

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏 名 新井 憲俊

本研究は、近年パーキンソン病 (Parkinson's disease, PD) の治療として行われており、その臨床効果が明白である視床下核 (subthalamic nucleus, STN) の脳深部刺激法 (deep brain stimulation, DBS) の作用機序を PET (positron emission tomography) を用いて検討し、さらに連続経頭蓋磁気刺激法 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) を同疾患の治療に適用する際の臨床効果を得るための刺激条件を論じたものであり、以下の結果を得ている。

1.  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET では、STN-DBS の ON/OFF の間で線条体の集積に有意な差異は見られなかった。過去の動物実験の報告や、ヒトにおける  $^{11}\text{C}$ -raclopride PET による報告を考慮すると、STN-DBS はドーパミンの合成や分泌を促進することにより臨床効果をもたらすとは積極的には考えにくい。一方、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET では、DBS ON により刺激同側の視床腹外側に活動上昇を、さらに刺激対側淡蒼球内節に活動低下を認めた。このことから、STN-DBS は、刺激対側の症状は刺激同側視床の活性化を介し、また刺激同側の症状は元来 PD で活動が亢進している淡蒼球内節の活動を抑制させることにより、症状を改善させていると考えられた。さらに DBS ON により、刺激同側の海馬傍回の活動低下を認め、STN-DBS の副作用として報告されている記憶障害と関与している可能性がある。

2. 近年、rTMS を PD の治療として用いた報告が散見される。しかし、その効果には一様の結果が得られていない。その原因として、刺激パラメータ (刺激頻度・刺激強度・刺激部位など) が報告により一様でないことが大きな原因である。本研究では rTMS の刺激パラメータとして、過去にほとんど報告のない刺激パルスの相違 (単相性パルス・二相性パルス) による効果の違いを複数の方法を用いて検討した。

単発磁気刺激において、運動閾値では単相性パルスの方が二相性パルスに比べて有意に高値であった。また、刺激パルスの方向によっても影響を受け、単相性パルスでは前向き、二相性パルスでは、最初の誘導電流の方向が後向きであるほうが、閾値が低くより有効な刺激が可能であった。この原因として、運動野のニューロンの配列方向とそれぞれの刺激パルスによる誘導電流の向きとの関係により説明した。

3. 連続磁気刺激において、運動閾値上の short-train 刺激 (20 発) で運動野を刺激し、対

側背側骨間筋（FDI）から運動誘発電位（motor evoked potential, MEP）である表面筋電図を記録した。その結果、刺激頻度が 3Hz のとき、単相性パルスが、二相性パルスよりもより加重効果が強く、刺激する度に得られる筋電図の反応がより促通しやすいことが判明した。

4. 閾値下 1000 発の連続磁気刺激後に得られる after-effect において MEP の振幅に差があるか否かを検討した。その結果、安静時運動閾値の 90% の刺激強度を用いれば、単相性パルスにより連続刺激をしたほうが二相性パルスによる連続刺激よりもより強く、長く持続する促通効果を認めた。

5. 単相性パルスと二相性パルスによる rTMS が脳血流に及ぼす影響について調べた。その結果、表面筋電図で得られた反応と同様に、rTMS では刺激回数と脳血流の変化量の関係が、刺激パルスの性状により異なり、二相性パルス刺激よりも単相性パルスのほうが、より強い加重効果をもたらすことが判明した。

これらの研究により、刺激パルスの性状の違いが生理学的に異なる影響を及ぼすことが示され、連続刺激を行う場合は、従来用いられている二相性パルスよりも、単相性パルスを用いたほうがより強い効果が得られることが判明した。

以上、本論文は、PET により視床下核・脳深部刺激療法（STN-DBS）の作用機序を検討するとともに、さらに高頻度連続経頭蓋磁気刺激法（rTMS）の適切な刺激パラメータについて考察し、rTMS の治療への応用に関して重要な知見を得た研究であり、学位の授与に値すると思われる。