

厚生労働科学研究研究費補助金

こころの健康科学研究事業

精神疾患に対する多重画像モダリティによる認知機能障害
の解明とそれに基づく治療法の開発に関する研究

平成 14 年度総括・分担研究報告書

主任研究者 松田博史

平成 15 (2003) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 精神疾患に対する多重画像モダリティによる認知機能障害の解明とそれ
に基づく治療法の開発に関する研究 ----- 1
国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部 松田博史

II. 分担研究報告

1. 経頭蓋磁気刺激治療の作用機序の解明に関するヒトにおける基礎的研究
----- 14
国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部 松田博史
 2. 精神疾患に対する臨床神経生理学的研究 -----19
国立精神・神経センター武蔵病院第一病棟部 斎藤 治
 3. PET/SPECT による経頭蓋磁気刺激療法 of 脳内作用機序と他の治療法との比
較検討に関する研究 -----31
東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野 本橋伸高
 4. 幻覚の責任部位に関する研究 -----38
筑波大学医学専門学群臨床医学系精神医学 朝田 隆
 5. 経頭蓋磁気刺激治療の作用機序の解明に関するサルにおける基礎的研究
-----44
国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部 大西 隆
 6. 研究論文
- Momentary Color Vision Test of Schizophrenic Patients -----50
国立精神・神経センター武蔵病院第一病棟部 斎藤 治、他
- Stepping Stone Sampling for Retrieving Artifact free-EEG during Functional
Magnetic Resonance Imaging -----60
国立精神・神経センター武蔵病院第一病棟部 斎藤 治、他
- Endogenous dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic
stimulation over the primary motor cortex: An [¹¹C] raclopride PET study in
anesthetized macaque monkeys----- 90
国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部 大西 隆、他
- Regional cerebral blood flow changes during prefrontal transcranial magnetic
stimulation: A ¹⁵O-labeled H₂O PET study----- 107
国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部 大西 隆、他
- III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----128
- IV. 研究成果の刊行物・別冊-----129

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

総括研究報告書

**精神疾患に対する多重画像モダリティによる認知機能障害の
解明とそれに基づく治療法の開発**

主任研究者 松田博史 国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部長

研究要旨：統合失調症および感情障害を対象疾患として、多重画像モダリティを用いて神経画像および神経生理学的検索法によりこれら内因性精神疾患の認知障害を検出した。さらに治療法として、特に反復性経頭蓋磁気刺激療法に関連した基礎的および臨床的検討をおこなった。これらの画像所見は、至適な経頭蓋磁気刺激療法の確立および新たな治療法の開発に貢献しうる。

分担研究者

斎藤 治（国立精神・神経センター武蔵病院、第一病棟部長）

本橋伸高（東京医科歯科大学大学院精神行動医学分野、助教授）

朝田 隆（筑波大学医学専門学群 臨床医学系精神医学、教授）

大西 隆（国立精神・神経センター武蔵病院放射線科医長）

A. 研究目的

近年の脳高次機能へのアプローチには2つがあり、主として動物モデルにおけるニューロン素子や反射機構、分子化学的研究および動物種の比較研究など「客観的過程」から脳高次機能を解明する“bottom up strategy”と、神経心理学や広義には精神病理学も含めた「主観的過程」から問題を提起して下位の客観的機構に向かう“top down strategy”が考えられる。後者のアプローチを今や可能なものとした最大の‘武器’が、近年のPETやSPECT、さらにはfMRIなどによる非侵襲的脳機能画像解析法およびMEGなどによる神経生理学的解析法である。これまで動物モデルでしか研究できなかった神経生理学的脳機構や認知機能の解明が、生きたままのヒト脳において非侵襲的に行えるようになり、各種の知覚系における認知機能の脳局在とニューラルネットワークが明らかになりつつある。

これらの脳機能解析の進歩は、特に形態学的手法では異常を検出することが極めて困難な内因性精神疾患において病態解明に必須の検査法となりつつある。これらの脳機能解析法はそれぞれ、長所、短所を有するため、一つの検査法のみではなく、お互いの欠点を補うように組み合わせて解析することが望ましい。しかし、これらのモダリティをすべて有し、しかも精神疾患を多数例扱う施設は世界的にみても少ない。当センターはこの少ない施設の一つであり、本研究では、最新のPET/SPECT、fMRIおよびMEG装置を、相補的に駆使することにより、精神疾患がどのような認知障害として捉えられ、脳のどの部位の障害か、どの領域間の機能統合（連結）の異常かを測定することによりを検索することにより、精神分裂病や感情障害を中心とする機能性精神疾患の認知機能障害の客観的定量化を行う。さらに、その解明結果に基づいた治療法として経頭蓋磁気刺激療法を主に開発し、修正電気けいれん療法など他の療法との比較を行うことを目的とする。

B. 研究方法

ヒトにおける**基礎実験**：対象は、健常ボランティア7名（男性）PETはECAT EXACT HR PET scanner（Siemens-CTI, Knoxville, USA）を用い、0-15 H₂O投与し3Dモードにて全脳を撮影した。PET スキャンは3コン

