

＜シンポジウム (2)—14—1＞パーキンソン病の病態生理

大脳基底核疾患の病態生理

南部 篤

(臨床神経 2012;52:1198-1200)

Key words : 大脳基底核, 大脳基底核疾患, パーキンソン病, 病態生理

大脳基底核の神経回路

大脳基底核は線条体(尾状核と被殻), 淡蒼球(外節と内節に分かれる), 視床下核, 黒質(網様部と緻密部よりなる)から構成される神経核群で, 小脳とならんで大脳皮質とループ回路を形成し, 大脳皮質とくに前頭葉の活動を制御している。このうち, 線条体が大脳基底核の入力部であり大脳皮質から入力を受け一方, 淡蒼球内節と黒質網様部が出力核として視床を介して大脳皮質に投射する。線条体の投射ニューロンは, GABA(γ アミノ酪酸), P物質, ドパミンD1受容体を持ち, 淡蒼球内節・黒質網様部に投射するニューロンと, GABA, エンケファリン, ドパミンD2受容体を持ち, 淡蒼球外節に投射するニューロンに二分される。淡蒼球外節は視床下核に投射し, 視床下核は淡蒼球内節・黒質網様部に投射することから, 入力部と出力核を結ぶ経路として, 直接路(線条体-淡蒼球内節・黒質網様部路)と間接路(線条体-淡蒼球外節-視床下核-淡蒼球内節・黒質網様部路)が想定された(Alexander and Crutcher, 1990)(Fig. 1A参照)。その後, 視床下核も大脳皮質から直接, 入力を受けることから, 大脳基底核の入力部と考えられ, ハイパー直接路(大脳皮質-視床下核-淡蒼球内節・黒質網様部路)もみとめられるようになってきた(Nambu et al., 2002)。大脳皮質から出発した情報は, これらの経路を介して淡蒼球内節・黒質網様部にいたり, 視床・大脳皮質の活動を制御することにより, 適切な運動を可能にしている。

大脳基底核疾患の病態

大脳基底核が障害されると, パーキンソン病(PD)のように運動開始や遂行が困難になったり, ヘミバリスム, ハンチントン病, ジストニアなどのように不随意運動が生じたりする。また, 筋緊張も正常とくらべて, 亢進あるいは低下する。これらの大脳基底核疾患とくにPDの病態生理に関して, 以下のような説が提唱されている。

(1) 平均発射頻度説(Fig. 1A): 大脳基底核とくに出力核の平均発射頻度の増減によって, 症状を説明しようというものである(DeLong, 1990)。黒質緻密部はドパミン作動性

ニューロンより構成されており, 線条体に投射している。ドパミンは, 線条体の直接路ニューロンに対してはドパミンD1受容体を介して興奮性に, 間接路ニューロンに対してはD2受容体を介して抑制性に働く。PDではドパミンが欠乏するので, 線条体の直接路ニューロンの活動が減少, 間接路ニューロンの活動が増加し, これらの変化が直接路, 間接路を介して, 淡蒼球内節の平均発射頻度の増加をもたらす, 無動をひき起こす。1990年に, 平均発射頻度説が直接路・間接路モデルとともに颯爽と登場し, 混沌としていた大脳基底核疾患の病態を説明するとともに, 視床下核をターゲットとした定位脳手術のきっかけを作った。しかし, MPTP投与によるPDモデルサルをもちいたその後の報告では, 淡蒼球内節の発射頻度増加, 淡蒼球外節の発射頻度減少などが, しだいにあやしくなってきた(視床下核の発射頻度増加は, かりうじて支持されている)。また, 直接路・間接路モデルについても, 線条体から淡蒼球内節に投射するニューロンのほとんどが淡蒼球外節にも軸索側枝を出す, ドパミンD1受容体とD2受容体両者を発現している線条体ニューロンが存在する, ドパミンD1・D2受容体は, それぞれ興奮性・抑制性に働くが細胞内シグナリングの話であり, 電気生理学的な意味での興奮・抑制ではない, などの批判があり, 見直すべき時期に来ているのかもしれない。一方, PD患者の術中記録で, 淡蒼球外節から内節に入る際に発射頻度が増加することはよく経験することであるし, ジストニアやヘミバリスムの術中記録やモデル動物からの記録では, 淡蒼球外節・内節の発射頻度減少がみとめられており, 平均発射頻度説がすべての大脳基底核疾患において分が悪い訳ではない。

