

陽極経頭蓋直流電気刺激（tDCS）による 暗示的運動学習と言語関連脳機能への効果： 機能的MRI研究

中島 創一郎¹⁾, 肥田 道彦¹⁾, 池田 裕美子²⁾, 濱 智子^{1,3)}, 船山 拓也⁴⁾,
Soichiro Nakashima, Michihiko Koeda, Yumiko Ikeda, Tomoko Hama, Takuya Funayama,
秋山 友美¹⁾, 荒川 亮介¹⁾, 館野 周¹⁾, 鈴木 秀典²⁾, 大久保 善朗¹⁾
Tomomi Akiyama, Ryosuke Arakawa, Amane Tateno, Hidenori Suzuki, Yoshiro Okubo

経頭蓋直流電気刺激（tDCS）は、微弱な直流電流を頭蓋の外から与えるニューロモデュレーション法である。手軽に用いることができ、なおかつ非侵襲的に脳機能を調節できるため、さまざまな可能性を秘めている。例えば、左背外側前頭前野（DLPFC）の陽極刺激にて抑うつ状態や認知機能の改善が得られたという報告もあり、精神科的治療法の1つとしても期待されている。しかし、運動学習を含む認知機能や行動面へのtDCSの有効性を示す報告は多くあるが、tDCSが認知・行動時の神経基盤に与える影響に関しては、いまだ報告が少ない。本稿では、われわれが行った左DLPFCに対しての陽極tDCSを施行した際の、暗示的運動学習および言語処理時の脳機能への効果について、知見を紹介する。

索引用語

経頭蓋直流電気刺激, tDCS, 背外側前頭前野, 暗示的学習, fMRI

はじめに

経頭蓋直流電気刺激（transcranial direct current stimulation: tDCS）は、頭蓋の外から微弱な直流電流を流すことで脳機能を変化させることができるニューロモデュレーション法の1つである^{13,18,19)}。近年、tDCSは運動機能と認知機能を改善させる非侵襲的な方法として注目を集め、臨床応用が期待されている。そのうちの1つに脳梗塞後のリハビリテーションへの応用があり、臨床的に有用であるとする研究も多い²⁷⁾。また、精神科領域への応用もなされ、背外側前頭前野（dorsolateral prefrontal cortex: DLP-

FC）への刺激により、抑うつ状態や統合失調症の精神症状が改善したという研究もある^{17,20~22,34)}。

これまでの研究では、陽極tDCSは皮質の興奮性を高め、陰極tDCSは興奮性を鎮めるといわれている^{2,28)}。しかし、その効果には一定の見解はなく、電流強度や刺激時間、刺激部位、および被験者の状態によって効果は大きく変動するといわれている^{9,21)}。tDCSの脳への作用を含めた根本的なメカニズムはいまだ解明されていない^{4,5)}。

われわれは、tDCSによる行動面に対する影響を評価するだけでなく、脳機能に対する影響を同時に評価することが、tDCSの神経基盤に対する作用を明らかにするうえで意義深いものと考えている。近年の文献にて、陽極tDCS

著者所属：1) 日本医科大学大学院精神行動医学分野, Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School
2) 日本医科大学大学院医学研究科薬理学分野, Department of Pharmacology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School
3) 文京学院大学人間学部心理学科, Faculty of Health Science Technology, Bunkyo Gakuen University
4) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科, Anesthesiology and Clinical Physiology, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

本論文はPCN誌に掲載された最新の研究論文¹⁶⁾を編集委員会の依頼により、著者の1人が日本語で書き改め、その意義と展望などにつき加筆したものである。

は、左 DLPFC から左下前頭回 (inferior frontal gyrus : IFG) に至る言語処理ネットワークの脳機能を低下させるという結果がある。この知見は、tDCS が、必ずしも脳賦活を亢進させるわけではないことを示唆している¹⁰⁾。左 DLPFC は作動記憶の処理時に機能することが知られている。うつ病患者は作動記憶に関する課題の成績が低下する。また、課題施行時、健常人に比し、左 DLPFC の脳賦活が有意に亢進するという³⁰⁾。

