

特集 2 精神疾患治療におけるニューロモジュレーションの現状と開発の動向

2. うつ病の病態基盤を標的とした
rTMS ニューロモジュレーションのこれまでとこれから

野田 賀大*

抄録：うつ病の病態生理の1つに神経可塑性仮説があるが、rTMS療法はまさに脳内ネットワークの神経可塑性を神経修飾することで治療効果を発揮する物理学的な治療法である。これまでの先行研究からは、rTMSの治療メカニズムには、分子レベルではGABA, NMDA, AMPA, BDNFなどが関与していることが示唆されており、神経画像レベルでは安静時機能的MRI計測によるDLPFCと膝下部前帯状皮質の機能的結合性、デフォルトモード・ネットワークやセントラル・エグゼクティブ・ネットワーク内の機能的結合性の強さ、左DLPFCと線条体間の機能的結合性の強さなどが関与しているとされ、神経化学的にはMRS計測による背側前帯状皮質におけるGABA濃度の変化などが関与していると言われている。本稿では、うつ病に対するrTMS療法の神経生物学的な治療メカニズムに関して、筆者がこれまでに行ってきたTMS研究の知見も交え、rTMS療法が今後めざすべき方向性や展望について考察する。

日本生物学的精神医学会誌 33 (2) : 71-76, 2022

Key words : major depressive disorder, neuroplasticity, neuroplasticity hypothesis, repetitive transcranial magnetic stimulation, dorsolateral prefrontal cortex

1. うつ病の病態生理基盤としての
「神経可塑性仮説」

うつ病では、神経細胞の内的変化および外的環境変化に対する適応に関する基本的なメカニズムである「神経可塑性」が障害されることが知られており、これがうつ病の病態生理の1つを成していると考えられている。実際、内的な神経ネットワークの変調や外的なストレスなどのネガティブな影響によって引き起こされる神経可塑性の変化は、うつ病の発症・発展に重要な役割を果たしている。また、抗うつ薬治療は、シナプスレベルの神経可塑性の調節作用を介して抗うつ効果を発揮することがわかっている。しかしながら、うつ病における神経可塑性の詳細なメカニズムはまだ十分には明らかになっていない。脳の中核神経機能の発現には、神経ネットワークにおける情報の生成・変換・保存が必要不可欠である。特に小児・思春期では、脳神経ネットワークが急速に発達する時期であり、神経機能の成熟には、神経の発達に不可欠な要素である神経可塑性が鍵と

なる。特に神経細胞は、神経ネットワークにおいて内的小および外的な情報に応じて、信号を統合・伝達する基本的な機能単位であり、その機能は内的・外的な刺激に反応して起こるダイナミックなプロセスである。そして、まさにこのような機能を発現するための神経基盤が神経可塑性であり、さまざまな神経生理機能や病態生理にかかわる脳の構造的・機能的変化を表す包括的な概念である⁶⁾。

さて、うつ病は有病率が高く、再発しやすい慢性疾患であり、その生涯有病率は、全世界で20%と言われている。さらに、うつ病は精神的な苦痛をもたらすだけでなく、心疾患や脳血管障害などの循環器・代謝系疾患をはじめとした病気に対する罹患リスクを上げる。そのため、うつ病患者は健常者に比べて高い死亡率を示す傾向にある。しかしながら、現在、うつ病を完全に治癒できる万能な治療法はまだ開発されていない。現在利用可能な抗うつ薬治療の有効性は限られており、重大な副作用を引き起こす可能性もある。したがって、うつ病の病態生理を解明し、その病態基盤をターゲットとした治療法を

Past and Future of rTMS Neuromodulation Targeting the Neural Basis of Depression

*慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室 (〒160-8582 東京都新宿区信濃町35) Yoshihiro Noda : Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

【野田 賀大 E-mail : yoshi-tms@keio.jp】

開発することはきわめて重要である。これまで多くの研究によって、うつ病と神経可塑性との間の相関関係について明らかにされてきているが、うつ病の神経生物学的メカニズムの全貌については、まだ十分解明されていない。うつ病の神経可塑性仮説は「神経可塑性の機能障害がうつ病の基本的な病態基盤である」という仮説を提唱しているが、うつ病自体は神経可塑性の機能障害による不可避の結果ではない。つまり、うつ病そのものと神経可塑性の機能障害の因果関係については、まだ明確な結論が出ておらず、両者が相互に作用し合っていると考えられている³⁾。

