

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 15 年度総括・分担研究報告書

主任研究者 松田博史

平成 16 (2004) 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. 多重画像モダリティの統合的評価法の基礎的検討に関する研究----- 15

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 -----24

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の脳内作用機序と他の治療法との比
較検討に関する研究 -----35

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. PET による神経伝達機能測定に関する研究 -----41

放射線医学総合研究所 須原哲也

5. 多重画像モダリティによる精神疾患の治療効果判定に関する基礎的検討
に関する研究-----50

国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部 大西 隆

(資料)

The neural network for the mirror system and the 'theory of mind' in normally
developed children: An fMRI study -----61

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-----76

IV. 研究成果の刊行物・別冊-----77

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、PET, SPECT, 機能的MRI, 脳磁図などの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ヒトおよびサルにおいておこなった。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
科学分野、助教授)

須原哲也 (放射線医学総合研究所、特別上席研
究員)

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
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、統合失調症や感情障害を
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、その機序を基礎的および臨床的側面か

ら解明することにより至適の治療条件を探る。
さらに、薬物療法や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：反復経頭蓋磁気刺激
(repetitive Transcranial Magnetic
Stimulation; 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でき、うつ病、て
んかん、パーキンソン病などの精神・神経疾患
への治療応用が期待されている。rTMSには頻
度、強度、刺激部位等の様々なパラメータがあ
り、治療効果はパラメータに依存する可能性が
示唆されている。また経頭蓋磁気刺激の刺激条
件(刺激強度、刺激頻度、回数、部位)が神経活
動に異なる影響を与えることが知られている。
刺激条件にはその他に与えるパルスが単相性、
二相性という条件もあるが、この違いについて
の検討は殆ど行われていない。我々は電気生理
学的手法により、単相性刺激がより蓄積的に神
経活動に影響することを見いだしたが、今回は
局所脳血流に及ぼす影響の違いについて検討し
た。対象は右利き成人男性健常ボランティア7
名で、倫理委員会の承認のもとインフォームド

コンセントを得てrTMSおよびPETを施行した。
rTMSの条件は左運動野に10Hz、強度は運動閾値
の90%、刺激回数は5, 10, 15, 20, 25, 30回とし、
0-15 H₂Oの静注と同時に刺激を開始した。PET
による脳血流測定は単相性刺激、二相性刺激に
よる検査を2日にわけ、2回施行した。1回の
検査あたり6スキャン、刺激回数毎に1スキャ
ンずつ行った。コンディション、刺激回数は被
験者間でランダム化した。データ解析は
SPM99を用いて multisubject condition and
covariate designにて行った。各スキャン中の
刺激回数を covariate とし、rTMSの回数の相関
する領域を検出した(一次回帰、二次回帰)。更
に単相性、二相性の違いとして、conditionに
よる交互作用をrTMSの回数との相関関係に対
して示す領域を検討した。

動物による基礎実験：rTMSの内因性ドーパ
ミン放出作用の有無ならびにその分布について
検討するため、ドーパミンD₂レセプターリガ
ンドである¹¹C-ラクロプライドとPETを用い、
同様の麻酔条件下において8頭の麻酔下雄性成
猿に同条件のrTMSを行って検討した。コントロ
ールとしてrTMSの音刺激時に¹¹C-ラクロプライ
ドPET撮像を行った。PET画像データは
reference tissue modelを基にして小脳を参照
部位としたラクロプライド結合能を画像化し、
上記と同様に解剖学的正規化を行って voxel 毎

の2群の比較を行った。

脳波・fMRIの同時測定

事象関連電位の mapping 研究

前年度に、脳波・fMRI 同時測定を用いて事象関連電位の測定に成功したことを報告した。しかし、脳波・fMRI 同時測定を事象関連電位の mapping 研究に応用することは、実は容易ではない。それは高品質の脳波を得ることの困難さというよりも、意外にも同時測定法で研究することの意義を見つけることが容易ではないのである。というのも、10分程度の一撮像 (1 run) で測定した脳波から得られるのは、加算平均した、「一つの」事象関連電位波形であり、それではfMRIの解析を行うreferenceにはなり得ないからである。この場合可能なのは、脳波そのものとは関係なく負荷課題の target 刺激に相関する部位を mapping することであり、そこに同時測定の意義を見つけるとすれば、確かに課題施行中に事象関連電位を生じた、という認識論的な確認の意味しか存在しない。すなわち別々のセッションとして脳波実験、fMRI 実験を施行しても同じことが可能である。つまり、敢えて同時測定を行う必要はないという皮肉な結論に至るのである。

真の意味で同時測定を役立てるには、事象関連電位の single-trial 測定が必要である。それぞれの試行で事象関連電位の波形を求めることができれば、はじめて事象関連電位の振幅や潜時などの直接の属性に相関する脳部位を mapping することが可能になる。しかし一般に single-trial 測定で事象関連電位波形を求めることは非常に難しい。そこでわれわれはまず、事象関連電位の中でも容易に波形を得ることのできる N100 に注目し、ICA を用いて N100 を含む独立成分を抽出することを試みた。

