

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09359

研究課題名(和文) ニューロモデュレーション治療の最適化を目指すための神経細胞活動の疾患横断的解析

研究課題名(英文) Analysis of neuronal activity for optimization of neuromodulation therapy

研究代表者

下 泰司 (Shimo, Yasushi)

順天堂大学・医学部・先任准教授

研究者番号：70286714

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病およびジストニア患者における脳深部刺激療法(DBS)を行う際に記録される大脳基底核の局所フィールド電位を記録解析した。多くの症例において視床下核(STN)に帯域のoscillationが観察され、さらに黒質網様層(SNr)やSNr/淡蒼球～視床を結ぶ繊維においてもこの活動が観察され、その活動は症状の増悪とともに増強した。DBSは、帯域のoscillationを電気刺激によって消失させることにより効果を発現させるとされているが、本研究結果からはSTN以外の基底核や繊維等も刺激ターゲットとして含めることにより、DBSのより高い効果が得られる可能性があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We analyze Local field potential (LFP) of the basal ganglia recorded during deep brain stimulation (DBS) therapy in Parkinson's disease (PD) and dystonia patients. In many cases, band oscillation was observed in the STN, and this activity was also observed in the substantia pars reticulata (SNr) and the fiber connecting the globus pallidus/ SNr to the thalamus. The band oscillation increased with the exacerbation of parkinsonian symptom such as cogwheel rigidity and tremor. It is hypothesized that DBS reduce the band oscillation by applying electric stimulation of the target structures to ameliorate parkinsonisms. From our results, the abnormal activity is recorded not only in the STN but also in the other basal ganglia nuclei and around the passing fiber suggesting that by including these structures as therapeutic targets, higher effects of DBS may be obtained.

研究分野：神経学

キーワード：パーキンソン病 大脳基底核 脳深部刺激療法 視床下核 local field potential

1. 研究開始当初の背景

脳深部刺激療法：Deep Brain Stimulation (DBS)は進行期パーキンソン病 (PD)における運動合併症や、ジストニア、本態性振戦において薬物治療で十分な効果が得られない症例に対して、広く世界的に行われている脳外科的治療法である。本治療は脳内に電極を留置し、胸部にパルス発生装置を埋設しこれらを結線することで、脳深部 (主に視床下核：Subthalamic nucleus: STN) に高頻度の刺激電流を流すことによって効果を出す。この刺激電流は、必要に応じて増減が可能であり、さらに刺激頻度や電流幅も術後に体外コントローラーを用いて変更が可能である。パーキンソン病は現時点では根治療法がないため、長期に渡る薬物治療が必要となるが、DBS導入後は薬物治療の調整と同時に、この電流も適切に調節することが必要になる。薬物治療に関しては、本邦でもパーキンソン病診療ガイドラインが示されており、ある程度最適な治療方法が提示されている。しかしながら、DBSにおける刺激の至適な電流量や、最適な刺激部位の選択および刺激方法はいまだに確立された方法がない。またDBSの治療効果発現機序は明らかにされておらず、そのために本治療導入後のアウトカムは治療を担当する医師によって大きく異なることが多い。

先行研究では、パーキンソン病およびジストニアの病態生理として、脳内で異常な神経細胞活動 (神経細胞活動がある一定帯域の周波数で活動を上下させるオシレーション現象) が本質であるとされており、この異常神経細胞活動を内服薬や電気刺激によって消失させることでPDやジストニアの様々な症状を改善させることにつながるとされている。

我々は、これまでの基礎研究において、DBSの治療効果発現機序の解明を目指してきた。そこでは、STNを高頻度電気刺激する場合には、線条体 (STR) 内の介在ニューロンの活動が抑制され、発火パターンには変化がなく、さらにその際にはドパミンが放出されていることを示した。

これらの知見を最適なDBSの治療方法にフィードバックさせるための研究が必要とされていた。

2. 研究の目的

今回の研究ではそれまでの基礎実験で得られた知見を踏まえて、実際の運動障害疾患 (PDおよびジストニア) 患者のDBS施行過程で記録される脳深部にある大脳基底核の神経細胞活動及びその周辺の電氣的活動を解析することによって、最適な刺激部位、および刺激方法 (刺激強度、刺激頻度、刺激幅) を探索することを目的とした。また治療のアウトカムがどのような術前の検査結果に反映されているのかも副次項目として評価を行った。

