

審査の結果の要旨

氏名 濱 田 雅

本研究は非侵襲的にヒトの大脳皮質神経細胞を刺激することができる反復経頭蓋磁気刺激法 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) による、将来的な各種神経疾患への治療応用を考慮し、これまで以上に強力でかつ持続時間の長い効果を誘導できる rTMS 刺激法を探索することを目的とした。新しい刺激法を探索するにあたり、単相性パルスを用いた刺激法が有力であるという先行研究に注目し、不均一 rTMS 刺激、具体的には反復単相性 2 発経頭蓋磁気刺激法、続いて反復単相性 4 発経頭蓋磁気刺激法による効果について検討し、下記の結果を得ている。

1. 反復単相性 2 発経頭蓋磁気刺激法 (repetitive paired pulse stimulation, rPPS) という新しい刺激法の大脳運動野に対する促通効果の発生源を検討した。単発 TMS に対する手内筋からの運動誘発電位 (motor evoked potential, MEP) は rPPS 後 10 分間増大したが、脳幹電気刺激に対する MEP に増大は認めなかった。従って rPPS で得られる促通効果が脳皮質レベルで起きていることが示された。またその時間経過は安定しており、rPPS はヒト運動野に促通効果をもたらす有用な方法であると結論した。
2. rTMS による促通効果はシナプス可塑性 (長期増強、long-term potentiation, LTP) に基づいていると考えられている。動物実験の LTP 誘導では、刺激強度・刺激頻度など様々な因子が重要であるが、中でも 1 トレイン内のパルス数は LTP 誘導刺激法において重要な因子である。したがって 1 トレインに含まれる刺激数を増やす事により、より大きな効果を誘導できると予想されたため反復単相性 4 発経頭蓋磁気刺激 (quadripulse stimulation, QPS) による大脳運動野促通効果について、PPS と比較検討した。結果は、QPS によって 75 分以上続く MEP の増大が誘発された。QPS と PPS の差異は合計パルス数や合計トレイン数では説明できず、1 トレイン内のパルス数が、rTMS によって誘導される後効果の大きさ・持続時間を決定する重要な因子であることを示唆した。脳幹電気刺激による MEP では変化を認めないことからこの促通効果が脳皮質由来であることを示した。また各種パラメータの検討から QPS による促通効果が LTP 様可塑性に基づいていると考察した。
3. QPS によって誘導される効果が LTP 様であれば、動物実験で示されている刺激頻度と可塑性の間の非線形性も保存されていることが推測される。そこで、刺激間隔を変化する事での QPS 効果の変化を検討した。更に、皮質抑制性・興奮性介在ニューロン機能を調べることで、QPS の後効果の生理学的特性を詳細に検討した。結果は短い刺

4. メタ可塑性はシナプス可塑性の恒常性制御機構のよい具体例であると考えられており、理論的支柱に Bienenstock-Cooper-Munro (BCM) 理論がある。従って QPS で得られた刺激反応曲線が、メタ可塑性な変化、すなわちプライミング刺激によりどのように可変しうるかについて検討した。結果はプライミング刺激により QPS の刺激反応曲線が BCM 理論に従って左右に移動することを示した。プライミング刺激が、そのみで short-interval intracortical facilitation (SICF) に特異的に影響を与えており、MEP 振幅には直接影響しないものの、皮質ニューロンを一時的に修飾していることを示した。以上の結果は、ヒト運動野においても BCM 様の恒常性制御機構が存在することを強く示唆した。

以上、本論文は单相性パルスを用いた新しい刺激法である QPS はヒトで用いられていた従来の刺激法と比べて比較的長く持続する効果を誘導することを示した。またその機序としてはシナプス可塑性に基づいていることを支持する結果を示すとともに、シナプスの恒常的制御機構である BCM 理論に基づいた変化を起こしうることも示した。本研究は将来的な rTMS の治療応用にあたり、rTMS 誘導効果の不安定性、作用機序の解明、恒常性制御系との関係性といった従来の rTMS 研究で提示された問題点の克服に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。