

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07954

研究課題名（和文）発達障害の腹側注意回路に対する経頭蓋磁気刺激の開発

研究課題名（英文）Transcranial magnetic stimulation over ventral attention network of neurodevelopmental disorders

研究代表者

中村 元昭（Nakamura, Motoaki）

昭和大学・大学共同利用機関等の部局等・准教授

研究者番号：50464532

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：ASD（自閉スペクトラム症）当事者の側頭頭頂接合部（TPJ）に対して、fMRI（Posner課題）から抽出された刺激座標に反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）を実施して、注意の切り替え課題の変化を観察した。rTMS介入は右TPJに対してiTBS（間歇性シータバースト刺激）、cTBS（連続性TBS）およびシャムTBSを用いた。促進性のiTBSでは課題成績が改善し、抑制性のcTBSでは課題成績が低下した。ADHD（注意欠如多動症）当事者のfMRI（Posner課題）では、rTMS介入ではなく、薬物療法による影響を観察した。メチルフェニデートの内服によって、TPJを中心とした腹側注意回路の賦活が増強した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

注意の切り替えが苦手なASD当事者に対して、腹側注意回路の側頭頭頂接合部を刺激点としたrTMSによって注意機能を改善させる可能性を示唆する結果を得ることができた。また、ADHD当事者に関しては、薬物療法によって腹側注意回路の活動が増強することが示唆され、rTMSの刺激プロトコル開発の神経科学的根拠を得ることができた。ただし、発達障害の当事者に対して安易にrTMSを治療的に使用することは慎むべきである。現時点では、発達障害に対するrTMSのエビデンスは十分ではなく、今後更なる神経科学的研究や臨床試験の蓄積が必要であることを強調したい。

研究成果の概要（英文）：We conducted repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) targeting the temporo-parietal junction (TPJ) in individuals with Autism Spectrum Disorder (ASD) using stimulation coordinates extracted from fMRI (Posner task), and observed changes in attention-switching tasks. For rTMS intervention, intermittent theta burst stimulation (iTBS), continuous theta burst stimulation (cTBS), and sham TBS were applied to the right TPJ. Performance on the task improved with facilitatory iTBS, while inhibitory cTBS led to decreased performance. In individuals with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), instead of rTMS intervention, we observed the effects of pharmacotherapy. It was revealed that oral administration of methylphenidate enhanced activation of the ventral attention network centered around the TPJ, as shown in fMRI (Posner task).

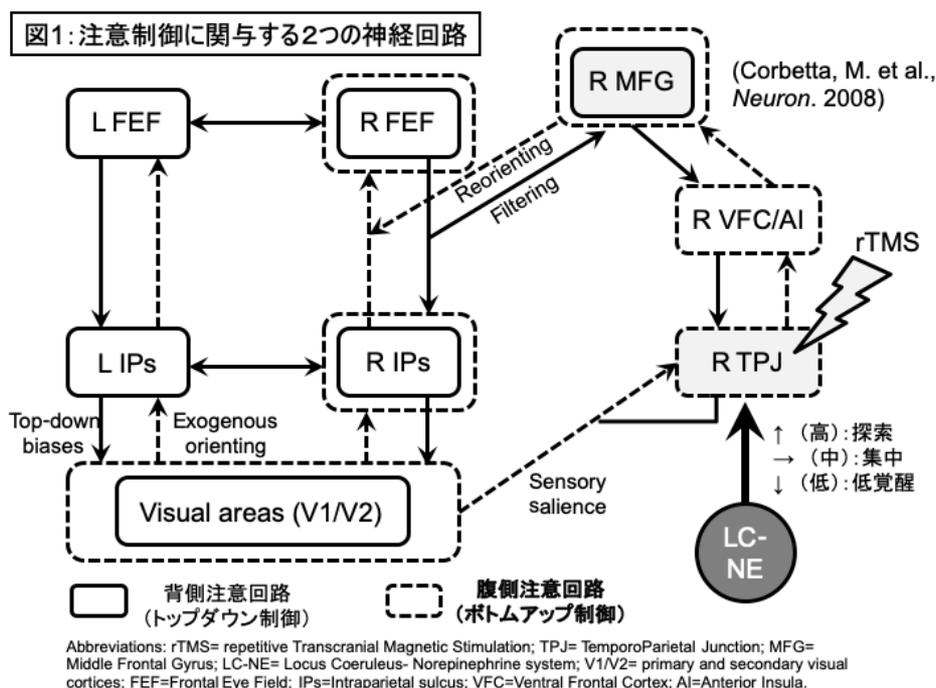
研究分野：神経科学

キーワード：発達障害 反復経頭蓋磁気刺激 自閉スペクトラム症 注意欠如多動症 MRI 腹側注意回路 側頭頭頂接合部

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

注意は脳内情報処理の第一段階であり、柔軟な行動適応の基盤となる。自閉スペクトラム症 (ASD) や注意欠如多動症 (ADHD) などの発達障害において、注意障害が日常生活場面における disability (生きづらさ) に深く関わっていると考えられる。両者に認められる注意障害は同一ではないが、共通する部分もあると考えられる。臨床場面では、ASD 当事者に ADHD に特徴的な不注意特性を認めることもあり、ADHD 当事者に ASD に特徴的なこだわり (注意の切り替え困難を含む) を認めることも珍しくない。



