

審査の結果の要旨

氏名 佐藤 和也

本研究はパーキンソン病（PD）に対する反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）による新規治療法の開発を目指すにあたり、適切な評価手法の開発と rTMS の刺激方法の検討を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 補足運動野（SMA）に対する rTMS 治療では PD の動作緩慢に効果があったと報告されており、動作緩慢で評価される上肢反復運動のうち指タッピング（FT）と手の回内回外運動（P-S）の2つをモーションキャプチャーシステムで評価した。27名のPD患者と25名の健常コントロール（HC）を比較し、PDでは薬物内服後のon時と薬効が切れたoff時の2条件で評価を行った。先行研究が多く微細な運動であるFTと、報告が少なくより粗大な運動であるP-Sは、いずれもPDのoff時に運動の振幅と速度の低下を示し、FTでの既報告と合致する動作緩慢の特徴を示した。しかしPDのoffとonの比較において、FTでは各項目に有意な改善がなかった一方、P-Sでは複数の項目が有意に改善し、P-SはFTと比較して症状の改善を反映しやすい可能性が示唆された。また、HCと比較してPDでは運動の各要素の不規則さが大きく、特徴的な結果が示された。
2. 17名の健常者を対象とし、PDの病態において重要であるSMAに対して従来のrTMSと比較してより安定して高い効果が得られる单相性4連発磁気刺激法（QPS）による刺激を行い、生理学的な影響を検討した。一次運動野（M1）を刺激した際にM1興奮性を促通するQPS5、M1興奮性を抑制するQPS50とSham刺激の3条件でSMAに対するQPS（SMA-QPS）を行い、M1興奮性の変化をMEP（motor evoked potential）で評価した。SMAに対するQPS5でMEPは増大し、QPS50ではMEPは低下する傾向にあり、QPS5とQPS50間でMEP振幅に統計学的に有意な差を認めた。その一方で、QPS5、QPS50とShamの間では統計学的な有意差が示されなかった。また、M1での大脳皮質内における抑制性機構を反映する短潜時皮質内抑制（SICI）、皮質内促通（ICF）はいずれの刺激条件においても変化しなかった。この結果により、SMA-QPSはM1の皮質興奮性を変化させることが示され、かつその変化はM1の皮質内の抑制性・促通性機構とは別個の機序によりもたらされることが示唆された。QPSとSham間で差が有意でなかった一因は今回の刺激強度が比較的弱かったことと考察された。
3. PD患者に対してSMA-QPSを行う前段階として6名の健常成人を対象にSMA-QPSを行い、上肢の反復運動としてFT、P-Sの変化を評価した。QPS50を刺激条件とし

た SMA-QPS50、M1-QPS50、SMA-Sham の 3 条件間で、FT、P-S のいずれの測定項目にも変化を認めなかった。参加者が 6 名と非常に少ないことに加え、比較的若年な健常成人を対象としたため FT、P-S のパフォーマンスが高く、天井効果により効果が表れにくかったことなどを原因に挙げ、実際にこれらの運動が障害されている PD でより多数例の検討が必要であることを考察した。

以上、本論文は PD の動作緩慢の評価として上肢反復運動では FT 以外に P-S の客観的計測が有用である可能性を新規に報告した。また、SMA に対する QPS が M1 の興奮性を修飾可能であることを初めて示した。SMA-QPS は PD の rTMS 治療に応用できる可能性があり、本研究での上肢反復運動の評価手法はその効果判定に有効であると考えられる。これまでに定量的な運動評価により rTMS の治療効果の判定を試みた報告はなく、本研究は今後の rTMS による新規治療法開発において重要な貢献をなすと考えられる。よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。