

---

大脳基底核による  
睡眠制御の神経生物学的基盤

---

(研究課題番号 15500279)

平成 15~16 年度科学研究費補助金 (基盤研究(C)(2))研究成果報告書

平成17年3月

研究代表者 高草木 薫

(旭川医科大学・医学部・助教授)

## はしがき

平成15年度から文部省化学研究費補助金（基盤C）の助成のもとに行われました「大脳基底核による睡眠制御の神経生物学的基盤」は2年間の研究機関を終了し、ここに研究成果報告書をまとめることになりました。研究計画の全てが達成できたわけではありませんが、幾つかの新しい知見が得られたと考えております。報告書をまとめるにあたりまして各分野の専門家の先生方から率直なご批判を頂ければ幸いです。

## 研究組織

研究代表者； 高草木 薫（旭川医科大学生理学第二講座 助教授）

研究協力者； 原田 広文（旭川医科大学口腔外科学講座 助手）  
奥村 利勝（旭川医科大学生理学総合診療部 教授）  
小山 純正（福島医科大学生理学第二講座 助教授）  
高橋 和己（福島医科大学生理学第二講座 助手）  
伊佐 正（生理学研究所統合脳生理学・発達生理学講座 教授）  
宋 文杰（大阪大学工学部電子工学システム講座 助教授）  
柏柳 誠（旭川医科大学生理学第二講座 教授）  
坂本 尚志（旭川医科大学生理学入試センター 教授）  
斉藤 和也（旭川医科大学生理学第二講座 助手）

## 交付決定額（配分額）

千円（金額単位；千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成15年度	2,700	0	2,700
平成16年度	600	0	600
総計	3,300	0	3,300

## 研究発表

## (1) 学会誌等

### A : 英文雑誌

- 1) Takakusaki K, Habaguchi T, Ohinata-Sugimoto J, Saitoh K, Sakamoto T., 2003. Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: a new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neuroscience*. 119, 293-308.
- 2) Saitoh K, Hattori S, Song WJ, Isa T, Takakusaki K. 2003. Nigral GABAergic inhibition upon cholinergic neurons in the rat pedunculopontine tegmental nucleus. *European Journal of Neuroscience*. 18, 879-886.
- 3) Sato E, Sakamoto T, Nagaoka T, Mori F, Takakusaki K, Yoshida A., 2003. Role of nitric oxide in regulation of retinal blood flow during hypercapnia in cats. *Investigation of Ophthalmology and Visual Science*. 44, 4947-4953.
- 4) Tanaka H, Habaguchi T, Nagaoka Y, Oki J, Takakusaki K, 2003. Effects of the melatonin and diazepam on eye movement and postural muscle tone in decerebrate cats. *Sleep and Biological Rhythms*. 1, 203-208.
- 5) Takakusaki K, Kohyama J, Matsuyama K, 2003. Medullary reticulospinal tract mediating a generalized motor inhibition in cats: III. Functional organization of spinal interneurons in the lower lumbar segments. *Neuroscience*. 121, 731-746.
- 6) Takakusaki K, Ohinata-Sugimoto J, Saitoh K, Habaguchi T., 2004. Role of basal ganglia-brainstem systems in the control of postural muscle tone and locomotion. *Progress in Brain Research*. 143, 231-237.
- 7) Takakusaki K., Saitoh K., Harada H., Okumura T., Sakamoto T., 2004. Evidence for a role of basal ganglia in the regulation of rapid eye movement sleep by electrical and chemical stimulation for the pedunculopontine tegmental nucleus and the substantia nigra pars reticulata in decerebrate cats. *Neuroscience*. 124, 207-220.
- 8) Takakusaki K, Habaguchi T., Saitoh K, Kohyama, J, 2004. Changes in the excitability of hindlimb motoneurons during muscular atonia induced by stimulating the pedunculopontine tegmental nucleus in cats. *Neuroscience*. 124, 467-480.
- 9) Takakusaki K, Saitoh K, Harada H, Kashiwayanagi M, 2004. Role of basal ganglia – brainstem pathways in the control of motor behaviors. *Neuroscience Research*.. 50, 137-151
- 10) Saitoh K, Isa T, Takakusaki K. 2004. Nigral GABAergic inhibition upon mesencephalic dopaminergic cell groups in rats. *European Journal of Neuroscience*. 19, 2399-2409

11) Hiroto Yamada, H., Takahashi, N., Tanno, S., Nagamine, M., Takakusaki, K., Okumura, T. 2005. A selective orexin-1 receptor antagonist, SB-334867, blocks 2-DG -induced gastric acid secretion in rats. *Neuroscience Letters* 376, 137-142

12) Harada H, Takakusaki K, Kita S, Matsuda M, Nonaka S, Sakamoto T. (in press) Effects of injecting GABAergic agents into the medullary reticular formation upon swallowing induced by the superior laryngeal nerve stimulation in decerebrate cats. *Neuroscience Research*

13) Grillner S, Hellgren J, Menard A, Saitoh K, Wilstrom MA. (in press) Mechanisms for selection of basic motor programs – a role for striatum and pallidum. *Trends in Neuroscience*.

