

- stimulation in psychiatry and neurosciences research. Acta Psychiatr Scand 105:324-340, 2002.
- 4) Malhi GS, Sachdev P: Novel physical treatments for the management of neuropsychiatric disorders. J Psychosomat Res 53: 709-719, 2002.
  - 5) Wassermann EM: Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic stimulation, June 5-7, 1996. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 108: 1-16, 1998.
  - 6) Szuba MP, O' Reardon JP, Evans DL: Physiological effects of electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation in major depression. Depression Anxiety 12: 170- 177, 2000.
- E. 結論
- ECT に代わる治療法として期待されている rTMS を薬物治療抵抗性のうつ病患者に施行した。1 例に行ったところでは明らかな臨床効果を認めなかった。rTMS 後の認知機能に変化はなく、安全性は確認された。今後さらに検討を続ける必要がある。
- F. 健康危険情報  
特になし
- G. 研究発表
1. 著書
    - 1) 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.
    - 2) 本橋伸高責任編集: 気分障害の薬物治療アルゴリズム, じほう, 東京, 2003.
    - 3) 本橋伸高: ECT. 久保木富房, 中村純, 山脇成人編, ストレス疾患ナビゲーター, メディカルレビュー社, 東京, 印刷中.
  2. 論文発表
    - 1) Motohashi N, Awata S, Higuchi T: A questionnaire survey of ECT practice in university hospitals and national hospitals in Japan. J ECT, in press.
    - 2) 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 6: 21-23, 2003.
    - 3) 竹内崇, 本橋伸高: ECT の実際と施行上の留意点. 臨床精神医学 32: 253-258, 2003.
    - 4) 本橋伸高: 精神科治療における電気けいれん療法の新たな位置づけ. 精神科治療学 18: 1251-1257, 2003.
    - 5) 黒田裕子, 本橋伸高: 短パルス矩形波治療器使用の実際. 精神科治療学 18: 1375-1380, 2003.
    - 6) 新垣浩, 本橋伸高, 大島一成, 竹内崇, 寺田倫, 西川徹: 短パルス波治療器の使用経験: うつ病. 精神科治療学 18: 1381-1387, 2003.
    - 7) 本橋伸高: 電気けいれん療法の過去・現在・未来. 精神神経学雑誌, 印刷中.
    - 8) 本橋伸高, 高野晴成, 寺田倫, 新垣浩: 電気けいれん療法の新たな展開. 精神神経学雑誌, 印刷中.
  3. 学会発表

- 1) 新垣浩, 本橋伸高, 大島一成, 竹内崇, 寺田倫, 西川徹: うつ病治療におけるパルス波治療器の使用経験. 第99回日本精神神経学会総会, 東京, 2003. 5.
- 2) 本橋伸高, 高野晴成, 寺田倫, 新垣浩: 電気けいれん療法の新たな展開. 第99回日本精神神経学会総会, シンポジウム, 気分障害の病態と治療—最近の進歩, 東京, 2003. 5.
- 3) 本橋伸高: うつ病の身体療法. うつ病アカデミー, 東京, 2003. 7.
- 4) 本橋伸高: パルス波治療器による修正電気けいれん療法. 第57回東北精神神経学会総会, 福島, 2003. 10.
- 5) Motohashi N: Progress of ECT practice in Japan. Symposium, ECT in pharmacotherapy-resistance: When and how, International Congress of Biological Psychiatry, Sydney, 2004. 2
- 6) Takano H, Motohashi N, Uema T, Ogawa K, Nishikawa M, Ohnishi T, Matsuda H: Acute effects of electroconvulsive therapy on cerebral blood flow in humans. International Congress of Biological Psychiatry, Sydney, 2004. 2.

G. 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 による神経伝達機能測定 反復性経頭蓋磁気刺激（rTMS）療法の神経伝達機能に及 ぼす影響に関する研究

分担研究者：須原哲也 放射線医学総合研究所特別上席研究員

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

研究要旨：反復性経頭蓋磁気刺激法 repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)の脳内ドパミン神経系に与える影響の検討を開始した。治療抵抗性うつ病患者 1 例に PET を用いて<sup>11</sup>C]raclopride 結合能を測定したところ、rTMS 治療終了 1 日後に増加傾向を認めたが、4 週後には治療前の値に戻っていた。

## A. 研究目的

rTMS の作用機序については、ECT と同様解明されていない。うつ病患者を対象とした PET による研究では、高頻度刺激により前頭葉を中心に皮質下でも広範に血流が増加するのに対し、低頻度刺激では前頭葉、側頭葉や基底核の一部で減少が認められるという報告がある(5)。少数例でグルコース取り込みと脳血流を検討した結果では、低頻度刺激より上部前頭葉では増加し、左前頭葉眼窩部では減少することが示されており(6)、一定の結果が得られていない。神経伝達物質との関連では、健常成人と動物を対象とし、磁気刺激によりドパミン系の神経伝達が亢進することが示されているが(7-9)、患者での検討はこれまで行われていない。難治性うつ病とドパミン系の異常との関連が指摘されていることから(10)、rTMS の作用機序がドパミン系を介している可能性が考えられる。

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、PET を用いて治療前後で脳内ドパミンの変化について測定し、作用機序を検討することを目的とする。

## 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(11)の基準を満たしている。

PET 検査： $^{11}\text{C}$ raclopride を用い、rTMS 開

始前、TMS 終了の 1 日後、および 4 週後に施行した。10 分のトランスミッション後  $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$  を静注し、60 分間脳内の放射能を測定した。得られたデータより、Lammertsma らの方法 (simplified reference tissue model; 12) を用い、尾状核、被殻に関心領域 (Region of Interest、ROI) を設定し、小脳を参照部位として  $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$  結合能 (Binding Potential、BP) を計測した。

さらに rTMS の内分泌系に与える影響を確認するため、静脈採血し cortisol、TSH、prolactin の測定を行った。

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 (ただし、PET 検査前 24 時間以内は中止した)。

(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

rTMS 施行前に比べ終了 1 日後では、 $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$  結合能 (BP) が両側被殻、尾状核において増加傾向を認めた。終了 4 週後は 1 日後に比べ、BP は両側被殻、尾状核において減少した (図 1, 図 2)。

Changes in  $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$  binding potential

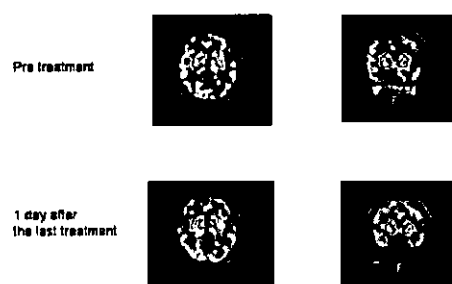


図 1 治療前後での  $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$  PET 画像

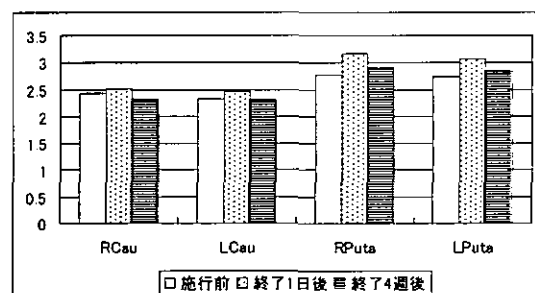


図 2 治療前後での  $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$  結合能の変化

RCau：右尾状核，LCau：左尾状核，RPut：右被殻，LPut：左被殻

#### D 考察

rTMS の前後での脳内ドパミンの変化については、いくつかの先行研究がある。ヒト（健常成人）の左 DLPFC を刺激し、<sup>[11C]</sup>raclopride PET を施行した研究では、刺激部位と同側の尾状核にて BP の減少、つまり内在性のドパミンの放出が報告されている(7)。ラットの微小透析法を用いた研究では、前頭葉の刺激により背側線条体、側坐核にて内在性ドパミンの放出が報告されている(8,9)。また、サルの上運動野を刺激し<sup>[11C]</sup>raclopride PET を施行した研究では、両側腹側線条体にて BP の減少、すなわち内在性ドパミンの放出、また右側（刺激側）被殻にて BP の増加、すなわち内在性ドパミンの放出抑制が認められている。いずれも対象、刺激部位、刺激条件、ドパミン測定の間隔などが異なることもあり、一定の見解は得られていないが、rTMS の作用機序として中脳辺縁系ドパミン神経の関与が示唆されている。

今回の症例では、刺激部位から直接投射を受ける背側線条体、あるいは刺激部位と介在神経路を通して連絡を持つと考えられ

る腹側線条体のいずれかで、BP の減少が起こると予想した。予想に反して、rTMS 終了 1 日後には、両側被殻、尾状核で BP の増加を認め、4 週間には両側被殻、尾状核で BP は減少するという結果であった。しかしこれらの変化率はわずかであり、有意な変化であるかどうかは更に症例を重ねて検討する必要がある。今回の症例は rTMS 非反応例であり、反応例との間に差異があるかどうかについても検討してゆきたい。

