

AMCoR

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

神経精神薬理 (1997.05) 19巻5号:349～356.

進行性核上性麻痺 脚橋被蓋核と運動の制御

高草木薫

脚橋被蓋核と運動の制御*

高草木 薫**

はじめに

脚橋被蓋核(Pedunculo-pontine Tegmental Nucleus; PPN)は中脳・橋移行部に存在し、1954年に Olszewski, J.と Baxter, D.により、ヒトの脳において最初に同定された¹⁶⁾。この核にはコリン細胞と非コリン細胞が上小脳脚を囲むように散在し、これらの細胞は主に、1)視床の非特殊核群や視蓋領域、2)基底核領域、3)脳幹網様体へ軸索を投射する^{8,14,17,20,25,26)}。したがって、この核は基底核-大脳皮質ループおよび網様体脊髄路系を介して運動の発現や姿勢筋活動の制御に関与するとともに、視床-大脳投射や網様体賦活系を介して意識レベルや睡眠・覚醒の調節にも関わっていると考えられている。この章では、PPNに関する基礎研究を簡単に概説し、PPNの障害により誘発される行動・運動機能異常について考察してみたい。

I. 脚橋被蓋核細胞の発射特性、伝達物質、解剖学的特徴

PPNは背外側被蓋核(Laterodorsal segmental nucleus; LDT)と並び脳幹内コリン細胞が豊富に存在する核である^{8,12,14)}。特に、PPNと近傍の網様体には、acetylcholine (Ach)だけでなく、glutamate (Glu), γ -aminobutylic acid (GABA)などのアミノ酸、substance-P (SP)などの神経ペプチドなどを含有する細胞が存在する²⁷⁾。最近、

AchとGluの双方が同一神経細胞の中に混在することなども明らかにされてた¹²⁾。

筆者らは、ラット脳幹の*in vitro*スライス標本を用いて、PPN細胞の細胞内記録を試み、個々の細胞の発射特性を解析すると共に、細胞内に神経標識物質を注入し、細胞の形態、軸索投射様式を解析した。さらにcholineacetyltransferase (ChAT)に対する免疫組織化学法を用いて、標識細胞がコリン細胞であるか否かを判定した^{21,24,25)}。PPN細胞の発射活動は大きく2群に分けられる；不規則で時に相動的(phasic)発射活動を示す細胞群(Type I; 図1A)と自発的な律動的(rhythmic)発射活動を示す細胞群(Type II; 図1B, C)である。前者はすべて非コリン細胞(ChAT陰性細胞)、後者の3分の2がコリン細胞(ChAT陽性細胞)であった²⁴⁾。また後者の細胞はスパイク幅の狭い細胞と幅の広い細胞の2つのsubtypeから構成される²³⁾。スパイク幅の狭い細胞(図1B)は発射頻度が高く(8-20Hz)、小-中型の細胞体を持ち、PPNにほぼ均等に分布する。スパイク幅の広い細胞(図1C)は発射頻度が低く(3-10Hz)、大型の細胞体を持ち、PPNの吻側部に位置する。コリン細胞の平均自発発射頻度は約10Hzであり、そのリズムカルな発射活動は、各々の細胞に内在するNa-依存性およびCa-依存性の2つのpacemaker電流により維持されている²¹⁾。さらに、PPN細胞の軸索投射を詳細に検討した結果、コリン細胞、非コリン細胞共に、a)視床・視蓋前野・上丘方向への上行性投射、b)基底核特に黒質緻密部・視床下核方向への吻側性投射、c)中脳・橋網様体への下行性投射を持つことが明らかとなった。半数以上の細胞がこの3方向のうちのいずれか2方向へ投射し、5%は上記の3方向へ軸索を投

*The pedunculo-pontine tegmental nucleus and its role in motor control.

**旭川医科大学生理学第2講座

[〒078 北海道旭川市西神楽4線5号3-11]

Kaoru Takakusaki: Department of Physiology, Asahikawa Medical College, Nishikagura 4-5, 3-11, Asahikawa, Hokkaido, 078 Japan.

