

氏 名	齊 藤 慧		
学位の種類	博士（保健学）		
学位記番号	甲第37号		
学位授与の日付	2017年3月14日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
学位論文題目	Effect of Paired-Pulse Electrical Stimulation on the Activity of Cortical Circuits 2連発電気刺激が皮質内神経回路の活動性に及ぼす影響		
論文審査員	主査	新潟医療福祉大学	教授 大西秀明
	副査	新潟医療福祉大学	准教授 佐藤大輔
	副査	新潟医療福祉大学	講師 大鶴直史

論文内容の要旨

【目的】

末梢神経に電気刺激を与えることで感覚入力が発現し、それが一次体性感覚野を介して一次運動野に到達することで、その脳領域の神経活動を調節することができる。この末梢電気刺激の効果は刺激パルス数やパルスの間隔によって大きく変化することがわかっている。例えば、2つの刺激パルスを125msの間隔で並べた電気刺激（ppES）は30msで並べたときよりも皮質脊髄路の興奮性を減弱させる（Tame et al., 2015）。しかし、パルス間隔が30msよりも短いパルス間隔がppESの効果にどのような影響をもたらすのかは明らかになっていない。そのため、本研究の目的は30msより小さいパルス間隔を用いて、ppESが皮質脊髄路と皮質内回路の活動性に及ぼす影響を検証することであった。

【方法】

対象は健康成人28名（男性25名、女性3名、平均年齢 23.0 ± 3.1 歳）とした。ppESは2つの刺激パルスを1つのトレインとし、それを100msのトレイン間隔で正中神経に与えるものとした。刺激強度は運動閾値の0.8倍、パルス幅を $200 \mu\text{s}$ とした。皮質脊髄路興奮性の評価として、TMSにて短母指外転筋（APB）のhotspotを刺激し、APBと小指外転筋（ADM）の運動誘発電位（MEP）を記録した。実験1ではパルス間隔がppES後のMEP変化に及ぼす影響を検証した。健康成人12名を対象に、パルス間隔が2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 15, 20, 30msであるppESを5秒間行った後にMEPを計測した。TMSの刺激強度は安静時運動閾値の1.2倍とした。実験2では、実験1で最もMEPを増大させたパルス間隔を用いて、ppESが皮質脊髄路および皮質内回路の活動性に及ぼす影響を検証した。健康成人16名を対象に、パルス間隔が5, 15msであるppESを20分間行った直後、刺激後20分、刺激後40分にMEPと短潜時求心性抑制（SAI）、求心性促通（AF）を計測した。MEPの計測はAPBから1mVのMEPが誘発されるTMS強度で行った。SAIおよびAF計測において、条件刺激は手関節部にて与えた正中神経刺激とし、その刺激強度は運動閾値とした。試験刺激はAPBのhotspotに磁気刺激を与え、その刺激強度はAPBから1mVのMEPが誘発される強度とした。条件－試験刺激

間隔は SAI で 22ms, AF で 55ms とした。データ解析として, 実験 1 では, それぞれのパルス間隔で記録された MEP 波形の peak-to-peak 値から MEP 振幅値の平均値を算出した後, ppES を行う前に記録した baseline MEP に対する比を算出した。実験 2 では, 各計測時間で記録された MEP 波形の peak-to-peak 値から MEP 振幅値の平均値を算出した。SAI および AF では, 試験刺激のみで誘発した MEP に対する条件・試験刺激で誘発した MEP の比を算出した。統計解析として, 実験 1 では反復測定一元配置分散分析を行い, 実験 2 では MEP の変化を比較するために反復測定二元配置分散分析, SAI および AF の変化を比較するために反復測定一元配置分散分析を行った。いずれも反復測定分散分析において有意差が得られた場合のみ, 事後検定として Tukey 検定を行った。有意水準はいずれも 5% とした。

【結果】

パルス間隔が 5, 20ms の ppES を 5 秒間行ったときに APB の MEP が有意に増大したが, 他のパルス間隔では有意な変化は認められなかった。一方, ADM ではいずれのパルス間隔でも有意な変化が認められなかった。パルス間隔が 5 ms の ppES を 20 分間行ったときに APB の SAI が刺激後 40 分まで有意に減弱したが, MEP や AF に有意な変化は認められなかった。一方, ADM の MEP や SAI, AF には有意な変化が認められなかった。

