

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591727

研究課題名(和文)統合失調症の認知機能障害に対する rTMS の治療機作の GABA 機能評価による検討

研究課題名(英文) A Study of Therapeutic Mechanism of rTMS for Cognitive Dysfunction of Schizophrenia by Evaluation of GABAergic Function

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

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)：うつ病の新しい治療法である反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)が、統合失調症の認知機能障害の治療にも応用されつつある。一方で、大脳皮質のGABA機能の障害が統合失調症の認知機能障害に關与する可能性が指摘されている。そこで、rTMSの治療機作やエビデンスを、ヒトの大脳皮質のGABA機能を評価できる2連発経頭蓋磁気刺激を中心に、rTMS刺激中の皮質の血流反応性、脳機能・構造画像などを相補的に用いて検討することを本研究の目標とした。時間的制約から、rTMS治療と各種の評価を並行実施する最終段階には至らなかったが、これらの手法を用いて統合失調症をはじめとする神経・精神疾患の病態等の研究に多くの成果を得た。

研究成果の概要(英文)：Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), a new therapeutic method for depression, is studied for application of treatment of cognitive dysfunction of schizophrenia. On the other hand, its cognitive dysfunction is supposed to relate with cortical GABAergic dysfunction. In this study, we aimed to examine therapeutic mechanisms and their evidences of this rTMS treatment by complementarily using paired-pulse transcranial magnetic stimulation that can evaluate cortical GABAergic function, real-time cortical blood flow responsivity to rTMS, and several functional/structural neuroimaging techniques. Due to the time shortage, we did not reach the final stage to conduct rTMS treatment in parallel with these measurements within this study period. However, using these measurements and techniques, we obtained several important results those can contribute to clarify pathophysiology of neuropsychiatric diseases including schizophrenia.

研究分野：臨床精神医学

キーワード：統合失調症 認知機能 磁気刺激療法 GABA

1. 研究開始当初の背景

統合失調症において、認知機能障害は中核的な特徴であり (Elvevag 2000)、社会機能予後と強い関連を持つことが指摘され (Green 2000)、さらに、この認知機能障害の基盤として GABA 機能の障害が注目されてきた。例えば、GABA 性介在ニューロンは皮質内抑制を担い、情報処理や記憶を含む認知機能に関与すると指摘され (Daskalakis 2007)、統合失調症の死後脳研究では GABA 性介在ニューロンのシナプス伝達の変化を示す所見が報告されていた (Lweis 2005)。

このヒトの皮質の GABA 機能を推定する手段として、脳波のガンマ帯域活動 (gamma-band activity: GBA) や 2 連発経頭蓋磁気刺激 (paired-pulse transcranial magnetic stimulation: ppTMS) が、精神医学や神経内科領域を中心に用いられるようになり (鵜飼 2009)、統合失調症においては、種々の認知課題遂行時の前頭前野での GBA の障害が (Cho 2006、Basar-Eroglu 2007)、初発統合失調症や慢性期統合失調症での ppTMS の障害が報告されていた (Wobrock 2008、小瀬 2008)。

一方で、統合失調症の認知機能障害に対する治療法として、背外側前頭前野 (DLPFC) に対する rTMS 治療が注目されてきた (Guse 2010)。実際、rTMS による統合失調症の認知機能の改善については複数の報告があったものの (Cohen 1999、Huber 2003、Mogg 2007)、その結論は一定しておらず、エビデンスも十分ではなかった。そのような中、統合失調症やうつ病の rTMS の治療機作について、GABA 機能の増強が治療機作に関与する可能性が示唆されていた (Ogawa 2004、Bajbouj 2005、鵜飼 2007)。

2. 研究の目的

前項で述べたような知見を基に、我々は統合失調症の認知機能障害に対する rTMS の治療機作を GABA 機能に着目して解明するという本研究の発案に至った。

具体的には、統合失調症を対象に、左 DLPFC に治療に用いるよりも小用量で高頻度 rTMS を行い、1) GABA 機能を反映する神経生理学的指標 (GBA、ppTMS) の rTMS 前後での変化を検討する、2) rTMS 刺激中における NIRS (near-infrared spectroscopy) で測定される皮質の血流反応と神経生理学的指標の変化の関連について、NIRS 計測用に特化した磁気刺激コイルを用いて rTMS 刺激中の皮質の血流反応性を測定し (TMS/NIRS)、血流反応が rTMS の治療効果予測指標となりうるかを検討する、3) 皮質の血流反応と神経生理学的指標の罹病期間による差異及び縦断的追跡・検討によって、統合失調症の認知機能障害に対する rTMS 治療の作用機作を明らかにし、さらに治療条件のエビデンスの獲得を目指すことを研究計画開始当初の目標とした。

