

高齢者の認知機能に関連した前頭前野の神経生理学的機序の解明

Elucidation of neurophysiology in the prefrontal cortex in the elderly

—高齢者のメンタルヘルスチェックアップに資する神経生理学的プロファイリング—

野田 賀大¹, 中島 振一郎¹

1. 慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室 精神病態生理学研究室

Yoshihiro Noda¹, Shinichiro Nakajima¹

Multidisciplinary Translational Research Lab, Department of Neuropsychiatry,
Keio University School of Medicine

<要 旨>

本研究では、大脳皮質を非侵襲的に刺激できる経頭蓋磁気刺激法 (transcranial magnetic stimulation: TMS) と高精度脳波計測 (high-spec electroencephalography: EEG) を組み合わせることによって、高齢健常者の前頭前野における神経生理機能を精密に評価し、高齢健常者における生理学的なバイオマーカーを抽出することを目指している。さらに、抽出された神経生理学的バイオマーカーが、高齢健常者の認知機能とどのように関連しているかについても探索的に調べることも目的としている。TMS-EEG 同時計測技術を適切に臨床応用することによって、高齢者の認知機能障害をはじめとした生物学的病態を非侵襲的に検出できる可能性があり、さらに認知機能障害を呈する前に、そのリスクを事前に予測できるようになる可能性もあり、本研究には大きなポテンシャルがある。究極的には、当事者および家族、さらにはパブリック・メンタルヘルスの向上に繋がる可能性が十分あり、本研究は医学的にも社会的にも非常に大きな意義があるものと考えられる。

<キーワード>

高齢者、認知機能、神経生理検査、経頭蓋磁気刺激法、TMS 誘発脳波

【はじめに】

日本は、超高齢社会先進国であり、65 歳以上人口の割合を示す高齢化率は現在 27.7% を占め、約 2.6 人に 1 人が 65 歳以上、約 3.9 人に 1 人が 75 歳以上という人口構成となっている (平成 30 年版高齢社会白書：内閣府)。今後 2065 年までは、本邦の高齢化率はさらに上昇していくことが想定されている。このような状況の中、脳の加齢性変化に伴う軽度認知障害者の数は増加の一途を辿っており、簡便かつ低コストで非侵襲的な脳機能検査法の開発が求められている。

現在、軽度認知障害から初期のアルツハイマー型認知症等を鑑別診断するためには、MRI 検査、SPECT 検査、アミロイド PET 検査をはじめとした高額かつ侵襲性のある画像検査に依存せざるを得ない状況があるが、これらの画像検査は、例えば、アミロイド β の蓄積の程度が認知機能低下と必ずしも関係していないなど、脳機能そのものを直接反映していないという限界がある。

【TMS-EEG 研究の現況】

本邦では、精神神経科領域における TMS-EEG 同時計測技術を応用した臨床研究は殆どなされていない。そのような状況の中、本モデリティは大腦皮質の神経生理学的反応を msec 単位の時間分解能で検出することができるという特徴がある。さらにこの画期的な TMS-EEG 技術を今後本邦に積極的に導入し、臨床応用していこうと考えている点に本研究の独自性がある。

【本研究の目的】

本研究では、上述のような背景の中、大腦皮質を非侵襲的に刺激できる経頭蓋磁気刺激法 (transcranial magnetic stimulation: TMS) と高精度脳波計測 (high-spec electroencephalography: EEG) を組み合わせることによって、高齢健常者の前頭前野における神経生理機能を精密に評価し、高齢健常者における生理学的なバイオマーカーを抽出することを研究目的としている。さらに、抽出された神経生理学的バイオマーカーが、高齢健常者の認知機能とどのように関連しているかについても探索的に調べることも目的としている。