【考察】

20 分間の ppES 後の SAI 減弱には一次体性感覚野の活動性低下が関与していると考えられる。脳波を用いた先行研究において, 12ms よりも短いパルス間隔で 2 発の電気刺激パルスを与えることで, 一次体性感覚野の活動性を表す N20 成分が低下することがわかっている (Hoshiyama and Kakigi, 2002)。さらに, cTBS を一次体性感覚野に与えてその領域の神経活動低下を惹起することで, SAI の減弱が生じることが明らかになっている (Tsang et al., 2014)。したがって, 5 ms の ppES を与えることで一次体性感覚野の神経活動低下が生じ, SAI の減弱が生じたと考えられる。

キーワード：皮質脊髄路興奮性, 短潜時求心性抑制, 求心性促通, 運動皮質, 末梢電気刺激

論文審査結果の要旨

本論文は, ヒトの一次運動野の興奮性を変動させるための末梢神経刺激法を開発することを目的としている。末梢神経を一定時間刺激することにより, 一次運動野の興奮性が変動することは数多くの研究者によって報告されている。例えば, 末梢神経に電気刺激を与えることにより大脳皮質の一次体性感覚野・一次運動野の興奮性が変動するが, この効果は刺激パルス数やパルス間隔, 刺激時間によって大きく変化する。また, 二発の刺激パルスを 125 ミリ秒の間隔で与えるペア刺激は 30 ミリ秒で与えるよりも皮質脊髄路の興奮性を減弱させることがわかっている。しかし, パルス間隔が 30 ミリ秒よりも短いペア刺激が大脳皮質の興奮性にどのような影響をもたらすのかは不明である。そのため, 本研究では 30 ミリ秒より短いパルス間隔に着目している。

対象は二十歳以上の健常成人 28 名である。本実験では二つの実験を行い, 実験 1 では, ペア刺激の

パルス間隔を2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 15, 20, 30ミリ秒の10種類を設定し、それぞれ5秒間行った直後の皮質脊髄路の興奮性の変動を経頭蓋磁気刺激（TMS）による運動誘発電位（MEP）を用いて解析している。実験2では、実験1で最もMEPを増大させたパルス間隔（5ミリ秒）を用いて、20分間のペア刺激を与えた前後に、皮質脊髄路の興奮性と皮質内抑制回路・促通回路（短潜時求心性抑制、求心性促通）を計測している。ペア刺激は100ミリ秒間隔（10Hz）で正中神経に与えており、実験1、実験2ともに電気刺激の刺激強度は運動閾値の0.8倍であった。結果、

- 1) パルス間隔が5ミリ秒のペア刺激を5秒間行ったときに一次運動野の興奮性が最も増大すること。
- 2) ペア刺激（5ミリ秒の刺激間隔）を20分間行うことにより短潜時求心性抑制が減弱することを明らかにした。

学位論文提出者に対し、本論文の内容について説明を求めると共に関連事項について試問を行った結果、

- 1) 5ミリ秒のペア刺激だけでなく、20ミリ秒のペア刺激によっても皮質脊髄路の興奮性が増加しているが、その機序は同じであるのか。
- 2) 5秒間のペア刺激直後にTMSを与えているが、求心性促通の影響を排除できているのか。
- 3) 20分間の刺激によって短潜時求心性抑制が減弱しているが皮質脊髄路の興奮性が変化しない理由は何か。
- 4) 20ミリ秒で皮質脊髄路の興奮性が増大しているが、TMSによるシータバースト刺激法の効果と同様であるのか。

について質疑が行われ、全ての質疑について適切な解答を得ることができた。

本研究は、一次運動野の興奮性を変化させるための新たな末梢神経電気刺激法の開発を目指したものであり、貴重な基礎的データを提供していると思われる。今後の神経系疾患を対象としたリハビリテーションへの応用などに繋がる可能性を有している。

以上のことから、審査委員会は本論文を博士論文に相応しいと認める。