ディジョン(sham before TMS, during TMS, sham after TMS)を各3回、1被験者あたり9スキャンを施行した。磁気刺激は日本光電社製 AAA-15486 (Nihon Kohden Co, Tokyo, Japan)、8字コイルにて行った。刺激強度は安静時運動閾値の100%とした。刺激部位は右 DLDFC(右第二指運動野の5cm 前方鼻側)とし1Hz 100秒間の刺激を1 trainとしPET 収集10秒前より刺激開始した。PET スキャン中の他 rTMS 中の各スキャン間に5回、計8 trains(800回)の刺激を施工した。刺激前のシャム刺激状態と rTMS 中状態の比較、刺激前後のシャム刺激状態の比較をSPM99にて行った。シャム刺激は rTMS よりサンプリングしたクリック音を被験者頭側に設置したスピーカーより、実際の刺激と同様のタイミングで聴覚提示した。

動物による基礎実験：対象は雄性カニクイザル8頭(体重 4.7 - 5Kg)である。PET 検査は F-18 FDG, C-11 raclopride とも全身麻酔、生理機能モニター下にて、麻酔深度を含め生理的条件を一定にして行った。磁気刺激は研究1と同じ装置を用いたが、コイルはカニクイザルの頭蓋標本を元にサル頭蓋の頭蓋曲率および大きさに適合した8字コイルを作成し、それを使用した。カニクイザルでは高度に発達した側頭筋があるため各サルの MRI より頭皮から刺激部位までの距離を測定し、それを元に脳皮質を刺激可能なデザインとし、刺激強度はカニクイ

ザルファントムを用いた実験よりヒト運動野を刺激可能な強度と同等になるようにした。刺激方法は MRI にて右運動野(左手運動領域)の位置を確認し、同部位を5Hz、20秒(100発)を1トレインとし、1分毎に20トレイン(20分間、20000発)行った。FDGについては、sham 刺激(rTMS音のみ)を1回目の検査とし、刺激中、刺激後1日、9日、17日に脳ブドウ糖代謝測定を繰り返して行った。raclopride については、sham 刺激と rTMS 後の2回を2w以内の間隔で2日に分けて行った。Sham 刺激と rTMS の順番は被験者間でランダム化した。

PET検査:FDGはrTMS開始直後よりFDGを静注し、20分間の刺激終了直後より2Dのダイナミック収集を30分間、その後3D収集を行った。C-11 racloprideはrTMS終了直後に投与し60分間のダイナミック収集を行った。得られたダイナミックデータよりLammertsmaらの方法(simple reference tissue model)を用い、小脳を参照部位としてraclopride結合能(binding potential:BP)の計算画像をvoxel by voxelにて作成した。

脳波・fMRIの同時測定法の開発

脳波計とMRスキャナを完全に同期させるために、MRスキャナ内のクロックをもって脳波計を駆動した(one clock driving)。開始時の位相を保持するためにfMRIシーケンスにトリガーを設定し、脳波計側がfMRI撮像開始時にそのトリガーを受け取っ

た瞬間にサンプリングを開始するように設定した(start alignment)。脳波計として Neuroscan SynAmps(32 channel)を、MR スキャナとして Siemens Vision Plus(1.5Tesla)をそれぞれ用いた。Cz 基準として国際 10-20 システムに基づいて F3、F4、C3、C4、Pz、O1、O2、A1、A2 のそれぞれの電極から同時脳波測定をおこなった。飛び石サンプリング法によっても残存する imaging artifact については、加算平均したアーチファクトを減算し、脳波を得た。また後処理によって Cz 基準から linked mastoid 基準に変更した。

聴覚誘発磁場成分の回復曲線による統合失調症の感覚関門機能障害の評価

事前に書面による同意を得た分裂病圏の精神神経疾患患者16名(男性6名、女性10名、 28.3 ± 7.8 歳)、健常者12名(男性5名、女性7名、 33.5 ± 8.7 歳)を対象とした。周波数2kHz、持続時間10 msec (rise/fall 1 msec)、音圧100dB SPL のトーンバーストを用い、ペア刺激(ペア間隔50, 70, 100, 150, 200, 300, 500, 700msec)を第一音間隔 1.5 ± 0.1 sec で両耳に等確率ランダムに提示した。磁場記録にはNeuromag 社製 204ch 全頭型脳磁計を用い、1.0~165Hz のバンドパスフィルタ処理の後、サンプリング周波数500Hz でA/D 変換しデータ収集を行った。加算平均は、各ペア刺激の加算回数が全て100回に達するまで行い、50Hz で

オフラインローパスフィルタ処理した波形を解析対象とした。刺激提示前の50msecの区間の時間平均を各チャンネルの基線とし、誘発成分の振幅は基線から計測した。

(倫理面への配慮)

研究はすべて国立精神・神経センター武蔵地区の倫理委員会の承認を得た上で、被験者本人の文書による同意のもとに行った。動物実験に際して、実験を行う国立循環器病センターの動物実験倫理委員会の承認を得てサルの扱いは animal research on Human Care and Use of Laboratory Animals (Rockville, National Institute of Health/Office for Protection from Research Risks, 1996)のガイドラインに従った。

C. 研究結果

ヒトにおける基礎実験:

1. rTMS 中の脳血流変化

rTMS 中の変化(rTMS 前シャム刺激と rTMS 中の比較)としては、前帯状回(BA24a, BA32)と隣接する内側前頭前野(BA10)に有意($p < 0.001$, 多重比較補正あり)な血流増加を認めた。刺激部直下である右前頭前野には統計閾値 $p < 0.05$ (多重比較補正なし)においても有意な変化を認めなかった。

2. 刺激後の変化(lasting effects)

刺激後の変化(rTMS 前後のシャム刺激中の比較)としては内側前頭前野、右腹側前頭前

野、前頭葉眼窩部、腹側線条体(側坐核の一部を含む)に有意($p < 0.001$, 多重比較補正あり)な血流増加を認めた

動物による基礎実験:

1. FDGによるrTMS中の神経活動の変化

浅麻酔下のrTMSにより、刺激部位である右運動野に加え前帯状回、補足運動野、対側腹側線状体、前頭眼窩皮質にブドウ糖代謝の亢進を認め、対側運動感覚野と視床背内側部で抑制を認めた。

2. rTMSによるドパミン神経系に対する修飾作用

rTMSにより raclopride 結合能(BP)は両側腹側線条体にて有意な減少を示した(Wilcoxon test, $p < 0.05$, 平均変化率 -8.2%)。この結果は rTMS により腹側線条体での内因性ドパミンの放出が起こりラクロプラドが置き換えられた事を示す。一方BPの増加は右(刺激側)の被殻後外側部において有意であった。

脳波・fMRIの同時測定法の開発

1) 自発脳波実験

この飛び石サンプリング法は stepping stone sequence、one clock driving、start alignment の3つの基本概念から成る。この方法によって従来の imaging artifact を1/10から1/20に低減することに成功した。ヒト被験者での実験では脳波・fMRI同時測定において、視察上は問題のない品質の脳波を測定することに成功した。開閉眼時に

伴うアルファ波の増減を観察することも可能であった。

2) 事象関連電位実験

視覚・聴覚 odd-ball 課題を脳波・fMRI同時測定実験中に行い、fMRI撮像中の事象関連電位測定を試みた。その結果、55回の加算平均によって、視覚課題ではP300成分を、聴覚課題ではN100およびP300成分を観察することに成功した

聴覚誘発磁場成分の回復曲線による統合失調症の感覚閾門機能障害の評価

健常者9名より明瞭なP50mおよびN100m聴覚誘発磁場成分が記録された。第一刺激(S1)、第二刺激(S2)が近接した条件では、S1、S2の反応波形が融合してしまうので、S1-S2間隔が700msecのときのS2提示直前までの反応波形(*)を各誘発波形から引き算することで、S2のみによる誘発成分を抽出した。以降は、204チャンネルのうち最大の|P50m-N100m|を示したチャンネルを選択し、解析対象とした。その結果、被験者全例で右側頭部の聴覚野直上に対応するチャンネルが解析対象となった。ペア間隔200msec以上ではP50m、N100mとも比較的高い回復率を示していた。ペア間隔200msec未満でP50mとN100mの回復率の間に乖離が認められ、統計学的な有意差を認めた($p < 0.05$)。患者群16名では内10名から明瞭なP50m、N100mを記録することができた。健常者群と同様に求めたP50mの回復

率を健常者群と比較した。S1-S2間隔100 msec 以上で患者群の方が健常者群より総じて回復率が高かったが、中でも150 msec ($p=0.011$) と500 msec ($p=0.046$) の2点で統計学的に有意 ($p<0.05$) に高かった。N100m に対しても同様に解析した結果を図4 に示す。S1-S2 間隔200 msec 以上で患者群の方が健常者群より高い回復率を示したが、統計学的に有意 ($p<0.05$) な差ではなかった。

D. 考察

ヒトにおける**基礎実験**: rTMSによる前頭葉刺激は健常被験者に対する感情の変化が報告以来、うつ病を始めとした精神神経疾患への治療への応用が始まった。現在、左前頭前野(DLPFC)への高頻度(10Hz)rTMS が有効であるとの報告が多い一方、右 DLPFC 低頻度刺激の有効性も報告されている。rTMS の治療成績は刺激条件、シャム刺激の方法などが報告により異なり、また2重盲検試験が行われていない等の問題点もあり一定の結論は得られていない。rTMS の作用機序として、2つの機序が考えられている。一つは刺激部位局所での長期増強、長期抑制作用類似の機序による局所における神経活動に与える影響、もう一つは、刺激部位と解剖学的、機能的な連絡を持つ遠隔領域の神経活動に与える影響である。従来の神経画像による rTMS による報告では、刺激部

位、脳梁を介した対側の DLPFC, 腹側前頭前野、前帯状回等での血流、代謝の変化が報告されているが、治療の報告同様、一定の所見は得られていない。今回の検討では、刺激中には内側前頭前野、前帯状回(ACC, BA24a, BA32)の血流増加を認めた。また持続する効果は腹側前頭前野(VPFC)、腹側線条体(VST)、前頭葉眼窩皮質(OFC)の血流増加として認められた。ACC は DLPFC と密な機能連結を持つとともに、海馬、扁桃等と辺縁系を形成し、感情、情動に深く関係し、うつ病においては、左 DLPFC 同様、同領域での血流、代謝の異常が報告されている。我々の結果は ACC の神経活動の変化が抗うつ作用に関与している可能性を示唆している。一方で、ACC は VST, 特に側坐核(NAc)への主な projection となっている。NAc は橋被蓋部(VTA)のドパミンニューロンのターゲットとなり中脳辺縁系ドパミンシステムを形成している。中脳辺縁系ドパミン系は報酬、学習強化系として知られており、意欲、情動に関与しているが、うつ病患者では、意欲の低下、快感に対する喜びの低下等、中脳辺縁系機能低下に起因すると考えられる症状を示すことが多い。今回の結果より、rTMS の抗うつ作用として、ACC を含めた辺縁系での変化、ACC を介した中脳辺縁系ドパミン系の賦活が考えられた

