

図3. 眼窩前頭皮質 (OFC)、運動野 (M1)、前帯状回 (ACC)、後帯状回 (PCC) における関心領域における標準化局所 FDG 集積値の rTMS 刺激前後の時間経過。

2. rTMS の内因性ドーパミン放出作用 :

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。rTMS によりラクロプライド結合能が有意に低下した部位を図5に示す。



図5. rTMS により  $[^{11}C]$ ラクロプライド結合能が低下した部位 (uncorrected,  $P < 0.001$ )。

3. 被殻のドーパミン放出能への影響 :

2. によって運動野 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プエタミン 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。

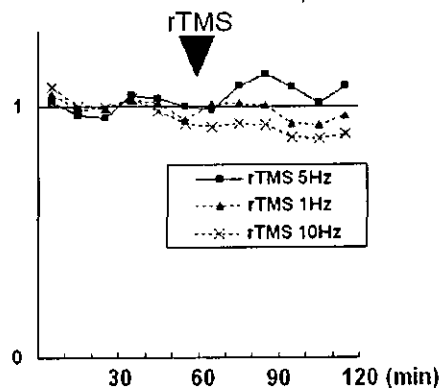


図5. rTMS 刺激前後におけるマイクロダイアリシスによる被殻透析液ドーパミン定量測定結果。500 発の

rTMS 1Hz, 5Hz, 10Hz 刺激時(矢頭)における前後1時間のドーパミン量変化。縦軸はドーパミン量を示し、各々刺激前1時間の平均値にて標準化した。

#### 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:

正常サルにおける $[^{11}\text{C}]\text{MPIQ}$ -PET 脳内分布は、視床、線状体、脳幹部に高い集積が認められた(図5)。投与後30分における $[^{11}\text{C}]\text{MPIQ}$ の放射能は視床が60.0 kBq/mL、線状体が65.5kBq/mLで、視床対小脳比は1.3であった。前頭葉皮質および小脳の集積はそれぞれ45.0 kBq/mL および44.6 kBq/mLであった。脳内分布は既知のセロトニン神経分布に一致するも視床と比して線状体での取り込みが比較的多かった。

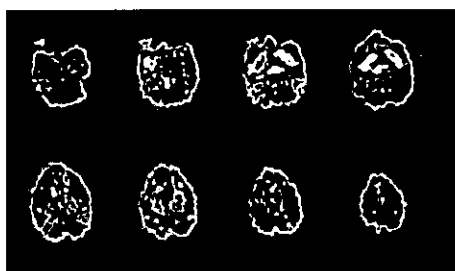


図6.  $[^{11}\text{C}]\text{MPIQ}$ のカニクイザル脳における分布。視床、線状体、脳幹部に比較的高い集積を認めセロトニン神経の分布に一致した。

#### D. 考察

我々は本研究により、サルでのrTMS基礎実験を行うための専用刺激コイルを開発し、ファントム実験と実際のサル脳によるFDG-PETの検討によって刺激直下に焦点性の高い神経活動の変化を生じることを確認した。さらに刺激部位から離れた遠隔部に

においても神経活動の変化を認めること、さらに、これら影響が予想以上に長期にわたり作用することを確認した。また運動野皮質刺激にも関わらず、脳深部の帯状回、眼窩前頭皮質の賦活や両側側座核のドーパミン放出作用を認め、辺縁系への特異的作用が示唆された。当初予想された被殻のドーパミン放出は見られずマイクロダイアリスの結果も同様であった。一方でセロトニントランスポーター新規薬剤による正常サルでのPETに成功しrTMSの作用評価に応用するための基礎検討ができた。

今までのrTMS動物実験においては多くはヒトでの刺激とまったく異なる条件で刺激が行われてきた。特にコイル径と脳の大きさとの関係においては顕著で、長径2cmラットの脳に対し10cm近いコイルを使用し刺激する実験が多く、この状況では全脳刺激の状態となりこれらの知見からrTMSの脳局所作用について推察することは困難であった。我々が今回開発した刺激コイルはファントム実験並びにサルFDG-PETの両面から大脳皮質に対して焦点性の高い磁気刺激を行えることが示され、今後のrTMSの基礎的研究に必要な道具が揃ったといえる。

実験1に示したようにrTMSの作用が麻酔下にもかかわらず非常に長期に渡って持続するのは特筆すべきである。覚醒下実験ではないので観察された時間的影響は、実験時の報酬やストレス反応、ないしは実験に対する“慣れ”などの影響を排除できる

と考えられ、この長期作用は rTMS のもつ神経生物学的作用を示していると思われ、と解釈できると思われる。長期増強 (LTP) や長期抑制 (LTD) は *in vitro* の脳スライス切片において反復して電気刺激を行うことにより形成される数日から数週続く電氣的性質 (膜電位の変位) であるが *in vivo* での観察はほとんどない。本研究ではブドウ糖代謝の長期変化であって電氣的性質を直接示すものではないが、ブドウ糖代謝が興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸量と強く関連し神経シナプス活動・興奮性を示すと考えられていることからその持続変化は LTP/LTD と深い関係にあると推察される。