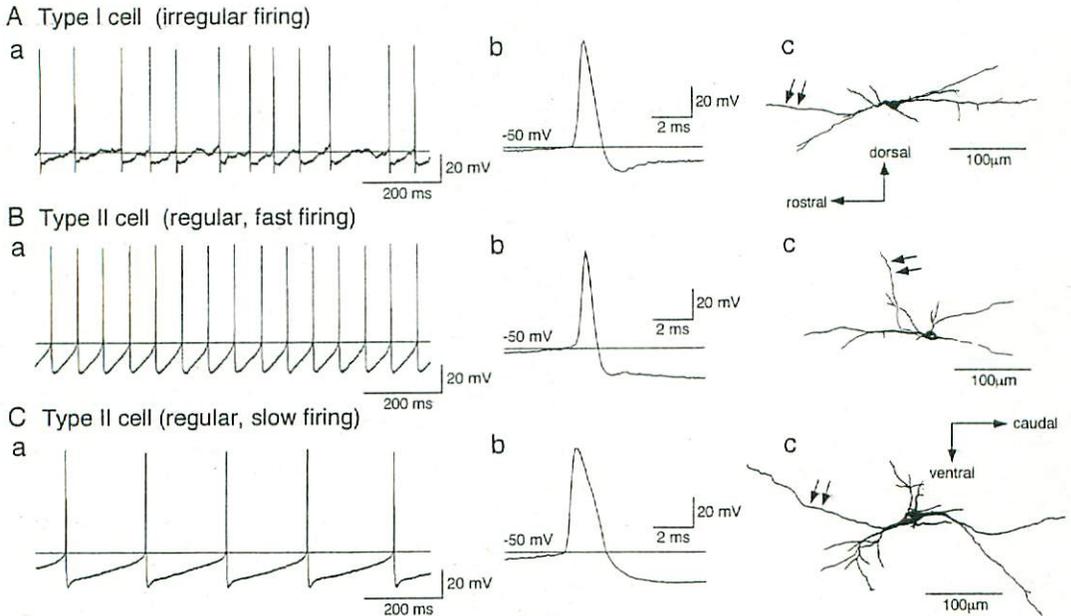


図1 PPN細胞の発射活動と形態

A: Type I細胞。自発発射は不規則(a)で、スパイク幅は1.5ms(b)。細胞体は小型(長径約25 μ m)で、3本の一次樹状突起を持っている(c)。B: スパイク幅の狭い Type II細胞。15Hzの律動的発射を示す(a)。スパイク幅は1.0ms(b)。細胞体は小型(長径約20 μ m)で、樹状突起は細く短い。C: スパイク幅の広い Type II細胞。5Hzの律動的発射を示す(a)。スパイク幅は2.0ms(b)。細胞体は大型(長径約35 μ m)で、樹状突起は太く長い。各々の細胞の一次樹状突起から軸索(2重矢印)が起始する。AはChAT染色陰性(非コリン細胞)、B、Cは共にChAT染色陽性(コリン細胞)。

射していた(図2)。また、吻側(基底核領域や視床方向)へ投射する細胞はPPNの吻側部に、尾側(視蓋領域、中脳・橋網様体)へ投射する細胞は尾側部に分布する傾向(PPN細胞のtopographical arrangement)が認められた²⁵⁾。これらの成績は、PPNが伝達物質・発射様式・線維投射などの異なる複数の細胞群、すなわち“複数の機能的単位”から構成されていることを示している。各々の機能単位はこの核に関連する多彩な中枢神経機能の発現に重要な役割を持つと考えられる²⁴⁾。

II. 脚橋被蓋核と基底核

PPNは大脳基底核の出力系である淡蒼球内節(GPi)や黒質網状部(SNr)から強いGABA抑制を受けると共に、黒質緻密部(SNc)や視床下核(STN)などに線維を投射する⁹⁾。SNcのdopamine細胞はその興奮性入力の主なものとしてPPN由来で

ある。Futami, T.らは(1994)はラット脳幹スライス標本を用いてPPN刺激によりSNcのdopamine細胞に誘発されるコリン作動性、グルタミン酸作動性の興奮作用を解析した³⁾。そして、1)コリン作動性の興奮作用は持続時間が長く(数百ms)、グルタミン酸作動性のそれは持続時間が短いこと、2)また前者はムスカリン受容体およびニコチン受容体を介し、後者はNMDA受容体とnon-NMDA受容体を介することなどを明らかにした。これらの成績とPPN細胞の発射特性(前述)を考慮すると、コリン作動性の投射はdopamine細胞の興奮性を定常状態に維持する上で、グルタミン酸作動性の投射は、その興奮性を一過性に変動させる上で有効であると考えられる。