本研究においてわれわれは、左 DLPFC 上で陽極 tDCS を施行したときの効果を明らかにすることを目的とした。その効果に関して、言語流暢性課題 (verbal fluency task : VFT) を用いて、言語処理の脳機能がどのように変化するかを検証した。VFT は作動記憶や単語産生など、左前頭の機能を反映する重要な検査であり、言語に関連した脳機能を評価することに適している。また、VFT の結果は、健常人に比し、うつ病や統合失調症患者でも有意に低下することが知られている。そのため、VFT は病状評価に有用で、かつ簡便な言語機能評価法と考えられている^{6,12)}。そこで今回われわれは VFT を用い、言語関連部位の脳賦活を機能的 MRI (functional MRI : fMRI) を用いて評価した。さらに、行動面の評価を 2 種類の運動学習課題 (明示的学習課題・暗示的学習課題) を用いて評価した。運動学習課題には、系列反応時間課題 (serial reaction time task : SRTT) と配列手指タッピング課題 (sequential finger-tapping task : SFTT) があり、SRTT は暗示的学習、SFTT は明示的学習を評価する学習課題である。近年の報告では、左 IFG を含む前頭ネットワークが、言語処理だけでなく運動学習にも関連していることが示されている¹⁴⁾。そこでわれわれは、左 DLPFC への陽極刺激は、VFT や運動学習課題に関連する脳機能へ影響を与える可能性があるものと考えた。われわれは、VFT 施行時の脳機能評価に加え、行動面の評価として運動学習課題を行い、VFT 施行時の脳賦活の大きさが運動学習時間の短縮と相関するかどうかを検証した。実験に先立って、われわれは、tDCS が脳賦活を向上させ、それに伴い運動学習への効果も高める可能性があるものと予想した。

1. 研究の方法および結果

19名の健康な被験者 (女性 8名, 平均年齢 23.1±4.0歳, 範囲 21~37歳) を対象とした。日本医科大学倫理委員会によって承認されたプロトコルに基づき、すべての参加者

からインフォームド・コンセントが得られた。除外基準として、神経疾患、精神疾患の既往、喫煙者、薬物乱用歴、前日から当日の刺激物の摂取 (カフェインの過剰摂取など) を設けた。運動学習課題施行時の不具合のため 3名の被験者データが除外され、最終的に 16名 (女性 6名, 平均年齢 23.3±4.3歳, 範囲 21~37歳) の被験者に対する解析が行われた。

本研究は、sham をコントロールとしたランダム化被験者内クロスオーバーデザインとして行われた (図 1)。実験は、過去の tDCS 研究に基づいて、最低 7 日間の間隔をあげ、1 回目 tDCS, 2 回目 sham もしくは、1 回目 sham, 2 回目 tDCS の 2 セッションで行われた²⁹⁾。tDCS もしくは sham は 20 分間施行された。tDCS 施行 1 時間後に VFT 施行時の fMRI が施行され、言語関連領域の脳機能が評価された。運動学習課題 (motor learning task : MLT) は tDCS もしくは sham の前、最中、後の 3 つのタイミングで実施された。安全性評価として、tDCS 前後でバイタルサインの測定、Visual Analogue Scale (VAS) の評価が行われた。

tDCS, sham とともに、生理食塩水に浸したスポンジで覆われた陽極電極 (5×10 cm) を、被験者の左 M1 領域 (脳波電極の装着法である 10~20 法の F3 と C3 に相当する領域) を含む左 DLPFC 上に置くことで本実験が施行された。電流に関して、tDCS 条件では、最初の 30 秒間で 0 から 2 mA まで漸増され、20 分間 2 mA の電流が継続され、最後の 30 秒間で 2 から 0 mA まで漸減される。Sham 条件では、最初の 30 秒間で 0 から 2 mA まで漸増されるが、60 秒の時点で電流が 0 mA となる。以降、19 分まで 0 mA が継続し、残り 60 秒になったら 0 から 2 mA に漸増し、残り 30 秒の時点で 2 から 0 mA へ漸減する。これにより、被験者は自分が tDCS 条件であるのか sham 条件であるのかを感知することができない。