注意に関する神経回路として、背側注意回路と腹側注意回路が想定されており (図1 参照)、前者は注意のトップダウン制御 (filtering など) に後者はボトムアップ制御 (reorienting など) に関与している。我々は認知柔軟性に関連し得る腹側注意回路 (図1の破線部分) に着目し、中でもハブとしての側頭頭頂接合部 (Temporoparietal Junction: TPJ) に注目している。TPJ はヒトに特徴的な脳領域であり、注意の制御、知覚統合、メタ認知などに関与して、環境適応に貢献している。注意制御に関しては、橋上部背側の青斑核 (Locus Coeruleus: LC) から右側 TPJ へのノルエピネフリン (NE) 作動性ニューロンの発火パターンによって、3つの注意モード (探索、集中、低覚醒) がシフトするという仮説が提言されており (Corbetta et al., *Neuron*. 2008) 本研究の学術的背景の核心である。研究仮説としては、発達障害において右側 TPJ の活動が最適範囲に調整されず、過剰に亢進して注意散漫を呈したり、過剰に抑制されて注意反応が遅れたりしている可能性を設定した。

反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) は変動磁場を用いて脳内に誘導電流を誘導して皮質ニューロンを発火させるニューロモデュレーション技術である。脳表部分の刺激に適しているが、閾値上刺激でニューロンが発火した際に、それは神経線維を伝わって刺激部位を含む神経回路に伝搬する。つまり、rTMS の標的は刺激部位ではなく、刺激部位を含む神経回路である。さらに神経回路特異的な rTMS は疾患に紐付けされた介入ではなく、神経回路に関係する症候に特異的な介入と行うことができるかも知れない。そのように考えると、腹側注意回路を標的とした右側 TPJ への rTMS は、ASD 当事者、ADHD 当事者さらに両者の併発症例であっても、注意制御の