動物による基礎実験: 実験1においては、サル用に開発したコイルを用いることによ

り、浅麻酔下の中型霊長類にヒトと同様の刺激を与えることに成功した。従来、rTMSによる動物実験はラット等の小動物を用い、刺激条件の十分な検討がなされていなかった。我々は神経伝達物質への影響の動物実験を行うにあたり、2つの問題点があると考えた。一つはPET検査、磁気刺激によるストレス、覚醒下実験の訓練によるドーパミンを始めとした神経伝達物質の非特異的変化の可能性である。このため、神経活動を過度に抑制しない浅麻酔下での実験を行った。二つ目としてヒトに対する刺激と同じ刺激を対象動物に対して与えることが可能か、すなわちヒトに対するrTMSの動物モデルは可能かという問題である。電気的なシミュレーション、ファントム実験のみでは、種、麻酔の有無、麻酔深度、脳の大きさなど、相違点が多いヒトでのrTMSと同じ神経活動の変化を起こすことが可能か検討不能である。例えば、ラットのような小動物では電気的には局所刺激であっても周囲皮質に刺激が拡がりECT様の状態になる可能性、逆に麻酔による神経活動の抑制により刺激が不十分になる可能性は否定しえない。これらの点を明らかにするため、専用コイルを用いたシミュレーション実験より得られた最適刺激による生体での神経活動の変化を測定する必要がある。今回の我々のFDGによる検討では、ある一定の条件下（専用コイル、カニクイザル、浅麻酔下）におい

て実験動物の脳神経活動がヒト対しrTMSを行うのと同様の変化を示すことが示され、rTMSの動物実験系を確立したといえる。本研究の条件はPETによる測定以外にも、マイクロダイアリースによる各種神経伝達物質測定、分子レベルでの変化等、ヒトに対するrTMSの作用のモデルとして応用可能である。

FDGで刺激中にグルコース代謝の上昇を示した部位は、9日後までその変化が持続することが明らかになった。rTMSを治療に应用する場合にある程度持続期間が必要であるが、今回の結果はrTMSが予想以上の持続作用を持つことを示している。持続作用期間が刺激のどのパラメータに依存するかは不明であり今後の検討課題の一つと考えられる。

実験2においてはrTMSが中脳辺縁系ドーパミン系を賦活するとの結果を得た。この結果は、研究1でのヒトにおける側坐核を含む腹側線条体の持続する脳血流増加、サルでのFDG-PETによるグルコース代謝上昇が腹側線条体での内因性ドーパミン放出に起因している事を示している。ヒトの前頭前野rTMSによるraclopride PETによる検討では刺激部位と機能連結の強い刺激側の尾状核頭部にてBPの低下、すなわち内因性ドーパミン放出が報告されている。一方、ラットによるマイクロダイアリースによる検討では、前頭葉刺激にて背側、腹側線条体

の両方でのドパミン放出が報告されている。皮質から線条体への投射は DLPFC から尾状核へ、ACC を含む内側前頭葉と前頭葉眼窩部より腹側線条体、運動野、前運動野より被殻の3つの経路が知られている。ヒトPETのデータは刺激部位より投射を受ける尾状核のみでドパミン放出が観察されたのに対して、ラットのマイクロダイアリースによる測定では広範囲で観察されている。我々の結果では、刺激部位である運動野からの投射を受ける被殻ではドパミン放出抑制を示し、放出は直接的な投射を受けない腹側線条体に認めた。刺激方法、測定方法、対象の種が異なるため3つの実験の結果を直接比較する事は困難であるが、我々の結果は直接投射を受けない領域でのドパミン放出という点でラットの実験結果と類似している。刺激部位より直接投射がない領域でのドパミン系賦活の起こる機序として2つの可能性が考えられる。一つは腹側線条体に投射するACCを介して腹側線条体のドパミン放出が起こるというものである。ヒトの脳血流の変化(研究1)、サル²のFDG-PETのグルコース代謝変化(実験1)においてもACCには代謝血流の亢進を認めており刺激部位からの機能連絡を介して神経活動が亢進していると考えられる。2つ目は橋被蓋部(VTA)のドパミンニューロンを刺激することによりVTA-NAc系すなわち中脳辺縁系を賦活している可能性である。VTAは前頭

葉よりの投射を主に受けるが、運動野を含めた他の広範な皮質領域からも投射を受けている。我々は、腹側線条体でのドパミン放出機構としてM1→ACC→NAc, M1→VTA→NAcという2つの経路が共に関与していると考えている。

線条体は機能的に大きく2つに分けられる、すなわち運動、認知機能に関与する背側線条体(被殻、尾状核)と動機づけ、情動に関与する腹側線条体である。腹側線条体、特に側坐核は前頭皮質内側、辺縁系や海場台、および、前帯状皮質から入力を受け、これが淡蒼球の腹側部に投射し、視床のMDを通して前頭前野、前辺縁系、や前帯状皮質に投射するというventral loopを形成しているという報告があり、報酬に関与した過程や強化の過程に役割を果たしており、情動やmotivationに強く関連した刺激に対する反応として運動を起こすのに関与する。うつ病患者では、意欲の低下、快感に対する喜びの低下等、中脳辺縁系ドパミンニューロン機能低下に起因すると考えられる症状を示すことが多い。また統合失調症の陰性症状についても同様の病態が関与している可能性がある。今回の我々の結果は、rTMSの治療的作用機序として中脳辺縁系ドパミン系の賦活が深く関与していることを示している。また、うつ病以外にも同様の病態を持つ疾患への有用性が示唆された。