本研究における運動学習課題には、SRTT と SFTT が用いられた。どちらも運動学習にかかわる検査であるが、SRTT は暗示的学習、SFTT は明示的学習にかかわる²⁸⁾。暗示的学習は、本人の意図しない学習であり、乳幼児が母国語を覚える過程などで大きくかかわるといふ。一方、明示的学習は本人の意図する学習であり、成人が外国語を覚える過程などに関与するといふ。本研究において SRTT は 4 つの点滅する丸印に対応したキーを押す検査であり、丸が光ってからキーを押すまでの反応時間が測定された³²⁾。本研究の SRTT には、光る順番が決められた固定ブロック

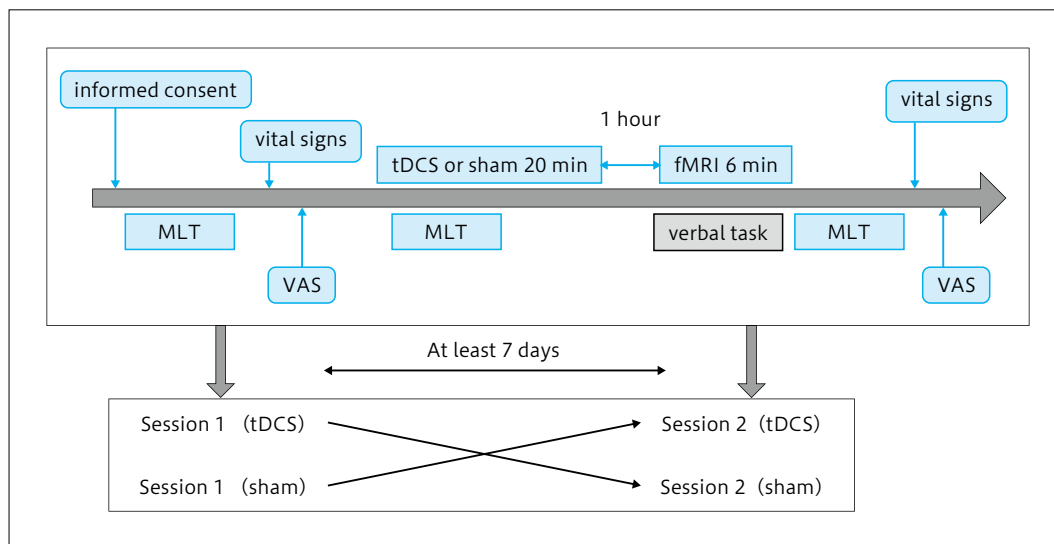


図1 実験概要

運動学習課題 (MLT) は tDCS もしくは sham の前, 最中, 後に実施した. バイタルサインと VAS はもしくは sham の前後に実施した. tDCS もしくは sham の 1 時間後に fMRI を撮影した. セッションは少なくとも 7 日間の間隔を空けた. (文献 16 より引用)

と, ランダムに光るランダムブロックが用いられた. 固定ブロックが繰り返されると, 暗示的学習が促進され, 反応時間は短縮することが知られている³¹⁾. 一方, 固定ブロックの途中でランダムブロックが入り込むと, 反応時間が遅くなることが知られている³¹⁾. そのため, 本研究では, tDCS もしくは sham の施行前に固定ブロックを 2 回, tDCS もしくは sham の最中に (i) 固定ブロック, (ii) ランダムブロック, (iii) 固定ブロック, (iv) 固定ブロックを順に実施し, tDCS もしくは sham の後にも (i) 固定ブロック, (ii) ランダムブロック, (iii) 固定ブロック, (iv) 固定ブロックの順で実施することで暗示的学習の短縮効果を軽減しつつ, 合計 10 回のブロックが実施された (これら 10 回の SRTT は, 図 2 の横軸 block 1~10 に相当する).

