論文の内容の要旨

論文題目　パーキンソン病に対する脳深部刺激療法の効果：視線解析による大脳基底核機能の検討

氏名　徳重真一

序論：

パーキンソン病（Parkinson's disease, PD）は黒質のドパミン神経細胞の変性脱落により基底核の機能異常を来す疾患で、無動・筋強剛・振戦・姿勢保持障害といった様々な運動症状を来す。このモデルとして大脳皮質基底核ループモデルがあり、基底核から視床を介する大脳皮質への抑制性出力が増大して四肢の運動が抑制されると説明されている。他方、随意的な眼球運動を制御する上丘は、視床を介さず直接的に基底核の抑制を受けるとされる。従って、PD の病態解明のため基底核の出力機能を調べる上では四肢よりも眼球運動の解析が有用と考えられる。さらに眼球運動は基底核の神経回路についての基礎研究が蓄積されている。そこで本研究では、PD 患者の眼球運動、特に小脳の関与の比較的少ない衝動性眼球運動（サッカード）に着目した。

先行研究ではサッカードの評価に、暗いドーム内で光の点を提示して行う単純な課題が用いられてきた。具体的には、視覚刺激に対し反射的に動く（外因性の）眼球運動を評価する visually guided saccade（VGS）、視覚刺激なしで記憶を頼りに自発的に動く（内因性の）眼球運動を評価する memory guided saccade（MGS）がある。先行研究から、内因性のサッカードには前頭葉から基底核を介して上丘に至る経路が関与する一方、外因性のサッカードは頭頂葉から基底核を介さず上丘に直接投射する系によるというように、両者は異なる神経回路によるものと捉えられている。そこで本研究でも両者を分けて検討することとした。

PD 患者の眼球運動は、外因性のサッカードを代表する VGS よりも、内因性のサッカードを代表する MGS の障害が強いことが報告されている。また図形を見て記憶する課題では、単純な図形を用いるとサッカードの振幅・回数とも小さく注視範囲の面積も狭いが、複雑な図形を用いると健常者との差は縮まるという報告がある。これは、図形が複雑になると視覚的手がかりが増え外因性のサッカードが主体となる結果、PD での異常が現れにくくなるものと推測されている。

PD の治療法の一つである脳深部刺激療法（Deep Brain Stimulation, DBS）は、基底核を電気刺激してその機能を直接修飾できる。DBS を ON/OFF にして眼球運動の特徴を比較

すると、刺激部位の神経回路が眼球運動に及ぼす影響を推測できると考え、本研究では DBS が眼球運動に及ぼす影響に着目した。

PD では外因性よりも内因性の眼球運動が障害されているのならば、DBS を ON にすると MGS のような内因性眼球運動が改善され、VGS のような外因性眼球運動には効果が少ないというのが最も単純な予想であろう。ところが、視床下核（subthalamic nucleus, STN）に対する DBS は VGS, MGS の振幅を両方とも増大させるという報告がある。この機序としては、STN-DBS が基底核間接路の出力を抑制し、内因性・外因性サッカードの共通経路である上丘への過剰な抑制を解除するとの解釈がある。

但し VGS, MGS 以外の眼球運動においても DBS が内因性・外因性のサッカードに効果を及ぼすのかどうかは知られていない。そこで本研究では、より普段物を見るときの状況に近づけるよう工夫した課題である図形記憶課題と視覚探索課題を用いて、眼球運動に対する DBS の効果が VGS, MGS 以外のサッカードでもみられるかを明らかにすることを目的とした。事前の予測として、DBS は内因性・外因性サッカードを全般的に改善させるであろうと考えた。その場合、DBS の作用機序として上丘への過剰抑制が解除されるという説を支持する結果が得られ、PD 患者の臨床症状改善に対する眼球運動の関連も示せると予想した。

方法：

① 図形記憶課題：対象は両側 STN-DBS を使用中の PD 患者 20 名。眼前のモニターに 10 秒間だけ白地に黒で描かれた線画を表示してその内容を記憶させ、画面を消した後に記憶を頼りに紙に図形を描かせるという課題を行った。図形を見ている間の眼球運動をビデオ式アイトラッキング装置で記録し、サッカード振幅、単位時間あたりのサッカード回数、一か所を注視する持続時間、注視した範囲の面積、を算出し、これらを DBS ON 時と OFF 時で比較した。また図形の複雑さによって DBS の影響が異なるかを調べるため、図形を単純なもの、中間的なもの、複雑なもの、の 3 群に分け、それぞれの群内で DBS の影響を個別に解析した。

② 視覚探索課題：対象は図形記憶課題と同じ PD 患者 20 名。48 個（6 行×8 列）のランドルト環が並んだ画像を表示して、これらの中から目標とする 1 つのランドルト環を探し出して注視させた。serial search、pop out 課題という 2 種類の探索課題を用いた。Serial search 課題は下向きに切れ目があるランドルト環の中に 1 つだけ混じっている上向きの環を探し出すもので、被験者は一つ一つの環を見ながら向きを判断していくトップダウンの視覚注意を必要とする。一方 pop out 課題は黒いランドルト環の中に 1 つだけ入っている赤い環を探し出すもので、被験者は一つ一つの環を見なくても周辺視野で目標を見つけられ、ボトムアップの視覚注意が関わってくる。

