

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：34415

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K03176

研究課題名（和文）経頭蓋交流電気刺激による前帯状回の選択的修飾と行動変容

研究課題名（英文）Selective modulation for anterior cingulate cortex and behavioral change by transcranial alternating current stimulation

研究代表者

小野田 慶一（ONODA, Keiichi）

追手門学院大学・心理学部・教授

研究者番号：60432712

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）：認知制御には、背側前帯状皮質（dACC）が重要な役割を果たしていると考えられている。経頭蓋交流電流刺激（tACS）は非侵襲的な脳刺激法の一つである。特定の周波数のtACSがdACCの活動に影響を与えることで、認知機能を調整できる可能性がある。本研究では、 α 帯域のtACSの行動および神経活動への影響を調べた。偽刺激と比較して、 α -tACSにより応答時間の向上と主観的動機づけの維持が認められた。dACCでは、エラーに関連する活動がしっかりと見られたが、 α -tACSの効果は認められなかった。これは α -tACSが認知課題における処理速度と意欲を向上させることを実験的に示したものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、tACSにより行動制御が可能である点が示された。さらにこの行動制御が前帯状回活動の変化によるものであることが確認できれば2つの視点から意義があると考えられる。一つは、前帯状回の機能を相関関係ではなく、因果関係として検証可能になることである。もう一つは臨床応用である。前帯状回は重度精神疾患における精神外科的手術のかつての標的であり、現状行われている侵襲的な深部脳刺激の標的の一つでもある。前帯状回を選択的、非侵襲的に刺激することが可能であれば、重度精神疾患に対する深部脳刺激のより安全かつ簡易な代替案として提案できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The dorsal anterior cingulate cortex (dACC) is thought to play an essential role in cognitive control. Transcranial alternating current stimulation (tACS) is one of the non-invasive brain stimulation methods and has been used to explore the causal link between brain oscillations and cognition. We hypothesize that tACS with a specific frequency may be able to coordinate cognitive control via impact the dACC activity. Here, we investigated the behavioral and neural effects of tACS with α band. Compared to the sham stimulation, the α -tACS group showed an enhanced response time and higher subjective motivation. The dACC showed robust error-related activity. However, no significant dACC activity difference between the α -tACS and sham stimulation was observed. Although the underlying mechanism remains unclear, our results provide the experimental evidence that α -tACS improves processing speed and motivation during the spatial Stroop task.

研究分野：Cognitive Neuroscience

キーワード：経頭蓋交流電気刺激 前帯状回

1. 研究開始当初の背景

我々は、先行研究において前頭部における θ -tACS は前帯状回の活動を選択的に調整するとの仮説に基づき、 θ -tACS による脳機能ネットワークの変化を安静時 fMRI により検討した。その結果、ノード効率と呼ばれる、他の領域とのトポロジカルな距離を反映し、情報統合の容易さを意味する指標が θ -tACS 条件下の前帯状回において特異的に低下していることを明らかにした。一方で、刺激電極下の皮質領域では、有意な変化は認められなかった。この結果は、 θ -tACS が前帯状回の機能を特異的に低下させていることを示している。

2. 研究の目的

本研究では、認知制御課題の 1 つである空間 Stroop 課題を用いて、 θ -tACS の神経活動及び行動への影響を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

被験者: 健康な右利きの若年成人 35 名(女性 10 名, 年齢 24.0 ± 3.3 歳)を対象とした。被験者は、 θ -tACS 群($n=17$, 女性 6 名, 年齢 23.1 ± 2.5)と sham 群($n=18$, 女性 4 名, 年齢 24.8 ± 4.5)に無作為に割り付けられた。この研究プロトコルは、島根大学医学部の倫理委員会で承認された。すべての被験者は、実験開始前に書面によるインフォームドコンセントを受け、署名により実験参加に同意した。

実験デザイン: 本研究では、 θ -tACS と sham 刺激が認知課題中の行動パフォーマンスと脳活動に及ぼす違いを検証するため、単盲検、グループ間、無作為化、sham 対照の実験デザインが用いられた。背側前帯状回(dACC)の活性化を誘発するため、空間 Stroop 課題を用いた。被験者は 3 回の課題セッションを行い、2 回目のセッションでは tACS(θ 帯域または sham 刺激)を受けた(キャナー外)。1 回目と 3 回目のセッションでは、課題遂行中の脳活動を fMRI により測定した。各課題セッションの後、被験者は自分の精神状態を報告するように指示された。