3. 研究の方法

研究の計画には実際の遂行過程で修正が加えられ、時間的な制約もあって当初の目的をすべて達成することは困難であったが、その一部については達成できた。研究開始当初の目標は、統合失調症の認知機能障害に対する rTMS 治療の作用機作・治療条件のエビデンスを、GBA や ppTMS を用いて評価できる皮質の GABA 機能、TMS/NIRS の変化等の関連から検討することであったが、評価に用いる手法を取捨選択し直して、GABA 機能を評価する手法以外に、脳機能・構造画像である、安静時機能連関 MRI (rs-fc-MRI) や MRI の DTI (diffusion tensor imaging) などを同時に用いて相補的に検討をすすめることとなり、これらの新たな評価法・解析方法の開発や信頼性・有効性の確認に多くの時間を費やした。その結果、残念ながら、研究の最終段階で予定していた、rTMS 治療のトライアルと並行して各種手法を用いた計測・評価の実施には至らずに研究期間が終了となった。しかし、これらの手法を用いて統合失調症をはじめとして中枢神経系が関与する神経・精神疾患の病態や治療の研究に多くの成果を得ることができた。

研究期間は終了したが、今後、得られた知見を基に、統合失調症の rTMS 治療前後における認知機能障害の変化と、GABA 機能に主眼を置きながら各種の脳機能・構造画像手法による評価をあわせて、rTMS の治療機作の解明、エビデンスのさらなる獲得にむけて検討を進めていく予定である。

4. 研究成果

主な論文発表した研究成果を以下に記す。
(1) ppTMS を用いた GABA 機能の評価による統合失調症の認知機能障害の病態研究

ppTMS を用いて GABA 性皮質抑制を評価することによって、発症早期の本疾患における認知機能障害と GABA 機能障害の関連を検討し、皮質抑制の減弱と作動記憶課題の低成績が有意に相関することを示し、本疾患の早期段階において GABA 神経系の障害が認知機能障害に関与する可能性を示した (Takahashi S, Ukai S, et al, 2013)。

GABA 神経伝達はアセチルコリン神経伝達系によっても調整され、本神経伝達系の異常も統合失調症の認知機能障害との関連が指摘されていることから、TMS の技術を応用してアセチルコリン機能を評価できる short latency afferent inhibition を用いて、統合失調症におけるアセチルコリン神経伝達系の障害について検討・報告した (Shoyama M, Ukai S, et al, 2013)。

(2) 脳機能画像による rTMS の治療機作、治療効果の予測指標の検討

rTMS 治療の治療機作や治療効果の予測指標を検討する一環として、大うつ病性障害に対する rTMS 治療前後での脳血流の変化につ

いて SPECT を用いて検討し、rTMS によって情動に関連する脳内の神経回路網の機能が変化し、その変化が治療効果と関連した可能性があること、さらに、その回路網の結節点と考えられている膝下部帯状回の血流が治療前に正常よりも高いことが rTMS の治療反応性の予測指標となりえることを示した (Takahashi S, Ukai S, et al, 2013)。

rTMS 治療の治療機作の検討の一環として、耳鳴りに対する rTMS 治療を施行した患者について、ppTMS を用いて治療後の皮質興奮性の低下を、SPECT を用いて視床の血流上昇を報告した (Takahashi S, Ukai S, et al, 2015)。

統合失調症をはじめ種々の精神疾患の病態研究で注目されている、上側頭回 前頭葉の脳部位間の結合性の評価における TMS/NIRS の有用性について、健常被験者を用いて検討・報告した (高橋、鵜飼他, 2015)。

