

平成 21 年 5 月 28 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18591284
 研究課題名（和文） 脳磁図による機能画像を用いた統合失調症の磁気刺激療法の作用機作と有効性予測の検討
 研究課題名（英文） The examinations of mechanisms and prediction of efficacy of rTMS treatment for schizophrenia using neuroimaging techniques of MEG
 研究代表者
 鵜飼 聡 (UKAI SATOSHI)
 和歌山県立医科大学・医学部・准教授
 研究者番号：80324763

研究成果の概要：

統合失調症の治療には通常薬物療法が選択されるが、今後期待されるその他の治療法のひとつに反復的経頭蓋磁気刺激療法がある。この治療法は幻聴や陰性症状の改善に有効である可能性が指摘されているが、その作用機作は不明であり、個々の症例での有効性の予測の指標も確立されていない。本研究では脳磁図を用いた時間分解能の高い脳機能画像を得る手法を確立するとともに、それを用いて本治療法の作用機作や有効性予測の指標を確立することを最終目標として基礎的な研究をおこない、いくつかの重要な成果を得た。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	2,500,000	0	2,500,000
2007年度	500,000	150,000	650,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	300,000	3,800,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：統合失調症、脳磁図、反復的経頭蓋磁気刺激、語産生課題

1. 研究開始当初の背景

1990年代の終わり頃から反復的経頭蓋磁気刺激(rTMS)が統合失調症の幻聴や陰性症状の改善を目的に使用されるようになり、2005年に入って sham 刺激を用いた double blind のデザインでの幻聴に対する論文が立て続けに報告された。しかし、これらの報告の中では幻聴軽減の作用機作については十分な検討がなされていなかった。すなわち、報告の多くは左の側頭頭頂領域に刺激頻度が 1 Hz のいわゆる slow rTMS を施行しているが、作用機作の背景としては幻聴聴取時にこの領

域で血流が増加したとの脳機能画像研究と slow rTMS では刺激部位の皮質の興奮性が低下するとの報告を単純に挙げているにすぎなかった。また、陰性症状についても同様に hypofrontality の概念と fast rTMS による皮質の興奮性の上昇を説明に用いているにすぎなかった。このように、rTMS による統合失調症治療の臨床研究は作用機作に関しての科学的な根拠が不十分なままに経験論的に行われ、動物実験による分子生物学的なレベルから、健常者、患者を用いた神経生理学的なレベルまで作用機作に関する幅広い基礎

的な検討が望まれる状況にあった。

一方、我々は MEG、EEG などの神経生理学的手法による脳機能画像、脳機能測定・解析法を開発し、ヒトの高次脳機能の解明、精神疾患の病態生理の検討を行ってきた。たとえば、選択的注意課題である Stroop 課題中に MEG を測定し、高い時間・空間分解能で課題遂行中に脳内の各領域が並列分散処理の様子を脳機能画像化したり、統合失調症患者の左の前頭前野背外側部の機能障害と幻聴の発生に関連が認められることや、幻聴の発生に側頭葉の聴覚関連領域の活動異常が関与していることを MEG を用いて検討していた。

また、rTMS については、臨床応用としての治療、基礎研究としての作用機作の解明を進めており、求心路遮断痛に対する rTMS 治療の臨床試験を通して rTMS の作用機作の検討をおこなっていた。

2. 研究の目的

上記のような背景の中で、我々は、1) 統合失調症の症状、病型、薬物反応性などの個々の臨床特性や認知機能と MEG を用いて推定される脳内神経回路網のダイナミクスの時間・空間的パターンとをリンクさせて統合失調症の病態生理を理解すること、2) 脳内神経回路網のダイナミクスの治療前後の変化を指標として rTMS 治療の作用機作を検討するとともに rTMS 治療への反応性・有効性の予測を行うことを最終目標として研究を立案した。

研究開始時点での目標は、1) MEG を用い、語産生課題の課題提示から回答までの短時間に脳内の各領域が賦活される様子を高い時間・空間分解能で可視化する方法を確立する、2) 上記課題中にみられる脳内神経回路網のダイナミクスについて、統合失調症患者の個々の臨床データ（認知機能検査、症状評価尺度を含む病型、薬物反応性などの臨床特性）に特徴的な時間・空間的パターンを抽出する、3) rTMS 治療前後での時間・空間的パターンの変化を、統合失調症患者の個々の臨床データやそのほかの生理機能指標の変化など対比させて検討し、脳内神経回路網のダイナミクスからみた rTMS 治療の作用機作の検討と、それを用いた rTMS 治療の有効性予測の確立を目指す、こととした。