SFTT は, 予め決められた配列の数字をできるだけ早く入力する検査であり, 入力された数値の正確性を評価するものである^{24,32)}. 被験者は 8 桁の数字を提示され, それをできるだけ早く, 30 秒間繰り返し入力し, 正答数を評価した. tDCS による刺激前に 3 ブロック, tDCS の刺激中に 5 ブロック, tDCS 刺激後に 3 ブロック, 計 11 ブロックが実施された.

fMRI では, VFT 施行中の脳活動が評価された. 本研究では, 「言語流暢性課題施行条件 (VF (verbal fluency) 条件)」と, 母音を繰り返し発語する「あいうえお条件 (母

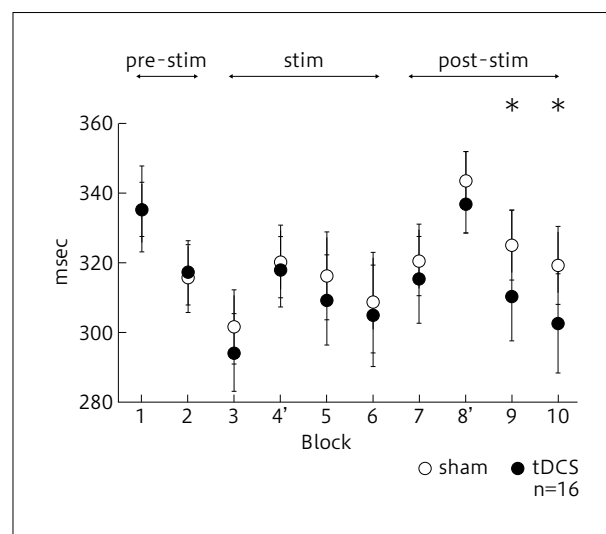


図2 SRTTにおける反応時間

9回目, 10回目の施行で tDCS 条件にて有意に反応時間が短縮した. (文献 16 より引用)

音発語条件)」が用いられ, 2 条件の脳賦活が比較された. 「あいうえお条件」は, 撮影中, 「はじめ」の指示が出てから「やめ」の指示があるまで, 被験者に「あいうえお」と言い続けてもらった. 「VF 条件」は, 例えば「う」という接頭語が提示されたとき, 「う」から始まる単語をできるだけ多く被験者に発語してもらった. 撮影中にこれら 2 条件が 3 回ずつ施行され, 計 6 回, 言語処理時の脳賦活が検

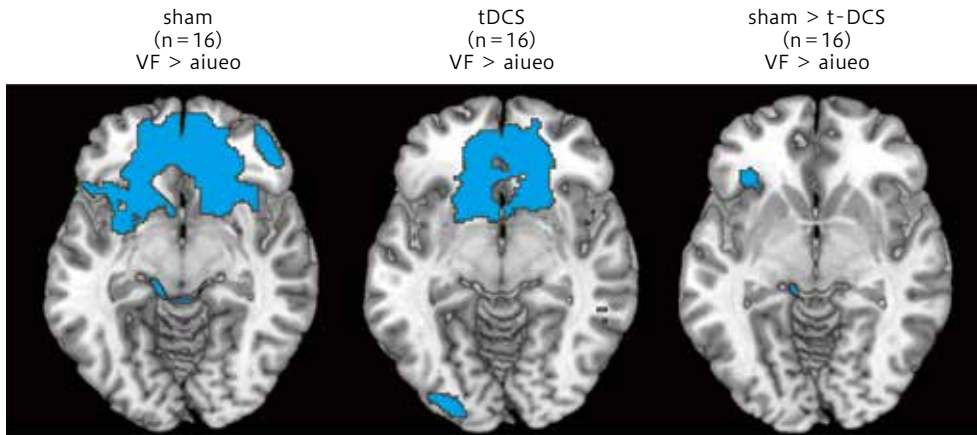


図3 fMRIによるVF条件とあいうえお条件の差分

左：sham条件にて脳賦活が上昇した部位を記している。
 中：tDCS条件にて脳賦活が上昇した部位を記している。
 右：sham-tDCSとしてさらに差分をとり、sham条件で相対的に賦活が高まっている部位を記している。
 (文献16より引用)