#### B : 邦文雑誌など

1. 高草木 薫 2003 基底核と睡眠  
*Medical Review*, 15, 2003-2009
2. 高草木 薫 2003 Lecture 大脳基底核の機能 ; パーキンソン病との関連において  
*日本生理学会雑誌* 65, 113-129
3. 高草木 薫・斉藤和也 2005 脳のネットワークが発達する仕組み  
*毎日ライフ* 1月号, 41-43
4. 高草木 薫 2005 大脳基底核による運動制御機構  
*ロボット学会雑誌* 23, 2-5.
5. 高草木 薫・浅間 一 移動知 : 行動からの知能理解—構成論的観点と生物学的観点から計測と制御, 44 (印刷中)

## (2) 口頭発表

### A ; 国内学会一般演題

- 1) Takakusaki K. and Saitoh K  
Basal ganglia control of muscular atonia associating with rapid eye movements (REM) in cats.  
第 80 回日本生理学・薬理合同学会  
2003 年 4 月
- 2) 高草木薫、原田広文、斉藤和也、高橋和己、小山純正  
オレキシシンとカタプレキシンのメカニズム  
第 17 回日本大脳基底核研究会  
2003 年 6 月
- 3) Saitoh K, Hattori S, Song WJ, Isa T, Takakusaki K  
Nigral GABAergic inhibition upon mesopontine cholinergic neurons  
第 26 回日本神経科学学会  
2003 年 7 月
- 4) 高草木薫、原田広文、斉藤和也、高橋和己、小山純正  
ナルコレプシーにおける情動性脱力発作のメカニズム  
第 83 回北海道医学大会  
2003 年 9 月
- 5) 高草木薫  
大脳基底核はレム睡眠の制御に関与するのか？  
第 33 回日本臨床神経生理学学会  
2003 年 10 月
- 6) Takakusaki K, and Kohyama J  
A cholinergic-serotonergic reciprocity in the pontine reticular formation (PRF) alters the functional organization in the lumbar interneuronal systems.  
第 81 回日本生理学会  
2004 年 6 月
- 7) Takakusaki K and Kashiwayanagi M  
Functional organization of spinal interneuronal systems involved in the control of postural muscle tone.  
第 27 回日本神経科学学会  
2004 年 9 月
- 8) 高草木薫, 榎本雪  
振戦 (Tremor) の記録・解析システムの考案  
第 84 回北海道医学大会  
2004 年 9 月

9) 榎本雪, 相澤仁志, 菊池健次郎, 榎本博之, 木村隆, 橋本和季, 箭原修, 高草木薫  
パーキンソン病ならびに本能性振戦における振戦の検討  
第 84 回北海道医学大会  
2004 年 9 月

10) 高草木薫  
A new category of spinal interneurons that mediate muscular atonia  
第 82 回日本生理学会  
2005 年 5 月

B ; 国内学会・シンポジウムおよび招待講演

1) Takakusaki K, Takahasi K, Harada H, Saitoh K, Koyama Y and Okumura T  
Is orexin a determinant of the selection of motor behaviors induced by emotional stimuli?  
第 26 回日本神経科学学会シンポジウム  
2003 年 7 月

2) 高草木薫  
前脳による行動発現の選択メカニズム  
第 9 回創発システム・シンポジウム  
2003 年 8 月

3) 高草木薫  
動物から学ぶ四足歩行運動の制御機序  
第 33 回日本臨床神経生理学学会シンポジウム  
2003 年 10 月

4) 高草木薫  
行動の発現と選択に関与する前脳の役割  
第 16 回自律分散システム・シンポジウム  
2004 年 1 月

5) 高草木薫  
歩行と神経疾患・解析的手法と構成論的手法による歩行運動の理解・  
日本 ME 学会北海道支部・第 25 回 ME 研究会  
2004 年 12 月

C ; 国際学会・一般演題

1) Takakusaki K, Takahashi K, Saitoh K, Harada H, Okumura T, Koyama Y  
Roles of orexinergic projections to the midbrain involved in the control of locomotion  
and postural muscle tone.  
34<sup>th</sup> Society for Neuroscience  
2004 年 10 月