ビデオ式アイトラッキング装置を用いて、図形記憶課題で評価したのと同様の眼球運動パラメータを測定し、さらに視線が目標に達する所要時間も測定した。加えて、

各課題施行中のサッカード振幅のヒストグラムも作成した。

結果：

図形記憶課題では、DBS を ON にした時の方が、OFF の時よりもサッカード振幅は大きくなった。一方サッカードの回数は減少し、注視範囲の面積は DBS ON 時と OFF 時で有意差はなかった。さらに図形を単純なもの、中間的なもの、複雑なもの、の 3 群に分けて解析を行うと、DBS によるサッカードへの効果は単純な図形を見せたときに最も顕著で、複雑な図形になるとみられなくなった。

視覚探索課題のうち serial search 課題では、DBS ON 時も OFF 時もサッカードの振幅・1 秒あたりの回数には変化がなく、探索の所要時間にも変化はみられなかった。一方 pop out 課題では、DBS ON 時の方が少ないサッカード回数で目標に到達でき、所要時間も短かった。しかしサッカード振幅や 1 秒あたりのサッカード回数には DBS の影響はなかった。すなわち、視覚探索課題ではサッカードの振幅に DBS は影響を及ぼさないという結果であった。サッカード振幅のヒストグラムでは、serial search, pop out 課題とも、隣同士のランドルト環の距離に相当する視野角 4.7° の位置にピークがみられた。

考察：

図形記憶課題は自発的に眼を動かす課題であり、図形が単純であれば内因性のサッカードが主体となるが、複雑な図形を見るときは視覚的手がかりが増え外因性のサッカードが多くなると推測できる。単純な図形を見る際のサッカードは DBS によって振幅が増大したが、これは DBS が基底核間接路の出力を調整して上丘への抑制を解除したという機序が考えられる。一方、複雑な図形を見る際には DBS の影響がみられず、DBS が外因性のサッカード振幅には影響を与えないものと解釈できる。これは事前の予想に反する結果で、VGS, MGS のサッカード振幅が両方増大したという先行研究の結果とも合致しなかった。

視覚探索課題ではサッカード振幅が隣同士のランドルト環の幅に一致したピークを有し、1 つ 1 つの環に視線が誘導され外因性のサッカードが主体となっていたと考えられるが、DBS でサッカードの性質は変化しなかった。このことは DBS が外因性のサッカード振幅を増大させないことを意味しており、やはり VGS, MGS を用いた先行研究に合致しない結果であった。

このように同じ外因性のサッカードであっても、VGS では DBS により振幅が増大したのに対し、今回の課題では増大しなかった。これは次のように解釈できる。まず、サッカードの測定方法が従来の実験課題ほど厳密でなかったために、わずかの振幅変化を検出できなかった可能性が第一に考えられる。他には、提示した視覚刺激の影響で頭頂葉由来の外因性の視覚経路が上丘の活動にノイズを混入させ、上丘に対する DBS の効果がマスクされた可能性も否定できない。いずれにせよ今回の実験においては、DBS が外因性サッカードに及ぼす影響はわずかであることになる。

なお DBS がサッカード自体を変化させずに pop out 課題の所要時間を短縮したことは、

ボトムアップ型の視覚注意の改善を反映した可能性がある。実際に DBS が PD のボトムアップの注意障害を改善させるとの報告も少数ながらあり、今回の結果に合致すると考えられる。

今回の結果は DBS がシステムレベルでどの眼球運動経路に作用しているかを推測する一つの手がかりになる。DBS は内因性サッカードに対しては、基底核に作用して上丘の抑制を解除する効果がある一方、外因性サッカードに対してはそうした効果は乏しく、外因性サッカードの経路である基底核を介さない頭頂葉からの眼球運動経路には効果を示しにくいと考えられる。

結論：

PD 患者の眼球運動を、普段物を見るときの状況に近づけるよう工夫した課題で測定したところ、DBS は単純な図形記憶課題ではサッカードの振幅を増大させたが、複雑な図形記憶課題や視覚探索課題でのサッカードの振幅は増大させなかった。以上から DBS は全てのサッカードを改善する効果があるわけではなく、複雑な図形を見るときや視覚探索課題などにおいて、眼球運動の改善が PD の臨床症状改善に関与する可能性は低いと考えられる。他方、自発的な眼球運動の改善に DBS が関与している可能性はある。

以上のことは、DBS が基底核に作用して上丘の抑制を解除する一方、基底核を介さない頭頂葉からの眼球運動経路には効果を示しにくいという、DBS の作用機序の一側面を反映している可能性がある。