

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 15 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26560455

研究課題名(和文) 経頭蓋磁気刺激による気分変調に伴う脳活動の変化のPET測定 - 霊長類モデル研究

研究課題名(英文) Neuroimaging of the mood change induced by rTMS: Primate model study

研究代表者

筒井 健一郎 (Tsutsui, Ken-Ichiro)

東北大学・生命科学研究科・教授

研究者番号：90396466

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)：アカゲザルを対象として、内側前頭前皮質の腹側部(vmPFC)に対する低頻度反復経頭蓋磁気刺激(lf-rTMS)を行い、それが抑うつ状態を誘発することを見出した。一方で、前帯状回後部(pACC)や、その他の領域に対するlf-rTMSでは、そのような症状が誘発されることはなかった。これら3頭のサルについて、内側前頭皮質腹側部刺激、前帯状回後部刺激、および、内側前頭皮質腹側部へのシャム刺激を行った後の、安静時脳活動をfMRIにて計測した。このデータの解析によって、正常時と抑うつ状態で、どのような脳活動の違いがあるのかが明らかになることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We applied low-frequency repetitive trans-cranial magnetic stimulation (lf-rTMS) to the ventral part of the medial prefrontal cortex (vmPFC) in rhesus monkeys. After the stimulation, all these monkeys fell into a severe depressive state, which lasted for 1 - 3 days. Such state could be characterized by reduction of within-cage spontaneous activity, reduction of motivation to perform behavioral tasks, and increase in the blood cortisol level. On the other hand, similar stimulation on the posterior part of the anterior cingulate cortex (pACC), or any other cortical regions, did not induce such drastic change in mood. We performed functional MR imaging (fMRI) to measure the resting-state whole brain activity after lf-rTMS to vmPFC and pACC, and sham stimulation to vmPFC. The data is now being analyzed to reveal the difference of the brain activity between the depressive and normal state.

研究分野：システム神経科学・生理心理学

キーワード：脳・神経 抑うつ

1. 研究開始当初の背景

(1) 経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation: TMS) は、非侵襲的に神経系を電磁的に刺激する方法として開発されたもので、特に、反復 TMS (rTMS) は神経活動を局所的に操作する方法として注目されている。これまで、一次運動野を刺激したときに得られる運動誘発電位を指標とした研究によって、高頻度 rTMS は局所神経活動の促進を、低頻度 rTMS は抑制をもたらすことが示唆されている。rTMS は、非侵襲であるが故に、臨床における治療機器としてのみならず、基礎研究における実験機器としても、大きな可能性をもっている。われわれのグループでは、この rTMS をサルに施して、行動や神経活動への影響を評価するための方法論の確立を、世界に先駆けて行ってきた。

(2) うつ病は、生涯罹患率 (一生の間に一度はうつ病になる人の人口比) が 15% を超える、きわめて身近な精神疾患である。抑うつ気分、喜びの喪失、意欲の減退などを主な精神症状とし、行動的には、つらいことや嫌なことを避けるためのひきこもりを引き起こすため、罹患した場合には、正常な社会生活を続けていくことが困難になる場合が多い。したがって、うつ病を長く患うことは、患者本人にとっても、また、社会にとっても、大きな損失となる。うつ病の病態を解明して、より効果的な診断・治療法を確立することは、今日の世界・神経医療の喫緊の課題である。

うつ病の発症機序としては、モノアミン系の機能不全が原因であるとする「モノアミン仮説」や、心的ストレスによって過剰に放出されたコルチゾールによる神経損傷が原因であるとする説が唱えられているが、現在でも不明な点が多い。臨床において、うつ病の治療にはモノアミン酸化酵素阻害剤や再取り込み阻害剤が投与される場合が多いが、そうした「抗うつ薬」に反応しない治療抵抗性のうつ病がうつ病全体の 30% 以上を占めるといった報告もある。分子生物学の発展に伴って、うつ病の原因を遺伝子の異常に求める研究も数多く行われるようになったが、うつ病は単一遺伝子の異常によって発症するのではなく、さまざまな遺伝要因・環境要因が輻輳した結果として発症するという理解が一般的となっている。最近、上記の薬理的あるいは分子生物学的アプローチに加えて、うつ病の病態を説明するための第 3 のアプローチとして、システム脳科学的なアプローチの重要性が指摘されている。システム脳科学的なアプローチとは、うつ病を、特定の脳部位あるいは神経回路の機能異常に基づいて説明しようとするものである。