また、うつ病における神経可塑性の機能障害には複雑な病態生理メカニズムが関与している。主な脳領域としては、前頭前野・前帯状皮質・海馬・扁桃体などがその病態にかかわっており、例えば、側坐核・扁桃体・視床下部の一部の核は、意欲・摂食行動・睡眠・エネルギーレベル・概日リズム・報酬や嫌悪刺激に対する反応などを調節するのに重要な役割を果たしており、これらの症状は多くのうつ病患者で異常を示す。さらに、分子基盤としては、GABA・N-methyl-D-aspartate (NMDA)・ α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)・グルココルチコイドなどの多くのシグナル経路が複雑に相互作用していることも知られている。よって、内的および外的なネガティブな原因・影響によって引き起こされる脳の神経可塑性の変化は、うつ病発症や悪化の一因となり得る。実際、心理療法、薬物療法、物理療法などの大部分の抗うつ治療は、神経可塑性の機能に働きかけ、正常な方向に修飾することで、抗うつ効果を発揮する⁷⁾。特に薬物治療抵抗性うつ病患者が、少なくとも全体の3割以上を占めるといふ現実を考えると、うつ病の病態基盤である神経可塑性をターゲットにした、新たな治療法のニューロモジュレーションを開発していくことには、医学的にも神経科学的にも非常に有意義かつ合理的な方向性であると考えられる。

2. うつ病の病態基盤である神経可塑性を生物指標とした臨床研究

ここからは、本テーマに関して、筆者が大学院生からポスドクにかけて主導した、うつ病に対するrTMS臨床研究における生物学的メカニズムの解明をめざした臨床研究をいくつか紹介する。

まず、1つ目の研究では、プレ-ポストデザインで頭部MRI検査を行い、左右の海馬と扁桃体の体

積をマニュアルトレース法にて算出した。本臨床研究は、2010年当時に実施したものであるため、rTMSの介入パラメータが現在の水準からすると非常に弱いものになっている。介入内容は左dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) に対する20Hz-rTMSを1日1,000発で計10回/2週間であり、刺激強度も平均すると約90% RMTで実施した(第一世代プロトコル)。左DLPFCへのターゲティングは、構造MRIデータを基にニューロナビゲーションシステムを用いて行った。また、本研究デザインはオープンラベル試験によるプレ-ポストデザインであり、治療コースの前後で臨床および認知機能検査を実施した。その結果、rTMS治療介入によって、左海馬体積のみが有意に増加し、その他のROI部位は有意な変化は認められなかった。また左海馬体積の変化量とHamilton depression rating (HAMD) スコアの変化との間には特に有意な相関関係は認められなかった²⁾。本研究では、うつ病患者の左DLPFCに対するrTMS介入は、左海馬を部位特異的に増加させるが、その変化は特に臨床相関を示さないという結果が得られた。

次に、2つ目の研究では、同一の臨床研究において、プレ-ポストデザインで安静脳波計測を行い、その脳波パワーおよびシータ位相・ガンマ振幅カップリング指標を算出した。そして、各周波数帯域の脳波パワー変化およびシータ・ガンマカップリング指標の変化と臨床症状・認知機能変化との間の相関解析も行った。その結果、両側のDLPFC領域において有意なガンマパワーの増強を認め、さらに左DLPFCにおけるガンマパワーの増加はHAMDスコアおよびBeck depression inventory (BDI) スコアの改善の程度と有意な相関を示した(図1)。さらに、シータ・ガンマカップリング解析に関しては、rTMS治療介入の前後で左中心部領域において有意な増強変化を示し、同変化はWisconsin card sorting test (WCST) の保続性エラー数の改善と有意な相関を示した⁸⁾(図2)。

さらに、3つ目の研究では、1つ目の研究と2つ目の研究の解析結果を組み合わせて解析し、左DLPFCに対するrTMS治療介入前後での左中心部領域におけるシータ・ガンマカップリングの増強変化と左海馬体積の増加が有意に相関する一方で、対側の相同部位ではそのような有意な関係はみられないことを明らかにした⁹⁾(図3)。同解析研究からは、DLPFCに対するrTMSは、prefrontal-hippocampal circuitを介して、刺激半球特異的な神経可塑性を誘導し、それが機能-構造連関を示しうることを明ら