脳波・fMRIの同時測定法の開発

脳波とfMRIの同時測定の開発を行い、今年度、完全な同時測定に成功した。この方法を用いて、視察脳波のみならず、事象関連電位などの測定にも成功した。今後この同時測定法を用いることにより、統合失調症での認知障害の解明に向けてさらに研究を推し進めていく予定である。

聴覚誘発磁場成分の回復曲線による統合失調症の感覚関門機能障害の評価

聴覚ペア刺激の先行刺激による抑制は、聴覚伝導路（外側毛帯、下丘、内側膝状体、聴皮質）の各段階で多用な時間特性の抑制を受けることが、ネコを用いた動物実験により報告されている[13, 14]。我々は今回、計測モダリティとして脳磁場を用いているため、各段階の抑制が重畳した最終的な結果を、聴皮質の活動という形で総合的に捕らえていることになる。健常者群におけるP50m、N100mの回復曲線にはS1-S2間隔150 msec以下で顕著な乖離が認められた。P50あるいはN100はいくつかの成分が重畳して出来ていると考えられているが[15-17]、本結果からこれらsubcomponent1の抑制様式の時間特性が異なっている可能性が示唆される。N100mに比較しP50mにおいては、S1-S2間隔150~200 msecで回復率が急激に変化するなど、回復曲線に多様な変化が認められる。言語や音楽の知覚・認知にとって、この100 msec前後の時間の知覚は極

めて重要である。このオーダの時間間隔の主観的長さが、先行する間隔により変化する現象が報告されているが[18, 19]、本研究にて明らかになった回復曲線の時間的推移は、このような心理学的現象の生理学的側面を捉えている可能性もあるものと考えられる。一部の被験者において、N100mではS1-S2間隔300msec付近、P50mではS1-S2間隔500 msec付近で、S1による反応よりもS2による反応の方が振幅が上回facilitationを認めた。Lovelessら[20, 21]はペア音刺激によるこのfacilitationを最初に報告しているが、彼らの報告と今回得られた回復曲線とは、facilitationの起こるS1-S2間隔や曲線の形状などが異なっている。これはペア刺激の提示頻度などが本実験の方が短いなど、実験条件の差異に起因するものと考えられる。分裂病群においては健常者群に比較し、総じて回復率が高い傾向を示したが、ペア刺激課題を用いた分裂病における感覚関門障害に関する現在までの報告に矛盾しない。特に、S1-S2間隔500 msecにおいて、従来報告通りP50mの回復率に有意な乖離が認められた。今回の結果では更に、S1-S2間隔150 msecにおいても有意な乖離が認められるなど、回復曲線による2次元的な比較法の優位性が示された。一方N100mでは統計学的に有意な差を認め得なかった。これまでの報告では、P50を感覚関門の評価の指標に用いる理由としてN100

よりも覚醒レベルの影響を受け難く再現性が高いというのが主要なものであったが、今回の結果で示されたとおり、これら2成分の回復曲線には明らかな相違が認められ、(恐らく)皮質における抑制の様式が異なることが大きくこのことに関与している可能性があると考えられる。最近、N100mの電源は上側頭平面上で前後方向に約1 cm 離れて二つ存在し、後方の電源は指数関数的な単純な回復曲線を示すのに対し、前方の電源の回復は複雑な時間依存性を示すことが報告されている[22]。これらの知見に照らして、本研究で示された2群間の回復曲線の相違の生理学的本体に迫るため、引き続き電流源解析を行うなど、研究の推進が必要と考える。

E. 結論

多重画像モダリティにより内因性精神疾患に対する経頭蓋刺激療法に関連した基礎的および臨床的知見が得られた。

F. 健康危険情報

特にみられない。

G. 研究発表

1. 論文発表

Matsuda H, Kitayama N, Ohnishi T, Asada T, Nakano S, Sakamoto S, Imabayashi E, Katoh A. Longitudinal evaluation of both morphological and functional changes in the same individuals

with Alzheimer's disease

J Nucl Med 43(3): 304-311,2002

Takeuchi R, Yonekura Y, Matsuda H, Konishi J. Usefulness of a three-dimensional stereotaxic ROI template on anatomically standardized ^{99m}Tc-ECD SPET. Eur J Nucl Med 29(3):331-341,2002

Watanabe N, Nohara S, Matsuda H, Sumiya H, Noguchi K, Shimizu M, Tsuji S, Kinuya S, Shuke N, Yokoyama K, Seto H. Statistical parametric mapping in brain single photon computed emission tomography after carbon monoxide intoxication. Nucl Med Commun 23:355-366,2002

Musha T, Asada T, Yamashita F, Kinoshita T, Matsuda H, Uno M, Shankle WR. A new EEG method for estimating cortical neuronal impairment that is sensitive to early stage Alzheimer's disease. Clin Neurophysiol 2002 113(7) : 1052-1058

Akanuma N, Saitoh O, Yoshikawa T, Matsuda H, Ishikura N, Kato M, Adachi N, Onuma T. Interictal schizophrenia-like psychosis in a patient with double cortex syndrome. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2002 Spring;14(2):210-213

Matsuda H, Kanetaka H, Ohnishi T, Asada T, Imabayashi E, Nakano S, Katoh A, Tanaka F.

