

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：32665

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23791616

研究課題名(和文)パーキンソン病の視床下核単一ニューロン活動分析による 帯域オシレーションの解明

研究課題名(英文)Beta oscillatory activity of single neurons in the subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease

研究代表者

小林 一太 (Kobayashi, Kazutaka)

日本大学・医学部・助教

研究者番号：20366579

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：パーキンソン病患者10例で記録された119のSTN単一ニューロンの周波数分析を行い、帯域のオシレーション活動を呈するニューロン(βN)とオシレーション活動を呈さないニューロン(非オシレーションN)を同定し、両者間でFR、STN内の分布ならびに運動感覚ニューロンの割合を比較した。その結果、FRの中央値はβNで48Hz、非オシレーションNは25HzとβNが有意に高く( $p < 0.05$ )、発火頻度モデルと一致する所見であった。両群でSTN内の分布、運動感覚ニューロンの割合に有意差はなかった。したがって、少なくとも単一ニューロンで検出される帯域の活動はSTNの運動領域に特異的でない可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the frequencies of single neurons of subthalamic nucleus (STN) in patients with advanced Parkinson's disease (PD). The neurons were classified as beta-band neurons and nonoscillatory neurons. Firing rates, distributions within the STN, and the proportions of kinesthetic neurons were compared between the 2 groups.

The firing rate of beta-band neurons was significantly higher than that of nonoscillatory neurons. Beta-band neurons were widely distributed within the STN, and there was no significant intergroup difference in neuron distribution between the dorsal STN and the ventral STN. We did not note any significant intergroup difference in the proportion of kinesthetic neurons.

The higher firing rate of beta-band neurons was consistent with the firing rate model of akinesia. The dorsal STN is a motor area, but the beta-band activity of a single neuron may not specifically reflect the motor symptoms of PD because of the wide distribution of beta-band neurons.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科

キーワード：パーキンソン病 脳深部刺激療法 微小電極記録 STN オシレーション

### 1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は大脳皮質-大脳基底核回路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がその病態については不明な点が多い。本疾患に対して、大脳皮質-大脳基底核回路の一部である視床下核 (subthalamic nucleus: STN) を標的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。こうして得られた脳深部の神経活動記録を分析することは、ヒト脳の神経生理および疾患の病態を解明する一助となる。

パーキンソン病患者の STN から記録される local field potentials (LFPs) の分析では、帯域のオシレーション活動が検出され、これがパーキンソン病の運動症状の一つである無動に関係していると考えられている。一方、パーキンソン病患者の STN の単一ニューロンの分析では、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、無動の病態を表していると考えられている。しかし、どちらの所見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く、それぞれの知見を結びつけて分析しようとする試みもほとんどおこなわれていない。

### 2. 研究の目的

本研究は、脳深部の神経活動記録から、パーキンソン病患者の STN の単一ニューロン発火活動の周波数分析を行い、パーキンソン病症状の発生に関連していると考えられている帯域の神経活動を持つ単一ニューロンを同定し、こうしたニューロンの発火頻度、STN 内での分布をはじめとする性質を分析することである。

### 3. 研究の方法

DBS に用いる刺激電極を STN に留置する手術を行ったパーキンソン病患者 10 例で術中に記録された STN のニューロン発火活動のうち、スパイク波形分析をおこなって、単一ニューロンに弁別できた 119 のニューロン発火活動を対象とした。この 119 の STN 単一ニューロンの発火活動の周波数分析を行い、有意な帯域のオシレーション活動を呈するニューロンと有意なオシレーション活動を呈さないニューロンをまず同定した。続いて両者間で発火頻度、STN 内の分布ならびに関節の動きに対して反応するニューロン (運動感覚ニューロン) の割合を比較した。さらにニューロンの発火パターンの分析としてバーストについても検討した。

