

# 本田誠 学位論文審査要旨

主査 岩田正明 教授  
副主査 前垣義弘 教授  
同 花島律子 教授

## 主論文

Impaired long-term potentiation-like motor cortical plasticity in progressive supranuclear palsy

(進行性核上性麻痺における運動野長期増強様変化の誘導障害)

(著者：本田誠、清水崇宏、守安正太郎、村上丈伸、瀧川洋史、宇川義一、花島律子)

令和5年 Clinical Neurophysiology DOI:10.1016/j.clinph.2023.07.011

## 参考論文

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

(パーキンソン病における運動野可塑性と運動症状との関連について)

(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:10.1016/j.ensci.2022.100422

# 学 位 論 文 要 旨

## Impaired long-term potentiation-like motor cortical plasticity in progressive supranuclear palsy

### (進行性核上性麻痺における運動野長期増強様変化の誘導障害)

進行性核上性麻痺 (PSP) は4リピートタウの蓄積を特徴とし、パーキンソン症状を呈する神経変性疾患であるが、その病態機序は不明である。病理学的には大脳運動野にも神経変性がみられることが知られているが、PSPの運動野の生理的変化を捉え症状との関連を研究したものは数少ない。近年、神経変性疾患において神経可塑性誘導障害の存在が注目されている。ヒトにおいても、反復経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) など非侵襲的脳刺激 (NIBS) を用いることで、神経可塑性様効果を誘導できることが知られている。パーキンソン病では、長期増強 (LTP) 様変化の誘導障害が報告されているが、PSPにおいて神経可塑性を検討した報告はごく少なく、rTMSの一つであるシータバースト刺激 (TBS) 後のLTP様効果が、PSPでは異常に増強していると報告されているのみである。

本研究では、rTMSの新しい方法の一つであり、これまでのNIBS に比べて効果の個人差が小さく安定した可塑性を誘導することができる反復4連発磁気刺激法 (quadripulse stimulation; QPS) を用いて、PSPにおける一次運動野のLTP様変化誘導の変化を明らかにし、LTP様変化と関係する症状を明らかにする。

## 方 法

最も典型的なPSPの病型であるRichardson症候群型 (PSP-RS) 患者18名と健常対照者 (HC) 17名を対象とした。刺激間隔5msのQPS (QPS-5) を一次運動野に与え、その後の運動誘発電位 (MEP) の振幅の増大 (LTP様変化) を測定した。その程度を、PSP-RSとHCと比較した。また、LTP様変化の程度と臨床スコア (MDS-UPDRS part IIIスコア、年齢や認知機能) との相関の有無を分析した。さらに、PSP-RS患者15名とHC17名では、短潜時皮質内抑制 (SICI)、皮質内促通 (ICF)、短潜時皮質内促通 (SICF) など運動野興奮性変化の指標も検討し、LTP様変化の程度との関連を解析した。

## 結 果

QPS-5後のLTP様変化は、PSP-RSにおけるHCより小さく可塑性誘導障害がみとめられた。

LTP様変化の程度と運動症状であるMDS-UPDRS partIIIスコア、特に運動緩慢のスコアと負の相関がみられた。一方、年齢や認知機能のスコアとは相関がみられなかった。運動野興奮性変化の指標は、PSP-RSにおいてSICIが減少していたが、ICFやSICFはHCと差はなく、LTP様変化や臨床スコアと相関は認めなかった。

## 考 察

本研究は、PSPの一次運動野においてLTP様変化の誘導が障害されていることを初めて示した。さらに、この可塑性誘導の異常が、PSPの運動緩慢という運動症状と関係していることを初めて示した。運動野興奮性の指標の中ではGABA-A抑制性ニューロンの機能を反映するとされるSICIがPSPで減少しており、これまでの報告と合致していた。このSICIの減少は、LTP様変化LTP様変化及び臨床スコアとの相関はなかった。

PSPのLTP様変化に関してTBSを用いた先行研究では、本研究とは逆にLTPの異常増強が報告されており、SICIの減少と関連している。LTP誘導の結果の違いは、QPSとTBSの可塑性誘導の作用機序の違いに起因すると考察される。QPSは興奮性のグルタミン酸作動ニューロンに単相性に働きかける可塑性誘導とされるが、TBSは抑制性のGABA作動性ニューロンにも作用し興奮と抑制の複雑なバランスで生じる可塑性誘導であることが知られている。TBSによる結果は、SICIの異常で示されるようにGABA抑制性機能の減少の影響が強く反映したものと考えられる。QPSを用いることにより、グルタミン酸介在シナプスによるLTP誘導の障害が検出できたと考察する。PSPのLTP誘導障害は、一次運動野の神経細胞変性に起因する可能性が考えられる。

また、PSPのLTP誘導障害は運動緩慢と負の相関がみられたが、これはパーキンソン病での結果と合致していた。認知機能などとは相関はないことから、PSPのLTP誘導障害はPSPのパーキンソン症状の発生に関与している可能性が示唆される。可塑性誘導に重要な働きを示す皮質ドパミンの減少も寄与している可能性も考えられた。

## 結 論

PSP患者においてQPSにより誘導されるLTP様効果が障害されており、その程度に運動緩慢の重症度が反映していることが示された。運動緩慢は運動皮質の可塑性障害と関連している可能性がありうる。