

審査の結果の要旨

田中 信行

本研究は、精神神経疾患の機序や病態に関与していると考えられている神経可塑性について、ドパミンと大脳運動野の可塑性機能の関連について注目し、L-DOPA がヒトの運動野皮質可塑性変化に与える影響を被験者の年齢による差異を加味して分析行ったものである。下記の結果を得た。

1. 65 歳群(64.9 ± 1.6 歳)の健常高齢者 32 人にて、L-DOPA 200mg 内服後の 5ms 間隔の 4 連発経頭蓋反復磁気刺激法(quadri-pulse stimulation: QPS)(QPS-5)による LTP 様変化を placebo と 2 重盲験クロスオーバーにて比較した。65 歳平均の健常高齢者においても、Placebo 内服下で QPS 後に LTP 様変化がみられ、L-DOPA 内服によりそれが有意に増強することが示された。
2. L-DOPA 用量により効果の変化を検討するため、65 歳群 (65.1 ± 1.24 歳) 20 人で L-DOPA100mg と Placebo 内服後の検討を行った。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、動物でみられるような invert-U 型変化の用量依存性の可塑性変化はみられなかった。
3. 45 歳群 (44.8 ± 1.3 歳) 11 人での L-DOPA200mg と Placebo の LTP の差を検討するところ、Placebo 内服で 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-DOPA 200mg 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。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ることが示された。
4. L-DOPA 内服のみで加療されている早期パーキンソン病患者において、QPS-5 による LTP 様変化の L-DOPA による影響を検討した。早期のパーキンソン病患者においても L-DOPA の OFF 時にて LTP 様変化は健常高齢者より低下し、ON 時には改善した。ON と OFF 時の MEP の変化率の差と臨床上の運動症状のスコアリングである 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でより、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。

以上、本論文はこれまで十分に検討がなされてこなかった L-DOPA が健常人の可塑性に与える影響について加齢性変化および用量依存性の変化を 2 重盲検を用いて科学的に検討

した。また、パーキンソン病患者においては可塑性変化と臨床症状の関連があることが示された。今後、パーキンソン病における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考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。