

## トゥレット障害の音声チック発症のメカニズム解明に新展開

永井 裕司  
Nagai Yuji

### 1. はじめに

ヒトと類似の脳の構造・機能を有するサル類は、脳機能や精神神経疾患の生物学的基盤を検討する上で重要な役割を果たしている。特に近年は画像診断機器の発達に伴い、生きたまま脳内情報を全脳レベルで測定することが可能となり、様々な知見が蓄積されている。例えばMPTP<sup>\*1</sup>投与によるサル類パーキンソン病（PD）モデルにおいて、PDモデルの進行とともにドーパミン神経終末密度をポジトロンCT（PET）測定すると、運動症状の進行に伴ってドーパミン神経終末密度も低下し、その低下部位が運動機能に関与しており運動症状と相関すること<sup>1)</sup>、またPDモデルの脳糖代謝をPET測定したところ、脳糖代謝パターンがヒトのPD患者と類似していたこと<sup>2)</sup>などが報告されている。機能的MRIを用いた報告では、ある脳機能に関与する部位の特定と役割について検証したり<sup>3,4)</sup>、ヒトと直接比較したり<sup>5)</sup>、多くの報告がある。このように疾患モデルを含むサル類と生体イメージングを組み合わせた手法は、対象疾患の発症機序の解明や脳機能の生物学的背景の検証に大きく寄与している。今回、筆者らを含む韓国と日本の複数の研究機関からなる共同研究チームは、これまで難しかったトゥレット障害の音声チックのサル類モデル作出に世界で初めて成功し、PETや電気生理学的手法を用いて音声チックが発現する脳内メカニズムについて報告した<sup>6)</sup>。本稿ではその解説をする。

### 2. トウレット障害（TS）とは

TSは、咳払いや奇声などを繰り返し発してしまう“音声チック”と、まばたきや顔しかめなどの動

きを繰り返し行ってしまう“運動チック”を特徴とする神経発達障害で、18歳未満の0.1~1%に発症すると言われている。音声チックが重篤な場合、公共の場で大きくなり声や吠え声を上げたり、汚言症（社会的に受け入れられない卑猥語や罵倒語の使用）が見られたりするなど、肉体的・精神的苦痛に加え、社会生活にも大きな影響を及ぼす。運動チックはモデル動物が存在し発症機序などの解明が進んでいるが<sup>7,8)</sup>、音声チックは適切なモデル動物が存在せず、また必ずしも全ての患者に有効な治療法が未だ開発されていないため、音声チックのモデル動物作出および発症の神経基盤の解明は急務だった。

### 3. 側坐核の脱抑制による音声チックの誘発

霊長類の発声は2つの神経路によって制御されている<sup>9)</sup>。1つは前部帯状皮質（ACC）から中脳水道周囲灰白質、網様体を經由し、発声運動ニューロンとなって脳幹あるいは脊髄へと続く経路。もう1つは一次運動野（M1）から網様体を經由して発声運動ニューロンへと続く経路である。これら解剖知見に対応するように、ACCとM1は自発的な発声の準備段階で活動を示すため、発声制御において重要な役割を果たしている<sup>10)</sup>。また脳内には多数の神経回路が存在しており、M1は被殻（Put）や淡蒼球内節などと構成する回路（感覚運動ループ、図1）に属し運動機能に関与している<sup>11)</sup>。一方ACCは側坐核（NAc）や黒質網様部などと回路（辺縁系ループ、図1）を形成し、情動や動機などに関与している<sup>11,12)</sup>。これまでMcCairnらはPutをジククリン（GABA拮抗薬）局所投与により脱抑制することで運動チックを誘発するモデル動物を作出し、その発現機序について報告している<sup>7,8)</sup>。しかし筆者らが知る限り感覚運動ループの操作によって音声チックを安定して再現できるモデル動物は報告されてい

