

AMCoR

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

脳の科学 (2001.12) 23巻12号:1049~1054.

【大脳皮質 大脳基底核ループと運動制御】 大脳基底核による歩行と筋緊張の制御

高草木薫、斎藤和也、幅口達也、大日向純子

大脳基底核による歩行と筋緊張の制御

高草木 薫*, 斎藤和也*, 幅口達也**, 大日向純子***

抄録 随意運動の発現には大脳皮質—基底核ループが関与する。一方、随意運動には姿勢反射や筋緊張、そして歩行リズムの調節など意識に上らない自動運動が随伴し、これらの制御に関与する基本的な神経機構は脳幹・脊髄・小脳に存在する。脳幹吻側部の中脳被蓋には歩行運動と筋緊張を調節する領域が存在し、大脳皮質由来の興奮性入力と基底核からの抑制性入力収束する。したがって、筋緊張や歩行運動は、大脳皮質—基底核ループを経由する随意的制御と、これを経由しない基底核—脳幹系による自動的制御の双方を受け得る可能性がある。随意運動の発現に際して大脳皮質—基底核ループで構成される運動プログラムが適切な運動に変換される過程には、基底核—脳幹系による無意識の調節が働くのであろう。基底核疾患における随意運動の発動障害や、筋緊張・歩行リズムの障害の背景には、基底核を中心とするこの2つの系の機能異常が存在すると考えられる。

脳科学 23: 1049-1054, 2001

key words : decerebrate preparation, substantia nigra, brainstem, automatic movements, parkinsonism

I. はじめに

随意運動には姿勢反射や筋緊張の調節など意識に上らない運動が随伴する。例えば、歩行の開始や停止、そして障害物を避ける動作は随意的な制御が必要な運動過程である。一方、歩行時のリズムミカルな手足の動きや筋緊張、姿勢反射などは自動的に調節され、通常我々がこの過程を意識することはない。基底核疾患の1つであるパーキンソン病では歩行の開始や停止、歩行リズムや姿勢

反射、さらに筋緊張にも異常が認められる^{10,15,16)}。このことは、基底核が随意的過程と自動的過程の双方の制御に関与することを推定させる。

随意運動は基底核と大脳皮質との神経回路(大脳皮質—基底核ループ)の働きが重要であると考えられている^{1,4)}。では、これに随伴する自動的な運動もこのループにより制御されるのであろうか? 大脳皮質運動野の神経細胞は、障害物を避ける時など注意や正確な制御が要求される際に大きく活動するが、定常的な歩行運動時にはほとんど活動しない⁹⁾。これは、自動的な運動が大脳皮質を経由しないシステムで制御されることを示している。では、その過程はどのような神経機構で制御されるのだろうか? また、随意的過程と自動的過程はどのようなメカニズムで統合されるのだろうか?

歩行や筋緊張の調節など自動的な運動の制御に関わる基本的な神経機構は脳幹・脊髄・小脳に存在する^{6,14,17)}。私共は、基底核から脳幹に至る投射系(基底核—脳幹系)が随意運動に随伴する自

Basal ganglia control of gait and muscle tone.

*旭川医科大学生理学第二講座

[〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目]

Kaoru Takakusaki, Kazuya Saitoh: 2nd Department of Physiology, Asahikawa Medical College, Midorigaoka-higashi 2-1, Asahikawa, 078-8510 Japan.

**旭川医科大学整形外科講座

Tatsuya Habaguchi: Department of Orthopedics, Asahikawa Medical College.

***東京医科歯科大学小児科学講座

Junnko Ohhinata: Department of Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University.

動的運動の制御に関わっており、大脳皮質-基底核ループと基底核-脳幹系の協調的作用により適切な随意運動が発現すると考えている²²⁾。本稿では基底核-脳幹系による歩行と筋緊張の制御に関する実験成績を概説し、基底核による運動制御の仕組みと基底核疾患における運動障害の病態生理学的機序を考察してみたい。

II. 基底核-脳幹系による歩行運動と筋緊張の制御

脳幹の吻側部に位置する中脳被蓋には歩行を誘発する領域と筋緊張の制御に関与する領域が存在する。前者は中脳歩行誘発野 (Midbrain locomotor region; MLR) と呼ばれており、この部位は下丘腹側の楔状核および脚橋被蓋核 (Pedunculopontine tegmental nucleus; PPN) の背側部に相当する^{6,14,17)}。一方、後者は PPN の腹外側部に相当する^{19,21)}。