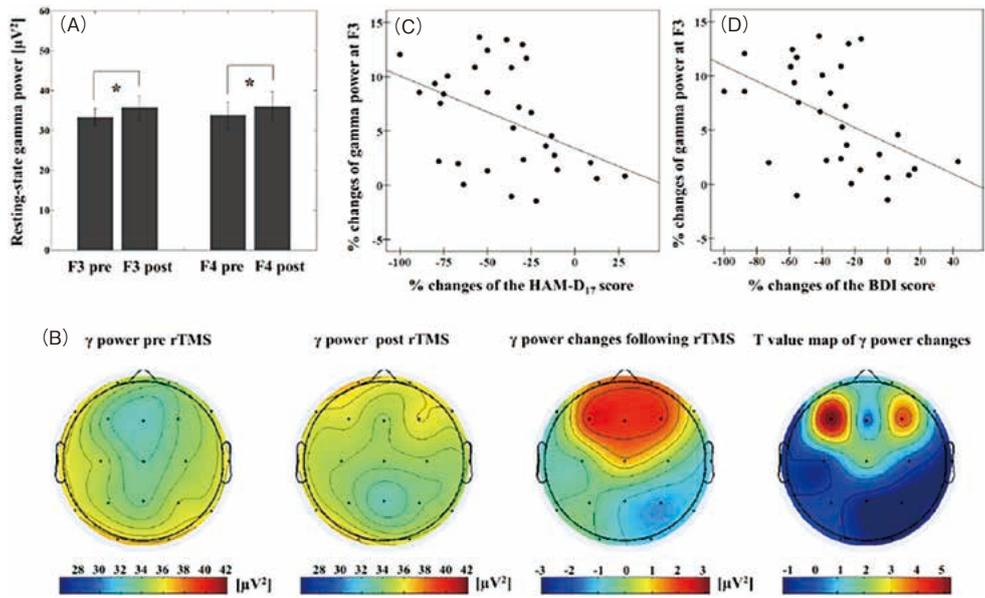


図 1
(文献8より引用)

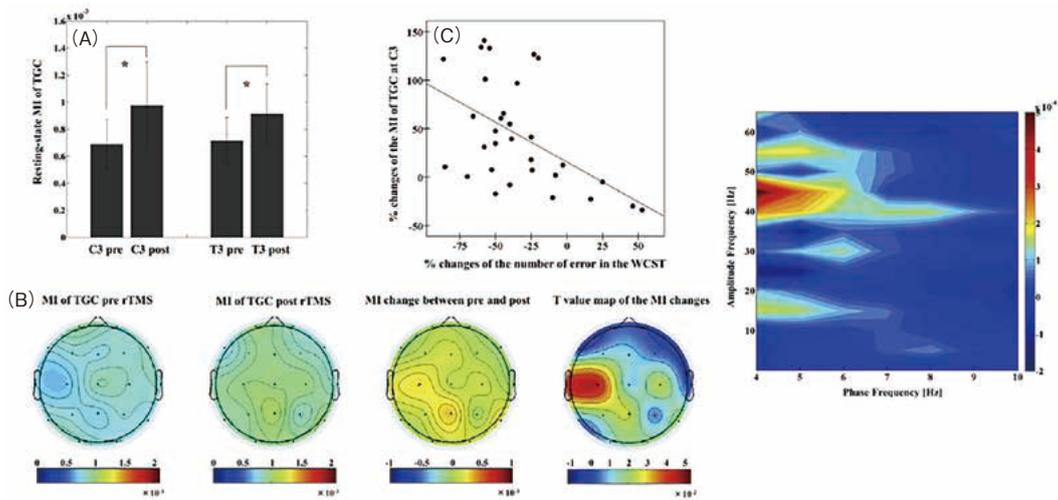


図 2
(文献8より引用)

