

論文の内容の要旨

論文題目 脳梁を介したヒト運動機能調節の経頭蓋磁気刺激法による解明

氏名 堤 涼介

ヒトの脳神経系において脳梁は左右の大脳半球をつなぐ最大の線維であり重要な役割を果たしている。本研究では、ヒトにおいて脳梁を介した両側一次運動野（primary motor cortex、以下 M1）間の運動機能調節はどうなっているのかという点に注目し、ヒトの神経細胞を非侵襲的に刺激できる経頭蓋磁気刺激（transcranial magnetic stimulation、以下 TMS）の手法を用いて、脳梁を介したヒト運動機能調節について解明することを目指した。

TMS はヒト大脳皮質の神経細胞を非侵襲的に刺激する方法であり、TMS により誘発される運動誘発電位（motor evoked potential、以下 MEP）の振幅は M1 内の興奮性の変化を間接的に反映し、抑制や促進の指標になると考えられている。また、種々の条件刺激を与えたあとの MEP の振幅の変化を調べることで、条件刺激の M1 への影響を調べる conditioning-test paradigm という方法が広く用いられている。これは、M1 への単発 TMS による試験刺激（test stimulus、以下 TS）による MEP 振幅を、ある条件刺激（conditioning stimulus、以下 CS）+M1 への単発 TMS による MEP 振幅と比較し、CS での MEP 振幅が TS での MEP 振幅よりも大きければその条件刺激は促進性の効果、小さければ抑制性の効果を及ぼしたと判断するという手法である。この手法で M1 間の抑制をみる大脳半球運動野間抑制（interhemispheric inhibition、以下 IHI）や、逆に M1 間の促進をみる大脳半球運動野間促進（interhemispheric facilitation、以下 IHF）がある。

また、TMS は反復して与えることによって（反復経頭蓋磁気刺激 repetitive TMS、以下 rTMS）、脳可塑性の変化を検出することもでき、近年注目されている。運動野においても、この神経可塑性変化が、運動の調節に関わっていると考えられている。この可塑性変化は、rTMS を与えた後に長時間持続する M1 の興奮性変化によって検出することができ、種々の刺激法が開発されてきているが、近年、われわ

れも反復単相性 4 連発経頭蓋磁気刺激 (quadripulse transcranial magnetic stimulation、以下 QPS) という新しい方法を開発し、従来の方法より強力で持続時間の長い効果を誘発できている。

ヒトの脳梁を介した両側運動野間の機能調節は重要であり、TMS による手法はこれを解明するにあたって有効であると考えられる。そこで、本研究ではこの点について多角的に検討するため、①神経変性疾患における運動野間抑制機能の異常を TMS を用いて検出し、診断や病態機序を解明する、②運動野間抑制機能と他の運動野抑制機能のパラメーターとの相互作用について検討し、その機序を解明する、③運動野への長期効果誘導の対側への影響と脳梁機能の関わりを調べることで、リハビリテーションなどへの応用における脳梁の役割を解明する、ことを目的とした。

まず、本研究の第 1 章として「軽度認知機能障害における大脳半球運動野間抑制の減少」というテーマで実験を行った。代表的な神経疾患のひとつであるアルツハイマー病では、MRI での形態学的な萎縮など脳梁の異常が示唆されており、軽度認知機能障害 (mild cognitive impairment、以下 MCI) でも同様であるとされる。しかしこれら認知機能障害患者における脳梁機能の生理機能についてはこれまで解明されておらず、本研究では上記で述べた IHI の手法を用いて、MCI 患者における脳梁を介した抑制機能について検討を行った。

12 名の記憶障害を伴う MCI 患者と 16 名の健常高齢者を対象とし脳梁機能について IHI を指標として評価した。また同時に、感覚入力を与えたあとの M1 抑制 (short-latency afferent inhibition、以下 SAI) や運動野内の抑制・促進機能も同時に測定した。結果としては、まず MCI 患者において IHI が有意に減少していることを示した。感覚野と M1 の間の皮質-皮質間結合を示す SAI もまた MCI 患者において減少していた。しかし、SAI と IHI の減少の程度は相関せず独立した現象と考えられた。一方、運動野内の回路機能は MCI により障害されていなかった。このことから、MCI 患者において TMS による IHI が異常であることを初めて示し、脳梁機能の障害を示唆した。IHI とともに SAI も異常であり、正常であった皮質内機能と比較して、皮質間機能が異常になりやすいとも考えられた。これら高次機能以外の障害も早期から出現することが認知機能障害の特徴の一つである可能性が示唆された。優位半球と非優位半球で検査結果が異なる可能性や、同一患者での経時変化については今後検討が必要と考えられた。

