

特集2 ニューロモデュレーションの最前線

1. 経頭蓋直流刺激を用いた精神疾患治療法開発の試み：
デジタル技術の活用に向けて山田 悠至¹⁾, 住吉 太幹^{2,3)}

抄録：経頭蓋直流刺激 (tDCS) は、頭皮上に置いた電極から微弱な電流を流すことで脳の神経活動を修飾する非侵襲的脳刺激法であり、多様な精神疾患に対する治療法開発の試みがなされている。その際には、対象とする精神疾患の病態仮説に基づいた電極設置部位の選択が重要となる。また、近年、tDCS とデジタル技術の融合が模索されている。本稿では、こうした動向に対する期待と留意点を含めて、tDCS 研究を概観する。

日本生物学的精神医学会誌 35 (4) : 173-178, 2024

Key words : transcranial direct current stimulation, tDCS, neuromodulation, montage, psychiatry, digital technology

はじめに

経頭蓋直流刺激 (transcranial direct current stimulation : tDCS) は 2mA 程度の弱い直流電流を、スポンジ電極などを通して直接頭皮上から頭蓋内へ 10 ~ 30 分程度流すことで、脳の神経活動を修飾する非侵襲的脳刺激法である (図 1)⁶⁾。電極のアノード (電流流出; 陽極刺激) 側では神経の興奮・刺激作用が、カソード (電流流入; 陰極刺激) 側では抑制作用が生じる。tDCS の陽極刺激は、それ自体では神経細胞の発火閾値まで膜電位を脱分極させるほどの強度ではないが、神経細胞の興奮性を高め、自然発火率を増加させる。逆に、tDCS の陰極刺激は安静時膜電位を深め、神経細胞が脱分極しにくくすることで、神経細胞の興奮性と自然発火率を減少させると考えられている⁶⁾。こうした神経活動の変化は一時的なものであるが、特に複数回施行の tDCS においては、神経伝達物質 (グルタミン酸, γ -アミノ酪酸, ドパミン, セロトニンなど) の調整に加

え、神経細胞間の信号伝達が持続的に向上する長期増強の誘導が動物実験で報告されている (図 2)^{6,8)}。具体的には、神経伝達物質がシナプス後神経細胞に伝達される際に、各種神経伝達物質は G タンパク質結合型とイオンチャネル結合型の両伝達カスケードを活性化させることで、神経細胞の核内にある cAMP 応答配列結合タンパク質 (cAMP responsive element binding protein : CREB) をリン酸化し、細胞核内の遺伝子を活性化する。これらの伝達カスケードにより神経伝達物質の合成酵素、受容体、イオンチャネル、細胞内シグナルタンパク質などの多様なタンパク質合成が亢進する。tDCS (陽極刺激) は、これらのタンパク質合成により長期増強を誘導するとともに、シナプス形成やシナプス伸展、大脳皮質回路内で行われる情報処理効率の向上や調整に寄与すると考えられる (図 2)。

Attempts to develop treatments for psychiatric disorders using transcranial direct current stimulation : towards the use of digital technology

1) 国立精神・神経医療研究センター病院 司法精神診療部 (〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1) Yuji Yamada : Department of Psychiatry, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Ogawa-higashi-cho 4-1-1, Kodaira-shi, Tokyo 187-8551, Japan

2) 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 児童・予防精神医学研究部 (〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1) Tomiki Sumiyoshi : Department of Preventive Intervention for Psychiatric Disorders, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry, Ogawa-higashi-cho 4-1-1, Kodaira-shi, Tokyo 187-8551, Japan

3) 国立高度専門医療研究センター医療研究連携推進本部 (〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1) Tomiki Sumiyoshi : Japan Health Research Promotion Bureau, Toyama 1-21-1, Shinjuku-ku, Tokyo, 162-8655, Japan