3. 研究の方法

i) MEG による機能測定・解析方法の確立

統合失調症患者、健常被験者に語産生課題を遂行させ、1 語産生ごとに時間同期させて事象関連誘発脳磁場を測定し、我々が独自に開発してきた高い時間分解能と空間分解能を併せ持った脳磁図の空間フィルタ解析のひとつである SAM (synthetic aperture

magnetometry) 解析を用いて、課題文字の認識から語の産生、回答に至る一連の過程で脳内神経回路網上の各脳領域が並列分散処理をしながら賦活・活動する様子をリアルタイムに近い形で脳機能画像化すること、さらに被験者個々の結果を集団統計検定して脳内神経回路網のダイナミクスの時間・空間的パターンを評価する方法を確立するとともに、健常者群との違いから統合失調症群の情報処理の特徴について検討することを目標とした。

また、統合失調症の陰性症状と MEG の時間パターンの変化などを検討することを最終目標に、健常者への情動負荷時の MEG の変化を測定・解析する方法を確立することを目指して検討をおこなった。

ii) rTMS の作用機作の検討

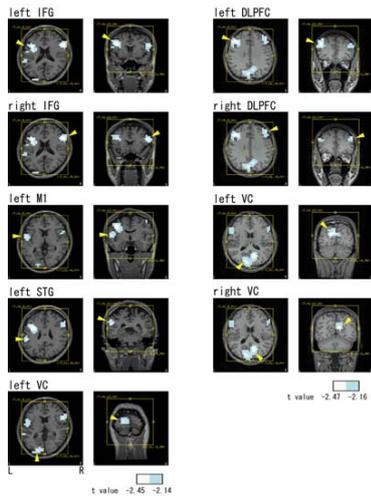
統合失調症への rTMS 治療の前後での脳内神経回路網のダイナミクスの変化と治療反応性、認知機能、症状評価尺度を含む病型、薬物反応性などの臨床特性の変化、電気生理学的機能検査の結果などと対比させて検討することで、rTMS 治療に反応が良好、不良であった患者群の時間・空間パターンの抽出を最終目標に、rTMS がもたらすと考えられる脳内神経回路網の再構築とその治療機作について、抑制性介在ニューロンへの rTMS の影響、神経因性疼痛の患者への rTMS 治療での SPECT による脳血流の変化などによって検討した。

4. 研究成果

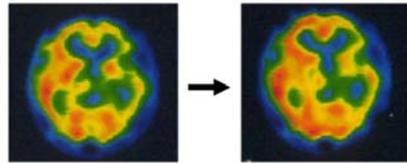
主な研究成果について下記に記す。研究期間の終了時点では、研究開始当初に掲げた目的の達成には未だ至っていないが、それに向けての基礎的な成果が得られた。以下にその代表的なものを記す。

i) 語産生課題の MEG による脳機能画像化

認知機能低下をきたした統合失調症の被験者でも施行可能な語産生課題として「しりとり」課題を採用し、本課題遂行時の MEG を空間フィルタ解析によって解析、脳機能画像化する方法を確立した。これにより、通常の語産生課題で賦活される前頭前野背外側部だけではなく、統合失調症患者で機能不全が予想される運動・感覚性言語野に関連する脳領域の神経活動も機能画像化することが可能となった。下図は、健常者の一例における課題遂行に関与する脳領域の賦活である (IFG: 下前頭回、M1: 第一次運動野、STG: 上側頭回、VC: 視覚に関連する脳領域、DLPFC: 前頭前野背外側部)。なお、統合失調症患者での結果については現在論文作成中である。また、高い時間分解能による脳機能画像化を目指して解析・測定方法の検討を研究期間終了後も継続している。