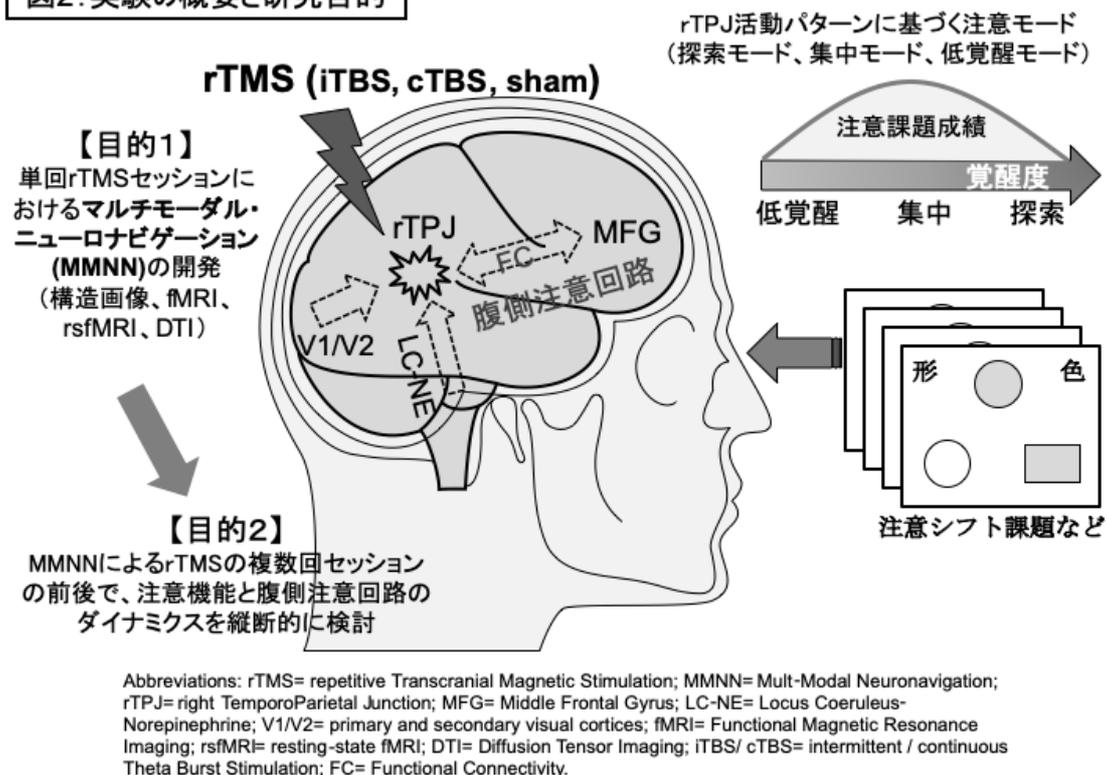
改善に資する可能性が想定される（臨床的発展性）。

2. 研究の目的

本研究の目的は主に2つある（図2参照）。第一に、マルチモーダル・ニューロナビゲーション（MMNN）の開発が挙げられる。これは4種類のMRIの事前情報（構造MRI、課題遂行時fMRI、安静時fMRI、拡散テンソル画像）に基づいて、rTMSの刺激座標、刺激様式、刺激方向を個別に同定して最適化する技術である。第二に、MMNNに基づくrTMSを用いて右側TPJに刺激を与えることによって、腹側注意回路のダイナミクスを調整し、発達障害者の注意制御の改善に寄与するかどうかを検討するのが目的である。本研究の学術的な独自性と創造性は、MMNNの開発において際立っている。世界的には構造MRIと安静時fMRIを組み合わせたナビゲーションが最先端である（Fox et al., Biol Psychiatry, 2012; Weigand et al., Biol Psychiatry, 2018）が、MMNNはさらに2つのモダリティの脳情報を加えることでより高精度のrTMSを可能にすることが期待される。腹側注意回路内のダイナミクスがrTMS介入の前後で変化しているのかどうか、その変化と注意制御の改善との関連性もこれまでに報告されておらず、腹側注意回路にフォーカスしたrTMSにおいて独自性を認める。

発達障害の臨床的異種性は顕著であり、その背景にはASDやADHDのスペクトラムがあり、さらにはそれらのスペクトラムが重複することにあると考えている。一方で、rTMSを含む脳刺激法は、刺激効果の個人差が大きいことが重要課題となっている。このような状況において、事前のMRI情報から、その被験者にあった方向性にrTMSをナビゲートする方法論の意義は大きいと考えられる。

図2: 実験の概要と研究目的



3. 研究の方法

発達障害成人被験者（ASD、ADHD、併存例）に対して、事前のMRIを撮像し、その後3種類のrTMSを実施して、それぞれのrTMS介入の前後で注意機能を定量的に評価する。被

験者は昭和大学発達障害医療研究所の専門外来からリクルートし、診断は発達歴、ADOS-2（自閉症スペクトラム評価のための半構造化観察検査）、CAADID（成人のADHD関連症状を評価するための面接ツール）、WAIS-IV（ウェクスラー成人知能検査）に基づいて外来担当医師によって確定される。事前のMRI情報は、構造MRI、課題遂行時fMRI、安静時fMRI、拡散テンソル画像（DTI）の4種類を撮像する。これらの脳情報と超音波システムを組み合わせ、ニューロナビゲーションを実施する。rTMSの刺激プロトコールは、1）促通性のiTBS（intermittent Theta Burst Stimulation）、2）抑制性のcTBS（continuous TBS）、3）シャム専用コイルによるシャムcTBSの3種類である（Huang et al., Neuron, 2005）。rTMS介入前後の注意機能は、認知機能測定ツールCognitrix（注意シフトと処理速度の2課題）とポスナー課題によって評価する。課題遂行時fMRIの課題はポスナー課題を採用する。全ての被験者は3種類のrTMS（単回セッション）を受けて、その前後で注意課題を測定する。以上の情報に基づいて、MMNNの方法論を確定する。

単回セッションで注意機能が改善した発達障害成人被験者に対してMMNNによるrTMSを複数回セッション（週2~3回で計6回）実施してその前後で注意機能を計測し、MRIを撮像する（注意機能計測とMRI撮像は同日実施）。これによって、MMNNに基づくrTMSの複数回セッション実施前後で、注意機能への持続的効果が認められるのか、さらに腹側注意回路のダイナミクス（安静時fMRI、課題遂行時fMRI）に変化をもたらすのか、を明らかにする。

4．研究成果

ASD当事者の側頭頭頂接合部（TPJ）に対して、fMRI（Posner課題）から抽出された刺激座標に反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）を実施して、単回セッションによる注意の切り替え課題の変化を観察した。rTMS介入としては、右TPJに対してiTBS（間歇性シータバースト刺激）、cTBS（連続性シータバースト刺激）およびシャムTBSを用いた。促通性のiTBSでは課題成績が改善し、抑制性のcTBSでは課題成績が低下した。シャムTBSとの有意差を示したのは、cTBSのみであった。ADHD当事者のfMRI（Posner課題）では、rTMS介入ではなく、薬物療法による影響を観察した。メチルフェニデートの内服によって、TPJを中心とした腹側注意回路の賦活が増強することが明らかとなった。