【住吉 太幹 E-mail : sumiyot@ncnp.go.jp】

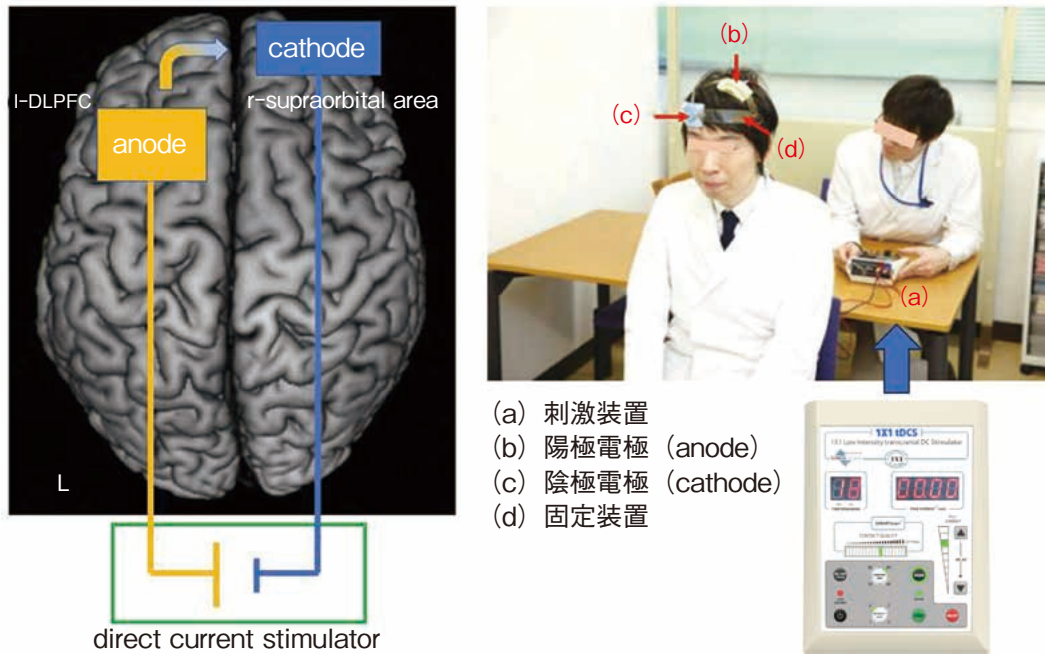


図 1 tDCS の模式図 (左図) と施行風景 (右図)

(左図) 黄色の陽極電極 (アノード) と青色の陰極電極 (カソード) が、それぞれ左背外側前頭前野 (dorsolateral prefrontal cortex : DLPFC) と右眼窩前頭前野に置かれている。電流が陽極電極から陰極電極の方向に流れている様子が矢印で示されている。(右図) 施行者が刺激装置 (a) を操作している。35cm² の黄色の陽極電極 (b) と青色の陰極電極 (c) がそれぞれ左 DLPFC と右眼窩前頭前野に置かれている。電極の固定装置としてヘッドストラップ (d) が用いられている。(Yamada Y, et al : Front Hum Neurosci, 15 : 631838, 2021⁶⁾ より改変して引用)