脳磁図によるクロスモダリティ照合課題遂行時の高次認知機能の評価

全員右手利きの音楽家 11 名 (22-45 歳、男 4 名)、及び非音楽家 11 名 (21-45 歳、男 3 名) を対象とした。プロジェクトより楽譜を静止画として視覚提示し、楽譜とは音高の異なる音を擬似ランダムに混入させた演奏を聴覚提示し、間違いに注意しながら演奏を聴くよう被験者に指示した。用いた刺激は、長期記憶や情動の影響を避けるため、1 オクターブ (C_4 - B_4) 内 12 音のランダム音列とし、音色はほぼ 10 次の倍音までを 24dB 幅以内に含有する、倍音構造が比較的単純な MIDI 音源のオーボエ模擬音とした。提

示全1140音中150音で演奏の音高が長2度上または下に等確率でずれるようにした。

MEGはNeuromag社製204チャンネル全頭型脳磁計を用いて記録し、演奏の発音タイミングでトリガを掛け、楽譜・演奏間の音高の一致・不一致別に加算平均した。MEGと共に、T3、T4、Fz、Cz、PzよりEEGを、読譜に伴う眼球運動を記録するためEOGを、サンプリング周波数600HzでMEGと同時に記録した。

1.0~30Hzのバンドパスフィルタ処理後、一致・不一致条件の差分波形から、左右側頭部とも18チャンネルのRMS (root-mean-square) 波形を求め、音楽家、非音楽家毎にgrand averageを求めた。繰り返しのある二元分散分析により、2群間、左右半球間のRMS値の分散を全解析時に渡り検定し評価した。電源解析は、被験者の頭部MR画像からBEM (Boundary Elementary Method) により実形状モデルを作成し、球モデルからMCE (Minimum Current Estimates) 法により求められた結果を実形状モデルから3次元MR画像に投影し局在を評価した。MCE解析では、6サンプルポイント分時間方向に積分し、時間分解能を1/6の10 msecに下げることによって空間ノイズを低減した。

(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:

rTMSの回数と一次回帰にて相関する領域として、単相性刺激では刺激側の運動前野、下頭頂小葉、前頭前野等に負の相関を認めた($p < 0.001$)が正相関を示す領域は認めなかった。一方、二相性刺激では一次回帰にて相関を示す領域は認めなかった。単相性、二相性刺激の比較では、刺激側運動前野、対側小脳に単相性刺激でより強い負の相関を認めた。二次回帰では、二相性刺激にて刺激側の一次感覚野において負

の相関を認めた。

動物による基礎実験：

rTMSによりラクロプライド結合能(BP)は両側線状体におい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により腹側線状体での内因性ドーパミンの放出が起こりラクロプライドが置き換えられたことを示す。一方でBPの増加は右(刺激側)の被殻後外側部において有意であり内因性ドーパミン放出の抑制が示唆された。

運動野 rTMS により被殻のドーパミン放出は抑制されることが示唆された。マイクロダイアリシスで評価した被殻透析液中のドーパミン濃度は図4に示すように、rTMS 刺激後1時間の観察に置いて、1Hz, 5Hz, 10Hz の刺激条件いずれにおいてもほとんど大きな変化が見られず、少なくとも運動野 rTMS によって被殻のドーパミンが放出されないことが示唆されPETの結果と矛盾しないと考えられた。被殻透析液サンプリングの確実性の確認のためメタンフェタミン 3mg 静注の負荷を追加したところ10倍程度のドーパミン量上昇が見られ、病理解剖においても被殻背外側部に刺入を確認し上記の陰性結果が針の位置や刺入法の問題でないことも確認した。

脳波・fMRIの同時測定

脳波・fMRI 同時測定中に聴覚 odd-ball 課題にてN100が明瞭に認識できた。さらに、この脳波データにICA処理を行い、N100に相当する独立成分を抽出することに成功した

脳磁図によるクロスモダリティ照合課題遂行時の高次認知機能の評価

音楽家、非音楽家とも、両側側頭部を中心に明瞭な聴覚誘発磁場が記録された。音楽家では一致・不一致条件間に波形の明瞭な差が認められたのに対し、非音楽家ではこの差は不明瞭であった。

差波形の左右側頭部 RMS 値では、潜時 89.9 ~ 700 msec の区間($P < 0.05$)において、音楽家では非音楽家に比し、RMS 値が有意に高かった。

電源解析の結果、音楽家では非音楽家に比し、聴覚野以外の多くの脳領域(中・下側頭回、角回、縁上回、中心溝、前頭前野、前頭弁蓋部)に渡って活動が認められた。その時間推移には個人差が認められたが、個人内での再現性は極めて良好であった。

