

## 依頼総説

# 運動異常症の動的活動モデル： 運動異常症の病態生理の統一的理解を目指して

南部 篤<sup>1)\*</sup>, 知見 聡美<sup>1)2)</sup>, 佐野 裕美<sup>3)</sup>, 畑中 伸彦<sup>1)2)4)</sup>, オベッソ A. ホセ<sup>5)6)7)</sup>

- 1) 自然科学研究機構生理学研究所
- 2) 総合研究大学院大学生理学コース
- 3) 藤田医科大学精神・神経病態解明センター神経行動薬理学研究部門
- 4) 愛知学院大学歯学部
- 5) HM CINAC (Centro Integral de Neurociencias Abarca Campal), Hospital Universitario HM Puerta del Sur, HM Hospitales
- 6) Network Center for Biomedical Research on Neurodegenerative Diseases (CIBERNED), Instituto Carlos III
- 7) University CEU-San Pablo

**要旨：**パーキンソン病、ジストニアなどの運動異常症の病態生理を統一的に理解することを目指して、大脳皮質に由来する大脳基底核の動的な活動の変化に基づく「動的活動モデル」を提案したい。正常な状態では、大脳皮質運動野の電気刺激により、大脳基底核の出力核において、早い興奮・抑制・遅い興奮から成る3相性の応答が引き起こされる。この3相性の応答パターンは、様々な運動異常症モデル動物において系統的に変化していた。また、定位脳手術を施すと応答パターンが復活し、運動も正常化した。「動的活動モデル」は、運動異常症の病態生理を包括的に理解する視点や、新しい治療法の手懸りを与えてくれる。

**Key words：**病態生理, パーキンソン病, 運動異常症, 大脳基底核

## はじめに

大脳基底核に変調が生じると、パーキンソン病、ジストニア、ハンチントン病、ジスキネジア、ヘミバリスムなどの運動異常症をきたす。疾患モデル動物や患者の大脳基底核からの神経活動記録を元に、運動異常症とくにパーキンソン病の病態生理に関して、これまでに次のような二つのモデルが提案、議論されてきた<sup>1)</sup>。一つはDeLongらが1990年に直接路・間接路と共に提案した「平均発射頻度モデル」で、淡蒼球内節・黒質網様部などの大脳基底核の出力核において、平均発射頻度が増加し、視床-大脳皮質投射を過剰に抑制するため、無動・寡動に陥るというものである<sup>2)3)</sup>。このモデルは大脳基底核の神経回路や病態生理の考え方を画期的に変革したが、その後、平均発射頻度の変化は、当初考えられていたほど顕著ではないことがわかり、現在では旗色が悪くなってきている。それに代わって提唱されたのが「発射パターンモデル」で、大脳基底核における発振活動や同期発射などの異常な発射パターンが、運動に関連した情報の伝達を妨げるため、運動困難に至るというものである<sup>4)5)</sup>。しかし、このような異常発射パターンが運動を阻害するメカニズムは、必ずしも明確ではない。私たちは、これらの説とは異なり、大脳皮質の活動に由来する大脳基底核の動的な活動の変化がより本質的ではないかと考え、「動的活動モデル」を提案し

た<sup>6)</sup>。本総説では、この動的活動モデルに基づき、運動異常症の病態生理を統一的に理解することを試みる。

## 大脳基底核機能の動的活動モデル

大脳基底核が随意運動をどのようにコントロールしているかについて、私たちは大脳皮質を電気刺激し、大脳基底核の出力核である淡蒼球内節・黒質網様部で誘発される応答を手がかりにして調べてきた (Fig. 1)。大脳皮質の電気刺激は人工的ではあるが、随意運動に際して大脳皮質が興奮することを模倣していると考えられる。正常な状態では、大脳皮質運動野、前頭前野などの電気刺激により、サル、げっ歯類、またヒトでも、淡蒼球内節・黒質網様部において早い興奮 (Fig. 1B, 紅紫)、抑制 (青)、遅い興奮 (緑) から成る3相性の応答が引き起こされる。それぞれの成分は、大脳基底核の主要な3経路、すなわち、大脳皮質-視床下核-淡蒼球内節・黒質網様部路 (ハイパー直接路)、大脳皮質-線条体-淡蒼球内節・黒質網様部路 (直接路)、大脳皮質-線条体-淡蒼球外節-視床下核-淡蒼球内節・黒質網様部路 (間接路) を介していることがわかっている (Fig. 1A)<sup>7)~11)</sup>。

これら3経路が随意運動遂行の際にも同様に働いていると仮定すると、以下のような機能が考えられる (Fig. 1B, C)<sup>6)8)</sup>。随意運動を開始しようとする、まずハイパー直接路を介する早



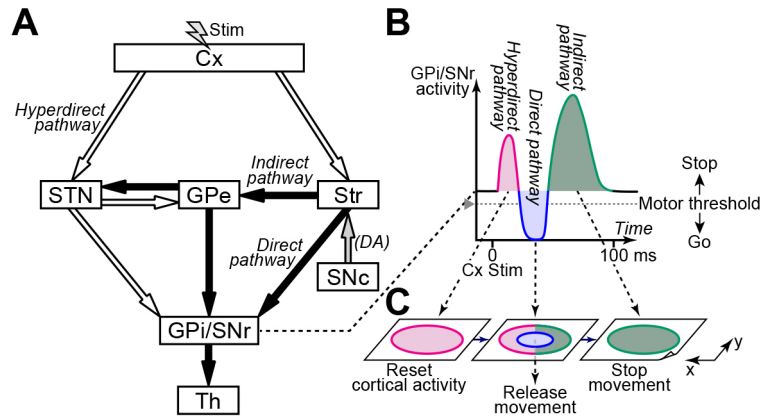


Fig. 1 “Dynamic activity model” of basal ganglia functions to control normal voluntary movements<sup>6)-8)</sup>.