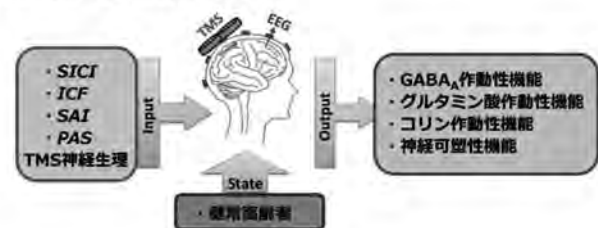
【研究方法】

被検者の組み入れ基準は以下の通りである。

1) 本研究に関する同意能力がある、2) 精神疾患の診断を受けていない、3) 認知機能障害がない、4) 非喫煙者、5) 薬物・アルコール等の物質依存がない、6) けいれん発作の既往がない、7) 中枢神経疾患を含む重大な身体疾患に罹患していない、8) MRI 検査の禁忌事項に該当して

いない、9) 向精神薬を内服していない。認知機能評価に関しては、1) Mini Mental State Examination、2) The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status、3) Letter Number Sequencing Test、4) Stroop Neuropsychological Screening Test、5) Trail Making Test、6) The Executive Interview、7) Japanese Adult Reading Test を全被験者に実施する。磁気刺激の標的部位は左背外側前頭前野とし、神経生理検査の前に MRI 撮像を行い、MRI ガイド下ニューロナビゲーションにて被験者毎に同定する。各神経生理学的刺激パラダイム：1) 連合性ペア刺激による神経可塑性、2) 短潜時求心性抑制によるコリン作動性、3) 短間隔皮質内抑制による GABA(A)作動性、4) 皮質内促通によるグルタミン酸作動性の神経生理機能を計測する (図 1)。磁気刺激誘発脳波を抽出するために、解析ソフト R を用いて独立成分分析を行う。各種神経生理検査で検出された磁気刺激誘発脳波の特徴的な成分に着目し、包括的認知機能検査結果との関係性を網羅的に調べ、認知機能特異的なバイオマーカーを探索的に同定する。

図1. TMS-EEG同時計測法



【進捗状況】

本研究の進捗状況としては、当研究室において、海外の TMS 生理ラボと同等以上の研究が

実施できるように、昨年度から資金源の確保、実験機器と機材の準備・研究プロトコルの作成、それらに伴う倫理審査委員会からの承認に向けた書類申請を地道に行ってきた。その甲斐があって、今年度5月には漸く実験機材や研究スタッフの体制が整い、現在は7月以降からの正式に被験者リクルートに向けて、TMS-EEG 神経生理実験をすぐに開始できるように日々学生たちと実験トレーニングを行っている。また研究開始と同時に提携施設で研究用の MRI 画像を撮像できるような体制も着々と準備している。

具体的には、1) 被験者固有の MRI データからリアルタイムにニューロナビゲーションを行う方法の習得、2) 被験者の運動野 Hot spot 部位の同定と安静運動閾値 (Resting motor threshold: RMT) 計測の練習、3) 高精度脳波計の操作方法と適切な脳波キャップ装着の訓練、4) TMS-EEG 実験における各種 TMS 神経生理指標 (GABA (A) 受容体介在神経生理機能の指標である Short-interval intracortical inhibition: SICI, グルタミン酸 NMDA 受容体介在性神経生理指標である Intracortical facilitation: ICF, GABA (B) 受容体介在性神経生理指標である Long-interval intracortical inhibition: LICI, コリン受容体介在性神経生理指標である Short-latency afferent inhibition: SAI, 刺激部位の神経可塑性の指標である Paired associative stimulation: PAS) の理解とパラメータ設定方法の習得、5) MRI 撮像における各種パラメータ設定方法 (T1 weighted Image: T1WI, Diffusion tensor imaging : DTI, resting-state functional MRI: rs-fMRI, MEScher-GARwood Point RESolved Spectroscopy:

MEGA-PRESS) の理解と習得、6) 被験者リクルート体制の構築、7) 包括的臨床検査・認知機能検査方法の理解と習得、などを行ってきている。5月に実施したデモ実験で得られた TMS-EEG データのシグナル解析では、適切なバンドパスフィルターと独立成分分析 (Independent component analysis: ICA) によるアーチファクト処理を行うことにより、刺激部位から比較的典型的な TMS 誘発脳波 (P30, N45, P60, N100, P180 成分) を検出することができた。

