

＜シンポジウム (2)－14－2＞パーキンソン病の病態生理

脳深部刺激療法からみたパーキンソン病の生理

岩室 宏一

(臨床神経 2012;52:1201-1203)

Key words : パーキンソン病, 脳深部刺激療法, 病態生理, 大脳基底核, 神経システム

はじめに

パーキンソン病(Parkinson's disease : PD)治療における脳深部刺激療法(deep brain stimulation : DBS)の登場は、レボドパ療法以来のもっとも衝撃的な歴史的展開といえる。凝固術と同様の振戦抑制効果が視床腹側中間核の高頻度電気刺激でえられることを発表したBenabidらによってDBSがPD治療にはじめて導入され¹⁾、その後、同様に凝固術のターゲットである淡蒼球内節(internal segment of the globus pallidus : GPi)に対してもDBSがおこなわれるようになった。ほぼ同時期に、PDモデルであるMPTP(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine)サルの神経活動記録から、PDの病態が大脳基底核を構成する神経核の発射頻度の変化で理解されるようになった。そして、この発射頻度假説をもとに、MPTPサルの視床下核(subthalamic nucleus : STN)破壊によるPD症状の改善が報告され²⁾、STN-DBSにいたった。こうして、DBSは、理論的裏付けとその有効性をもって今日のように広く普及したわけであるが、一方で、発射頻度假説のみではPDの病態のすべてを説明できないことも、多くの研究者が指摘している。また、近年、異常発射パターンによる大脳基底核内の情報伝達の障害がPDの病態の本質であるとする発射パターン仮説などの新たな仮説を支持する報告も相次いでいる。そこで、DBSの作用機序についての最新の知見をreviewし、DBSという窓を介してPDの生理を再考する。

発射頻度に対するDBS作用の検証

古典的には、PDの病態生理を発射頻度假説で理解し、振戦やPDに対するDBSの臨床効果が凝固術と同様であることから、DBSは標的神経核に対して抑制的に作用すると考えられてきた。実際に、PD患者における刺激電極留置術中のSTN単ユニット記録で、STN高頻度刺激によってSTNの神経活動が抑制されることが報告されている³⁾。

しかし、ここで視野を少し広げて、標的神経核の投射先に目を向けると、DBSの作用機序は古典的理解ほど単純ではないことがわかる。STNにDBS電極が留置されたPD患者のGPiマルチユニット記録では、STN-DBSによるGPi神経活動の

活性化がみとめられた⁴⁾。また、MPTPサルをもちいた実験においても、STN高頻度刺激によってGPiおよび淡蒼球外節(external segment of the globus pallidus : GPe)の発射頻度は増大した⁵⁾。これらの結果は、DBSが標的神経核であるSTNからの興奮性出力を活性化し、投射先の淡蒼球の発射頻度を増加させたと考えられる。つまり、DBSの電気生理学的作用機序は、標的神経核を破壊する凝固術のそれとことなり、発射頻度假説では説明できないことを意味する。

ところで、DBSは標的神経核の神経細胞に対して抑制的に作用し、その出力軸索に対しては興奮性に作用すると考えられるわけであるが、この2つは両立しうるのだろうか? DBSの作用機序に関するモデル研究がこの疑問を解明する上で、ひとつの大きなヒントを提示している。McIntyreらのモデルによれば、DBSは細胞体を過分極させることで発射を抑制するにもかかわらず、軸索のinitial segmentまたはinternodeにおいて活動電位をひきおこす⁶⁾としている。

発射パターンに対するDBS作用の検証

近年、PD患者やMPTPサルにおいて、大脳基底核の神経活動にバースト発射や発振現象などの異常発射パターンがみとめられることが数多く報告され、これがPDの病態生理に深くかかわっていると発射パターン仮説が注目を集めている。

この発射パターン仮説に基づき、PD患者におけるSTN-DBS中のSTN⁷⁾およびGPi⁸⁾の局所電場電位(local field potential : LFP)を記録した研究では、PD患者に特徴的なβ帯域成分の増大がDBSによって抑制されることが報告されている。また、PD患者のSTN-DBS中のSTN単ユニット記録⁹⁾や、MPTPサルのSTN高頻度刺激中のGPiおよびGPe単ユニット記録⁵⁾において、刺激パルス間の活動電位の分布に着目した研究では、STN刺激に対して固有のパターンをもって応答していることが報告されている。これらの研究から、DBSは大脳基底核内の各神経核の発射パターンを再構成することで、PDの病態をひきおこす異常発射を抑制している、と考えられる。