数日から数週にもわたり作用が持続することは rTMS の治療的応用を図るうえで望ましい特徴である。もちろん、この持続的影響が疾病に対し改善作用を持つことを示すことが先決ではあるが、今回施行した刺激条件はヒトにおいても行うことのできる安全性の高い条件 (刺激頻度、強度の点でも充分弱い) で持続作用を示したのは重要な観察である。今後この持続作用が刺激条件のどのパラメータに依存するか、とくに刺激強度または刺激回数との関係につき今後の検討が必要である。

遠隔部位への影響として帯状回、眼窩前頭皮質など辺縁系や辺縁系関連皮質の賦活を認めたことは治療作用を考慮するうえで重要な観察である。ヒトにおける多くの rTMS と PET/MR I 脳画像装置の同時研究では、局所の神経活動性・閾値修飾作用に基

づく刺激部位の機能解明、ないしはいわゆる刺激部位との“機能的連結性”の評価を主に目的としていた。実際に幾つかの過去の脳画像研究において、運動野刺激の場合と同じ運動関連部位として解剖学的連絡を多くもつ対側運動野や補足運動野の賦活が見られたり、前頭眼野刺激にて、線維連絡をもつ頭頂後頭葉の賦活が見られたりした。しかしこれらの研究では背側大脳皮質の刺激により、予め解剖学的に想定した連絡部位 (とくに背側部) の脳領域のみを探索した解析が多く、脳の腹側部、ないしは脳深部基底核への影響は注目されてこなかった。

運動野刺激が脳の深部に近い帯状回、眼窩前頭皮質を賦活を引き起こしたが、これがどのような解剖学的連絡を介して生じたのか明らかではない。運動野・眼窩前頭皮質間に直接の連絡路はサル脳でも示されていない。しかし後に述べる中脳辺縁系ドーパミン神経賦活作用を考えると大脳皮質運動野から一端中脳などの脳基底灰白質への興奮性大脳皮質下降性連絡を介し辺縁系、傍辺縁系の機能を修飾したと考えられる。rTMS が辺縁機能に影響することは、前頭眼窩皮質、前帯状回の機能異常が示唆されているうつ病に対する作用が期待できると思われる。

実験 2 では 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ー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。

最後に新規に開発したセロトニントランスポーターイメージング剤はサル視床への高い集積が認められ親和性高くセロトニントランスポータを画像化出来ることを確認した。しかし視床だけでなく線条体へ集積も比較的多く [ $^{11}\text{C}$ ]MPIQ と基本骨格が同一である [ $^{11}\text{C}$ ]MeN5652 と同様に非特異的結合が含まれることが推察され内因性セロトニン

放出を評価する薬剤としてさらに特異性の高い性質の薬剤開発が必要であることが判った。

## E. 結論

我々は本研究においてサル脳に特化した磁気焦点性の高い刺激コイルを開発し、そのコイルを用いて脳内ブドウ糖代謝による脳内シナプス活動への影響やドーパミン機能への影響を調べた結果、運動野刺激により中脳辺縁系システムやその関連皮質部位の賦活、また最低8日間の持続的影響を観察し治療的応用に際しての重要な知見を得た。今後さらに刺激条件パラメータと脳機能への作用の関係、ドーパミン・セロトニン神経伝達物質への作用、分子レベルでの変化について詳細な検討が必要である。

## F. 健康危険情報

特に無し

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- [1] Y. Nonaka, T. Hayashi, T. Ohnishi, S. Okabe, N. Teramoto, S. Ueno, H. Watabe, H. Matsuda, H. Iida and Y. Ugawa, A coil for magnetic stimulation of the macaque monkey brain, *Suppl Clin Neurophysiol* 56 (2003) 75-80.
- [2] T. Ohnishi, T. Hayashi, Y. Ugawa, S. Okabe, I. Nonaka, H. Matsuda, H. Iida, E. Imabayashi, H. Watabe, Y. Miyake, M.

Ogawa, N. Teramoto, Y. Ohta, N. Ejima and T. Sawada, Endogenous dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex: An [<sup>11</sup>C] raclopride PET study in anesthetized macaque monkeys. Biol Psychiatry, in press.

[3] Tamura Y, Okabe S, Ohnishi T, N Saito D, Arai N, Mochio S, Inoue K, Ugawa Y. Effects of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on acute pain induced by capsaicin. Pain. 2004 Jan;107(1-2):107-15.

[4] Arai N, Enomoto H, Okabe S, Yuasa K, Kamimura Y, Ugawa Y. Thirty minutes mobile phone use has no short-term adverse effects on central auditory pathways. Clin Neurophysiol. 2003 Aug;114(8):1390-4.

