

論文の内容の要旨

論文題目 健常人およびパーキンソン病患者における L-DOPA の
運動野可塑性への影響：経頭蓋磁気刺激を用いた検討

田中 信行

ヒトが環境に適応するために学習・順応するためには、ある刺激入力に対する神経の興奮性を状況に応じて変化させる神経の可塑性という機能が重要であると知られている。この神経の可塑性機能は、海馬において記憶を担うのみではなく、大脳皮質においても存在している。また、神経疾患において可塑性機能が障害されることが報告されている。しかし、ヒトにおける大脳皮質の可塑性の担う役割は充分わかっていない。

動物において、可塑性を調節する因子が種々知られているが、その中でも重要なのがドパミンである。ドパミンの欠乏により神経疾患が生じることはよく知られていることであり、その中の一つにパーキンソン病がある。パーキンソン病では、単純なドパミンの欠乏による症状以外のこれまで充分説明のつかない症状がみられるが、それらの病態不明の症状はドパミン不足による神経可塑性障害で説明がつく可能性がある。

今回我々は、ドパミンと大脳運動野の可塑性機能について注目し、L-DOPA がヒトの運動野皮質可塑性変化に与える影響を検討した。まず、健常者で加齢に伴う変化および L-DOPA の用量による影響を明らかにした。さらにパーキンソン病患者でも L-DOPA のオフ状態のときとオン状態のときで比較して、OFF のときの神経可塑性の状態が L-DOPA によりどのように改善するか検討した。

本研究においては、ヒトの大脳皮質の非侵襲的に可塑性を変化させる経頭蓋反復磁気刺激のなかでも、4 連発経頭蓋反復磁気刺激法(quadri-pulse stimulation: QPS)を用いての検討を行った。QPS は単相性の 4 連発の磁気刺激を一組として 5 秒毎 30 分間にわたって刺

激することにより可塑性変化をおこすものである。4連発の間隔時間を調整することによって、長期増強(LTP)/長期抑圧(LTD)様変化の双方向を誘導することができ、4発の刺激間隔を5msに設定した場合にはLTP様効果を誘導する。

実験1では、健常人にてL-DOPA内服後の5ms間隔のQPS(QPS-5)によるLTPの変化をplaceboと2重盲験比較した。

実験1-1では65歳群(64.9±1.6歳)の健常高齢者32人におけるL-DOPA200mgとPlaceboでのLTPの変化の検討を、実験1-2においては65歳群(65.1±1.24歳)20人でのL-DOPA200mgとPlaceboを行い、L-DOPAの用量により効果が変わるか検討した。また、実験1-3では45歳群(44.8±1.3歳)11人でのL-DOPA200mgとPlaceboのLTPの差を検討するとともに、実験1-1の結果と比較して年齢による差の分析を加えた。

65歳それぞれに被験者に対し、ブラインド化された内服薬を試験日ごとにいずれか単回投与を行った。投与二時間後に刺激前のベースラインの条件としてのmotor evoked potential (MEP) 振幅、resting motor threshold (RMT)、active motor threshold (AMT) を右第一背側骨間筋(FDI)から測定を行った。MEP測定の刺激強度は振幅が約0.5mVになるように設定した。QPSは左M1に対してAMTの90%の強度を使用し、刺激間隔を5msに設定した4連発単相TMSを5secおきに30分間、計360回行った。MEP振幅を刺激終了後から30分後までは5分ごとに、30分後から60分後までは10分おきに測定し、MEPの変化により、運動野皮質の興奮性がどのように変化したか分析した。

実験1-1の結果は65歳平均の高齢者においても、Placebo内服下でQPSによってLTP様変化がみられ、L-DOPA内服により有意に増強することが示された。

実験1-2では、L-DOPA100mgにおいても200mgと同等のLTP様変化の増強作用が得られた。

実験1-3においては45歳平均の健常者において検討を行った。Placebo内服にてLTP様変化の増強がみられ、その効果がL-DOPA200mg投与にて増強した。実験1-1の結果と比較すると、PlaceboによるLTP誘導は45歳平均に比して65歳平均では低下傾向がみられたものの、L-DOPA200mg投与によって増強されたLTP様変化については有意差がみられなかった。

