

平成 22 年 5 月 14 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2008 ～ 2009
 課題番号：20700287
 研究課題名 (和文) 非侵襲的脳機能画像法を用いたパーキンソン病の運動学習障害機構の解明
 研究課題名 (英文) Evaluation of impaired motor learning in patients with Parkinson's disease using by neuroimaging method
 研究代表者
 植木 美乃 (UEKI YOSHINO)
 名古屋市立大学・大学院医学研究科・臨床研究医
 研究者番号：40467478

研究成果の概要 (和文)：ドパミンが強化学習に重要であることが、動物モデルを用いた研究で報告されている。また、パーキンソン病では、線条体でのドパミン低下が、運動強化学習を含めた高次運動機能障害の基盤である可能性が示唆される。本研究では、 ^{11}C -ラクロプライド-ポジトロン断層法 (PET) を用いて、線条体の内因性ドパミン誘導が運動強化学習に関連していることを解明した。

研究成果の概要 (英文)：In patients with Parkinson's disease, its depletion might cause impairment of higher motor function including motor skill learning. To elucidate whether striatal dopamine release is associated with the acquisition of new motor skill, we investigated changes in striatal dopamine levels using a marker of D2/D3-receptor binding with ^{11}C -raclopride PET. We revealed that striatal dopamine plays an essential role for the acquisition of new motor skill, which may reflect the dynamic modulation to basal ganglia-motor cortical circuit.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,700,000	510,000	2,210,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：ドパミン、脳可塑性、パーキンソン病、運動学習、脳機能イメージング

1. 研究開始当初の背景

(1) ドパミンとシナプス可塑性や運動強化との関連は、動物モデルでは研究が進められて

いる。サルでは、線条体での黒質ドパミンニューロンが報酬予測誤差に対して応答する

ことが報告されており、これは、大脳基底核の強化学習モデル構築の基となっている。さらにシナプスレベルでも、ドパミンが大脳運動皮質内や線条体でのグルタミン酸作動性シナプスの可塑性誘導に必要な不可欠であることが報告されている。しかしながら、ヒトでは、ドパミンと脳可塑性や運動強化との関連は全く知られていなかった。

(2) 近年、大脳運動野に脳可塑性を誘導する手法として、経頭蓋的磁気刺激法 (Transcranial Magnetic Stimulation: TMS) を用いて人工的に誘導し、定量化することが可能となり注目を集めている。我々は、パーキンソン病患者を対象として TMS を用いて大脳一次運動野に脳可塑性を誘導する実験を行い、パーキンソン病では運動皮質の脳可塑性が低下していること、それがドパミン製剤の内服により有意に改善することを発見した。さらに、パーキンソン病では、運動学習機能が障害され、それが長期的リハビリテーション予後を悪化させているとの報告もある。しかしながら、ヒトでは、ドパミン神経系が脳可塑性や運動強化に与える影響をグローバルな脳内ネットワークとして解明する方法論が確立されていない。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、ラクロプライド PET と TMS を用いた多面的評価によって、ヒトでのドパミン神経系と脳可塑性や強化学習との関連をグローバルな脳内ネットワークとして評価する新たな手法を確立することを目的とする。

(2) それをパーキンソン病患者に応用し、薬剤とリハビリテーションを統合した新たな包括的治療戦略を提案していくことを目

指す。

3. 研究の方法

右利き健常者 10 名に対して、(1) 運動強化課題と (2) 対照課題をそれぞれ 14 日間開けて施行した。その際、運動強化課題により誘導される内因性ドパミン変化量を [^{11}C]-ラクロプライド PET を用いて計測すると共に、運動強化課題による大脳一次運動野の脳可塑性変化を TMS を用いて定量化した。

(1) 運動強化課題；非効き手である左母指をスクリーン上に提示される視覚的誤差を制御しながら、素早く運動させる強化学習を行う課題を用いた。運動練習は 1 ブロックを 60 回施行とし計 7 ブロックの施行を行った。実際には左母指屈曲運動の加速度と握力の上昇率により、運動強化効率を評価した。