(A, B) Upon motor cortical excitation, the Cx-STN-GPi/SNr *hyperdirect*, Cx-Str-GPi/SNr *direct*, and Cx-Str-GPe-STN-GPi/SNr *indirect* pathways sequentially convey movement-related excitation (magenta) -inhibition (blue) -excitation (green) to the GPi/SNr, which resets ongoing cortical activity, releases an intended movement, and finally terminates the released movement, respectively, in the time domain. Open and filled arrows represent excitatory glutamatergic and inhibitory GABAergic projections, respectively. Cx, cerebral cortex; DA, dopamine; GPe, GPi, external and internal segments of the globus pallidus; SNc, SNr, substantia nigra pars compacta and reticulata; STN, subthalamic nucleus; Str, striatum; Th, thalamus. (C) In the spatial domain, inhibitory inputs through the *direct* pathway and excitatory inputs through the *hyperdirect* and *indirect* pathways form inhibitory-center and excitatory-surround spatial organization in the GPi/SNr. Reprinted from the figure in the article of 6 with permission.

い興奮が淡蒼球内節・黒質網様部に引き起こされ、視床-大脳皮質投射を抑制、現在遂行中の運動に関連した大脳皮質活動をリセットし、次に来る信号を受け入れる準備をする。次に、直接路を介する抑制が淡蒼球内節・黒質網様部に引き起こされ、視床-大脳皮質投射を脱抑制し、適切な運動を適切なタイミングで引き起こす。最後に、間接路を介する遅い興奮が淡蒼球内節・黒質網様部に引き起こされ、視床-大脳皮質投射を抑制し、直接路によって引き起こされた運動をストップする。

ところで、直接路を介する抑制は淡蒼球内節・黒質網様部の比較的小さく限られた領域に終止するのに対し (Fig. 1C, 青), ハイパー直接路 (紅紫) や間接路 (緑) を介する興奮は広い領域に終止しており<sup>12)13)</sup>, 淡蒼球内節・黒質網様部において中心抑制一周辺興奮の構造を成している。中心領域の抑制は選択した運動を脱抑制によって引き起こすのに対し、周辺領域の興奮は不必要な運動を引き続き抑制していると考えられる。実際、ハイパー直接路・間接路を活性化させると運動が抑制されるのに対し、直接路を活性化させると運動が促進される<sup>7)10)11)14)15)</sup>。

このような大脳基底核の機能をダムに例えて (Fig. 2, Normal), 直接路が淡蒼球内節・黒質網様部の活動 (ダムの堤) を特定の部位で特定の時間に下げ、必要な時に必要な運動 (必要な川) を通す。一方、ハイパー直接路と間接路はダムの堤を上げ、不必要な時に不必要な運動 (不必要な川) を堰き止めていると考えられると理解しやすい。

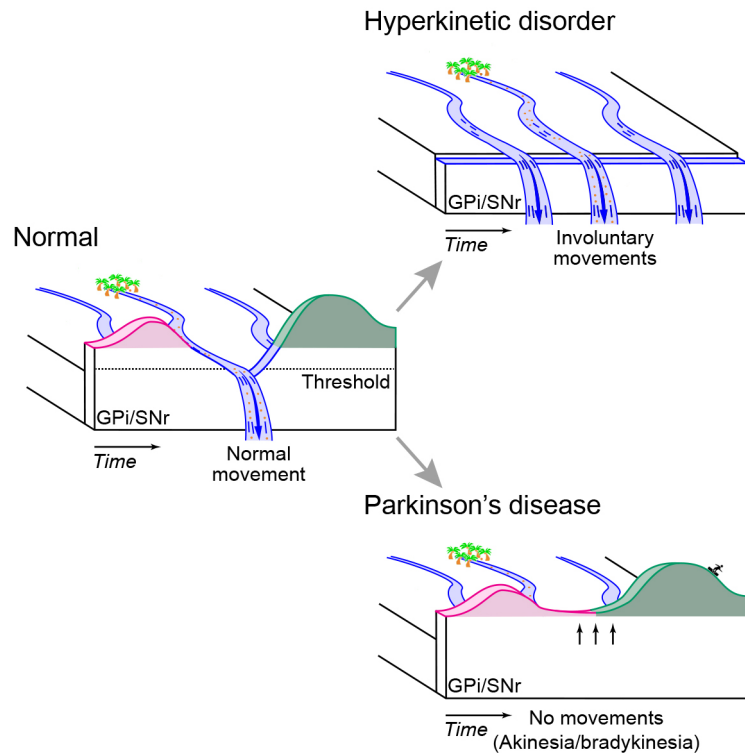
私たちはこれまで、様々な運動異常症モデル動物を用いて、大脳皮質電気刺激によって誘発される淡蒼球内節・黒質網様部の応答パターンが、どのように変化するかを調べてきた。運動異常症は運動の多少と筋緊張の増減の2軸の平面にプロットすることにより整理、分類できるが、大脳皮質由来の応答を併