空間 Stroop 課題: 本課題では、上向きまたは下向きの矢印を刺激とした。各試行において、被験者が応答するまで、中央の固視クロスの上または下に矢印が提示された。被験者は、反応ボックスを垂直に持ち、右手の人差し指と中指で、上向きの矢印の場合は上のボタンを、下向きの矢印の場合は下のボタンを押すように指示された。被験者は、矢印の位置を無視して矢印の方向に注意を払う必要があった。矢印の向きと位置は一致する場合と、不一致の場合があった。すべての試行はランダムに提示された。刺激間の間隔は 1.5~2.5 秒であった。課題の継続時間は 600 秒であった。第 1 セッションの前に、被験者は 20 試行の練習を行った。

tACS: tACS は、刺激装置(Soterix Medical 社, 米国)を用いて θ 帯域(6Hz)で行われた。刺激電極(5×7 cm)は、10-20 座標系の F3 と F4 を中心に、両側の前頭前野上に配置した。正弦波の交流電流の振幅は $1000 \mu\text{A}$ であった。tACS セッションでは、被験者が空間 Stroop 課題を行っている間に交流電流を流した(持続時間 600 秒, 15 秒のランプアップ, 15 秒のランプダウン)。sham セッションでは、ランプアップ後、すぐにランプダウンを行い、残りの 600 秒の間はオフにした。本手続きが適切に盲検化された操作であることを確認するため、tACS または sham セッションの後に、刺激の知覚(頭痛, 首の痛み, 頭皮の痛み, うずき, かゆみ, 灼熱感, 眠気, 集中力の低下, 急性の気分変化)を 0(知覚なし)から 10(重度)まで尺度化するアンケートに回答してもらった。感覚の合計スコアの両群間の差は有意ではなかった(θ -tACS: 1.7 ± 1.8 , sham: 2.1 ± 2.1 , $t(33)=0.45$, n.s.)。

主観的評価: 各課題セッションの後、被験者は課題中の精神状態(やる気, 眠気, 疲労)を Visual analog scale で報告するよう求められた。3 つの状態のアンカーは、それぞれ「やる気がない-やる気がある」、「眠くない-非常に眠い」、「疲れていない-非常に疲れている」とした。それぞれの尺度の範囲は 0~5 であった。

行動および主観的データの分析: 各セッションにおいて、精度(正答率)、応答時間(RT)、エラー後の遅延を算出した。各セッションで RT が 2SD を超えた試行は、RT 分析から除外した。エラー後遅延は、エラー後の試行と正解後の試行の間の RT の差として定量化した。主観的評価データを含む各指標について、ベースライン(刺激前)セッションとの差を算出し、tACS 効果を被験者間因子、セッション効果を被験者内因子とした混合二元配置 ANOVA にかけた。すべての検定において、有意水準は 0.05 とした。

画像測定: フィリップス社製 3.0T スキャナー(INGENIA CX)を用いて画像データを取得した。機能的スキャンの前に、脳全体の T1 強調画像を測定した(170 sagittal slices, slice thickness = 1.2 mm, repetition time = 6.8 msec, echo time = 3.1 msec, flip angle = 9° , matrix size = 256×256 , field of view = $256 \times 256 \text{ mm}^2$, isotropic spatial resolution = 1 mm)。fMRI では、EPI (repetition time = 2500 msec, echo time = 30 msec, flip angle = 80° , scan order = ascending, matrix size = 64×64 , field of view = $212 \times 212 \text{ mm}^2$, isotropic spatial resolution = 3.3 mm, slice thickness = 3.2 mm, gap = 0.8 mm, scans = 240)を用いて、40 枚の水平断で測定した。fMRI の測定時間は、最初の 4 回のダミースキャンを含めて 610 秒であった。被験者はスキャナ内で頭を動か

さないように指示された。被験者は、ヘッドコイルに取り付けられたミラーを介して、スキャナー付近に設置されたスクリーン上の刺激を見ることができた。

画像解析： MRI の解析には SPM12(www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/)を使用した。頭部の動きによるアーチファクトを除去し、スライス間の画像取得時間の差を補正した。頭部を過度に(3mm 以上)動かし、解析から除外された被験者はいなかった。頭部微動には有意な群間差は見られなかった(頭の動きの絶対値の最大値, θ -tACS: 1.2 ± 0.7 mm, sham: 0.7 ± 0.4 mm)。次に、機能画像を DARTEL 法を用いてテンプレートとなる T1 強調画像で定義された標準空間に正規化し、 $3 \times 3 \times 3$ mm³ のボクセルサイズでリスライスした後、FWHM8mm で平滑化した。