D. 考察

ヒトにおける基礎実験：今回の結果より同じ

刺激条件において単相性刺激でより神経活動に強い蓄積効果を及ぼす可能性が示された。治療効果を考えるうえで他の刺激条件のみならずパルスの性状も考慮する事が必要であると考えられる。

動物による基礎実験：rTMSが両側腹側線状体のドーパミン放出を惹起することを観察した。

これは中脳ドーパミン神経細胞群のなかでも機能的に特化した中脳辺縁系神経細胞の賦活が生じたことを示唆する。上述したように運動野皮質がどのような経路で中脳ドーパミン神経を賦活したかは推測の域を出ないが、FDG-PETで代謝亢進が観察された眼窩前頭皮質と、ラクロプライドPETでドーパミン放出が示された側坐核は強力な相互線維連絡をもっていることも、rTMSが中脳辺縁系システムに強く影響することを裏付ける。実際にこの作用がrTMS刺激条件のどのパラメータに特化したものかについて今後さらに検討する余地がある。特に前頭葉背外側部は基底核や前頭葉腹側皮質との解剖学的連絡が多いため部位関連性の解明は重要である。

当初我々は運動野 rTMS により直接興奮性下行路の標的となる被殻においてドーパミン放出が起こることを予想したがラクロプライドPET

では逆にドーパミン放出を抑制することが示唆された。マイクロダイアリシスの結果もこれに矛盾しないものであった。FDG-PETにて刺激した運動野皮質の抑制が起きていることが考えると、興奮性大脳皮質線状体下行路が同時に抑制され、被殻のドーパミン放出抑制が生じたと推察される。

脳波・fMRIの同時測定法

独立成分においてN100振幅を各試行ごとに測定し、それをregressorとしてSPM99にて解析した結果、両側側頭極の賦活を認めた。これらの領域はN100振幅のmodulatorとして意味を持つと解釈できる。

脳磁図によるクロスモダリティ照合課題遂行時の高次認知機能の評価

音楽家が楽譜を見ながら演奏を聴く行為は、読譜能力のない非音楽家が音符を目で追って擬似行為を行う場合に比べ、言語関連領域を含む広い脳領域を活性化させる。その時間経過に見られる強固な個人内再現性と個人間差は、それまでの音楽学習過程により確立された、課題遂行strategyの個人差を反映している可能性がある。

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

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 13:113-123,2003

Okabe S, Hanajima R, Ohnishi T, Nishikawa M, Imabayashi E, Takano H, Kawachi T, Matsuda H, Shiiro Y, Iwata NK, Furubayashi T, Terao Y, Ugawa Y. Functional connectivity revealed by single-photon emission computed tomography (SPECT) during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the motor cortex. Clinical Neurophysiology 114:450-457,2003

Anami K, Mori T, Tanaka F, Kawagoe Y, Okamoto J, Yarita M, Ohnishi T, Yumoto M, Matsuda H, Saitoh O. Stepping Stone Sampling for Retrieving Artifact free-EEG during functional magnetic resonance imaging. Neuroimage 2003;19:281-295

Ogawa K, Uema T, Motohashi N, Nishikawa M, Takano H, Hiroki M, Imabayashi E, Ohnishi T, Inoue T, Tkayama Y, Takoda M, Matsuda H, Andoh T, Yamada Y

Neural mechanism of propofol anesthesia in severe depression: a positron emission tomographic study. Anesthesiology 98:1101-1111,2003

Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Li ZJ, Kanetaka H, Imabayashi E, Tanaka F, Nakano S. Correction for Partial Volume Effects on Brain Perfusion SPECT in Healthy Men. J Nucl Med 2003;44:1243-1252

Matsuda H, Mizumura S, Souma T, Takemura N. Conversion of brain SPECT images between different collimators and reconstruction processes for analysis using statistical parametric mapping. Nucl

- Med Commun 25(1):67-74,2004
- Nonaka Y, Hayashi T, Ohnishi T, Okabe S, Teramoto N, Ueno S, Watabe H, Matsuda H, Iida H, Ugawa Y. A coil for magnetic stimulation of the macaque monkey brain. *Transcranial Magnetic Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation (Supplements to Clinical Neurophysiology, vol 56)* Editors: Paulus W, Tergau F, Nitsche MA, Rothwell JC, Ziemann U, Hallett M. Elsevier Science. Chapter 8,75-80,2003
- Suppl Clin Neurophysiol. 2003;56:75-80
- Adachi N, Kato M, Sekimoto M, Ichikawa I, Akanuma N, Uesugi H, Matsuda H, Ishida S, Onuma T. Recurrent postictal psychosis after remission of interictal psychosis: further evidence of bimodal psychosis. *Epilepsia*. 2003 ; 44(9):1218-1222.
- Sudo A, Sasaki M, Sugai K, Matsuda H, Nonaka I. Therapeutic effect and 123I-IMP SPECT findings of sodium dichloroacetate in a patient with MELAS. *Neurology* 2004 ;27:62:338-339.
- Ohnishi T, Hayashi T, Okabe S, Nonaka I, Matsuda H, Iida H, Imabayashi E, Watabe H, Miyake Y, Ogawa M, Teramoto N, Ohta Y, Ejima N, Sawada T, Ugawa Y. Endogenous dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex: An [¹¹C]raclopride positron emission tomography study in anesthetized Macaque monkey. *Biol Psychiatry* 2004;55:484-489
- Kajimura N, Nishikawa M, Uchiyama M, Kato M, Watanabe T, Nakajima T, Hori T, Nakabayashi T, Sekimoto M, Ogawa K, Takano H, Imabayashi E, Hiroki M, Ohnishi T, Uema T, Takayama Y, Matsuda H, Okawa M, Takahashi K. Benzodiazepine hypnotic deactivated basal forebrain and amygdala during sleep in normal humans: a placebo-controlled H₂¹⁵O-PET study. *Am J Psychiatry* (in press)
- 松田博史. 新しいSPECTの臨床応用の可能性
分子精神医学 3:287-294, 2003
- 松田博史. SPECTの見方と診断のコツ
精神科 3:468-477, 2003

