

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10374

研究課題名(和文) 局所電場電位と単一細胞活動分析によるパーキンソン病の 帯域オシレーションの解明

研究課題名(英文) The beta-band oscillatory activity of local field potentials and single neurons in patients with Parkinsons disease

研究代表者

小林 一太 (KOBAYASHI, Kazutaka)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：20366579

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病患者に対し視床下核(STN)に脳深部刺激電極を留置する手術の術中に微小電極から局所電場電位(LFPs)を記録し、帯域のオシレーション活動を分析した。視床下核内での帯域のオシレーションのパワー(βパワー)の最大値を示した部位を検討した結果、6側中5側でSTN内の背側部であった。更にSTN外のβパワーを検討したところ6側中5側でSTN外の背側部(STNの背側境界から平均2.8mm)で高いβパワーが同定され、こうしたβパワーは視床等の周辺構造の活動を反映していると推測された。

研究成果の概要(英文)：This study aims to assess the beta-band oscillation activity from local field potentials (LFPs) measured with microelectrodes during surgery for the subthalamic nucleus (STN) deep brain stimulation (DBS) in patients with Parkinson's disease (PD; 4 patients, six sides). We assessed the maximum value of the power of the oscillation at the beta-band (beta power) within STN. Thus, on 5 out of 6 sides, the dorsal side within STN exhibited the maximum beta power within STN, corroborating a previous study on LFPs recorded with macroelectrodes, such as DBS electrodes, that reported the beta-band oscillation elevation in the dorsal side in STN in PD. We examined the beta power outside STN, revealing a high beta power on 5 out of 6 sides at the dorsal side outside STN (average, 2.8 mm from the dorsal boundary of STN). The beta power may reflect the activities of surrounding structures such as the thalamus.

研究分野：脳神経外科

キーワード：脳深部刺激療法 パーキンソン病 オシレーション 局所電場電位 微小電極

1. 研究開始当初の背景

大脳皮質-線条体-視床-大脳皮質ループ (cortico-striato-thalamocortical loop: CSTC ループ) は運動制御に重要な役割を果たしている。パーキンソン病をはじめとする不随意運動症はこの CSTC ループを中心とした運動制御機能に異常をきたした状態であると考えられているが詳細は不明なままである。

パーキンソン病の運動症状に対して、CSTC ループの一部である視床下核 (subthalamic nucleus: STN) を刺激部位とする脳深部刺激療法 (deep brain stimulation: DBS) が奏効する。DBS に用いる刺激電極を脳内に留置する手術では、術中に微小電極を用いた脳深部の神経活動記録 (Microelectrode recording: MER) を併用することで、電極の留置部位の標的構造を確実に同定することができる。この MER から記録される単一ニューロン活動や、DBS 電極を記録電極として記録される局所電場電位 (local field potentials: LFPs) はヒト脳機能や不随意運動の病態を知る手がかりとなる。これまで LFPs や単一ニューロン活動といった脳深部の活動電位を分析し、その病態を解明しようとする試みが行われてきた。その結果、パーキンソン病の STN では帯域のオシレーションが亢進していること、単一ニューロン発火活動分析では発火頻度の増加しており、どちらも無動に関連していることが報告されている。さらに単一ニューロン発火活動パターンの分析では、バースト発射が亢進しており、大脳皮質と大脳基底核間の相互連絡の亢進を示していると考えられている。しかし、いずれもパーキンソン病の病態を十分に説明しうるものではないのが現状である。

2. 研究の目的

局所電場電位 (local field potentials: LFPs) の分析からパーキンソン病の視床下核では帯域のオシレーション活動が亢進しており、これが無動に関係していると考えられている。しかし LFPs の記録には DBS 電極等の 1.5mm ほどの粗大電極が用いられるため、空間分解能に限界があること、微小電極で記録される背景活動により同定された STN の部位と比較する際は、微小電極を抜去し、DBS 電極を挿入して行われるため誤差が生じやすいなどの課題がある。そこで微小電極で記録した LFPs から帯域のオシレーション活動を同定し、背景活動によって同定された STN 内での帯域のオシレーション活動を検討した。

3. 研究の方法

STN に DBS 電極を留置する手術を行ったパーキンソン病患者 4 例 (6 側) で、術中

に微小電極を用いて背景活動と LFPs の記録を 1~0.5mm 間隔で行った。STN では周辺構造に比較して高い背景活動が記録されるため、これを指標として刺入経路上で STN の背側境界と腹側境界を同定した。

術後、記録部位ごとに LFPs の周波数分析を行い、帯域 (13~35Hz) のなかで最も高いピークを示したパワー値を同定し、これをパワーとした。このパワーを背景活動から同定した STN の背側および腹側境界を基準に、刺入経路ごと (6 側) に STN 内と STN 外 (STN の周辺構造) の 2 群間に分けて両群間でパワーを比較した。更に STN 外 (STN の周辺構造) のパワーについて検討した。