(2) 発射パターン説(Fig. 1B): ドパミンの欠乏が, 淡蒼球や視床下核ニューロンに, バースト発射や低 β 帯域の発振現象をおこし, その結果, 大脳基底核を巡る情報伝達が阻害され, 無動がおこるというものである(Brown, 2007)。このような異常発射パターンは, モデル動物(Tachibana et al., 2011)やヒト患者から多く記録されている。とくにヒトに埋め込んだDBS(脳深部刺激療法)電極から局所フィールド電位を記録すると, 低 β 帯域の発振現象が記録され, その強度が無動の重症度と相関している。また, ジストニアの患者やモデル動物においてもバースト発射などがみとめられる。発振現象によって振戦は説明しやすいが(振戦の周期は低 β 帯域の半分なの

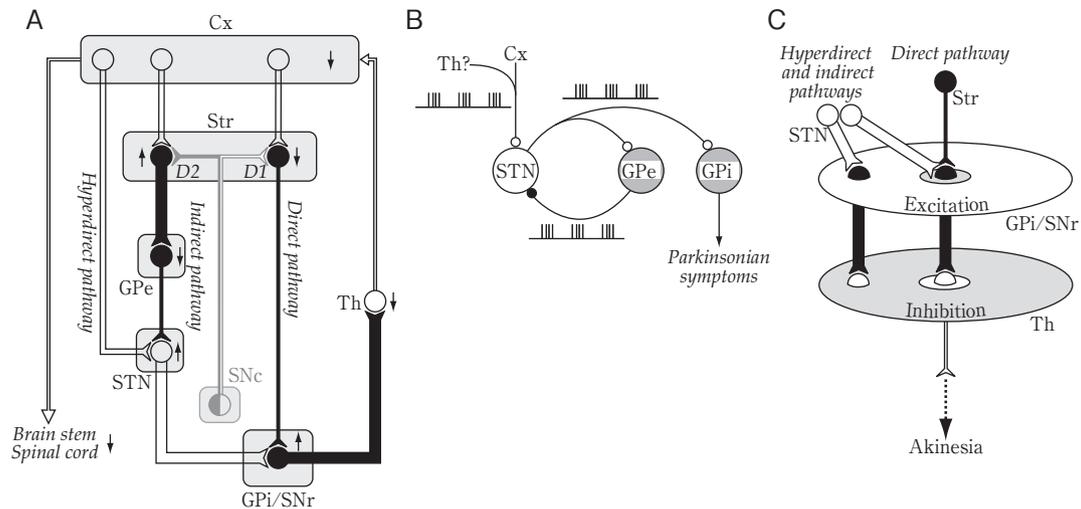


Fig. 1 大脳基底核疾患（主にパーキンソン病）を説明する3つのモデル，平均発射頻度説（A），発射パターン説（B），動的活動説（C）。

Cx, 大脳皮質；D1, D2, ドパミン D1, D2 受容体；Direct pathway, 直接路；GPe, GPi：淡蒼球外節，内節；Hyperdirect pathway, ハイパー直接路；Indirect pathway, 間接路；SNc, SNr, 黒質緻密部，網様部；STN, 視床下核；Str, 線条体；Th, 視床

で，変換過程が必要であるが），無動を説明するのは難しいように思われる。また，MPTP をサルに投与し経過観察すると，症状発現が大脳基底核の発振に先行するという報告や，視床下核で記録される局所フィールド電位は，本当に視床下核に由来するののかという疑問もある。

