

令和 5年 1月

守安正太郎 学位論文審査要旨

主 査 前 垣 義 弘
副主査 岩 田 正 明
同 花 島 律 子

主論文

Motor cortical plasticity and its correlation with motor symptoms in Parkinson's disease

(パーキンソン病患者における一次運動野の神経可塑性と運動症状との関連)

(著者：守安正太郎、清水崇宏、本田誠、宇川義一、花島律子)

令和4年 eNeurologicalSci doi.org/10.1016/j.ensci.2022.100422

参考論文

1. 斜台骨髄炎と海綿静脈洞部腫瘤性病変を呈しステロイドが奏功したLemierre症候群の1例

(著者：高橋正太郎、伊藤悟、田頭秀悟、安井建一、渡辺保裕、中島健二)

平成27年 臨床神経学 55巻 327頁～332頁

学 位 論 文 要 旨

Motor cortical plasticity and its correlation with motor symptoms in Parkinson's disease

(パーキンソン病患者における一次運動野の神経可塑性と運動症状との関連)

パーキンソン病 (PD) の運動症状の機序はまだ充分解明されていない。近年、非侵襲脳刺激法 (NIBS) により、ヒトの皮質運動野 (M1) で可塑性誘導が可能となり、PDでの可塑性異常が報告されるようになってきた。我々は4連発磁気刺激法 (QPS) という新しいNIBSを用いて、PD患者のM1の可塑性に対するL-3, 4-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) の影響と、PDにおける症状とM1の可塑性との関連を検討した。

方 法

薬剤導入前もしくはL-DOPA単剤内服中の早期PD患者16名 (女性9名; 平均年齢 \pm SE = 70.06 \pm 2.22 歳、平均罹病期間 2.75 \pm 0.49 年) と健常者 (HC) 13名 (女性7名; 平均年齢 \pm SE = 72.92 \pm 1.71 歳) を対象とした。PD患者では16時間以上L-DOPAを内服しないPD without L-DOPAと、検査開始60分前にL-DOPAを内服したPD with L-DOPAの状態で行い、HCでは1回検査した。

検査の流れは、PD患者では、まずMovement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) を評価した後、運動症状の優位側の第一背側骨間筋 (FDI) で、運動誘発電位の振幅が平均0.5mVとなる刺激強度を設定した (Baseline MEP)。その後、M1に長期増強 (LTP) 様効果を誘導するQPSを与え、QPS実施5~30分後に5分毎に設定した刺激強度でMEPを測定した。HCでは、右FDIに対してQPSのみを行った。

Baseline MEPとQPS後の各時点でのMEPとの比 (MEP比) について、GROUP (3水準: PD without L-DOPA、PD with L-DOPA、HC) とTIME (6水準: QPS後5, 10, 15, 20, 25, 30分) でtwo-way repeated ANOVAを行い、L-DopaによるLTP様効果への影響を検討した。また、5~30分後における全てのMEP比の平均を総MEP比とし、臨床所見と総MEP比との相関係数を評価した。

結 果

MEP比については、GROUPにおいて有意差 ($F(2, 252) = 5.047, p = 0.007$) を認めた。事後解析ではPD without L-DOPAはPD with L-DOPA ($p = 0.042$) とHC ($p = 0.010$) で有意差を認

め、PD with L-DOPAとHCでは有意差を認めなかった。TIMEでは有意差を認めず、TIMEとGROUPに有意な交互作用は認めなかった。

臨床所見と総MEP比との相関については、MDS-UPDRS Part I ($r = -0.464$, $p = 0.008$)、II ($r = -0.366$, $p = 0.039$)、III ($r = -0.383$, $p = 0.030$) でそれぞれ有意な負の相関を認めた。MDS-UPDRS Part IIIの下位項目では、特にMEPを測定した上肢におけるrigidity ($r = -0.397$, $p = 0.024$) とbradykinesia ($r = -0.617$, $p < 0.001$) において有意な負の相関を認めた。

考 察

PD患者のM1におけるQPSのLTP様効果は健常者より小さく、L-DOPAで改善した。これはPD動物モデルの線条体神経シナプスでの所見と同様の結果であった。早期PD患者で使用薬剤をL-DOPAのみに限定した事と、QPSが他のNIBSより結果のばらつきが少ないため、動物と同様の結果を検出し得たと考えられた。

また、PD患者のM1におけるQPSのLTP様効果の程度はPDの臨床症状、特に上肢の筋強剛および寡動症状と負の相関を示した。PDにおける寡動症状はM1の関連が、筋強剛はM1を含む皮質や脊髄との関連が報告されている。我々の結果は先行研究と一致し、可塑性がそれぞれの症状に重要となる可能性を示した。この結果から、PDのM1のLTP障害は、「運動症状の主因である大脳皮質基底核ネットワーク障害と連動する」可能性が考えられた。

一方で、M1の可塑性にD1受容体が関与する報告と、動物モデルでは中脳腹側被蓋野(VTA)からM1にドパミン作動性ニューロンが投射する報告があり、「M1のLTP障害はVTAから投射するドパミン作動性ニューロン障害を反映する」仮説も考えられた。PDの非運動症状はVTA障害の関与が示唆されており、本研究でLTP様効果と非運動症状であるMDS-UPDRS Part1が負の相関を示したことは、後者の仮説を支持する。

結 論

PD患者ではL-DOPAによって改善されるM1の可塑性の低下があり、M1の可塑性の低下は特に寡動や筋強剛に関連する可能性がある。QPSによるLTPはパーキンソン症状を客観的に推定するためのツールとなるかもしれない。