<sup>\*1</sup> MPTP：ドーパミン作動性ニューロンを変性脱落させる神経毒。

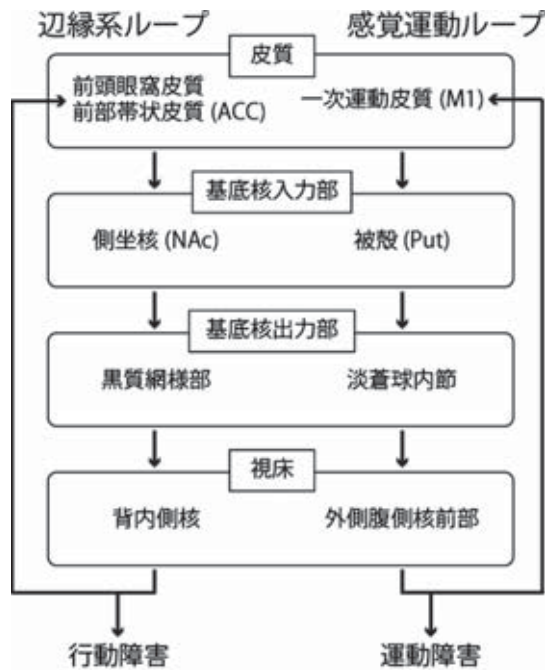


図1 各ループが経由する脳部位  
前部帯状皮質と側坐核は辺縁系ループに属し、一次運動野と被殻は感覚運動ループに属する

いことから、感覚運動ループの発声運動に関わる部位を単に操作するだけではモデルの作出は難しいことが示唆されていた。

そこで筆者らは、発声に関わるもう1つの重要な部位であるACCが属する辺縁系ループの異常が音声チックに関与しているのではないかと考えた。それを検証するためACCと強い結合のある大脳基底核のNAcに着目し、X線CTガイド下で5頭のサル（アカゲザルまたはニホンザル）にビククリンを局所投与した。その結果、全頭において数分以内に異常な複雑な発声を繰り返し誘発させることに成功した。また発声を音声解析したところgruntと呼ばれるものに相当すると考えられた<sup>13,14)</sup>。このgruntは近距離の個体に対して親和的意図の伝達や注意をひきつけるなどの意味を持つとされている<sup>15-17)</sup>。したがってNAcの脱抑制によって誘発した発声は構造化されたもので、意味のある発声と同等なものであることから、TSにおける複雑な音声チックに相当するものと考えられた。

#### 4. 音声チック発現時の辺縁系ループにおける異常な脳活動亢進と同期

次に筆者らは音声チックおよび運動チックの両タ

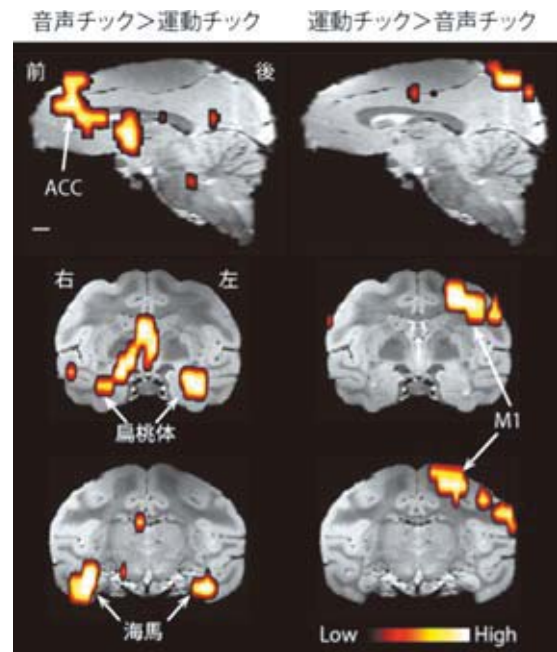


図2 チック症状発現時の局所脳血流増加部位  
左は音声チック発現時に運動チック発現時よりも血流が増加した部位、右はその逆に運動チック発現時に音声チック発現時よりも血流が増加した部位。上段は矢状断画像、下二段は冠状断画像。スケールバーは5 mm

ップが発現した時の脳血流PET測定を行い、各チック発現時の脳活動部位の特定を試みた。その結果、音声チック発現時は辺縁系ループに属するACC、扁桃体、海馬の脳血流が運動チック発現時に比べ有意に増加していた(図2)。一方、M1および小脳は運動チック発現時の方が音声チック発現時よりも有意に増加していた(図2)。TS患者におけるfMRI研究において、音声チック発現前および発現中にACCおよび扁桃体が活性化されるという報告があり<sup>18-20)</sup>、今回の音声チックモデルの脳活動パターンと一致する。