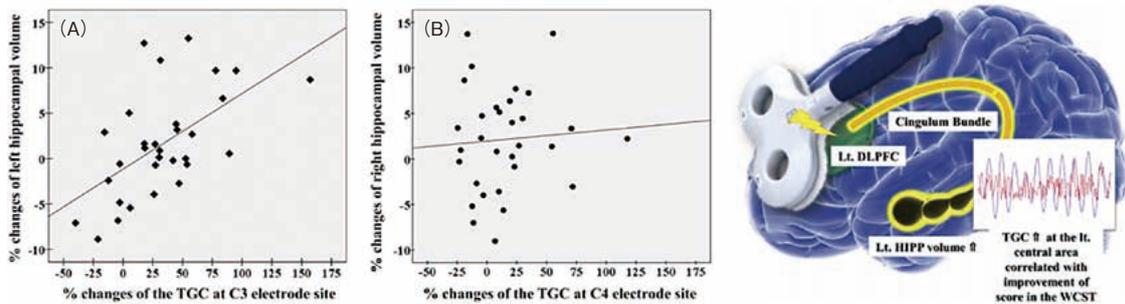


図 3
(文献9より引用)

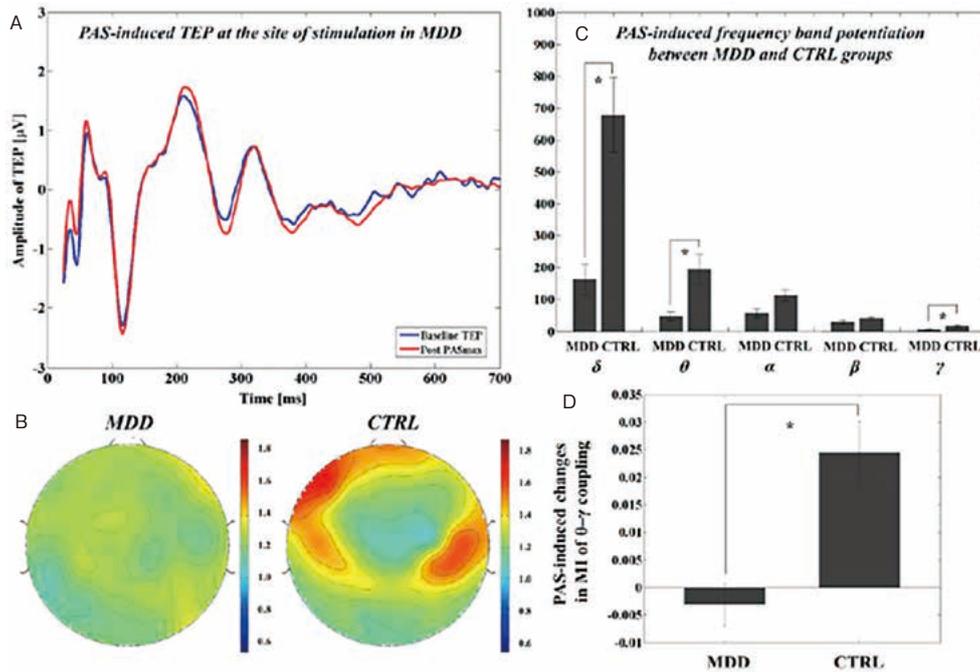


図 4

(文献10より引用)

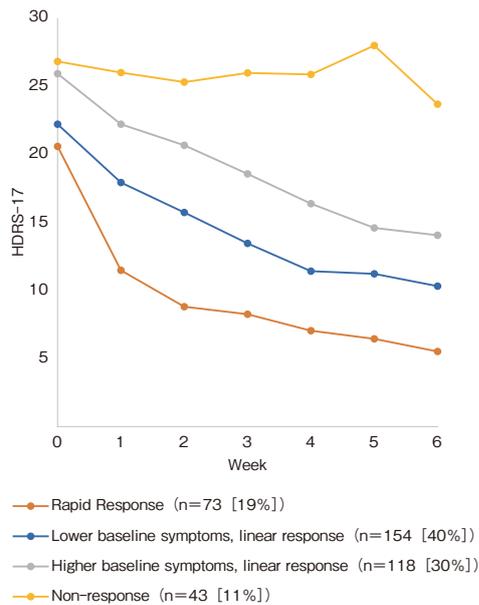


図 5

(文献4より引用)

