

## 論文の内容の要旨

論文題目 反復経頭蓋磁気刺激による大脳皮質興奮性変化と運動学習への効果に関する研究

氏名 佐々木 拓也

1985年にBarkerらによって開発された経頭蓋磁気刺激法(transcranial magnetic stimulation, TMS)から発展した反復経頭蓋磁気刺激法(repetitive TMS, rTMS)は、非侵襲的に大脳皮質神経細胞の長期的な興奮性変化を誘導できる手法として広く研究されている。この効果は、シナプス可塑性である長期増強(long-term potentiation, LTP)や長期抑圧(long-term depression, LTD)に類似していると考えられており、rTMS終了後にも可塑性変化は持続するため、様々な疾患への治療応用の可能性が期待されている。

しかし、rTMSに関する最近の問題点として、その効果が個人毎に大きくばらつき、一定しないことが様々な研究グループより指摘されている。一例を挙げると、ヒト一次運動野(M1)に対して施行する場合、間欠的シータバースト刺激(intermittent theta burst stimulation, iTBS)はLTP様効果、すなわち、運動誘発電位(motor evoked potential, MEP)の振幅増大を誘導し、持続的シータバースト刺激(continuous theta burst stimulation, cTBS)はLTD様効果、すなわち、MEPの振幅減少をもたらすとされるが、Hamadaら(2013)は、どちらのプロトコルにおいても期待通りのMEP変化が誘導されるのは全被験者の50%程度に過ぎないことを報告している。このようなrTMSの効果のばらつきは、今後の治療応用においても大きな障壁となりうると考えられる。このばらつきの一因として、rTMSは異なる働きを持つ様々な神経細胞集団を同時に刺激しているが、その際に刺激される神経細胞集団のプロファイルが個人毎に異なっているということが考慮される。本研究では、rTMSの効果のばらつきを抑え、期待した効果を一貫した形で誘導するためには、誘導電流方向等の特定のrTMSのパラメータに関連した神経回路の選択的な刺激が重要であるという仮説に基づき、以下の二つの実験を行った。

実験1では、最も広く用いられているrTMSの一つであるcTBSの有効性を向上させる方法を検討した。ここでM1へのTMSが何を刺激しているかについて概説する。硬膜外電極による検討から、TMSでM1を刺激するとindirect wave(I-wave)と呼ばれる波形が記録されることが分かっており、皮質内興奮性介在ニューロンが刺激されることでシナプスを介し間接的に錐体細胞が刺激されると考えられている。ここで、誘導電流がM1に対して後前(posterior-to-anterior, PA)方向に生じるようにすると潜時の早いI-wave(early I-wave)が、前後(anterior-to-posterior, AP)方向では潜時の遅いI-wave(late I-wave)が導出されることが分かっており、各々のI-waveは錐体細胞にシナプス入力を持つ異なる介在ニューロン(本検討ではPA input及びAP inputとする)に由来していると考えられている。Hamadaら(2013)はcTBSが期待通りのMEP抑制効果を示すかどうかには、これらのI-waveの動員され方が重要であるとし、AP向き電流を誘導するTMSでearly I-waveの動員が起こりやすい(=PA input

が刺激されやすい) 被験者では cTBS で期待通りの効果が得られにくく, late I-wave の動員が起りやすい (= AP input が刺激されやすい) 被験者では期待通りの効果が得られやすいことを実験的に示している. 本研究では, このような cTBS と I-wave との関連に注目し, 二つの観点から cTBS の効果を向上させる方法を探った.

まず実験 1-1 として, cTBS の効果測定の方法について検討した. これまでの研究では, cTBS の効果判定には前後での MEP 振幅の変化を指標とすることがほとんどであるが, この際, 刺激閾値の低さから PA 向き電流を誘導する単相性 TMS を用いることが一般的である. しかし, cTBS 自体は AP 向き誘導電流が優位となる二相性 TMS を用いて施行される. 本研究では, 効果測定の MEP 導出に用いられる誘導電流 (PA 向き) と cTBS 自体に使用される誘導電流 (AP 向き優位) の方向が異なっていること, 及び, cTBS には AP input の刺激されやすさが重要であるとされることから, AP 向き電流や AP 向き優位の二相性電流によって MEP を計測した方が cTBS の効果を鋭敏に検出できるのではないかと推察し, 3 種類の電流 (PA 向き, AP 向き, 二相性 (AP 向き優位)) を用いて cTBS の効果を比較した. その結果, cTBS 後の MEP 変化について誘導電流方向の違いによる有意差は認めず, TMS の種類は cTBS の効果判定に影響しないことが示された.

