

氏名（本籍）	山本 哲（千葉県）
学位の種類	博士（保健医療科学）
学位記番号	博甲第 16 号
学位授与年月日	平成 29 年 3 月 16 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	保健医療科学研究科
学位論文題目	脳卒中リハビリテーションへの応用に向けた 電気・磁気連合性ペア刺激の基礎的研究

学位審査委員

主査	茨城県立医療大学教授	博士（医学）	河野 豊
	茨城県立医療大学教授	博士（医学）	大橋 ゆかり
	茨城県立医療大学教授	博士（工学）	門間 正彦
	産業技術総合研究所主任研究員	博士（医学）	肥後 範行

論文の内容の要旨

従前から行われているリハビリテーション手法に加えて、脳を刺激して脳内の神経機構に変化を与えることにより、機能改善を促そうとする取り組みが、近年、盛んに行われている。そのひとつに、末梢神経電気刺激とそれに引き続く一次運動野（primary motor cortex, 以下 M1）への経頭蓋磁気刺激（transcranial magnetic stimulation, 以下 TMS）を組み合わせた paired associative stimulation（PAS）がある。非侵襲的に脳内の神経機構を調節することが可能であることから、有効な刺激法として注目され、脳卒中片麻痺患者などへの臨床応用が期待されている。特に、末梢神経電気刺激が大脳皮質に到達する時間分（25ms）だけ TMS より先行させて行うものは PAS25 とよばれ、脳内の神経機構を調節する効果が高いといわれている。

PAS25 の効果は、皮質脊髄路の興奮性を増大させるといわれているが、近年、興奮性の低下を示唆する報告もなされてきている。これらの報告の多くは、皮質脊髄路の興奮性の変化を単発の TMS による運動誘発電位（motor evoked potentials, 以下 MEP）の振幅を観察することで評価している。この評価方法は簡便であるものの、振幅にばらつきが多く、不安定であることが指摘されている。加えて、PAS25 のように末梢神経電気刺激により M1 の興奮性が修飾された状況下においては皮質脊髄路の興奮性の正確な評価方法として適さない可能性もある。

本論文では、PAS25 の脳内における神経機構の調節効果を安定して評価法として、

二連続磁気刺激法と安静時機能的 MRI を用いた新たな方法を提案し、その有効性について論じたものである。PAS25 の効果を安定的に評価することが可能となれば、PAS25 の適切な刺激パラメータなどの開発につながり、臨床応用に向けて大きく貢献できるものと考えられる。

本論文は、研究 1 と研究 2 で構成されている。研究 1 は、PAS25 の効果を 2 連続 TMS によって得られる MEP から左右 M1 の興奮性の変化を評価し、研究 2 は、安静時機能的 MRI を用いて左右 M1 間の機能的結合性と関連する相関係数から評価を行っている。

研究 1 では、健常成人 10 名に対して、PAS25 として右正中神経電気刺激に引き続く左 M1 の TMS (刺激間隔 25 ms) を行い、従来から行われている単発の TMS により生じた MEP 振幅と、2 連続 TMS による MEP 振幅 (試験刺激比) の左右比 (以下、MEP 振幅比 (右/左 APB)) を PAS25 前後で比較している。その結果、従来の単発の TMS による MEP 振幅の観察では、PAS25 による変化は一定した傾向を認めなかったが、MEP 振幅比 (右/左 APB) は、PAS25 前と比較して、PAS25 後に全対象者にて振幅比の増大が観察された。このことより MEP 振幅比 (右/左 APB) は、安定した PAS25 の評価方法であり、ばらつきの大きい単発 MEP より優れた評価方法であることを明らかにしている。

研究 2 では、健常成人 17 名を対象とし、研究 1 と同様に、PAS25 として右正中神経電気刺激に引き続く左 M1 の TMS (刺激間隔 25 ms) を行い、PAS25 前後に、安静時機能的 MRI を撮影し、seed-based correlation analysis 法により解析した相関係数から、左右 M1 間の機能的結合性に及ぼす影響を検討している。その結果、PAS25 前と比較して PAS25 後では、PAS25 刺激側である左 M1 から右 M1 へ、更には右 M1 から左 M1 への相関係数が有意に低下していた。この結果は、安静時機能的 MRI によって計測された左右 M1 間の相関係数が、PAS25 の効果を安定して検出できる新たな評価方法として有効であることを示し、加えて、PAS25 が半球間の機能的結合性に対する効果を有するという新たな脳内の神経調節機構の存在を示唆した。