2. 研究の目的

本研究では、サルを対象として rTMS を用いて探索的に大脳皮質の各所を刺激する実験を行い、情動の安定的制御に関わりの深い脳領域を同定する。うつ病患者では、内側前頭皮質や扁桃体などで低頻度 rTMS によってその脳領域の活動を抑制することによって、サルの気分や情動を変調させ、サルうつ病モデル確立に向けての道筋をつける。さらには、正常時と抑うつ状態にあるときの脳活動を脳機能イメージングによって計測・比較することによって、気分・情動の制御に関係する神経ネットワークの動態を明らかにする。

3. 研究の方法

被験体としては、3 頭のアカゲザル (Macaca Mulatta) を用いた。

神経活動の抑制刺激として、低頻度反復経頭蓋磁気刺激 (lf-rTMS) を用いた。刺激の各パラメータは、周波数: 1 Hz、持続時間: 20 分、総刺激回数: 1200 発、刺激強度: 運動閾値の 120%。刺激部位は、内側前頭前皮質腹側部 (vmPFC)、前帯状回後部 (pACC)、前頭前野背外側部 (dIPFC) とした。

コントロールとしてのシャム刺激としては、脳波記録用の皿電極に、導電性のペーストを塗ってコイル中心部直下の皮膚に貼り付けて、双極性のパルス (持続時間 0.3 ms) を、上記 lf-rTMS 条件と同様の、低頻度で通電した。その際、コイル直下の筋肉が TMS と同様に twitch するように刺激強度を調節した。ヒトと同様の刺激をおこなった場合には、TMS と区別がつかなかった。このシャム刺激は、vmPFC を刺激するのと同じコイル位置で行った。

サル 3 頭について、vmPFC、pACC に対する lf-rTMS、および、vmPFC に対するシャム刺激を行った際の、行動の評価、および、血中コルチゾールレベルの測定を行った。

サル 3 頭について、vmPFC、pACC に対する lf-rTMS、および、vmPFC に対するシャム刺激を行ったあとに、機能的 MRI (fMRI) によって、安静時脳活動の測定を行った。

4. 研究成果

(1) 気分・情動の制御に重要な役割を果たしている脳領域の同定

サル 3 頭について、vmPFC、pACC、dIPFC に対する lf-rTMS、および、vmPFC に対するシャム刺激を行った。vmPFC に対して lf-rTMS を行ったときには、抑うつ状態が誘発されたが、pACC や dIPFC に対する lf-rTMS、あるいは、シャム刺激では、気分・情動の顕著な変化は認められなかった。dIPFC に対して lf-rTMS を行ったときには、作業記憶などの認知機能への影響が認められた。

vmPFC に対する lf-rTMS を行うと、1 日ないし数日間に渡って行動に変化が認められたので、その行動の変化を詳しく分析した。以



図1 内側前頭皮質腹側部への神経活動抑制によって生じるうつ様症状

(左) 健常時、(右) 内側前頭皮質腹側部への抑制 rTMS 刺激後。健常時には、ケージに飼育者が近づくと、ケージ前方に座って様子をうかがうようなそぶりを見せるが、内側前頭皮質腹側部への抑制刺激後には、飼育者が近づいても、ケージの隅に体を寄せ、膝を抱えてうつむいた状態で動かない。

下に、項目別にその結果を示す。

- ・ケージ内自発行動量の低下 ケージ内での自発行動量を、実験者によるビデオ画像評価、および、首輪に装着した加速度センサーによって解析した。vmPFC に対して If-TMS を行った日に限って、顕著な自発行動量の低下が認められた。

- ・姿勢や視線の変化 vmPFC に対して If-TMS を行った日には、サルはうつむき加減で視線も伏し目がちであり、しばしば膝や頭を抱えて背中を丸め、ケージ奥の隅でじっとしていることが多かった(図1)。