図1は私共の実験手法と成績をまとめたものである。ネコの脳幹を中脳レベルで離断すると(図1 A)四肢の筋緊張は亢進し、この除脳ネコ標本は反射直立姿勢を維持する(図1 Ba)。そこで、微小電気刺激(10~40 μ A, 20~50 Hz)をMLRに加えると、ネコはトレッドミル上で歩行を開始する(図1 Bb)。MLRからの信号は延髄網様体脊髄路細胞を經由して脊髄のリズム発生器を興奮させて歩行リズムを誘発する(歩行運動実行系)^{6,17)}。一方、PPN腹外側部に同様の刺激を加えると除脳ネコの筋緊張は消失する(図1 Bc)。この刺激はカスケード式に橋網様体細胞・延髄網様体脊髄路細胞・脊髄介在細胞を興奮させて、 α 運動細胞、 γ 運動細胞、そして脊髄反射経路の介在細胞群を抑制して筋緊張を消失させる(筋緊張抑制系)^{19,20,23)}。この系は、運動時における筋緊張を調節する²⁰⁾一方で、逆説睡眠時の筋活動消失を誘発する神経機構と考えられている²⁾。

中脳被蓋は基底核の出力核である淡蒼球内節や黒質網様部 (Substantia nigra pars reticulata; SNr) から GABA 作動性投射を受ける^{7,18)}。除脳ネコ標本では基底核の中で唯一 SNr が温存され

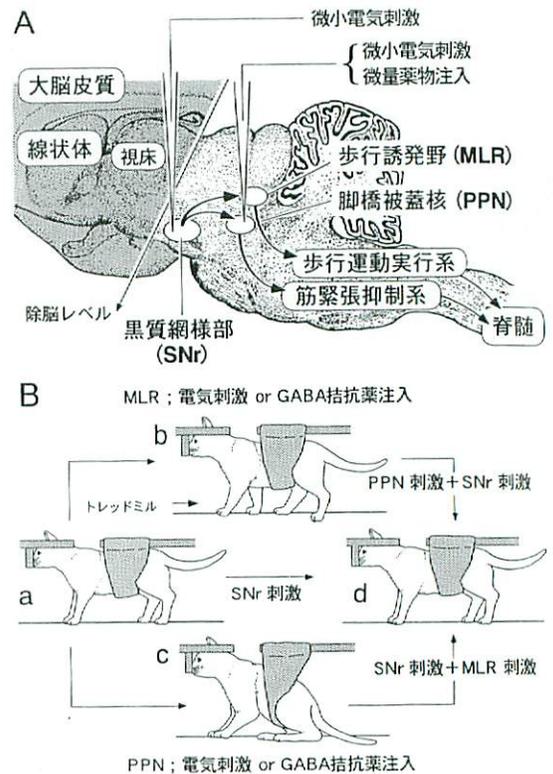


図1 基底核による筋緊張と歩行運動の制御

A: 除脳ネコ標本における実験方法の模式図。上丘前縁と乳頭体後縁を結ぶ線上で外科的に上位脳(灰色の部分)を除去する。刺激電極を脳幹に刺入し、黒質網様部(20~60 μ A, 50~100 Hz, 5~20 sec.)と中脳被蓋(10~50 μ A, 50 Hz, 5~10 sec.)に各々刺激を加える。必要に応じて微小ガラス管を用いて薬物(picrotoxin, bicuculline, GABA, muscimol)を中脳被蓋に注入(1~5 mM, 0.1~0.25 μ l)する。B: 脳幹の電気刺激による除脳ネコの運動変化。詳細は本文参照。

ている(図1 A)。そこで、SNrからのGABA作動性投射に操作を加えて、歩行運動と筋緊張がどのように変化するかを解析した。GABAの拮抗物質であるpicrotoxinやbicucullineをMLRに注入すると歩行運動が誘発され(図1 Bb)、PPN腹外側部に注入すると筋緊張は消失した(図1 Bc)。また、各々の領域にGABAやmuscimolを注入すると電気刺激の効果が抑制されることから、歩行と筋緊張はGABA作動性投射により制御されると考えられる。