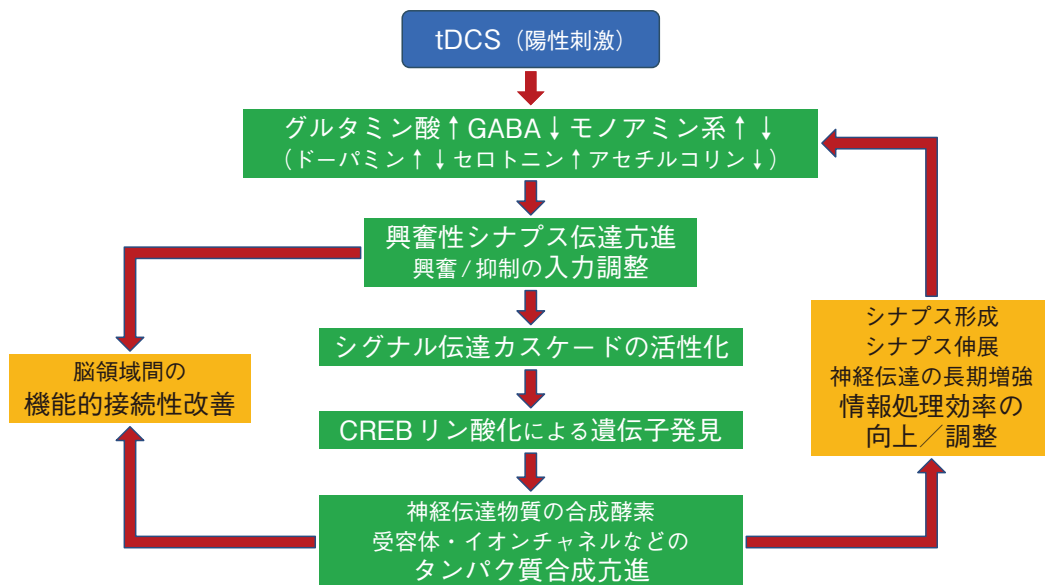


図 2 tDCS による長期増強の作用機序に関するモデル

(Yamada Y, et al : Front Hum Neurosci, 15 : 631838, 2021⁶⁾ より改変して引用)

1. 多様な精神疾患への応用

近年, tDCS を用いた多様な精神疾患に対する治療開発の試みがなされている。その際には, 対象とする精神疾患の病態仮説に基づいた電極設置部位

の選択が重要となる (表 1)^{4, 9)}。たとえば, 大うつ病性障害における左背外側前頭前野 (dorsolateral prefrontal cortex : DLPFC) の機能低下と右 DLPFC の機能亢進という病態仮説に基づき, 左右対称の電極配置 (陽極 : F3, 陰極 : F4) が選択された (電

表 1 精神疾患の病態仮説と tDCS を用いた介入法

精神疾患	病態仮説	治療目標	介入電極	電極設置部位
大うつ病性障害	左 DLPFC : ↓ 右 DLPFC : ↑	左 DLPFC : ↑ 右 DLPFC : ↓	陽極 陰極	陽極 : F3 陰極 : F4
統合失調症 (陽性症状)	左側頭頭頂葉 : ↑	左側頭頭頂葉 : ↓	陰極	T3-P3 間
統合失調症 (陰性症状)	左 DLPFC : ↓ 左前帯状皮質 : ↓	左 DLPFC : ↑ 左前帯状皮質 : ↑	陽極	F3-Fp1 間
統合失調症 (神経認知)	左 DLPFC : ↓	左 DLPFC : ↑	陽極	F3
嗜癮性障害	左 DLPFC : ↑ 右 DLPFC : ↓	左 DLPFC : ↓ 右 DLPFC : ↑	陰極 陽極	陰極 : F3 陽極 : F4
強迫性障害	前頭皮質領域 : ↑ (CSTC 回路)	前頭皮質領域 : ↓	陰極	Fp1/Fp2/F3/F4
てんかん	てんかん焦点 : ↑	てんかん焦点 : ↓	陰極	てんかん焦点

背外側前頭前野 : DLPFC, 皮質 - 線条体 - 視床 - 皮質回路 : CSTC 回路, 電極設置部位は国際 10-20 電極設置法に準ずる。(山田, 他 : 精神科治療学, 39 (6) : 623-627. 2024⁹⁾ より転載)

極設置部位は図 3 を参照)。また, 治療戦略において tDCS の陽極と陰極のいずれを選択するかも重要である⁹⁾。大うつ病性障害や統合失調症の認知機能障害のように, 機能回復を目的とする場合は, 陽極を重視して設置部位を選択する。一方, 強迫性障害では, 皮質 - 線条体 - 視床 - 皮質 (cortex-striatum-thalamus-cortex : CSTC) 回路を構成する前頭前皮質の過剰興奮を抑制する目的で陰極が選択される。同様にてんかんではてんかん焦点における放電の阻止が目的となり, 陰極刺激による抑制効果が選択される。また, 統合失調症では, 幻聴や陰性症状, 認知機能障害など, 各種症状に応じた電極設置も検討されている (表 1)。以上のように, 各疾患の病態仮説に基づき, 神経活動への興奮作用あるいは抑制作用のいずれを選択するかが重要である。

