

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K20020

研究課題名(和文)パーキンソン病における淡蒼球境界細胞刺激の認知機能改善効果

研究課題名(英文)Improvement of cognitive function by pallidal border cell stimulation in Parkinson Disease

研究代表者

木村 活生(Kimura, Katsuo)

横浜市立大学・附属市民総合医療センター・助教

研究者番号：60438140

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：脳深部刺激療法(DBS)は進行期パーキンソン病患者に対する確立した治療法である。淡蒼球内節は治療対象として選択される。淡蒼球内節を標的としたDBSを行う場合、電極を留置する際の軌道上に淡蒼球内節と外節の境界部分を通ることが多い。この部位にはマイネルトの基底核へ投射するコリン作動性神経が含まれ、認知機能に関与するとされる。今回、我々はこれらの細胞群の特徴の解析と、同細胞群への刺激で認知機能が改善するかを検討した。同部位で採取された細胞の平均発火頻度は1.2Hzで、通常の淡蒼球細胞の発火頻度より低かった。長期刺激効果は本検討では差がみられなかったが、より長期間の検討が必要である。

研究成果の概要(英文)：Deep brain stimulation therapy (DBS) is an established treatment for patients with advanced Parkinson's disease. The globus pallidus interna (GPi) is selected as a target. During the DBS operation for GPi, it often passes through the boundary part of the globus pallidus inner and outer section on the trajectory when the electrode is implanted. This part contains cholinergic neurons which projects to the basal ganglia of Mynert, and it is said to be concerned with a cognitive function. In this study, we analyzed the characteristics of these cell groups and examined whether the cognitive function improves by stimulating these cell group. The average firing frequency of the cells collected was 1.2 Hz, which was lower than the firing frequency of normal pallidal cells. Although long term stimulation effect was not different in this study, it should be examined for a longer period.

研究分野：運動異常症

キーワード：パーキンソン病 脳深部刺激療法 淡蒼球 境界細胞

1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は長期経過で約 80%の症例において認知症を合併する。パーキンソン病に合併する認知症の治療としてアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の投与が行われているが、十分な治療効果はない。

本研究は淡蒼球内節を標的とした脳深部刺激療法の手術の際の細胞活動記録で、淡蒼球内節と外節の間に境界細胞が捉えられることに注目し、治療対象となりうるかを検討する研究である。

移行細胞は前頭葉からマイネルトの基底核へ投射する CH4 群のアセチルコリンニューロンであるとされ、認知に大きな関わりをもつ。この投射系を刺激し認知機能を向上させる効果があるかを検討するため、

- この投射系の細胞活動の特徴を検討すること、
 - 位置を同定すること、
 - 適切な刺激条件を探ること、
 - 臨床効果を検討すること、
- を目標として研究を計画した。

2. 研究の目的

パーキンソン病は運動症状のみならず、認知症をはじめとする非運動症状も呈することが知られており、晩期には 80%の症例で認知症を合併するとされる。治療期間が長期にわたるとジスキネジア、ウェアリングオフなどの運動合併症を呈することが多く、認知症をはじめとする非運動症状の悪化とともに治療に難渋するケースが多い。脳深部刺激療法(DBS)は運動合併症を有する進行期パーキンソン病(PD)の治療として、すでに数多くのエビデンスを有する治療法である。

これまでわれわれは、パーキンソン病、ジストニア、難治性振戦などの運動異常症の治療、とくに DBS 治療に従事し、数多くの報告をしてきた。また、霊長類を用いた基底核の解剖生理に関する研究を行い、より精度の高い DBS 治療を達成すべく尽力してきた。

パーキンソン病に対する DBS 治療は運動合併症の治療に対して極めて有用であるが、視床下核(STN)をターゲットとする STN-DBS では長期的に認知機能低下を示す例も報告され、その症状出現が ADL や予後を大きく損なうため、適切な管理が重要である。淡蒼球内節(GPi)を標的とした GPi-DBS は強力なジスキネジア抑制効果があるほか、認知機能低下に寄与しないとされる。

パーキンソン病の認知機能低下に対してはアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の投与が行われるが、十分な症状改善効果が得られることは稀である。若年性アルツハイマー型認知症に対し、マイネルトの基底核(NBM)への低頻度刺激が認知機能を改善するという報告(Hescham et al. Neurosci Biobehav Rev.2013)も散見されているが、パーキンソ

ン病患者への施行例の報告はなく、いずれにしても本邦において、認知機能改善を主目的に DBS が行われるには至っていない。

GPi-DBS 施行時に術中に記録される細胞活動記録では、GPi と淡蒼球外節(GPe)の境界域で境界細胞集団(Border cell)が観察されることが多い。ここには CH4 群と呼ばれる、前頭葉から NBM へのコリン作動性ニューロンが含まれる。これらの神経細胞の細胞活動の詳細や特徴、この部位の刺激が治療対象になりうるかということに関してこれまで十分な知見はない。しかしながら、近年、ジストニアに対する GPi-DBS の際、GPi と GPe の移行部に留置された電極の刺激で、認知機能や精神症状が改善したという報告が文献化はされていないが学会発表(Chung et al. MDS congress 2015)等で散見されるようになった。この刺激効果は境界細胞を刺激することで、NBM へ投射する CH4 群のコリン作動性ニューロンを活性化し、その結果認知機能が改善した結果と考察されているが、十分な機序解明はされていない。もしこの報告がパーキンソン病でも同様とすれば、進行期パーキンソン病に対して施行する GPi-DBS の刺激を工夫することで広く臨床応用できることになり、パーキンソン病治療で効果の上げにくい認知面の治療に繋がる可能性があり、これを明らかにすることを研究の目的とした。