- ・社会行動の変化 これら3頭のサルは、通常は実験者が飼育室に入ってくると、ケージを揺すって音をたてる、視線や動作で実験者にはたらきかかえるなど、社会的に積極的な行動が認められたが、vmPFC に対して If-TMS を行った日には、そのような行動を見せず、ケージ奥の隅にとどまって実験者から遠ざかった位置にとどまろうとする「ひきこもり」のような傾向が認められた。

- ・課題遂行意欲の低下 Brinkman テストは、ボード中の多数の溝の中に、餌の小片を入れ、それをサルに取らせる課題である。通常は手の巧緻性の評価のために使われるこのテストを改変して、自発的な課題遂行意欲を評価する課題として用いた。溝の幅を変えて、課題の難易度を変化させて、サルがどれだけの試行を自発的に行うかを測定した。vmPFC に対して If-TMS を行った日には、易しい課題の行動には変化が認められなかった一方で、難しい課題については、通常よりも少ない試行数で課題を行うことを止めてしまった。この行動の変化は、難しいことに取り組む意欲がなくなったと解釈することができる。

さらに、生理的指標としては、ストレスの指標として使われ、うつ病患者などでは増加が見られる、血中のコルチゾールレベルの測定も行った。その結果、vmPFC に対して If-TMS を行った日に限って、優位に血中のコルチゾールレベルが上昇することが明らかになった。

以上のような行動および生理指標の評価

により、vmPFC に対して If-TMS を行ってその神経活動を抑制することによって、うつ病の状態にきわめて近い状態が誘発されたと結論づけた。

(2) 抑うつ状態のサルの脳機能イメージング

以上の結果をうけて、抑うつ状態のサルの脳活動に正常時と比べてどのような変化があるのかを調べるため、脳機能イメージングを行った。サル3頭について、vmPFC、pACC に対する If-rTMS、および、vmPFC に対するシャム刺激を行ったあとに、機能的 MRI (fMRI) によって、安静時脳活動の測定を行った。

現在、取得された安静時脳活動のデータを解析中である。解析の結果により、正常時と抑うつ状態で、どのような脳活動の違いがあるのかが明らかになり、気分や情動を安定にたもつための脳内機構の理解が進むことが期待される。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 6 件)

Tsutsui KI Different contributions of monkey frontal, premotor, and parietal cortices in spatial working memory task revealed by on-line rTMS. International Symposium on Magnetic Stimulation: Past, Present and Future, 2015/6/6, 東京(招待講演)

筒井健一郎 経頭蓋時期刺激(TMS)で拓く霊長類研究の新展開 ナショナルバイオリソース第12回公開シンポジウム 2015/12/11, 東京(招待講演)

筒井健一郎 反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)によるサル内側前頭葉の情動・気分調節機能の検証 第57回日本心身医学会総会 2016/6/5, 仙台(招待講演)

Nakamura S, Ogawa K, Goto Y, Hosokawa T, Iijima T, Tsutsui KI Reduction of spontaneous physical activity and sociability induced by low-frequency repetitive transcranial stimulation (rTMS) to the lower part of the medial frontal cortex in monkeys. 第39回日本神経科学大会 2016/7/20-22, 横浜

Tsutsui KI Using transcranial magnetic stimulation (TMS) as a tool for primate neuroscience research. 31st International

Congress of Psychology (ICP2016),
2016/7/25, 横浜 (招待講演)

筒井健一郎 rTMS の作用機序解明および臨床
利用における刺激条件最適化に向けて
脳科学研究戦略推進プログラム「BMI技術」
報告会 2016/11/10, 東京 (招待講演)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

筒井 健一郎 (TSUTSUI, Ken-Ichiro)
東北大学・大学院生命科学研究科・教授
研究者番号: 90396466

(2) 研究分担者

林 拓也 (HAYASHI, Takuya)
国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイ
エンス技術基盤研究センター・チームリ
ーダー
研究者番号: 50372115

尾上 浩隆 (ONOE, Hirotaka)
国立研究開発法人理化学研究所・ライフサイ
エンス技術基盤研究センター・チームリ
ーダー
研究者番号: 80214196

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

中村 晋也 (NAKAMURA, Shinya)