かにした。

また、4つ目の研究として、同僚の佐伯隆史医師¹¹⁾がrTMS介入期間中の3時点(ベースライン・中間・最終)で終夜脳波計測を行い、睡眠脳波を定量的に解析した。その結果、rTMSのターゲット部位である左DLPFCにおいて、ベースラインから中間時点にかけてはデルタパワーの有意な増強を認められたが、中間時点から最終時点にかけては有意な変化は示さなかった¹¹⁾。同睡眠脳波研究からもrTMS介

入による刺激部位特異的なホメオスタティックな神経可塑的变化が惹起されている可能性を示した。

以下はポストドク時代の研究であるが、5つ目は、うつ病患者の前頭前野における神経可塑性の程度を調べることを目的に健康被験者のデータをコントロールとして、combined transcranial magnetic stimulation and electroencephalography (TMS-EEG)同時計測法によるペア連合刺激計測と神経可塑性指標の定量化を行った。その結果、うつ病群では、健康コントロール群と比べ、TMS刺激部位である左前頭前野における神経可塑性の誘導の程度が相対的に有意に低いことが明らかとなった¹⁰⁾(図4)。

6つ目は、ポストドク時代のメンターのDaniel Blumberger先生¹⁾と一緒に実施したTHREE-Dスタディであり、本研究では、ヒト脳波の性質上、生理学的に神経可塑性をより効率的に誘導しやすいとされるシータバースト刺激(左DLPFC, 120% RMT, iTBS, 600発/回, 30回/クール)による治療とFDA承認の標準rTMS治療(左DLPFC, 120% RMT, 10Hz-rTMS, 3,000発/回, 30回/クール)における有用性を非劣性試験で比較検証することを目的とした。本臨床研究の結果、有効性および安全性ともに、シータバースト刺激も10Hz-rTMSも統計学的に同等の有用性という結果が得られた¹⁾。この結果を受けて、2018年8月にシータバースト刺激プロトコルがFDA承認された。

7つ目の研究は、上記のTHREE-Dスタディの治

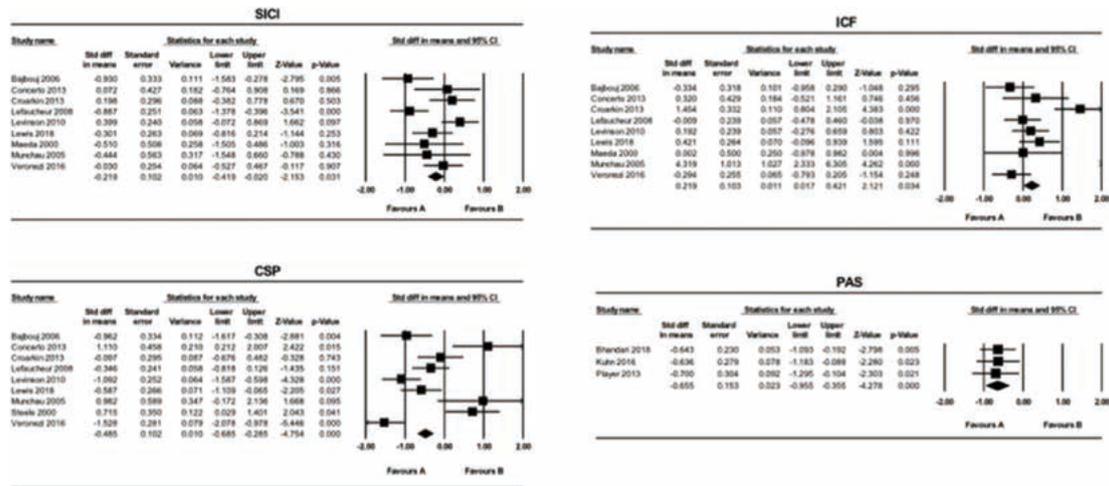


図6

(文献5より引用)

療経過に関して、トラジェクトリー解析した研究であり、うつ病に対するTMS療法は、TMSプロトコルによらず、治療経過の軌跡が4群に分類されることが判明し、急速反応群が2割、非反応群が1割、緩徐反応群（軽症群）が4割、緩徐反応群（中等症群）が3割を示すことが明らかとなった（図5）。また、TMS療法における修飾可能な改善因子はTMS療法中のベンゾジアゼピン系薬剤の使用量であることも明らかとなった。つまり、ベンゾジアゼピン使用量が少ないほうが、治療効果が出やすいという結果であった⁴⁾。