- 2) Koyama Y, Takahashi K, Kodama T, Honda Y, Takakusaki K, Kayama Y.  
Orexinergic inhibition on the mesopontine cholinergic neurons mediated through GABAergic neurons  
34<sup>th</sup> Society for Neuroscience  
2004年10月
- 3) Koyama Y, Takahashi K, Kodama T, Saitoh K, Harada H, Okumura T and Takakusaki K  
Regulation of muscular tonus by the orexinergic projection to the mesopontine tegmentum.  
欧州睡眠学会(ESSR) 2004  
2004年12月

D ; 国際学会・シンポジウムおよび招待講演

- 1) Takakusaki K, Takahashi K, Harada H, Saitoh K, and Koyama Y  
Orexinergic projections to the midbrain mediate alternation of behavioral states from locomotion to cataplexy.  
2004 COE International. Symposium.  
2004年3月
- 2) Takakusaki K  
The control of basal ganglia on postural muscle tone and locomotion.  
A symposium on "The Neural Control of Locomotion: From Genes to Behavior Track".  
A symposium of IUPS Congress  
2005年4月

(3) 出版物

Takakusaki K, Saitoh K. and Kashiwayanagi M. (in press) The pedunclopontine nucleus and the basal ganglia in locomotion. In: *Recent Breakthroughs in Basal Ganglia Research*, (ed by E. Bezard), Nova Science Publishing Co. New York, USA.



## 大脳基底核による睡眠調節の神経生物学的基盤

### SUMMARY OF RESEARCH RESULTS

The present study was designed to elucidate how the basal ganglia control sleep states via projection from the substantia nigra pars reticulata (SNr), one of the basal ganglia output nuclei, to the pedunculopontine tegmental nucleus (PPN) in the mesopontine tegmentum. For this purpose we used acute decerebrate cats in which the striatum, thalamus, and cerebral cortex were removed, but the SNr was preserved. We have shown that repetitive electrical stimulation (10 - 40  $\mu$ A, 50 Hz) applied to the PPN resulted in the generation of rapid eye movements (REM) which were associated with muscular atonia (REM with atonia).

First we tried to elucidate synaptic mechanisms acting on motoneurons during muscular atonia induced by PPN stimulation. Intracellular recording was performed from 72 hindlimb motoneurons innervating extensor and flexor muscles, and the changes in excitability of the motoneurons following the PPN stimulation were examined. Repetitive electrical stimulation (20–50  $\mu$ A, 50 Hz, 5–10 s) of the PPN hyperpolarized the membrane potentials of both the extensor and flexor motoneurons by 2.0–12 mV ( $6.0 \pm 2.3$  mV,  $n=72$ ). The membrane hyperpolarization persisted for 10–20 seconds even after termination of the stimulation. During the PPN stimulation, the membrane hyperpolarization was associated with decreases in the firing capability ( $n=28$ ) and input resistance ( $28.5 \pm 6.7$  %,  $n=14$ ) of the motoneurons. Moreover the amplitude of Ia EPSPs was also reduced ( $44.1 \pm 13.4$  %,  $n=14$ ). After the PPN stimulation, these parameters immediately returned despite that the membrane hyperpolarization persisted. Iontophoretic injections of chloride ions into the motoneurons reversed the polarity of the membrane hyperpolarization during the PPN stimulation. The polarity of the outlasting hyperpolarization however was not reversed. Next we examined how the GABAergic SNr-PPN projection regulated the PPN-induced REM with atonia. Electrical stimulation applied to the SNr blocked the PPN-induced REM with atonia, and the optimal stimulus sites for these effects were intermingled within the lateral part of the SNr. Moreover the PPN-induced REM with atonia was abolished by an injection into the PPN of muscimol (1-15 mM, 0.1-0.25  $\mu$ l), a  $\gamma$ -amino butyric acid (GABA)<sub>A</sub> receptor agonist, but not altered by an injection of baclofen (1-10 mM, 0.1-0.25  $\mu$ l), a GABA<sub>B</sub> receptor agonist. Moreover, an injection of bicuculline (1-15 mM, 0.1-0.25  $\mu$ l), a GABA<sub>A</sub> receptor antagonist, into the PPN, resulted in REM with atonia. On the other hand, an injection of muscimol into the dorsolateral part of the SNr (1-15 mM, 0.1-0.25  $\mu$ l) induced REM with atonia, which was in turn eliminated by a further injection of muscimol into the PPN (5-10 mM, 0.2-0.25  $\mu$ l).

These findings suggest that a postsynaptic inhibitory mechanism, which was mediated by chloride ions, was acting on hindlimb motoneurons during PPN-induced postural atonia. A GABAergic projection from the SNr to the PPN could be involved in the control of REM with atonia, signs which indicate REM sleep. An excessive GABAergic output from the basal ganglia to the PPN in parkinsonian patients may induce sleep disturbances, including a reduction of REM sleep periods.