3. 研究の方法

当院でDBSの適応の有無の判定を行い、DBSを行う予定となった進行期パーキンソン病患者の中で、本研究に同意が得られて患者11名および、瀬川病 (ドパ反応性ジストニア) 症例1名において、DBS術中に単一神経細胞活動及び、局所フィールド電位 (Local Field potential: LFP) を記録した。手術前のDBS適応基準はパーキンソン病では

最善の薬物治療でも改善しない激しい運動合併症があり、そのため日常生活に支障がある。

明らかな認知機能低下、精神症状を認めない。

脳外科的手術を行うことに問題がない。とした。 に関しては、レボドパ投与によって、Movement Disorder Society Unified Parkinson Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) part3 のスコアが0%以上改善することをその条件とした。認知機能、精神症状はそれぞれ、Mini Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment Japanese version (Moca-J), Hamilton Depression Scale (HAM-D) で評価を行い、画像検査として、頭部MRI、心筋MIBGシンチグラフィ、ドパミントランスポーターイメージングを行い適応の評価を行った。ジストニア症例では薬物治療で改善が困難な、日常生活に支障のある全身性のジストニアがあることを条件とした。

術中の単一神経細胞活動及び、LFPを記録するために、FHC社製のsemi-micro electrodeを使用し、500Hz以上をfilterすることにより単一神経細胞活動を、1.5~200HzをfilterすることによってLFPを記録した。記録は、患者は覚醒状態で行われ、安静時、および、手の運動を行ってもらい、固縮を誘発させた。これらのデータの解析を行うためにCED社製のSpike 2 systemを使用してoff lineでの解析を行った。

4. 研究成果

対象患者は同意取得可能であった、11名のパーキンソン病患者と1名のジストニア患者となった。いずれもSTNにDBSを行った症例であった。女性6名、平均年齢 56.6 ± 12.6 歳 (SD)、平均罹病期間 13.0 ± 6.8 年、平均off時MDS-UPDRSprat3 40.8 ± 9.3 、平均on時MDS-UPDRSprat3 14.5 ± 6.4 点、平均Levodopa Equivalent Daily Dose (LEDD: 一日の内服薬総量のレボドパ換算用量) は 995 ± 383 mgであった。

図1に典型的MERおよびLFP活動を提示する。記録電極を視床下核の出口部から背側15mmより記録を開始した。記録開始部位は視床にあたる。そこから1mmずつ電極を進め、各々の場所で安定した神経細胞活動が記録できる状態で10秒間電極を静止して記録した。

多くの症例で、これまでも報告されているように今回の記録においてもすべての症例において STN における 13 ~ 20 Hz の帯域のオシレーションが観察された。さらに、今回の研究においては、視床下核より背側の lenticular fasciculus および腹側の黒質網様層においてもこの帯域のオシレーションが観察された。さらに、帯域を low (13 ~ 20 Hz) と high (21 ~ 30 Hz) に分類すると、levodopa induced dyskinesia を呈した症例では high 帯域のオシレーションが認められた。さらに手指の開閉運動を行いながらそれぞれの活動を記録したところ、記録側と対側の開閉運動をした際の low 帯域のオシレーション活動は運動開始前より強くなり、また一部の症例では、記録側と同側の運動を行ってもこの異常オシレーション活動は強まった(図2)。また副次的結果として、術前に行っていた画像検査が、手術後の効果の予測に役立つかどうかの検討も行っている。その結果、ドパミントランスポーターイメージング(Dopamine Transporter Imaging: DAT scan)において、その定量値である Specific Binding Ratio (SBR)は、手術前のレボドパ投与前後における MDS-UPDRS の改善度と正の相関を示し、レボドパ投与前の MDS-UPDRS との相関は示さなかった(図3)。さらにさらに術前後の抗パーキンソン病薬の減量率とは正の相関を認めた。