2. 学会発表

加藤麻子、福島 愛、松田博史、佐々木征行、
大西 隆、金高秀和、今林悦子、田中富美子、
平松慶博

小児における脳血流 SPECT ノーマルデータベ
ース作成の試み

第 62 回日本医学放射線学会学術発表会、2003
年 4 月 12 日、横浜

金高秀和、松田博史、大西 隆、今林悦子、田
中富美子、中野正剛

easy Z-score Imaging system (eZIS) を用いた
アルツハイマー型痴呆の早期診断

第 62 回日本医学放射線学会学術発表会、2003
年 4 月 12 日、横浜

今林悦子、大西 隆、松田博史、田中富美子
聴覚障害者の cross-modal plasticity の検討

第 62 回日本医学放射線学会学術発表会、2003
年 4 月 12 日、横浜

大西 隆、松田博史、今林悦子、田中富美子
ヒトのナビゲーションの神経機構に性差はある
か？

第 62 回日本医学放射線学会学術発表会、2003
年 4 月 12 日、横浜

松田博史

新しい脳機能画像解析 —SISCOM と BEAT につ
いて—

第 62 回日本医学放射線学会学術発表会ランチ
ョンセミナー、2003 年 4 月 11 日、横浜

結城直也、井田逸朗、相原雅子、熊野大志、野
崎祐介、福田正人、織内 昇、遠藤啓吾、西原
文夫、斎藤 繁、松田博史、三国雅彦

通電療法を施行した大うつ病性障害患者の神経
内分泌機能と脳局所糖代謝変化の検討—薬物療
法を施行した患者群との比較検討—

第 25 回日本生物学的精神医学会、2003 年 4 月
17 日、金沢

Imabayashi E, Matsuda H, Ohnishi T, Tanaka F,
Kenetaka H.

Computer-aided diagnosis using normal database of
interictal 18FDG-PET images for presurgical
evaluation of epileptic foci.

The 50th annual meeting of Society of Nuclear
Medicine, June 22, 2003, New Orleans

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

Correction for partial volume effects elevates
diagnostic performance of very early Alzheimer's
disease in brain perfusion SPECT.

The 50th annual meeting of Society of Nuclear
Medicine, June 22, 2003, New Orleans

Nakano S, Kodama C, Yamashita F, Matsuda H,
Kanetaka H.

Relationship between delusion and regional cerebral
blood flow in patients with Alzheimer's disease.

The 50th annual meeting of Society of Nuclear
Medicine, June 22, 2003, New Orleans

Yasuda A, Nishikawa M, Matsuda H, Ohnishi T,
Sakai Y, Imabayashi E.

Cerebra metabolic abnormalities in anorexia nervosa
after correction for partial volume effects.

The 50th annual meeting of Society of Nuclear
Medicine, June 22, 2003, NewOrleans

Mori T, Anami K, Zhang T, Kobayashi Y, Tanaka F,
Ohnishi T, Matsuda H, Saitoh O.

fMRI Mapping of Human Sleep Spindles Using
Simultaneous EEG-fMRI Recording

9th annual meeting of Human Brain Mapping,
NewYork, June 18-22,2003

Tanaka F, Anami K, Mori T, Ohnishi T, Matsuda H,
Saitoh O.

Imaging of Epileptic Activity using Continuous EEG
and fMRI Recording

9th annual meeting of Human Brain Mapping,
NewYork, June 18-22,2003

Kobayashi Y, Anami K, Mori T, Tanaka F, Chang T,
Kawagoe Y, Okamoto J, Yarita M, Ohnishi T,
Matsuda H, Saitoh O.

Stepping Stone Sampling for Retrieving EEG during
fMRI Acquisition

9th annual meeting of Human Brain Mapping,
NewYork, June 18-22,2003

Sakai Y, Nishikawa M, Kumano H, Sakano Y,
Kaiya H, Imabayashi E, Ohnishi T, Matsuda H,
Yasuda A, Sato A, Kuboki T.

Increased regional brain glucose metabolism in
patients with panic disorder: A PET study

9th annual meeting of Human Brain Mapping,
NewYork, June 18-22,2003

Anami K, Mori T, Kobayashi Y, Hashimoto W,
Tanaka F, Chang T, Matsuda H, Saitoh O.

Retrieving ERPs during fMRI Acquisition with
Visual/Auditory Odd-ball Paradigms

9th annual meeting of Human Brain Mapping,
NewYork, June 18-22,2003

Kawachi T, Konishi J, Ohnishi T, Nishimukai H,
Takahashi R, Iwamoto N, Nagaoka K, Kawamitsu H,
Kakigi T, Fujii M, Matsuda H, Sugimura K, Maeda
K.

Sex differences in recognition of infant facial
expression: an fMRI study

9th annual meeting of Human Brain Mapping,
NewYork, June 18-22,2003

大西 隆

第 18 回日本大脳基底核研究会シンポジウム
基底核疾患の磁気刺激治療の可能性：動物実験
と臨床応用 ‘前頭葉磁気刺激の脳血流に及ぼす
影響’

2003 年 6 月 28 日、富士教育研究所（静岡県裾
野市）

大西 隆

シンポジウム 連続磁気刺激の作用機序

‘rCBF changes during prefrontal rTMS’

第 26 回日本神経科学大会、2003 年 7 月 25、
名古屋

大西 隆

‘経頭蓋磁気刺激の神経活動に対する修飾作用

-PETによる計測を中心に
海の中道 RI カンファレンス 2003年7月26
日、福岡

松田博史
脳血流画像から分かる精神・神経の病気
第1回日本神経疾患医療福祉従事者学会
2003年9月21日、横浜

大西 隆
磁気刺激で脳機能を探る。システムとしての脳
のはたらきを探る—医学的視点と工学的視点—
心のはたらきにせまる
2003年10月1日、早稲田大学理工学部

松田博史
新しい脳画像統計解析手法—eZISの精神・神経
疾患への応用—
第11回21世紀脳循環代謝カンファレンス
2003年10月17日、大阪

松田博史、金高秀和、大西 隆、今林悦子、田
中富美子、相馬努、竹村直治
eZISを用いた疾患特異的脳血流パターン表示
システムの開発
第43回日本核医学総会、2003年10月27日、
東京

松田博史、大西 隆、今林悦子、金高秀和、田
中富美子、山下典生、竹内 亮、吉岡克則、相
馬努、竹村直治
標準脳図譜上における脳回別関心領域テンプレ
ートの作製
第43回日本核医学総会、2003年10月27日、

東京

森 健之、田中富美子、今林悦子、金高秀和、
大西 隆、松田博史、滝沢 修
アルツハイマー型痴呆における脳血流 SPECT
とMRIテンソル画像のeZISを用いた比較
第43回日本核医学総会、2003年10月27日、
東京

横銭拓、松田博史、金高秀和、大西 隆、今林
悦子、田中富美子、朝田隆、山下典生、中野正
剛
軽度認知機能障害の脳血流 SPECTによる前向
き研究—その1
第43回日本核医学総会、2003年10月27日、
東京

平尾健太郎、松田博史、金高秀和、大西 隆、
今林悦子、田中富美子、中野正剛
アルツハイマー型痴呆における後帯状回の血流
と脳萎縮の関連
第43回日本核医学総会、2003年10月27日、
東京

高橋由武、寺岡悟見、吉岡克則、相馬 努、渡
辺美智子、山口和範、村瀬研也、松田博史
少数標本の医療数理統計手法のマクロ的検討
(カテゴリーと中心極限性)
第43回日本核医学総会、2003年10月28日、
東京

矢嶋一賀、松成一朗、陳偉萍、柳瀬大亮、山田
正仁、簗島聡、松田博史、藤川昭彦、西村伸太
郎
FDG-PET画像による日本人標準脳データベース
の構築

第43回日本核医学総会、2003年10月28日、
東京

林拓也、寺本昇、渡部浩司、飯田秀博、大西隆、
今林悦子、松田博史、岡部慎吾、宇川義一
rTMSの脳活動への影響—サルPET研究
第43回日本核医学総会、2003年10月28日、
東京

大西隆、松田博史、今林悦子、宇川義一、岡部
慎吾、林拓也、渡部浩司、飯田秀博、
反復経頭蓋磁気刺激の神経活動に及ぼす影響
第43回日本核医学総会、2003年10月28日、
東京

境洋二郎、西川将巳、安田朝子、熊野宏明、久
保木富房、今林悦子、大西隆、松田博史、貝
谷久宣、坂野雄二
パニック障害のFDG-PETによる脳内代謝の検
討
第43回日本核医学総会、2003年10月28日、
東京

中野正剛、山下典生、木之下徹、松田博史、金
高秀和、朝田隆
前頭側頭型痴呆における反社会的行動と局所脳
血流の関係
第43回日本核医学総会、2003年10月28日、
東京

大西隆、松田博史、今林悦子、林拓也、渡部浩
司、飯田秀博、野中育夫、宇川義一
rTMSのドパミンシステムに対する修飾作用：
サルを用いた検討
第43回日本核医学総会、2003年10月28日、
東京

今林悦子、松田博史、大西隆、金高秀和、田
中富美子、相馬努、竹村直治

Subtraction Ictal SPECT Co-registered to
MRI (SISCOM)用のソフトウェア開発と臨床
応用
第43回日本核医学総会、2003年10月28日、
東京

今林悦子、松田博史、大西隆、金高秀和、田
中富美子、森健之
てんかんを伴う片側巨大脳症における半球切除
前後の局所脳糖代謝の変化
第43回日本核医学総会、2003年10月28日、
東京

田中富美子、松田博史、金高秀和、今林悦子、
大西隆、森健之
画像統計解析法 (eZIS) を用いたてんかん焦点
診断
第43回日本核医学総会、2003年10月28日、
東京

松田博史
精神・神経疾患 (てんかんを中心に)
第32回断層映像研究会、シンポジウム3、PET
診断のすべて
2003年11月15日、東京

結城直也、井田逸郎、米村公江、赤田卓志朗、
間島竹彦、安藤直也、野崎祐介、熊野大志、福
田正人、三国雅彦、織内昇、遠藤啓吾、斉藤
繁、松田博史
通電療法 (ECT) を施行した感情障害患者の神
経内分泌機能と脳局所糖代謝変化部位の検討—
薬物療法を施行した患者群との比較—

第 36 回精神神経系薬物治療研究報告会、2003
年 12 月 5 日、大阪

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

厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)

分担研究報告書

多重画像モダリティの統合的評価法の基礎的検討に関する研究

経頭蓋磁気刺激の精神神経疾患に対する作用機序解明に関する サルを用いた基礎的検討

分担研究者 松田博史 国立精神神経センター武蔵病院放射線診療部

研究協力者 大西 隆、今林悦子 国立精神神経センター武蔵病院放射線診療部

林 拓也、寺本 昇、渡部浩司、三宅義徳、飯田秀博

国立循環器病センター研究所放射線医学部

岡部慎吾、宇川義一

東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学

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長期増進・抑制(LTP・LTD)類似の持続作用を持つと考えられており、うつ病、てんかん、パーキンソン病など精神・神経疾患の治療に試行されている。しかしその神経生物学的作用機序は解明されていない。我々は rTMS が脳機能に与える作用について調べるため霊長類動物と positron emission tomography (PET)、脳微量透析法(マイクロダイアリシス法)等を用いて基礎的検討を行った。特に rTMS が与える脳神経活動への持続的影響、ドーパミン神経活動への作用の2点につき検討した。脳神経活動の指標として脳糖代謝測定を ^{18}F -FDG と PET を用い rTMS の脳神経活動への影響を評価した。9頭の雄性成猿(カニクイザル、体重約 5kg)を使用し我々により開発されたカニクイザル専用磁気刺激コイル(Nonaka ら)を用いて全身麻酔下サルの右中心前回上肢部を刺激した。5Hz、20秒間の刺激を 1train とし 1train/min にて 20分間、計 20train の rTMS を行った。 ^{18}F -FDG-PET を刺激前、中、後 1日、8日、16日目に繰り返し測定し、 ^{18}F -FDG 集積画像をカニクイザル脳・標準座標上に変換し、voxel 毎の統計処理により解析した。またドーパミン D_2 レセプターリガンドである ^{11}C -ラクロプライドと PET を用い rTMS のドーパミン放出能への作用につき検討し 8頭の麻酔下雄性成猿に上記と同条件の rTMS を行い、コントロールとして rTMS の音刺激時に ^{11}C -ラクロプライド PET 撮像を行った。ラクロプライド結合能を計算した画像を用い同様の処理で voxel 毎の統計解析を行った。その結果、rTMS 刺激中で刺激直下の運動野と対側運動野の代謝低下、眼窩前頭回、帯状回皮質での亢進を認め、刺激後、眼窩前頭回、前帯状回の亢進が最低 8日後まで持続した。またコントロールに比し両側腹側線状体のラクロプライド結合能が有意に低下し、同部でのドーパミン放出が疑われた。また刺激側の被殻の結合能が上昇しドーパミン放出抑制が示唆され、マイクロダイアリシスの結果も矛盾しなかった。以上より、運動野 rTMS が①両側運動野など運動関連領域、前頭眼窩皮質-腹側線条体など傍辺縁系関連領域の活動に作用すること、②最低8日間持続作用を持つこと、③腹側線条体ドーパミン放出を誘発すること、が明らかになった。これら結果は運動野 rTMS が運動機能だけでなく報酬・意欲に関連した症状(うつ症など)に作用することを示唆し、rTMS の治療機序・疾患治療条件の最適化に関し重要な知見を得た。