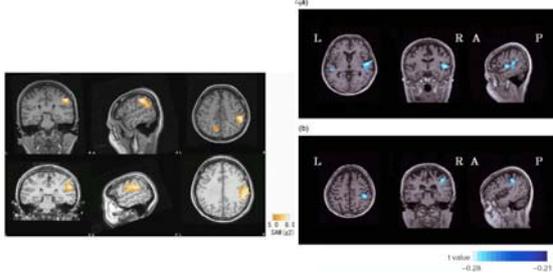


視床痛などの求心路遮断痛を呈する患者に rTMS 治療を施行し、その前後で臨床症状、SPECT、EEG、MEG の変化などについて検討し、連日の rTMS は刺激部位直下だけでなく、脳全体の機能の賦活や可塑的な変化を引き起こすことで治療効果をもたらす可能性を示唆する所見が得られた。下図は、rTMS 治療が奏効した症例の、治療前と治療終了後 3 日目の SPECT の画像を示す。治療前に比較して、前頭葉、前部帯状回を含む脳血流の全般的な改善を認めた。



ii) MEG による幻覚の脳機能画像化

統合失調症の中心症状である幻覚・妄想の発生機構を検討するために、てんかん精神病と音楽性幻聴をきたした症例での脳磁図の脳機能画像化をおこない報告した。てんかん精神病（下図左）では右の頭頂葉、音楽性幻聴（下図右）では音楽の処理に関連する脳領域での機能異常が示された。

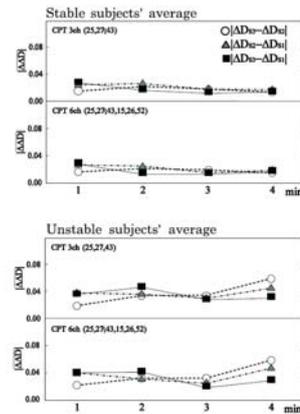
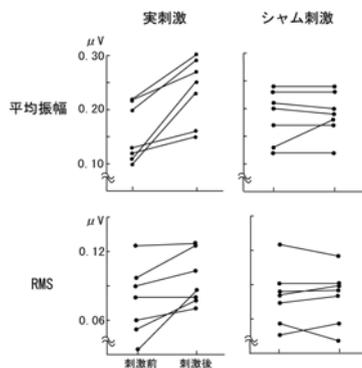


iv) 情動やストレス反応の神経生理学的評価法の開発

統合失調症で障害される情動やストレス反応を客観的に EEG や MEG で捉えることを目指して、情動反応を神経生理学的手法で測定・解析・評価する手法の開発のための基礎的な検討をおこなった。下記の図は、ビデオによる情動刺激を与えたときの MEG についてフラクタル解析を行ったところ、情動的に安定した被験者（上段）のほうが不安定傾向の被験者（下段）に比較して、MEG の経時的変位がより小さい（単調）傾向がみられたことを示している（下図）。今後、情動に関する統合失調症の陰性症状との関連についての検討が課題となる。

iii) rTMS 治療の作用機作の検討

rTMS 治療の作用機作の解明を目的に、rTMS が体性感覚誘発電位の高周波振動にもたらす影響について検討し、slow rTMS の持つ皮質抑制機能には GABA 系の抑制性介在ニューロンの賦活が関与することが示された。下記の図は slow rTMS の後では GABA 系の抑制性介在ニューロンの活動を反映する高周波振動が減衰することを健常者で示したものである。



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 25 件)

