

## 論文の内容の要旨

論文題目：

進行性核上性麻痺及びパーキンソン病の一次運動野制御に関する研究：経頭蓋磁気刺激による小脳抑制及び short-interval intracortical inhibition・facilitation の検討

氏名： 代田 悠一郎

神経変性疾患は、その病態が未解明であること、有効な治療に乏しいことから、神経内科領域における重要な研究課題である。本論文では、運動障害を呈する神経変性疾患の代表であるパーキンソン病 (PD)・パーキンソン症候群における一次運動野 (M1) の興奮性変化につき経頭蓋磁気刺激 (TMS) を用いて検討した。TMS は非侵襲的なヒト脳刺激法であり、二発刺激法による conditioning-test paradigm の結果から、小脳と M1 との関係、M1 内の抑制性・促通性神経回路の存在などが明らかにされている。

Conditioning-test paradigm は、M1 刺激単独における運動誘発電位 (MEP) 振幅を条件刺激+M1 刺激の二発刺激における MEP 振幅と比較することにより、条件刺激が M1 の興奮性に与える影響を調べる手法である。二発刺激での MEP 振幅が単発刺激よりも大きければ促通性、小さければ抑制性の効果と判断される。

本論文は 4 部構成であり、Part I~III は M1 内神経回路を主として扱い、Part IV では小脳と M1 との機能結合を扱った。

まず、PD と健常人で M1 内制御系に差があるか否かを調べることを計画した。M1 への二発刺激により調べられる現象には short-interval intracortical inhibition (SICI)、short-interval intracortical facilitation (SICF)、intracortical facilitation (ICF)、long-interval intracortical inhibition (LICI) などの各種抑制性・促通性の現象があり、各々固有の神経回路の機能を反映するとされている。さらに、SICI と LICI の相互作用についても、条件刺激を二発加え合計三発の刺激を用いることで研究されている。これらのうち SICF については PD での結果が未だ報告されておらず、検討に値すると考えた。過去の報告では、健常人において SICF の程度と SICI の程度とに関連があることが示唆されているため、はじめに Part I において、SICI と SICF を同時に施した際の両者の相互作用を健常人を対象として検討した。M1 への単発 TMS においては皮質脊髄路に multiple descending volley と呼ばれる離散的な伝導が生じることが知られており、各成分は潜時

の早いものから順に I1、I2、I3 wave などと命名される。M1 に対する conditioning-test paradigm においては、条件刺激は I-wave ごとに異なる変化を与えるとされており、特に SICI においては I3 wave の抑制により、SICF においては I2・I3 wave の増加によりそれぞれ抑制性、促通性の変化が生じると想定されている。Part I においては、まず過去に報告されている SICI の条件刺激強度変化に対する Uカーブ現象（条件刺激が弱すぎても強すぎても抑制が減弱する）を再確認し、SICF の刺激強度依存性を調べた。さらに、SICI と SICF の同時施行においては、I3 wave の増加に相当する促通が SICI の共存により消失することを示し、I3 wave の調節を介して SICI と SICF が相互作用していると考えた。厳密には I-wave ごとの調節については侵襲的な方法でしか確認できないとされるため、Part III（後述）においてはこれを通常表面筋電図記録による MEP から推定する方法を提案した。

PD において、SICI のような二発刺激法の結果は正常であるにもかかわらず SICI + LICI の三発刺激法の結果が異常であるという報告が存在するため、二発刺激法では判然としない M1 の異常が PD 患者において三発刺激法を行うことで他にも発見される可能性も含め、次の Part II の実験を計画した。ここでは、SICI/ICF、SICF に加え Part I で検討した SICI + SICF を PD 患者 10 名、高齢健常対照 11 名を対象として検討した。また、PD における振戦の発現に小脳の関与を重視する報告もあるため、小脳と M1 の関連を調べる手法である cerebellar inhibition (CBI) も同時に行った。その結果、SICI や CBI といった抑制性の神経回路の働きは PD でも健常人と同様であったが、SICF や ICF といった促通性の神経回路の働きが亢進している傾向が見られた。PD モデル動物での検討からは、錐体路を形成する M1 ニューロンの発火パターンに変化が生じてバースト状かつ同期した発火が増えるとの報告があるため、条件刺激に対する被刺激性・同期性が亢進しており促通性神経回路の機能亢進が見られたという可能性を考えた。また三発刺激法による SICI + SICF では Part I と同様の促通減少が PD 群でも認められ、PD において M1 内抑制機構が正常であることを更に支持する結果と考えた。