脳全体に対する DBS 作用

これまで、刺激局所およびその投射先における DBS の作用をみてきたが、ここでさらに視野を広げて、DBS の脳全体に対する作用に目を向けてみることにする。DBS による神経活動の変化を脳全体において直接とらえることは困難であるが、それにとまなう局所脳血流やグルコース代謝の変化を計測する PET や SPECT などの機能画像をもちいた DBS 効果の研究が近年散見される。詳細は報告ごとにとまなるものの、STN-DBS は、概して、大脳皮質—大脳基底核—視床のループ全体に広く影響をおよぼしていると考えられる。さらに、われわれは、より時間・空間分解能にすぐれる functional MRI をもちいて片側 STN 刺激の効果をサルでしらべる実験をおこなったが、120Hz の STN 刺激によって、同側の前頭葉、大脳基底核、視床のみならず、対側の前頭葉、視床にも BOLD 信号 (blood oxygenation level dependent signals) の変化がみとめられた¹⁰⁾。

DBS の作用機序について考える上で、このように神経ネットワーク全体を視野に入れて研究を進めていくことも重要であり、そのことが今後の PD の病態生理のさらなる解明につながるものと期待する。

ま と め

DBS の作用機序に関するこれまでの研究によれば、刺激局所において、細胞体の抑制化と軸索の活性化という効果をおよぼしているようであり、発射頻度仮説による PD の病態生理の理解では、DBS の局所効果は説明できそうもない。一方、大脳基底核の各神経核の発射パターンに着目すると、DBS には PD の病的発射パターンを抑制する効果があることが報告されており、PD の病態生理においては各神経核の平均発射頻度の増減よりもむしろ発射パターンの変化が重要であることが示唆される。DBS は大脳基底核内のみならず、脳全体のネットワークに広く作用をおよぼしており、今後、広角の視野で PD の病態生理を考えていくことも大切である。

※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) Benabid AL, Pollak P, Louveau A, et al. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987;50:344-346.
- 2) Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990;249:1436-1438.
- 3) Filali M, Hutchison WD, Palter VN, et al. Stimulation-induced inhibition of neuronal firing in human subthalamic nucleus. *Exp Brain Res* 2004;156:274-281.
- 4) Montgomery EB Jr, Gale JT. Mechanisms of action of deep brain stimulation (DBS). *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:388-407.
- 5) Hashimoto T, Elder CM, Okun MS, et al. Stimulation of the subthalamic nucleus changes the firing pattern of pallidal neurons. *J Neurosci* 2003;23:1916-1923.
- 6) McIntyre CC, Gill WM, Sherman DL, et al. Cellular effects of deep brain stimulation: model-based analysis of activation and inhibition. *J Neurophysiol* 2004;91:1457-1469.
- 7) Eusebio A, Thevathasan W, Doyle Gaynor L, et al. Deep brain stimulation can suppress pathological synchronisation in parkinsonian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:569-573.
- 8) Brown P, Mazzone P, Oliviero A, et al. Effects of stimulation of the subthalamic area on oscillatory pallidal activity in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2004;188:480-490.
- 9) Carlson JD, Cleary DR, Cetas JS, et al. Deep brain stimulation does not silence neurons in subthalamic nucleus in Parkinson's patients. *J Neurophysiol* 2010;103:962-967.
- 10) Iwamuro H, Franko E, Joly O. FMRI study of electrical microstimulation of macaque subthalamic nucleus. In: 8th FENS Forum 2012 Programme Book (abstr).

Abstract**Pathophysiology of Parkinson's disease from the viewpoint of deep brain stimulation**

Hirokazu Iwamuro, M.D., Ph.D.

Neuroscience Division, Center for Applied Medical Research, University of Navarra

Remarkable effectiveness of deep brain stimulation (DBS) for Parkinson's disease (PD) has occupied the interest of many scientists and their efforts for elucidating its mechanism have given us a lot of clues for understanding of pathophysiology of PD. The early idea that DBS inhibits neuronal activity of the stimulated nucleus was based on the observation that it shows similar effects as lesions, standing behind the so-called firing rate model of PD pathophysiology. However, it has been also revealed that DBS induces changes indicative of activation of outputs from the stimulated structure, which is inconsistent with the firing rate model. On the other hand, recent studies have demonstrated abnormal discharge pattern in the subthalamic nucleus and the globus pallidus of parkinsonian state, such as burst and oscillation, and its suppression by DBS. These support an idea that the pathological discharge interrupts normal information flow in the basal ganglia. Taken together, changes of firing pattern in the basal ganglia may be crucial for the PD pathophysiology, not a simple increase or decrease in firing rates. Besides, since DBS seems to affect the entire system of the basal ganglia and more, it is necessary to approach its mechanism with a systems-wide view.

(Clin Neurol 2012;52:1201-1203)

Key words: Parkinson's disease, deep brain stimulation, pathophysiology, basal ganglia, neuronal system