- 1) Shoyama M, Yamamoto M, Iwatani J, Tsuji T, Ukai S, Shinosaki K: Increased libido during fluvoxamine treatment. *Psychogeriatrics* 8:98-100, 2008、有
- 2) 鶴飼聡、小川朝生、篠崎和弘: 特集「痛みの精神医学」 8. 痛みのTMS治療、臨床精神医学、37:59-65, 2008、無
- 3) 西村治彦、中桐功雄、水野(松本)由子、石井良平、鶴飼聡、篠崎和弘: 情緒的刺激によるMEG変化の時系列フラクタル解析、知能と情報(日本知能情報フレンジ学会誌)、20:117-128, 2008、有
- 4) 鶴飼聡、篠崎和弘: 「神経新生と病態」環境と神経新生 磁気刺激、*Clinical Neuroscience*, 26:905-907, 2008、無
- 5) 林拓世、水野(松本)由子、岡本永佳、石井良平、鶴飼聡、篠崎和弘: 情動ストレス負荷に伴う脳機能の経時的変化、電子情報通信学会論文誌、J91-D:1874-1885, 2008、有
- 6) 鶴飼聡: 反復的経頭蓋磁気刺激による視床痛などの難治性中枢性疼痛の治療、大阪難病研究財団平成16年度~平成18年度研究報告集、pp30-34, 2008、無
- 7) 奥村匡敏、岩谷潤、山本眞弘、正山勝、上山栄子、小瀬朝海、辻富基美、鶴飼聡、篠崎和弘: 統合失調症のminor physical anomalies (MPAs)と家族歴の有無の検討、精神医学 50:873-876, 2008、有
- 8) Ukai S, Yamamoto M, Tanaka M, Shinosaki K, Takeda M: Donepezil in the treatment of musical hallucinations. *Psychiatry Clin Neurosci* 61:190-192, 2007、有
- 9) 正山勝、小瀬朝海、松本直起、鶴飼聡、郭哲次、篠崎和弘: 自傷行為から長期の身体拘束を要した統合失調症にvalproateが有効であった1例、臨床精神薬理、10:119-123, 2007、有
- 10) 鶴飼聡、小川朝生、篠崎和弘、山本雅清、川口俊介、石井良平、武田雅俊: 体性感覚野へのrTMSによるHF0sの変化、臨床脳波、49:83-89, 2007、無
- 11) 鶴飼聡、篠崎和弘: 認知症の脳磁図による評価、老年精神医学雑誌、18:868-874, 2007、無
- 12) 石井良平、岩瀬真生、栗本龍、カヌエト・レオニダス、池澤浩二、鶴飼聡、篠崎和弘、武田雅俊: てんかん精神病患者2名における妄想症状に関連した脳磁場活動の局在、大阪てんかん研究会雑誌、17:29-35, 2007、無
- 13) 水野(松本)由子、林拓世、岡本永佳、石井良平、鶴飼聡、篠崎和弘: 性格安定度に関連した脳波・脳磁図変化、医療情報学、27 (Suppl):517-518, 2007、有
- 14) 林拓世、水野(松本)由子、岡本永佳、石井良平、鶴飼聡、篠崎和弘: ストレス反応に伴う生体影響性の客観的評価、医療情報学、27 (Suppl):519-520, 2007、有
- 15) 岡本永佳、水野(松本)由子、林拓世、石井良平、鶴飼聡、篠崎和弘: ト라우マを彷彿させる状況下での脳機能変化と性格傾向、医療情報学、27 (Suppl):513-514, 2007、有
- 16) 水野(松本)由子、林拓世、岡本永佳、石井良平、鶴飼聡、篠崎和弘、稲田紘: 性格傾向と情緒刺激下での脳機能変化との関連性、信学技報(電子情報通信学会技術研究報告)、Vol. 107, No. 248, 21-22, 2007、有
- 17) 林拓世、水野(松本)由子、岡本永佳、石井良平、鶴飼聡、篠崎和弘、稲田紘: 脳波・心電図測定によるストレスに関連した生体変動解析、信学技報(電子情報通信学会技術研究報告)、Vol. 107, No. 248, 17-20, 2007、有
- 18) 正山勝、山本眞弘、小瀬朝海、辻富基美、松本直起、鶴飼聡、篠崎和弘: Flunitrazepamにより奇異反応を呈したアルコール依存患者の2連発経頭蓋磁気刺激による検討、臨床脳波、49:792-796, 2007、無
- 19) Nakahachi T, Iwase M, Takahashi H, Honaga E, Sekiyama R, Ukai S, Ishii R, Ishigami W, Kajimoto O, Yamashita K, Hashimoto R, Tanii H, Shimizu A, Takeda M: Discrepancy of performance among working memory-related tasks in autism spectrum disorders was caused by task characteristics, apart from working memory, which could interfere with task execution. *Psychiatry Clin Neurosci* 60:312-318, 2006、有
- 20) Yamamoto M, Ukai S, Shinosaki K, Ishii R, Kawaguchi S, Ogawa A, Mizuno-Matsumoto Y, Fujita N, Yoshimine T, Takeda M: Spatially filtered magnetoencephalographic analysis of cortical oscillatory changes in basic brain rhythms during the Japanese 'Shiritori' Word Generation Task. *Neuropsychobiology* 53:215-222, 2006、有
- 21) Ishii R, Canuet L, Iwase M, Kurimoto R, Ikezawa K, Robinson SE, Ukai S, Shinosaki K, Hirata M, Yoshimine T, Takeda M: Right parietal activation during delusional state in episodic interictal psychosis of epilepsy: A