- Brain SPET abnormalities in Alzheimer's disease before and after atrophy correction. *Eur J Nucl Med* 29(11):1502-1505,2002
- 岡島宏明、豊嶋良一、杉下真理子、田中憲太郎、松田博史、宮前達也、山内俊雄
精神分裂病患者の覚醒水準と脳血流の関係について。
脳と精神の医学 13(1):61-68, 2002
- 松田博史、大西 隆
幻聴と機能画像
中枢性聴覚障害シリーズ⑩
JOHNS 18(2):2094-2095, 2002
- 轟 弘、斎藤 治：統合失調症患者診療の目標—自由と病気と生活。新世紀の精神科治療 第1巻 統合失調症の診療学。岡崎祐士編，中山書店，東京，2002；pp 3-14
- 本橋伸高：治療ガイドラインと薬物療法「気分障害」。日本社会精神医学会雑誌 11:74-76, 2002
- 本橋伸高：電気けいれん療法。精神科治療学 17 (増刊): 191-196, 2002
- 本橋伸高：電気けいれん療法。カレントセラピー 20: 298-299, 2002
- 本橋伸高：内科医が知っておくべき他科の知識：躁うつ病。Medical Practice 19: 705-709, 2002
- 本橋伸高：パルス波治療器による電気けいれん療法。日本医事新報 4083: 141-142, 2002
- 本橋伸高：双極性障害の急性期における治療アルゴリズムと炭酸リチウム。Lithium update 1:3-11, 2002
- 本橋伸高：電気けいれん療法の安全性を高めるために。救急精神医学，印刷中
- 新垣浩，本橋伸高：電気けいれん療法。上島国利編，最新医学別冊，新しい診断と治療のABC9，躁うつ病，最新医学社，東京，pp. 148-154, 2003
- Motohashi N, Takano H, Uema T, Ogawa K, Nishikawa M, Ohnishi T, Matsuda H : Mechanisms of action of electroconvulsive therapy. In: Okuma T, Kanba S, Inoue Y eds. Recent Advances in the Research of Affective Disorders in Japan. Elsevier Science, Amsterdam, 2002,pp165-194
- 大西 隆、平形真希子、松田博史
音楽学習のfMRI
脳の科学 24:933-940, 2002

2. 学会発表

Matsuda H, Kanetaka H, Ohnishi T, Asada T, Imabayashi E, Nakano S, Katoh A, Tanaka F. Brain SPECT abnormalities in Alzheimer's disease revealed by atrophy correction
NeuroImage Human Brain Mapping 2002 Meeting, 2002, June 3-6

松田博史

Analysis of response to painful laser s 脳機能診断 (マッピング) のトレーニング fMRI
第 61 回日本脳神経外科学会—モーニングセミナー。平成 14 年 10 月 4 日、松本

中野正剛、児玉千穂、松田博史、金高秀和
アルツハイマー病における問題行動と局所脳血流量の関係
第 42 回日本核医学会総会、平成 14 年 11 月 4 日、神戸

河内 崇、保坂加代、長岡研太郎、福島和人、石井一成、松田博史、杉村和朗
虚再認の神経機構：SPECT による検討
第 42 回日本核医学会総会、平成 14 年 11 月 5 日、神戸

松田博史、竹村直治、吉岡克則、相馬 努、高橋由武。脳統計解析における人工脳標本と臨床応用の結果
第 26 回日本脳神経 CI 学会、2003 年 2 月 7

日、名古屋

森健之、穴見公隆、田中富美子他
脳波・functional MRI (fMRI) 同時測定法の開発 第 24 回日本生物学的精神医学会、2002 年、さいたま

田中富美子

シンポジウム：fMRI による焦点推定
第 17 回日本生体磁気学会大会、2002 年、静岡

Fumiko Tanaka, et. al
Localization of Interictal Epileptic Activity using Spike-triggered Functional MRI: Comparison with MEG source localization, the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 2 - 6, 2002, Sendai, JAPAN

田中富美子 他

EEG/fMRI 同時連続測定法を用いたてんかん異常波関連領域の描出 Localization of Epileptiform Discharges detected by Continuous EEG/fMRI Recording、第 36 回日本てんかん学会 the Fourth Asian and Oceanian Epilepsy Congress (AOEC), September 11-14, 2002, Karuizawa, JAPAN.

森健之 他

脳波・functional MRI (fMRI) 同時測定法の

開発 第 30 回日本磁気共鳴医学会 2002 年、東京

穴見公隆

教育講演：脳波・functional MRI 同時測定法の開発とその応用 第 3 2 回日本臨床神経生理学会・学術大会 2002 年、福島

穴見公隆

ミニシンポジウム：脳波・functional MRI 同時測定法 第 3 2 回日本臨床神経生理学会・学術大会 2002 年、福島

大西 隆

functional MRI でみる脳の可塑性
神奈川放射線科ジャーナルクラブ、MRI 講習会、2002 年 4 月 20 日、横浜

Okabe S, Ugawa Y, Ohnishi T, Matsuda H, Nishikawa M, Tanaka F, Takano H, Imabayashi E, Iwata NK, Hanajima R, Kanazawa I. Functional connectivity revealed by single-photon emission computed tomography (SPECT) during Transcranial Magnetic Stimulation (TMS). NeuroImage Human Brain Mapping 2002 Meeting, 2002, June 3-6

Imabayashi E, Ohnishi T, Matsuda H, Kawachi T, Okabe S, Wada Y, Oda I, Konishi I. fMRI analysis with simultaneous measurements of optical topography during finger tapping

NeuroImage Human Brain Mapping 2002 Meeting, 2002, June 3-6

Ohnishi T, Imabayashi E, Matsuda H, Kawachi T, Okabe S, Ugawa Y, Wada Y, Oda I, Konishi I. Functional connectivity revealed by simultaneous measurement of magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy using resting-state fluctuations
NeuroImage Human Brain Mapping 2002 Meeting, 2002, June 3-6

