

tDCS-induced modulation of GABA concentration and dopamine release in the human brain: a combination study of magnetic resonance spectroscopy and positron emission tomography

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2021-04-01 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 武内, 智康 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003806

博士（医学） 武内 智康

論文題目

tDCS-induced modulation of GABA concentration and dopamine release in the human brain: a combination study of magnetic resonance spectroscopy and positron emission tomography

（ヒト脳における経頭蓋直流電気刺激による GABA 濃度とドパミン放出の調節：
磁気共鳴スペクトロスコピーと陽電子放出断層撮影法による結合研究）

論文の内容の要旨

[はじめに]

精神神経疾患の新しい治療法として、背外側前頭前野（DLPFC）への経頭蓋直流電気刺激（tDCS）が注目されており、アルツハイマー型認知症やうつ病などで、臨床的な改善が報告されている。tDCS の作用機序として、刺激部位（大脳皮質領域）におけるグルタミン酸や γ -アミノ酪酸（GABA）などの神経伝達物質の電気生理学的な調整が考えられている。我々は以前 DLPFC への tDCS が線条体のドパミン放出を増加させることを報告した。このことから、tDCS は大脳皮質領域のみならず、回路としての皮質基底核ループを介して、神経伝達物質を調整している可能性がある。今回我々は、tDCS の神経基盤についてドパミン-GABA システムに着目し、DLPFC や線条体における神経伝達物質の変化を陽電子放出断層撮影法（PET）と磁気共鳴スペクトロスコピー（MRS）を用いて検討した。

[対象者ならびに方法]

右利きで精神神経疾患などの既往がない、20-26 歳の健常成人男性 17 名を対象とした。浜松医科大学臨床研究倫理委員会（承認番号 R15-218）と浜松光医学財団倫理委員会（承認番号 61、82）で審査を受け、倫理審査終了後 UMIN 臨床試験登録システム（no. UMIN000020583）に公開した。介入前に説明を行い、書面で同意を得た。

tDCS は DC-STIMULATOR PLUS（neuroCare Group GmbH, Ilmenau, Germany）を用い、陽極を左前頭部（国際 10-20 法による F3）、陰極を右前頭部（F4）に設置し、2 mA 計 26 分間（13 分間の刺激を 20 分間隔で 2 回実施）の実刺激とシャム刺激を行った。それぞれの刺激後に、PET、MRS を実施した。対象者の割付方法には、無作為割付クロスオーバー二重盲検を用いた。各刺激間の効果消失（washout）期間は、1 ヶ月以上とした。

[^{11}C]-Raclopride の結合能（ BP_{ND} ）を Logan plot 法で算出し、関心領域（ROI）法による解析を行った。両側線条体に ROI を設定し、画像解析は PMOD（Version 3.5; PMOD Technologies LLC, Zurich, Switzerland）を用いた。MRS は MEGA-PRESS 法を用いて、左 DLPFC（ $45 \times 30 \times 20 \text{ mm}^3$ voxels）と両側線条体（ $30 \times 30 \times 30 \text{ mm}^3$ voxels）に関心容積（VOI）を設定して計測した。VOI 内の GABA と N-アセチルアスパラギン酸（NAA）の濃度について、LC Model（Version 6.3-1L; Stephen Provencher Inc., Oakville, Ontario, Canada）を用いて解析した。各脳領域において、

実刺激とシャム刺激後の GABA/ NAA 比を、対応のある t 検定で検討した。各脳領域における GABA/ NAA 比の変化量および ^{11}C -Raclopride BP_{ND}の減少率（ドパミン放出の指標）の関係について、ピアソン相関解析で検討した。多重比較検定で $p < 0.05$ を有意差ありとした。

[結果]

tDCS により、陽極刺激側の左線条体の GABA/ NAA 比が上昇していた ($p = 0.021$) が、多重比較法での有意水準は満たさなかった。左 DLPFC と右線条体の GABA/ NAA 比は低下傾向であった。左 DLPFC と左線条体における GABA/ NAA 比の変化量の間には、有意な負の相関がみられた ($r = -0.575$, $p = 0.016$)。左 DLPFC と右線条体における GABA/ NAA 比の変化量には相関がみられなかった。tDCS により、 ^{11}C -Raclopride BP_{ND}の減少率は右線条体で上昇しており、両側線条体の ^{11}C -Raclopride BP_{ND}減少率（放出指数）の間に有意な負の相関がみられた ($r = -0.542$, $p = 0.025$)。左 DLPFC における GABA/

NAA 比の変化量は、左線条体の ^{11}C -Raclopride BP_{ND}減少率との間に有意に正の相関 ($r = 0.564$, $p = 0.018$) が、右線条体の ^{11}C -Raclopride BP_{ND}減少率との間に有意に負の相関 ($r = -0.686$, $p = 0.002$) が認められた。

[考察]

本研究は、陽極を DLPFC を含む左前頭部に、陰極を右前頭部に設置した tDCS により、右線条体でドパミン放出が生じ、左線条体の GABA 濃度が増加することを示した。陽極を設置した左 DLPFC の GABA 濃度は、陽極の刺激が GABA 伝達を抑制したという既報告と一致して、低い傾向にあった。右線条体の GABA 濃度も、減少する傾向があった。大脳皮質の GABA 濃度は、同側の線条体 GABA 濃度および対側の線条体ドパミン放出と負に相関し、同側の線条体ドパミン放出と正に相関した。この結果は、tDCS が脳深部のモノアミン系を調整する可能性があることを示唆しており、皮質領域のグルタミン酸作動性および GABA 作動性伝達を調整するという従来の tDCS の作用機序の考え方に新しい機序の必要性を提示した。

tDCS は 1 回の刺激や短い間隔での反復刺激で、24 時間以上効果が持続することが報告されている。本研究では 13 分間の刺激を 20 分間隔で 2 回実施しており、刺激後の効果を PET と MRS で評価することができた。線条体の GABA に関する先行研究では、1 mA で 30 分間のオンライン刺激下で GABA 濃度は変化しなかった。我々の研究とは、刺激のタイミング、電流強度 (1 mA 対 2 mA) と反復刺激などのプロトコルが異なり、結果が異なる要因と考えられた。

今回の研究で、左 DLPFC に陽極を設置した tDCS が、同側線条体 GABA 濃度を上昇させ、対側線条体のドパミン放出を促すことが示された。この結果から、パーキンソン病や精神疾患などモノアミン系の機能障害を有する患者に、tDCS が有用であると考えられた。

[結論]

陽極を左前頭部、陰極を右前頭部に設置した tDCS は、左 DLPFC での GABA 神経を抑制すると共に左線条体の GABA 神経活動を増加させ得る。ドパミンの放

出は GABA の反応とは拮抗的であり、DLPFC に作用する tDCS は、皮質基底核ループのドーパミン-GABA システムを調整している可能性がある。