(1) 対照課題；対照課題として、左母指の運動強化を既に習得し、左母指屈曲運動の加速度がプラトーに達した時点での施行を用いた。PET 撮像 3 時間前に 2 ブロックの再学習を行い、加速度がプラトーに達していることを確認した。

ラクロプライド PET；ドパミン神経伝達が活性化し、内因性ドパミンが放出された場合には、局所の受容体結合能 (Binding potential; BP 値) が低下することが知られている。したがって、運動強化とドパミン神経伝達との直接的関連性の検証は、(運動強化課題で計測した BP) - (対照課題で計測した BP) の差分法により BP 低下率により定量化した。

TMS；左一次運動野に TMS を与え、左母指上に装着した表面筋電図から運動誘発電位を課題前後で経時的に記録した。単発 TMS により誘発される運動誘発電位

(Motor evoked potential; MEP)を計測し、その振幅増加率により一次運動野の脳可塑性を定量した。運動強化課題前後と対照課題前後のMEP振幅増加率を定量することで、運動強化効率と運動皮質の脳可塑性の関連性を検討した。

4. 研究成果

(1) 運動強化効率

運動強化課題においてのみ、運動加速度が有意に上昇して、学習効果が得られた。

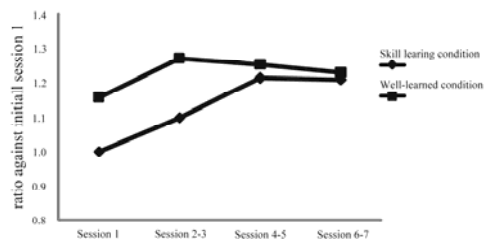


図1 運動学習曲線

(2) ラクロプライドPET

運動強化課題では対照課題と比較して、右線条体にて有意な内因性ドパミン量の増加を認めた。統計的パラメトリックマップ解析では、右前背側線条体での内因性ドパミン量の有意な増加を認めた。

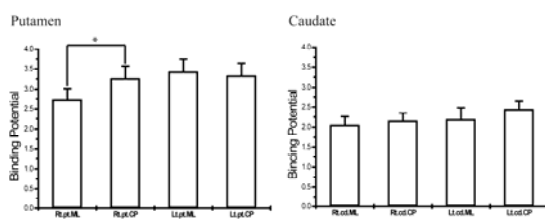


図2 運動学習時の右線条体での内因性ドパミン誘導

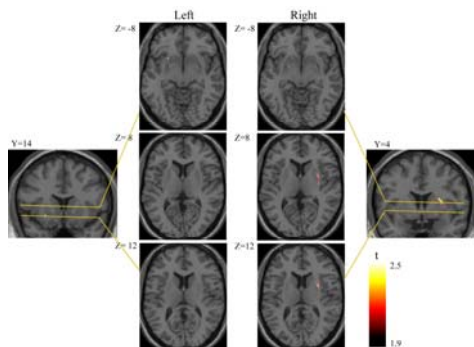


図3 右前背側線条体での内因性ドパミン誘導

(3) TMS

運動強化課題前後では、MEP 振幅が有意に増加したが、対照課題前後では変化を認めず、運動強化課題でのみ、運動皮質の可塑性変化が誘導された。

5. 主な発表論文等 (研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

- ① Kawashima S, Matsukawa N, Ueki Y, Hattori M, Ojika K. Pasteurella multocida meningitis caused by kissing animals: A case report and review of the literature J Neurol, in press 査読あり
- ② Fathi D, Ueki Y, Mima T, Koganemaru S, Nagamine T, Tawfik A and Fukuyama H. Effects of aging on the human motor cortical plasticity studied by paired associative stimulation. Clinical Neurophysol, in press 査読あり
- ③ Koganemaru S, Mima T, Nakatsuka M, Ueki Y, Fukuyama H, Domen K. Human motor associative plasticity induced bihemispheric stimulation. J Physiol 587:4629-44, 2009 査読あり
- ④ Kawashima S, Matsukawa N, Ueki Y, Yamada K, Sakurai K, Yamawaki T, Ojika K. Predicting the motor outcome of acute disseminated encephalomyelitis by apparent diffusion coefficient imaging: Two case reports. J Neurol Sci 280: 123-6, 2009 査読あり
- ⑤ Tamura Y., Ueki Y., Lin P, Vorbach S, Mima T, Kakigi R, Hallett M. Disordered plasticity in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. Brain 132: 749-55, 2009 査読あり