大西 隆. サテライトシンポジウム 3：第 13 回磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会。うつ症状に対する r TMS について
第 32 回日本臨床神経生理学会、平成 14 年 11 月 13 日、福島

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 申請中
(fMRI—脳波同時測定法)
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

経頭蓋磁気刺激治療の作用機序の解明に関するヒトにおける基礎的研究

分担研究者 松田博史 国立精神・神経センター武蔵病院
研究協力者 林 拓也、飯田秀博、渡部浩司 国立循環器病センター研究所放射線医学部
大西 隆、今林悦子 国立精神・神経センター武蔵病院
宇川義一、岡部慎吾 東京大学神経内科
野中幸夫 日本光電工業株式会社

研究要旨：反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) は、非侵襲的に脳内神経電気活動に影響を与えることが可能な手法で様々な精神・神経疾患への治療応用が期待されている。しかしその神経生理的・生物学的作用機序は充分解明されていない。われわれは rTMS が脳活動に与える影響を明らかにするため positron emission tomography (PET) を用いてヒトを対象に研究を行った。対象は健常成人男性 7 名で PET は 0-15 H₂O による 9 回 (3 conditions: rTMS 前 sham 刺激中, rTMS 中, rTMS 後 sham 刺激中、各 3 スキャン) の反復脳血流測定を行った。rTMS は 8 字コイルを用い刺激強度は安静時運動閾値の 100% とした。刺激部位は右 DLPFC (右第二指運動野の 5cm 前方鼻側) とし 1Hz 100 秒間の刺激を 1 train とし PET 収集 10 秒前より刺激開始した。PET スキャン中の他 rTMS 中の各スキャン間に 5 回、計 8 trains (800 回) の刺激を施工した。：刺激前 PET と rTMS 中の比較では前帯状回 (rostral ACC: BA24a, BA32) と隣接する内側前頭前野 (BA10) の賦活を認めた。Lasting effect (刺激前後の sham 状態の比較) としては BA10、腹側前頭前野、側坐核 (NAc) を含む腹側線条体の賦活を認めた。rTMS の作用機序の一つとして中脳辺縁系ドパミンシステム (報酬系ドパミンシステム) に対する修飾作用が示唆された。

A. 研究目的

背外側前頭前野(DLPFC) rTMSの刺激時、刺激後の神経活動に及ぼす影響をPETによる反復脳血流測定を用いて明らかにする。

B. 研究方法

対象は、健常ボランティア7名(男性) PETはECAT EXACT HR PET scanner (Siemens-CTI, Knoxville, USA)を用い、0-15 H₂O 投与し3Dモードにて全脳を撮影した。PET スキャンは3コンディション(sham before TMS, during TMS, sham after TMS)を各3回、1被験者あたり9スキャンを施行した。磁気刺激は日本光電社製 AAA-15486 (Nihon Kohden Co, Tokyo, Japan)、8字コイルにて行った。刺激強度は安静時運動閾値の100%とした。刺激部位は右DLPFC(右第二指運動野の5cm前方鼻側)とし1Hz 100秒間の刺激を1trainとしPET収集10秒前より刺激開始した。PETスキャン中の他rTMS中の各スキャン間に5回、計8trains(800回)の刺激を施工した。刺激前のシャム刺激状態とrTMS中状態の比較、刺激前後のシャム刺激状態の比較をSPM99にて行った。シャム刺激はrTMSよりサンプリングしたクリック音を被験者頭側に設置したスピーカーより、実際の刺激と同様のタイミングで聴覚提示した。

(倫理面への配慮) 対象とした正常例に関しては当センターの倫理委員会で承認を受

けた上で検査を行った。PET 検査による放射線被曝は1mSv以下、磁気刺激については臨床神経生理学会のガイドラインに従って施行した。

C. 研究結果

PET 検査中後に感情の変化、rTMSに起因する副作用は認めなかった。

1. rTMS中の脳血流変化

rTMS中の変化(rTMS前シャム刺激とrTMS中の比較)としては図1に示すとおり、前帯状回(BA24a, BA32)と隣接する内側前頭前野(BA10)に有意($p < 0.001$, 多重比較補正あり)な血流増加を認めた。刺激部直下である右前頭前野には統計閾値 $p < 0.05$ (多重比較補正なし)においても有意な変化を認めなかった。



図1

2. 刺激後の変化(lasting effects)

刺激後の変化(rTMS前後のシャム刺激中の比較)としては内側前頭前野、右腹側前頭前野、前頭葉眼窩部、腹側線条体(側坐核の一部を含む)に有意($p < 0.001$, 多重比較補

正あり)な血流増加を認めた(図2)。

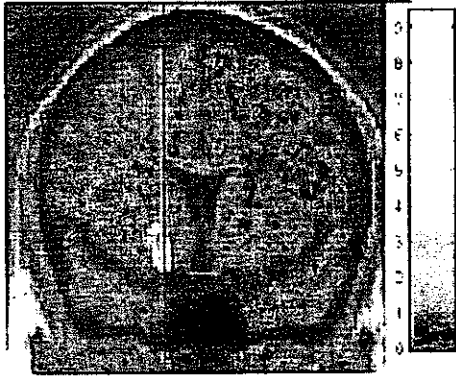


図2

D. E. 考察および結論

rTMSによる前頭葉刺激は健常被験者に対する感情の変化が報告以来、うつ病を始めとした精神神経疾患への治療への応用が始まった。現在、左前頭前野(DLPFC)への高頻度(10Hz)rTMSをが有効であるとの報告が多い一方、右DLPFC低頻度刺激の有効性も報告されている。rTMSの治療成績は刺激条件、シャム刺激の方法などが報告により異なり、また2重盲検試験が行われていない等の問題点もあり一定の結論は得られていない。rTMSの作用機序として、2つの機序が考えられている。一つは刺激部位局所での長期増強、長期抑制作用類似の機序による局所における神経活動に与える影響、もう一つは、刺激部位と解剖学的、機能的な連絡を持つ遠隔領域の神経活動に与える影響である。従来の神経画像によるrTMSによる報告