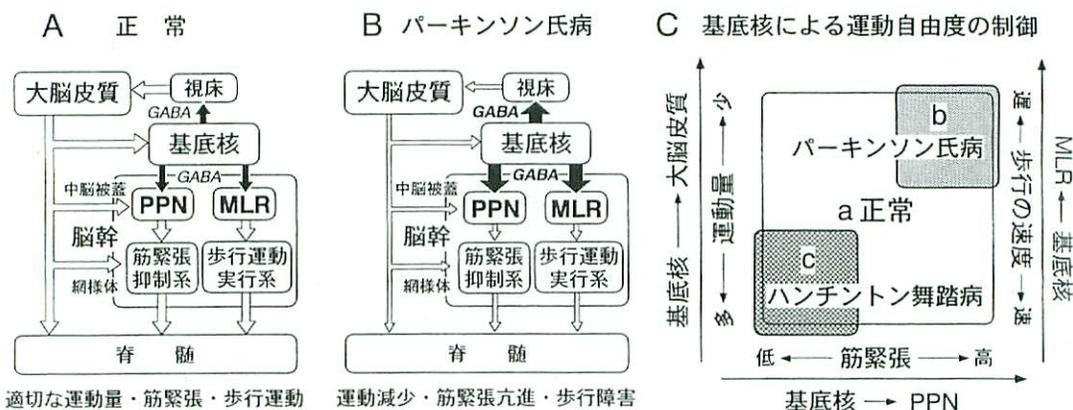


図3 基底核疾患における運動障害のメカニズム

A, B: 正常(A)での運動制御メカニズムとパーキンソン氏病(B)における運動異常のメカニズム。パーキンソン氏病では、基底核からのGABA作動性抑制が亢進しており、大脳皮質-基底核ループおよび基底核-脳幹系の活動が抑制される。その結果、皮質脊髄路の活動低下は運動量の減少を、PPNと筋緊張抑制系の活動低下は筋緊張の亢進を、MLRと歩行運動実行系の活動低下は歩行障害を誘発する。C: 基底核による運動自由度の制御。基底核からのGABA作動性投射は標的細胞の発射頻度を規定し運動の自由度を制御する。パーキンソン氏病(b)とハンチントン舞踏病(c)は全く病態像が異なるが、運動の自由度を示す領域は正常(a)に比べて極めて小さい。詳細は本文参照。

髄路系を介して正確に制御された運動を誘発すると共に、大脳皮質から脳幹への投射と基底核-脳幹系とを介して脳幹の内側下行路系を駆動し、目的とする運動に最も適切な姿勢反射や筋緊張レベル、あるいは歩行パターンを提供する。したがって図2は、双方のシステムが協調的に働くことが適切な運動を発現するために必要であることを示している。

IV. 基底核疾患における運動障害のメカニズム

このモデルは基底核疾患における運動障害のメカニズムを考察する上で有用であると私共は考えている。正常では基底核からのGABA作動性投射が正常に働くため、大脳皮質-基底核ループと基底核-脳幹系の協調的作用により適切な運動が発現する(図3A)。しかし、パーキンソン氏病(PD)では、基底核からの抑制出力が亢進が大脳皮質活動を抑制し、運動量を減少させ(運動減少)と運動速度を低下させる(寡動)。また、大脳皮質から脳幹への興奮性出力は減少し、反対に基底核の抑制出力は亢進するため筋緊張抑制系の

活動は低下し、結果として筋緊張は増加しやすい状態になる(筋緊張亢進)。さらに歩行運動実行系の活動も抑制され、歩行障害が誘発される(図3B)。これまで、PDの歩行障害は大脳皮質、特に運動前皮質におけるプログラミングの異常によると考えられていた^{15,16)}が、SNr刺激による歩容変化がPDの歩行障害^{10,15,16)}と似ていることは、基底核-脳幹系の機能異常がPDの病態形成に関与している可能性もある。

図3Cのグラフは、基底核が運動の自由度の設定に関与する可能性を示している。正常では基底核の出力は可変的であり、運動量、歩行速度、筋緊張レベル、各々が変化できる自由度は大きい(図3Ca:中央の四角)。しかし、PDでは、基底核出力の亢進により、運動自由度を示す範囲は縮小し、その中心は右上に移動する(図3Cb)。即ち、運動減少と筋緊張亢進、小字症や歩幅の減少などの病態は各々の要素的運動の自由度が減少していることを反映している可能性がある。さらに、ハンチントン舞踏病やバリエーションの場合には、基底核出力が減少するために運動量亢進と筋緊張低下が誘発される。その機序もこのグラフは明快

に説明してくれる (図3 Cc)。

複雑な順序運動はこれを反復することにより無意識の自動的な手続き運動へと変換され、この過程には基底核が重要な役割を担う⁹⁾。反対に我々は、通常意識に上らない運動 (例えば歩行や筋緊張の調節) を意識的に制御することができる。基底核は、あたかも運動の随意性と自動性とを自在に操っているかのようである。我々は歩きながら様々な思考を巡らせ、新たなプランを練ることができる。基底核は、もはや意識的な制御や注意を必要としなくなった一連の運動制御過程を皮質下の神経系に任せてしまうことで、我々の意識や注意と大脳皮質の働きを新たな方向へ導くためのお膳立てにも関与しているのかも知れない。基底核疾患の運動障害の背景には、このような基底核が関与する高次脳機能の異常も存在するのであろう。