2. 新規刺激部位の開拓

筆者らの研究グループでは病態仮説に基づく電極設置部位の探索を行い, 統合失調症患者の社会復帰に大きく影響する社会認知機能の障害を左上側頭溝 (陽極 : T3) が改善することを, 世界で初めて確認した⁵⁾。これまで, 統合失調症の幻聴は左側頭頭頂葉 (陰極 : T3-P3 間), 陰性症状と神経認知機能 (記憶, 注意, 問題解決能力など) は各々左 DLPFC/前帯状皮質 (陽極 : F3-Fp1 間), 左 DLPFC (陽極 : F3) による改善が報告されてきた (図 3)。一方で, 社会認知機能 (特に心の理論) に関しては, 従来の電極設置部位では改善が得られないことを, 筆者らは系統的レビューで示した²⁾。そこで, 社会認知機能に関連する神経回路を詳細に検討し (図 4)⁷⁾,

左上側頭溝を陽極刺激することにより, 社会認知機能障害が軽減されると推定した³⁾。そこで, tDCS を 5 日にわたり計 10 回施行することによる心の理論 (社会認知機能の主要領域) の改善が, 世界で初めて示された⁵⁾。このように, 疾患を構成する下位領域や症状に応じた新規刺激部位の選定に対する余地を考慮することも重要である。

3. デジタル化 tDCS

近年, tDCS とデジタル技術の融合が模索されている¹⁾。tDCS 装置は, ほかの非侵襲的脳刺激装置と比較して, 小型軽量で構造も簡便なうえにバッテリー駆動であるため, 持ち運びも容易である。海外ではスマートフォンのアプリをダウンロードして, Bluetooth[®] を用いて施行できる tDCS 装置も開発されており, 「モバイル tDCS」に向けた試みが進行している。さらに, リクルートにソーシャルメディアを用いることで被験者の多様性を確保し, 遠隔評価やアダプティブデザインを導入, さらにデータの機械学習などを用いる「デジタル試験」の動きと組み合わせることで, 将来的な「デジタル化 tDCS」の展望が議論されている (図 5)¹⁾。

デジタル化 tDCS は, 頻回な医療機関への通院が不要になるなど, 被験者の臨床試験への参加負担が軽減することに加え, 臨床試験実施側にも被験者の多様性を確保しつつ大規模試験の実施が可能となることが期待される。一方で, デジタル化 tDCS に対応したプロトコルは確立しておらず, 試験の厳密性や再現性, 安全性, 倫理面への配慮を含め, 今後の検討課題は山積している。こうした状況に対して,