結論として、2 連続 TMS を用いた MEP 振幅比 (右/左 APB) と安静時機能的 MRI によって計測される M1 間の相関係数は、従来の単発の MEP 計測と比較して、PAS25 の効果を安定して評価可能な新たな手法であることが明らかとなった。これらの手法を用いることにより、効果的な PAS の刺激プロトコルの設定などの探索が可能となり、脳卒中リハビリテーションへの PAS25 の臨床応用に向け、更なる研究の発展が期待される。

審査の結果の要旨

本論文の審査は、平成 29 年 2 月 1 日に公開の場での研究発表と質疑応答を行った後に、上記の審査員 4 名による協議が行われた。論文審査は、本研究科の指針に従い、創造性・新規性、専門領域との関連性、論理性、信頼性・妥当性、論文の表現力、倫理的配慮の観点から協議が行われた。以下に、その協議内容の論旨を述べる。

本研究は経頭蓋的磁気刺激に末梢の電気刺激を加えた新しいニューロモデュレーションとして注目されている電気-磁気連合性ペア刺激 (PAS25) の評価方法に関する基礎的な研究であり、二連続磁気刺激と安静時機能的 MR I という最新的手法による解析が行われている。斬新な着想に基づく、チャレンジ性の高い研究であり、新規性があると認められる。

電気-磁気連合性ペア刺激 (PAS25) は脳卒中による運動機能の改善を促す方法として期待されているが、未だ発展途上にあり、その効果やメカニズムについては十分に明らかになっていない。本研究は、健常人を対象として、PAS25 の効果に関する新たな評価方法を提案するものであり、この分野における関連性は高く、本研究結果が広くこの分野で応用されることが期待される。今後、刺激パラメータの最適化などがなされ、脳卒中患者への応用が行えるようになれば、極めて高いインパクトを有するようになる。残念ながら論文においては、臨床応用に至るまでのストラテジーについて十分に論じられていなかったものの、専門領域との関連性は極めて高いと認められる。

電気-磁気連合性ペア刺激 (PAS25) によって運動野がどのように賦活されるか、先行研究にて一致した見解が得られていないなかで、今回の研究のみでは、脳内の神経機構の変化にまで踏み込んで議論を行うには、解釈が難しい結果であった。本論文は「安定した PAS25 の評価方法の確立」という内容に留めているため、論理的な飛躍はないと考えるが、PAS25 によって脳内で起こっている変化について論理的に迫ることができる研究を期待する意見が出された。

研究方法から結果を導くプロセスでは、統計的解析を含めて、信頼性は十分に確保されていると認められる。しかし、二連続磁気刺激を用いた研究 1 において、PAS25 前後の単発 TMS による MEP と二連続磁気刺激による MEP の比率を求め、さらに左右で比率を求めた解析方法の妥当性について議論が必要であるとの意見が出された。単発 TMS による MEP と二連続磁気刺激による MEP の比率については、従来の研究でも用いられている MEP の標準化の方法であり、そのうえで左右の比を評価することは、今後の更なる検討の余地が残されているものの、論文全体の妥当性を損なうものではないと判断した。

自らが実施した研究においては、複雑な手法や結果などを、図版を適切に挿入しながら、丁寧かつ正確にまとめられている点は高く評価できる。ただし、研究の必要性や着想に至る過程を詳細に論じた序論、研究結果によって導かれるより踏み込んだ考察、社会への波及効果などより広い視点からの展望を論文にさらに盛り込むべきであるとの指摘があった。

しかし、前述のように自らが実施した研究においては、学術的な表現力を備えた論文であり、博士論文として十分な表現力を備えていると判定した。

本研究はヒトと対象とする研究であるが、研究の実施においては十分な倫理的な配慮がなされ、本学倫理委員会の承認を得たうえで行われており、倫理的な問題は指摘されなかった。

以上の協議結果を総括して、審査員全員の合意のもとに、本論文が博士論文として適切であるという審査結果に至った。