Matsumura, M.らはサル随意運動とPPN細胞の発射活動の関連を解析した¹³⁾。そして、1) PPN細胞にはスパイク幅の広い細胞(38%)とス

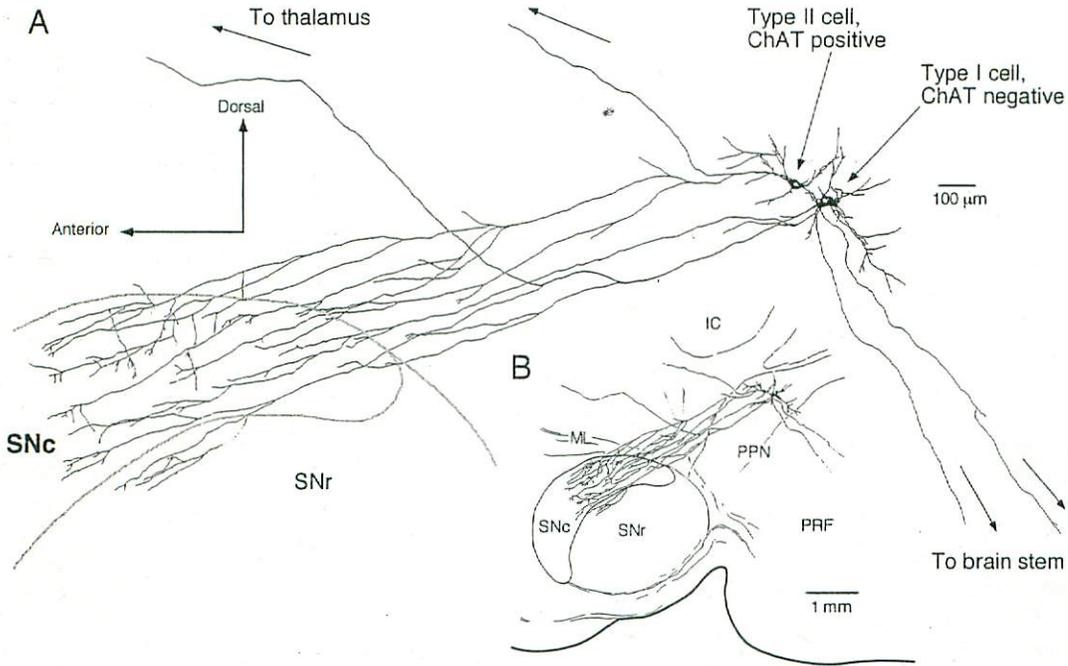


図2 PPN細胞の軸索投射様式

A: 左は ChAT 陽性の Type II 細胞, 右は ChAT 陰性の Type I 細胞。双方の細胞ともに, 黒質緻密部 (SNc) に複数の軸索側枝を投射し, これに加え視床方向 (上行性) および, 橋網様体 (下行性) へ軸索を投射する。B: A の縮小図。SNc: 黒質緻密部, SNr: 黒質網状部, PPN: 脚橋被蓋核, ML: 内側毛帯, IC: 下丘, PRF: 橋網様体。

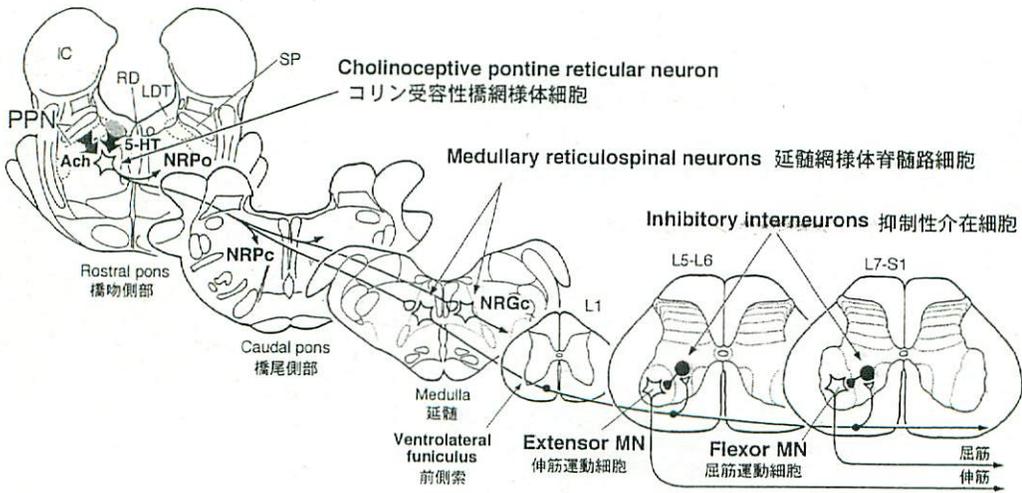


図3 ネコにおける筋活動の抑制系

脚橋被蓋核 (PPN) のコリン作動性細胞はこの系の起始細胞 (橋網様体細胞) に対して興奮性 (hatched arrow) に, 背側縫線核付近のセロトニン作動性細胞は抑制性 (filled arrow) に作用すると考えられる。詳細は本文参照。PPN: 脚橋被蓋核, RD: 背側縫線核, IC: 下丘, LDT: 背外側被蓋核, SP: 上小脳脚, NRPo: 吻側橋網様核, NRPC: 尾側橋網様核, NRGc: 延髄巨大細胞性網様核, L1: 第1腰髄, L5-L6: 第5-6腰髄, L7-S1: 第7腰髄-第1仙髄, Ach: アセチルコリン, 5-HT: セロトニン。