せてプロットすると、系統的に変化していることに気がついた (Fig. 3)<sup>6)</sup>。すなわち大脳基底核の動的活動モデルによって、運動異常症の病態生理が統一的に理解できることを示している。以下に個々の運動異常症について、考えてみたい。

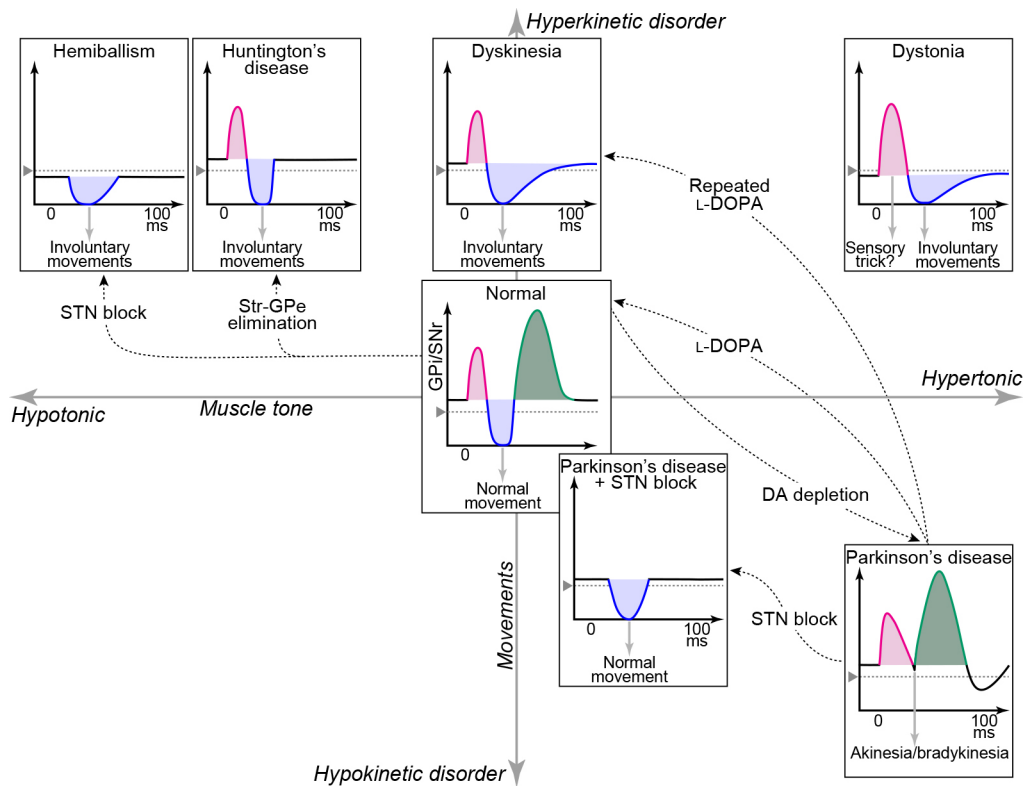
### パーキンソン病

パーキンソン病は、無動・寡動、安静時振戦、筋強剛、姿勢反射異常などの運動症状に加えて、うつ状態、睡眠障害、自律神経障害などの非運動症状を特徴とし、運動が減少するとともに筋緊張が亢進する疾患である。パーキンソン病は黒質緻密部のドパミン作動性ニューロンが変性・脱落することによって起こる。ドパミン神経毒であるMPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) をサルに投与<sup>16)</sup>, あるいは6-OHDA (6-ヒドロキシドパミン) をマウスに投与すると<sup>17)</sup>, パーキンソン病患者で観察される無動・寡動と類似の症状を示す。このようなパーキンソン病モデル動物を用いて、大脳皮質刺激によって誘発される淡蒼球内節・黒質網様部の活動を観察すると、3相性の応答のうち直接路を介する抑制が減少していた (Fig. 3, Parkinson's disease)。一方、ハイパー直接路や間接路を介する早い興奮や遅い興奮は、やや増強しているかほとんど変化がなかった。大脳皮質由来の抑制が大きく減少した例では無動・寡動の症状が重いなど、この抑制の減少程度と無動・寡動の重症度とが相関していた<sup>16)</sup>。パーキンソン病モデルサルに治療薬であるL-ドパを全身投与すると、大脳皮質由来の抑制が回復し淡蒼球内節の応答が正常化するとともに、無動・寡動が軽減した<sup>16)</sup>。

以上の実験結果は、抑制の減少が無動・寡動を引き起こしていることを強く示唆する。すなわち、パーキンソン病の際には、淡蒼球内節・黒質網様部において大脳皮質由来の抑制が減少し、意図した運動を引き起こす能力が低下、その結果、無動・寡動



**Fig. 2** Schematic illustration of cortically induced dynamic activity changes of the GPI/SNr in the normal and diseased states<sup>(6)(46)</sup>. The height of the dam along the time course controls the expression of voluntary movements. Its alterations could cause akinesia/bradykinesia in Parkinson's disease and involuntary movements in hyperkinetic disorders. Reprinted from the figure in the article of 6 with permission.