したがって、当研究室で新たにセットアップした TMS-EEG 実験システムにおいても信頼度の高い TMS 誘発脳波を適切に計測し、検出できていることを確認した。



【本研究における達成目標】

本研究では、高齢者の前頭前野における神経生理機能を、GABA 作動性・グルタミン酸作動性・コリン作動性神経生理機能、さらには神経可塑性の観点からも定量的に評価する。また前頭前野機能に関連した包括的認知機能検査を実施し、磁気刺激誘発脳波から抽出された各種神経生理指標との関係性を探索的に調べ、認知機能に特異的な神経生理バイオマーカーの同定を目指す。そのことによって、将来、軽度認

知障害の有無や程度を、客観的かつ非侵襲的に評価することが可能になり、高齢化に伴う認知機能低下を未然に評価することで、認知症発症の予防的モニタリングに役立てることができるのではないかと考えている。すなわち、認知機能障害の有無や程度を非侵襲的に定量化できる医学的検査法を開発することで、将来的には超高齢社会における軽度認知障害さらには認知症患者の急増といった社会問題を解決することを目指している。したがって、今後は本研究計画を遂行するために、高齢者を含めた健常者を積極的にリクルートし、包括的な臨床評価尺・認知機能検査および TMS-EEG 神経生理検査を実施していく予定である。

【本研究に関連した我々の先行研究】

1. Noda Y, Cash RF, Zomorodi R, Dominguez LG, Farzan F, Rajji TK, Barr MS, Chen R, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. A combined TMS-EEG study of short-latency afferent inhibition in the motor and dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol.* 2016 Sep 1;116(3):938-48.
2. Cash RF, Noda Y, Zomorodi R, Radhu N, Farzan F, Rajji TK, Fitzgerald PB, Chen R, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Characterization of Glutamatergic and GABAA-Mediated Neurotransmission in Motor and Dorsolateral Prefrontal Cortex Using Paired-Pulse TMS-EEG. *Neuropsychopharmacology.* 2017a Jan;42(2):502-511.
3. Noda Y, Zomorodi R, Cash RF, Barr MS, Farzan F, Rajji TK, Chen R, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Characterization of the influence of age on GABAA and glutamatergic mediated functions in the dorsolateral prefrontal cortex using paired-pulse TMS-EEG. *Aging (Albany NY).* 2017b Feb 16;9(2):556-572.
4. Noda Y, Zomorodi R, Backhouse F, Cash RFH, Barr MS, Rajji TK, Chen R, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Reduced Prefrontal Short-Latency Afferent Inhibition in Older Adults and Its Relation to Executive Function: A TMS-EEG Study. *Front Aging Neurosci.* 2017c May 2;9:119.
5. Noda Y, Barr MS, Zomorodi R, Cash RFH, Farzan F, Rajji TK, Chen R, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Evaluation of short interval cortical inhibition and intracortical facilitation from the dorsolateral prefrontal cortex in patients with schizophrenia. *Sci Rep.* 2017d Dec 6;7(1):17106.
6. Noda Y, Barr MS, Zomorodi R, Cash RFH, Rajji TK, Farzan F, Chen R, George TP, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Reduced Short-Latency Afferent Inhibition in Prefrontal but not Motor Cortex and Its Association With Executive Function in Schizophrenia: A Combined TMS-EEG Study. *Schizophr Bull.* 2018a Jan 13;44(1):193-202.
7. Noda Y, Zomorodi R, Vila-Rodriguez F, Downar J, Farzan F, Cash RFH, Rajji TK, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Impaired neuroplasticity in the prefrontal cortex in depression indexed through paired associative stimulation. *Depress Anxiety.* 2018b May;35(5):448-456.