## 2. 学会発表

林 拓也 シンポジウム 3 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 第 18 回日本大脳基底核研究会、裾野、2003 年 6 月

大西 隆 シンポジウム 3 基底核疾患の磁気刺激治療の可能性：ヒト前頭前野 rTMS の局所脳血流に及ぼす影響-PET による検討 第 18 回日本大脳基底核研究会、裾野、2003 年 6 月

林 拓也 Therapeutic mechanism of rTMS - A monkey PET study. シンポジウム経頭蓋磁気刺激 第 26 回日本神経科学大会、名古屋、2003 年 7 月

岡部慎吾 低頻度連続磁気刺激のパーキンソン病への効果 シンポジウム連続磁気刺激の作用機序 第 26 回日本神経科学大会、名古屋、2003 年 7 月

大西 隆 前頭前野 rTMS の局所脳血流に及ぼす影響：ポジトロン CT による検討。シンポジウム連続磁気刺激の作用機序 第 26 回日本神経科学大会、名古屋、2003 年 7 月

林 拓也 rTMS の脳活動への影響—サル PET 研究 第 43 回日本核医学会、東京 2003 年 10 月

林 拓也 Therapeutic mechanism of rTMS - A monkey PET study. 国際 PET 分子イメージングシンポジウム、札幌、2003 年 11 月

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## 精神疾患に対する臨床神経生理学的研究

- I. 脳波・fMRI の同時測定法の応用並びに機能的 diffusion imaging の試み
- II. 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

分担研究者	斎藤 治	国立精神・神経センター武蔵病院
研究協力者	穴見公隆	国立精神・神経センター武蔵病院
	湯本真人	東京大学医学部附属病院検査部 国立精神・神経センター武蔵病院

研究要旨：統合失調症をはじめとする各種精神疾患について、脳機能異常から精神病理を説明するために、従来の脳波学的手法の持つミリ秒単位の時間解像度に高い解剖学的解像度を結合することは、臨床神経生理学的評価能力の飛躍的改善をもたらし、新たな治療法の開発に貢献することが期待される。今年度は次の2つのテーマについて研究を行った。I. 脳波と機能的磁気共鳴画像（fMRI）の同時測定法の応用並びに機能的 diffusion imaging の試み：前年度までの脳の電気生理学的活動と脳内血流動態を同時測定に関する開発的段階の成功を踏まえて、今年度は、てんかんの異常波、睡眠時脳波の脳内発生機構に関わる本法の応用研究、並びに diffusion imaging による新たな機能的MR画像への試みを行った。II. 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：精神病理を脳機能から説明するには言語など高次認知機能に関わる脳機能評価が不可欠となる。今回、音楽家を対象に楽譜・楽音の視覚・聴覚照合課題遂行時の脳磁場活動を評価し、言語処理との共通性を見出した。

1. 脳波・fMRI の同時測定法の応用並びに機能的 diffusion imaging の試み

穴見公隆・他

A. 研究目的

前年度は、脳波 (EEG) と functional MRI (fMRI) の同時測定技術の開発とその基本的応用の可能性を探ってきた。現在この方法論を利用して、てんかんの異常波関連部位の mapping、および睡眠 spindle 波の mapping 研究は継続しておこなっている。さて今年度は下記研究を中心におこなった。

1) 独立成分分析 (ICA) による ballistocardiogram (BCG) 除去の検討

2) EEG・fMRI 同時測定を用いた single-trial 測定による N100 mapping の基礎的検討

3) diffusion imaging を用いた functional imaging の基礎的検討

B, C, D, E 研究方法、研究結果、考察、結論

1) ICA を用いた BCG の除去の検討

BCG は心拍が頭部を機械的に振動させることで脳波回路に起電力を生じることに起因する。われわれは vacuum cushion を用いて頭部固定を厳密に行うことで、BCG を大きく減衰できることを示した(2)。この方法を現在広く使用されている BCG の加算平均 template を減算する方法 (減算法) と比較すると、同程度に有効であることがわかった (下図参照)。

<減算法と VACUUM CUSHION 法の有効性の比較 Standard deviation ( $\mu V^2$ )>

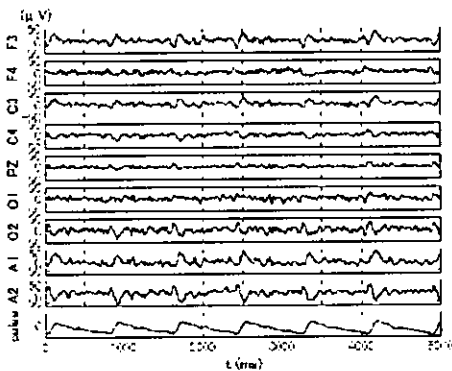
	LPF,HPF only (0.5Hz- 40Hz)	average subtraction
background	0.237	
vacuum cushion	1.38	0.552
no cushion	4.58	1.35

さて、BCG の振幅は静磁場の強さに加えて被験者の個体的要因にも左右され、必ずしも全ての被験者に vacuum cushion が完全な形で有効というわけではなかった。