次に、第2章として「大脳半球運動野間抑制と感覚刺激による運動野抑制の相互作用とその刺激強度依存性」というテーマで実験を行った。これまでTMSで解明されている様々な抑制性・促進性回路のなかで、その間に相互作用がみられるものが多数報告されている。これまでIHIとSAIの相互作用については報告がなかったため、この実験を行った。

11名の健常被験者を対象として、IHIとSAIの両方の条件刺激を刺激強度を変えて同時に与えることで、IHIとSAIの相互作用について調べた。結果としては、IHIとSAIは両方の条件刺激強度が十分強いときのみ相互作用を引き起こし、一方の抑制が存在すると他方の抑制が減弱するというものであった。これは、これまで他の抑制系回路においても相互に効果を弱め合うことがみられており、抑制系回路による脳内の過剰な抑制を防ぐ生理的な機構である可能性が考えられた。本実験では、この相互作用について刺激強度依存性という方法で詳細な検討をおこない、刺激強度が強い場合のみこの相互抑制がみられることを示した。一方、刺激強度が弱く、単独では抑制が見られない条件では、相互作用が存在しなかった。神経回路間の相互作用については、これまでも多数報告されているが、今回示したような刺激強度依存性の報告はこれまでなく、今後の類似研究の参考になる結果と思われた。

最後に、本研究の第3章では、「一次運動野反復単相性4連発経頭蓋磁気刺激(QPS)による対側一次運動野への長期効果誘導と大脳半球運動野間相互作用への影響」というテーマで実験を行った。本研究では、脳可塑性誘導と大脳半球運動野間相互作用への影響に注目した。非侵襲的脳刺激法によるリハビリテーションが注目されている脳卒中患者においては、IHIが異常であると報告されており、脳可塑性と大脳半球運動野間相互作用の関連について検討することが重要であると考えたため、本研究を施行した。本研究ではQPSを用い、これまで主に注目されていたM1間の抑制機能だけでなく、促進機能にも焦点をあてて詳細に検討し、将来の臨床応用への基盤を目指すことを目的とした。

12名の健常被験者を対象として、QPSの対側M1に対する効果を調べるため、左M1に対する30分間のQPSの前とQPS終了30分後において様々なパラメーターを測定した。結果としては、脳可塑性誘導が対側M1にも及ぶこと、それと同時に大脳半球運動野間調節も変化することを示した。今回の実験では、これまでの先行研究とは異なり、大脳半球運動野間調節として、促進系(IHF)と抑制系(IHI)の両方を指標としたことが特徴的であった。いずれの指標も変化したことから、脳梁線維を介して刺

激と対側の M1 においてもシナプス可塑性が変化したことが示唆された。これまでの脳卒中における半球間対立モデルでは、IHI のみをその機序として考えていたが、今回の結果からは促通系である IHF の存在も考慮する必要があると結論した。これは、動物実験などで示されている脳梁における興奮性シナプスの重要性にも一致していると考えられた。IHF については、神経疾患でもこれまであまり検討されておらず、今後注目すべき調節機能であると考えられた。さらに、この実験において刺激対側に可塑性変化を及ぼせる可能性を示したが、これは脳梁を介したヒト運動機能調節において、単なる刺激側の興奮性の変化の結果によって対側に二次的な影響が生じるだけではなく、対側半球に直接変化を誘導できる可能性が考えられた。しかし、刺激方法によってその効果の発現パターンが異なったり、同じ刺激方法でも個人により効果が異なったりすることも知られており、今後はこのような点にも注目して研究をすすめていく必要があると考えられた。実際の患者では、健常者と異なる点も多く、臨床応用には技術的な困難も伴うが、今後は、このような課題を克服し、リハビリテーションなどと組み合わせた研究をおこなうことで、治療介入の新たな方法の開発につながることを期待された。

本研究では、脳梁を介したヒト運動機能調節について TMS を用いて多角的に検討することを目的としたが、研究を通じて、IHI の変化が疾患の診断や病態機序の解明に役立つ可能性を示唆し、皮質間調節機構について明らかにした。また、運動野の長期効果誘導と運動野間調節の関連を明らかにし、今後のリハビリテーションなどへの臨床応用の理論的基盤につながる結果を示した。特に IHF というこれまで調べられていなかった運動野間調節機能の重要性を示し、今後注目すべき調節機能であることを示した。このように脳梁を介した運動機能調節について幅広く異なった角度からの解明を目指し、いずれの実験からも、脳梁を介した運動機能調節について新たな知見を得ることができた。