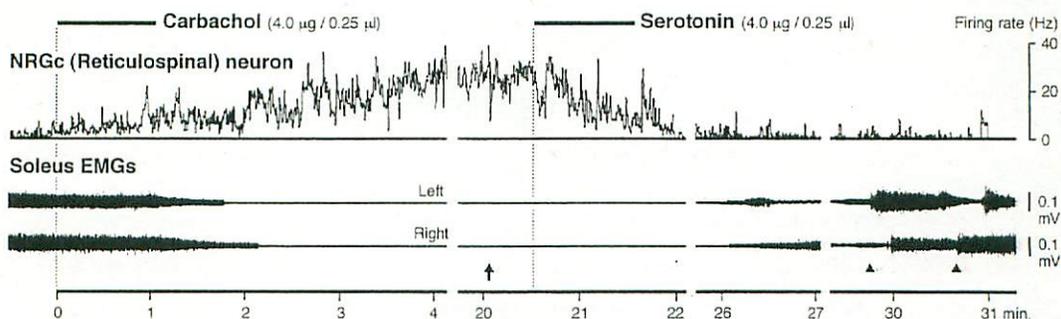


図4 橋網様体への化学刺激による延髄網様体脊髄路細胞の発射活動と筋緊張の変化

上段は延髄網様体細胞の発射頻度ヒストグラム (bin 幅500ms)。carbacholと5-HT (serotonin) の注入時間および注入量はヒストグラムの上に示した。下段は両側ヒラメ筋の筋電図。筋電図の下の矢印および黒三角は耳介刺激を加えた時点を示している。詳細は本文参照。

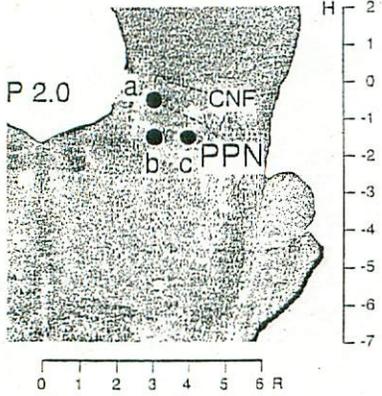
パイク幅の狭い細胞 (62%) が記録できること、2) 半数以上の細胞は記録側あるいは反対側の手の運動に際して発射活動を変化させることなどを明らかにした。この成績は、ラットの *in vitro* 実験の結果を支持すると共に、PPN にはいくつかの機能的単位が存在し、両側肢の随意運動の発現に関与することを示唆する。また、GABA agonist である muscimol を PPN に微量注入した場合、運動開始の遅延や運動速度の減少が観察され、随意運動の始動や速度を制御する上で、基底核 (淡蒼球内節、黒質網状部) からの GABA 作動性投射が重要な役割を担うことを推定させる。

PPN の障害が Parkinsonism の発現に大きく関与をすることが最近明らかになってきた。Yamaji, Y.らは、サルの上側 PPN にカイニン酸を注入し、数日後より右側優位の hypokinesia と、遠位部 (上肢 > 下肢) の屈曲位とが発現することを報告した¹¹⁾。これらの症状は、2週間程度持続し、その後軽度の改善を示した。これらの研究結果を総合すると、“PPN から SNc dopamine 細胞への興奮性投射の機能低下”と“SNr から PPN 細胞への抑制性投射の機能亢進”が Parkinsonism を発現させることを示唆すると共に、PPN と黒質間の密接な線維連絡が適切な錐体外路機能の発現に重要な役割を持つことと考えられる。