文 献

- 1) Alexander, G.E. and Crutcher, M.D.: Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *TINS*, 13: 267-271, 1990.
- 2) Chase, M.H. and Morales, F.R.: The atonia and myoclonia of active (REM) sleep. *Ann. Rev. Psychol.*, 41: 557-584, 1990.
- 3) Culebras, A. and Moore, J.T.: Magnetic resonance findings in REM sleep behavior disorder. *Neurol.*, 39: 1519-1523, 1989.
- 4) Delong, M.R.: Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *TINS*, 13: 281-289, 1990.
- 5) Drew, T., Jiang W., Kably, B. et al.: Role of the motor cortex in the control of visually triggered gait modifications. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 74: 426-442, 1996.
- 6) Grillner, S.: Control of locomotion in bipeds, tetrapods, and fish. In: *Handbook of Physiology, The Nervous System, Motor Control.* (Brooks, V.B. ed), Bethesda, M.D.: Am. Physiol. Soc., pp 1179-1236, Waverly Press, Baltimore, 1981.
- 7) Grofova, I. and Zhou, M.: Nigral innervation of cholinergic and glutamatergic cells in the rat mesopontine tegmentum: light and electron microscopic anterograde tracing and immunohistochemical studies. *J. Comp. Neurol.*, 395: 359-379, 1998.
- 8) 彦坂興秀: 随意運動における大脳基底核の働き脳とニューラルネット (甘利俊一, 酒田英夫編). pp. 218-234, 朝倉書店, 東京, 1994.
- 9) Hikosaka, O., Nakahara, H., Rand, M.K. et al.: Parallel neural networks for learning sequential procedures. *TINS*, 22: 464-471, 1999.
- 10) Imai, H.: Disorders of posture and locomotion in basal ganglia disease. *Adv. Neurol. Sci.*, 35: 265-275, 1991.
- 11) Matsumura, M., Nambu, A., Yamaji, Y. et al.: Organization of somatic motor inputs from the frontal lobe to the pedunculopontine tegmental nucleus in the macaque monkey. *Neurosci.*, 98: 97-110, 2000.
- 12) Matsuyama, K. and Drew, T.: The organization of the projection from the pericruciate cortex to the pontomedullary brainstem of the cat: a study using the anterograde tracer. Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *J. Comp. Neurol.*, 389: 617-641, 1997.
- 13) Masudeu, J.C., Alampur, U., Cavaliere, R. et al.: Astasia and gait failure with damage of the pontomesencephalic locomotor region. *Ann. Neurol.*, 35: 619-621, 1994.
- 14) Mori, S.: Integration of posture and locomotion in acute decerebrate cats and in awake, freely moving cats. *Prog. Neurobiol.*, 28: 161-195.
- 15) Murray, M.P., Sepic, S.B., Gardner, G.M. et al.: Walking patterns of men with parkinsonism. *Am. J. Phys. Med.*, 57: 278-294, 1978.
- 16) Pahapill, P.A. and Lozano, A.M.: The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain*, 123: 1767-1783, 2000.
- 17) Rossignol, S.: Neural control of stereotypic limb movements. In: *Handbook of Physiology, sec. 12* (Rowell, L.B. and Shepherd, J.T. eds), pp 173-216, Oxford University Press, New York, 1996.
- 18) Rye, B.D., Saper, C.B., Lee, H.J. et al.: Pedunculopontine tegmental nucleus of the rat: cytoarchitecture, cytochemistry, and some extrapyramidal connections of the mesopontine tegmentum. *J. Comp. Neurol.*, 259: 483-528, 1987.
- 19) Takakusaki, K., Hobaguchi, T., Nagaoka, T. et al.: Stimulus effects of the pedunculopontine tegmental nucleus (PPN) on hindlimb motoneurons in cats. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 23: 762, 1997.
- 20) Takakusaki, K., Kohyama, J., Matsuyama, K. et al.: Medullary reticulospinal tract mediation of generalized motor inhibition in cats: Parallel

- inhibitory mechanisms acting on motoneurons and on interneuronal transmission in reflex pathways. *Neurosci.*, 103 : 511-527, 2001.
- 21) Takakusaki, K., Saitoh, K., Satoh, E. et al. : The nigrotegmental systems involved in the control of locomotion and postural muscle tone in the cat. *Soc. Neurosci. abstr.*, 24 : 1224, 2000.
- 22) Takakusaki, K., Saitoh, K., Habaguchi, T. et al. : Basal ganglia-brainstem systems in the integration of postural muscle tone and locomotion. *Prog. Brain Res.* (in press)
- 23) Takakusaki, K., Shimoda, N., Matsuyama, K. et al. : Discharge properties of medullary reticulospinal neurons during postural changes induced by intrapontine injections of carbachol, atropine and serotonin, and their functional linkages to hindlimb motoneurons in cats. *Exp. Brain Res.*, 99 : 361-374, 1994.