

課題番号 48

## 脳 MR 画像を用いた外的刺激による シナプス可塑性の個人差の評価

### [1] 組織

代表者：関口 敦

(国立精神・神経医療研究センター)

対応者：瀧 靖之

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

阿部 十也

(東北大学東北メディカル・メガバンク機構)

伊藤 真利子

(国立精神・神経医療研究センター)

林 明明

(国立精神・神経医療研究センター)

研究費：物件費 120,680 円，旅費 128,320 円

### [2] 研究経過

近年の脳画像研究において、磁気刺激 (TMS) や電気刺激 (tDCS) などの外的な刺激により、脳機能・脳形態が変化することが明らかになっている。これら、脳形態の変化は、神経細胞の樹状突起の伸展や刈り込みによる変化と考えられており、成人におけるシナプス可塑性の根拠として論じられている (Takeuchi 2010; Stagg 2010; Kuo 2014)。シナプス可塑性の低下は、認知症の危険因子 (Hsieh 2006) との報告や、ストレス負荷からの回復を予測する要因 (Sekiguchi 2014) との報告もあり、疾患リスクを評価する客観的なバイオマーカーとなる可能性がある。

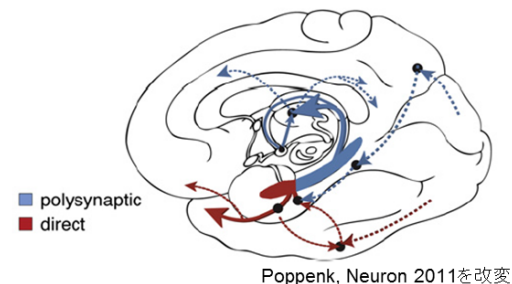
短期的な刺激に対する脳形態変化も報告されており、反復経頭蓋時期刺激 (rTMS) により脳の一次運動野を刺激することで、拡散強調画像で評価可能な拡散異方性が変化すること、更に刺激した部位を超えた広範な変化を実証している (Abe 2014)。この短期的な変化は、シナプス可塑性を表象するものと考えられるが、シナプス可塑性の個人差や、疾患リスクとしての評価はなされていない状況である。また、外的刺激に対するシナプス可塑性の低下は、進行性核上性麻痺 (Conte 2012)、多系統萎縮症 (Suppa 2014) のなど神経変性疾患で認められているが、精神疾患における評価はなされていない。

本研究では、短期的な脳への刺激介入による脳 MR 画像変化をシナプス可塑性として評価し、シナプス可塑性の個人差を精神疾患やストレス脆弱性の危険因子、更には治療反応性予測因子として活用する可能性を探ることを目的とした。

以下、研究活動状況の概要を記す。

平成 28 年度は、脳の刺激部位を絞り込むための予備的研究データの収集を実施する方針とした。具体的には、最終的にストレス関連疾患の治療補助ツールとしての脳刺激を目指しており、本研究ではストレス負荷による脆弱性が指摘されている海馬をターゲットとした神経回路ネットワーク (図 1) のシナプス可塑性の誘導を目指して、刺激部位の選定を行う方針を確認した。過去の研究では、ストレス関連疾患に対する背外側前頭前野への刺激による治療効果を上げているとの報告から、まずはストレス暴露と背外側前頭前野と海馬との機能的結合性の評価を行う方針とした。

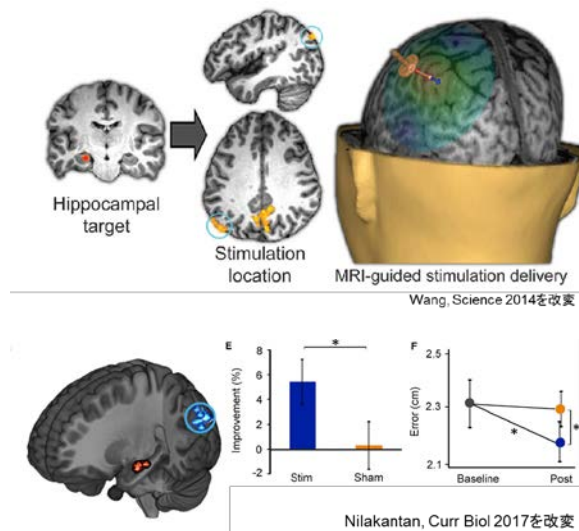
図 1：海馬を Seed とした機能結合



続いて、国立精神・神経医療研究センターにおいて脳 MRI 検査を実施する体制を整えるべく、倫理申請および実験準備を行った。更に、分担者が所属する東北メディカル・メガバンク機構で収集している画像および認知心理尺度と同様の検査を実施する体制を整備した。具体的には、東北メディカル・メガバンク機構の知財部門、ICT 部門との検討ののち、で使用しているタブレットアプリの使用許可を得て、アプリのインストール、データ抽出、脱暗号化方法を確立した。