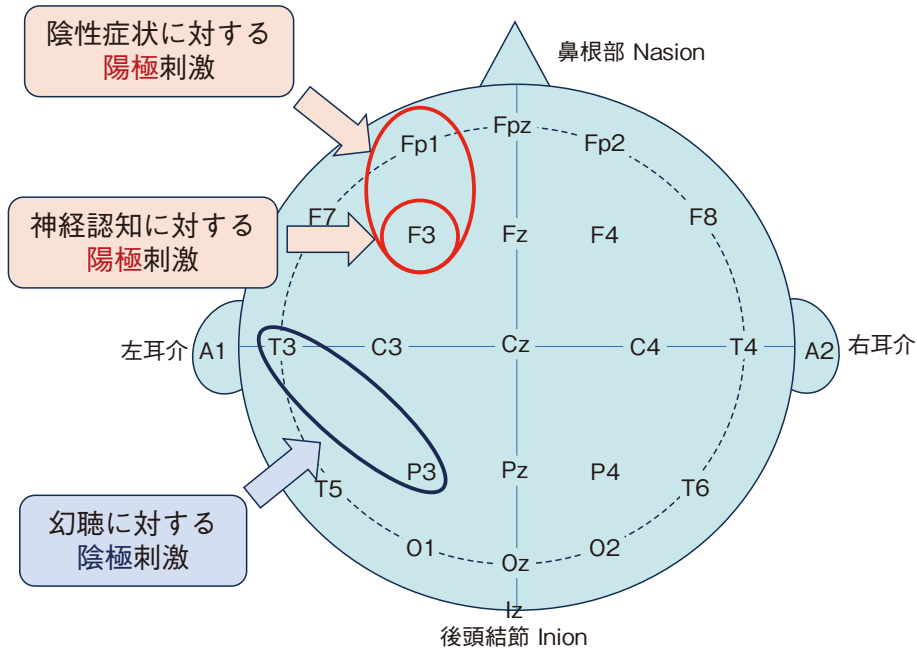


図3 統合失調症に対する電極設置部位の例
電極設置部位は国際 10-20 電極設置法に準ずる。

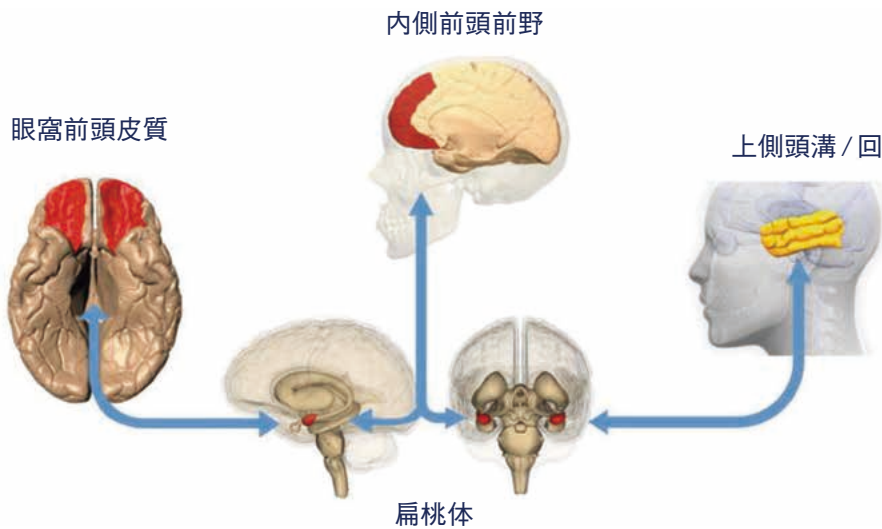


図4 社会認知機能の神経基盤
(Yamada Y, et al : Oxytocin and Social Function, 41-50. 2023⁷⁾ より改変して引用)

各国の tDCS 専門家 61 名と関連企業 8 社による、デルファイ法に基づくコンセンサス・ステートメントが発出された¹⁾。当該ステートメントでは、tDCS の長所として 4 点、デジタル化 tDCS への懸念点として 2 点のコンセンサスが得られた。

〈tDCS の長所〉

- (a) 高い安全性：ヒト対象の非デジタル化試験結果からは tDCS の安全性に関するエビデンスが蓄積されている
- (b) フィジビリティ：電極の固定ストラップや持ち運び可能で操作が容易な刺激装置が開発さ

れている

- (c) 非薬物的介入：重篤な副作用がなく、薬物療法への忍容性が低い患者にも使用できる
- (d) 手頃な価格：刺激装置は電気工学的に簡易な構造をしており、ワイヤレスや小型化の費用も比較的安価である

〈デジタル化 tDCS への懸念点〉

- (e) 遠隔監視の困難さ：患者自身による装置操作への懸念があり、特に正確な電極設置を担保することの困難さが挙げられる。電極設置部位や陽極 / 陰極の取り間違いにより効果の有

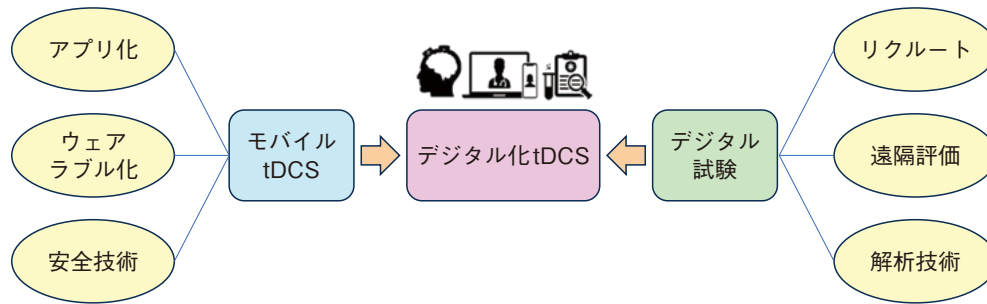


図5 デジタル化 tDCS の概念図

(Brunoni AR, et al : Clin Neurophysiol, 143 : 154-165. 2022¹⁾ より改変して引用)

