

トゥレット症候群の脳深部刺激療法の有効性を裏付ける脳神経機構

大阪大学歯学部附属病院 咬合咀嚼障害系科

大原 春香

1.緒言

トゥレット症候群 (TS) は、前駆衝動を伴う複数の運動チックと音声チックが 1 年以上持続する精神神経疾患である。原因として、大脳基底核のドーパミン神経系の発達障害が示唆されている¹⁾。小児期に発病した場合は成人までに自然寛解するものもあるが、10 歳以降の発症では慢性化し難治化することが少なくない。重症者には脳外科手術で脳深部刺激療法 (DBS) が主に視床の髄板内核群内の正中中心核-束傍核複合体 (CM-Pf) を狙って行われるが²⁾、奏功するメカニズムはよくはわかっていない。

顎関節症などの治療のため、歯科では、スプリントを口腔内に装着して、上下歯間を上げた状態で咬合させている。我々はこれを TS 患者に試み、7 割の患者でチック症状が減弱した³⁾。上下歯間を上げた状態での咬合は、閉口筋筋紡錘の錘内筋から発する自己受容感覚 (筋紡錘感覚と呼ぶ) が主に賦活されるので⁴⁾、閉口筋筋紡錘感覚が TS 患者の症状の緩和に関与した可能性が高い。以上より我々は、閉口筋筋紡錘感覚が視床の CM-Pf に伝達されていて、歯科スプリントの咬合によって、DBS と同様に CM-Pf ニューロンが賦活されるために TS 患者の症状が軽快したのではないのか、また、DBS の効果は、閉口筋筋紡錘感覚が入力する CM-Pf ニューロンが刺激されたためではないのか、と考えた。しかし、閉口筋筋紡錘感覚の脳内伝達経路はよくわかっていなかった。そこで我々は、ラットを用い、閉口筋筋紡錘感覚が、三叉神経上核 (Su5) を経て⁵⁾、視床の後内側腹側核の尾腹内側部 (VPMcvm) に投射されることを見つけ報告した⁶⁾。しかしこの研究では、VPMcvm 以外の視床投射は十分には調べられなかった。そこで本申請研究では、閉口筋筋紡錘感覚の視床の髄板内核群への伝達の有無とその様態について検討した。

2.方法

Wistar 系雄ラットを用い深麻酔下で次の実験を行った。

<実験 1> ラットでは、Su5 には、一次求心性ニューロンである三叉神経中脳路核ニューロン經由で閉口筋筋紡錘感覚のみが特異的に入力する⁵⁾。そこで本研究ではまず、Su5 を狙って、橋の吻外側部に 2.0 M クエン酸カリウム溶液を充填したガラス管微小電極を刺入

した。記録部位と同側の咬筋神経の電気刺激に対する応答と下顎を受動的に下制（開口）した時の神経応答を記録して、Su5 の位置を同定した。電極を、順行性トレーサーである biotinylated dextranamine (BDA) 10%を含むリン酸緩衝液 (PB)を封入したガラス管微小電極に換えて、同定した Su5 に再度刺入し、BDA を同核内に微量注入した。ラットを 1 週間生存させた後に、深麻酔下で固定液を心臓から注入して動物を灌流固定した。全脳を摘出し、連続冠状断切片を作成した。BDA の呈色は ABC 法と DAB 法で行った。その後、全切片をスライドガラスに貼り付け、一部の切片を対比染色した。顕微鏡下で視床内に標識された軸索終末を観察した。

その結果、標識された軸索終末が視床髄板内核群内の oval paracentral nucleus (OPC)の近傍に認められた（その標識終末の分布の詳細は結果で述べる）が、OPC の位置は未だ確定されていなかったため、Nissl 染色した切片を顕微鏡下で観察して、OPC の位置を細胞構築学的に検討した。

<実験 2> 実験 1 で明らかになった OPC を狙って、2.0 M クエン酸カリウム溶液を充填したガラス管微小電極を刺入した。両側の咬筋神経の電気刺激に対する応答と下顎を受動的に下制（開口）した時の神経応答を記録して OPC の位置を同定した。記録部位をマーキングするため、ガラス管微小電極を 3% horseradish peroxidase (HRP) を溶解した 0.01 M PB を封入したものに換え、HRP を電気泳動にて微量注入した。注入直後に、実験 1 と同様に、深麻酔下で動物を灌流固定した。全脳を摘出し切片を作成した。HRP の呈色は DAB 法で行なった。切片を作成し、HRP 注入部位を確認した。