## 研究の背景と目的

睡眠にはレム睡眠（逆説睡眠）とノンレム睡眠（徐波睡眠）がある。レム睡眠は、急速眼球運動（Rapid eye movements; REM）、筋緊張の消失、脳波覚醒（脱同期脳波）で特徴付けられる。レム睡眠時、大脳皮質の活動は賦活されており、夢を見ている睡眠と考えられている。しかし、睡眠時異常行動症候群（REM sleep behavioral disorders; RBD）と呼ばれる疾患では、レム睡眠であるにも関わらず、筋活動が消失せず、異常行動が出現する。この病態は、脳幹網様体から脊髄に下行する筋活動抑制機構の障害により誘発されると推定されており、その異常行動は夢の内容を反映するものであると考えられている。そして、大脳基底核疾患であるパーキンソン病においても入眠障害やレム睡眠などの睡眠障害が出現し、最近では若年性パーキンソン病に RBD が合併することも報告されてきた。これらの知見は大脳基底核及びドーパミン作動系は（随意運動や認知・学習などの高次脳機能に加えて）睡眠の調節にも関与すること、そしてこの調節機構の破綻が上記の睡眠障害を誘発する可能性と考えられる。しかし、どの様なメカニズムで大脳基底核が睡眠の調節に関与するのか解明されていない。

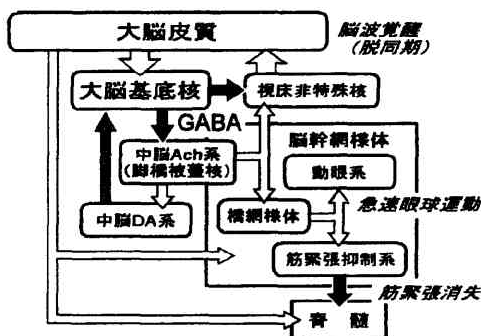
## 作業仮説

このメカニズムを解明するために下図に示す様な作業仮説を立てた。図 A はこれまでの研究により明らかになったレム睡眠機構の概略である。レム睡眠の発現には中脳コリン作動系が重要な役割を果たす。特に、視床非特殊核への上行性投射は脳波覚醒を、脳幹網様体への下行性投射は急速眼球運動や筋活動の消失を誘発する。一方、大脳基底核の出力核である黒質網様体部や淡蒼球内節からは中脳コリン作動系や視床非特殊核に対して GABA 作動性投射が存在する。そしてパーキンソン病では、この抑制性投射系の活動が亢進すると考えられている。これらの知見を総合すると、図 B に示す様に「①大脳基底核からの GABA 作動性出力が中脳コリン作動系に作用して睡眠時の脳波活動や眼球運動・筋緊張の調節に関与する可能性があり、②パーキンソン病におけるドーパミン作動系の機能低下に伴う基底核からの過剰な GABA 作動性出力が中脳コリン作動系や視床の活動を低下させてレム睡眠の異常を誘発させる」と考えられる。

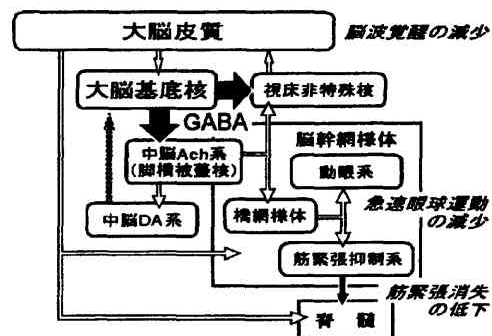
本研究では、この作業仮説の成否を実験的に検証することにより「大脳基底核による睡眠制御の神経生物学的基盤」の解明を試みることにした。特に、

- (1) 大脳基底核の出力がレム睡眠を誘発する神経機構をどの様に制御するのか？
  - (2) 大脳基底核の出力が中脳のドーパミン作動系やコリン作動系の活動がどの様に制御するのか？の2点に焦点を絞って解析をすすめることにした。
- (1)の研究では急性ネコ標本における電気生理学的解析を(2)の研究ではラット脳幹 *in vitro* スライス標本における電気生理学的・分子生物学的解析を行う。

