

BMI 技術「BMI 技術を用いた自立支援、精神・神経疾患等の克服に向けた研究開発」

経頭蓋磁気刺激（TMS）とモノアミン神経系動態のモニタリングに基づく

脳幹—大脳皮質ネットワークダイナミクスの解明と磁気刺激治療の最適化

1) 研究課題名

「経頭蓋磁気刺激が中脳ドパミン、アセチルコリン系の変化を介して意欲・覚醒レベル・学習・意思決定の変容をもたらすメカニズムの解明」

2) 所属機関名 / 氏名

大阪大学 小林 康

3) 目的

経頭蓋磁気刺激（TMS）の影響は、大脳皮質の刺激部位にとどまらず、皮質下の大脳基底核、中脳ドパミン、脳幹モノアミン系・アセチルコリン系が間接的に影響をうけ、その効果が脳の広い領域に及ぶとおもわれます。臨床現場での安全で有効なTMSを目指すには、この効果の詳細を動物で検証する必要があります。本研究では、サルに認知行動課題を行わせ、TMSによる脳活動の変化と、その結果引き起こされる行動・生理反応の変化を特定することにより、TMSによるヒト脳機能操作法の確立を目指します。

4) 概要

中脳ドパミン、脳幹アセチルコリン系は大脳皮質から間接、直接的に入力を受け、出力を全脳に投射し、状況依存的なダイナミカルパターンで活動をすることで適切な意思決定や随意運動の遂行を調節していると考えられています。臨床的にはパーキンソン病では運動領野、うつ病では前頭葉とそれぞれTMS効果がみられる部位が異なりますが、これらの効果はいずれも中脳ドパミン系、脳幹アセチルコリン系の変化を介している可能性があります。本研究では眼球運動課題、前肢到達運動課題などによる認知行動課題を課したサルを用い、運動領野、前頭葉のTMSによる認知、意思決定行動の変容と中脳ドパミン、脳幹アセチルコリン系の状況依存的な神経活動の変容を解析し、皮質TMSが認知、学習、注意、覚醒、意思決定機構に及ぼす神経機序を調べます。そして、最終的には臨床現場での安全で有効なTMS法の発見を目指します。具体的には以下の手順で研究を進めます。

i) TMSをサル神経生理研究に施行するための実験システムを確立する。

内容：ニューロン活動、眼球運動記録などが可能なようにモンキーチェアにサルの頭部を固定し、mmの精度でTMSコイルの位置を設定し、TMS、眼球運動、腕の運動計測と脳深部の神経活動記録を同時に行うための、頭部固定、定位刺激、記録システムを開

発します。さらにそれを、瞬目、固視微動、瞳孔径、心拍、血圧、体温などの非侵襲でかつヒトでの計測可能な生理信号計測記録システム、心理物理課題制御、ニューロン活動記録システムと連動させる計算機システムを構築します。

ii) サルに前肢到達運動課題や眼球運動による認知行動課題を行わせ、生理信号計測より最適TMSパターンを発見する。

内容：サルに手の到達運動課題、注視課題や眼球運動課題を行わせ、課題に意欲、不安や注意、衝動性などを計測するために遅延や記憶、認知、動機付けの要素を導入していきます。そして、課題文脈の変容、TMS前後での行動反応時間、課題エラー回数等、行動指標を得ながら、大脳基底核、中脳、脳幹の神経活動を記録します。また同時に眼球運動パターンの変化（サッケードダイナミクスなど）、固視微動、瞬目ダイナミクスや手の運動の変化（到達運動のキネマティクス、ダイナミクスの変化）を測定します。さらに瞳孔径、心拍、体温、血圧などの自律神経反応を計測します。

得られた膨大な多変量データは機械学習などを用いた解析を施すことにより、最終的にヒトの、認知行動課題遂行、非侵襲生理信号計測のみで、TMSによる望ましい行動変化を予測可能とするシステムを構築することを目指します。なお、最終的なヒトへの応用を考え随時、健常被験者、脳疾患患者による認知行動課題中の眼球運動、生理信号測定等の心理物理研究をおこないます。

5) 実施体制

研究協力者

研究の遂行： 岡田研一先生（阪大博士研究員）

TMS 実験の助言： 内藤栄一先生（阪大 CiNet）

TMS コイル、磁気刺激駆動システムの改造、開発の助言： 斉藤洋一先生（阪大医学系研究科）

脳疾患患者等の生理信号計測、脳疾患モデル動物作成の助言： 望月秀樹先生（阪大医学系研究科）

脳疾患患者等の生理信号計測、病態の数理モデル構築、TMS 効果のモデル化の助言： 野村泰伸先生（阪大基礎工学研究科）

ヒト、サル眼球運動計測の助言： 渡辺雅之先生（New Zealand Brain Institute）