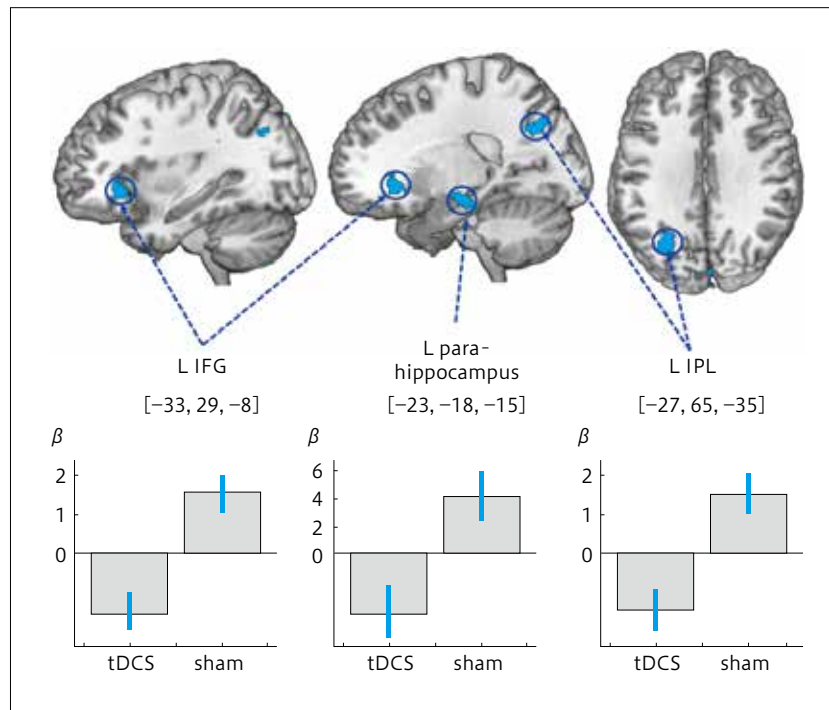


図4 tDCSのほうが賦活の低下した3部位
 (文献16より引用)

証された。本研究では、「あいうえお条件」の脳賦活と比較して「VF条件」において有意に賦活が亢進している脳部位を検証することで、VFT施行時の言語処理に関連した脳機能の評価を行った。

本研究の結果を示す。ShamとtDCS条件を比較したとき、安全性（バイタルサインや疲労度などを含めたVASの値）に有意差は認められず、tDCS刺激前後でも安全性

に有意差は認められなかった。

興味深いことに、tDCS条件において、運動学習課題に関して、SRTTの9回目、10回目にて、反応時間の短縮が認められた（図2の*印の部分）。

脳機能に関して、左IFG、左海馬傍回、左下頭頂小葉（inferior parietal lobule：IPL）の脳賦活がtDCS条件では有意に低下していた（図3、4）。さらに、SRTTにおける

