

## 審査の結果の要旨

氏名 岡部 慎 吾

本研究の目的は、連続経頭蓋磁気刺激：rTMS のヒト中枢神経に対する作用機序・作用様式を解明し、実際にパーキンソン病患者への治療効果について検討することである。また霊長類での基礎実験を追加し、rTMS 治療の今後について考察した。

尚、本研究ではヒトに対する磁気刺激は、東京大学医学部研究倫理審査委員会と国立精神神経センター倫理委員会の承認を得た上で患者・被験者全員からインフォームド・コンセントを得て実施し、霊長類（カニクイザル）の実験は、animal research on Human Care and Use of Laboratory Animals (Rockville, National Institute of Health / Office for Protection from Research Risks, 1996) のガイドラインに従って、実験実施施設である国立循環器センターに於ける動物実験倫理委員会の承認を得て実施した。

### 第1章：連続経頭蓋磁気刺激の作用機序に関する基礎的検討

1：Single-photon emission computed tomography：SPECT を用いた連続経頭蓋磁気刺激による運動野の機能的神経線維結合に関する研究

本研究では、一次運動野（M1）を 1-Hz の rTMS で刺激した時に、局所脳血流量：rCBF がどのように変化するかを、SPECT を用いて検討した。実刺激および sham 刺激（コントロール刺激）の 2 条件下で SPECT を撮像。実刺激は sham 刺激より有意に右小脳半球の rCBF を増加させ、右側 M1、頭頂葉、前運動野（PM）そして補足運動野（SMA）の rCBF を減少させた。rTMS が刺激直下の大脳皮質からの線維連絡がある部位にも影響することが判明した。

#### 2：連続経頭蓋磁気刺激による持続する視覚野興奮性の変化

本研究では運動野以外の部位にも rTMS が大脳皮質興奮性を刺激後も持続して変動させる効果を及ぼすのか、また刺激頻度による相違を検討するため、視覚誘発電位という興奮性の判定指標がある視覚野への効果について検討。rTMS で後頭葉視覚野、およびコントロールとして前頭部を刺激し、刺激頻度が 1-Hz 及び 5-Hz の rTMS を各々別々に週を変えて行った。その結果、後頭部刺激を行った 2 群は前頭部刺激の群に比べて有意な VEP の振幅の変動を来とし、その変動は刺激終了後 30 分間持続したが、その影響は刺激頻度により異なっていた。本研究で、rTMS は運動野以外の大脳皮質に対しても、その興奮性を刺激後持続的に変化させることが証明された。

### 第2章：パーキンソン病に対する経頭蓋連続磁気刺激治療の試み

本研究は、未だ一定の見解を得ていないパーキンソン病患者に対する rTMS の治療効果を検討することを目的とし、厚生省による全国研究として行った。パーキンソン病患者を対象とし、全部で 85 名を無作為に 1) 運動野刺激群、2) 後頭部刺激群、3) sham 刺激群の 3 治療群へ振り分け、0.2-Hz の rTMS を行った。Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)、Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) に加えて visual analogue scale による自覚症状の変動を治療効果の評価として行った。UPDRS および motor-UPDRS では、どの刺激方法でも同程度には臨床症状の改善を観察し、HRSD の検討からは運動野刺激群と sham 刺激群の治療効果が同程度であることが明らかとなった。また 3 種類の刺激方法の何れでも自覚症状は改善しなかった。結果的に 0.2-Hz の rTMS では、sham 刺激の誘導した効果と比べて有意な差はなく、プラセボ効果を持つのみであったと結論した。

### 第3章：5 Hz-rTMS によるカニクイザル脳への影響に関する研究

本稿のカニクイザルを用いた研究は、けいれん誘発などの危険性と放射線被曝の副作用等のため、ヒトでは検討しにくい5-Hz・2000 発という刺激条件による基礎的検討である。

#### 1：動物実験用経頭蓋磁気刺激コイルの開発

通常のヒト用コイルでは、ヒト脳より遙かに小さいサル脳の局所刺激が不可能であるため、カニクイザル刺激用コイルの開発を行った。まず、実験に使用するカニクイザル頭部 MRI からプラスチック製カニクイザル頭蓋を作成し、その頭蓋曲率に合致するように角度を調節した小径 double-cone コイルを作製した。その上で3種類のコイル（サル用特殊 double-cone コイル、ヒト用 double-cone コイル、ヒト用 8 の字型コイル）がプラスチック製カニクイザル頭蓋内に誘導する電界強度を測定し検討した。実験の結果、我々の作製した外径 62mm でコイル間角度 135 度のサル用 double-cone コイルが、サルの脳に効率よく局所電流を誘導し、他の2種のコイルよりきわめて効率的であった。

#### 2：カニクイザル運動野への rTMS の脳内糖代謝に対する影響

全身麻酔下のカニクイザルに rTMS を行い、その前後で経時的に  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose PET を撮像し、糖代謝の変化について検討した。前述したカニクイザル用 double-cone コイルを使用し、カニクイザル M1 へ 5-Hz・2000 発の磁気刺激を施行した。両側 M1 や前後帯状回 (ACC, PCC) を含む辺縁系、そして眼窩前頭皮質：OFC で有意な糖代謝の変動を認めた。ACC・OFC での糖代謝亢進、および刺激対側 M1 での糖代謝低下が明らかで、その変化は刺激後少なくとも 8 日程度持続していた。

#### 3：カニクイザル運動野への rTMS の脳内ドーパミンに対する影響

先行実験で rTMS の長期間持続する効果を見出すことが出来た。本実験でも全身麻酔下のカニクイザルの M1 に対し 5-Hz・2000 発の rTMS を行い、内因性ドーパミン代謝へ与える影響を検討した。大脳基底核のドーパミン  $\text{D}_2$  受容体に特異的に結合する [ $^{11}\text{C}$ ] raclopride を用いて、PET によりその結合能を測定し、sham 刺激と実刺激との間で比較した。右 M1 の rTMS により側坐核を含む両側腹側線条体でラクロプライドの binding potential (BP) は減少し、右被殻では逆に BP が増加した。背側線条体全体では有意な BP の変化を認めなかった。この結果は M1 の rTMS が腹側線条体からの内因性ドーパミン放出を促進したことを示唆する。rTMS のうつ病・PD に対する治療効果・機序を考える上で、重要な情報を提供する結果であった。

rTMS の中枢神経への作用機序に関する研究を行い、1-Hz 運動野の rTMS が刺激部位から離れた脳内遠隔部位にも脳血流変化を誘導し、運動野のみならず視覚野などの部位に於いても、1-Hz (5-Hz) の rTMS が刺激終了後も持続する影響を及ぼすことを明らかにした。この事実を踏まえ、パーキンソン病治療への応用を試みたが、0.2-Hz の rTMS では治療としての有効性を見出せなかった。一方、カニクイザルを用いた磁気刺激と神経機能画像的な研究により、5-Hz rTMS は側坐核のドーパミン放出を促進し、このことはうつ病の治療に対し有効であるという可能性を示した。尚、rTMS のパーキンソン病治療への応用については刺激条件設定等の検討が必要である。以上、本論文は rTMS のヒト中枢神経への作用様式を解明し、中枢神経疾患への治療応用に際して重要な情報を得ることが出来たと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。