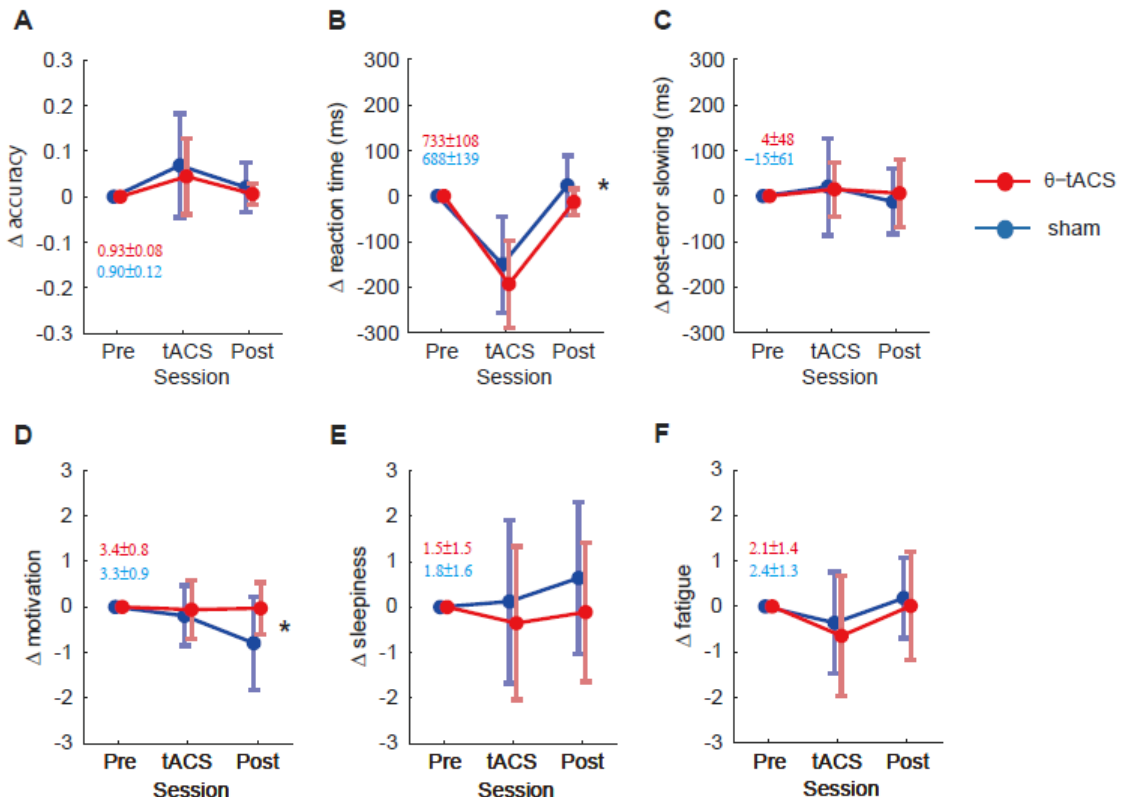
個人レベルにおける一般線形モデルでは、一致試行、不一致試行、エラー試行の各事象を畳み込んで解析した。なお、2 回の fMRI セッションのうち 1 回も誤判定がなかった 2 名の被験者は fMRI 解析から除外し、もう 1 名も MRI 装置のトラブルにより除外した。頭部微動のパラメータは共変量として含め、ハイパスフィルタ(128 秒)を適用した。

θ -tACS がエラーと不一致の脳内処理に及ぼす影響を調べるために、tACS の前と後のセッションで別々に 2 つのコントラスト画像(エラー-正答, 不一致-一致)を作成した。このコントラスト画像を、 $2(\theta$ -tACS, sham) \times 2 (pre, post)の ANOVA により検定した。解析では、ボクセルレベルで uncorrected $p < 0.001$ 、クラスターレベルでは FDR-corrected $p < 0.05$ を有意基準とした。