(3) 統合失調症の認知機能障害の病態研究や rTMS の治療機作の検討に資する新しい脳機能・構造画像解析法の開発と応用

rTMS 治療の治療機作の検討に、ppTMS による GABA 機能評価だけでなく、新しい脳機能画像法を用いることを目指して、fMRI を用いて脳内の各部位の長周期の活動の変化を解析することによって脳全体にわたる機能的連関を検討する rs-fc-MRI の解析手法を独自に開発し、発表した (Kaneoke Y, Ukai S, et al, 2012)。

前述の新しい脳機能画像解析法を用いた統合失調症の病態評価や rTMS の治療機作の検討への応用を最終目標として、難治性の耳鳴りの神経基盤の解明と耳鳴りに対する rTMS 治療における刺激部位を含む刺激条件の探索を目的に耳鳴りの患者での測定・解析を行い、rTMS の刺激部位の候補となりえる耳鳴りの病態と密接に関連する脳部位を同定した (Ueyama T, Ukai S, et al, 2013)。

統合失調症の病態研究、rTMS の治療機作の検討への応用を目指して、関心領域を設定しておこなう DTI の tract-based special statistics 解析を用いて、うつ病、双極性障害の病態を検討し、両疾患群における前頭葉を連絡する軸索髄鞘の障害と、うつ病群における脳梁の白質線維の障害と認知機能障害の関連を示し、気分障害で認められる認知機能障害には神経ネットワークの障害が関与し、それらの障害には白質神経線維束の微細構造という解剖学的なレベルの異常が関連しているとの仮説を支持する報告をおこなった (Yamada S, Ukai S, et al, 2015)。

また、統合失調症の病態研究として、ヒトの脳で神経伝導速度を調整する役割を担うミエリンの量を反映する MRI の T1w/T2w 比の脳内変化を検討し、GAF の低下や陽性症状の強さと同比の低下が関連することを示し、統合失調症の神経発達障害の機作仮説の一つであるミエリンの形成不全を支持する報告をおこなった (Iwatani J, Ukai S, et al,

2015)。

5 . 主な発表論文等

(雑誌論文)(計19件)

鵜飼聡 : rTMS (反復経頭蓋磁気刺激) によるうつ病治療の現況と課題、精神神経学雑誌、118:98-105, 2016、査読有

鵜飼聡、高橋隼、篠崎和弘 : 神経精神領域における反復経頭蓋磁気刺激：統合失調症を中心に、最新精神医学、21:131-137, 2016、査読無

Takahashi S, Ukai S, Tsuji T, Ueyama T, Kono M, Yamanaka N, Shinosaki K:

Reduction of cortical excitability and increase of thalamic activity in a low-frequency rTMS treatment for chronic tinnitus. Neurocase

21:339-344, 2015. doi:

10.1080/13554794.2014.893000、査読有

Yamada S, Takahashi S, Ukai S, Tsuji T, Iwatani J, Tsuda K, Kita A, Sakamoto Y, Yamamoto M, Terada M, Shinosaki K:

Microstructural abnormalities in anterior callosal fibers and their relationship with cognitive function in major depressive disorder and bipolar disorder: a tract-specific analysis study. J Affect Disord

174:542-548, 2015. doi:

10.1016/j.jad.2014.12.022、査読有

Ueyama T, Donishi T, Ukai S, Yamamoto Y, Ishida T, Tamagawa S, Hotomi M, Shinosaki K, Yamanaka N, Kaneoke Y:

Alterations of regional cerebral blood flow in tinnitus patients as assessed using single-photon emission computed tomography. PLoS One 10:e0137291, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0137291、査読有

Iwatani J, Ishida T, Donishi T, Ukai S, Shinosaki K, Terada M, Kaneoke Y: Use

of T1-weighted/T2-weighted magnetic resonance ratio images to elucidate changes in the schizophrenic brain. *Brain Behav* 5:e00399, 2015. doi: 10.1002/brb3.399、査読有

篠崎和弘、鵜飼聡、高橋隼：rTMSの一般臨床治療への導入、*精神科治療学*、30:71-74, 2015、査読無

高橋隼、鵜飼聡、喜多彬、山田信一、正山勝、辻富基美、篠崎和弘：rTMS/NIRS同時測定による上側頭回 - 前頭葉の脳部位間結合性の評価、*日本薬物脳波学会雑誌*、16:23-28, 2015、査読有

