

## MINI REVIEW・第12回若手研究者育成プログラム奨励賞

## 経頭蓋磁気刺激・高精度脳波同時計測法を用いた精神神経疾患の神経生理機能評価

三村 悠

経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation : TMS) はコイルを利用した電気刺激によりヒトの脳皮質を直接刺激し、その出力として得られる誘発電位から脳皮質の神経生理機能の評価する手法である。

当初 TMS を用いた神経生理機能研究は運動野を対象としてきた。運動野への磁気刺激 (= 入力) に対して、第一背側骨間筋など手指の筋肉の運動誘発電位 (motor evoked potential : MEP) (= 出力) を測定することで、種々の神経生理機能指標が提唱された。今回は紙幅の関係から 2 つを紹介する。1 つは 2 連発刺激の一種であり、運動野に磁気刺激を 2 連発で与え、2 発目の磁気刺激で得られる MEP を測定する系を考える。このとき、刺激間隔を 50 ~ 150ms に設定すると単発刺激時に比して MEP が抑制される現象が観察され、これは長潜伏皮質内抑制 (long interval intracortical inhibition : LICI) とよばれる<sup>7)</sup>。もう 1 つは末梢感覚刺激を組み合わせた特殊な刺激法で、この刺激プロトコルでは片手の正中神経刺激を先行させ、刺激後およそ 20 ~ 24ms の間隔を空けて対側の運動野を刺激する。そうするとやはり単発刺激時に比して MEP が抑制され、これは短潜伏時求心性抑制 (short latency afferent inhibition : SAI) とよばれる<sup>8)</sup>。薬理学的手法を組み合わせることで LICI は GABA<sub>B</sub> 機能を、SAI はコリン機能をそれぞれ反映した指標であると考えられている<sup>8)</sup>。

先だって、筆者らはまず運動野における知見の一貫性について確認した。まず自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD) について、MEP を用いた検討では LICI の抑制効果に関して健常群との有意差は確認されなかった<sup>3)</sup>。一方アルツハイマー病および軽度認知障害患者 (mild cognitive impairment : MCI) ではメタ解析の結果、運動野における SAI の抑制効果に関して健常群との顕著な有意差が示された<sup>9)</sup>。

近年はこれらの手法を精神疾患や認知機能とより関連の強い背外側前頭前野 (dorsolateral prefrontal cortex : DLPFC) に対して応用する試みが広がっている。運動野の場合は MEP を評価すればよいが、非運動野では脳血流、機能 MRI、脳波 (electroencephalogram : EEG) などで磁気刺激に対する神経生理学的応答を評価できる可能性がある。このなかで脳波を用いたものは TMS-EEG 法とよばれ、刺激と同時に脳の出力を磁気刺激誘発電位 (TMS evoked potential : TEP) として評価できるという利点がある。

筆者らはまず ASD32 名、若年健常 (healthy controls : HCs) 34 名に対して、左 DLPFC に LICI プロトコルを適用し、GABA<sub>B</sub> 機能を介した皮質抑制機能について評価した。運動野における検討では LICI の抑制効果が証明されていないが、ASD の症状とよりかかわる DLPFC における皮質抑制機能を検討した研究が少ないこと、さらに GABA<sub>B</sub> 受容体作動薬が ASD の症状改善に寄与する可能性がある報告から<sup>1)</sup>、DLPFC での GABA<sub>B</sub> 受容体機能低下が LICI による抑制効果減弱に現れると仮説を立てた。結果として、ASD 群、HCs 群共に後期成分 (刺激後 150 ~ 300ms) において LICI による TEP の抑制効果が確認されたものの、その抑制効果については有意な群間差がみられず、DLPFC 領域においても ASD 群の GABA<sub>B</sub> 受容体機能低下を LICI プロトコルで示すことはできなかった (in submission)。

ついで、MCI と高齢 HCs について、アルツハイマー病への移行を想定した MCI では早期からコリン機能異常がみられるという先行研究から<sup>2)</sup>、DLPFC における SAI の抑制効果にも差がみ

れると仮説を立て検討した。MCI30 名 (年齢 68.3 ± 8.0 歳、女性 11 名)、高齢 HCs30 名 (年齢 67.4 ± 6.9 歳、女性 10 名) を対象に左 DLPFC に対して安静時運動閾値の 120% 強度で単発刺激 80 発と SAI 刺激 80 発をランダムに与え、各刺激後の誘発脳波の全電極平均電場 (global mean field power : GMFP) と各周波数成分の total power を群間比較した。結果として、GMFP 解析では刺激後 100ms において MCI 群で HCs 群に比して抑制効果が低く ( $P = 0.034$ )、その抑制効果と認知機能に負の相関が認められた ( $r = -0.41$ ,  $P = 0.023$ )。total power 解析において MCI 群では HCs 群に比して刺激後 200ms における  $\beta$  帯域の抑制効果が有意に減弱していた。以上から MCI 群では左 DLPFC における SAI による抑制効果が低く、それは認知機能および  $\beta$  振動と関与している可能性が示唆された。これまで  $\beta$  振動はコリン作動性神経の活動および認知機能とかかわることが報告されており、本研究から SAI が MCI の早期コリン作動性神経低下を反映する神経生理学的マーカーになることが期待される<sup>5)</sup>。

本稿では紙幅の関係から 2 つの疾患群に対してそれぞれ 1 つの刺激系についての紹介となったが、本プロジェクトにおいてはほかの精神疾患 (うつ、統合失調症、双極性障害) に対しても横断的に神経生理機能指標を評価しており、今後順次データ報告をしていく予定である。開示すべき利益相反は存在しない。

## 文 献

- 1) Jiang S, Xiao L, Sun Y, et al (2022) The GABA<sub>B</sub> receptor agonist STX209 reverses the autism-like behaviour in an animal model of autism induced by prenatal exposure to valproic acid. *Mol Med Rep*, 25 (5) : 154.
- 2) Liu Q, Zhong M, Yuan S, et al (2021) Clinical study of central cholinergic pathway damage in two mild cognitive impairment patients. *Neurol Sci*, 42 (11) : 4707-4717.
- 3) Masuda F, Nakajima S, Miyazaki T, et al (2019) Motor cortex excitability and inhibitory imbalance in autism spectrum disorder assessed with transcranial magnetic stimulation : a systematic review. *Transl Psychiatry*, 9 (1) : 110.
- 4) Mimura Y, Nishida H, Nakajima S, et al (2021) Neurophysiological biomarkers using transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment : a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 121 : 47-59.
- 5) Mimura Y, Tobari Y, Nakajima S, et al (2024) Decreased short-latency afferent inhibition in individuals with mild cognitive impairment : a TMS-EEG study. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 132 : 110967.
- 6) Tokimura H, Di Lazzaro V, Tokimura Y, et al (2000) Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand. *J Physiol*, 523 (2) : 503-513.
- 7) Valls-Solé J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, et al (1992) Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 85 (6) : 355-364.
- 8) Ziemann U, Reis J, Schwenkreis P, et al (2015) TMS and drugs revisited 2014. *Clin Neurophysiol*, 126 (10) : 1847-1868.