最後に、8つ目の研究として、現職赴任後に実施した、うつ病患者を対象にしたTMS神経生理検査による各種神経生理学的パラダイムの知見を総合的にまとめたシステマティックレビューおよびメタ解析研究では、以下の結果が得られた（図6）。うつ病患者では、健常コントロールと比べ、GABA_A受容体機能を反映したshort-interval intracortical inhibition (SICI) 指標、GABA_B受容体機能を反映したcortical silent period (CSP) 指標、神経可塑性を反映したPAS指標がそれぞれ低く（中等度の効果量）、グルタミン酸NMDA受容体機能を反映したintracortical facilitation (ICF) 指標はむしろ高い傾向を示した（小さな効果量）。このように、うつ病患者ではTMSをプローブとした精密な神経生理学的研究からも、健常群と比べ、GABA抑制機能や神経可塑性機能が低下している可能性が示された⁵⁾。

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) Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, et al (2018) Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 391 : 1683-1692.
- 2) Gillick BT and Zirpel L (2012) Neuroplasticity: an appreciation from synapse to system. *Arch Phys Med Rehabil*, 93 : 1846-1855.
- 3) Hayasaka S, Nakamura M, Noda Y, et al (2017) Lateralized hippocampal volume increase following high-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *Psychiatry and Clin Neurosci*, 71 : 747-758.
- 4) Kaster TS, Downar J, Vila-Rodriguez F, et al (2019) Trajectories of response to dorsolateral prefrontal rTMS in major depression: a THREE-D study. *Am J Psychiatry*, 176 : 367-375.
- 5) Kinjo M, Wada M, Nakajima S, et al (2021) Transcranial magnetic stimulation neurophysiology of patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*, 51 : 1-10.
- 6) Liu W, Ge T, Leng Y, et al (2017) The role of neural plasticity in depression: From hippocampus to prefrontal cortex. *Neural Plast*, 2017 : 6871089.
- 7) Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, et al (2002) Neurobiology of depression. *Neuron*, 34 : 13-25.
- 8) Noda Y, Zomorodi R, Saeki T, et al (2017) Resting-state EEG gamma power and theta-gamma coupling enhancement following high-frequency left dorsolat-

- eral prefrontal rTMS in patients with depression. *Clin Neurophysiol*, 128 : 424-432.
- 9) Noda Y, Zomorodi R, Daskalakis ZJ, et al (2018) Enhanced theta-gamma coupling associated with hippocampal volume increase following high-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *Int J Psychophysiol*, 133 : 169-174.
- 10) Noda Y, Zomorodi R, Vila-Rodriguez F, et al (2018) Impaired neuroplasticity in the prefrontal cortex in depression indexed through paired associative stimulation. *Depress Anxiety*, 35 : 448-456.
- 11) Saeki T, Nakamura M, Hirai N, et al (2013) Localized potentiation of sleep slow-wave activity induced by prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with a major depressive episode. *Brain Stimul*, 6 : 390-396.

■ **ABSTRACT**

Past and Future of rTMS Neuromodulation Targeting the Neural Basis of Depression

Yoshihiro Noda

Keio University School of Medicine, Multidisciplinary Translational Research Lab

One of the pathophysiologies of depression is the neuroplasticity hypothesis, and rTMS is precisely a physical therapy that exerts its therapeutic effects by neuromodulating the neuroplasticity of brain networks. Previous studies have suggested that GABA, NMDA, AMPA, and BDNF are involved in the therapeutic mechanism of rTMS at the molecular level. At the neuroimaging level, functional connectivity between the DLPFC and subgenual anterior cingulate cortex, within the default mode network and central executive network, and between the left DLPFC and striatum as measured by resting-state functional MRI are thought to be involved. In this article, the neurobiological mechanisms of rTMS for depression, including the findings of rTMS research conducted by the author, and the future direction and prospects of rTMS are discussed.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 33 (2) : 71-76, 2022)