以上の結果の考察

前述のように、過去の報告でも、STN において帯域のオシレーションは観察されていた。しかし本研究では STN のみならずその周囲の構造物でもその異常活動が記録された。パーキンソン病およびジストニアの治療効果発現機序がこのオシレーション活動の消失にあるのであれば、本研究から得られた結果は以下の様に治療方法の改善に役立つ知見であると考えられる。

通常 DBS で使用される刺激電極は、0.5 mm 幅の非絶縁部位(電流を流すことができる部位)が 0.5 mm もしくは 1.5 mm 間隔で 4~8 か所に分かれている。視床下核は通常当施設で行っている電極留置方法であれば、4~6 mm の長さで記録され、ちょうど STN の中心を貫くことが確認されている(Umemura et al.)。よって、非絶縁部位は STN の外にも存在することになる。これまでの研究では STN を外れた部位における、高頻度電気刺激による臨床に対する効果は明らかにされていない。本研究で、記録電極に沿って、STN の腹側および背側に帯域のオシレーション現象が確認されたということは、これらの部位も刺激範囲に含めることによって、より症状の改善

を見込める可能性があることになる。さらに、STN 外にそのような活動が認められない症例では、より STN 内に限局された刺激方法(例えば単極刺激ではなくて、双極刺激もしくは current steering 法)を用いて刺激することがより良い刺激効果が得られる可能性がある。すなわち術中に得られたバイオマーカー(神経細胞活動)の情報を治療に有効に活用することができる可能性がある。これに関しては、さらなる症例数を集めて前向き研究を行うことによって、その仮説を検証することができると思われる。

さらに、黒質網様層や視床においてこのオシレーション活動が記録されたということは、DeLong らによって提唱された大脳皮質基底核閉鎖回路内の情報伝達様式の一部が解明されたことになる。すなわち、この回路内において、黒質網様層は STN の下流に位置し、視床は黒質網様層の下流に位置する。STN はグルタミン酸を神経伝達物質としており、黒質網様層に興奮性の入力投射している。パーキンソン病病態下ではドパミン欠乏によって STN の発火頻度は上昇しており、その結果黒質網様層の活動が通常より上昇している。黒質網様層は GABA 陽性細胞であり、視床に投射しているため視床の活動を過剰に抑制した結果、皮質の興奮性を低下させその結果 PD における寡動症状、固縮症状が生じるとされてきた。しかし、今回の研究結果からは、まず STN で生じた帯域のオシレーションはその下流の黒質網様層にも伝達され、さらにその下流にある視床にも伝達されていることが示唆された。さら STN 背側にある lenticular fasciculus は淡蒼球内節から発し、視床に到達する線維束である。淡蒼球内接は皮質基底核回路においては黒質網様層と同じ位置づけにある。すなわち今回黒質網様層で観察された帯域のオシレーションがこの神経束を経路として視床に伝達されているものと考えられ、これまでに lenticular fasciculus を刺激することによる症状の改善効果発現機序は明らかでなかったが、その理論的根拠となりうる。

パーキンソン病においては運動症状と帯域のオシレーションの強さとの相関は明らかにされていなかった。本研究において、四肢の固縮や寡動を顕著にするために対側上肢の自発運動を施行してもらい、その時における記録部位の帯域のオシレーションが増強したということは、このオシレーション活動が強まることをによって症状が増悪していることを示唆する。すなわちパーキンソン病の運動症状の病態生理として強く関与している可能性がより高くなることが示唆された。