- report of two cases. *Epilepsy Behav* 9:367-372, 2006、有
- 22) Fukunaga T, Ukai S, Kobayashi T, Nishimura T, Takeda M: Neuropsychological test for the detection of dementia in elderly individuals: the Nishimura Dementia Test. *Psychogeriatrics* 6:159-167, 2006、有
- 23) 補永栄子、鶴飼聡、石井良平、川口俊介、山本雅清、小川朝生、中鉢貴行、廣常秀人、藤田典彦、吉峰俊樹、篠崎和弘、武田雅俊：アスペルガー障害における運動観察時の事象関連脱同期の検討－MEGの空間フィルタ解析を用いたmirror neuron systemの研究－、*分子精神医学*、6:194-196, 2006、無
- 24) 水野(松本)由子、岡本永佳、林拓世、中尾美穂、石井良平、鶴飼聡、篠崎和弘：情動を脳波で測定する、*臨床脳波*、48:629-637, 2006、無
- 25) 鶴飼聡、篠崎和弘：特集1「統合失調症は神経変性疾患か？」生理学的観点から－MMN、PPIを中心に－、*脳* 21、9:403-408, 2006、無
- [学会発表] (計16件)
- 1) Honaga E, Ukai S, Masuda K, Oonita T, Hidari T, Minamide Y, Sato H, Toyonaga K, Inoue Y: Attitude of medical staffs toward revealing the schizophrenic diagnosis to child and adolescent patients in Japan: A preliminary study. IACAPAP 2008 (18th International Congress of IACAPAP (International Association of Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions), Istanbul, 2008
- 2) Honaga E, Ukai S, Sato H, Kaneko K, Kuno S, Tanaka C: AD/HD-related syndrome affects the clinical condition in the children with ASD. IACAPAP 2008 (18th International Congress of IACAPAP (International Association of Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions), Istanbul, 2008
- 3) Iwatani J, Yamamoto M, Ukai S, Tsuji T, Shinosaki K: Successful augmentation of lithium with Quetiapine in patients with bipolar disorder with panic attacks. XIV World Congress of Psychiatry, Prague, 2008
- 4) Takahashi S, Tsuji T, Ukai S, Yamamoto M, Kose A, Shoyama M, Ueyama E, Ueno M, Shinosaki K: Assessment of psychiatric training program for non-psychiatric residents in Japanese postgraduate rotation system - from the questionnaire for the junior and senior residents -. XIV World Congress of Psychiatry, Prague, 2008
- 5) Hayashi T, Mizuno-Matsumoto Y, Okamoto E, Ishii R, Ukai S, Shinosaki K: Anterior brain activities related to emotional stress. World Automation Congress (WAC) 2008: 6th International Forum on Multimedia and Image Processing (IFMIP), Hawaii, 2008
- 6) Okamoto E, Mizuno-Matsumoto Y, Hayashi T, Ishii R, Ukai S, Shinosaki K: EEG changes affected by trauma related to earthquakes. World Automation Congress (WAC) 2008: 6th International Forum on Multimedia and Image Processing (IFMIP), Hawaii, 2008
- 7) 正山勝、山本真弘、小瀬朝海、辻富基美、鶴飼聡、篠崎和弘：時計描画課題と統合失調症の認知機能障害：近赤外線分光法を用いた検討(シンポジウム「臨床ヒト脳機能マッピング－この10年でわかったこと1－」)、第10回日本ヒト脳機能マッピング学会、山形市、2008
- 8) 正山勝、山本真弘、小瀬朝海、辻富基美、鶴飼聡、篠崎和弘：統合失調症の認知機能のNIRSによる検討(シンポジウム「精神疾患の脳画像研究」)、第38回日本臨床神経生理学会学術大会、神戸市、2008
- 9) Fukunaga T, Ukai S, Kobayashi T, Nishimura T, Takeda M: Neuropsychological test for the evaluation of dementia in the elderly: the Nishimura Dementia Test (ND Test). IPA 2007 Osaka Silver Congress, Osaka, 2007
- 10) Takeuchi N, Ukai S, Kawaguchi Y, Matsuura K, Ogasawara M, Fukunaga T, Takeda M: False recognition in the word recognition task of the Alzheimer's disease assessment scale. IPA 2007 Osaka Silver Congress, Osaka, 2007
- 11) 川口俊介、鶴飼聡、石井良平、山本雅清、小川朝生、藤田典彦、吉峰俊樹、篠崎和弘、武田雅俊：Stroop課題を用いた統合失調症の脳磁図研究、第2回日本統合失調症学会、富山、2007
- 12) Mizuno-Matsumoto Y, Nakao M, Ishii R, Ukai S, Kaishima T, Shinosaki K: Brain functional reaction under emotional stimulation related with mental stability. 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (HBM 2006), Florence, 2006
- 13) Caunet L, Ishii R, Iwase M, Kurimoto R, Ukai S, Shinosaki K, Robinson SE,