これまでの Part I・II では従来と同様の MEP 振幅に基づく測定パラメータ、即ち MEP ratio により M1 における興奮性の変化を判定した。しかしながら実際には M1 への TMS により脳から生じる出力の主たる要素は離散的な multiple descending volley であり、その各成分の増減を個別に検出できればより詳細な評価が可能になると考えられる。これまでに同様のことを達成するには侵襲性を伴う検査を必要としたが、非侵襲的に同等のデータを取得することを目的とし、Part III では、通常 MEP を測定するのと同じ表面筋電図波形から descending volley の成分に関する情報を得るための方法論を提案した。

MEP の形成には descending volley の時間的加算が重要であり、descending volley の構成成分である I-wave 同士の潜時差は 1.5~2.0 ms 程度であるため、少ない I-wave で生じた MEP とより多くの I-wave が加算して初めて生じた MEP との間には 1.5~2.0 ms 程度（ないしその倍数）の潜時差があることが想定される。従って、表面筋電図信号の解析により時間的に 1.5~2.0 ms 程度異なる二つの成分が抽出できれば、これらが相対的に早期の I-wave 成分と後期の I-wave 成分に対応する可能性がある。

上記の仮説に基づき、因子分析と独立成分分析を MEP 波形信号データセットに対して行うことで個々の波形を二つの成分に分解し、早期成分・後期成分各々の寄与度を評価した。実際のデータセットとしては、M1 単発刺激において刺激強度を増してゆくりクルートカーブ、及び SICI について健常人での検討をまず行った。過去の侵襲的な検査の結果から、リクルートカーブにおいては刺激強度を増すに従って後期 I-wave の寄与が大きくなることが、また SICI においては I3 wave に代表される後期 I-wave が比較的選択的に抑制を受けることが示されているが、これら 2 点が因子分析・独立成分分析の手法により表面筋電図波形から推定された。さらに、Part II のデータセットに対しても同様の解析を行った。すると、SICF における促通には後期成分の寄与増加が重要であること、SICI + SICF においてはやはり後期成分の寄与度が低下しており Part I の考察が支持されることが示された。CBI についてはこれまで直接 I-wave を調べた報告はないが、早期成分の抑制が関与している可能性が示唆された。因子数推定など方法論的には更に洗練すべき点があるのも事実であるが、このような解析方法により表面筋電図波形から非侵襲的に descending volley に関する情報を取得しうることを示され、有用と考えた。

続いて Part IV においては、パーキンソン症候群の一つである進行性核上性麻痺 (PSP) における小脳機能を調べた。PSP では臨床的に小脳症状が明らかなことは少ないが、病理学的には小脳遠心系に属する歯状核に高度の変性を来すことが知られている。この潜在的な小脳機能異常を、CBI を用いて明らかにした。

CBI においては、条件刺激である小脳刺激が小脳半球の Purkinje 細胞を興奮させることで歯状核の活動を抑制すると考えられている。歯状核は視床を介して M1 に促通性の影響を与えているため、最終的には条件刺激が脱促通により M1 の興奮性を低下させると考えられている。従って、PSP においては歯状核病変を反映して CBI 検査が異常になるとの仮説を立て、PSP 患者 11 名の結果を PD 患者 11 名・健常対照 10 名と比較した。手内筋から筋電図を記録し CBI 検査を施行したところ、PD 群では健常対照と同程度の抑制が見られたのに対し、PSP 群では抑制が有意に減少していた。この CBI 減少は年齢とは関連しなかったが、PSP 群では臨床症状の重症度と有意な相関を認めた。PD 群では

この相関は見られなかった。近年になり MRI を用いて PSP の小脳異常を生前に捉えたとする報告が相次いでおり、Part IV の結果は古典的な病理所見のみならずこれらの報告にも合致する結果であった。

本論文で行った TMS による conditioning-test paradigm は、安静時の MEP を繰り返し計測することで M1 内の抑制性・促通性神経回路、あるいは他の脳部位と M1 との機能結合を比較的簡便に検査できるため、臨床現場において有用な方法である。Part I において新たな刺激パラダイムを開発し、従来の方と併せて Part II において PD 群に適用した。PD 群においては抑制性回路の機能は健常人と同様であったが、促通性回路の機能が一部亢進している可能性が示唆された。動物実験の結果に合致する現象を見ている可能性があるが、促通性パラダイムに関しては疾患群での検討が未だ十分でなく、さらなる検討が必要と考えられた。また、従来の方では MEP 振幅に基づく一次元的な指標を用いていたが、MEP 形成には離散的な I-wave を成分とする multiple descending volley が関与していることを考え、Part III において (I-wave の成分) × (各々の大きさ・寄与度) という二次元的な情報を非侵襲的に取得する方法論を提案した。Part IV においては、必ずしも臨床症状として明確でない小脳機能異常を CBI により捉えられることを示し、パーキンソン症候群の鑑別・病態把握に資することを報告した。ここに示したような手法を活用することにより、非侵襲的刺法である TMS は神経変性疾患の病態解明・診断率の向上においてこれまで以上の重要性を持つと期待される。