DATscan は、線条体内におけるドパミン神経終末にあるドパミントランスポーターをラベリングして可視化が可能となる検査である。その定量値である SBR とレボドパ投与による運動症状の改善度が正の相関を示したということは、以下の様なレボドパ投与による症状改善の効果発現機序を示唆する。内服によるレボドパは脳内に取り込まれた後にドパミン神経終末に取り込まれたのち、ドパミンに変換されて脳内に放出され効果を表す。しかし PD 病態下では、残存するドパミン終末は減少している。そのため、比較的 PD の病理の影響を受けていないセロトニン終末にレボドパが取り込まれてドパミンに変換され放出されるとされている。本研究結果からは、PD の運動症状を改善させるためには、正常なドパミン終末がレボドパを取り込んで、生理的に放出を行うことこそが、PD の症状改善に重要であることが示唆された。さらに、DBS 術後の抗パーキンソン病薬の減量率と正の相関を認めたということは、術前にドパミン神経終末がより多く残存している方が、術後の抗パーキンソン病薬をより減量できるということを示唆している。これは、我々が基礎実験で示した、STNDBS の効果発現機序として、刺激期間中は線条体内にドパミンが放出されるという結果をサポートする結果となる、すなわちドパミン神経細胞が多く残存していれば STNDBS を行った際により線条体内にドパミンがより放出されやすくなっているために抗パーキンソン病薬が減量できるという仮説をサポートする結果である。さらにこの結果は適切な DBS 導入時期も示唆する結果となる。PD の脳内病理の本質的特徴は中脳黒質のドパミン神経細胞の比較的選択的変性脱落である。前述のように PD は進行性の神経変性疾患であるために、疾患の進行とともに脳内のドパミン神経細胞は減少してゆく。これまでは DBS は進行期 PD において、薬物治療が困難になったときのみ考慮されてきた。すなわち脳内残存ドパミン神経細胞がかなり減少している段階で行われてきた。本研究では DBS の効果が、ある程度残存するドパミン神経細胞の数に依存していること示しており、今後 DBS の導入時期をこれまでより（より十分にドパミン神経細胞が残存している時期に）早めることによって、治療効果がさらに向上するという可能性を示唆している。さらに DBS を施行前にどの程度術後に抗パーキンソン剤を減量できるかの予測指標として、DATscan が重要であることをも示している。すなわち術前のバイオマーカーが術後の結果を予測する重要なツールである可能性を示唆していることになる。

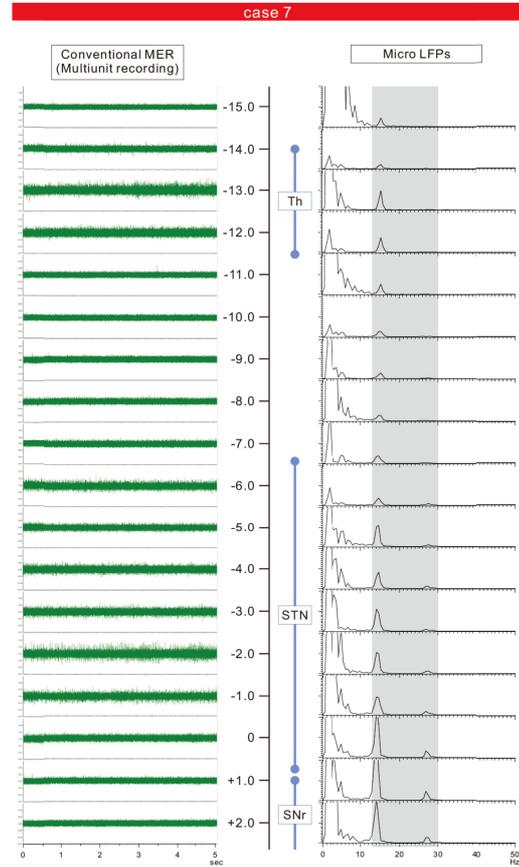


図 1

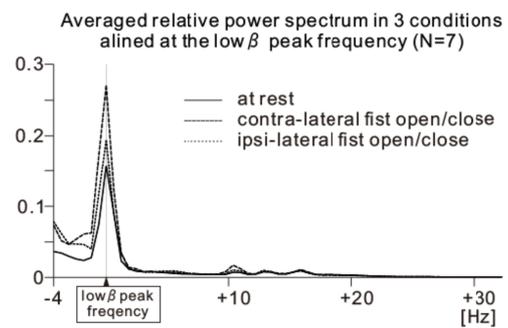


図 2

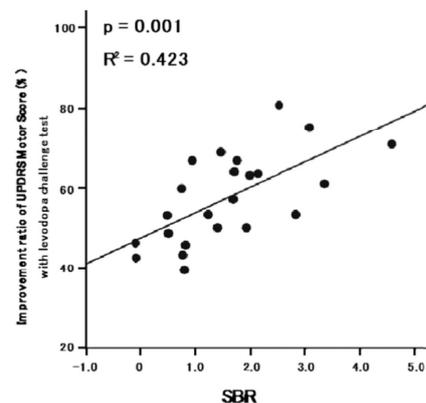


図 3

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 13 件)