3.結果

<実験 1> 我々の以前の研究結果 (Fujio et al., 2016 ; Yoshida et al., 2017) を参考にして、記録部位と同側の咬筋神経の電気刺激で、潜時約 1.6 msec の応答が記録され、且つ、下顎の下制（開口）時にバーストスパイクが記録された部位を Su5 と判断し、BDA を注入した。ラット 4 匹で、BDA の注入部位は Su5 に局限していた。4 匹のいずれの標識軸索終末も、視床内で極めてよく似た分布をしていた。視床の髄板内核群の尾側レベルの腹外側のコーナーで OPC が存在すると考えられる部位付近に認められた。しかし、ラットの OPC の位置は未確定であったため、Nissl 染色した切片を観察し、OPC の位置を細胞構築学的に検討した。視床中心傍核 (PC) は内髄板内の腹外側に存在する。OPC は、尾側レベルの PC の腹外側のコーナーで卵形の領域として認められた。OPC の吻側と背側、内側は PC の尾側部分に囲まれていた。OPC の細胞構築は、これら周囲に位置する PC の細胞構築と明確な区別が可能であった。OPC は PC よりも、より扁平で、より密集し、Nissl 染色でより濃く染色されるニューロンの細胞体で構成されていた。多くの OPC ニューロンの長軸は、内髄板の層方向に平行（背外側-腹内側方向）であった。また OPC は、東傍核 (Pf) とも区別可能であった。Pf には、OPC よりも、卵型（扁平ではない）のニューロンの細胞体がより多く含まれ、Pf ニューロンの細胞体の密度は OPC ニューロンよりも低かった。本研究で同定された OPC の

位置は、Paxinos and Watson (1986)⁷⁾で初めて同定された OPC の位置に極めて類似していた。

Su5 に限局して BDA が注入され結果、中程度の数の標識軸索終末が両側性に OPC 内の全体に広く分布していた。OPC に隣接する PC にも少数の標識軸索終末が認められたが、他の髄板内核群（外側中心核や内側中心核、Pf）や他の視床核（背内側核や後核群など）には認められなかった。また、両側性だが反対側優位に、多くの標識軸索終末が VPMcvm に、少数の標識軸索終末が後腹側核小細胞部に認められたが、これらは、以前の我々の研究⁶⁾での報告とほぼ同じであった。

<実験2>ラット8匹で行なった。OPCを狙って刺入したガラス管微小電極から、両側の咬筋神経の電気刺激によって誘発された最短潜時（約3.3 msec）の応答が記録され、また下顎の受動的下制（開口）でバーストスパイクが記録された。この記録部位のマーキングのために注入されたHRPは、切片上でOPC内に限局していた。

4.考察

本研究で、ラットの閉口筋筋紡錘感覚が視床髄板内核群のOPCに特異的に伝達されることが解明された。しかし、TS患者の脳深部刺激治療の対象であるCMはラットには存在せず、一方、OPCはげっ歯類にしか存在しないと言われている⁸⁾。本研究結果から、ラットのOPCがヒトのCMの機能を補完していると考えられるのではないだろうか。

OPCはPaxinos and Watson (1986)⁷⁾で最初に同定されて以来、他者によっても同定されているが、OPCの位置、特にOPCの尾側端の位置（Pfとの間の境界）は研究者間で大きな差が見られる。Jones (2007)⁸⁾は、OPCとPfを区別することは困難であり、OPCはPfの吻側への延長であるとの考えを示した。しかし本研究では、細胞構築的にPC内でOPCを区別すること、OPCとPfの細胞構築を明確に区別することは可能であった。本研究で同定されたOPCの位置は、Paxinos and Watson (1986)⁷⁾のOPCの位置にほぼ等しかった。なおPaxinos and Watson (1998、2014)^{9,10)}とKrout et al.¹¹⁾のOPCの尾側端は、Paxinos and Watson (1986)⁷⁾のOPCの尾側端よりもかなり尾側に偏位しており、彼らのOPCの尾部は、本研究とPaxinos and Watson (1986)⁷⁾のアトラスでは、Pfの吻側部および腹側部として同定されるべきものであることを示している。本研究で同定したOPCの位置（Paxinos and Watson (1986)⁷⁾のOPCの位置）の正しさは、Su5からの投射がOPC全体に広がっていたが、Pfには決してされなかったという本研究結果が支持している。

