

氏名	はし 橋 もと 本 とし 敏 ひろ 宏
学位(専攻分野)	博 士 (人間・環境学)
学位記番号	人 博 第 327 号
学位授与の日付	平成 18 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	人間・環境学研究科 共生人間学専攻
学位論文題目	経頭蓋磁気刺激法の脳機能に対する干渉効果・促進効果の究明

論文調査委員 (主査) 教授 松村道一 教授 森谷敏夫 教授 小田伸午

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、近年脳科学領域において頻繁に用いられる手法に成長しつつある経頭蓋磁気刺激法 (Transcranial Magnetic Stimulation, 以下 TMS) に関する論文である。TMS は 1985 年に実用化されたヒト脳刺激手法である。TMS は、従来の生体信号計測法とは全く異なる方向からの脳機能研究を可能とした。また、それに加え装置の高い非侵襲性から、近年広範な脳科学研究に適用される装置に成長している。そして現在、その将来性・応用可能性が大いに期待されている。しかしながらその反面、TMS 手法は従来の生体信号解析の方法が適用できない、ヒト脳を磁気刺激するという新しい手法であることから、その基礎的知見や方法論の開拓・生理学的作用などの確立が急がれている。したがって TMS は発展途上の技術であると考えられる。

本論文は以上のような TMS の未発展な側面を踏まえ、TMS 手法の新たな方法論上の可能性である、刺激される脳部位に対する機能の“促進”効果についての研究成果を述べると共に、それに基づいた方法論の提言を行うことを目的としている。

本論文は三部構成になっている。

第一章では、第二章の研究成果の意義を明確にするため、脳科学研究における TMS 手法の現在の位置づけ・原理・方法論等を説明し、また問題点に言及した。第一節は脳科学 (特に認知神経科学領域) における TMS 手法の位置づけの説明と、他の手法とのアプローチの違いについて説明した。第二節では TMS 手法の物理学的原理について説明し、どのようなメカニズムでヒト脳が刺激されるかについて説明した。第三節では、TMS 手法の確立された二つの研究手法を説明した。一つは大脳皮質一次運動野を TMS 刺激することでの同一次運動野の興奮性を時間詳細的 (ミリ秒単位) に計測する事で、特定の課題における一次運動野興奮性の流れを追う手法である。もう一つは、大脳各皮質に対して刺激を与えることで一時的かつ非侵襲的に被刺激皮質の機能を停止もしくは減弱させることで (すなわち TMS が脳機能に“干渉”する、という効果であり)、被刺激部位の機能を特定の行動・知覚の変化から追究する手法である。第四節では、TMS 手法の諸問題、特に TMS 特性である刺激強度・刺激タイミングの特性などの方法論的問題点と、TMS の大脳皮質に対する生理学的刺激原理などの未解決な問題について記述した。

第二章では、第一章による TMS の現在の知見に、既存の大脳機能に対する干渉作用と、TMS 手法の新たな可能性、すなわち促進作用の存在の有無の検証と、その発現を引き起こす TMS 特性についての研究を行い、それを記述した。研究においては、単純化したパラダイムである視覚刺激応答課題を被験者に課し、その時に異なる複数組の特性を有した TMS 刺激を大脳皮質一次運動野に与えることで干渉効果・促進効果それぞれが導き出せると仮定し実験を行った。このとき、実際に TMS 刺激が干渉作用を及ぼすか促進作用を及ぼすかを検討するために行動学的変化として反応時間・反応形態を計測することで検討を行った。

方法としては、TMS 特性に含まれる“TMS 刺激強度”と“TMS 刺激タイミング”を複数組設定することで、それに依

る反応時間・積分筋電量の差異の有無を検出した。

結果、以下の三点が明らかとなった。

1. 一次運動野に対する TMS 刺激が高強度の時、反応時間を遅延させ、かつ反応の形態（積分筋電量）を変化させた。
2. 一次運動野に対する TMS 刺激が低強度の時、反応時間を短縮させたが、反応の形態（積分筋電量）は変化しなかった。
3. 1・2 の変化は視覚刺激提示後、一次運動野の興奮性が上昇するタイミングでの TMS 刺激でのみ観察された。すなわち運動実行直前の TMS 刺激タイミングが最大効果を生ずるものであった。

これらの結果から、高強度 TMS 刺激は一次運動野における運動実行のプロセスに対して干渉効果を惹起する可能性があると考えた。また新たに明らかとなった低強度 TMS 刺激による反応時間の短縮の結果から、低強度 TMS 刺激は運動実行処理に対して促進作用を及ぼすと考察した。この研究成果は次のような意義がある。まず、既存の TMS 方法論では、TMS は刺激部位機能に対して干渉効果を与えるという前提のもとで用いられてきた。しかしながら、実際には促進効果も生じさせることが出来る、ということを明らかにした点である。また、その促進効果は、少なくとも一次運動野では TMS 刺激強度・TMS 刺激タイミングに大きく依存して惹起される、という点である。

