

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 弓削田 晃弘

本研究はパーキンソン病治療に用いられている脳深部刺激療法(deep brain stimulation; DBS)の治療効果や作用機序を解明するために、衝動性眼球運動(saccade; サッカー)課題を用いて視床下核(subthalamic nucleus; STN) DBS、レボドパ、淡蒼球内節(globus pallidus pars interna; GPi) DBSの各治療がサッカーにおよぼす効果を調べ、以下の結果を得ている。

1. レボドパ内服に加えてSTN DBSを施すことにより、随意性サッカーの潜時を短縮させ振幅を増大させた。また、随意性サッカーの誤反応(記憶誘導性サッカー(memory guided saccade; MGS)時のsaccade to cue)を減少させた。研究開始前は大脳基底核の関与が少ない反射性サッカーへは影響が少なく大脳基底核が強く関与する随意性サッカーをよく改善させると予想されたが、予想に反し反射性サッカーも潜時が短縮し振幅が増大した。反射性・随意性サッカーともに改善したことから、STN DBSがSTN-SNr回路の過剰活動を抑えて、反射性・随意性サッカー双方に共通に関与する神経回路つまり上丘への過剰抑制を軽減することによりサッカーの潜時短縮、振幅増大をもたらし、更にMGSの誤反応(saccade to cue)を減少させたと考えられる。

2. レボドパにより随意性サッカーのMGSの潜時が短縮した。また、研究開始前はレボドパもSTN DBSと同様に反射性サッカーへは影響が少ないが随意性サッカーをよく改善させると予想されたが、予想と反しMGSの誤反応(saccade to cue)抑制を改善させず、また反射性サッカーの潜時を延長させた。レボドパは大脳基底核の直接路(動き出しの制御)と間接路(ブレーキの制御)の双方へ作用してそのバランスへ影響をもたらし、大脳基底核が深く関与するMGSの開始を改善したと考えられる。しかし、反射性・随意性サッカー双方に共通に関与する上丘の神経活動レベルへの効果に乏しかったために反射性サッカーの潜時は短縮させなかったと考えられる。更に、レボドパは上丘への唯一の抑制性入力であるSTN-SNr-SC回路に対する効果が乏しいため、不要なサッカー(MGSの誤反応(saccade to cue))の抑制効果に乏しかったと考えられる。

3. GPi DBSにより反射性・随意性サッカーともに改善し、ASの誤反応(prosaccade)も減少傾向になった。研究前には、GPiがサッカーにかかわる神経回路には含まれていないため、GPi DBSはサッカーに影響をおよぼさないと予想されたが、これと反した結果になった。MGSの誤反応(saccade to cue)抑制は改善させなかったため、予想通りにSTN-SNr-SC回路へは効果がなかったと考えられる。GPiは大脳基底核—視床皮質経路の出力核であることから、同回路を介して広く大脳皮質の活動性を改善し、これにより二次的に眼球運動関連領域の活動性を改善してサッカーの動き出しや大きさを改善したと考えられる。また、ASの誤反応(prosaccade)を減少傾向にさせたことから、大脳皮質の活動性改善効果が前頭葉にまでおよんだ可能性が示唆される。

以上、本論文は STN DBS、レボドパ、GPi DBS の各治療がサッカードへおよぼす効果の検討から、その効果の相違点を明らかにした。これまでの研究から知られている各サッカードに關与する神経回路との対比から、各治療法のメカニズムの相違が一部明らかにされたと考えられる。本研究はこれまで知られていなかった STN DBS の不要なサッカード(記憶誘導性サッカード課題時の *saccade to cue*) の抑制効果や反射性サッカードの改善効果、GPi DBS の反射性および随意性サッカードの改善効果などを新たに示したとともに、レボドパおよび GPi DBS が不要なサッカードの抑制(記憶誘導性サッカード課題時の *saccade to cue*)の抑制には改善効果をもたらさないことを新たに示した。これにより STN DBS、レボドパ、GPi DBS の作用機序の解明、およびパーキンソン病症状と大脳基底核機能との関わりの解明に重要な貢献をなし、パーキンソン病診断・治療に寄与すると考えられることから、学位の授与に値するものと考えられる。