Takahashi S、Ukai S、Tsuji T、Kose A、Shoyama M、Yamamoto M、Okumura M、Shinosaki K：Cerebral blood flow in the subgenual anterior cingulate cortex and modulation of the mood-regulatory networks in a successful rTMS treatment for major depressive disorder. *Neurocase* 19:262-267, 2013. doi: 10.1080/13554794.2012.667121、査読有

Takahashi S、Ukai S、Kose A、Hashimoto T、Iwatani J、Okumura M、Tsuji T、Shinosaki K：Reduction of cortical GABAergic inhibition correlates with working memory impairment in recent onset schizophrenia. *Schizophr Res* 146:238-243, 2013. doi: 10.1016/j.schres.2013.02.033、査読有

Ueyama T、Donishi T、Ukai S、Ikeda Y、Hotomi M、Yamanaka N、Shinosaki K、Terada M、Kaneoke Y：Brain regions responsible for tinnitus distress and loudness: a resting-state fMRI study. *PLoS One* 8: e67778, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0067778、査読有

Shoyama M、Takahashi S、Hashimoto T、Tsuji T、Ukai S、Shinosaki K：Short

latency afferent inhibition in schizophrenia patients. *ASEAN Journal of Psychiatry* 14:126-133, 2013、査読有

Kaneoke Y、Donishi T、Iwatani J、Ukai S、Shinosaki K、Terada M：Variance and autocorrelation of the spontaneous slow brain activity. *PLoS One* 7: e38131, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0038131、査読有

鵜飼聡：精神疾患の病態の検討へのTMSの応用、*日本生物学的精神医学会誌* 23:143-147, 2012、査読無

[学会発表](計25件)

Takahashi S、Ukai S、Kose A、Tsuji T、Shinosaki K：Increased cortical excitability and its relationship with cognitive impairment in schizophrenia. WPA Regional Congress Osaka, Osaka, 2015

鵜飼聡：rTMS(反復経頭蓋磁気刺激)によるうつ病治療の現況と課題(教育講演)第111回日本精神神経学会学術総会、大阪、2015

高橋隼、鵜飼聡、正山勝、小瀬朝海、辻富基美、篠崎和弘：経頭蓋磁気刺激を応用した神経精神疾患の病態研究(シンポジウム TMSの精神疾患への応用)第45回日本臨床神経生理学会学術集会、大阪、2015

Takahashi S、Ukai S、Hashimoto T、Shinosaki K：Reduction of frontotemporal hemodynamic response correlates with cognitive impairment in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS) study. The 4th Mind-Body Interface International Symposium, Taichung, 2014

Kita A、Yamada S、Ukai S、Takahashi S、

Tsuji T, Iwatani J, Terada M, Shinosaki K: Changes of white matter integrity in the corpus callosum by rTMS for treatment-resistant depression: a preliminary DTI tractography study. The 22nd European Congress of Psychiatry, Munich, 2014

Yamada S, Ukai S, Takahashi S, Tsuji T, Iwatani J, Tsuda K, Kita A, Terada M, Shinosaki K: Relationship between callosal fiber integrity and clinical characteristics in bipolar and major depressive disorder: a diffusion tensor imaging study. The 22nd European Congress of Psychiatry, Munich, 2014

Yamada S, Ukai S, Takahashi S, Tsuji T, Iwatani J, Tsuda K, Terada M, Shinosaki K: Reduced white matter integrity in anterior corpus callosum and its relationship with cognition in major depressive disorder: a DTI study. XVI World Congress of Psychiatry, Madrid, 2014

Ueyama T, Donishi T, Ukai S, Shinosaki K, Hotomi M, Ikeda Y, Tamagawa S, Terada M, Yamanaka N, Kaneoke Y: Neuroimaging of brain regions responsible for tinnitus loudness and distress. Inner Ear Biology Workshop 2014 in Kyoto, Kyoto, 2014

Takahashi S, Ukai S, Satogami K, Yamada S, Shinosaki K: Relationship of psychiatric symptom and cognitive function with global functioning in recent onset and chronic schizophrenia. The 9th International Conference on Early Psychosis, Tokyo, 2014

鷗飼聡, 高橋隼: rTMSによるヒトの皮質内 GABA、グルタミン酸機能の変化(シン

ポジウム「rTMSによるニューロモデュレーションの基礎と臨床」) 第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学会大会合同年会、奈良市、2014