3. 研究の方法

対象症例は 20 例(40 側)とした。条件を合致させた手術未施行例を対照群とし、長期予後の効果を比較検討する。対象例の DBS 手術中の細胞活動の記録・解析を行い、境界細胞の細胞活動の特徴を明らかにする。境界細胞の細胞活動は淡蒼球細胞とは異なることが予想されるため、特徴を明らかにする。細胞活動記録が採取できた位置を参考に、術前の MRI-T1-SPGR 画像、術後 3D-CT 画像の解析と合わせ、解剖学的位置を検討する。同部位と NBM への線維の関係について DTI 画像を用いて検討する。留置電極の刺激は GPi 刺激とは独立に設定し、どのようなパラメタが適切であるか検討する。また刺激治療の長期予後はどのようなものであるのか、認知機能検査、前頭葉機能検査と合わせて経過を解析し、同部位の刺激が PD の認知機能改善につながるか検討する。

4. 研究成果

本研究では、淡蒼球内節と淡蒼球外節の境界細胞の細胞活動の特徴を明らかにすること、とくに DBS 手術中に採取される神経細胞活動が、どのような特徴があるかを明らかにすることを目標に進められた。

17 例(34 側)に対し DBS 手術中の細胞活動の記録・解析を行い、境界細胞の細胞活動

の特徴を明らかにし、21 側において境界細胞の細胞活動が採取できた。これらの細胞活動は比較的発射頻度が低く、単調な発射リズムであることが確認された。同部位で採取された細胞の平均発火頻度は 1.2Hz で、通常の淡蒼球細胞の発火頻度より低かった。

続いて、DBS 手術の際に同細胞集団の存在部位に電極を正確に留置するために、解剖学的位置を設定することとしたが、境界細胞が採取できた症例では採取された細胞の分布幅は 1mm 以内であることがほとんどであり、術前に撮影された MRI 画像における淡蒼球内節・外節の境界領域と同等の部位であった。画像所見からは、同部位の線維は、マイネルトの基底核へと当社する CH4 群のアセチルコリン作動性ニューロンであることが考えられた。

つづいて術後、長期的に同部位に留置した電極に対して持続刺激を行った際に、どのような症状変化がみられるのか、また刺激パラメタはどのようなものが良いのかを検討した。境界細胞が採取できた症例では同部位に留置された電極を刺激治療に用い、24 週後の長期予後を観察した。その結果、同部位の刺激は全体的な運動症状改善効果をもたらした。境界細胞が採取されなかった症例に対しても同部位の刺激を試み、同等に運動症状改善効果を得ることができ、両群間に有意差はみられなかった。刺激パラメタの最適な値を検討したが、一定の見解を得ることができず、さらに長期的な予後検討が必要であると考えられた。

認知機能検査、前頭葉機能検査を術後の経過ごとに観察したが、今回の検討では境界細胞の活動の採取ができ、その部位を刺激している症例、採取できなかったが同部位の刺激を行った症例、対照群を比較したが、認知機能低下進行が明らかであった症例と刺激部位には大きな差はみられず、引き続き観察期間を延長して検討中である。

今後は同部位の刺激効果に関して、引き続き観察を行うことで、より長期間での刺激効果の有無を明らかにする予定である。

これまで、淡蒼球内節・外節間の境界細胞による検討は少なく、発火パターンに関して不明な点が多かった。これらに関して、一定の見解が得られたことは淡蒼球を始めとした大脳基底核の解剖生理学の知見を深める上で、決めて重要である。34 側中、21 側でしか当該細胞群の活動を確認できなかったことから、電極挿入の角度や位置によって、採取が困難であることから、細胞の分布局在が限られている可能性もある。今後は、トラクトグラフィの解析を追加することで、より制度の高い分布部位同定法を検討する。また、刺激効果を確認する上では、研究開始後に上市された、Directional lead を用いることで、本細胞集団を選択的に刺激することも可能になることから、より刺激効果を確認しやすい環境を創ることができるともあ

る。

長期予後の検討では研究機関の制限から、結果が十分明らかにならなかった可能性もあり、今後の継続した観察が必要であると考えられる。運動症状だけではなく、認知機能も十分な効果が現れる時期と考えると、術後 5 年程度の期間の観察も必要になると考えられ、引き続き観察を行っていく必要があると考えられる。

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(1 件投稿準備中))

[学会発表](計 3 件)

1. Eight contacts lead with multiple-source current steering in pallidal deep brain stimulation for Parkinson's disease: a non-randomized, single center, open-label study
Katsuo Kimura, et al.

INTERNATIONAL CONGRESS OF PARKINSON'S DISEASE AND MOVEMENT DISORDERS (国際学会) 2017 年

2. Which is your choice?

Katsuo Kimura, et al.

Evidence Based Medicine on Parkinson's Disease and Gait Disorders (招待講演)(国際学会) 2017 年

3. パーキンソン病に対するあたらしい DBS 治療 利点と効果

木村 活生 ほか

第 11 回パーキンソン病・運動障害疾患 コンgress (招待講演) 2017 年

[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

木村 活生 (Kimura Katsuo)
横浜市立大学・附属市民総合医療センター・神経内科・助教
研究者番号：60438140

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()