1: Nakajima A, Shimo Y, Sekimoto S, Kamagata K, Jo T, Oyama G, Umemura A, Hattori N. Dopamine transporter imaging predicts motor responsiveness to levodopa challenge in patients with Parkinson's disease: A pilot study of DATSCAN for subthalamic deep brain stimulation. *J Neurol Sci*. 2018 Feb 15;385:134-139. doi: 10.1016/j.jns.2017.12.030. Epub 2017 Dec 27. PubMed PMID: 29406893.

2: Tanaka R, Shimo Y, Yamashiro K, Ogawa T, Nishioka K, Oyama G, Umemura A, Hattori N. Association between abnormal nocturnal blood pressure profile and dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Jan;46:24-29. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.10.014. Epub 2017 Oct 20. PubMed PMID: 29126762.

3: Nakajima A, Shimo Y, Uka T, Hattori N. Subthalamic nucleus and globus pallidus interna influence firing of tonically active neurons in the primate striatum through different mechanisms. *Eur J Neurosci*. 2017 Dec;46(11):2662-2673. doi: 10.1111/ejn.13726. Epub 2017 Oct 20. PubMed PMID: 28949036; PubMed Central PMCID: PMC5765455.

4: Maeda T, Shimo Y, Chiu SW, Yamaguchi T, Kashiwara K, Tsuboi Y, Nomoto M, Hattori N, Watanabe H, Saiki H; J-FIRST group. Clinical manifestations of nonmotor symptoms in 1021 Japanese Parkinson's disease patients from 35 medical centers. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 May;38:54-60. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.02.024. Epub 2017 Feb 21. PubMed PMID: 28279596.

5: Umemura A, Shimo Y, Iwamuro H, Oyama G, Hattori N, Arai H. [Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease: Mechanisms and New Technology]. *No Shinkei Geka*. 2017 Jan;45(1):5-14. doi: 10.11477/mf.1436203439. Review. Japanese. PubMed PMID: 28100856.

6: Umemura A, Oyama G, Shimo Y, Nakajima M, Nakajima A, Jo T, Sekimoto S, Ito M, Mitsuhashi T, Hattori N, Arai H. Current Topics in Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)*.

2016 Oct 15;56(10):613-625. Epub 2016 Jun 24. Review. PubMed PMID: 27349658; PubMed Central PMCID: PMC5066082. 以上すべて査読あり

〔学会発表〕(計 20 件)

1. 下 泰司 パーキンソン病における Device Aided Therapy の適応について 関東機能的脳外科学会 平成 29 年 4 月 1 日 東京
2. 下 泰司 パーキンソン病の治療 第 2 回日本パーキンソン病コンGRESS 平成 29 年 4 月 15 日 東京
3. Iwamuro H, Shimo Y, Umemura A et al Neuronal beta band oscillatory activity in the basal ganglia reflecting rigidity in Parkinson's disease. 23th World Congress of Neurology 平成 29 年 9 月 20 日 京都
4. 下 泰司 Clinical experience of DAT at Juntendo University. 23th World congress of Neurology 平成 29 年 9 月 20 日 京都
5. 下 泰司 多職種連携チームによる DBS 診療の実際 日本脳神経外科学会第 76 回学術総会 平成 29 年 10 月 14 日 名古屋
6. 下 泰司 Device aided therapy における LCIG 療法の役割 第 11 回パーキンソン病運動障害疾患コンGRESS 平成 29 年 10 月 26 日 品川

〔図書〕(計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

下 泰司 (SHIMO, Yasushi)
順天堂大学・医学部・先任准教授
研究者番号: 70286714

(2) 研究分担者

梅村 淳 (Umemura, Atsushi)
順天堂大学・医学部・先任准教授
研究者番号: 00244567
大山 彦光 (OYAMA, Genko)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号: 00407256