A 大脳基底核による睡眠の調節



B Parkinson病と睡眠の異常



ここでは、本研究課題で得られた研究成績の中から、研究成績の一端について解説することとし、詳細は、後半に添付した各々の論文を参照して頂きたい。

## 研究成績の要旨

### 1. 除脳ネコ標本におけるレム睡眠時の運動モデルの作成

我々は、中脳レベルで上位脳を離断した除脳ネコ標本を用いて、レム睡眠時における運動機能を再現できる実験標本の確立に成功した(参考文献1)。中脳被蓋の外側部に存在する脚橋被蓋核(Pedunculopontine tegmental nucleus; PPN)に微小電気刺激(10~50  $\mu$ A, 50 Hz)を加えると、両側の後肢の伸筋活動は減弱・消失し、これに随伴して急速眼球運動(Rapid eye movements; REM)が誘発される(REM with atonia)。REMは、PPN刺激中のみに出現するが、筋緊張の消失は刺激停止後も持続する(図1)。また、効果的な領域はコリン作動性細胞が密に存在するPPN領域に集中していた(図2)また、PPNにGABA<sub>A</sub>受容体拮抗薬であるBicucullineを微量注入すると、REM with atoniaが誘発された(図3)。即ち、GABA受容体を持つコリン作動性ニューロンがREM with atonia(REM睡眠)の発現に関与すると推定された。

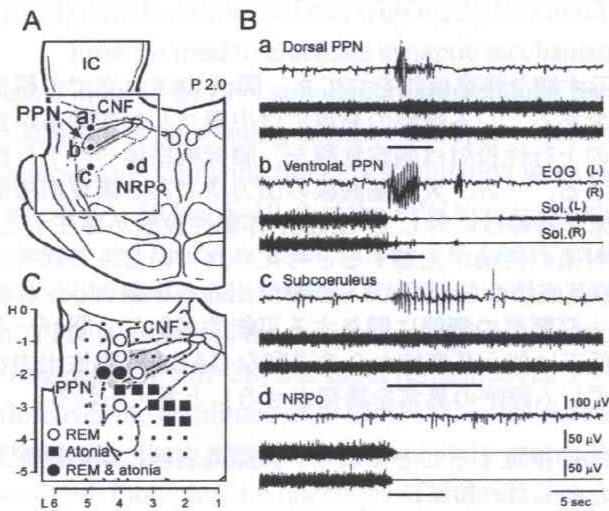


図1 筋緊張消失と急速眼球運動

A; 中脳被蓋の前額断面における刺激部位。B; Aのa~dの各々の領域に連続電気刺激を加えた際、眼球運動(EOG)と左右のヒラメ筋に誘発される変化。腹側のPPNに刺激を加えた場合に、急速眼球運動REMと筋緊張の消失(Atonia)が誘発される。筋緊張の消失はPPN刺激後も持続したが、急速眼球運動は刺激中のみ誘発された。一方、吻側橋網様核(NRPO)に刺激を加えると筋緊張の消失のみが誘発される。C; 同一標本における刺激効果のマッピング。○, ■は各々急速眼球運動、筋緊張の消失を誘発した刺激部位。●は急速眼球運動と筋緊張消失(REM with atonia)を誘発した刺激部位。REM with atoniaは、PPNを刺激した場合にのみ誘発された。急速眼球運動は中脳・橋被蓋の外側部を刺激した際に、筋緊張消失はPPNからNRPOに至る領域への刺激で誘発された。

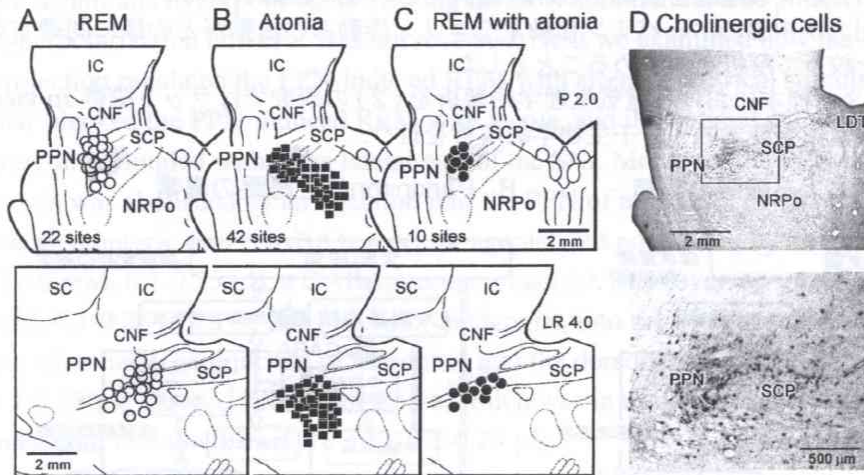


図2 刺激部位の分布様式

A~C; ○, ■は各々急速眼球運動、筋緊張の消失を誘発した刺激部位。●は急速眼球運動と筋緊張消失を誘発した刺激部位。D; ChAT染色により標識したコリン作動性細胞の分布。REM with atoniaを誘発する領域(C)は、コリン作動性ニューロンが豊富に存在する領域と一致する。