そこでわれわれは、さらに高品質の脳波測定をめざし、ICA を用いた BCG の除去を検討した。方法として、MRI マグネット内

で、9チャンネルのBCG混入脳波を測定した（下図参照）。

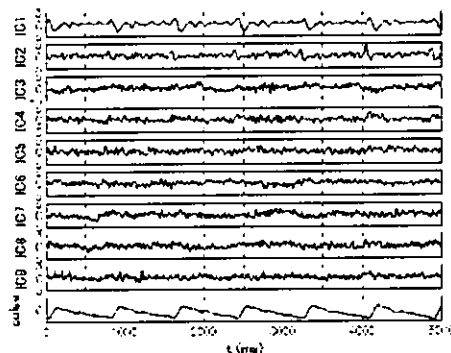
<測定 EEG データ>



BCG が脈波（もっとも下の波形）に同期して出現している

このデータに ICA を用いて独立成分に分解したところ、BCG を 1 もしくは 2 つの ICA 成分に分解できた（下図参照）。

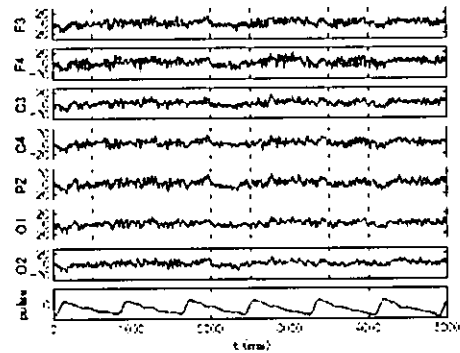
<独立成分>



1,2チャンネルにBCG成分が認められる。

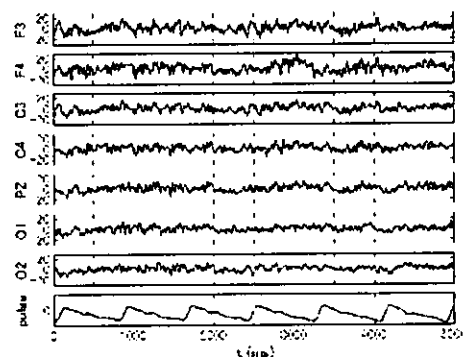
これをもとにBCGを除去した脳波を復元した（下図参照）。

<ICA 処理後の脳波>



この脳波を減算法による脳波（下図）と視察検討すると、ほぼ同品質の脳波が得られていることがわかる。

<減算法による処理脳波>



結論として、ICA を用いて BCG を除去できることを確認した。ICA と vacuum cushion 法を組み合わせることによってより高品質の脳波を得ることができると思われる。減算法では、高頻度に出現する呼吸性不整脈によって、BCG の出現頻度が変化するとまろ減算できない可能性がある、という弱点がある。しかし、この ICA を用いた除去



法によれば、たとえ呼吸性不整脈が存在しても、安定して BCG を除去できるという長所がある。

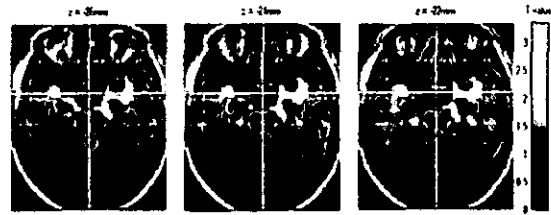
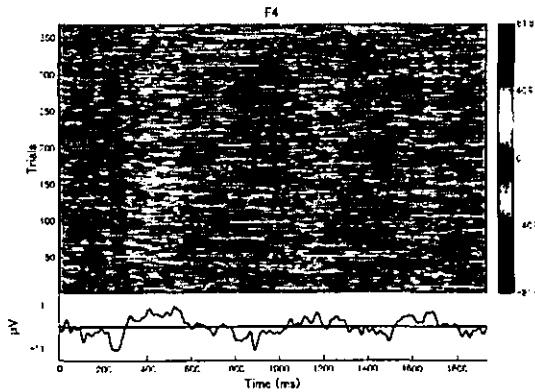
## 2) 事象関連電位の mapping 研究

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。

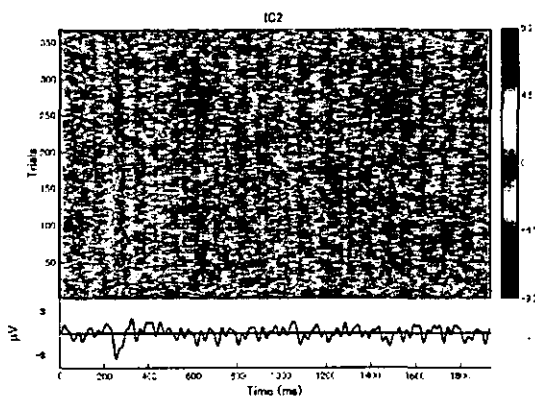
真の意味で同時測定を役立てるには、事象関連電位の single-trial 測定が必要である。それぞれの試行で事象関連電位の波形を求めることができれば、はじめて事象関連電位の振幅や潜時などの直接の属性に相関する脳部位を mapping することが可能になる。しかし一般に single-trial 測定で事象関連電位波形を求めることは非常に難しい。そこでわれわれはまず、事象関連電位の中でも容易に波形を得ることのできる N100 に注目し、ICA を用いて N100 を含む独立成分を抽出することを試みた。

