えられる。そこで、解剖学的につながりのある複数領域での情報処理や、大脳皮質前頭葉への情報伝達などにも着目して研究を進めた。

### 3. 研究の方法

(1) 経頭蓋電気刺激が認知機能に関わる神経回路に与える影響を調べるために、齧歯類(ラット)を使用して研究を行った。12時間の明暗サイクルの下で飼育し、餌と水を自由に摂取させた。

(2) ラットを麻酔し、脳定位固定装置にとりつけた。経頭蓋電気刺激に用いた電極は、導電性の接着材のついた金属製のシート状電極で長さ5mmの正方形とし、中心に直径1ミリの穴を開け、頭骨上(前頭前野に相当する部位の上)に張り付けた。

(3) 海馬から前頭前野への情報伝達を調べるために、海馬に刺入した同心円状の刺激電極から電気刺激をし、刺激に誘発されて生じる電位を前頭前野内側部から計測した。この誘発電位の大きさを指標として、経頭蓋電気刺激による変化を調べた。海馬への電気刺激の強度は、計測前最大応答の60%~70%を引き起こすレベルに調整した。

(4) 記録セッション中、定電流パルス(持続時間100μ秒)を30秒ごとに海馬CA1領域に与え、内側前頭前野のPrL/IL領域で刺激誘発電位を記録した。最初の30分間に60のベースライン応答を計測した後、陽極性または陰極性経頭蓋電気刺激を、刺激装置(DC-stimulator Plus, NeuroConn GmbH, ドイツ)を使用して、頭蓋骨上の電極から前頭前野に10分間50μAの強度で適用した。生理食塩水に浸した電極パッド(7×5cm, NeuroConn GmbH)を対極として腹部の下に配置した。10分間の陽極性または陰極性経頭蓋電気刺激の間、定電流パルス(持続時間100μs)を30秒ごとに海馬CA1領域に与え、誘発電位を内側前頭前野から記録した。その後、海馬刺激誘発電位を前頭前野で60分間(120応答)記録し、誘発電位の大きさが経

頭蓋電気刺激の条件の違いに応じて異なるかどうかを調べた。

(5) 海馬刺激に対する前頭前野応答の経時的な安定性を調べるために、対照実験も行った。対照実験では、経頭蓋電気刺激を適用せずに、定電流パルス (持続時間 100  $\mu$ s) を 30 秒ごとに海馬に適用し、誘発電位を内側前頭前野で 100 分間記録した。

(6) また経頭蓋電気刺激と海馬刺激の組み合わせが海馬 - 前頭前野経路における神経可塑性の誘導に必要なかどうかを調べるために、陽極性経頭蓋電気刺激中に海馬刺激を省略する条件も行った。この条件では、30 分間のベースライン記録の後、海馬刺激なしで陽極性経頭蓋電気刺激 (50  $\mu$ A) を前頭前野に 10 分間適用し、その後、海馬刺激誘発電位を前頭前野で 60 分間記録した。

(7) データ解析では、海馬刺激誘発電位の変化を調べるために、まず、経頭蓋電気刺激前の 30 分間のベースライン期間中に測定された 60 個の刺激誘発電位の平均振幅を計算した。次に、2 分ごとに 4 個の刺激誘発電位の平均をとり、それをベースラインの平均振幅で割ることにより、ベースラインからの変化を計算した。データは、反復測定を伴う一元配置分散分析 (ANOVA) と、ボンフェローニの事後検定で分析した。

#### 4. 研究成果

(1) 海馬 - 前頭前野経路に対する経頭蓋電気刺激の効果を調べるために、ラットの頭前野上に陽極性または陰極性経頭蓋電気刺激を適用し、内側前頭前野における海馬刺激誘発電位の変化を評価した。

(2) 陽極性経頭蓋電気刺激の後に、海馬 - 前頭前野経路で長期増強様の可塑的な変化が観察された。経頭蓋電気刺激前の値と比較して、振幅は経頭蓋電気刺激中に平均 17 %、経頭蓋電気刺激直後から 30 分後までの期間に平均 59 %、経頭蓋電気刺激後 30 分から 1 時間の期間に平均 83 % 増加した。反復測定を伴う一元配置分散分析 (ANOVA) から、振幅の程度は陽極性経頭蓋電気刺激の条件で時間経過に伴い有意に変化することが明らかになった。経頭蓋電気刺激前と比較して経頭蓋電気刺激後 30 分から 1 時間の期間で有意な増加が確認された ( $P < 0.01$ 、ボンフェローニの事後検定)。