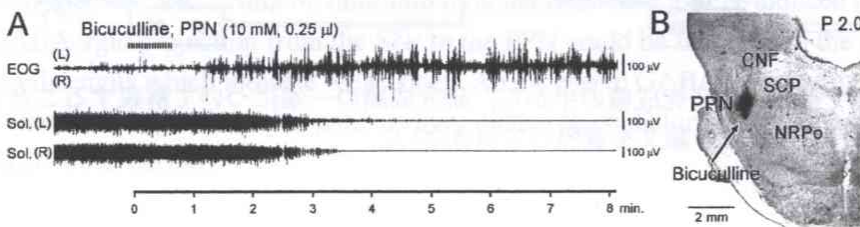


図3 化学刺激によるREM with atonia

A; GABAの拮抗物質であるBicucullineをPPNに微量注入するとREM with atoniaが誘発された。B; Bicuculline注入部位



## 2. 大脳基底核から脳幹投射系による眼球運動と筋緊張の制御

PPNのコリン作動性ニューロンがレム睡眠の発現に重要であることが明らかとなっている。また、上記の研究結果は、除脳ネコ標本が、REM睡眠時の運動機能を解析する上で有用であることを示している。これらの事実を基に、大脳基底核によるレム睡眠調節メカニズムを解析するためのFrameworkを構築した(図4)。PPNのコリン作動性ニューロンは、橋網様体ニューロンと延髄網様体の網様体脊髄路ニューロンを介して筋緊張を消失させると考えられている。一方、橋の腹側に存在するREM発生器を駆動して急速眼球運動を誘発すると推定されている。

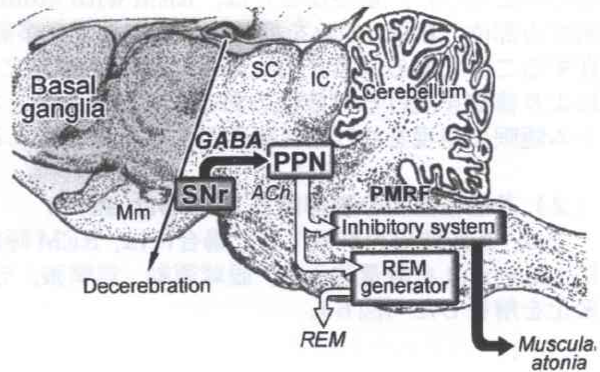


図4 大脳基底核によるレム睡眠制御のFramework

### (1) 基底核出力の修飾による眼球運動と筋緊張の変化

除脳ネコでは、大脳基底核の中で唯一黒質網様部 (Substantia nigra pars reticulata; SNr) のみが温存されている。従って、基底核の出力核であるSNrに電気刺激や化学刺激を加えることによるSNrからPPNへの投射系の活動を修飾することができる。そこで、最初にSNrに連続微小電気刺激を加え、PPNの刺激効果がどのように変化するかを解析した(図5)。

