

学位授与番号：甲 1 0 3 2 号

氏 名：新見 昌央

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 29 年 1 月 11 日

学位論文名：

**Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Beneficial Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Upper Limb Hemiparesis after Stroke**

学位論文名（翻訳）：

（脳卒中後の上肢麻痺に対する反復経頭蓋磁気刺激の治療効果における脳由来神経栄養因子の役割）

学位審査委員長：教授 井口保之

学位審査委員：教授 河合良訓 教授 宮脇剛司

# 論文要旨

論文提出者名	新見 昌央	指導教授名	安保 雅博
--------	-------	-------	-------

## 主論文題名

**Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Beneficial Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Upper Limb Hemiparesis after Stroke** (脳卒中後の上肢麻痺に対する反復経頭蓋磁気刺激の治療効果における脳由来神経栄養因子の役割)

誌名: PLoS One. 2016;11:e0152241. doi: 10.1371/journal.pone.0152241

著者: Masachika Niimi, Kenji Hashimoto, Wataru Kakuda, Satoshi Miyano, Ryo Momosaki, Tamaki Ishima, Masahiro Abo

## 要旨

[背景] 反復経頭蓋磁気刺激治療 (rTMS) は脳卒中後の上肢麻痺改善のために有効な治療であると報告されている。また、脳由来神経栄養因子 (Brain-Derived Neurotrophic Factor;BDNF) は神経可塑性に関わる生体内物質として知られている。BDNF は前駆体である proBDNF が Metalloproteinases(MMP)-9 などのプロテアーゼによって切断修飾を受けて成熟型となる。シナプス可塑性において成熟型である BDNF はシナプス伝達を増強する働きがあるが、前駆体である proBDNF は減弱させる働きがある。

[目的] 上肢麻痺を有する脳卒中患者において rTMS が BDNF、proBDNF、MMP-9 の血清濃度に対して与える影響を調査することである。

[方法] 脳卒中後上肢麻痺を有す患者 62 名がリハビリテーションと併用して rTMS を受け、33 名がリハビリテーションのみの治療を 14 日間受けた。介入前後には Fugl-Meyer Assessment と Wolf Motor Function (WMFT) によって麻痺側上肢機能の評価を行った。また、介入前後に血液検体を採取し、BDNF 遺伝子多型の解析、BDNF、proBDNF、MMP-9 の血清濃度の測定を行った。

[結果] リハビリテーションと併用して rTMS を施行した群においては BDNF、MMP-9 の血清濃度が増加した。介入前の proBDNF の血清濃度は WMFT における上肢機能の改善度と負の相関を認めた。BDNF 遺伝子多型 (Val66Met) によって rTMS による麻痺側上肢機能評価の改善効果には違いがなかった。

[結語] rTMS とリハビリテーションの併用療法は BDNF を介して麻痺側上肢機能改善効果をもたらす可能性が示唆された。

## 学位審査の結果の要旨

新見昌央氏は、平成 21 年 3 月 東京慈恵会医科大学卒業後、平成 23 年 4 月より本学大学院医学研究科医学系科学専攻に進学、本学リハビリテーション医学講座 安保 雅博教授の指導のもとで平成 27 年 3 月大学院単位を取得した。新見氏の学位申請論文は主論文 1 編からなり、原題は「Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Beneficial Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Upper Limb Hemiparesis after Stroke.」である。研究は安保 雅博教授の指導により実施、成果は 2016 年 Pros One. 誌 (Impact Factor, 3.06) に発表された。学位申請論文の内容は別添資料を参照されたい。以下、審査委員会における審査結果を報告する。

平成 28 年 12 月 20 日、審査委員長 井口 保之および河合 良訓、宮脇 剛司両審査委員の出席のもとに公開学位審査会を実施した。新見氏から研究概要を発表し、引き続き口頭試験を実施した。口頭試験においては以下の質問があった。1) 健側・患側刺激の臨床的重みづけについて、2) 遺伝子多型による治療反応性について、3) BDNF 遺伝子多型に関連するうつ病と本研究の着眼点について、4) 軽症上肢麻痺例を対象とした理由について、5) 下肢麻痺例に対する検討について、6) 研究デザインについて、7) 脳卒中の臨床病型ごとの治療効果について、など多数の質疑応答を行った。

これらの質問に対して、新見氏は適切に回答するとともに、関連する知見について幅広く意見を述べ、学位申請論文の内容に関する有益な議論を展開した。その後、審査委員会において慎重に審議した結果、新見氏の研究は、リハビリテーション医学講座における主要な研究テーマである磁気刺激療法に対する新たな知見を示し得たと判断した。審査委員は審査において指摘されたテーシスの訂正を確認した上、本研究内容を学位論文として価値があるものと判定する次第である。