#### 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—，pp 100-112，新興医学出版，東京，2001.
- 3) Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ: The application of transcranial stimulation in psychiatry and neurosciences research. Acta Psychiatr Scand 105:324-340, 2002.
- 4) Malhi GS, Sachdev P: Novel physical treatments for the management of neuropsychiatric disorders. J Psychosomat Res 53: 709-719, 2002.
- 5) Speer AM, Kimberell TA, Wassermann EM et al: Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. Biol

- Psychiatry 48: 1133-1141, 2000.
- 6) Conca A, Peschina W, Konig P et al: Effect of chronic repetitive transcranial magnetic stimulation on regional cerebral blood flow and regional cerebral glucose uptake in drug-treatment resistant depressives: a brief report. Neuropsychobiology 45: 27-31, 2002.
- 7) Strafella AP, Paus T, Barrett J et al: Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. J Neurosci 21: RC157, 2001.
- 8) Keck ME, Welt T, Muller MB et al: Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. Neuropharmacology 43: 101-109, 2002.
- 9) Zangen A, Hyodo K: Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. Neuroreport 13: 2401-2405, 2003.
- 10) 井上猛, 北市雄士, 小山司: 難治性うつ病の治療戦略とその前シナプス性作用機序. 日本神経精神薬理学雑誌 23: 11-20, 2003.
- 11) Wassermann EM: Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic stimulation, June 5-7, 1996. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 108: 1-16, 1998.
- 12) Lammertsma AA, Hume SP: Simplified reference tissue model for PET receptor studies. NeuroImage 4: 153-158, 1996.
- E. 結論  
ECT に代わる治療法として期待されている rTMS を薬物治療抵抗性のうつ病患者に施行した。PET により測定した [<sup>11</sup>C]raclopride 結合能は治療終了 1 日後に両側被殻と尾状核で増加傾向を認めたが、4 週間後には治療前の水準に戻っていた。今後さらに検討を続ける必要がある。
- F. 健康危険情報  
特になし
- G. 研究発表
1. 著書  
安野史彦ほか。中山書店。脳機能画像から見た認知機能 新世紀の精神科治療。第 6 巻 認知の科学と臨床。2003 年 12 月。
2. 論文発表
- 1) Maeda J. et al: Visualization of 5 subunit of GABAA/benzodiazepine receptor by [<sup>11</sup>C]Ro15-4513 using positron emission tomography. Synapse 47:200-208,2003
- 2) Obayashi S. et al. Fronto-parieto-cerebellar interaction associated with inermanual transfer of monkey tool-use learning. Neurosci Lett 339:123-126,2003
- 3) Shioe K. et al. No association between

- genotype of the promoter region of serotonin transporter gene and serotonin transporter binding in human brain measured by PET. *Synapse* 48:184-188,2003
- 4) Suhara T. et al. High levels of serotonin transporter occupancy with low-dose clomipramine in comparative occupancy study with fluvoxamine using positron emission tomography. *Arch Gen Psych* 60:386-391,2003
- 5) Zhang M.-R. et al. [<sup>11</sup>C]DAA1106: Radiosynthesis and in vivo binding to peripheral benzodiazepine receptors in mouse brain. *Nucl Med Biol.* 30:513—519,2003
- 6) Haradahira T. et al. Effects of endogenous agonists, glycine and D-serine, on in vivo specific binding of [<sup>11</sup>C]L-703,717, a PET radioligand for the glycine-binding site of NMDA receptors. *Synapse* 50:130—136,2003
- 7) Ichise M. et al. Linearized reference tissue parametric imaging methods: application to [<sup>11</sup>C]DASB positron emission tomography studies of the serotonin transporter in human brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 23:1096-1112,2003
- 8) Kida T. et al. Metabolite analysis of [<sup>11</sup>C]Ro15-4513 in mice, rat, monkeys and humans. *Nucl Med Biol* 30:779-784,2003
- 9) Fuchigami T. et al. Synthesis and brain regional distribution of [<sup>11</sup>C]NPS 1506 in mice and rat: an N-Methyl-D-aspartate(NMDA) receptor antagonist. *Biol Pharm Bull* 26:1570-1573,2003
- 10) Semba J. et al. Nicotine withdrawal induces subsensitivity of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to stress in rats: implications for precipitation of depression during smoking cessation. *Psychoneuroendocrinology* 29: 215-226,2004
- 11) Takano A. et al. Estimation of the time course of receptor occupancy in the human brain from the plasma pharmacokinetics of antichotics. *Int J Neuropsychopharmacol* 17:1-8,2004
- 12) Obata T. et al. Neural damage due to temporal lobe epilepsy: dual-nuclei (proton and phosphorus) magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry Clin Neurosci* 58:48-53, 2004.
- 13) Yasuno F. et al. Decreased 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding in amygdale of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 55:439—444,2004
3. 学会発表
- 1) Suhara T. Partial volume correction strategies for human [<sup>11</sup>C]DASB PET studies XX1st International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism, and Function. VIth International Conference on Quantification of Brain Function with PET, Calgary, Canada, June 29-July 3, 2003
- 2) Ichise M., Liow J.S., Lu J.Q., Takano A., Modell K., Toyama H., Suhara T., Innis R.B., Carson R.E. Quantification of central serotonin transporter binding potential and relative tracer delivery by using multilinear reference tissue models for human [<sup>11</sup>C]DASB PET studies. 50th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, New Orleans, June 22, 2003
- 3) Obyashi S., Suhara T., Nagai Y., Okauchi T., Maeda J., Iriki A. Brain imaging of monkey tool use under the control of joystick. Sixth IBRO world congress of neuroscience, Prague,

