

令和 5 年 6 月 25 日現在

機関番号：32665

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K13070

研究課題名（和文）rTMSの脳卒中後うつ改善効果と神経可塑性関連物質との関係性の調査

研究課題名（英文）Relationship between post-stroke depression improvement by rTMS and neuroplasticity-related biomarkers

研究代表者

新見 昌央 (NIIMI, Masachika)

日本大学・医学部・教授

研究者番号：30760970

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：反復経頭蓋磁気刺激治療（rTMS）の治療前後でBeck Depression Inventoryの総点は減少しており、脳卒中後うつ症状は改善していた。
本研究では、rTMSの治療前後でNMDA受容体関連アミノ酸、およびキヌレニン経路に関連した物質の血清濃度の変化を調査した。治療前後で、D-セリン濃度は減少し、L-セリン濃度は上昇した。治療を右脳に施行されたグループでは血清トリプトファン濃度は減少し、左脳に施行されたグループでは血清トリプトファン濃度は増加していた。血清キヌレニン/トリプトファン比は右脳にrTMSを施行された群で上昇していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳卒中後うつ状態の客観的評価に神経可塑性関連物質の血清濃度がバイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。
本研究をさらに発展させると、脳卒中後うつ状態を早期より診断可能となり、また、その診断精度も向上させることができる可能性がある。また、薬物治療やrTMS治療はもちろん、今後の脳卒中後うつに対する新たな治療的アプローチに関する介入試験を行う際にも、神経可塑性関連物質の血清濃度を治療前後で継続的に測定することによって、客観的な治療効果判定を行うことができるようになることが期待される。

研究成果の概要（英文）：The Beck Depression Inventory indicated improvement of depressive symptoms in the stroke patients by rTMS.

In this study, serum levels of NMDAR-related amino acids and kynurenine pathway-related biomarkers were measured before and after treatment. Serum D-serine level decreased and L-serine level increased after rTMS. Serum tryptophan level decreased in the group receiving rTMS to the right brain and increased in the group receiving rTMS to the left brain. Serum kynurenine/tryptophan ratio was elevated in the group receiving rTMS to the right brain.

研究分野：ニューロリハビリテーション

キーワード：反復経頭蓋磁気刺激治療 神経可塑性 脳卒中後うつ

1. 研究開始当初の背景

脳卒中は致死的な疾患であるとともに麻痺を生じることによって日常生活動作(ADL)を障害する。平成 26 年現在、脳卒中は本邦の死亡原因の第 4 位であり 65 歳以上の高齢者において介護が必要になる原因として最も多い。脳卒中によって生じる ADL の障害を軽減し、介護の必要が少ない自立した生活を送るようになるためにはリハビリテーションを施行する必要がある。しかし、脳卒中の後遺症として麻痺以外にもうつ状態をきたすことが多く、脳卒中後うつは ADL や認知機能の改善を阻害することが知られている(Singh A et al. Stroke 2000 ; 31 : 637-644.)。うつ病に対してはこれまで薬物治療が主に行われてきたが、最近では反復経頭蓋磁気刺激治療 (rTMS) による、うつ病や脳卒中後うつに対する有効性や安全性の報告が多くなされており(鬼頭伸輔. 医学のあゆみ. 2013;244(7):617-620.)、米国では 2008 年に食品医薬品局によって rTMS がうつ病の治療機器として認可され、今後は本邦でも薬事承認が期待されている。また、脳卒中後うつに対しても rTMS が有効であると報告されている(Kim BR et al. Am J Phys Med Rehabil 2010;89 : 362-8.)。rTMS はうつ病以外にも広く使用されており、東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座ではあらかじめ認知機能障害やうつ病・うつ状態を有する患者は除外したうえで、上肢麻痺、下肢麻痺、失語症、嚥下障害、高次脳機能障害など、様々な障害を有する慢性期脳卒中患者に対して集中的リハビリテーションと併用して rTMS を施行してきた。特に脳卒中後の上肢麻痺に対する rTMS の有効性および安全性に関して多数報告しており、2009 年から 2015 年まで rTMS を施行した患者は延べ 1700 名を超える(Kakuda W et al. Transl Stroke Res. 2016;7(3):172-179.)。東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座が考案した rTMS と集中的リハビリテーションによる併用療法は最近になって英文テキストとしてまとめられており、国外においても脳卒中リハビリテーションにおいて効果的な治療として認知されている(Abo M,Kakuda W. Rehabilitation with rTMS. Springer;1st ed. 2015.11.)。また、研究代表者は脳卒中後の上肢麻痺に対する rTMS の治療効果に関するメカニズムとして、rTMS により神経可塑性に関連した生体内物質である Brain-Derived Neurotrophic Factor(BDNF)や Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)は増加し、proBDNF は減少することを示した(Niimi M,Hashimoto K, Kakuda W, et al. PLoS One.2016;11(3):e0152241.)。神経可塑性において重要な役割を担っている、BDNF 関連物質について前駆体の proBDNF は神経可塑性を抑制するのに対して、成熟型の BDNF は神経可塑性を促進し、proBDNF から成熟型の BDNF への変換には主に MMP-9 が関与していることが分かっている。そのため先ほど述べた研究結果より、rTMS は BDNF 関連物質を介した神経可塑性に作用することで脳卒中後上肢麻痺を改善させる可能性が示唆されている。うつ病における BDNF 関連物質の関与についてはすでに報告があり、うつ病患者では血清 BDNF と MMP-9 は低下、proBDNF は増加している可能性が示唆されている(Yoshida T et al. PLoSOne. 2012;7(8):e42676.)。しかし、rTMS によるうつ病治療効果について神経可塑性の観点からは治療効果のメカニズムに関する報告はこれまでほとんどなされていない。