当初予定していた複数回セッションの研究実施については、コロナ禍の影響も大きく、今回の研究期間中に実施することができなかったが、今後の研究課題としたい。また、マルチモーダル・ニューロナビゲーション（MMNN）法の開発において、当初は4種類のMRI情報を組み合わせることを想定していたが、現時点では、構造MRIと課題遂行時fMRIの2種類の情報を組み合わせるにとどまっている。

該当する研究機関において、注意の切り替えが苦手なASD当事者に対して、腹側注意回路の側頭頭頂接合部を刺激点としたrTMSによって注意機能を改善させる可能性を示唆する結果を得ることができた。また、ADHD当事者に関しては、薬物療法によって腹側注意回路の活動が増強することが示唆され、rTMSの刺激プロトコール開発の神経科学的根拠を得ることができた。

ただし、発達障害の当事者に対して安易にrTMSを治療的に使用することは慎むべきである。現時点では、発達障害に対するrTMSのエビデンスは十分ではなく、今後更なる神経科学的研究や臨床試験の蓄積が必要であることを強調したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nakamura S, Kishimoto Y, Sekino M, Nakamura M, Tsutsui KI.	4. 巻 357
2. 論文標題 Depression induced by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to ventral medial frontal cortex in monkeys.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Exp Neurol.	6. 最初と最後の頁 114168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.expneurol.2022.114168	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 Fujino Junya, Tei Shisei, Itahashi Takashi, Aoki Yuta Y., Ohta Haruhisa, Izuno Takuji, Nakamura Hironobu, Shimizu Masaaki, Hashimoto Ryu-ichiro, Takahashi Hidehiko, Kato Nobumasa, Nakamura Motoaki	4. 巻 14
2. 論文標題 A single session of navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation over the right anterior temporoparietal junction in autism spectrum disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Stimulation	6. 最初と最後の頁 682 ~ 684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brs.2021.04.009	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 Izuno Takuji, Saeki Takashi, Hirai Nobuhide, Yoshiike Takuya, Sunagawa Masataka, Nakamura Motoaki	4. 巻 15
2. 論文標題 Local and Transient Changes of Sleep Spindle Density During Series of Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With a Major Depressive Episode	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience	6. 最初と最後の頁 738605
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnhum.2021.738605	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 Fujino J, Tei S, Itahashi T, Aoki YY, Ohta H, Kubota M, Hashimoto RI, Takahashi H, Kato N, Nakamura M	4. 巻 15;41(6)
2. 論文標題 Role of the right temporoparietal junction in intergroup bias in trust decisions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hum Brain Mapp	6. 最初と最後の頁 1677-1688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hbm.24903	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 中村 元昭	4. 巻 49巻6号
2. 論文標題 発達障害における経頭蓋磁気刺激の神経科学とエビデンスレベル	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床精神医学	6. 最初と最後の頁 723-733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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10件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 中村 元昭
2. 発表標題 国内のrTMS療法普及の現状と課題
3. 学会等名 第53回 日本臨床神経生理学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nakamura M, Shimizu M, Itahashi T, Naoe T, and Aoki R.
2. 発表標題 Intrinsic Neural Timescale (INT) as a State Biomarker of Temporal Resolution in Information Processing.
3. 学会等名 53rd NIPS International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 中村 元昭、清水 正彬、板橋 貴史、直江 大河、青木隆太.
2. 発表標題 脳自発活動のメタ可塑性と時間分解能からみた神経発達症
3. 学会等名 社会神経科学研究会 & 4拠点連携共催シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 中村 元昭、藤野 純也 .
2. 発表標題 発達障害の腹側注意回路に対する反復経頭蓋磁気刺激
3. 学会等名 第118回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nakamura M, Fujino J.
2. 発表標題 Navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) over right temporoparietal junction of autism spectrum disorder.
3. 学会等名 Neuro 2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中村 元昭
2. 発表標題 「患者レジストリを基軸としたrTMS療法の適正使用と全国展開」 市販後使用成績調査の現状と課題
3. 学会等名 第117回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村 元昭
2. 発表標題 「rTMSにおける臨床的視点」 rTMS療法の普及はわが国のうつ病医療をどのように変えるか？
3. 学会等名 第117回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村 元昭
2. 発表標題 保険診療としてのrTMS療法の均てん化
3. 学会等名 第116回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村 元昭
2. 発表標題 発達障害における経頭蓋磁気刺激 (TMS) のエビデンスレベルと安全性 (時期尚早な臨床応用に警鐘)
3. 学会等名 第61回日本児童青年精神医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村 元昭
2. 発表標題 うつ病に対するrTMS療法の保険収載後の現況
3. 学会等名 第50回日本臨床神経生理学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>昭和大学発達障害医療研究所 https://www.showa-u.ac.jp/research/midd/</p>

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