III. 脚橋被蓋核と姿勢筋活動・歩行運動の制御

では、基底核の出力は PPN を介してどのように運動の実行系 (premotor system) を制御しているのだろうか? 筆者らは、PPN から橋網様体へのコリン作動性投射が姿勢筋活動の調節に関与していることを明らかにした^{22,23)}。姿勢筋活動の抑制系は橋網様体から始まり、両側延髄網様体の網様体脊髄路細胞と脊髄の抑制性介在細胞を介して伸筋・屈筋 α 運動細胞の活動を抑制する (図3)。また橋網様体には、PPN や LDT からのコリン作動性線維のほか、背側縫線核 (N. raphe dorsalis; RD) 付近の背側被蓋野からセロトニン (5-HT) 作動性線維が投射する^{9,14)}。そこで、姿勢筋活動が亢進している除脳ネコ標本 (上位脳を中脳レベルで離断する) の橋網様体に carbachol と 5-HT を微量注入し、この系を構成する神経細胞群の活動と筋活動レベルを解析した^{22,23)}。図4は延髄網様体脊髄路細胞 (出力細胞) と両側ヒラメ筋活動の同時記録である。左側橋網様体に carbachol を注入すると、延髄出力細胞は発射頻度を増加し始め、持続的に活動していた両側ヒラメ筋の活動は減弱・消失した (atonia)。20分後においても、atonia は持続しており、ネコの耳介に刺激を加えても (矢印) 筋活動は発生しなかった。続いて同じ部位に 5-HT を注入すると出力細胞の発射頻度は徐々に減少し始め、約5分後には carba-

A Stimulus sites



Stimulus parameters; 30 μ A, 50 Hz, 5-15 sec.

B Soleus EMGs

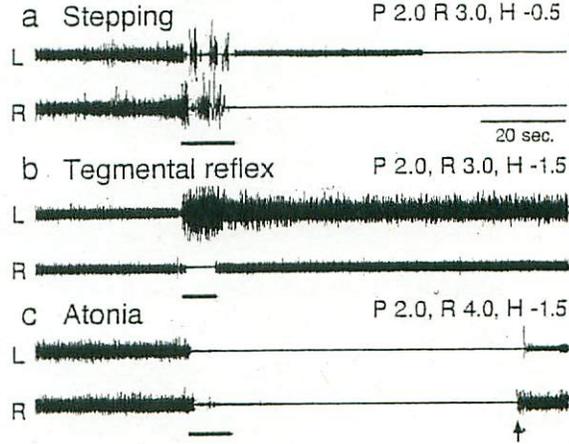


図5 中脳・橋被蓋の刺激で誘発される後肢筋活動の変化

A: 右側の橋吻側レベルにおける前額断面と刺激部位。PPNと楔状核(CNF)の境界部(a), PPN内側部(b), PPN中央部(c)に30 μ A, 50Hzの連続刺激を8-10秒間加えた。B: ヒラメ筋活動の変化。各々の記録の下に刺激を加えた期間を示している。aの刺激では足踏み運動が誘発され、刺激後、筋活動は減弱・消失した。bの刺激では刺激側の後肢の屈曲と反対側後肢の伸展が、cの部位の刺激により、atoniaが誘発された。atoniaは刺激停止後も持続したが、耳介刺激(矢印)により筋活動は回復した。

chol注入前の発射頻度(2-5Hz)にまで減少した。また両側ヒラメ筋の筋収縮が認められ、耳介刺激(黒三角)により筋活動は増大した。そして5-HT注入10分後には筋緊張がcarbachol注入前のレベルに回復した。この成績は、1)橋網様体に投射するアセチルコリン系とセロトニン系が筋活動抑制系の活動を相対的に制御し、適度な姿勢筋緊張レベルの設定に関与すること、2)基底核からの出力はPPNからのコリン作動性経路と筋活動抑制系を介して姿勢筋緊張の制御に寄与することを推定させる。

除脳ネコにおいて、PPN付近の中脳・橋被蓋に微量電気刺激を加えると歩行運動が誘発される¹⁷⁾。この部位は中脳歩行誘発野(Mesencephalic locomotor region; MLR)と呼ばれる。慢性無拘束のネコにおいてこの部位に微量電気刺激を加えると突進様の歩行運動が誘発される¹⁵⁾。Garcia-Rillらは除脳ネコのMLRにGABA拮抗薬を微量注入すると歩行運動が誘発されることを見出し、MLRから始まる歩行運動の実行系が基底核からのGABA作動性投射の制御下にあり、その脱抑制により歩行運動が誘発されると考えた⁴⁾。

図5は一頭の除脳ネコから得られた左右のヒラメ筋活動である。右側PPNを含む中脳橋被蓋に微量電気刺激を加えた。PPNと楔状核(N. cuneiformis; CNF)との境界部に刺激を加える(図5Aa)と、歩行運動様の足踏み運動が誘発された(図5Ba)。この1mm腹側を刺激すると(図5Ab)右後肢の屈曲と左後肢の伸展、所謂被蓋反射(反射姿勢)が誘発された(図5Bb)。またその1mm外側を刺激すると(図5Ac)、筋活動は完全に消失した(図5Bc)。この筋活動を抑制する部位はPPNの中央部に相当する。両側の橋網様体にatropineを微量注入するとこの抑制効果は消失した。すなわち、PPNの刺激による筋活動の抑制は上記の筋活動抑制系を介して発現すると考えられる。一方、atropine注入後も足踏み運動は消失しなかった。これらの成績はPPNおよび近傍の網様体が筋活動の抑制・歩行運動・被蓋反射など運動と姿勢を統合制御する上で重要な役割を担うことを示唆している。しかし、この部に存在する複数の機能的単位がどのように運動して運動と姿勢の統合に関与するのか、今後の検討を要する。