**Fig. 3** “Dynamic activity model” of movement disorders to explain their pathophysiology and the mechanism of stereotactic surgery<sup>(6)</sup>. Various movement disorder models and their cortically induced response patterns in the GPI/SNr are plotted along *hyperkinetic-hypokinetic* (ordinate) and *hypertonic-hypotonic* (abscissa) axes. Reprinted from the figure in the article of 6 with permission.



に至ると考えられる<sup>6)16)17)</sup>。ダムに例えると、淡蒼球内節・黒質網様部の活動（ダムの堤）が高くなり、全ての時間において必要な運動も含めて全ての運動（全ての川）が堰き止められた状態にある（Fig. 2, Parkinson's disease）。このような変化が、大脳皮質－大脳基底核ループのうち、運動ループに生じ運動症状を引き起こしているが、前頭前野ループ、辺縁ループ<sup>18)</sup>にも同様な変化が生じ、うつ状態などの非運動症状を引き起こしている可能性がある。線条体の直接路ニューロンはドパミン D1 受容体を発現しており、ドパミンは D1 受容体を介して興奮性に働く。パーキンソン病においてドパミンが枯渇すると、線条体の直接路ニューロンの活動性が下がり、線条体－淡蒼球内節・黒質網様部（直接路）を介する抑制が減少すると考えられる<sup>15)19)</sup>。

## ジストニア

ジストニアは、主動筋と拮抗筋の持続性同時収縮によって、緩徐で捻れるような体幹・上下肢の異常運動や異常姿勢を来し、筋緊張が亢進した状態で不随意運動が生じる疾患である。中でも特発性捻転ジストニアは全身性にジストニアを示し、その一部は遺伝性で原因遺伝子である *TOR1A*（あるいは *DYT1*）などが同定されている。*TOR1A* は第 9 染色体上にあり、GAG 欠失によりコードされている torsinA タンパクに異常が生じる。ヒト異常 torsinA を過剰発現させた DYT-TOR1A ジストニアモデルマウスは、歩行運動亢進、ジストニア様異常運動、主動筋と拮抗筋の同時持続収縮などを示した<sup>20)21)</sup>。本マウスの大脳皮質を電気刺激し淡蒼球内節から神経活動記録を行うと、早い興奮とそれに続く長く強い抑制が観察され、遅い興奮は減少していた（Fig. 3, Dystonia）<sup>21)22)</sup>。また、淡蒼球外節でも同様に、早い興奮とそれに続く長く強い抑制が観察された。これは、直接路と間接路を介する神経伝達が、それぞれ増強していることを示している。これに加えて、バースト発射やポーズ（発射休止期間）が出現するとともに、自発発射活動が減少していた。淡蒼球内節・外節における体部位局在も無秩序になり、単一のニューロンが一次運動野の複数の体部位領域から入力を受ける傾向があった。さらに定位脳手術に立ち会う機会に恵まれ、局所性ジストニアである痙性斜頸の患者において大脳皮質運動野を電気刺激すると、淡蒼球内節・外節から早い興奮とそれに引き続く長い抑制という、ジストニアモデルマウスと同様の応答が観察された<sup>22)23)</sup>。

すなわち、ジストニアにおいては、淡蒼球内節における大脳皮質由来の抑制が時間的・空間的に増強し、視床・大脳皮質の活動を強く脱抑制しており、大脳皮質の小さな活動でも長く続く筋肉の収縮を引き起こすと考えられる<sup>6)12)21)22)</sup>。また体部位の重複は、主動筋と拮抗筋の同時収縮や筋電図のオーバーフロー現象（離れた体部位における不随意の筋収縮）を引き起こしていると思われる。さらに、ジストニアの特徴とされる感覚トリック（関与している領域あるいは周囲の身体部位を触ることにより、筋緊張が減少する現象）も、次のように淡蒼球内節における大脳皮質由来の早い興奮（Fig. 3, Dystonia, Sensory trick）の影響で説明できるかもしれない。すなわち、身体部位からの感覚入力によって大脳皮質頭頂葉が興奮し、この興奮がハイパー

直接路を介して淡蒼球内節に伝えられ、大脳皮質運動野で進行中の活動をリセット（抑制）することにより、ジストニア症状が軽減される可能性がある<sup>24)</sup>。

## ジスキネジア

初期のパーキンソン病には L-ドパが有効であるが、治療を続け 5～10 年経過すると服用後に不随意運動をきたすようになる（L-ドパ誘発性ジスキネジア）。筋緊張は亢進から低下まで様々な状態を示す。6-OHDA を投与し作製したパーキンソン病モデルマウスに、L-ドパを連日投与するとジスキネジアを示すようになる。パーキンソン病モデルマウスにおいては、黒質網様部における大脳皮質由来の抑制が消失していたが（Fig. 3, Parkinson's disease）<sup>17)</sup>、L-ドパを連日投与しジスキネジアを示す際には、大脳皮質由来の抑制が復活・増強しており、また、遅い興奮が減少していた（Fig. 3, Dyskinesia）<sup>17)</sup>。すなわち、L-ドパ誘発性ジスキネジアにおいては、直接路の活動が亢進しており、運動がランダムなタイミングで引き起こされると同時に、間接路の活動が減少しており、一旦、運動が引き起こされるとストップできない状態になると考えられる<sup>6)17)</sup>。