July 10-15, 2003

4) Ikoma Y., Suhara T., Yasuno F., Takano A., Ota M., Maeda J. Quantitative analysis for peripheral benzodiazepine receptor with [<sup>11</sup>C] DAA1106. International Symposium for PET and Molecular Imaging, Sapporo, Japan, November 1-3, 2003

5) Takano A., Suhara T., Ikoma Y., Yasuno F., Maeda J., Ichimiya T., Okubo Y.

Estimation of time course of dopamine D2 receptor occupancy from plasma pharmacokinetics of antipsychotics. International Symposium for PET and Molecular Imaging, Sapporo, Japan, November 1-3, 2003

6) 須原哲也. 受容体・情報伝達系からみた治療薬 精神疾患の克服-統合失調症の治療戦略-第 26 回日本医学会総会、福岡、2003. 4. 4

7) 高橋郁麿、外山比南子、大林茂、上村幸司、永井裕司、岡内隆、前田純、入来篤史、須原哲也、内山明彦

PET 脳賦活検査における賦活部位間の相関図作成に関する研究. 第 42 回日本エム・イー学会大会、札幌、2003. 6. 3

8) 須原哲也、安野史彦、安藤智道、鈴木和年、大久保善朗. 喫煙に対する渴望に関連した脳機能局在部位と脳内ドーパミン神経系との関連に関する研究. 喫煙科学研究財団平成 14 年度助成研究発表会、東京、2003. 7. 17

9) 大林茂、永井裕司、須原哲也、岡内隆、前田純、入来篤史. サル道具遠隔操作の脳機能画像. 第 26 回日本神経科学大会、名古屋、2003. 7. 23

10) Ono K., Yoshihara K., Suzuki H.,

Onozaki K., Suhara T., Sawada M.

Preservation of hematopoietic properties in transplanted bone marrow cells in brain

第 46 回日本神経化学学会大会、新潟、2003. 9. 24-26

11) 永井裕司、大林茂、安東潔、稲次基希、岡内隆、前田純、須原哲也. カニクイザルのドーパミン神経変性過程のポジトロン CT による測定. 第 34 回日本獣医画像診断学会、青森、2003. 10. 2