2. 研究の目的

本研究では脳卒中患者を対象に、rTMS を施行することによって、うつ症状の改善が得られるかを検証するとともに、rTMS による神経可塑性関連物質の血清濃度への影響を調査することを目的とした。

3. 研究の方法

(1)脳卒中発症後 1 カ月以上経過している患者において、ベックのうつ病評価尺度(BDI)を評価し 10 点以上で、うつ症状を呈している者 27 名を対象とした。2 週間にわたり、12 名に対しては rTMS を併用して集中的なりハビリテーション治療を施行し、15 名に対しては rTMS を併用せずに集中的なりハビリテーション治療のみを施行した。rTMS は健側大脳に対して 1Hz で施行した。治療前後で BDI を評価するとともに、NMDA 受容体関連アミノ酸としてグルタミン、グルタミン酸、グリシン、L-セリン、D-セリンの血清濃度を測定した。

(2)脳卒中発症後 1 カ月以上経過している患者 62 名において、rTMS を併用したりハビリテーション治療を 2 週間施行した。rTMS は健側大脳に対して 1Hz で施行した。治療の前後で BDI によってうつ状態を評価した。治療前後でキヌレニン経路関連物質としてキヌレニンとトリプトファンの血清濃度を測定した。

4. 研究成果

(1)脳卒中うつを呈す患者において、グルタミン酸の血清濃度と BDI との間に相関を認めた(図 1)。rTMS 併用の有無にかかわらず、治療後に BDI が改善した(図 2)。rTMS を併用した患者では D-セリンが減少、L-セリンが上昇し、rTMS を併用しなかった患者では D-セリンが上昇、L-セリンが減少した(図 3)。これらの結果から、rTMS は NMDA 受容体関連アミノ酸の血清濃度を調節す

る可能性が示唆された。

(2) rTMS を右脳に施行した群では血清トリプトファン濃度は減少し、左脳に施行した群では上昇した(図4)。また、血清キヌレニン/トリプトファンは rTMS を右脳に施行した群において上昇した(図4)。右脳へ rTMS を施行した群では BDI でうつ症状が改善していたが、左脳へ rTMS を施行した群では BDI で有意なうつ症状の改善は認められなかった(図5)。