重度のTS患者の治療で用いられる脳深部刺激療法は、視床髄板内核群の尾側レベルにあるCM-Pf complex（特にCM）に行われている²⁾。CM-Pf complexへの脳深部刺激療法は、CM-Pf complexニューロンの異常な神経活動をリセットすることで奏功していると考えられている¹²⁾。一方 Murakami et al.³⁾は、TS患者がオーラルスプリントを装着して咬合することでチック症状が軽快するメカニズムは、上下顎の歯列弓の間に挿入したオーラルスプリントを咬合することで閉口筋筋紡錘の錘内筋線維が伸張され、閉口筋筋紡錘感覚が著しく賦活

化されること⁴⁾と考えている。したがって、賦活化された閉口筋筋紡錘感覚が、TS患者の視床内髄板領域の、ラットのOPCに対応する何らかの核に伝達され、その部の異常な神経活動が正常化（リセット）された可能性がある。ラットで同定されたOPCに相当する部位はヒトでは未だに発見されていない。一方、ヒトで存在するCMはラットには存在しないと言われている⁸⁾。以上より、ヒトのCMはラットのOPCに機能的に相当している可能性が考えられる。今後、TSのモデルラットを用い、OPCニューロンを直接操作することでチック症状が改善できるかどうかを調べる必要があるだろう。

5.結語

ラットの閉口筋筋紡錘感覚が、Su5 経路で、両側の視床髄板内核群の中ではほぼ OPC のみに特異的に伝達されることが明らかになった。この結果は、ラットの OPC がヒトの CM に相当している可能性を示唆していると考えられる。また、TS 患者の CM-Pf complex の DBS 治療が奏功するのは、上行する筋紡錘感覚の賦活と関連している可能性が考えられる。本研究結果は、今後の脳深部刺激治療の効果の発現に関わる中枢神経メカニズムを考察する際の重要な情報になると考えられる。

6.文献

- 1) Novotny M, Valis M, Klimova B. Tourette Syndrome: A Mini-Review. *Front Neurol.* 2018; 9:139.
- 2) Schrock LE, Mink JW, Woods DW, Porta M, Servello D, Visser-Vandewalle V, Silburn PA, Foltynic T, et al. Tourette syndrome deep brain stimulation: a review and updated recommendations. *Mov Disord.* 2015; 30:448-471.
- 3) Murakami J, Tachibana Y, Akiyama S, Kato T, Taniguchi A, Nakajima Y, Shimoda M, Wake H, et al. Oral splint ameliorates tic symptoms in patients with Tourette syndrome. *Mov Disord.* 2019; 34:1577-1578.
- 4) Morimoto T, Inoue T, Masuda Y, Nagashima T. Sensory components facilitating jaw-closing muscle activities in the rabbit. *Exp Brain Res.* 1989; 76:424-440.
- 5) Fujio T, Sato F, Tachibana Y, Kato T, Tomita A, Higashiyama K, Ono T, Maeda Y, et al. Revisiting the supratrigeminal nucleus in the rat. *Neuroscience.* 2016; 324:307-320.
- 6) Yoshida A, Fujio T, Sato F, Ali MS, Haque T, Ohara H, Moritani M, Kato T, et al. Orofacial proprioceptive thalamus of the rat. *Brain Struct Funct.* 2017; 222:2655-2669.
- 7) Paxinos G, Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*, 2nd edn. Academic Press. Sydney. 1986.
- 8) Jones EG. *The Thalamus*. Cambridge University Press. Cambridge. 2007.
- 9) Paxinos G, Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*, 4th edn. Academic Press. Sydney. 1998.
- 10) Paxinos G, Watson C. *The rat brain in stereotaxic coordinates*, 7th edn. Academic Press. Sydney.

2014.

11) Krout KE, Belzer RE, Loewy AD. Brainstem projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *J Comp Neurol.* 2002; 448:53–101.

12) Chiken S, Nambu A. High-frequency pallidal stimulation disrupts information flow through the pallidum by GABAergic inhibition. *J Neurosci.* 2013; 33:2268–2280.