## ハンチントン病

ハンチントン病は、常染色体顕性（優性）遺伝で、舞踏運動とよばれる顔面・上下肢などに起こる速やかで不規則な異常運動と認知症などの精神症状を特徴とし、筋緊張が低下した状態で不随意運動が生じる疾患である。その最も顕著な病理学的変化が線条体で観察され、初期においては、とくに線条体から淡蒼球外節に投射する間接路ニューロンが変性し、線条体から淡蒼球内節・黒質網様部に投射する直接路ニューロンは遅れて変性する<sup>25)</sup>。イムノトキシン細胞標的を用いて、遺伝子改変マウスの線条体－淡蒼球外節路（間接路）ニューロンを特異的に除去すると、運動亢進がおこることから<sup>26)</sup>、ハンチントン病の初期のモデルマウスと考えることができる。これらマウスにおいては、大脳皮質運動野の刺激が黒質網様部に早い興奮と抑制をもたらすが、遅い興奮は消失していた（Fig. 3, Huntington's disease）<sup>10)</sup>。また、サルの淡蒼球外節に GABA<sub>A</sub> 受容体のブロッカーであるピククリンやガバジンを注入すると、線条体－淡蒼球外節路（間接路）伝達をブロックすることになり、舞踏運動を引き起こす<sup>27)~29)</sup>。すなわち、線条体－淡蒼球外節投射が除去・ブロックされると、淡蒼球内節・黒質網様部における大脳皮質由来の遅い興奮が消失し、一旦引き起こされた運動がストップできなくなり、不随意運動に至ると考えられる<sup>6)10)</sup>。

## ヘミバリスム

視床下核の出血や梗塞によって、反対側に筋緊張の低下と上下肢を投げ出すような近位の突如の激しい不随意運動であるヘミバリスムが生じる。サルの視床下核の破壊、あるいはその活動を GABA<sub>A</sub> 受容体の作動薬であるムシモール注入によりブロックすると、同様にヘミバリスムが生じる<sup>7)30)</sup>。このような状態において、大脳皮質運動野を刺激すると、淡蒼球内節・外節で早い興奮と遅い興奮が消失し、長い抑制が誘発された（Fig. 3, Hemiballism）<sup>7)</sup>。また、淡蒼球内節・外節への主な興奮性入力

視床下核であることから、視床下核の破壊やブロックにより淡蒼球内節・外節の自発発射が減少し、バースト発射とポーズが観察された<sup>7)31)</sup>。すなわち、ヘミバリスムにおいては、淡蒼球内節における大脳皮質由来の抑制が増強し、運動が容易に引き起こされると同時に、早い興奮と遅い興奮が消失するため運動をリセットしたりストップできなくなり、不随意運動に至ると考えられる<sup>6)7)</sup>。

ジストニア、ハンチントン病、ジスキネジア、ヘミバリスムなどの運動過多症の病態生理をダムに例えると、淡蒼球内節・黒質網様部の活動（ダムの堤）が低くなり、全ての時間において不必要なものも含めて全ての運動（全ての川）が通過してしまう状態にある（Fig. 2, Hyperkinetic disorder）。

### 動的活動モデルと発射頻度・発射パターンの変化

動的活動モデルは、運動異常症における発射頻度や発射パターンの変化も説明できるかもしれない<sup>1)</sup>。パーキンソン病においては、淡蒼球内節における大脳皮質由来の興奮が優位になっている（Fig. 3, Parkinson's disease）。この興奮が持続して誘発されると、淡蒼球内節の自発発射頻度が増加することになる。同様に、ジストニアにおいて、淡蒼球内節における大脳皮質由来の抑制が強ければ、自発発射頻度が減少することになる。一方、パーキンソン病では低β帯域発振、ジストニアではθ帯域発振など、運動異常症では様々な発振活動が淡蒼球内節・外節、視床下核で観察される<sup>4)5)23)32)</sup>。大脳皮質由来の動的活動の変化が、大脳皮質と淡蒼球内節・外節、視床下核や、視床下核-淡蒼球外節の連関を変え、このような発振活動を引き起こしていると考えられる<sup>32)33)</sup>。

動的活動モデルによって運動異常症の病態生理を統一的に説明してきたが、いくつかの運動症状は、これまでのモデルでは説明できない。このうち、パーキンソン病の振戦と筋緊張の異常について考えてみたい。

### 振 戦

パーキンソン病の安静時振戦は、主に上下肢の末梢の4~6 Hzの主動筋・拮抗筋の交互活動によって引き起こされる。大脳基底核で観察される低β帯域の発振（13~20 Hz）が、経路の途中で周波数が半分になり末梢に伝えられ、振戦を起こしていると考えがちであるが、それほど単純ではない。MPTP投与により作製したパーキンソン病モデルサルでは、大脳基底核が発振活動を示していても、安静時振戦には至らない<sup>32)</sup>。一方、パーキンソン病患者では、振戦に同期した発振活動が視床下核や視床とくにVim（視床中間腹側核）で観察され、これらの部位を破壊すると振戦が消失することから<sup>4)5)34)~36)</sup>、その原因あるいは重要な経路の一部となっていることは明らかである。しかし、Vimは小脳から入力を受けており、大脳基底核からは入力を受けていないことから、振戦には小脳も関与すると考えられる。大脳基底核における同期した発振活動が、視床下核-橋核-小脳皮質に至る2シナプス投射<sup>37)</sup>を介して小脳-視床経路に拡がり、パーキンソン病の振戦を起こしているのかもしれない。あ