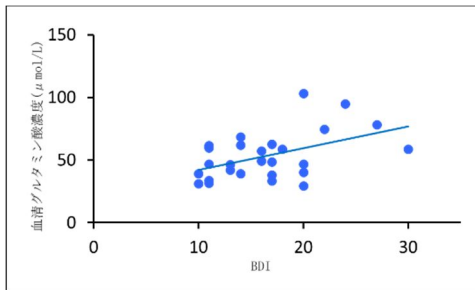


図1 血清グルタミン酸濃度とBDIの関係

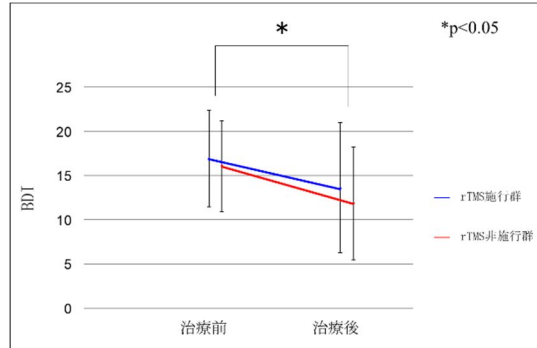


図2 rTMS治療前後のBDI

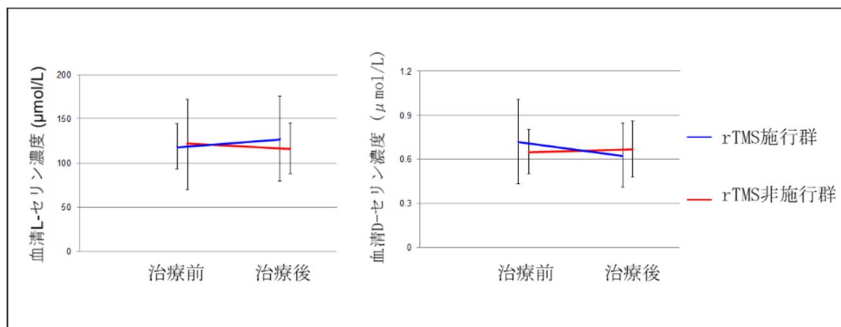


図3 rTMS治療前後のL-セリンとD-セリン血清濃度

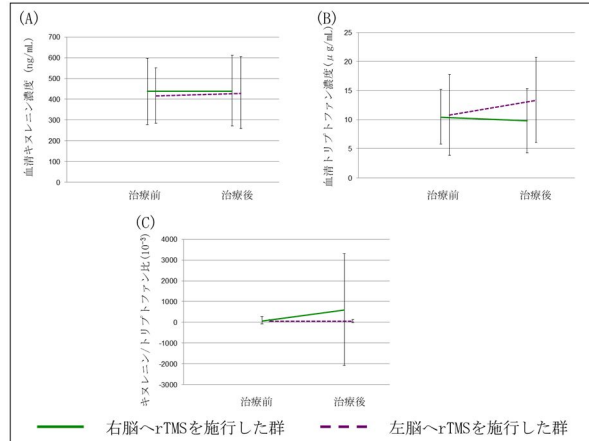


図4 rTMS治療前後のキヌレニンとトリプトファン血清濃度

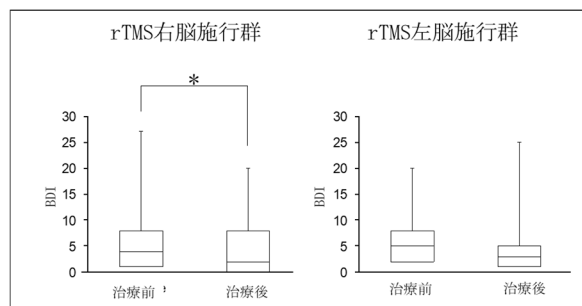


図5 治療側で分けたrTMS治療前後のBDI

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Masachika Niimi, Yuko Fujita, Tamaki Ishima, Kenji Hashimoto, Nobuyuki Sasaki, Takatoshi Hara, Naoki Yamada, Masahiro Abo	4. 巻 32
2. 論文標題 Role of D-serine in the beneficial effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in post-stroke patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Neuropsychiatrica	6. 最初と最後の頁 1-22
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1017/neu.2020.4	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 Masachika Niimi, Tamaki Ishima, Kenji Hashimoto, Takatoshi Hara, Naoki Yamada, Masahiro Abo	4. 巻 31
2. 論文標題 Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on the kynurenine pathway in stroke patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroreport	6. 最初と最後の頁 629-636
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/WNR.0000000000001438	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 新見昌央、安保雅博
2. 発表標題 反復経頭蓋磁気刺激治療のキヌレニン経路への効果
3. 学会等名 第13回日本ニューロリハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masachika Niimi
2. 発表標題 Repetitive transcranial magnetic stimulation and neural plasticity
3. 学会等名 Annual Meeting of The Korean Academy of Rehabilitation Medicine 2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masachika Niimi
2. 発表標題 Role of brain-derived neurotrophic factor in beneficial effects of repetitive transcranial magnetic stimulation for upper limb hemiparesis after stroke
3. 学会等名 The 8th Korea-Japan Joint Stroke Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 新見昌央
2. 発表標題 rTMSの脳卒中後うつ改善効果と抗NMDA受容体関連アミノ酸との関係性の調査
3. 学会等名 第6回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会
4. 発表年 2022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