IV. 脚橋被蓋核と睡眠・覚醒の制御

Hobson, J.A.らは覚醒時に発射頻度が低く、レム睡眠時に発射頻度を増大する細胞群と、覚醒時に発射頻度が高く、レム睡眠時に発射活動が低下する細胞群の相互作用により睡眠・覚醒が制御されると考えた (reciprocal interaction model)⁵⁾。前者の代表が PPN や LDT のコリン細胞であり、縫線核群のセロトニン細胞や青斑核のノルアドレナリン細胞は後者に属する⁵⁾。Steriade, M. (1988) らはネコの PPN と LDT から発射特性の異なる 2 種類のコリン細胞群を記録した²⁰⁾。一方はスパイク幅が狭く、覚醒時とレム睡眠時に発射を示し (20-30Hz)、特に徐波睡眠からレム睡眠の移行期に発射を一過性に増大させる (fast cells)。もう一方は幅が広く、覚醒時には発射せず、徐波睡眠からレム睡眠にかけて徐々に発射頻度を増加させる (<10Hz) 細胞群 (slow cells) である。彼等は fast cells がレム睡眠への位相変化に関連し、slow cells が睡眠における各々の stage の維持に関連すると考えた。また Semba, K.ら (1990) は PPN や LDT には視床非特殊核と脳幹網様体の双方に軸索を持つコリン細胞 (dual projecting neurons) が存在することを見出した¹⁷⁾。彼等はこの細胞が脳波の徐波成分を形成する thalamo-cortical neuron の活動を抑制し、脳波を脱同期させる一方で、脳幹網様体から下行する筋活動抑制系を駆動して筋活動を消失させ、レム睡眠を発現させると考えた。

先にも記述したが、橋網様体には PPN や LDT からのコリン線維が投射している。慢性無拘束ネコの橋網様体にコリン作動薬を注入すると、筋活動の消失だけではなく、注入後数分以内に皮質脳波の脱同期、急速眼球運動を伴ったレム睡眠が誘発される⁵⁾。一方、セロトニン作動薬を橋網様体に注入すると、ネコの覚醒時間が長く、徐波睡眠も REM 睡眠も減少する⁵⁾。また microdialysis 法を用いた研究により、橋網様体においてレム睡眠時には Ach レベルが高く、5-HT レベルが低いこと、覚醒時には反対に低 Ach, 高 5-HT レベルになることなども明らかになった^{7,10)}。これらの成績

は、PPN からのコリン作動性経路が運動機能のみならず、睡眠・覚醒の制御や意識レベルの調節にも関与することを示唆する。

V. 脚橋被蓋核の障害と運動機能異常に関する仮説モデル

運動の実行系が存在する脳幹・脊髄と高次機能を営む大脳・基底核・小脳との間には PPN を介して密接な線維連絡が存在することを考慮すると、この核は上位脳と下位脳の機能を統合し適切な中枢神経機能の発現を促す integrative interface と考えることができる。このような観点に立脚して、Alexander, G.E.¹⁾ や DeLong, M.²⁾ らが提唱した基底核の運動回路に、錐体外路系出力系の 1 つである筋活動抑制系の神経回路を組み込んだ (図 6)。PPN からは視床および上丘への上行性投射、基底核 (特に黒質緻密部) への投射、そして橋網様体への下行性投射が存在する。また PPN は基底核の黒質網様部や淡蒼球内節から GABA 作動性の抑制を受ける。この神経回路モデルに基づくと、PPN の機能低下が生じた場合、黒質緻密部から線状体へ投射する dopamine 作動系の活動は低下し、黒質網様部や淡蒼球内節へ投射する間接路の活動亢進と直接路の活動低下が誘発される。その結果、淡蒼球内節・黒質網状部から PPN への GABA 抑制が増強し、筋活動抑制系の活動は減弱し、筋固縮 (rigidity) が誘発される。また視床大脳投射系への GABA 抑制の亢進は大脳皮質から脳幹・脊髄への出力を減弱させ、hypokinesia や akinesia を誘発させる。さらに PPN の障害は視床非特殊核や脳幹網様体への投射を介して意識レベルの異常や睡眠・覚醒の異常を誘発する可能性がある。加えて、PPN が姿勢反射や歩行運動の制御に関連すること (図 5) や上丘への投射系を介して眼球運動の制御にも関与する可能性を考慮すると、この核の障害により、姿勢の異常 (異常肢位) や歩行運動・眼球運動の障害なども発現すると考えられる。また障害される PPN 細胞の持つ神経伝達物質・投射領域・発射特性の多様性は上記症状の発現様式をさらに複雑にすると考えられ、特に、アセチルコリン系、モノアミン系の活動動態の均衡破綻により、精神機能の障

