

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本薬物脳波学会雑誌 (2006.09) 8巻1号:5～8.

脳幹からみた精神医学
—実験研究を手がかりとして—

千葉茂, 石本隆広, 石丸雄二, 山口一豪, 高崎英気, 田端
一基, 田村義之, 稲葉央子

脳幹からみた精神医学 —実験研究を手がかりとして—

旭川医科大学医学部精神医学講座

千葉 茂、石本隆広、石丸雄二、山口一豪、高崎英気、田端一基、
田村義之、稲葉央子

Significance of the brainstem in psychiatry: an experimental approach

Department of Psychiatry and Neurology, Asahikawa Medical College

Shigeru Chiba, Takahiro Ishimoto, Yuji Ishimaru, Kazuhide Yamaguchi,
Hideki Takasaki, Kazuki Tabata, Yoshiyuki Tamura, Hiroko Inaba

はじめに

脳幹（中脳、橋、延髄）は、意識障害という基本的な精神機能にかかわる重要な神経機構であるだけでなく、統合失調症やうつ病などの主要な精神障害の病態を論ずる上で重要な神経機構の一つであると考えられている。しかし、臨床研究において、脳幹とこれらの精神障害の関連性を解明することはきわめて困難である。そこで、動物を用いた実験研究が重要な研究手段になる。

本稿では、私どもの脳幹に関する実験でてんかん研究をもとに、脳幹の神経可塑性研究が精神医学に重要な視点を与える可能性があることについて述べてい

精神障害と脳幹

脳幹は、さまざまな精神現象の基盤となる神経機構である。たとえば、ヒトの生理学的意識において、上行性脳幹網様体賦活系（背側路・腹側路）は、覚醒系として重要な役割を担っている。

また、脳幹は、さまざまな精神障害の発現機序や病態生理を考える上で重要な神経機構と考えられる。

統合失調症の two hit theory (Carlsson ら、1999)は、グルタミン酸を神経伝達物質とする皮質ニューロンの発達障害が一次的障害として発病前から潜行し (first hit)、思春期以降になると二次的に皮質下ドパミン系ニューロンの過剰活動が生じやすくなる (second hit) という仮

説である。この考えでは、中脳—辺縁系ドパミン系ニューロンの過剰活動が推定されている。一方、統合失調症では、精神病エピソードが再発しやすく、また、再発を繰り返すことによって難治性の経過をたどる傾向がみられる。実験的には、ネコの中脳—辺縁系ドパミン系を中脳腹側被蓋野への反復電気刺激によって過剰興奮させると、精神病的行動障害が進行する。ラットでは、この中脳腹側被蓋野の反復電気刺激による行動障害はドパミン D2 受容体拮抗薬で抑制され、ドパミン作動薬 (methamphetamine) で増強する。これらの所見から、精神病エピソードの反復は脳幹におけるドパミン系の過剰反応性という神経可塑性変化をもたらし、その結果、ストレスへの感受性が亢進し、再発も起こり易くなると考えられる。

興味深いことに、扁桃核キンドリングによっててんかん脳に変化したネコでは、ドパミン作動薬に対して著しい常同行動や自律神経反応を示し、この時にはてんかん発作が抑制される。このような著しい行動・自律神経反応の増強は、ドパミン受容体遮断作用をもつ抗精神病薬によって拮抗される。また、ドパミン作動薬を慢性投与して脳内ドパミン系機能を亢進させておくと、その後の扁桃核キンドリング形成が著しく遅れる。このように、てんかんと精神病の発現には拮抗関係が存在し、その背景には中脳—辺縁系ドパミン系が深く関与していると考えられる。

うつ病については、モノアミン仮説が古くから知られている。最近では、ノルアドレナリン

系(青斑核)とセロトニン系(縫線核)の両方が関連しながらその病態を形成していると推定されている(BlierとMontigny, 1994)。気分障害では、そのエピソードが繰り返し出現しながら難治化していく経過に関しては、キンドリング仮説が提唱されている(PostとWeiss, 1998)。