下記は、脳波・fMRI 同時測定中に聴覚 odd-ball 課題にて得られた ERP image である。N100 が明瞭に認識できる。



( $p < 0.005$ , uncorrected)

そこでこの脳波データに 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(下図参照)。



この独立成分において 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、下図に示すように、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。

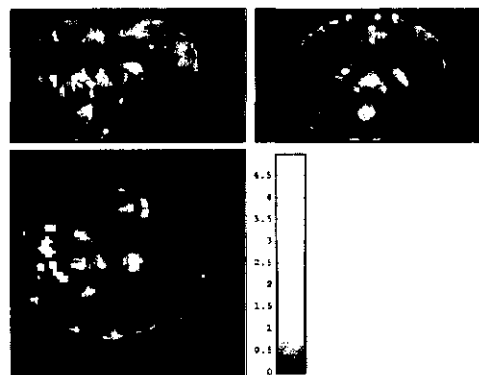
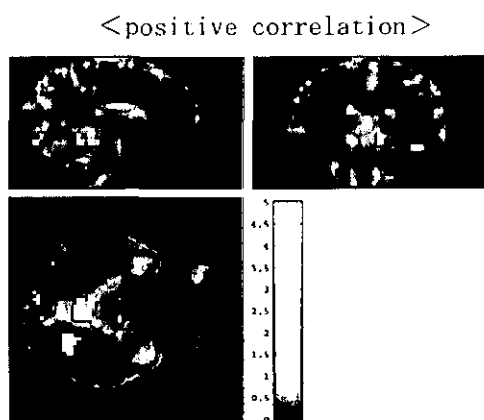
### 3) diffusion imaging の functional imaging への応用

現在、BOLD contrast imaging による fMRI が全盛期を迎えている。あえてそこに問題を提起するとすれば、賦活原理が血流動態という神経組織の活動からみると間接的な現象に基づいていることである。近年拡散 imaging による機能 imaging の可能性が一部で指摘されている。そこでわれわれは、水の拡散画像を用いてどの程度、神経組織の賦活を捕捉できるか否かを評価・検討した。まずわれわれは、以下のような特徴を持つ新たな拡散画像シーケンスを作成した。

- 1) 繰り返し撮像可能である、
- 2) 対象の回転などの運動に対して robust でありかつ 3 軸方向に等しく拡散に感度を持ち、one volume scan でデータを得ることのできる trace imaging の手法を用いた、
- 3) 拡散

に十分な特異性を持たせるため、b value = 1000 とした。

このシーケンスで撮像を行い、checkerboard 刺激を用いた視覚刺激課題を施行した。その結果、後頭葉領域に安定して、有意な ( $p < 0.005$ ) 拡散変化部位を認めた。さらに拡散現象は同じ後頭葉内において微妙に部位を変えながら、ある部分は拡散が増加し、ある部分は拡散が減少するという結果を得た (下図参照)。神経組織の賦活がどのようなメカニズムによってその領域の拡散を変化させるのかは未だ未解明の部分が多いが、拡散 imaging 法は血流動態に依存しない新しい機能画像法として今後さらに発展する可能性がある。



#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

[1] 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 electroencephalogram during functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2003 Jun;19(2 Pt 1):281-95.

[2] Anami K., Saitoh O., Yumoto M., et al., Reduction of ballistocardiogram with a vacuum head-fixating system during simultaneous fMRI and multi-channel monopolar EEG recording. 2002. International Congress Series 1232, Recent Advances in Human Brain Mapping 1232:427-431.

[3] 穴見 公隆、森 健之、田中 富美子、脳波・functional MRI の同時測定技術とその応用 脳と精神の医学 2002 13 巻第 1 号

[4] Schomcr DL, Bonmassar G, Lazeyras F,

Seeck M, Blum A, Anami K, Schwartz D, Belliveau JW, Ives J. EEG-Linked functional magnetic resonance imaging in epilepsy and cognitive neurophysiology. J Clin Neurophysiol. 2000 Jan;17(1):43-58.

[5] Bonmassar G, Anami K, Ives J, Belliveau JW. Visual evoked potential (VEP) measured by simultaneous 64-channel EEG and 3T fMRI. Neuroreport. 1999 Jun 23;10(9):1893-7.

## 2. 学会発表

K. Anami et al.

Retrieving ERPs during fMRI acquisition with visuary/auditory odd-ball paradigms

Human Brain Mapping 2003, New York City, June 18-22, 2003.