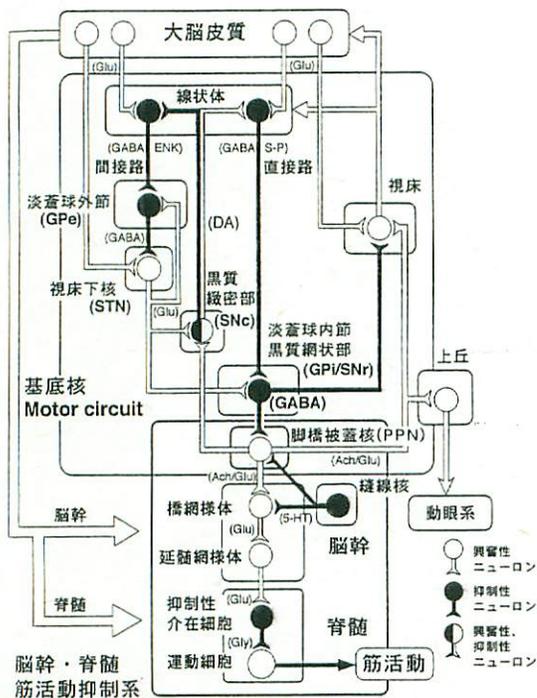


図6 基底核の Motor circuit と筋活動の制御に関する仮説モデル
 詳細は本文参照。Glu: グルタミン酸, GABA: ガンマアミノ酪酸, ENK: エンケファリン, S-P: サブスタンス-P, DA: ドーパミン, 5-HT: セロトニン, Gly: グリシン。

害も誘発されると思われる。
 この仮説モデルはあくまで、動物実験の結果を図式化したに過ぎない。しかしながら、このモデルは、基底核の出力が視床-大脳皮質-皮質脊髄路系（錐体路）を介して運動量を制御し、網様体脊髄路系（錐体外路）を介して筋緊張レベルを制御することを示しており、基底核疾患における筋緊張と運動量の異常（筋緊張亢進運動減少症・筋緊張低下運動増加症）を理解する上できわめて有用であると考えられる。PPNは、Olszewski, J.らが最初に記載、同定した核である¹⁶⁾。彼が、Steele, J. C.や Richardson, J.C.と共に最初に報告した進行性核上性麻痺（progressive supranuclear palsy; PSP¹⁸⁾の変性病変領域と、PPNおよびPPNからの線維投射領域の間には大きな重なり合いがあることに気付く。またPPNの障害により発現すると推定できる運動障害と、この疾患の臨床症状

がきわめて似ていることは、この疾患の発現にもPPNの障害が関与することを推定させる。

文 献

- 1) Alexander, G.E. and Crutcher, M.D.: Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *TINS*, 13 (7): 266-271, 1990.
- 2) DeLong, M.: Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *TINS*, 13 (7): 281-285, 1990.
- 3) Futami, T., Takakusaki, K. and Kitai, S.T.: Glutamatergic and Cholinergic inputs from the pedunculopontine tegmental nucleus to dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta. *Neurosci. Res.*, 21: 331-392, 1995.
- 4) Garcia-Rill, E., Skinner, R.D. and Fitzgeralds, J.A.: Chemical activation of the mesencephalic locomotor region. *Brain Res.*, 330: 43-54, 1985.
- 5) Hobson, J.A., Lydic, R. and Baghdoyan, H.A.: Evolving concepts of sleep cycle generation: from brain centers to neuronal populations. *Behav. Brain Sci.*, 9: 371-448, 1986.
- 6) Iwakiri, M., Matsuyama, K., Asanome, M. et al.: Paradoxical sleep suppressing action of serotonergic systems projecting to the medial pontine reticular formation in freely moving cats (abstr.). *The Fourth IBRO World Congress of Neuroscience*, S 40. 8, p61, 1995.
- 7) Iwakiri, H., Matsuyama, K. and Mori, S.: Extracellular levels of serotonin in the medial pontine reticular formation in relation to sleep-wake cycle in cats: a microdialysis study. *Neurosci. Res.*, 18: 157-170, 1993.
- 8) Jackson, A. and Crossman, A.R.: Nucleus tegmenti pedunculopontinus: Efferent connections with special reference to the basal ganglia, studied in the rat by anterograde and retrograde transport of horseradish peroxidase. *Neurosci.*, 10: 725-765, 1983.
- 9) Kobayashi, Y., Matsuyama, K. and Mori, S.: Distribution of serotonin cells projecting to the pontomedullary reticular formation in the cat. *Neurosci. Res.*, 20: 43-55, 1994.
- 10) Kodama, T., Takahashi, Y. and Honda, Y.: Enhancement of acetylcholine release during paradoxical sleep in the dorsal tegmental field of the cat brain stem. *Neurosci. Lett.*, 114: 277-282., 1990.
- 11) Kojima, J., Yamaji, Y., Matsumura, M. et al.: Excitotoxic lesions of the pedunculopontine teg-