第三章では第二章の研究成果を踏まえ、TMS の促進効果について考察すると共に、TMS 促進効果の生理学的メカニズムの考察と方法論的提言を行った。

以上、本論文は TMS の新たな方法論的可能性、すなわち TMS 刺激脳部位に促進効果を生じさせる研究手法の提言を行うとともに、促進効果の基盤には、TMS のパラメータ（TMS 強度・TMS タイミング）設定が重要であるという、TMS 実験の方法の基礎となる知見を提供するものである。

論文審査の結果の要旨

1980年代に開発された経頭蓋磁気刺激法（Transcranial Magnetic Stimulation, 以下 TMS）は従来の生体信号計測法とは全く異なる切り口からの脳機能研究を可能にした。従来の手法は、特定の課題を被験者に課し、課題に随伴する生体信号の変化を計測するというものであった。この方法を用いることにより、特定の課題と神経活動の関係を解析し、脳の機能局在を明らかにしてきた。一方、TMS 手法は大脳皮質を磁気で刺激することで、被刺激皮質部位の機能（処理）に対して一時的に干渉して、被験者の“課題パフォーマンスの低下・欠落”もしくは“知覚の変化・欠落”を一時的に生じさせることで脳の機能局在を明らかにする手法である。TMS 手法は、この特徴と併せ、時間解像度に極めて優れ（ミリ秒単位）、かつ局所的に大脳特定機能部位を刺激できる空間解像度（約1センチメートル）を有することから、現在数多くの研究機関で脳の機能局在性を明らかにする目的での利用が盛んになりつつある。

本博士論文は3章から構成されている。

第一章では、TMS 手法の認知神経科学における現在の位置づけ・原理・方法論等を説明し、その問題点に言及した。第一節は認知神経科学研究における TMS 法の位置づけ・他の信号計測法との対照等、研究の背景について説明した。第二節では TMS 法の物理学的原理について説明し大脳皮質が磁気によってどのように刺激されるかを説明した。第三節では、TMS 手法において既存の確立されている2つの主流な研究手法を説明した。一つ目は大脳皮質一次運動野の興奮性の計測という方法、二つ目は大脳各皮質に一時的かつ非侵襲的に架空の損傷を作ることで、刺激部位の機能を推測するという方法である。第四節では、TMS 手法の既存の問題点、特に方法論的問題点と生理学的な未解決問題について記述した。

第二章では、単発 TMS の反応に与える干渉効果・促進効果に関する研究成果を紹介している。同研究では反応時間課題中に運動実行に主要な役割を果たす一次運動野に TMS 刺激を与えている。この際、TMS の主要なパラメータである「刺激強度」・「刺激タイミング」を変化させ、その操作変数に依存する行動学的変化を観察した。同研究では以下の3点を明らかにしている。第一に TMS が高強度の場合は、反応時間を通常よりも遅延させ、かつ反応の形態を変化させたこと。第二に TMS が低強度の場合は、反応時間を通常よりも早めたこと。第三に、前述2点の変化は視覚刺激提示後の特定のタイミング、すなわち運動実行直前で最も効果的であったこと。これらの成果は、次のような意義があると考えられる。第一に、既存の TMS 方法論では、TMS は刺激部位の機能に対して干渉効果を与えるという前提のもとで用いられてきた。しかしながら、実際には促進効果も存在するという重要な証拠を得た、という点である。第二に、その TMS の影響は刺激のタイ

ミングに選択的であり、刺激皮質部位が処理を始めるタイミングに依存する事を明らかにした、という点である。

第三章では第二章の研究成果を踏まえ、第一章で論じた問題点に対して、従来の概念を覆す促進効果の存在に基づき TMS 法の新たな手法の確立の可能性の提言をすると共に、生理学的に不明な点について考察している。

以上、本論文は TMS 手法における促進効果の存在の解明を中心にして、その原理から問題点までを詳細に論じている。第一章そのものは新しい知見を含んでいるわけではないが、数少ない TMS 手法の概説として完成したものになっている。また、第一章を設けることで TMS の既存の問題点を浮き彫りにした点は大いに評価できると考えられる。また第二章の研究によって、新たに存在を確認した TMS 手法の皮質機能“促進”効果は、今後の同手法の用い方やその原理に対して新しい概念と方法論を展開させるものであり、今後の TMS 手法の幅広い分野での適用に大きく貢献するものであると考えられる。この第二章は既に専門雑誌に掲載されており、その意義は非常に高いものと考えられる。第三章は、未だ不明な TMS の生理学作用機序に触れており、TMS 刺激が強度に依存して、刺激部位に干渉もしくは促進の効果を及ぼす原因となっているメカニズムに対して過去の研究を踏まえて緻密に考察を行っている。

本申請論文は TMS 強度が実験結果に与える影響の大きさを示した。すなわち、コンセンサスが未熟な TMS の方法論に対して、TMS 強度設定の重要性を提供したという意味で非常に意義深い論文であると考えられる。また、低強度 TMS による刺激脳部位機能の促進という結果は、今後の幅広い研究領域（リハビリテーション科学・認知神経科学等）での応用が期待できる非常に新しい知見であり、それを示した価値は大きい。

よって

本論文は、博士（人間・環境学）の学位論文として価値のあるものと認める。また、平成18年1月19日、論文内容とそれに関連した事項について諮問を行った結果、合格と認めた。