穴見公隆

シンポジウム発表：脳波・fMRI によるてんかんの spike mapping、第37回日本てんかん学会大会、2003年、仙台

## H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得申請中
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## II. 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

湯本真人・他

### A. 研究目的

楽譜という静的な視覚情報から、演奏される楽音列を、極めて正確かつ強固に想起できる人々がいる。彼らは通常、早期から音楽訓練を受けており、訓練を受けていない者との間には極めて大きな個人差が存在している。この獲得された能力の生理学的機構の一端を明らかにすることを目的に、本研究を行った。

### B. 研究方法

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<sub>4</sub>-B<sub>4</sub>)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、左右側頭とも 18 チャンネルの RMS (root-mean-square) 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 値の散を全解析潜時に渡り検定し評価した。電位解析は、被験者の頭部 MR 画像から BEM

(Boundary Elementary Method) により実モデルを作成し、球モデルから (Minimum Current Estimates) 法により得られた結果を実形状モデルから 3 次元 MR に投影し局在を評価した。MCE 解析でサンプルポイント分時間方向に積分し、

分解能を 1/6 の 10 msec に下げることで空間ノイズを低減した。

### C. 研究結果

(1) 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(図1)。

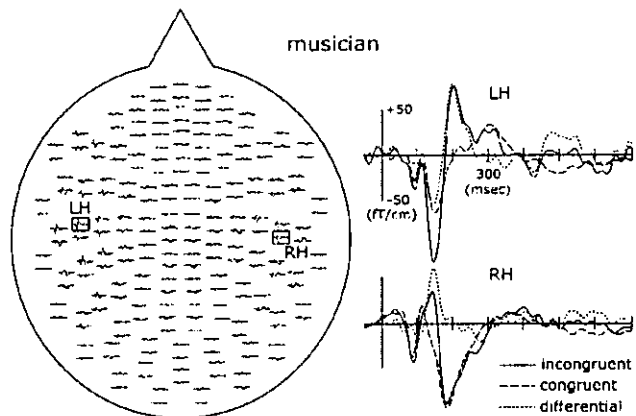
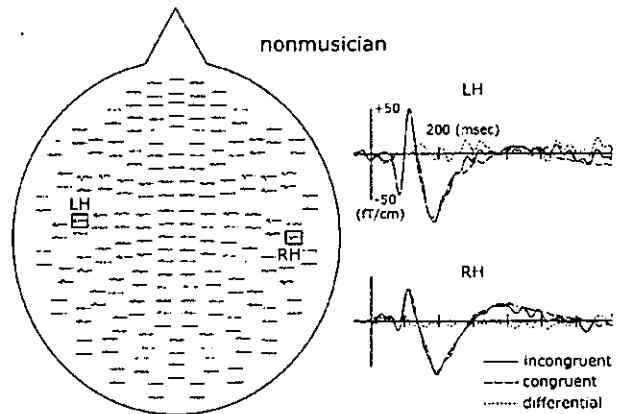


図1. 音楽家、非音楽家の誘発磁場波形の  
典型例

(差分 differential = 不一致 incongruent - 一致 congruent)

(2) 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(図2)。

(3) 同様の RMS 値において、音楽家群内の左右半球間に潜時 188~233 msec の区間( $P<0.05$ )で、左半球が右半球に比し有意に RMS 値が高い傾向を示した(図2)。

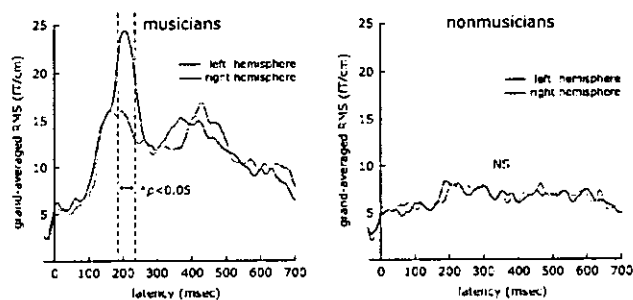


図2. 差波形の左右側頭部 RMS 値の grand

average

(4) 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。

(5) 条件間の差異としては、右半球では一致条件で、左半球では不一致条件で活動性が高い傾向が認められた。特に結果(3)で認められた左半球優位の潜時においては、左縁上回~左角回における高輝度な活動が対応していた(図3)。



図3. 不一致条件、潜時 200 msec の電源  
推定結果

(白色の領域が MCE-3d MRI 投影による推定電源  
局在。)

#### D. 考察および結論

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。

音楽家でほぼ潜時が一致して認められた約200 msecの左縁上回、角回の活動は、同様の言語課題で音韻処理を担う脳領域であり、楽譜という視覚情報と演奏という聴覚情報との統合処理も、言語処理と共通する脳領域が関与していることが示唆される。

今回用いた視聴覚提示課題は、PET やfMRI においてよく用いられる手法であるが、生理学的検査法においても比較的有効であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Hirose H, Kubota M, Kimura I, Yumoto M, Sakakihara Y

N100m in children possessing absolute pitch.