脳幹発作

てんかん発作の一つの類型である中心脳発作に関しては、その発作の起源が両側半球の大脳皮質の機能を統合する脳幹に存在すると推定されてきた。事実、脳幹に由来するてんかん発作があることは、臨床的にも指摘されている(PenfieldとJasper, 1954)。

1) 急性発作モデル

ネコ・ラットの脳幹網様体に対する電気刺激によって、全身性強直発作が惹起される。

我々は、ラット脳幹にけいれん誘発物質を微量注入する実験を行い、以下の3点を明らかにした。

i) 中脳または橋網様体への *bicuculline methiodide* 微量注入 (GABA 神経伝達の抑制) は、疾走発作と全身性強直発作を誘発する¹⁾。

ii) 興奮性アミノ酸である NMDA 微量注入によって、多動、疾走発作、および全身性強直発作が誘発される。

iii) 興奮性アミノ酸である AMPA 微量注入によって、多動、疾走発作、全身性強直発作に加えて、扁桃核キンドリングの発作症状にきわめて類似する発作が惹起される²⁾。

2) 慢性発作モデル (てんかんモデル)

遺伝性反射てんかんモデル (Fayoumi epileptic chicken) を用いた brain chimeras 研究によれば、この実験動物が示す疾走発作および強直発作の発現にかかわる神経機構は中脳に存在する (Batini ら, 1996)。このように、遺伝性てんかん動物において、脳幹に起始するてんかん発作 (脳幹発作) が存在することが明らかにされている。

ところで、てんかんの優れた実験モデルとしてキンドリング *kindling* が知られている (Goddard ら, 1969)。動物脳 (ラットやネコなど) の一部に微弱な電気刺激を繰り返し与えると、次第にてんかん性けいれん反応の増強が起こる。この発作準備性の増強は長期にわたって持続する変化であり、自発発作を生ずることもある。キンドリングは、広範な非刺激部位に対する経シナプス性変化だけでなく、神経増殖 (neurogenesis) やシナプス再構築 (synaptogenesis) を引き起こすことも知られている。

側頭葉てんかんは、てんかん学と精神医学にとって重要な研究対象として位置づけられてきた。この側頭葉てんかんの優れた動物実験モデルとして、扁桃核キンドリングが知られている。

ラットでは、一側扁桃核を $50\cdot 100\mu A(60\text{ Hz})$ の二相性矩形波で1秒間の弱い刺激強度で1日1回、合計10-20回刺激すると、次第に後発射の持続時間が延長するとともに、発作症状が stage 1 (facial movements)、stage 2 (head nodding)、stage 3 (unilateral forelimb clonus)、stage 4 (rearing)、stage 5 (a loss of balance) と発展する。発作段階がいったん stage 5 に発展すると、その脳は永続的な発作準備性 *seizure susceptibility* を獲得する。このため、長い刺激休止期間を置いて再刺激しても、ただちに stage 5 の発作症状が再現する。

発作症状が stage 5 に至ったのちに、さらに同様の刺激を長期にわたって反復すると、疾走発作や強直発作などの重篤な発作や、自発性の扁桃核発作が現れるようになる。疾走発作や強直発作は脳幹に由来する発作と類似することから、長期にわたるキンドリング刺激によって、発作準備性は前脳から脳幹にまで広がると考えられる (Burnham, 1985)。

脳幹におけるキンドリングについては、ラット下丘とラット背側被蓋にキンドリングが形成されることがすでに報告されている。さらに、我々は、以下の3つの脳幹部について、後発射を誘発する電気刺激を繰り返し与えることにより、脳幹キンドリングが形成されることを報告した。