12) 前田純、須原哲也、岡内隆、仙波純一、フェンサイクリジン誘発前頭皮質ドーパミン遊離に対する代謝調節型グルタミン酸受容体作動薬の影響

第 33 回日本神経精神薬理学会年会、奈良、2003. 10. 9-10

13) 安東潔、永井裕司、大林茂、前田純、岡内隆、稲次基希、須原哲也、石井一、谷岡功邦. パーキンソン病モデルザルの脳内ドーパミン神経変性と症候の発現

第 33 回日本神経精神薬理学会年会、奈良、2003. 10. 8-10

14) 高野晶寛、須原哲也、生駒洋子、安野史彦、前田純、一宮哲哉、大久保善朗

抗精神病薬の血中動態からのドーパミン D2 受容体占有率の経時的変化の推定. 第 33 回日本神経精神薬理学会年会、奈良、2003. 10. 8-10

15) 安野史彦、須原哲也、高野晶寛、一宮哲哉、小坂淳、大久保善朗

海馬領域に局在する後部シナプス 5-HT1A 受容体の顕在記憶に対する抑制的な影響

第 33 回日本神経精神薬理学会年会、奈良、2003. 10. 8-10

16) 笹井妙子、山崎まどか、織田健司、大

- 久保善朗、伊藤滋朗、一宮哲哉、安野史彦、高野晶寛、須原哲也、前原健寿、松浦雅人、  
[11C]WAY-100635 と PET によるてんかんの 5-HT1A 受容体の検討. 第 43 回日本核医学会総会、東京、2003. 10. 27-29
- 17) 山崎まどか、笹井妙子、織田健司、大久保善朗、伊藤滋朗、一宮哲哉、安野史彦、高野晶寛、須原哲也、前原健寿、松浦雅人  
[11C]FLB457 と PET を用いたてんかんのドーパミン D2 受容体の検討  
. 第 43 回日本核医学会総会、東京、2003. 10. 27-29
- 18) 永井裕司、大林茂、安東潔、稲次基希、岡内隆、前田純、須原哲也  
黒質線条体ドーパミン神経の変性過程のポジトロン CT による測定. 第 43 回日本核医学会総会、東京、2003. 10. 27-29
- 19) 高橋郁麿、外山比南子、大林茂、上村幸司、永井裕司、須原哲也、内山明彦  
PET 脳賦活検査における活動部位間相関図の構築. 第 43 回日本核医学会総会、東京、2003. 10. 27-29
- 20) 吉川京燦、佐合賢治、田村克巳、松野典代、張宏、須原哲也、鈴木和年、棚田修二、辻井博彦、佐々木康人  
PET-CT の性能評価(2)  
第 43 回日本核医学会総会、東京、2003. 10-27-29
- 21) 北條順子、中尾隆二、根本和義、須原哲也、鈴木和年  
臨床用ドーパミントランスポーターリガンド[11C]PE21 の製造法の確立  
第 43 回日本核医学会総会、東京、2003. 10. 27-29
- 22) 伊藤岳人、福村利光、中尾隆士、須原哲也、鈴木和年  
MDR1 リガンド[11C]Verapamil の製造及び品質・安全性の評価  
第 43 回日本核医学会総会、東京、2003. 10. 27-29
- 23) 淵上剛志、原田平輝志、岡内隆、前田純、荒井拓也、須原哲也、鈴木和年、山本文彦、佐々木茂貴、前田稔  
NMDA 受容体診断薬としての 4-ヒドロキシキノロン誘導体の合成及び評価  
第 43 回日本核医学会総会、東京、2003. 10. 27-29
- 24) 吉川京燦、佐合賢治、田村克巳、山田実、松野典代、帳宏、須原哲也、鈴木和年、棚田修二、辻井博彦、佐々木康人  
PET-CT 画像と 68Ge 線源による吸収補正 PET 画像との比較  
第 43 回日本核医学会総会、東京、2003. 10. 27-29
- 25) 田村克巳、吉川京燦、佐合賢治、松野典代、須原哲也、棚田修二、留森貴志、久保敦司、村田啓、佐々木康人  
重粒子線治療後の脈絡膜原発悪性黒色腫において、経過観察にて施行した MET-PET の集積変化  
第 43 回日本核医学会総会、東京、2003. 10. 27-29
- 26) Zhang H., Yoshikawa K., Tamura K., Sagou K., Tian M., Suhara T., Kamada T., Tsuji H., Kandatsu S., Suzuki K., Tanada S., Tsujii H.  
Imaging of Osteosarcoma with Positron Emission Tomography and 11C-Methionine.  
第 43 回日本核医学会総会、東京、2003. 10. 27-29
- 27) 高野晶寛、須原哲也、生駒洋子、安野史彦、一宮哲哉、大久保善朗

抗精神病薬の血中動態からの脳内動態の経時的変化の予測

第 36 回精神神経系薬物治療研究報告会、大阪、2003. 12. 5

28) 高橋英彦、伊藤逸生、高野晶寛、伊藤滋朗、一宮哲哉、安野史彦、西條朋行、浅井禎之、織田健司、肥田道彦、池田裕美子、浅井邦彦、須原哲也、大久保善朗

PET, MRI を用いた統合失調症の研究(班名 14 公-1 精神疾患における脳の画像解析学的研究)

厚生労働省精神・神経疾患研究委託費 精神疾患関連研究班

第 13 回合同シンポジウム、東京、2003. 12. 15

29) 安西和紀、U Winn Aung、佐藤昌昭、齋藤俊行、中川秀彦、石原弘、伊古田暢夫、岡内隆、須原哲也

PET を用いたラットにおける in vivo 遺伝子発現イメージング

日本薬学会第 124 年会、大阪、2004. 2. 29-31

30) Maeda J., Zhang M.-R., Okauchi T., Ikoma Y., Suzuki K., Suhara T.