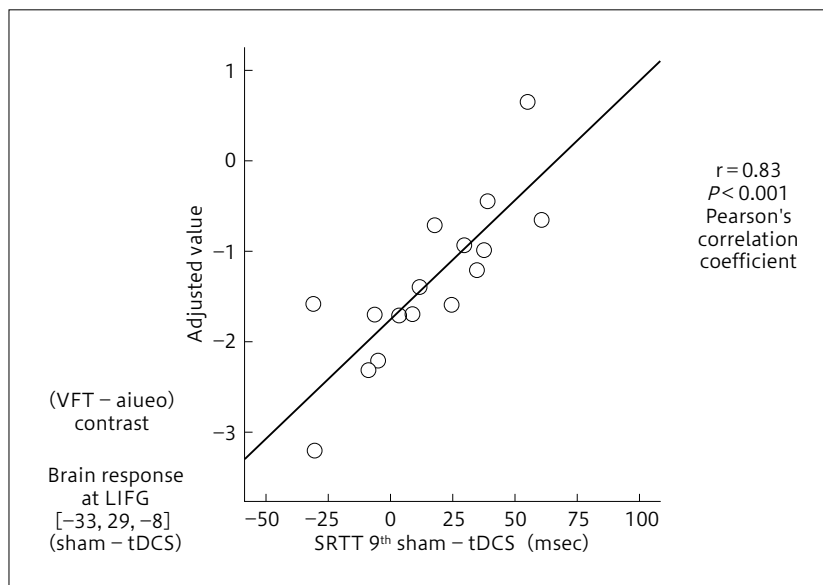


図5 SRTT 9回目の成績と左IFGの賦活低下の程度の相関
(文献16より引用)

反応時間の短縮（図5の横軸に相当）と左IFGの脳賦活の低下（図5の縦軸に相当）に関して、相関係数が0.83となり、正の相関を認めた（図5）。これらの結果から、VFT施行時の言語処理にかかわる脳賦活が大きいほど、暗示的運動学習の反応時間が短縮されることが示された。

II. 考 察

まず、本研究において sham 条件と比較して tDCS 条件で VFT 施行時の脳賦活が有意に低下した脳部位である左 IFG-左海馬傍回-左 IPL の領域の脳機能について考察する。近年の脳機能画像研究によると、左 IFG は、文章の理解や、言語の短期記憶処理を含む語彙・意味処理において重要な領域であることが示されている^{7,11,23}。また、海馬傍回は語彙・意味処理だけでなく、エピソード記憶のネットワークにおいて重要な脳部位と考えられている^{3,25,26}。これらの知見を踏まえると、左 IFG-左海馬傍回-左 IPL の脳賦活は、語彙・意味処理や単語の想起に関連した言語処理関連ネットワークを反映している可能性がある。

これらの言語処理関連ネットワークの脳機能に対する tDCS の効果に関して、われわれの予想に反して sham 条件と比較して有意に低下することが確かめられた。過去の tDCS の効果に関する脳機能画像研究では、tDCS 施行によって脳賦活が亢進し、課題のパフォーマンスも向上した

という報告がある^{14,33}。一方、いくつかの研究では tDCS 刺激により脳賦活が低下しながらも、課題のパフォーマンスが向上したという報告もある。Holland, R. や Meinzer, M. らの tDCS 研究では、言語課題を用い、左 IFG を刺激した結果、脳賦活が低下し課題の成績が向上したという^{8,15,35}。これらの研究では、tDCS 刺激により脳が効率的に機能することで、脳賦活は低下し、成績の向上につながったと考察されている。われわれの研究でも同様に、脳が効率的に機能し、賦活が低下し、SRTT の反応時間も短縮したことが示唆された。

tDCS による行動面の効果について、暗示的学習にかかわる SRTT の反応時間が sham 刺激と比較し有意に短縮することが確かめられた。左 IFG は暗示的学習と明示的学習の双方に関与するが、特に暗示的学習によって機能するといわれている³⁶。本研究では、tDCS により言語処理に関連する脳機能が効率化された結果、左 IFG の脳賦活が減少することが示唆された。左 IFG は言語処理だけでなく暗示的学習にかかわることが知られているため、本研究の VFT に対する tDCS の効果と暗示的学習に対する SRTT の反応時間に対する tDCS への効果が有意に相関し、図5のような正の相関関係が生じたものと考えられた。