4. 研究成果

行動データ： 課題パフォーマンスと主観的評価のすべての指標について 1 標本 t 検定を行ったところ、刺激前のセッションでは tACS 群と sham 群の間に有意な差がないことが確認された($t(33) < 1.06$, $ps > 0.29$)。刺激前と他のセッションとの差を算出し、その変化を図にまとめた。二元配置の ANOVA では、精度と RT についてセッションの主効果が有意であり($F(1,33) > 9.8$, $n_p^2 > 0.22$, $ps < 0.01$)、被験者は刺激後のセッションよりも tACS のセッションの方がより正確でより速い結果となった。さらに、RT には tACS 群の有意な主効果があり($F(1,33) = 4.2$, $n_p^2 = 0.11$, $p < 0.05$)、 θ -tACS 群は sham 群よりも RT が低下していた。この効果は、刺激後のセッションで顕著であった($t(33) = 2.2$, *Cohen's d* = 0.74, $p < 0.05$)。一致試行の RT にも同様の変化が見られたが($F(1,33) = 5.3$, $n_p^2 = 0.14$, $p < 0.05$)、不一致試行の RT にはそのような効果は見られなかった($F(1,33) = 2.7$, *n.s.*)。精度と RT には有意な相互作用は見られなかった。エラー後遅延については、有意な主効果と交互作用は認められなかった。

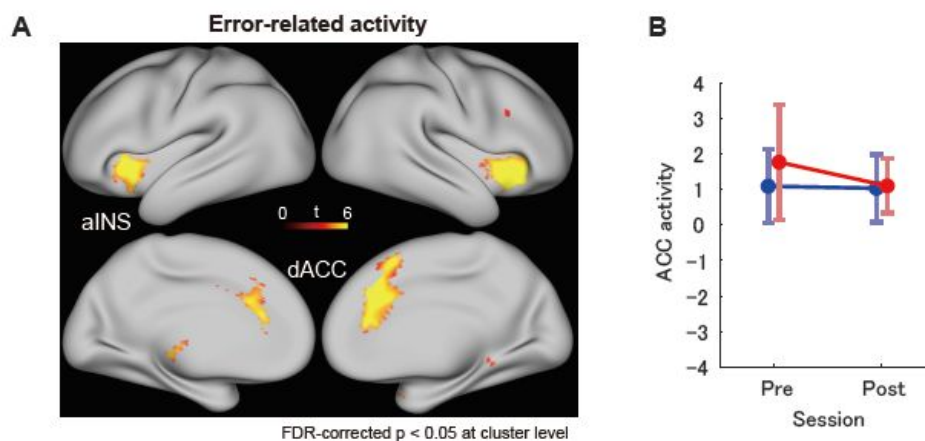
各課題セッションの後、被験者は自分の状態を評価した。動機づけについての ANOVA では、グループ \times セッションの有意な交互作用が見られた($F(1,33) = 8.0$, $n_p^2 = 0.20$, $p < 0.01$)。tACS では群間差がなかったが($t(33) = 0.6$, *n.s.*)、刺激後のセッションでは、偽薬群が θ -tACS 群よりも意欲が低下した($t(33) = 2.7$, *Cohen's d* = 0.92, $p < 0.05$)ことから、 θ -tACS は刺激後も被験者の動機づけを維持したと考えられる。眠気と疲労感には、有意な主効果と相互作用を示さなかった。



脳活動データ： 図は、空間ストループ課題中のエラー関連活動(エラー試行>正答試行)を示したものである。エラー時には dACC と両側の前島が有意に活性化していた。 θ -tACS がエラー関

連活動に及ぼす影響を検証するために、二元配置の ANOVA を行ったが、有意な主効果と交互作用は観察できなかった。

不一致効果については、不一致刺激と一致刺激の対比で有意な活性化を示した領域はなかった。また、 θ -tACS 群と sham 群の間では、不一致と一致の対比において有意な差は見られなかった。



以上のことから、本研究では、 θ -tACS が空間ストループ課題中の RT を促進し、主観的な動機づけを維持することを明らかにした。行動レベルでの調整効果の神経メカニズムはまだ明らかになっていない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小野田慶一
2. 発表標題 経頭蓋交流電気刺激による前帯状回の制御可能性
3. 学会等名 日本臨床神経生理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小野田慶一
2. 発表標題 経頭蓋交流電気刺激による前帯状回の制御
3. 学会等名 第一回脳-身体信号解析研究会
4. 発表年 2020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
研究分担者	正木 宏明 (MASAKI Hiroaki) (80277798)	早稲田大学・スポーツ科学学術院・教授 (32689)	

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
---------	---------