### 4. 研究成果

119 のニューロンのうち帯域のオシレーション活動を呈するニューロンは 16 (14%) ニューロンであった。これまでに同様の分析が行われた報告ではパーキンソン病患者で帯域のオシレーション活動を呈する STN ニューロンの割合は 12% (Weinberger ら 2009)、6.3% (Schrock ら 2009) とされており、本研究結果はそれらと矛盾しないものであった。発火頻度の中央値は帯域のオシレーション活動を呈するニューロン群で 48Hz、有意なオシレーション活動を呈さないニューロン群は 25Hz と帯域のオシレーション活動を呈するニューロン群が有意に高く ( $p < 0.05$ )、この結果は発火頻度モデルと一致する所見であった。すなわち、無動に関連していると考えられている、帯域のオシレーション活動と発火頻度の増加という両者の所見に何らかの関連がある可能性を示唆している。一方、両群とも STN 内で広く分布しており、その分布に有意差はなかった。加えて、両群で運動感覚ニューロンの割合にも有意差はなかった。STN の背外側部は一次運動野からの入力を受け、運動感覚ニューロンは STN の背側部に分布していることから、STN の背外側部は運動関連領域とされている。加えて、運動関連領域はパーキンソン病に対する STN の至適刺激部位と考えられている。したがって、少なくとも単一ニューロンで検出される帯域の活動は STN の運動領域に特異的な活動ではない可能性があると考えられた。一方、バーストは STN 内の背側部のニューロンおよび運動感覚ニューロンで増加しており、STN の運動領域に特異的な活動である可能性がある。

### 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2件)

— Kobayashi K, Katayama Y, Oshima H, Watanabe M, Sumi K, Obuchi T, Fukaya C, Yamamoto T: Multi-target, dual-electrode deep brain stimulation of the thalamus and subthalamic area for treatment of Holmes' tremor: Journal of Neurosurgery 査読有: published online March 7, 2014

— Kobayashi K, Nakamura S, Watanabe M, Shimoda K, Morishita T, Sumi K, Otaka T, Obuchi T, Shijyo K, Kano T, Oshima H, Fukaya C, Yamamoto T, Katayama Y: Simulation to locate burr hole sites in a patient for deep brain stimulation

surgery and clipping of intracranial aneurysm. Neuromodulation. 査読有 16: 51-54, 2013

〔学会発表〕(計9件)

— 小林一太, 渡辺 充, 角 光一郎, 大淵敏樹, 加納 利和, 大島 秀規, 深谷 親, 吉野 篤緒, 山本 隆充, 片山 容一: 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 72 回日本脳神経外科学会総会、東京、2013 年 10 月 17 日

— Kobayashi K, Katayama Y: Symposium Cortico-basal ganglia circuit and Oscillation: Beta oscillatory activity of single neurons in the subthalamic nucleus in patients with Parkinson ' s disease: Neural Oscillation Conference 愛知, 2013 年 7 月 18 日

— Kobayashi K, Watanabe M, Sumi K, Obuchi T, Kano T, Oshima H, Fukaya C, Yoshino A, Yamamoto T, Katayama Y: Beta oscillatory activity of single neurons in the subthalamic nucleus in patients with Parkinson ' s disease: 16th Meeting of World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery (Tokyo, Japan), 2013 年 5 月 30 日

— Kobayashi K, Katayama Y: (Keynote Address: The Neurophysiology of Functional Neurosurgery) Pathological Subthalamic Nucleus Activity in Parkinson ' s Disease: 16th Meeting of World Sociefor Stereotactic and Functional Neurosurgery (Tokyo, Japan), 2013 年 5 月 29 日

— Kobayashi K, Katayama Y: Beta oscillatory activity of single neurons in the subthalamic nucleus in patients with Parkinson ' s disease: 2013 WSSFN Tokyo Satellite Symposium: Microelectrode Recording and Intraoperative Electrophysiology (Tokyo, Japan), 2013 年 5 月 27 日

— Kazutaka K: Beta oscillatory activity in STN: Single cell recording study. Korea University Basal Ganglia club Symposium, Seoul, 2013 年 2 月 23 日

— 小林一太, 渡辺 充, 角 光一郎, 大淵敏樹, 加納利和, 大島秀規, 深谷 親, 吉野 篤緒, 山本隆充, 片山容一: パー

キンソン病の視床下核単一ニューロン活動分析による 帯域オシレーションの解析. 第 52 回日本定位・機能神経外科学会、岡山、2013 年 1 月 19 日

— 小林一太, 渡辺 充, 角 光一郎, 大淵敏樹, 加納利和, 大島秀規, 深谷 親, 吉野篤緒, 山本隆充, 片山容一: パーキンソン病の視床下核単一ニューロン活動分析による 帯域オシレーションの解析. 第 71 回日本脳神経外科学会総会、大阪、2012 年 10 月 17 日

— 小林一太: ヒト脳内単一ニューロン活動分析による脳機能、不随意運動症の病態. 第 41 回日本臨床神経生理学会、静岡、2011 年 11 月 11 日

〔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  
なし

(1)研究代表者

小林 一太 (KOBAYASHI, Kazutaka)

日本大学 医学部 助教

研究者番号：20366579

(2)研究分担者

( )

研究者番号：

(3)連携研究者

( )

研究者番号：