るいは、大脳皮質-大脳基底核ループにおける発振によって小さな振戦が引き起こされ、大脳-小脳連関によって増幅されているのかもしれない<sup>38)</sup>。振戦に関連した活動は、最終的に大脳皮質を介して脊髄に至る。

### 筋緊張の異常

歯車用強剛と表現されるパーキンソン病の筋強剛の本態は、受動的な伸展による速度依存性の抵抗増大である。この一因として、パーキンソン病の際に観察される大脳皮質を介する長潜時伸展反射の増強が議論されてきたが<sup>39)</sup>、詳細は不明である。パーキンソン病では、淡蒼球内節・黒質網様部における大脳皮質由来の興奮が優位になり（Fig. 3, Parkinson's disease）、大脳皮質の活動をリセットし、長潜時伸展反射を増強しているのかもしれない。それに加えて、淡蒼球内節・黒質網様部、視床下核から脚橋被蓋核や中脳歩行領域への投射など、大脳基底核から脊髄への下行性経路による影響も考えられる<sup>40)</sup>。淡蒼球内節・黒質網様部は脚橋被蓋核に抑制性投射を送り、一方、脚橋被蓋核の活動は筋緊張を抑制する<sup>40)</sup>。パーキンソン病では、淡蒼球内節・黒質網様部における大脳皮質由来の興奮が優位になり（Fig. 3, Parkinson's disease）、脚橋被蓋核の活動を抑制することから筋緊張が増強され、筋強剛に至る可能性がある。一方、ヘミバリスムにおいては、淡蒼球内節における大脳皮質由来の抑制が増強し興奮が消失している（Fig. 3, Hemiballism）、パーキンソン病とは逆の応答を大脳皮質と脚橋被蓋核にもたらし、筋緊張が減少されるのかもしれない。

### 定位脳手術のメカニズム

視床下核や淡蒼球内節をターゲットとした定位脳手術は、パーキンソン病の主要な運動症状を改善する。定位脳手術には、高頻度（100 Hz前後）連続電気刺激を加えるDBS（脳深部刺激療法）、刺入したプローブによる古典的な熱凝固、FUS（集束超音波）による熱凝固などがある。MPTPを投与して作製したパーキンソン病モデルサルにおいて、ムシモールを局所注入して視床下核をブロックすると、淡蒼球内節における大脳皮質由来の早い興奮と遅い興奮が減少し、抑制が復活するとともに、無動・寡動、筋強剛が軽減した（Fig. 3, Parkinson's disease + STN block）<sup>16)</sup>。淡蒼球内節において直接路を介した大脳皮質由来の抑制が復活し、再び視床-大脳皮質投射を脱抑制できるようになり、意図した運動が引き起こせるようになったと解釈できる<sup>6)16)</sup>。一方、視床下核-DBSの作用は、視床下核の細胞体、入力・出力線維など様々な要素の興奮あるいは抑制など議論があるが、視床下核を介する信号伝達をブロックする<sup>41)42)</sup>。その結果、淡蒼球内節における大脳皮質由来の早い興奮と遅い興奮が減少すると考えれば、なぜDBS（電気刺激）と熱凝固（破壊）が同じように症状を改善するのか理解できる<sup>43)~45)</sup>。

### おわりに

実際のパーキンソン病の病態においては、ドパミンだけではなく、セロトニンやノルアドレナリンなどほかの神経伝達物質も障害され、また大脳基底核ばかりでなく脳幹や大脳皮質にも神経変性が起こることが要因となり、多彩な症状を示す。ここ

で提唱した動的活動モデルは、このような複雑な疾患の病態生理を簡略化し過ぎているかもしれないが、運動異常症、特にその運動障害について良い見通しを示すとともに、背景となる病態生理をより包括的に理解する視点を与えてくれる。さらに動的活動モデルによれば、ハイパー直接路・直接路・間接路のアンバランスが運動障害を引き起こしているため、このバランスを正常化させるような新規治療法が期待できる。具体的には、大脳皮質運動野の運動関連活動に応じて視床下核にDBSを加える適応型DBS<sup>46)</sup>、化学遺伝学<sup>47)</sup>や光遺伝学を用いた視床下核のブロック、光遺伝学による直接路の活性化<sup>14)</sup>などが考えられる。