4. 研究成果

STN 内と STN 外 (周辺構造) よりも有意に ($p>0.05$) 高いパワーを示した刺入経路は、6 側中 3 側 (3 側では有意差なし) であった。3 側で有意差がみられなかった要因として、STN 内でも帯域のオシレーションの程度に差があるためと考えられた。そこで、STN を刺入経路上で背側と腹側に二分割し、背側と腹側に分け、パワーの最大値を示した部位を検討した。その結果、6 側中 5 側でパワーの最大値を示した部位は STN 内の背側部であった。STN 内の背側部でパワーが亢進しているという結果は、運動感覚領域である STN の背側部で帯域のオシレーションが亢進しているという粗大電極による LFPs の報告と一致するものであった。

STN 外 (STN の周辺構造) のパワーを検討した結果では、6 側中 5 側で STN 外の背側 (STN の背側境界から平均 2.8mm) においても高いパワーが同定される部位が同定された。こうしたパワーは視床等の周辺構造の活動を反映していると推測されるが、更なる検討を要すると考えられた。

粗大電極により記録されるオシレーションは、律動的な活動である「オシレーション」に加えて複数の神経活動が同期する「共振 (シンクロニー)」を反映する。微小電極では 100-200 μm の範囲の神経活動が記録されると考えられており、粗大電極に比べて狭い範囲の神経活動しか反映されないため、オシレーションの検出力は劣ると考えられる。一方で微小電極には高い空間分解能で記録できるという利点がある。

これまでの報告では、STN で観察される帯域のオシレーションの亢進はパーキンソン病の無動に関連していると考えられている。一方、微小電極から得られるパーキンソン病の STN の単一ニューロンの知見では、発火頻度が増加しており、この所見は発火頻度モデルに一致して、パーキンソン病の運動症状の一つである無動の病態を表していると考えられている。つまりどちらの所見も無動に関連した所見であると考えられているが、

従来の分析では、粗大電極から記録される LFPs と微小電極から記録される単一ニューロン活動の所見を直接結び付けて分析する試みはほとんど行われていない。本研究結果は微小電極から記録される LFPs から帯域のオシレーションを分析し、STN の背側で亢進しているという、粗大電極と一致するものであった。微小電極記録は高い空間分解能を有すると共に、単一ニューロン活動の分析も同時行うことができる。したがって、微小電極から記録される LFPs の所見と、単一ニューロン活動の分析から得られる発火頻度や発火パターンといった所見の両者を結びつけて検討することで病態を明らかにしていくことができると考えられる。

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0件)

[学会発表](計7件)

小林 一太、吉野 篤緒:DBS の極意 “日大方式” - マルチトラック法による手術 - .第 57 回日本定位機能神経外科学会、2018

Kazutaka Kobayashi, Mitsuru Watanabe, Toshiki Obuchi, Toshikazu Kano, Hideki Oshima, Chikashi Fukaya, Atsuo Yoshino: Beta oscillatory activity of single neurons in the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease. Neuroscience 2017, 2017

小林 一太、渡辺 充、大島 秀規、深谷 親、吉野 篤緒: DBS 手術からみた不随意運動の病態 . 第 47 回日本臨床神経生理学学会学術大会、2017

小林 一太、渡辺 充、大淵 敏樹、加納 利和、大島 秀規、深谷 親、吉野 篤緒: パーキンソン病の視床下核 単一ニューロン活動の分析 . 第 76 回日本脳神経外科総会、2017

小林 一太、渡辺 充、大淵 敏樹、加納 利和、大島 秀規、深谷 親、吉野 篤緒、山本 隆充:微小電極を用いたパーキンソン病の視床下核 帯域オシレーションの解析 . 第 56 回日本定位・機能神経外科学会、2017

小林 一太、大島 秀規、深谷 親、吉野 篤緒、山本 隆充:脳深部活動記録による

脳機能解析と病態把握 . 第 45 回日本臨床神経生理学学会、2015

小林 一太:脳内電位からみた不随意運動のメカニズム . 第 9 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、2015

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

小林 一太 (KOBAYASHI, Kazutaka)
日本大学・医学部・准教授
研究者番号: 20366579

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者

山本 隆充 (YAMAMOTO, Takamitsu)
日本大学・医学部・客員教授
研究者番号: 50158284

深谷 親 (FUKAYA, Chikashi)
日本大学・医学部・准教授
研究者番号: 50287637

大島 秀規 (OSHIMA, Hideki)
日本大学・医学部・准教授
研究者番号：20328735

(4)研究協力者

()