更に、頭頂葉への反復磁気刺激（図2上）により海馬機能（記憶の正確性：図2右下）を制御できるとの論文発表（Nilakantan 2017: 図2下）を受け、頭頂葉も刺激部位候補として海馬と頭頂葉との機能的結合性の検証も併せて行う方針とした。

図2：頭頂葉刺激による海馬機能の強化



### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

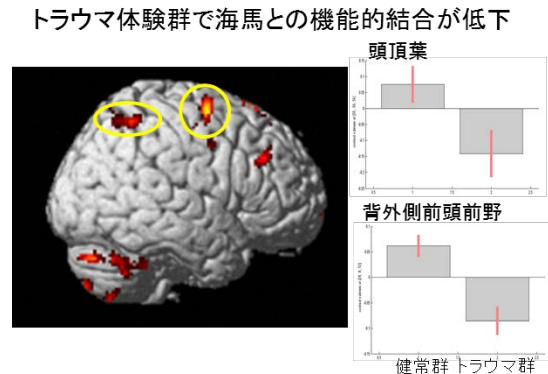
国立精神・神経医療研究センターで研究に協力している患者群を対象とし、ストレス関連疾患（うつ病、不安障害、PTSD、心身症など）と診断された患者および、健常群を対象に、脳MRI検査（T1強調像、拡散強調像、安静時脳活動）、東北メディカル・メガバンクのMRI事業と同一プロトコルおよび認知心理検査を実施した。平成28年度では、延べ25名の撮像を完了している。

MRI撮像は、国立精神・神経医療研究センター内の脳病態統合イメージングセンター（IBIC）に設置されている実験専用3テスラMRI装置を用いた。健常群では、精神疾患簡易構造化面接法（Mini-International Neuropsychiatric Interview, MINI）により、精神疾患の既往がないことを確認した。

本年度は予備的な解析として、ストレス負荷による脆弱性としての海馬の機能的結合の変化を検証した。具体的には、予備的解析として、トラウマ経験群5例、健常コントロール群10名における安静時脳活動のデータを用いた。安静時脳活動の脳画像解析の前処理は、Conn15を用いて行った。個人レベルの解析で、海馬をSeedとした、Seed to voxelの全脳マップを生成した。集団解析は、SPM12を用い、トラウマ歴の有無による海馬との結合性の差異を検出した。

解析の結果、右背外側前頭様と、右海馬の機能的結合性が有意に低下していた（ $p < 0.001$ , uncorrected : 図3）。頭頂葉に関しては、行値を下げた検討において同様の結果が検出された（ $p < 0.005$ , uncorrected : 図3）。

図3：海馬との機能的結合



各関心領域における結合性のプロファイルを確認したところ、トラウマ体験群と健常群では相関の方向性が逆転していることが確認できた（図3：グラフ）。

いずれの結果も、本研究の作業仮説を支持するものであり、本研究の継続も支持する結果が得られている。

今後もストレス関連疾患のMRI検査数を重ねて、次年度以降に経頭蓋刺激実験へと移行する予定である。

#### (3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究が今後発展することにより、短期的な外的刺激によるシナプス可塑性の個人差を検出し、精神疾患の危険因子のバイオマーカーとなりえることを明らかにできると見込まれる。

更に、ストレス関連疾患の患者群への同様の検討を行うことで、短期的な外的刺激によるシナプス可塑性指標が、認知行動療法や薬物療法などの治療反応性を予測する因子となる可能性を検討する。具体的には、治療介入前後に変化することが知られている神経ネットワーク（認知行動療法におけるCognitive control networkなど）が、短期的な外的刺激介入前後によるシナプス可塑性の変化で予測できるとの作業仮説を設定し、検証する予定である。中長期的な展望としては、より簡便な介入検査により、疾患リスクや治療反応性を予測できることができ、精神医療への多大なる貢献が見込まれる。

### [4] 成果資料

平成28年度には、成果発表を行っていない。