## 文 献

- 1) Nambu A, Tachibana T, Chiken S. Cause of parkinsonian symptoms: firing rate, firing pattern or dynamic activity changes? *Basal Ganglia* 2015;5:1-6.
- 2) Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989;12:366-375.
- 3) DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990;13:281-285.
- 4) Bergman H, Feingold A, Nini A, et al. Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci* 1998;21:32-38.
- 5) Brown P. Abnormal oscillatory synchronisation in the motor system leads to impaired movement. *Curr Opin Neurobiol* 2007;17:656-664.
- 6) Nambu A, Chiken S, Sano H, et al. Dynamic activity model of movement disorders: the fundamental role of the hyperdirect pathway. *Mov Disord* 2023;38:2145-2150.
- 7) Nambu A, Tokuno H, Hamada I, et al. Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurophysiol* 2000;84:289-300.
- 8) Nambu A, Tokuno H, Takada M. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci Res* 2002;43:111-117.
- 9) Tachibana Y, Kita H, Chiken S, et al. Motor cortical control of internal pallidal activity through glutamatergic and GABAergic inputs in awake monkeys. *Eur J Neurosci* 2008;27:238-253.
- 10) Sano H, Chiken S, Hikida T, et al. Signals through the striatopallidal indirect pathway stop movements by phasic excitation in the substantia nigra. *J Neurosci* 2013;33:7583-7594.
- 11) Koketsu D, Chiken S, Hisatsune T, et al. Elimination of the cortico-subthalamic hyperdirect pathway induces motor hyperactivity in mice. *J Neurosci* 2021;41:5502-5510.
- 12) Mink JW. The Basal Ganglia and involuntary movements: impaired inhibition of competing motor patterns. *Arch Neurol* 2003;60:1365-1368.
- 13) Ozaki M, Sano H, Sato S, et al. Optogenetic activation of the sensorimotor cortex reveals "local inhibitory and global excitatory" inputs to the basal ganglia. *Cereb Cortex* 2017;27:5716-5726.
- 14) Kravitz AV, Freeze BS, Parker PRL, et al. Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature* 2010;466:622-626.
- 15) Chiken S, Sato A, Ohta C, et al. Dopamine D1 receptor-mediated transmission maintains information flow through the cortico-striato-entopeduncular direct pathway to release movements. *Cereb Cortex* 2015;25:4885-4897.
- 16) Chiken S, Takada M, Nambu A. Altered dynamic information flow through the cortico-basal ganglia pathways mediates Parkinson's disease symptoms. *Cereb Cortex* 2021;31:5363-5380.
- 17) Dwi Wahyu I, Chiken S, Hasegawa T, et al. Abnormal cortico-basal ganglia neurotransmission in a mouse model of L-DOPA-induced dyskinesia. *J Neurosci* 2021;41:2668-2683.
- 18) Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986;9:357-381.
- 19) Ryan MB, Bair-Marshall C, Nelson AB. Aberrant striatal activity in parkinsonism and levodopa-induced dyskinesia. *Cell Rep* 2018;23:3438-3446.e3435.
- 20) Shashidharan P, Sandu D, Potla U, et al. Transgenic mouse model of early-onset DYT1 dystonia. *Hum Mol Genet* 2005;14:125-133.
- 21) 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.
- 22) Nambu A, Chiken S, Shashidharan P, et al. Reduced pallidal output causes dystonia. *Front Syst Neurosci* 2011;5:89.
- 23) 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.
- 24) Naumann M, Magyar-Lehmann S, Reiners K, et al. Sensory tricks in cervical dystonia: perceptual dysbalance of parietal cortex modulates frontal motor programming. *Ann Neurol* 2000;47:322-328.
- 25) Reiner A, Albin RL, Anderson KD, et al. Differential loss of striatal projection neurons in Huntington disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85:5733-5737.
- 26) Sano H, Yasoshima Y, Matsushita N, et al. Conditional ablation of striatal neuronal types containing dopamine D2 receptor disturbs coordination of basal ganglia function. *J Neurosci* 2003;23:9078-9088.
- 27) Matsumura M, Tremblay L, Richard H, et al. Activity of pallidal neurons in the monkey during dyskinesia induced by injection of bicuculline in the external pallidum. *Neuroscience* 1995;65:59-70.
- 28) Grabli D, McCairn K, Hirsch EC, et al. Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates: I. Behavioural study. *Brain* 2004;127:2039-2054.
- 29) Polyakova Z, Chiken S, Hatanaka N, et al. Cortical control of subthalamic neuronal activity through the hyperdirect and indirect pathways in monkeys. *J Neurosci* 2020;40:7451-7463.
- 30) Hamada I, DeLong MR. Excitotoxic acid lesions of the primate subthalamic nucleus result in transient dyskinesias of the contralateral limbs. *J Neurophysiol* 1992;68:1850-1858.
- 31) Hamada I, DeLong MR. Excitotoxic acid lesions of the primate subthalamic nucleus result in reduced pallidal neuronal activity during active holding. *J Neurophysiol* 1992;68:1859-1866.
- 32) Tachibana Y, Iwamuro H, Kita H, et al. Subthalamo-pallidal interactions underlying parkinsonian neuronal oscillations in the primate basal ganglia. *Eur J Neurosci* 2011;34:1470-1484.
- 33) Chakravarty K, Roy S, Sinha A, et al. Transient response of basal