- mental nucleus produce contralateral hemiparkinsonism in the monkey. *Neurosci. Lett.* (in press), 1997.
- 12) Lavoie B. and Parent A. : Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey : Distribution of Cholinergic and monoaminergic neurons in the mesopontine tegmentum with evidence for the presence of glutamate in Cholinergic neurons. *J. comp. Neurol.*, 344 : 190-209, 1994.
 - 13) Matsumura, M., Watanabe, K. and Ohye, C. : Pedunculopontine tegmental nucleus-Asingle cell recording during active arm movement in Monkeys. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 21 : 412, 1995.
 - 14) Mitani, A., Ito, K., Hallanger, A.E. et al. : Cholinergic projections from the laterodorsal and pedunculopontine tegmental nuclei to the pontine gigantocellular tegmental field in the cat. *Brain Res.*, 451 : 397-402., 1988.
 - 15) Mori, S., Sakamoto, T., Ohta, Y. et al. : Site-specific postural and locomotor changes evoked in awake, freely moving intact cats by stimulating the brainstem. *Brain Res.* 505 : 66-74, 1989.
 - 16) Olszewski, J., and Baxter, D. : *Cytoarchitecture of the Human Brain Stem.* p.195., S. Karger, New York, 1954.
 - 17) Semba, K., Reiner, P.B. and Fibiger, H.C. : Single Cholinergic mesopontine tegmental neurons project to both the pontine reticular formation and the thalamus. *Neurosci.* 38 : 643-654, 1990.
 - 18) Shik, M.L. and Orlovski, G.N. : Neurophysiology of locomotor automatism. *Physiol. Rev.*, 56 : 456-501, 1976.
 - 19) Steele, J.C., Richardson, J.C. and Olszewski, J. : Progressive supranuclear palsy ; a hetero-geneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and psudebulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch. Neurol.*, 10 : 333, 1964.
 - 20) Steriade, M., Datta, S., Pare, D. et al. : Neuronal activities in brainstem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. *J. Neurosci.*, 10 (8) : 2541-2559, 1990.
 - 21) Takakusaki K. and Kitai S.T. : Ionic mechanisms involved in the spontaneous firing of the tegmental pedunculopontine nucleus (PPN) neurons of the rat. *Neurosci.*, (in press).
 - 22) Takakusaki, K., Kohyama, J., Matsuyama, K. et al. : Synaptic mechanisms acting on lumbar motoneurons during postural augmentation induced by serotonin injection into the rostral pontine reticular formation in decerebrate cats. *Exp. Brain Res.*, 93 : 471-482, 1993.
 - 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.
 - 24) Takakusaki K., Shiroyama T. and Kitai S.T. : Two types of Cholinergic neurons in the rat tegmental pedunculopontine nucleus : Electrophysiological and morphological characterization. *Neurosci.* (in press).
 - 25) Takakusaki, K., Shiroyama, T., Yamamoto, T. et al. : Cholinergic and non-Cholinergic tegmental pedunculopontine projection neurons in rats revealed by intracellular labelling. *J. comp. Neurol.*, 371 : 345-361, 1996.
 - 26) Tokuno, H., Moriizumi, K.V., Kudo, M. et al. : A morphological evidence for monosynaptic projections from the nucleus tegmenti pedunculopontinus pars compacta (TPC) to nigrostriatal projection neurons. *Neurosci. Lett.*, 85 : 1-4. 1988.
 - 27) Vincent, S.R., Satoh, K., Armstrong, D.M., et al. : Substance P in the ascending cholinergic reticular system. *Nature*, 306 : 688-691, 1983.