A. 研究目的

近年、精神・神経疾患の治療に応用されつつある経頭蓋磁気刺激法(rTMS)はとくに難治性うつなどの治療における電気痙攣療法(ECT)に代わる非侵襲的な治療法として注目されている。うつ症状には脳深部(脳幹、基底核)に集中して存在するドーパミン、セロトニンなどいわゆる“広範囲投射系”神経が関与しているが、rTMSのこれら神経伝達物質への作用については充分解明されていない。近年ヒトにおいてPET・MRIなど非侵襲的脳機能画像法とrTMSを組み合わせて脳内“機能的連結性”を調べる方法として考えられるようになったものの脳深部の広範囲投射系神経への作用の有無は不明であり、その治療的機序を推論できる多面的かつ基礎的検討はすくない。

rTMSは一般に脳の頭蓋表面に近い大脳皮質局所を刺激することが可能で、特定の機能を担う部位を標的にすることが可能である。一部の大脳皮質の中には脳深部への下行性線維を持つ部位もありrTMSにより実際に深部神経核群の機能修飾作用を及ぼすと考えられるが未だ推測の域を出ない。ラットなど小動物を用いた磁気刺激の研究において脳深部でのドーパミン放出、c-fos蛋白や神経栄養因子(BDNF)などへの作用を観察した報告もあるが、これらの実験で使用された磁気刺激コイルはラット脳の大きさに比較し巨大で多くは脳全体が刺激されていたことも否定できない。

我々は、機能・構造上、最もヒトに近い

脳を持つ動物サルを用いてrTMSの基礎的作用を解明するため、サル専用の局所磁気刺激コイルを開発し、PETによる神経伝達物質への作用評価、局所脳刺激後の遠隔作用の分布と持続性、脳微量透析装置(マイクロダイアリシス)による脳内伝達物質の評価を行った。さらに今後の応用研究のため新しいPET用セロトニントランスポーター標識薬剤の合成を行ったので報告する。

B. 方法

1. 脳神経活動への作用の遠隔部への作用並びに持続性:

脳糖代謝測定を ^{18}F -FDGとPETを用いrTMSの脳神経活動への影響を評価した。9頭の雄性成猿(カニクイザル、体重約5kg)を使用し我々により開発されたカニクイザル専用磁気刺激コイルを用いて全身麻酔下サルの右中心前回上肢部を刺激した。本研究はいずれもNIHのAnimal Research on Human Care and Use of Laboratory Animalsのガイドラインに沿って行った。予め本コイルによる磁場誘導の焦点性を確認するためカニクイザルのアクリル製脳頭蓋ファントムを作成し、本コイルを運動野直上の皮膚に頭蓋表面に密着する形で設置した場合のファントム脳の大脳表面に誘導される電場を同軸ケーブルにより測定した。測定データは3次元に構築したサル脳ファントム上にプロットして表示し大脳皮質相当の部位で最大70V/mの電場と刺激部位直下の電場局在を確認した。これら結果を基にサル脳の

rTMS 刺激条件を 5Hz、20 秒間の刺激を 1train とし 1train/min にて 20 分間、計 20train と決定し、¹⁸F-FDG-PET を刺激前、中、後 1 日、8 日、16 日目に繰り返し測定した。¹⁸F-FDG-PET は 187MBq を経静脈的に投与し投与後 30 分から 50 分まで PET 撮像をおこなった。検査毎の麻酔レベル・生理状態の安定化を図るため麻酔レベルの評価を定量的脳波解析、ならびに心拍・血圧のモニタリングを行って測定毎の変動の違いも同時に測定し解析した。¹⁸F-FDG 集積画像をカニクイサル脳・標準座標上に変換し、voxel 毎の統計処理により解析した。

2. rTMS の内因性ドーパミン放出作用：

rTMS の内因性ドーパミン放出作用の有無ならびにその分布について検討するため、ドーパミン D₂ レセプターリガンドである ¹¹C-ラクロプライドと PET を用い、同様の麻酔条件下において 8 頭の麻酔下雄性成猿に同条件の rTMS を行って検討した。コントロールとして rTMS の音刺激時に ¹¹C-ラクロプライド PET 撮像を行った。PET 画像データは reference tissue model を基にして小脳を参照部位としたラクロプライド結合能を画像化し、上記と同様に解剖学的正規化を行って voxel 毎の 2 群の比較を行った。

3 被殻のドーパミン放出能への影響：

2 のラクロプライド PET にて示唆されたドーパミンの放出能につき検証するための検討をマイクロダイアリスを用いて検討し

た。刺激部位である運動野と直接線維連絡を持つ被殻と標的部位として脳定位固定装置下にて撮像した 3D-MRI 画像を参照し、被殻にサンプリング用のガラス製針を挿入した。透析液にはリンゲル液を用い 10μL/min の速度にてサンプリングを行い 10 分間集積した後カラムに送液しドーパミン、セロトニン分画を電気化学的に同定して定量した。rTMS 刺激前に最低 1 時間の平衡化時間を設け種々の刺激条件におけるドーパミン、セロトニン量の推移を最低 1 時間観察した。