- ganglia network in healthy and low-dopamine state. *eNeuro* 2022;9:ENEURO.0376-0321.2022.
- 34) Lenz FA, Tasker RR, Kwan HC, et al. Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: correlation of thalamic “tremor cells” with the 3-6 Hz component of parkinsonian tremor. *J Neurosci* 1988;8:754-764.
- 35) Fox MW, Ahlskog JE, Kelly PJ. Stereotactic ventrolateralis thalamotomy for medically refractory tremor in post-levodopa era Parkinson’s disease patients. *J Neurosurg* 1991;75:723-730.
- 36) Rodriguez MC, Guridi OJ, Alvarez L, et al. The subthalamic nucleus and tremor in Parkinson’s disease. *Mov Disord* 1998;13 Suppl 3:111-118.
- 37) Bostan AC, Strick PL. The basal ganglia and the cerebellum: nodes in an integrated network. *Nat Rev Neurosci* 2018;19:338-350.
- 38) Helmich RC, Hallett M, Deuschl G, et al. Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits? *Brain* 2012;135:3206-3226.
- 39) Rothwell JC, Obeso JA, Traub MM, et al. The behaviour of the long-latency stretch reflex in patients with Parkinson’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:35-44.
- 40) Takakusaki K, Saitoh K, Harada H, et al. Role of basal ganglia-brainstem pathways in the control of motor behaviors. *Neurosci Res* 2004;50:137-151.
- 41) Deniau JM, Degos B, Bosch C, et al. Deep brain stimulation mechanisms: beyond the concept of local functional inhibition. *Eur J Neurosci* 2010;32:1080-1091.
- 42) Schor JS, Gonzalez Montalvo I, Spratt PWE, et al. Therapeutic deep brain stimulation disrupts movement-related subthalamic nucleus activity in parkinsonian mice. *Elife* 2022;11:e75253.
- 43) Chiken S, Nambu A. High-frequency pallidal stimulation disrupts information flow through the pallidum by GABAergic inhibition. *J Neurosci* 2013;33:2268-2280.
- 44) Chiken S, Nambu A. Disrupting neuronal transmission: mechanism of DBS? *Front Syst Neurosci* 2014;8:33.
- 45) Chiken S, Nambu A. Mechanism of deep brain stimulation: Inhibition, excitation, or disruption? *Neuroscientist* 2015.
- 46) Darbin O, Hatanaka N, Takara S, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation driven by primary motor cortex  $\gamma$ 2 activity in parkinsonian monkeys. *Sci Rep* 2022;12:6493.
- 47) Hasegawa T, Chiken S, Kobayashi K, et al. Subthalamic nucleus stabilizes movements by reducing neural spike variability in monkey basal ganglia. *Nat Commun* 2022;13:2233.

**COI** : 著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

**\*Corresponding author** : 南部篤

自然科学研究機構生理学研究所認知行動発達機構研究部門 (〒 444-8585 岡崎市明大寺町字西郷中 38)

## Dynamic activity model of movement disorders: a unified view to understand their pathophysiology

Atsushi Nambu, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Satomi Chiken, Ph.D.<sup>1)2)</sup>, Hiromi Sano, Ph.D.<sup>3)</sup>, Nobuhiko Hatanaka, D.D.S., Ph.D.<sup>1)2)4)</sup> and José A. Obeso, M.D., Ph.D.<sup>5)6)7)</sup>

1) Division of System Neurophysiology, National Institute for Physiological Sciences

2) Physiological Sciences, SOKENDAI (Graduate University for Advanced Studies)

3) Division of Behavioral Neuropharmacology, International Center for Brain Science, Fujita Health University

4) School of Dentistry, Aichi Gakuin University

5) HM CINAC (Centro Integral de Neurociencias Abarca Campal), Hospital Universitario HM Puerta del Sur, HM Hospitales

6) Network Center for Biomedical Research on Neurodegenerative Diseases (CIBERNED), Instituto Carlos III

7) University CEU-San Pablo

**Abstract:** Malfunction of the basal ganglia leads to movement disorders such as Parkinson's disease, dystonia, Huntington's disease, dyskinesia, and hemiballism, but their underlying pathophysiology is still subject to debate. To understand their pathophysiology in a unified manner, we propose the "dynamic activity model", on the basis of alterations of cortically induced responses in individual nuclei of the basal ganglia. In the normal state, electric stimulation in the motor cortex, mimicking cortical activity during initiation of voluntary movements, evokes a triphasic response consisting of early excitation, inhibition, and late excitation in the output stations of the basal ganglia of monkeys, rodents, and humans. Among three components, cortically induced inhibition, which is mediated by the *direct* pathway, releases an appropriate movement at an appropriate time by disinhibiting thalamic and cortical activity, whereas early and late excitation, which is mediated by the *hyperdirect* and *indirect* pathways, resets on-going cortical activity and stops movements, respectively. Cortically induced triphasic response patterns are systematically altered in various movement disorder models and could well explain the pathophysiology of their motor symptoms. In monkey and mouse models of Parkinson's disease, cortically induced inhibition is reduced and prevents the release of movements, resulting in akinesia/bradykinesia. On the other hand, in a mouse model of dystonia, cortically induced inhibition is enhanced and releases unintended movements, inducing involuntary muscle contractions. Moreover, after blocking the subthalamic nucleus activity in a monkey model of Parkinson's disease, cortically induced inhibition is recovered and enables voluntary movements, explaining the underlying mechanism of stereotactic surgery to ameliorate parkinsonian motor signs. The "dynamic activity model" gives us a more comprehensive view of the pathophysiology underlying motor symptoms of movement disorders and clues for their novel therapies.

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

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:390-397

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001957