Pre-clinical evaluations of novel peripheral benzodiazepine receptor PET tracer [11C]DAA1106

日本薬理学会年会、大阪、2004. 3. 8-10

31) 稲次基希、吉崎崇仁、須原哲也、岡内隆、前田純、安東潔、成相直、大林茂、岡野栄之、大野喜久郎

[11C]PE2I を用いた PET イメージングによるラット胎仔脳移植評価

第 3 回日本再生医療学会総会、千葉、2004. 3. 24

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

H. 知的所有権の取得状況

## 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

rTMS の精神神経疾患に対する作用機序に関する研究：  
刺激条件(单相性、二相性)が神経活動に及ぼす  
影響:0-15 H2O PET による検討

分担研究者：大西 隆 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：林 拓也 国立循環器病センター研究所放射線医学部  
松田博史 国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部  
今林悦子 国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部  
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  
岡部慎吾 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  
新井俊憲 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：rTMS の刺激条件には、強度、回数等様々あり、神経活動に及ぼす影響が刺激条件に依存することが知られている。重要な刺激条件として单相性、二相性があるが、この条件に関する検討は行われていないため、相性の違いが神経活動に及ぼす影響を0-15 H2O PET による反復脳血流測定を用いて測定した。対象は健常被験者7例で刺激条件は部位 M1, 強度 90% active MT, 刺激回数は 5, 10, 15, 20, 25, 30 回で刺激回数に相関する脳部位の違いを单相性、二相性刺激間で比較した。結果：rTMS の回数と一次回帰にて相関する領域として、单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。单相性、二相性刺激の比較では、刺激側運動前野、対側小脳に单相性刺激でより強い負の相関を認めた。2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。今回の結果より单相性刺激の方が神経活動に対して容量依存性、蓄積性のある作用を及ぼす可能性が明らかとなった。磁気刺激の治療作用機序を考える上で、他のパラメータ同様、重要なパラメータであると考えられる。

## A. 研究目的

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。

## B. 研究方法

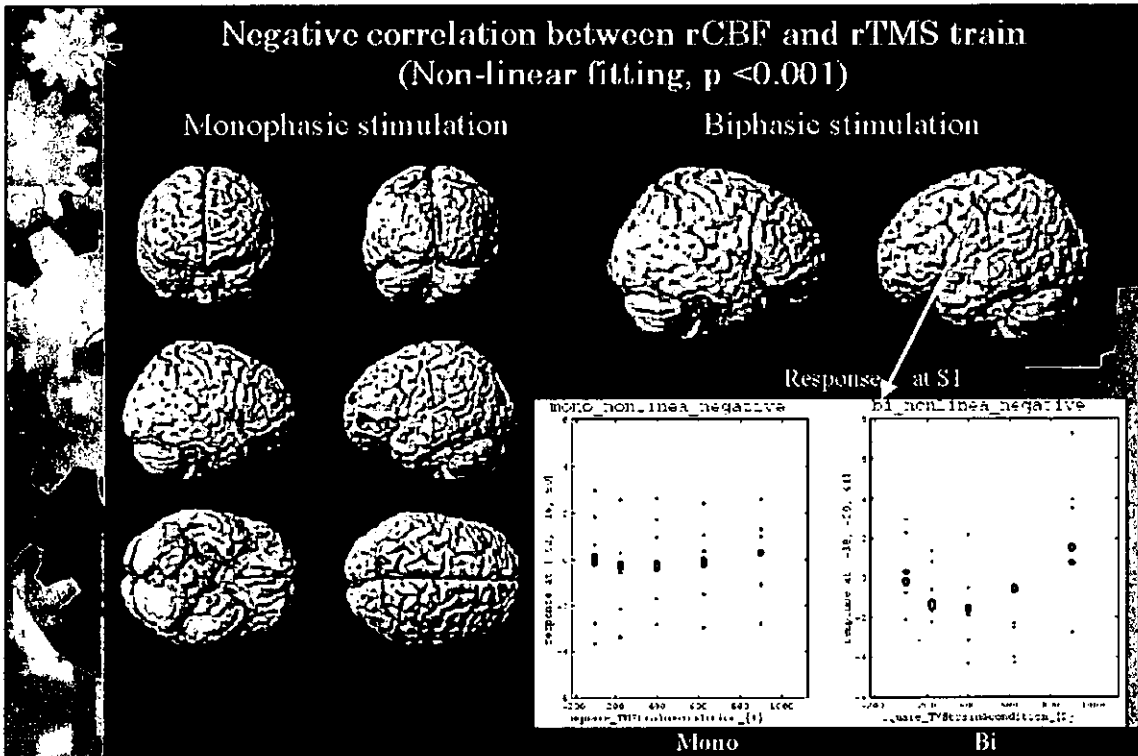
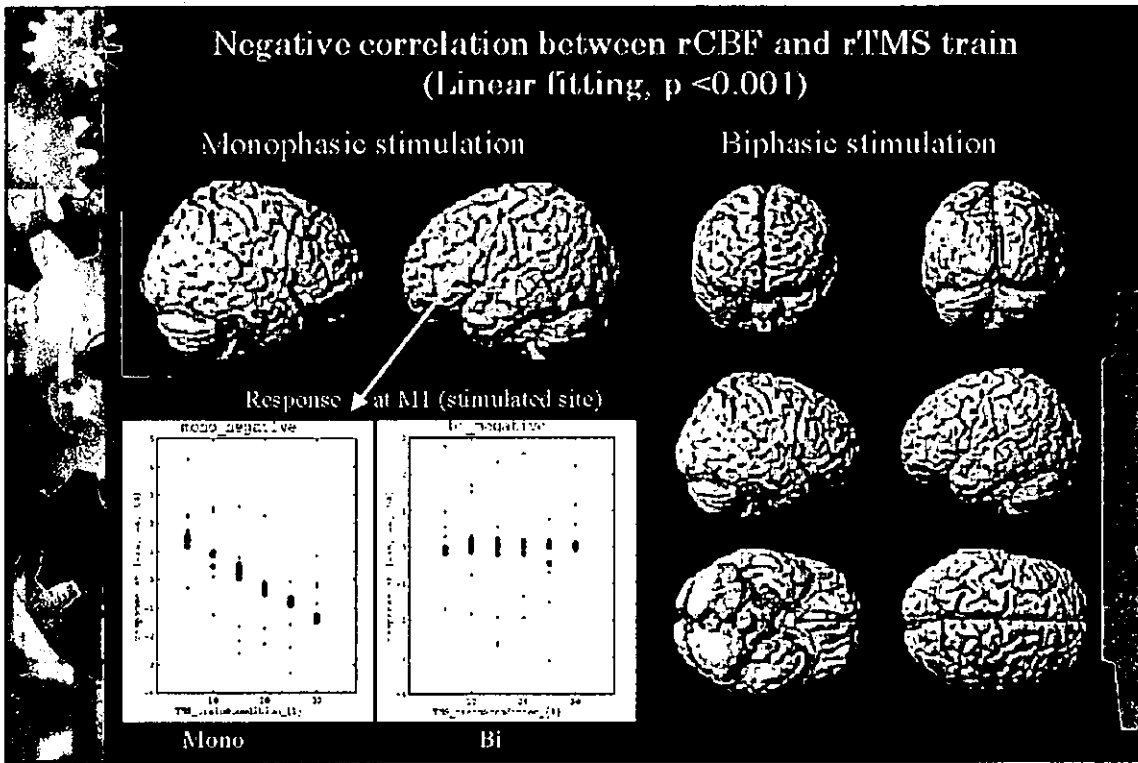
対象は右利き成人男性健常ボランティア7名で、倫理委員会の承認のもとインフォー

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 H<sub>2</sub>O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。

## C. 研究結果

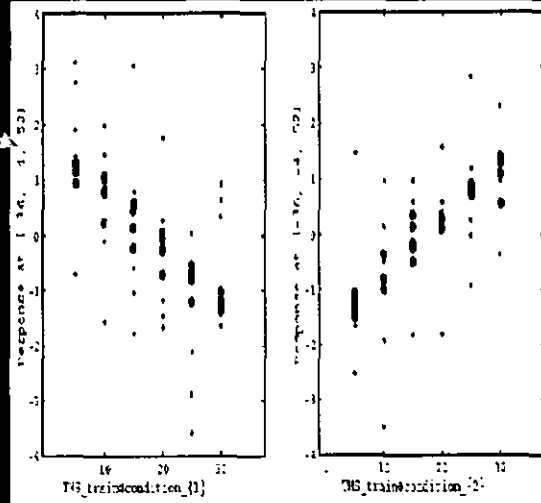
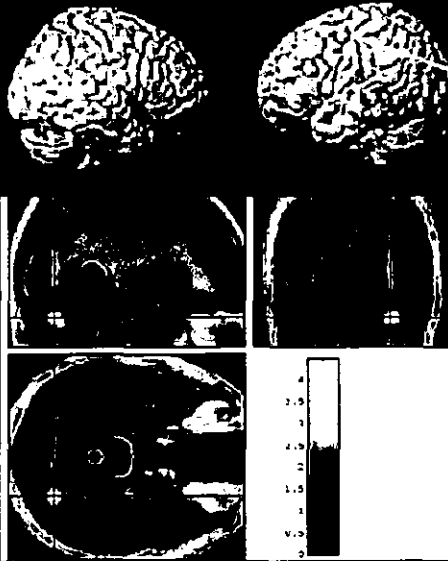
rTMSの回数と一次回帰にて相関する領域として、単相性刺激では刺激側の運動前野、下頭頂小葉、前頭前野等に負の相関を認めた( $p < 0.001$ )が正相関を示す領域は認めな

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、刺激側運動野前野、対側小脳に単相性刺激でより強い負の相関を認めた。2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。



# Interaction between monophasic & biphasic rTMS (Linear fitting)

Lt. M1 and rt cerebellum



Monophasic

Biphasic

#### D, E 考察および結論

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。

#### 文献

Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A.

Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001 Aug 1;21(15):RC157

#### F. 健康危険情報

なし

#### 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

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による精神疾患の治療効果判定に関する基礎的検討

精神疾患でのミラーニューロンシステム、心の理論の

fMRI による検討：アスペルガー症候群での検討

分担研究者：大西 隆 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：守口善也 国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部  
平形真希子 国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部  
森 健之 国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部  
加我牧子 国立精神・神経センター精神保健研究所知的障害部  
稲垣真澄 国立精神・神経センター精神保健研究所知的障害部  
宇野 彰 国立精神・神経センター精神保健研究所知的障害部

研究要旨：ヒトのコミュニケーションに関与する神経機構としてミラーニューロンに着目し、精神疾患でのミラーニューロンシステムの異常を検討することを目的として goal-directed action observation を課題とする fMRI を行なった。健常小児（コントロール）においては、従来の成人での報告同様に両側運動前野、上側頭溝、頭頂葉連合野、頭頂連合野の賦活を認めた。アスペルガー症候群においても健常者と同様の賦活パターンを認めたが、両群間の比較ではアスペルガー症候群では上側頭溝、頭頂弁外部、BA45 での賦活が低下を示し、特に biological motion の認知に関与する右上側頭溝での活動低下が強かった。アスペルガー症候群においては biological motion に対する認知が悪いために、その後の情報処理が情報不足の状態で行われ、最終的に相手の心的状況を上手く把握できない可能が示唆された。

## A. 研究目的

ヒトのコミュニケーションを支える認知機構として‘心の理論’の重要性が近年指摘されている。‘心の理論’とは、人が他者の心を理解する理論(枠組み)であり、我々が日常他者と関わる時、暗黙の内に利用しているモデルのことである。この能力は、精神的な状態を心に描くことや、思考を現実から切り離して考えるときに必要な能力であり、“mentalising”とも呼ばれている。この能力の特異的障害モデルとして自閉症が注目されている(1)。一方、霊長類を対象とした電気生理学的研究では1996年にRizzolattiはサル(F5領域(腹側運動前野、ヒトの運動性言語野に相当)の神経細胞が他者の運動を観察することで発火する現象をミラーニューロンとして報告した。またF5の領域だけでなく上側頭溝、下頭頂溝周囲も同様の機能を持ちことが報告され、現在ではこれらの領域をミラーシステムとしている(2)。ヒトにおいてもミラーニューロン、ミラーシステムに相当する神経機構の存在が確認され、現在では、他者の意図を類推する能力、学習、社会相互作用、模倣などコミュニケーションの発達の基盤となる神経機構であり‘心の理論’の前段階状態と考えられている(3)。我々は精神疾患の患者(特に統合失調症、自閉症スペクトラム)でしばしば認められるコミュニケーションの障害にミラーニューロンシステム、心の理論に関する神経機構の異常が関与しているとの仮説のもと、fMRIを用いて小児

を対象にヒトミラーニューロン活動、心の理論に關与するの計測比較を試みることを下。今年度は健常者でのミラーニューロン描出可能な課題作成、fMRI計測を行った。更にアスペルガー症候群に同じ課題にてfMRIを行い健常者と比較した。

## B. 研究方法

アスペルガー症候群7名、年齢性の一致した健常被験者11名を対象にblock designにてfMRIを行なった。刺激はRizzolattiらによる刺激を改変したものを用いた。課題条件として様々な物(object)に対して手でつかむ等の動画、コントロール条件としてobjectの上方に手がある静止画を提示した。手の側性は両方の状態で均等になるようにランダム化して提示した。データ解析はSPM99を用いた。

## C. 研究結果

健常者では両側運動前野、上側頭溝、頭頂葉連合野、頭頂連合野の賦活を認め従来報告されたミラーニューロンシステムの活動を示していると考えられた。アスペルガー症候群においても健常者と同様の賦活パターンを認めた。両群間の比較ではアスペルガー症候群では上側頭溝、頭頂弁外部、BA45での賦活が低下していた。また内側前頭前野の賦活がコントロール群より強かった。

## D, E 考察および結論

我々は自閉症の様々な症状には、‘心の理