おわりに

本研究でわれわれは、左 DLPFC 上で tDCS の陽極刺激をしたときの効果に関して、行動（運動学習）と脳機能（言語機能）の両面から評価を行った。左 DLPFC は、精神科臨床との関連が深い領域であり、抑うつ状態により興味関心が低下している患者は、言語処理時の左 DLPFC の賦活が低下することが指摘されている¹⁾。tDCS とうつ病に関して、左 DLPFC の刺激により抑うつ状態の改善が得られたという報告がある³⁴⁾。そのため、うつ病治療に本研究の fMRI プロトコルを用いることで、治療の幅が広がるのではないかと考えている。本研究通りに左 DLPFC を刺激してうつ病の治療をし、fMRI にて脳機能を評価することで、治療効果も評価することができるのではないかと考えている。この fMRI プロトコルが臨床的なバイオマーカーとして機能できるかもしれない。本研究のように行動や認知機能と脳機能に対する tDCS の効果を統合的に評価することは、臨床応用を進めていくうえできわめて重要なことである。精神疾患に対する tDCS の効果を科学的に理解し、本研究の内容をさらに発展させていきたいとわれわれは考えている。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Akiyama, T., Koeda, M., Okubo, Y., et al. : Hypofunction of left dorsolateral prefrontal cortex in depression during verbal fluency task : a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *J Affect Disord*, 231 ; 83-90, 2018
- 2) Antal, A., Nitsche, M. A., Paulus, W. : Transcranial magnetic and direct current stimulation of the visual cortex. *Suppl Clin Neurophysiol*, 56 ; 291-304, 2003
- 3) Binder, J. R., Conant, L. L., Humphries, C. J., et al. : Toward a brain-based componential semantic representation. *Cogn Neuro-psychol*, 33 (3-4) ; 130-174, 2016
- 4) Broeder, S., Nackaerts, E., Cuypers, K., et al. : tDCS-enhanced consolidation of writing skills and its associations with cortical excitability in Parkinson disease : a pilot study. *Neurorehabil Neural Repair*, 33 (12) ; 1050-1060, 2019
- 5) Buch, E. R., Santarnecchi, E., Antal, A., et al. : Effects of tDCS on motor learning and memory formation : a consensus and critical position paper. *Clin Neurophysiol*, 128 (4) ; 589-603, 2017
- 6) Fregni, F., El-Hagrassy, M. M., Pacheco-Barrios, K., et al. : Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation in neurological and psychiatric disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*, 24 (4) ; 256-313, 2021
- 7) Friederici, A. D. : The brain basis of language processing : from structure to function. *Physiol Rev*, 91 (4) ; 1357-1392, 2011
- 8) Holland, R., Leff, A. P., Penny, W. D., et al. : Modulation of frontal effective connectivity during speech. *Neuroimage*, 140 ; 126-133, 2016
- 9) Horvath, J. C., Forte, J. D., Carter, O. : Quantitative review finds no evidence of cognitive effects in healthy populations from single-session transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimul*, 8 (3) ; 535-550, 2015
- 10) Joyal, M., Fecteau, S. : Transcranial direct current stimulation effects on semantic processing in healthy individuals. *Brain Stimul*, 9 (5) ; 682-691, 2016
- 11) Koeda, M., Takahashi, H., Yahata, N., et al. : A functional MRI study : cerebral laterality for lexical-semantic processing and human voice perception. *AJNR Am J Neuroradiol*, 27 (7) ; 1472-1479, 2006
- 12) Li, L. M., Violante, I. R., Leech, R., et al. : Brain state and polarity dependent modulation of brain networks by transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp*, 40 (3) ; 904-915, 2019
- 13) Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., et al. : Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, 125 (Pt 10) ; 2238-2247, 2002
- 14) Lindenberg, R., Renga, V., Zhu, L. L., et al. : Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology*, 75 (24) ; 2176-2184, 2010
- 15) Meinzer, M., Lindenberg, R., Sieg, M. M., et al. : Transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex improves word-retrieval in older adults. *Front Aging Neurosci*, 6 ; 253, 2014
- 16) Nakashima, S., Koeda, M., Ikeda, Y., et al. : Effects of anodal transcranial direct current stimulation on implicit motor learning and language-related brain function : an fMRI study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 75 (6) ; 200-207, 2021
- 17) Nitsche, M. A., Paulus, W. : Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 527 (Pt 3) ; 633-639, 2000
- 18) Nitsche, M. A. : Transcranial direct current stimulation : a new treatment for depression? *Bipolar Disord*, 4 (Suppl 1) ; 98-99, 2002
- 19) Nitsche, M. A., Liebetanz, D., Lang, N., et al. : Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol*, 114 (11) ; 2220-2222, 2003
- 20) Nitsche, M. A., Seeber, A., Frommann, K., et al. : Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Physiol*, 568 (Pt 1) ; 291-303, 2005
- 21) Nitsche, M. A., Paulus, W. : Transcranial direct current stimulation : update 2011. *Restor Neurol Neurosci*, 29 (6) ; 463-492, 2011
- 22) Palm, U., Hasan, A., Strube, W., et al. : tDCS for the treatment of depression : a comprehensive review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 266 (8) ; 681-694, 2016

