

審査の結果の要旨

氏名 佐々木拓也

本研究は近年 rTMS 研究において問題となっている rTMS の効果のばらつきを抑え、運動皮質興奮性の変化や運動学習に対して期待した効果を一貫した形で誘導する方法を二つの実験を通して検討したものであり、下記の結果を得ている。

1-1. 運動皮質興奮性を低下させるプロトコルである cTBS (continuous theta burst stimulation) においては anterior-to-posterior (AP) 向きの誘導電流に関連した corticospinal neuron へのシナプス入力 (AP input) の個人毎の刺激されやすさが重要であると過去に報告されていることから、AP 向き電流や AP 向き優位の二相性電流によって運動誘発電位 (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、誘導電流方向の違いは cTBS 後の MEP の変化の仕方に影響しないことが示された。

1-2. cTBS には AP input の刺激が重要であると過去に報告されていることから、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 の刺激強度を変えた際の反応の変化を調べた。その結果、従来の強度の cTBS で MEP 振幅の増大が見られた被験者の約半数において、強度を下げることで cTBS 期待通りの MEP 抑制を誘導することができた。一方、強度を上げることで従来法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。

2-1. 連合性対刺激法 (paired associative stimulation, PAS) のモデルなし運動学習への影響を検討したところ、同運動学習の促進は、刺激間隔 (ISI) を体性感覚誘発電位の N20 潜時と同一とし、閾値下の posterior-to-anterior (PA) 向き誘導電流を用いた条件の際のみにもたらされることが示された。

2-2. モデルなし運動学習の抑制については、ISI を N20-8.5 とし、閾値下の AP 向き電流を用いた PAS でのみ誘導されることが示された。

2-3. モデルあり運動学習については、ISI を N20+5 とした PAS さえあれば、誘導電流方向や閾値上・閾値下刺激の違いに関わらず抑制されることが示された。

2-4. 2-1～2-3 の結果より、モデルなし運動学習とモデルあり運動学習は一次運動野への

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。

以上、本論文は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を示した。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、学位の授与に値するものと考えられる。