次に実験 1-2 として, cTBS の刺激パラメータに関する検討を行った. cTBS は通常, 活動時運動閾値 (active motor threshold, AMT) の 80% の強度で施行される (cTBS<sub>80%</sub>). cTBS には AP input の刺激が重要であるとされることから, 本研究では, cTBS<sub>80%</sub> で MEP の抑制ではなく促進が起こってしまう被験者では, cTBS により PA input への刺激が同時に起こっているのではないかと推察した. そこから, 刺激強度を下げることで AP input のみを選択的に刺激できれば, cTBS の有効性を上げられるのではないかと考え, cTBS の強度を AMT の 65% 及び 100% (cTBS<sub>65%</sub> 及び cTBS<sub>100%</sub>) とした際の反応の変化を調べた. その結果, cTBS<sub>80%</sub> で MEP 振幅の増大が見られた被験者の約半数において, cTBS<sub>65%</sub> によって期待通りの MEP 抑制を誘導することができた. 一方, cTBS<sub>100%</sub> では cTBS<sub>80%</sub> が有効であった被験者の一部において, 期待とは反対の MEP 促進が誘導された.

以上から, cTBS の反応には刺激強度が大きく影響し, 刺激強度の調整により適切な神経回路を選択的に刺激することで, 効果を向上できる可能性が示唆された.

実験 2 では, rTMS の一つである連合性対刺激法 (paired associative stimulation, PAS) の運動学習に対する効果について検討した. 従来の PAS (standard PAS) は末梢神経の電気刺激と, M1 への閾値上 TMS のペアを反復することで可塑性変化を誘導する手法であり, 電気刺激と TMS の間隔 (interstimulus interval, ISI) が 21~25 ms 程度の時は LTP 様効果 (MEP 促進), 10 ms 程度の時は LTD 様効果 (MEP 抑制) が誘導されることが分かっている. Hamada ら (2014) の検討では, ISI が 21.5 ms と 25 ms の standard PAS (PAS<sub>21.5</sub> 及び PAS<sub>25</sub>) ではそれぞれ異なる種類の運動学習が修飾されることが示唆されており, PAS<sub>21.5</sub> はモデルなし運動学習を促進する一方, PAS<sub>25</sub> はモデルあり運動学習を抑制することが示されている. さらに, PAS<sub>21.5</sub> 及び PAS<sub>25</sub> はそれぞれ PA input または AP input に関連していることが示唆されているが, これは, 誘導電流方向に依存したシナプス入力を選択的刺戟が可能である閾値下 PAS

(sub-threshold PAS, sub-PAS) を用いた場合、MEP の促進効果は、sub-PAS21.5 では PA 向き誘導電流に、sub-PAS25 では AP 向き誘導電流に、それぞれ依存していることが示されているためである。しかし、運動学習の修飾において、ISI と誘導電流方向の特定の組み合わせが重要であるかはまだ直接検討されていなかった。

本研究では、上記の点について検討するために、誘導電流方向や ISI の組み合わせの違いに応じて、sub-PAS によるモデルなし及びモデルあり運動学習がどのように修飾されるかについて調べた。また、LTP 様効果だけでなく、LTD 様効果を誘導する PAS の運動学習への効果についても併せて検討した。ISI は個人毎の体性感覚誘発電位の N20 潜時を用いて補正を行った (ISI 21.5 ms は N20 に、25 ms は N20+5 に、10 ms は N20-8.5 にそれぞれ相当。sub-PAS<sub>x</sub> は ISI = x を示す)。その結果、モデルなし運動学習については、PA 向きの sub-PAS<sub>N20</sub> でのみ促進され、AP 向き sub-PAS<sub>N20-8.5</sub> でのみ抑制されることが分かった。一方、モデルあり運動学習については、ISI が N20+5 でさえあれば誘導電流方向に関わらず抑制されることが示された。

以上より、モデルなし運動学習とモデルあり運動学習は、M1 への sub-PAS により異なった形で修飾されることが示唆され、前者では ISI と誘導電流方向の特定の組み合わせに関連したシナプス入力、後者では ISI のみに関連した入力、それぞれ重要な役割を担っているものと考えられた。

本研究から、特定の働きを持つ神経細胞集団を、rTMS のパラメータ (刺激強度、誘導電流方向、ISI) の調整により選択的に刺激することで、rTMS の有効性向上や、rTMS による運動機能の修飾における決定因子の探索が可能となることが示唆された。今後の rTMS の臨床応用において、病態や個人差に応じた適切なプロトコルを選択する上でも、重要な知見が得られたものと考えられた。