（3）動的活動説（Fig. 1C）：随意運動時，あるいはそれを模した大脳皮質刺激による出力核の活動変化によって説明しようというものである（Nambu, 2005）。たとえば，PD の際，直接路・間接路のアンバランスがあるが，出力核の平均発射頻度を変化させるほど大きなものではない。しかし，随意運動時の大脳皮質運動野から出発した活動の伝達には影響を与える。すなわち，直接路を介した信号伝達が減弱，間接路を介した信号伝達が増強し，その結果，視床・大脳皮質の脱抑制が不十分になり，無動がひきおこされる（Leblois et al., 2006；Kita and Kita, 2011）。逆に，ジストニアやヘミパリスムでは，淡蒼球外節・内節において皮質由来の抑制が増強している（Chiken et al., 2008；Nishibayashi et al., 2011）。

これらの説は，大脳基底核疾患の病態生理のある一面を捉えていることは確かであるが，どれがより本質的な変化であろうか？動的活動説は，大脳基底核の各神経経路の動的なバランスや，伝達のパラメータの変化を仮定しているので，発射パターンの変化も説明できるかもしれない。また，これらの説は無動や不随意運動を説明しているが，大脳基底核疾患のもうひとつの主症状である筋緊張の亢進・低下を説明していない。さらに，DBS をふくむ定位脳手術の治療メカニズムをも説明できる必要がある。いずれにせよ，動物モデルやヒト患者からの記録など，さらなる研究が必要である。

※本論文に関連し，開示すべき COI 状態にある企業，組織，団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990;13:266-271.
- 2) Brown P. Abnormal oscillatory synchronisation in the motor system leads to impaired movement. *Curr Opin Neurobiol* 2007;17:656-664.
- 3) Chiken S, Shashidharan P, Nambu A. Cortically evoked long-lasting inhibition of pallidal neurons in a transgenic mouse model of dystonia. *J Neurosci* 2008;28:13967-13977.
- 4) DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990;13:281-285.
- 5) Kita H, Kita T. Cortical stimulation evokes abnormal responses in the dopamine-depleted rat basal ganglia. *J Neurosci* 2011;31:10311-10322.
- 6) Leblois A, Meissner W, Bezard E, et al. Temporal and spatial alterations in GPi neuronal encoding might contribute to slow down movement in Parkinsonian monkeys. *Eur J Neurosci* 2006;24:1201-1208.
- 7) Nambu A. A new approach to understand the pathophysiology of Parkinson's disease. *J Neurol* 2005;252 [Suppl 4]:1-4.
- 8) Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal "hyperdirect" pathway. *Neurosci Res* 2002;43:111-117.
- 9) Nishibayashi H, Ogura M, Kakishita K, et al. Cortically evoked responses of human pallidal neurons recorded during stereotactic neurosurgery. *Mov Disord* 2011;26:

- 469-476.
10) Tachibana Y, Iwamuro H, Kita H, et al. Subthalamo-
pallidal interactions underlying parkinsonian neuronal os-

cillations in the primate basal ganglia. Eur J Neurosci
2011;34:1470-1484.

Abstract

Pathophysiology of movement disorders

Atsushi Nambu

Division of System Neurophysiology, National Institute for Physiological Sciences

Malfunctions of the basal ganglia cause movement disorders, such as Parkinson's disease and dystonia. Several models have been proposed to explain the pathophysiology of these disorders: (1) Firing rate model: activity imbalance between the *direct* and *indirect* pathways changes the mean firing rate of output nuclei of the basal ganglia and induces hypokinetic or hyperkinetic movement disorders; (2) Firing pattern model: oscillatory and/or synchronized activity observed in the basal ganglia disturbs information processing in the basal ganglia, resulting in motor symptoms; (3) Dynamic activity model: movement-related activity changes through the *direct and indirect* pathways disrupt balance between movement-related inhibition and surrounding excitation in the output nuclei, and induce motor symptoms. Each model will be critically discussed in this review.

(Clin Neurol 2012;52:1198-1200)

Key words: basal ganglia, movement disorder, Parkinson's disease, pathophysiology