Neuroreport. 2003 May 6;14(6):899-903.

Kasai K, Yamada H, Kamio S, Nakagome K, Iwanami A, Fukuda M, Yumoto M, et al.

Neuromagnetic correlates of impaired automatic categorical perception of speech sounds in schizophrenia.

Schizophr Res. 2003 Feb

1;59(2-3):159-72.

山川恵子, 伊藤憲治, 湯本真人, 宇野彰, 狩野章太郎, 他

縦書き・横書きの視覚刺激に関するRP(Recognition Potential)脳磁場反応  
信学技報 (TECHNICAL REPORT OF IEICE) 2003

狩野章太郎, 湯本真人, 伊藤憲治, 宇野彰, 松田真樹, 他

Binaural Beat に誘発される脳磁場活動  
信学技報 (TECHNICAL REPORT OF IEICE) 2003

宇野彰, 加我君孝, 伊藤憲治, 湯本真人  
大脳機能における長期的な音楽教育の違いによる影響

信学技報 (TECHNICAL REPORT OF IEICE) 2003

##### 2. 学会発表他

湯本真人, 松田眞樹, 宇野 彰, 伊藤憲治,  
加我君孝, 他  
楽譜・楽音照合課題施行時の音楽家の脳磁  
場活動  
題 5 回ヒト脳機能マッピング学会大会オー  
ガナイズドセッション 2003

湯本真人, 松田眞樹, 宇野 彰, 伊藤憲治,  
加我君孝, 他  
楽譜・楽音照合課題施行時の音楽家の脳磁  
場活動  
第 18 回日本生体磁気学会大会論文集 2003

湯本真人, 伊藤憲治, 宇野彰, 松田眞樹,  
斎藤 治, 他  
読譜に伴う脳磁場活動  
第 33 回日本臨床神経生理学会学術集会  
2003

松田眞樹, 湯本真人, 伊藤憲治, 宇野彰,  
狩野章太郎, 他  
読譜は音楽家の聴覚野応答を低下させる  
第 33 回日本臨床神経生理学会学術集会  
2003

湯本真人, 伊藤憲治, 宇野彰, 松田眞樹,  
狩野章太郎, 他  
読譜は音楽家の聴覚野応答を低下させる  
生理学研究所研究会 第 4 回「脳磁場ニュー  
ーロイメーキング」 2003

#### H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
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

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

反復性経頭蓋磁気刺激（rTMS）療法の有用性と

作用機序についての研究

分担研究者：本橋伸高 東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野  
研究協力者：黒田裕子 東京医科歯科大学大学院精神行動医科学分野  
須原哲也 放射線医学総合研究所特別上席研究員

研究要旨：電気けいれん療法に代わる治療法として期待されている反復性経頭蓋磁気刺激法 repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) の有用性を開始した。治療抵抗性うつ病患者 1 例に対する rTMS の効果は十分でなかったが、認知機能障害などの副作用はなく、安全性が確認された。今後さらに検討を続ける必要がある。

## A. 研究目的

うつ病には薬物療法を中心とした治療が行われているが、こうした治療に抵抗を示す患者がかなり存在する (1)。薬剤治療抵抗性うつ病の治療には、電気けいれん療法 (ECT) が有効と考えられているが、認知障害などの副作用を無視できないこと、全身麻酔が必要であることなどの問題点が存在している (2)。ECT に代わる新たな治療法として期待されているのが反復性経頭蓋磁気刺激 (rTMS) 療法であり、左前頭前野を高頻度刺激することで、抑うつ症状の改善が認められるとする報告が多い (2-4)。rTMS は麻酔の必要がなく、認知障害の副作用も認められない。rTMS はカナダではうつ病の治療として認可されているが、その他の国ではまだ有用性について検討している段階である。

ここでは、薬剤治療抵抗性うつ病の患者に対して rTMS を施行し、その有用性について検討する。

## B. 研究方法

対象：東京医科歯科大学附属病院精神科に

入院中、あるいは外来通院中の、薬剤治療抵抗性のうつ病 (DSM-IV の診断基準に基づいて診断された大うつ病、あるいは双極性障害のうつ病エピソード) の患者で、年齢は 20~60 歳とした。体内に金属が入っている者、心臓のペースメーカー使用中の者、脳波異常など脳器質病変が明らかな者は除外した。

rTMS：磁気刺激装置としては、70mm ダブルコイルを附属するマグスティム社製マグスティムラピッドシステム MRS1000/50 を用いた。刺激部位を左 DLPFC (左側背外側前頭前野：左第二指運動野の 5cm 前方鼻側) とし、刺激強度は安静時運動閾値の 100% とした。刺激条件は高頻度 (10Hz)、1 回のセッションで 50 発の刺激を間隔 30 秒で 20 回、計 1000 発与える。セッションは週 5 回とし、合計 10 回行った。安全性については、国際的なガイドライン (5) の基準を満たしている。