4. 新規セロトニントランスポーター PET 用放射性薬剤合成：

神経伝達物質セロトニンは脳幹部縫線核に多く存在し広く大脳皮質に投射しており意欲、食欲、睡眠機能の関連性が示唆されておりうつ病治療の作用部位として重要視されている。実際にセロトニン再取り込み阻害薬は鬱病の治療として有効性が確立している。しかし内因性セロトニン放出量を評価するための適切な PET 用薬剤は未だ見つかっていない。我々は新規セロトニントランスポーターに高い親和性と選択性を示す trans-1, 2, 3, 5, 6, 10b-hexahydro-6-[4-([¹¹C]methoxy)-phenyl]pyrrolo-[2,1-a]isoquinoline ([¹¹C]MPIQ) のセロトニントランスポーターイメージング剤としての有用性を検討するため、サルにおける [¹¹C]MPIQ の体内動態、特に脳内動態を検討した。カニクイザル一頭を用い [¹¹C]MPIQ 投与時点から 120 分間ダイナミック PET 収集を行い、投与後 40 分-60 分の積算画像により

[¹¹C]MPIQ の脳内分布を測定した。関心領域は大脳皮質、視床、線条体および小脳に設定し、 [¹¹C]MPIQ の集積を放射能濃度 (kBq/mL) で評価した。

C. 結果

1. 本研究により開発されたコイルを使用しサル脳ファントムの運動野にコイルを設置し磁気刺激を行ったときのファントムの脳表面における誘導電場の測定結果をを図 1 にしめす。図に示すように運動野に局限した電場を誘導できることが判った。

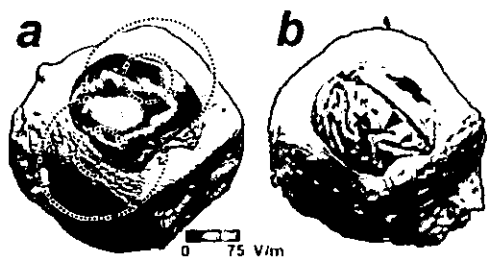


図 1. 開発コイルした磁気刺激によるファントムサル脳での誘導電場 (a) と本コイルによる刺激中にブドウ糖代謝抑制が生じた部位 (b, 寒色 $\text{corrected } P < 0.05$)。× : コイル標的的部位 (運動野) ; 矢頭 : 弓状溝。

本コイルを用いて刺激前から刺激後 16 日まで行った FDG-PET データの統計処理結果を図 2 に示す。この図に示すように刺激中では、刺激前に比して刺激直下の運動野、対側運動野のブドウ糖代謝抑制を認め、前・後帯状回、対側眼窩前頭皮質での代謝亢進が見られた ($\text{corrected } P < 0.05$)。またこれらの変化は刺激後、1 日後、8 日後においても強度は異なるも統計学的に有意な

変化が持続した ($\text{corrected } P < 0.05$)。16 日後にはほぼ前と同レベルまで回復した。実際に各部位に関心領域を設定し時間経過データを用いて時間経過・部位を因子とした分散分析を行った (図 3)。その結果、左眼窩前頭皮質、左運動野、右前帯状回、両側後帯状回において有意な時間的変化を認め、post-hoc 解析においても前 3 部位にて 8 日間、後部帯状回において 1 日後までの持続的影響を認めた (Fisher's PLSD, $p < 0.05$)。

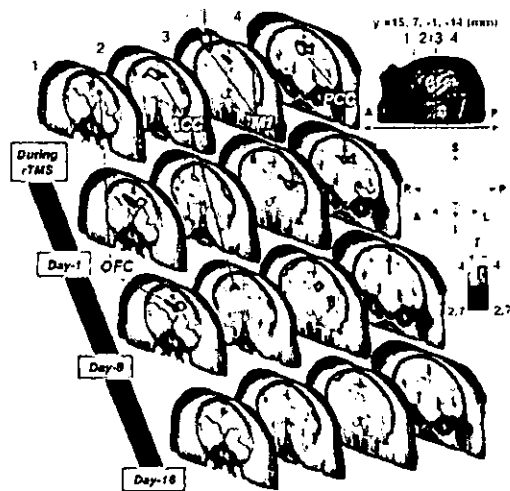


図 2. rTMS 刺激中、後の脳内ブドウ糖変化部位。抑制部位を寒色、賦活部位を暖色にて示す。 ($\text{corrected } P < 0.05$)。OFC: 前頭眼窩皮質; ACC: 前帯状回; M1: 一次運動野; PCC: 後帯状回。白矢頭: 平均コイル設置位置。