a) ラット脚間核キンドリング³⁾

脚間核に対する電気刺激 (合計11-15回) によって class I (動作の停止、頸部と両側前肢の強直)、class II (全般性強直発作)、class III (全般性強直間代発作: 一部ではこれに引き続いて扁桃核キンドリング発作に類似する発作が出現) の順に発作症状が進展するとともに、発作発射も脳全体に広がりながらその持続時間が延長した。この脚間核キンドリング形成後の扁桃核キンドリングではその形成が有意に促進され、かつ、その発作症状において脳幹発作に類似する重篤な症状が随伴した。以上の所見から、脚間核キンドリングは、脳幹一辺縁系の機能的結合の強化、および、脳幹における発作準備性の亢進をもたらしたと考えられる。脚間核キンドリングの後の扁桃核キンドリングでは、脳幹一辺縁系の機能的結合の強化がすでに存在するためにその形成が促進され、また、すでに形成されている脳幹の発作準備性の亢進があるために発作が重症化したと思われる。

b) ラット中脳中心灰白質キンドリング

中脳中心灰白質に対する電気刺激によって

type I (後発射を伴わない疾走発作)、type IIa (後発射を伴う疾走発作)、type IIb (後発射を伴う全般性強直発作)、が出現した。type IIb の発作を繰り返し誘発すると、発作症状の重症化と、発作発射の広がりとその持続時間の延長が認められた。なお、このキンドリング形成は、その後の扁桃核キンドリングの形成に対して明らかな影響を及ぼさなかった。

c) ラット中脳網様体キンドリング⁴⁾

一側中脳網様体に対する電気刺激(合計5・22回)によって、発作症状が全身性強直発作から全身性強直間代発作へと発展し、発作発射が脳全体に広がるとともにその持続時間が延長した。このキンドリング形成後の扁桃核キンドリングでは、その形成が有意に促進され、かつ、発作症状では脳幹発作を示唆する強直発作が認められた。以上の所見から、中脳網様体キンドリングは、脳幹—辺縁系の機能的結合の強化、および、脳幹における発作準備性の亢進をもたらし、また、その後の扁桃核キンドリングでは、すでに存在する脳幹—辺縁系の機能的結合の強化によってその形成が促進され、また、中脳網様体における発作準備性の亢進によって発作が重症化したと考えられる。

てんかん発作の二次性全般化における脳幹の役割

ネコ扁桃核キンドリングでは、両側中脳網様体を後発射が巻き込むようになると二次性全般化発作が出現する。また、一側扁桃核キンドリング完成後に同側中脳網様体の一部を破壊すると、二次性全般化発作が再現せず、発作発現が著しく抑制される。ラット脚間核の破壊は、その後の扁桃核キンドリングの形成を有意に遅延させる。

我々は、中脳から橋までのレベルで脳幹部を正中離断されたラットにおいて、扁桃核キンドリングを検討した。その結果、正中離断が下丘交連にも及んだ場合に発作症状が軽症化し、stage 5 に至らなかった。このような脳幹部の正中離断は、発作準備性の減弱を引き起こすと推定される。

さらに我々は、脚間核や中脳網様体内側部を含む中脳の広範な電氣的正中破壊を受けたラットでは、一側扁桃核(一次部位)キンドリングの形成が有意に遅く、しかも、その後の対側扁桃核(二次部位)キンドリングでは、通常みられるキンドリング形成の促進、すなわち、陽性転移現象が認められなかった⁵⁾。この実験で破壊された中脳正中構造は、扁桃核キンドリング形成のみならず、陽性転移現象においても重要な役割を果たしていると考えられる。

結 語

キンドリングは、脳の可塑性についての優れた研究方法であり、また、てんかん研究においても広く用いられてきた。しかし、多くの研究は前脳の神経機構を対象としており、脳幹の神経機構についての研究はきわめて少ないのが現状である。中脳正中構造の破壊によって扁桃核キンドリング発作の二次性全般化が抑制されることから、この部位のてんかん性興奮がどのような発作を引き起こすのか、あるいは、辺縁系発作にどのような影響を及ぼすのかを確認する必要がある。

我々が行ってきた脚間核、中脳中心灰白質、および中脳網様体キンドリングに関する研究は、脳幹の一部に反復電気刺激を加えることによって、脳幹に発作促進的な神経可塑性変化を形成しようという試みである。