さらに筆者らは音声チックモデルにおける脳血流増加の生理的背景を検証するため、NAc、ACC、M1の3つの部位の局所フィールド電位(LFP)を同時記録した。サルのNAcにビククリンを局所投与後すぐにLFPスパイク(異常な神経放電の指標)がNAcおよびACCにおいて確認できた(図3)。M1においてもLFPスパイクは確認されたが、他の2部位よりも小さかった(図3)。重要なのは、これら3部位のLFPスパイクが同期しており、また音声チックの発現タイミングと一致していたことである(図3網掛け)。これらの結果からNAc、ACC、

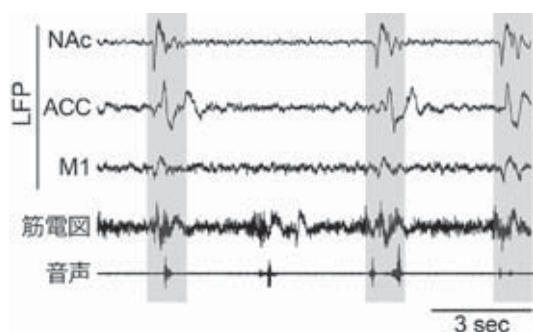


図3 NAc へのピククリン投与後の局所フィールド電位と筋電図、音声記録の例  
各脳部位の異常な神経活動（LFP スパイク）が繰り返し発現し、同じタイミングで音声チックも誘発されている（網掛け）

M1 の 3 部位間の同期による異常な脳内ネットワークの活性化によって音声チックが誘発されたと考えられた。

## 5. まとめ

TS において肉体的・精神的苦痛だけでなく生活上も大きな影響を及ぼす音声チックを再現できる霊長類モデルを世界で初めて作出した。そして脳血流 PET 測定により音声チック発現時に辺縁系ループの異常な活性化を見出し、さらに電気生理学的解析から NAc, ACC, M1 の 3 部位が同期し異常な脳内ネットワークの活性化を引き起こすことで音声チックが誘発されることが示された。今後、この霊長類モデルを用いることで TS の詳細な症状発現機序の理解につながるとともに、新しい治療法開発

に役立つものと期待する。

## 参考文献

- 1) Nagai Y, et al., *Neurosci Res.* **73**(1), 61-67 (2012)
- 2) Ma Y, et al., *J Cereb Blood Flow Metab.* **32**(4), 633-642 (2012)
- 3) Rossi AF, et al., *Exp brain Res.* **192**(3), 489-497 (2009)
- 4) Petkov CI, et al., *Nat Neurosci.* **11**(3), 367-374 (2008)
- 5) Hutchison RM, et al., *J Neurophysiol.* **107**(9), 2463-2474 (2012)
- 6) McCairn KW, et al., *Neuron.* **89**(2), 300-307 (2016)
- 7) McCairn KW, et al., *J Neurosci.* **33**(2), 697-708 (2013)
- 8) McCairn KW, et al., *Brain.* **132**(8), 2125-2138 (2009)
- 9) Jürgens U. *J Voice.* **23**(1), 1-10 (2009)
- 10) Gemba H, et al., *Brain Res.* **697**(1-2), 143-151 (1995)
- 11) Alexander GE, et al., *Annu Rev Neurosci.* **9**, 357-381 (1986)
- 12) Morecraft RJ, and Van Hoesen GW. *Brain Res Bull.* **45**(2), 209-232 (1998)
- 13) Fukushima M, et al., *J Neurosci.* **34**(13), 4665-4676 (2014)
- 14) Green S. *Primate Behavior.* (Book), 1-102 (1975)
- 15) Rowell TE, et al., *Anim Behav.* **12**(2), 219-226 (1964)
- 16) Silk JB, et al., *Anim Behav.* **59**(2), 423-432 (2000)
- 17) Whitham JC, et al., *Ethology.* **113**(9), 862-874 (2007)
- 18) Bohlhalter S, et al., *Brain.* **129**(Pt 8), 2029-2037 (2006)
- 19) Neuner I, et al., *Front Hum Neurosci.* **8**, 362 (2014)
- 20) Wang Z, et al., *Am J Psychiatry.* **168**(12), 1326-1337 (2011)

(量子科学技術研究開発機構  
放射線医学総合研究所  
脳機能イメージング研究部)