

サテライトシンポジウム 2

12月16日(木) 17:45~19:55 (第2会場)

第32回磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会

座長：三村 将（慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室）

SS2-1 Closed-loop/state-informed TMS-EEG による脳情報処理の解明

北城 圭一

自然科学研究機構生理学研究所システム脳科学研究領域神経ダイナミクス研究部門

経頭蓋磁気刺激（transcranial magnetic stimulation: TMS）と頭皮脳波（electroencephalography: EEG）の同時計測（TMS-EEG concurrent recording）は基礎研究手法として広く展開されている。TMS-EEG 手法についてはアーチファクトに関する方法論的な議論が起きているが、技術的な進展は著しい。例えば、最近、EEG の瞬時位相や瞬時振幅などで計測される脳状態に依存して非侵襲脳刺激を行う state-informed 手法が提案されている。例えば、この手法は特定の脳状態で刺激をする EEG state-informed open-loop TMS-EEG や closed-loop TMS-EEG に応用されている。さらに state-informed 刺激手法は TMS のみならず感覚刺激による手法にも展開できる。state-informed の TMS 手法は、従来の刺激パラダイムに比べて反応の variability を軽減したり、可塑性をより効率的に誘発できる可能性があり、そのような先行研究が既に報告されている。

これまで、我々の研究グループでは、TMS-EEG 手法を用いて、計算論的神経科学の観点から、脳活動ダイナミクス、特に振動、同期ダイナミクスの脳情報処理における機能的役割の理解やダイナミクスの制御を目指した研究を行ってきた。また先行研究より精度高く脳状態の追従をできる適応的な state-informed 手法の開発を行っている。本発表では、脳波のアルファ波瞬時位相に応じて精度高く state-informed で刺激をする我々の開発手法を紹介し、state-informed/closed-loop TMS-EEG の将来的な可能性についての議論を行う。

SS2-2 TMS と fMRI を用いたヒト大脳皮質認知情報処理の解析

小西 清貴

順天堂大学医学部生理学第一講座

反応抑制とは、不適切な反応を抑制することにより行動を意識的にコントロールする機能であり、前頭前野が関わる比較的単純な高次認知機能である。この機能を担う大脳皮質領域として、下前頭皮質、前補足運動野、頭頂間溝などが知られている。これらの領域間の情報の流れを、マクロ的な神経回路に見立てて解析した。まず、fMRI 画像において安静時機能的結合性を解析して、下前頭皮質などの脳領域を機能単位（パーセルという）に分解した。そしてそのパーセルの中で反応抑制に関連した脳活動があるものを同定した。次に、これらのパーセルに対して TMS を用いて行動との因果関係を調べた。さらに、これらの反応抑制関連パーセルを神経回路に見立て、複数パーセルに対して TMS を行うことにより、情報の流れを検証した。その結果を紹介し、今後の展望を議論する。

サテライトシンポジウム 2

12月16日(木) 17:45~19:55 (第2会場)

第32回磁気刺激法の臨床応用と安全性に関する研究会

座長：三村 将 (慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室)

SS2-3 TMS-EEG 同時計測法による rTMS 療法の作用機序の解明

○和田 真孝、中島 振一郎、三村 将、野田 賀大
慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室

うつ病のうち約 30% は治療抵抗性うつ病 (TRD) と呼ばれ、2 剤以上の抗うつ薬による治療を行っても有意な改善を示さない。TRD の背景には高い異質性があり、その病態はまだ解明されていない。したがって、TRD の病態解明には臨床的所見だけでなく生物学的な特徴に基づくより詳細な比較検討が不可欠である。背外側前頭前野 (DLPFC) に対する反復経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS 療法) は、TRD 患者の約半数に有効性を示す新たな治療法として注目されている。本邦では TRD に対しする治療法として 2020 年 6 月に保険収載されており、副作用が少なくかつ侵襲性が低いことから有望な治療法として注目を集めている。また、その臨床的な有用性もさることながら、TRD の病態解明にも応用可能な介入方法として科学的にも重要視されている。rTMS 療法は標的とした大脳皮質のニューロン群を一定の刺激パターンで、繰り返し発火させることで皮質興奮性を局所的に修飾することを可能にする。注目すべきは、刺激されたニューロン群の発火が、そこに繋がる特定の神経回路のシナプスにおける神経伝達効率、すなわち長期増強/抑制 (LTP/LTD) に代表される神経可塑性に影響を与えることである。つまり、rTMS 療法は神経ネットワーク選択的な神経修飾を可能としており、そのことが、本治療が抗うつ効果を発揮する作用機序であると考えられている。神経画像研究の発展からうつ病における神経ネットワークの異常は近年徐々に明らかにされてきている。特に rTMS 療法の刺激部位である DLPFC と帯状回前部梁下野の機能的結合性については、rTMS 療法の治療反応性と有意な関連が指摘されており、rTMS 療法が同機能的結合性を神経修飾していることを示唆している。しかしながら、この結果は安静時機能的 MRI により同定された知見であるため、ミリ秒単位で変化する神経活動そのものを検出することは原理的な限界がある。そのことが、rTMS 療法の作用機序を詳細に明らかにすることの障壁となっている。そこで我々は、TMS 脳波同時計測法 (TMS-EEG) を用いることで TRD の層別化および rTMS 療法の作用機序を明らかにすることを目指している。TMS-EEG は TMS 刺激による誘発脳波を計測する技術である。事象関連電位および安静時脳波研究では任意の大脳皮質機能を自由自在に調べることはできず、脳波変化のメカニズム解明に一定の限界がある。しかしながら、TMS-EEG では TMS による局所刺激を起点とした脳波反応を入出力関係として描出できるため、因果律が明確であり、その生物学的な意義や rTMS 療法の作用機序を解釈しやすいという利点がある。今回我々は、TRD を rTMS 療法への反応群、非反応群に層別化し、各群における rTMS 療法前後の TMS-EEG 指標の変化にどのような特徴が認められるかを明らかにした。本セミナーでは、本結果から rTMS 療法の作用機序、そして TRD の中でもどのような生物学的特徴を持つ集団が rTMS 療法に反応しやすいかについて考察する。

SS2-4 文献レビュー

代田 悠一郎

東京大学医学部附属病院検査部

経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) に関連して発表された論文数は、ここ数年 1300-1500 報/年程度で推移している。コロナ禍にもかかわらず、2019 年 1586 報に対して 2020 年 1673 報、2021 年 1046 報と、健闘がうかがわれる (PubMed 検索、2021 年 7 月 29 日時点)。

TMS 研究・臨床応用も新型コロナウイルス感染症 (COVID19) とは無縁でないようである。COVID19 罹患後の神経症状のマーカーとして TMS を用いた検討が複数報告された。また、修正型電気痙攣療法 (mECT) などがコロナ禍のため通院で実施できない場合の在宅治療法として TMS に期待を寄せる論説も見られた。珍しいところでは、COVID19 による嗅覚障害治療に電気刺激を用いることができないかという論考が公表されている。安全性に関連して、TMS を含む非侵襲的脳刺激法のトレーニングに関する推奨が国際臨床神経生理学連合 (IFCN) から公表された。医療系の資格を持たない研究者やこれまでの実施経験の少ない施設・研究室による TMS 研究が広がりを見せていることを受け、誰が・どのような刺激を行ってよいかという議論は重要である。このほか、妊婦といった被験者要因、内耳インプラントのようなデバイスとの関連などが報告されている。当日は、より up to date な刺激法に関する論文などを含め紹介する。