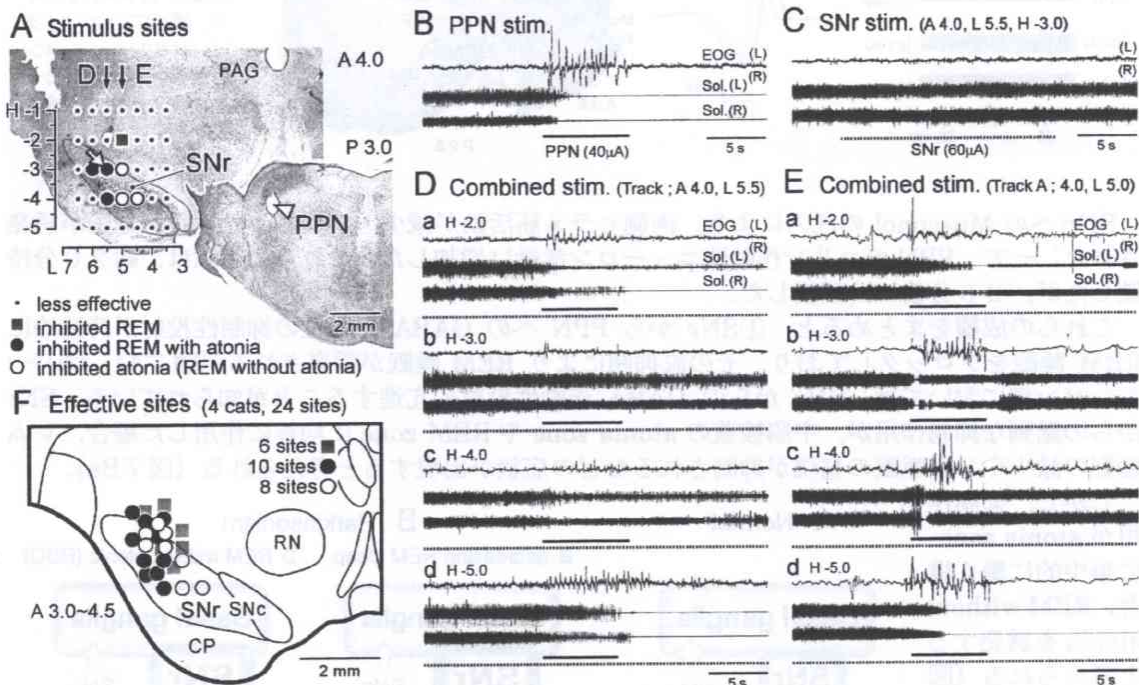


図5 SNr刺激によるPPN-induced REM with atonia の変化

A; SNr領域に加えた電気刺激。●は、REM with atonia をブロックした領域。○と■は各々 atonia, REM のみを抑制した領域。B; PPN-induced REM with atonia。C; SNrの刺激効果。筋緊張や眼球運動には変化は生じない。D; AのDで示したトラックの各々の部位に加えた電気刺激の効果。H-3.0を刺激した際、PPN刺激によるREM with atoniaはブロックされた。E; AのEで示したトラックの各々の部位に加えた電気刺激の効果。H-2.0の刺激は、REMのみを抑制した(a)。H-4.0の刺激は atoniaのみを抑制した(c; REM without atonia)。F; 複数標本におけるSNr刺激の効果。REMや atonia をブロックする領域はSNrの外側部に集中している。



PPNに刺激により誘発されるREM with atoniaは、SNrへの刺激により修飾されることが明らかとなった。重要なことは、REM with atoniaを完全に抑制する部位や、atoniaのみを抑制する部位、REMのみを抑制する部位など、多彩な作用を誘発する部位がSNrの外側部に混在することである(図5F)。即ち、PPNの賦活により誘発されるレム睡眠が、大脳基底核出力により修飾を受ける可能性のあることが明らかとなった。特に、基底核出力の亢進は、正常なレム睡眠の発現を妨げる可能性があるかと推定される。

## (2) 基底核出力の脱抑制とREM with atonia

では、基底核出力が低下した場合には、REM睡眠が誘発されるのであろうか？SNrの外側部にMuscimolを微量注入し、眼球運動、筋緊張、そしてPPNのコリン作動性ニューロン活動の変化を解析した(図6)。