Takahashi S, Ukai S, Kose A, Tsuji T, Shinosaki K: Deterioration of GABAergic function in the early course of schizophrenia: a cross-sectional study. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 2013

Yamada S, Ukai S, Takahashi S, Okumura M, Iwatani J, Terada M, Shinosaki K: Relationship between callosal fiber integrity and cognition in schizophrenia and bipolar disorder: a diffusion tensor imaging study. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 2013

Takahashi S, Ukai S, Hashimoto T, Kita A, Shoyama M, Tsuji T, Shinosaki K: Simultaneous rTMS/NIRS for assessment of regional brain connectivity between superior temporal gyrus and frontal lobes. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, 2013

Takahashi S, Ukai S, Kose A, Tsuji T, Shinosaki K: In Symposium, GABA/glutamatergic function in the early course of schizophrenia: a paired-pulse TMS study, TSBPN / TCNP (Taiwanese Society of Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology) 2013 Congress, Taipei, 2013

鷗飼聡: 統合失調症に対する2連発TMSを用いたGABA仮説の検討とrTMSによる治療(教育講演「精神疾患の経頭蓋磁気刺激」) 第43回日本臨床神経生理学会学術大会、高知市、2013

鷗飼聡: 精神疾患の磁気刺激治療への脳

機能画像の応用 (シンポジウム「脳機能イメージング研究の新展開 (応用編)」)、第 14 回日本脳機能マッピング学会、札幌市、2012

鵜飼 聡: rTMS の作用機序 - 主に神経生理学・生化学的側面から - (シンポジウム「電気痙攣療法・磁気刺激療法の生物学的基盤」) 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸市、2012

6. 研究組織

(1) 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: 8 0 3 2 4 7 6 3

(2) 研究分担者

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: 4 0 2 1 5 9 8 4

辻 富基美 (TSUJI, Tomikimi)
和歌山県立医科大学・医学部・講師
研究者番号: 1 0 3 4 7 5 8 6

高橋 隼 (TAKAHASHI, Shun)
和歌山県立医科大学・医学部・助教
研究者番号: 1 0 5 0 8 0 2 1

山本 眞弘 (YAMAMOTO, Masahiro)
和歌山県立医科大学・医学部・助教
研究者番号: 8 0 4 2 3 9 3 7

坂本 有香 (SAKAMOTO, Yuka)
和歌山県立医科大学・医学部・助教
研究者番号: 9 0 4 2 3 9 3 8

小瀬 朝海 (KISE, Asami)
和歌山県立医科大学・医学部・助教
研究者番号: 1 0 4 0 5 4 2 5
(平成 27 年 4 月 22 日まで)

奥村 匡敏 (OKUMURA, Masatoshi)
和歌山県立医科大学・医学部・助教
研究者番号: 0 0 4 6 4 6 7 8
(平成 25 年 10 月 1 日まで)

上山 栄子 (UEYAMA, EIKO)
和歌山県立医科大学・医学部・助教
研究者番号: 4 0 4 0 5 4 4 4
(平成 25 年 6 月 30 日まで)

橋本 忠浩 (HASHIMOTO, Tadahiro)
和歌山県立医科大学・医学部・学内助教
研究者番号: 0 0 4 3 8 2 7 7
(平成 25 年 6 月 30 日まで)

大沢 恭子 (OSAWA, Kyoko)
和歌山県立医科大学・医学部・学内助教
研究者番号: 5 0 6 1 2 1 0 7
(平成 25 年 6 月 30 日まで)

(3) 連携研究者

上山 敬司 (UEYAMA, Keiji)
和歌山県立医科大学・医学部・教授
研究者番号: 5 0 2 6 4 8 7 5

金桶 吉起 (KANEOKI, Yoshiki)
和歌山県立医科大学・医学部・教授
研究者番号: 2 0 2 8 0 5 8 9

保富 宗城 (HOTOMI, Muneki)
和歌山県立医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 9 0 3 3 6 8 9 2

(4) 連携協力者

岩谷 潤 (IWATANI, Jun)
石田 卓也 (ISHIDA, Takuya)
正山 勝 (SHOYAMA, Masaru)