[学会発表] (計11件)

- ① 小金丸聡子、美馬達哉、中塚昌博、植木

美乃、福山秀直、道免和久
ヒト運動野における両側半球対刺激の
側方性の検討、第39 回日本臨床神経生
理学会学術大会、2009 年11 月18-20 日、
北九州市

② 植木美乃、美馬達哉、福山秀直
随意運動の意思のタイミングにおける一次
運動の関与一反復経皮的磁気刺激による検
討一、第 32 回日本神経科学大会、2009 年 9
月 16-18 日、名古屋市

③ Mohamed Thabit、植木 美乃、小金丸 聡
子、福山 秀直、美馬 達哉
Movement-related associative
stimulation can induce human motor
cortical plasticity
第 32 回日本神経科学大会、2009 年 9 月 16-18
日、名古屋市

④ 植木美乃、小栗卓也、大喜多賢治、松川
則之、山脇健盛、小鹿幸生、岡 雄一、梅村
淳、痛みを伴うレボドパ誘発性ジスキネジア
に対し GPi-DBS が著効したパーキンソン病の
一例、第 24 回日本大脳基底核研究会、2009
年 8 月 1-2 日、東京都

⑤ 川嶋将司、植木美乃、山田健太郎、松川
則之、山脇健盛、小鹿幸生、劇症型急性散在
性脳脊髄炎の予後評価に内包後脚の東部 MRI
ADC 画像は有用である、第 50 回日本神経学会
総会、2009 年 5 月 20-22 日、仙台市

⑥ Ueki Y, Mima T, Fukuyama H, Altered the
timing of intension to move by repetitive
Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)
of primary motor cortex (M1). The society
for Neuroscience annual meeting (2008
November 13-17, Washington DC, U. S. A.).

⑦ Koganemaru S, Mima T, Nakatsuka M,
Ueki Y, Fukuyama H, Domen K Induction of
plasticity in the human motor cortex by
modified paired associative stimulation
through transcallosal tract. The 38th
Annual Meeting of the Society for
Neuroscience (2008 November 13-17,
Washington DC, U. S. A.)

⑧ Koganemaru S, Mima T, Nakatsuka M,
Ueki Y, Fukuyama H, Domen K The human
motor associative plasticity induced
through transcallosal connection.
The 3rd TMS and tDCS Meeting (2008
October 1-4, Goettingen, Germany)

⑨ 小金丸 聡子、美馬 達哉、中塚昌博、植
木美乃、福山 秀直、道免 和久
脳梁間繊維を介した連合性対刺激法による
運動皮質の可塑性誘導、第 2 回 MotorControl
研究会、2008 年 5 月 29-31 日、岡崎市

⑩ 植木美乃、美馬 達哉、福山秀直、大脳
一次運動野の脳可塑性における加齢の影響-
連合性対刺激法による検討-、第 49 回日本神
経学会総会、2008 年 5 月 15-17 日、横浜市

⑪ Tamura Y., Ueki Y., Lin P, Vorbach S,
Mima T, Kakigi R, Hallett M. Disordered
plasticity in the primary somatosensory
cortex in focal hand dystonia. American
academy of Neurology (2008 April 12-19,
Chicago, U. S. A.)

〔図書〕(計 1 件)

植木美乃、美馬達哉、福山秀直、運動機能の
評価、精神と認知機能、山内俊雄、新興医学
出版社、143-151、2009

6. 研究組織

(1) 研究代表者

植木 美乃 (UEKI YOSHINO)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・
臨床研究医
研究者番号：40467478

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし