







学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 702 号	氏名	松田 浩幸
審査委員会委員	主査氏名	浅山 良樹	
	副査氏名	松原悦朗	
	副査氏名	安徳恭彰	
<p>論文題目 Continuous theta-burst stimulation to the sensorimotor cortex affects contralateral gamma-aminobutyric acid level and resting-state networks (連続シータバースト刺激は対側皮質のγアミノ酪酸レベル及び安静時ネットワークに影響を及ぼす)</p> <p>論文掲載雑誌名 PLoS One</p> <p>論文要旨 【緒言】経頭蓋磁気刺激 (TMS) は、非侵襲的に神経調節を行うことができ、様々な神経障害のリハビリテーションに応用されている。TMSのうち、人では通常 50Hz3plus のバーストを 5Hz で反復する 600plus の連続シータバースト刺激(cTBS)は、短い刺激時間で長期抑制を引き起こす方法として知られているが、どのようなメカニズムで長期抑制を引き起こすのか、半球間抑制にどのような影響を与えるのかは十分に解明されていない。本研究では、MRS を用いた刺激部位及び対側半球でのγアミノ酪酸(GABA)濃度測定、及び安静時機能的 MRI(RSN)を用いて、cTBS が対側半球の GABA と安静時ネットワークにどのような影響を及ぼすか検証することを目的とした。</p> <p>【研究対象及び方法】25 名の右利き健康被験者 (平均 34.4 歳) を対象とした。TMS は、左一次運動野の motor hot spot を刺激部位とし、cTBS は 80%筋収縮時運動閾値(AMT)の 2 相性パルスを用いた 600plus で刺激した。cTBS の前後に 120%安静時運動閾値(RMT)で運動誘発電位(MEP)の測定を行った。MRI データは 3T MRI スキャナーを用いて、構造画像、RSN、左右 hand nonb を中心とした 2.5cm boxel の GABA-MRS を cTBS の前後でそれぞれ取得した。</p> <p>データ解析は、cTBS 前後の MEP を t 検定、GABA 濃度は MRS task card を用いて編集後に、構造画像を用いて voxel 内の灰白質・白質・髄液の分布に基づいて補正し cTBS 前後、右半球と左半球でそれぞれ t 検定を行った。RSN は FSL MELODIC を用いて独立成分分析し、ノンパラメトリック順列検定を用いたペア t 検定を行った。</p> <p>【結果】1 名が MRI データ破損により除外された。GABA level は刺激した左側で有意に増加し、刺激していない右側で減少傾向を示した。(それぞれ $7.35\% \pm 14.26\%$, $p = 0.013$, $3.38\% \pm 13.9\%$, $p = 0.066$)。cTBS 前 GABA level は、右側で有意に高く ($p < 0.001$)、cTBS 後もこの非対称性は維持されていた ($p < 0.001$)。MEP の解析では、RMT が高く MEP を確実に測定できなかった 7 名を除外。cTBS 後の MEP は有意に減少し ($22.06\% \pm 43.50\%$, $p = 0.026$)、左側の GABA level 変化率と MEP 変化率には、負の相関傾向が見られた ($R = -0.43002$, $R^2 = 0.1849$, $t = 1.844717$, $p = 0.082575$)。RSN には cTBS の前後で有意な差はみられなかった。</p> <p>【考察と結語】cTBS は刺激部位の GABA 濃度を上昇させ、対側の GABA に減少傾向を示す。この神経伝達物質の濃度変化は、cTBS による長期効果の説明となりうる他、半球間抑制への GABA 介在ニューロンの関与を示唆する。定常状態の GABA level 左右差は過去に同様の知見がなく、優位・劣位半球の機能差に関与している可能性がある。</p> <p>本研究は、cTBS における半球間抑制のメカニズムを解明する一助となるものであり、将来の臨床応用につながる貴重な結果と考えられる。このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

最終試験
の結果の要旨
学力の確認

審査区分 課・論	第 702 号	氏名	松田 浩幸
審査委員会委員	主査氏名	浅山 良彦 	
	副査氏名	松原悦朗 	
	副査氏名	安徳 恭彰 	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 本論文での仮説はなにか。結果は予想していたのものか。 ② 論文題目では、安静時ネットワークへの影響を含めているが、今回の結果と矛盾するのではないか？ ③ 被験者の 25 人はどのように決定したのか。 ④ 健常被験者における刺激を伴う実験の可否について安全性は担保されているのか。 ⑤ 今回被験者対象の男女比は 17:8 であることがプレゼンで分かったが、本研究での指標対象の男女差の既報告はあるのか？ ⑥ GABA-MRS のソフトウェアが一般化されていないのはどうしてか？この現状での GABA 検出の信憑性判断は？ソフトウェア使用制限などはあったのか？ ⑦ cTBS の前後に TMS をする意味はなにか。cTBS で RMT ではなく AMT を用いているのはなぜか。 ⑧ Fig. 3 の統計手法は paired t-test を採用しているが、要因から考えると、Two-way ANOVA などが適切なのではないか？統計専門家に確認をしているか？ ⑨ データ解析では、なぜこの検定方法を選定したか ⑩ GABA は cTBS 前後かつ左右半球の検定であるのに、MEP は cTBS 前後だけなのはなぜか ⑪ 磁場の向きについては考慮しているか ⑫ MEP の相関は比較的緩いが、結果としての意味は ⑬ GABA/NAA 比を検証しているが、Fig2 の NAA はピークアウトしていて定量性に疑問が残るが、どうであったのか？ ⑭ 被験者の部屋間の移動は結果に影響を与えるか。 ⑮ 刺激側で GABA が増加した症例はどのように考察するか。 ⑯ Fig 4. で健常者の結果にしては結果にばらつきがあるがその原因はなにか。 <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は 2 本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 松田 浩幸

論 文 題 目

Continuous theta-burst stimulation to the sensorimotor cortex affects contralateral gamma-aminobutyric acid level and resting-state networks

(連続シータバースト刺激は対側皮質の γ アミノ酪酸レベル及び安静時ネットワークに影響を及ぼす)

要 旨

【緒言】経頭蓋磁気刺激 (TMS) は、非侵襲的に神経調節を行うことができ、様々な神経障害のリハビリテーションに応用されている。TMSのうち、人では通常 50Hz3plus のバーストを 5Hz で反復する 600plus の連続シータバースト刺激(cTBS)は、短い刺激時間で長期抑制を引き起こす方法として知られているが、どのようなメカニズムで長期抑制を引き起こすのか、半球間抑制にどのような影響を与えるのかは十分に解明されていない。

本研究では、MRS を用いた刺激部位及び対側半球での γ アミノ酪酸(GABA)濃度測定、及び安静時機能的 MRI(RSN)を用いて、cTBS が対側半球の GABA と安静時ネットワークにどのような影響を及ぼすか検証することを目的とした。

【研究対象及び方法】25名の右利き健常被験者(平均34.4歳)を対象とした。TMSは、左一次運動野の motor hot spot を刺激部位とし、cTBS は 80%筋収縮時運動閾値(AMT)の 2 相性パルスを用いた 600plus で刺激した。cTBS の前後に 120%安静時運動閾値(RMT)で運動誘発電位(MEP)の測定を行った。MRI データは 3T MRI スキャナーを用いて、構造画像、RSN、左右 hand nonb を中心とした 2.5cm boxel

の GABA-MRS を cTBS の前後でそれぞれ取得した。

データ解析は、cTBS 前後の MEP を t 検定、GABA 濃度は MRS task card を用いて編集後に、構造画像を用いて voxel 内の灰白質・白質・髄液の分布に基づいて補正し cTBS 前後、右半球と左半球でそれぞれ t 検定を行った。RSN は FSL MELODIC を用いて独立成分分析し、ノンパラメトリック順列検定を用いたペア t 検定を行った。

【結果】1 名が MRI データ破損により除外された。GABA level は刺激した左側で有意に増加し、刺激していない右側で減少傾向を示した。(それぞれ $7.35\% \pm 14.26\%$, $p = 0.013$, $3.38\% \pm 13.9\%$, $p = 0.066$)。cTBS 前 GABA level は、右側で有意に高く ($p < 0.001$)、cTBS 後もこの非対称性は維持されていた。 ($p < 0.001$)。MEP の解析では、RMT が高く MEP を確実に測定できなかった 7 名を除外。cTBS 後の MEP は有意に減少し ($22.06\% \pm 43.50\%$, $p = 0.026$)、左側の GABA level 変化率と MEP 変化率には、負の相関傾向が見られた ($R = -0.43002$, $R^2 = 0.1849$, $t = 1.844717$, $p = 0.082575$)。RSN には cTBS の前後で有意な差はみられなかった。

【考察と結語】cTBS は刺激部位の GABA 濃度を上昇させ、対側の GABA に減少傾向を示す。この神経伝達物質の濃度変化は、cTBS による長期効果の説明となりうる他、半球間抑制への GABA 介在ニューロンの関与を示唆する。定常状態の GABA level 左右差は過去に同様の知見がなく、優位・劣位半球の機能差に関与している可能性がある。