Takeda M: MEG and SAM(g2) analysis in the localization of epileptogenic tubers: A case report. 15th International Conference on Biomagnetism (Biomag 2006), Vancouver, 2006

- 14) Ishii R, Caunet L, Iwase M, Kurimoto R, Ukai S, Shinosaki K, Robinson SE, Takeda M: MEG neuroimaging of delusions in interictal episodic epileptic psychosis. 15th International Conference on Biomagnetism (Biomag 2006), Vancouver, 2006
- 15) Honaga E, Ukai S, Ishii R, Kawaguchi S, Yamamoto M, Ogawa A, Nakahachi T, Fujita N, Yoshimine T, Shinosaki K, Takeda M: Neuromagnetic oscillatory response during movement observation in Asperger disorder. 28th International Congress of Clinical Neurophysiology, Edinburgh, 2006
- 16) Ishii R, Robinson SE, Iwase M, Caunet L, Kurimoto R, Ikezawa K, Azechi M, Ukai S, Yoshimine T, Shinosaki K, Takeda M: SAM(g2) analysis: A new approach for MEG source localization of epilepsy. 14th Biennial Congress of the International Pharmacology-EEG Society (IPEG), Awaji Island, 2006

[図書] (計4件)

- 1) Kurimoto R, Ishii R, Caunet L, Iwase M, Sekiyama R, Takahashi K, Nakahachi T, Ukai S, Shinosaki K, Takeda M: "Slow repetitive transcranial magnetic stimulation changes oscillatory magnetoencephalographic activity in two patients with thalamic pain. In New Frontiers in Biomagnetism", Cheyne D, Ross B, Stroink G, Weinberg H (eds.), pp295-298, Elsevier, Amsterdam, 2007
- 2) Ishii R, Caunet L, Iwase M, Kurimoto R, Ikezawa K, Robinson SE, Ukai S, Shinosaki K, Hirata M, Yoshimine T, Takeda M: "MEG neuroimaging of delusions in episodic interictal psychosis of epilepsy. In New Frontiers in Biomagnetism", Cheyne D, Ross B, Stroink G, Weinberg H (eds.), pp649-652, Elsevier, Amsterdam, 2007
- 3) 鶴飼聡:「電気痙攣療法(ECT)」武田雅俊、鹿島晴雄編 コア・ローテーション 精神科(改訂2版) pp310-316、金芳堂、京都、2007
- 4) 鶴飼聡:「脳磁図によるストループ課題時の脳内並列分散処理の脳機能画像化」武

田雅俊、工藤喬編 心のサイエンス—この十年のあゆみ— pp.71-74、メディカルレビュー社、大阪、2006

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鶴飼 聡 (UKAI SATOSHI)

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 80324763

(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

岩瀬 真生 (IWASE MASAO)

大阪大学大学院・医学系研究科・助教

研究者番号: 60362711

武田 雅俊 (TAKEDA MASATOSHI)

大阪大学大学院・医学系研究科・教授

研究者番号: 00179649

篠崎 和弘 (SHINOSAKI KAZUHIRO)

和歌山県立医科大学・医学部・教授

研究者番号: 40215984