- 23) Price, C. J. : The anatomy of language : a review of 100 fMRI studies published in 2009. *Ann N Y Acad Sci*, 1191 ; 62-88, 2010
- 24) Rasch, B., Pommer, J., Diekelmann, S., et al. : Pharmacological REM sleep suppression paradoxically improves rather than impairs skill memory. *Nat Neurosci*, 12 (4) ; 396-397, 2009
- 25) Renoult, L., Irish, M., Moscovitch, M., et al. : From knowing to remembering : the semantic-episodic distinction. *Trends Cogn Sci*, 23 (12) ; 1041-1057, 2019
- 26) Rugg, M. D., Vilberg, K. L. : Brain networks underlying episodic memory retrieval. *Curr Opin Neurobiol*, 23 (2) ; 255-260, 2013
- 27) Santos Ferreira, I., Teixeira Costa, B., Lima Ramos, C., et al. : Searching for the optimal tDCS target for motor rehabilitation. *J Neuroeng Rehabil*, 16 (1) ; 90, 2019
- 28) Stagg, C. J., Jayaram, G., Pastor, D., et al. : Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning. *Neuropsychologia*, 49 (5) ; 800-804, 2011
- 29) Thair, H., Holloway, A. L., Newport, R., et al. : Transcranial direct current stimulation (tDCS) : a beginner's guide for design and implementation. *Front Neurosci*, 11 ; 641, 2017
- 30) Valloton, C. D., Harewood, T., Ayoub, C. A., et al. : Buffering boys and boosting girls : the protective and promotive effects of Early Head Start for children's expressive language in the context of parenting stress. *Early Child Res Q*, 27 (4) ; 696-707, 2012
- 31) Vargas, V. Z., Baptista, A. F., Pereira, G. O. C., et al. : Modulation of isometric quadriceps strength in soccer players with transcranial direct current stimulation : a crossover study. *J Strength Cond Res*, 32 (5) ; 1336-1341, 2018
- 32) Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., et al. : Practice with sleep makes perfect : sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, 35 (1) ; 205-211, 2002
- 33) Waters, S., Wiestler, T., Diedrichsen, J. : Cooperation not competition : bihemispheric tDCS and fMRI show role for ipsilateral hemisphere in motor learning. *J Neurosci*, 37 (31) ; 7500-7512, 2017
- 34) Woodham, R., Rimmer, R. M., Mutz, J., et al. : Is tDCS a potential first line treatment for major depression? *Int Rev Psychiatry*, 33 (3) ; 250-265, 2021
- 35) Wörsching, J., Padberg, F., Ertl-Wagner, B., et al. : Imaging transcranial direct current stimulation (tDCS) of the prefrontal cortex-correlation or causality in stimulation-mediated effects? *Neurosci Biobehav Rev*, 69 ; 333-356, 2016
- 36) Yang, J., Li, P. : Brain networks of explicit and implicit learning. *PLoS One*, 7 (8) ; e42993, 2012