では、刺激部位、脳梁を介した対側のDLPFC、腹側前頭前野、前帯状回等での血流、代謝の変化が報告されているが、治療の報告同様、一定の所見は得られていない。今回の検討では、刺激中には内側前頭前野、前帯状回(ACC, BA24a, BA32)の血流増加を認めた。また持続する効果は腹側前頭前野(VPFC)、腹側線条体(VST)、前頭葉眼窩皮質(OFC)の血流増加として認められた。ACCはDLPFCと密な機能連結を持つとともに、海馬、扁桃等と辺縁系を形成し、感情、情動に深く関係し、うつ病においては、左DLPFC同様、同領域での血流、代謝の異常が報告されている。我々の結果はACCの神経活動の変化が抗うつ作用に関与している可能性を示唆している。一方で、ACCはVST、特に側坐核(NAc)への主なprojectionとなっている。NAcは橋被蓋部(VTA)のドパミンニューロンのターゲットとなり中脳辺縁系ドパミンシステムを形成している。中脳辺縁系ドパミン系は報酬、学習強化系として知られており、意欲、情動に関与しているが、うつ病患者では、意欲の低下、快感に対する喜びの低下等、中脳辺縁系機能低下に起因すると考えられる症状を示すことが多い。今回の結果より、rTMSの抗うつ作用として、ACCを含めた辺縁系での変化、ACCを介した中脳辺縁系ドパミン系の賦活が考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Matsuda H, Kitayama N, Ohnishi T, Asada T, Nakano S, Sakamoto S, Imabayashi E, Katoh A. Longitudinal evaluation of both morphological and functional changes in the same individuals with Alzheimer's disease
J Nucl Med 43(3): 304-311,2002

Takeuchi R, Yonekura Y, Matsuda H, Konishi J. Usefulness of a three-dimensional stereotaxic ROI template on anatomically standardized ^{99m}Tc-ECD SPET. Eur J Nucl Med 29(3):331-341,2002

Watanabe N, Nohara S, Matsuda H, Sumiya H, Noguchi K, Shimizu M, Tsuji S, Kinuya S, Shuke N, Yokoyama K, Scto H. Statistical parametric mapping in brain single photon computed emission tomography after carbon monoxide intoxication. Nucl Med Commun 23:355-366,2002

Musha T, Asada T, Yamashita F, Kinoshita T, Matsuda H, Uno M, Shankle WR. A new EEG method for estimating cortical neuronal impairment that is sensitive to early stage Alzheimer's disease. Clin Neurophysiol 2002 113(7) : 1052-1058

Akanuma N, Saitoh O, Yoshikawa T, Matsuda

H, Ishikura N, Kato M, Adachi N, Onuma T. Interictal schizophrenia-like psychosis in a patient with double cortex syndrome.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2002 Spring;14(2):210-213

Matsuda H, Kanetaka H, Ohnishi T, Asada T, Imabayashi E, Nakano S, Katoh A, Tanaka F. Brain SPET abnormalities in Alzheimer's disease before and after atrophy correction. Eur J Nucl Med 29(11):1502-1505,2002

Sakamoto S, Matsuda H, Asada T, Ohnishi T, Nakano S, Kanetaka H, Takasaki M. Apolipoprotein E genotype and early Alzheimer's disease: A longitudinal SPECT study. J Neuroimaging (in press)

岡島宏明、豊嶋良一、杉下真理子、田中憲太郎、松田博史、宮前達也、山内俊雄
精神分裂病患者の覚醒水準と脳血流の関係について。
脳と精神の医学 13(1):61-68, 2002

松田博史、大西 隆
幻聴と機能画像
中枢性聴覚障害シリーズ⑩
JOHNS 18(2):2094-2095, 2002

2. 学会発表

Matsuda H, Kanetaka H, Ohnishi T, Asada T, Imabayashi E, Nakano S, Katoh A, Tanaka F.

Brain SPECT abnormalities in Alzheimer's disease revealed by atrophy correction
NeuroImage Human Brain Mapping 2002 Meeting,2002, June 3-6

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

松田博史

Analysis of response to painful laser s 脳機能診断（マッピング）のトレーニング fMRI
第 61 回日本脳神経外科学会—モーニングセミナー。平成 14 年 10 月 4 日、松本

中野正剛、児玉千稲、松田博史、金高秀和
アルツハイマー病における問題行動と局所脳血流量の関係
第 42 回日本核医学会総会、平成 14 年 11 月 4 日、神戸

河内 崇、保坂加代、長岡研太郎、福島和人、石井一成、松田博史、杉村和朗
虚再認の神経機構：SPECT による検討
第 42 回日本核医学会総会、平成 14 年 11 月 5 日、神戸

松田博史、竹村直治、吉岡克則、相馬 努、高橋由武。脳統計解析における人工脳標本と臨床応用の結果
第 26 回日本脳神経 CI 学会、2003 年 2 月 7 日、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況