実験1をまとめると、QPS5による運動野LTP様変化はL-DOPAにより増強された。ドパミンによるLTP増強は動物実験ではD1受容体刺激効果と考えられており、L-DOPAでQPS5によるLTP様効果が増強した機序もD1受容体刺激効果が考えやすい。また、L-DOPA

用量の 100mg と 200mg では差がみられず、動物実験でしられる、ドパミン中用量においてのみ LTP の増強効果が生じ、低用量および高用量では LTP の増強生じないという逆 U 字型用量依存曲線とは異なる結果であった。この理由の一つにはヒトに治療用量として使用する L-DOPA の用量では差がない可能性がある。また、もう一つの可能性としては、動物での逆 U 字型用量依存曲線の理由は D1 受容体と D2 受容体刺激の異なる可塑性への効果が用量により複雑に作用するからであると考えられているが、QPS は純粋な D1 作用を反映した可塑性変化を生じるため、D2 作用による抑圧性の作用をうけにくい可能性も考えられる。

年齢による QPS5 による運動野 LTP 様変化は 45 歳群と 65 歳群を比べると 65 歳群のほうが低下みられるものの、L-DOPA により LTP 様変化の誘導は同等になった。これは、高齢になると常時はドパミンの作用の生理的な低下により LTP 様変化が減少しているが、ドパミンを投与すれば LTP 様変化が 45 歳群と同等に強く増強され得ることが示された。これらより、QPS5 での LTP 様変化は L-DOPA 通常量の 100 mg と 200mg の両方に増強効果を示し、また 65 歳群でも L-DOPA の LTP 様変化の増強効果は保たれることがわかった。QPS が他の可塑性誘導として用いられる刺激法よりも純粋に D1 受容体刺激効果をみることが出来る可能性が示された。LDOPA 用量や被験者の年齢に影響されないことは、神経疾患に応用するにも安定性のある有効な方法であろうと考えられた。

実験 1 を踏まえて、実験 2 としてはパーキンソン病患者で QPS5 による LTP 様変化の L-DOPA による影響を検討した。

L-DOPA のみで治療をおこなっているパーキンソン病患者 8 名において、内服あり状態 (ON 時) と 12 時間以上内服を止めた状態 (OFF 時) の 2 条件について、実験 1 と同様に QPS を行った。パーキンソン病患者は L-DOPA の内服が OFF 時に LTP 様変化には健常高齢者よりさらに低下がみられ消失していた。L-DOPA 内服時には LTP 様変化の増強作用の回復がみられた。治療効果と可塑性の関連をしらべるため、ON 時および OFF 時の LTP 様変化と臨床上の運動症状のスコアリングである UPDRS の III における項目での点数を用いて相関の検討を行った。ON 時および OFF 時それぞれには UPDRS III スコアとの間に有意な相関は見られなかった。しかし、ON と OFF 時の MEP の変化率の差と UPDRS III の改善スコアの間には有意な相関がみられ、QPS を用いた可塑性を調べることにより、L-DOPA による治療効果を客観的に評価できる可能性が考えられた。

本研究において、L-DOPA の可塑性についての効果はその用量やサブ受容体の特異性、可塑性の種類によって複雑な効果を示すとされているが、QPS5 による LTP 様変化が L-DOPA による増強効果は、L-DOPA の用量や被験者の年齢に影響を受けないことを示し、健常者での本方法の作用の特性を明らかにした。安定した効果であることから、L-DOPA による可塑性変化を分析するには QPS5 は有益な方法であると考えられた。パーキンソ

ン病患者で誘導されなくなっている LTP 様変化が L-DOPA により回復し、その改善の度合いと症状の改善が相関しており、パーキンソン病の治療効果の判定にも有用な可能性が示唆された。今後は、他のパーキンソン病治療薬における検討を加え、治療効果の判定や病態不明な症状との関係を明らかにしていくための基礎的知見となった。