(3) 次に前頭前野における海馬刺激誘発電位に対する陰極性経頭蓋電気刺激の効果を評価した。正規化された振幅はほぼ一定で、記録期間を通じてほとんど変化なかった。陰極性経頭蓋電気刺激実験では時間の経過に伴う有意な変化は観察されなかった。

(4) 経頭蓋電気刺激を適用しない対照実験では、正規化された振幅は安定しており、記録期間を通じてほとんど変化しなかった。対照実験の過程を通じて有意な変化は確認されなかった。

(5) 海馬テスト刺激と陽極性経頭蓋電気刺激の組み合わせが、海馬 - 前頭前野経路における長期増強様の神経可塑性を引き起こすために必要かどうかを調べるために、10 分間の陽極性経頭蓋電気刺激中に海馬テスト刺激を省略した条件を行った。その結果、陽極性経頭蓋電気刺激の終了後、長期増強様の可塑性は観察されなかった。個々の個体の変化を見てみると、一部の個体では、陽極性経頭蓋電気刺激後に誘発電位がわずかに大きくなっていた例もあったものの、実験の時間経過全体にわたって有意な変化は確認されなかった。

(6) 以上の結果から以下の 3 点のことが明らかになった。

長期増強様の可塑的变化は、前頭前野への陽極性経頭蓋電気刺激適用後に観察されたが、陰極性経頭蓋電気刺激適用後では観察されなかった。

可塑的变化は、陽極性経頭蓋電気刺激後に観察されたが、経頭蓋電気刺激適用中には観察されなかった。

また、陽極性経頭蓋電気刺激だけでは長期増強様の応答変化を誘発するには十分ではなく、海馬刺激との組み合わせが不可欠だった。これは、経頭蓋電気刺激による可塑性の誘導には、経頭蓋電気刺激の作用部位への神経入力が必要であることを示唆する結果である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Dezawa Shinnosuke, Nagasaka Kazuaki, Watanabe Yumiko, Takashima Ichiro	4. 巻 335
2. 論文標題 Lesions of the nucleus basalis magnocellularis (Meynert) induce enhanced somatosensory responses and tactile hypersensitivity in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 113493 ~ 113493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.expneurol.2020.113493	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagasaka Kazuaki, Watanabe Yumiko, Takashima Ichiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Topographical projections from the nucleus basalis magnocellularis (Meynert) to the frontal cortex: A voltage-sensitive dye imaging study in rats	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Brain Stimulation	6. 最初と最後の頁 977 ~ 980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brs.2017.06.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Yumiko, Funahashi Shintaro	4. 巻 29
2. 論文標題 Change of information represented by thalamic mediodorsal neurons during the delay period	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 NeuroReport	6. 最初と最後の頁 466 ~ 471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/WNR.0000000000000998	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yumiko Watanabe, Shinnosuke Dezawa, Hiroyuki Takei, Kazuaki Nagasaka, Ichiro Takashima	4. 巻 201
2. 論文標題 Hippocampal-prefrontal long-term potentiation-like plasticity with transcranial direct current stimulation in rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurobiology of Learning and Memory	6. 最初と最後の頁 107750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nlm.2023.107750	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Yumiko Watanabe, Hiroyuki Takei, Kazuaki Nagasaka, Ichiro Takashima
2. 発表標題 Hippocampal-prefrontal plasticity with transcranial direct current stimulation
3. 学会等名 9th FAOPS (Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies) congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takei H, Watanabe Y, Takashima I
2. 発表標題 Modulating neural plasticity with transcranial direct current stimulation
3. 学会等名 SICEライフエンジニアリング部門シンポジウム（第32回生体・生理工学シンポジウム）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takei H, Watanabe Y, Kunori N, Takashima I
2. 発表標題 Assessment of brain stimulations using the novel object recognition task in rats
3. 学会等名 第31回生体・生理工学シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 渡辺由美子、武井宙人、高島一郎
2. 発表標題 物体再認課題を用いた経頭蓋電気刺激法の評価
3. 学会等名 第94回日本生理学会大会
4. 発表年 2017年

〔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
---------	---------