これらの3部位の脳幹キンドリングでは、いずれも発作症状が次第に発展し、かつ、発作発射が脳全体に広がるとともにその持続時間が延長したことから、キンドリングが形成されることが明らかになった。

脚間核・中脳網様体キンドリングでは、その後の扁桃核キンドリングの形成が著明に促進されるとともに、その発作症状も重症化した。したがって、これらのキンドリングでは、脳幹と辺縁系との間に機能的結合の強化、および、脳幹における発作準備性の増強が生じたと考えられる。このために、その後の扁桃核キンドリングでは、この脳幹—辺縁系の機能的結合の強化によってその形成が促進され、また、中脳網様体における発作準備性の亢進によって発作が重症化したと考えられる。しかし、中脳中心灰白質キンドリングでは、その後の扁桃核キンドリングの形成に変化はなかった。興味深いことに、下丘キンドリングでは、その後の扁桃核キンドリングの形成がむしろ遅延することが指摘されている。

これらの脳幹キンドリングの研究成果は、PenfieldとJasper(1954)が提唱した中心脳発作の発現機序を解明する手がかりを与えるだけでなく、脳幹と辺縁系との間に複雑な関連性が存在することを示唆している。

主要な精神障害の病態生理についての議論のなかで、脳幹という神経構造が取り上げられ、また、臨床的・実験的観察からキンドリング仮説も浮かんできた現在、脳幹の神経可塑性研究は、精神医学に重要な視点を与える研究分野と考えられる。

本論文の要旨は、第8回日本薬物脳波学会(黒岩義之会長 2005年7月, 横浜)の特別講演に

において発表した。

文献

- 1) Shigeru Chiba: The role of the brainstem in the generalization of epileptic seizures. *Ann Rep Jpn Epi Res Found* 11:11-16, 1999.
- 2) Ishimoto T, Chiba S, Omori N: Convulsive seizures induced by α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid microinjection into the mesencephalic reticular formation in rats. *Brain Res* 1021: 69-75, 2004.
- 3) Chiba S, Wada JA: Kindling of the interpeduncular nucleus and its influence on subsequent amygdala kindling in rats. *Epilepsia* 36: 410-415, 1995.
- 4) Chiba S, Ishimoto T, Ishimaru Y, Tamura Y, Nunomura A: Nature and consequences of seizures originating in the brainstem. In Corcoran ME and Moshe SL, eds. *Kindling 6*. Springer, New York, pp. 99-113, 2005.
- 5) Chiba S, Wada JA: The effect of electrolytic lesioning of the midbrain prior to amygdala kindling in rats. *Neurosci Lett* 227: 83-86, 1997.

Abstract

In order to elucidate the role of the brainstem in the generation of epileptic seizures, we performed kindling of the interpeduncular nucleus (IPN) and the mesencephalic reticular formation (MRF). We found that in rats daily stimulation of the IPN and MRF at an afterdischarge-inducing threshold produced progressive afterdischarge growth and recruitment of behavioral seizures, and that subsequent amygdala kindling resulted not only in more rapid kindling but also in tonic seizure not observed in animals undergoing amygdala kindling without previous IPN and MRF kindling. The results suggest that IPN and MRF can be kindled and that subsequent amygdala kindling utilizes the proconvulsant neuroplastic changes that have been already established by IPN and MRF kindling, respectively. Moreover, midline electrolytic lesioning of the midbrain, including the IPN and MRF, retarded the development of the primary site amygdala kindling and eliminated positive transfer effect at the secondary site amygdala. Our studies suggest

that the brainstem can be kindled and the increased seizure susceptibility in the brainstem and the increased strength of vertical (limbic-brainstem) rather than horizontal connections have facilitory effects on the generation of the limbic seizures. Because the brainstem is assumed to be one of the important structures in the pathogenesis of schizophrenia or depression, research on the brainstem mechanism in the development of epileptic seizures will also shed some light on the puzzling problems of the pathogenesis of the mental disorders.