薬物療法：検査期間中は fluvoxamine 単剤投与とし、lorazepam のみ付加可能とした。

(倫理面への配慮)

研究はすべて東京医科歯科大学医学部附

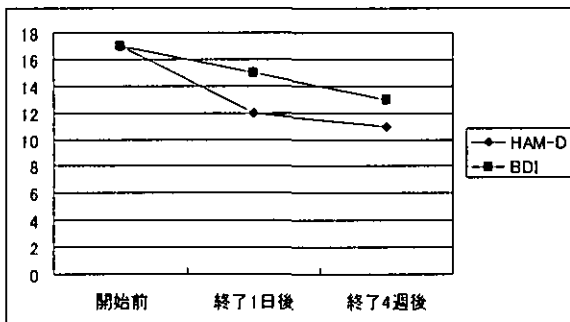
属病院、および放射線医学総合研究所の倫理委員会の承認を得た上で、被験者本人の文書による同意のもと行った。

### C. 結果

現在 1 症例目を終了したところである。症例は頭重感、意欲低下、集中困難を主訴とする 33 歳の男性で、これまでにいくつかの抗うつ薬に反応するものの効果が持続せず、1 年前には ECT を 13 セッション施行するも改善が見られなかった患者である。検査期間中は fluvoxamine 100 mg の投与とした。

#### 1. 臨床経過

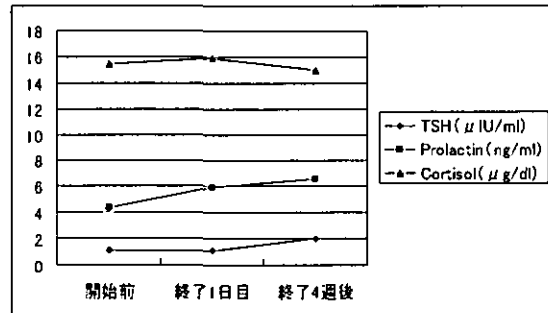
HAM-D、および BDI のスコアは若干減少したものの (図 1)、臨床症状の改善はほとんど認められなかった。



#### 2. 内分泌検査

Cortisol は rTMS 前後で変化はなかった。

TSH は rTMS 終了 1 日後では変化を認めなかったが、4 週後には増加していた。Prolactin については、rTMS 終了 1 日後、4 週後に増加を認めた (図 2)。



#### 3. 副作用

磁気刺激中のみ刺激部位の軽度の疼痛を認めたが、治療の継続を妨げるものではなかった。治療後 (1 日後および 4 週間後) に認知機能障害は認めなかった (表 1)。

	開始前	終了 1 日後	終了 4 週後
Mini-Mental State Examination	30/30	29/30	29/30
言語性対連合 (即時)	有関係	有関係	有関係
	4 - 4 - 4/4	4 - 4 - 4/4	4 - 4 - 4/4
	無関係	無関係	無関係
	2 - 3 - 4/4	4 - 4 - 4/4	4 - 4 - 4/4
言語性	有関係	有関係	有関係

対連合 (遅延)	4/4 無関係 4/4	4/4 無関係 4/4	4/4 無関係 4/4
視覚性再生 (即時)	A 6/7 B 7/7	A 7/7 B 7/7	A 7/7 B 7/7
視覚性再生 (遅延)	A 6/7 B 7/7	A 7/7 B 7/7	A 7/7 B 7/7
Trail Making Test	A 60sec B 55sec	A 63sec B 45sec	A 47sec B 40sec
生活健忘チェックリスト	8/52	9/52	0/52

#### D 考察

うつ病の患者の一部で視床下部-下垂体-副腎皮質系、視床下部-下垂体-甲状腺系の機能異常が認められることが報告されている(6)。TMSの施行により抑うつ症状の改善とともに、これらの機能の正常化、すなわ

ちTSHの上昇、cortisolの減少が起こる可能性を考えた。また、prolactinについては、ECTにてけいれんが誘発された後血中濃度が上昇するが、けいれん発作を起こさないTMSでは施行後も変化が起こらないという知見が一般的である。今回の症例ではTSH、およびprolactinで増加を認めたが、これが有意な変化であるかどうかは、更に症例数を増やして検討しなければならない。

副作用については、rTMS刺激中に顔面から頭部の違和感を認めたものの、治療遂行に妨げとはならず、特に処置を必要としなかった。また、ECTでは大きな問題となっている認知機能の障害は、検査所見でも自覚的にもrTMS終了翌日において認めておらず、従来の報告と同様に安全性の高い治療法であることは確かめられた。

#### 文献

- 1) 本橋伸高: 難治性うつ病の診断と治療. 医療 55: 361-364, 2001.
- 2) 本橋伸高: 電気けいれん療法とTMS. 樋口輝彦編, うつ病の薬理-脳科学研究の成果一, pp 100-112, 新興医学出版, 東京, 2001.
- 3) Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ: The application of transcranial