無や差異が生じるが、患者自身が正確な電極設置を行っているかの確認が困難である。そのため、企業には今後、正確な電極設置を担保する装置の開発が求められる。また、装置の誤用や転用（医療目的外を含む）のリスクがある。ここでは、レクリエーションやDIYによる機器の誤用のリスクも含まれる。こうした行為により重篤な有害事象を引き起こす可能性があり、安全性への懸念がある。

- (f) 規制状況の不明確さ：欧米やわが国では医療機器に対する規制当局の正式な承認が必須である。一方で、一部の装置は健康機器として販売されることで当局の規制適応外の扱いになっている。さらに tDCS 装置を医療機器としてモバイル化する際に、規制当局による追加承認が必要になるなど、規制状況の不明確さが懸念される。

今回のステートメントには含まれなかったが、医療機器のモバイル化に際しては、ハッキングやサイバーセキュリティに関するリスクが伴い、医療情報の機密性や匿名性への配慮も不可欠である。今後、デジタル化 tDCS の検討に向けて、こうした長所や懸念点に留意した研究開発が望まれる。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Brunoni AR, Ekhtiari H, Antal A, et al (2022) Digitalized transcranial electrical stimulation : a consensus statement. Clin Neurophysiol, 143 : 154-165.
- 2) Yamada Y, Inagawa T, Hirabayashi N, et al (2022) Emotion recognition deficits in psychiatric disorders as a target of non-invasive neuromodulation : a systematic review. Clin EEG Neurosci, 53 (6) : 506-512.
- 3) Yamada Y, Inagawa T, Yokoi Y, et al (2021) Efficacy and safety of multi-session transcranial direct current stimulation on social cognition in schizophrenia : a study protocol for an open-label, single-arm trial. J Pers Med, 11 (4) : 317.
- 4) Yamada Y, Narita Z, Inagawa T, et al (2023) Electrode montage for transcranial direct current stimulation governs its effect on symptoms and functionality in schizophrenia. Front Psychiatry, 14 : 1243859.
- 5) Yamada Y, Sueyoshi K, Yokoi Y, et al (2022) Transcranial direct current stimulation on the left superior temporal sulcus improves social cognition in schizophrenia : an open-label study. Front Psychiatry, 13 : 862814.
- 6) Yamada Y and Sumiyoshi T (2021) Neurobiological mechanisms of transcranial direct current stimulation for psychiatric disorders : neurophysiological, chemical, and anatomical considerations. Front Hum Neurosci, 15 : 631838.
- 7) Yamada Y and Sumiyoshi T (2023) Social cognitive impairments as a target of non-invasive brain stimulation for functional outcomes in schizophrenia. In oxytocin and social function (ed Wu W), IntechOpen, London, pp41-50.
- 8) Yamada Y and Sumiyoshi T (2023) Preclinical evidence for the mechanisms of transcranial direct current stimulation in the treatment of psychiatric disorders : a systematic review. Clin EEG Neurosci, 54 (6) : 601-610.
- 9) 山田悠至, 住吉太幹 (2024) 精神疾患に対する経頭蓋直流刺激の刺激部位と効果の差異. 精神科治療学, 39 (6) : 623-627.

■ ABSTRACT

**Attempts to develop treatments for psychiatric disorders using transcranial direct current stimulation :
towards the use of digital technology**

Yuji Yamada¹⁾, Tomiki Sumiyoshi^{2,3)}

1) *Department of Psychiatry, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry*

2) *Department of Preventive Intervention for Psychiatric Disorders, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry*

3) *Japan Health Research Promotion Bureau*

Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive brain stimulation method that modifies neural activity in the brain by applying weak currents through electrodes placed on the scalp, and attempts are being made to develop treatments for a variety of psychiatric disorders. In such cases, it is important to select the electrode placement site based on the pathological hypothesis of the target psychiatric disorder. In addition, the integration of tDCS and digital technology has been explored in recent years. This review provides an overview of tDCS research, including expectations and notes on these trends.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 35 (4) : 173-178, 2024)