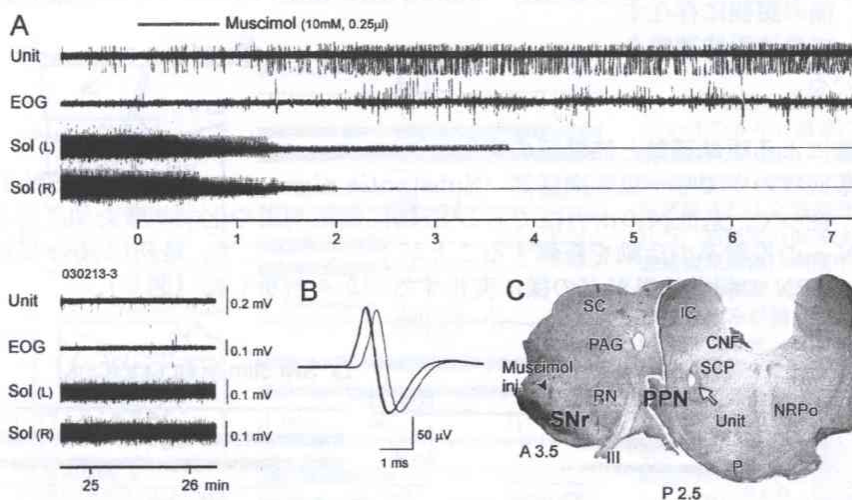


図6 SNrの非活化とREM with atonia

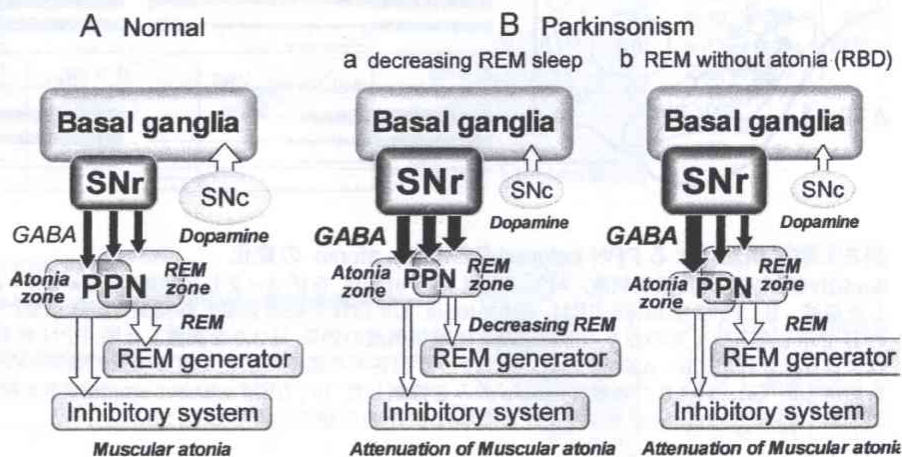
A; 上から PPN ニューロン活動, 眼球運動, 左右のヒラメ筋電図. ムシモールをSNrに注入すると, REM with atoniaが誘発され, PPNのコリンニューロンの発射活動が増加した. B; PPNニューロンのスパイク. 幅の広いスパイクは, コリンニューロンの特徴. C; ムシモールの注入部位(三角)とPPNニューロンの記録部位(白矢印).

SNrへのMuscimolの注入により、両側ヒラメ筋活動が減少・消失し、急速眼球運動が誘発された。一方、PPNのコリン作動性ニューロン活動は増加した。これらの特徴は、約20分持続したが、25分後には回復した。

これらの成績をまとめると、①SNrからPPNへのGABA作動性の抑制性投射が持続的にREM睡眠をブロックしており、その脱抑制によりREM睡眠が誘発される(図7A)、②パーキンソン病においては、SNrからのGABA作動性投射の亢進することが知られている。SNrからの過剰な抑制作用が、中脳被蓋のatonia zoneやREM zoneに均等に作用した場合、レム睡眠の減少やレム睡眠の発現が抑制されるなどの症状が出現すると考えられる(図7Ba)。

しかし、抑制作用がatonia zoneに集中的に働く場合、REM without atoniaを誘発すると考えられる(図7Bb)。

図7 基底核によるレム睡眠の調節



添 付 資 料

以下の添付資料は、この2年間の研究期間において、当研究課題およびこれに関連した研究業績であります。これらの論文は、本研究課題に加えて、平成10～12年の3年間に渡って遂行した「大脳基底核—脚橋被蓋核投射系による筋緊張と歩行の統合制御様式；基盤C研究、課題番号10680758；研究代表者、高草木 薫」と平成13～14年の2年間に渡って遂行した「大脳基底核と咽喉頭機能に関する基礎的研究；基盤C研究、課題番号13671761；研究代表者、斉藤和也、研究分担者、高草木薫」の補助により完成した論文であります。

これまでの約20年間、大脳基底核の働きは、大脳皮質と基底核により構成される神経回路網（大脳皮質～基底核ループ）の中においてのみ解析され、その機能の大部分がこのループを介して発現されると考えられてきました。しかし、動物の進化過程が物語るように、大脳基底核は本来、脳幹の活動を制御することにより、その本質的機能を発揮してきたと考えるのが妥当であると考えられます。特に、眼球運動と同様に、筋緊張や歩行という、内側下行路系の働きにより発揮される動物本来の基本的運動機能の制御には大脳基底核の働きが極めて重要であることが明らかになってきたと考えられます。

1. Takakusaki K, Habaguchi T, Ohinata-Sugimoto J, Saitoh K, Sakamoto T.

Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: a new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neuroscience*. 119, 293-308, 2003

要旨；大脳基底核の出力核である黒質網様部から脳幹の歩行中枢や筋緊張抑制領域には GABA 作動性投射の存在することが明らかとなった。この基底核～脳幹投射系が歩行運動と筋緊張の最適化や統合制御に関与する可能性と、この投射系の破綻が基底核疾患における歩行障害や筋緊張異常の病態発現に関与する可能性について言及した。大脳基底核の出力が脳幹の運動システムの活動自由度を制御するという新しい概念を提示した。

2. Takakusaki K, Saitoh K, Harada H, Okumura T, Sakamoto T.

Evidence for a role of basal ganglia in the regulation of rapid eye movement sleep by electrical and chemical stimulation for the pedunculopontine tegmental nucleus and the substantia nigra pars reticulata in decerebrate cats. *Neuroscience*. 124, 207-220, 2004

要旨；除脳ネコ標本の中脳被蓋に存在する脚橋被蓋核（PPN）細胞を賦活させることにより、急速眼球運動と筋緊張の消失（REM with atonia）を誘発することに成功した。この実験モデルを用いることによりレム睡眠時における運動機能の電気生理学的な解析が大幅に進むことが期待できる。この論文では、大脳基底核の出力核である黒質網様部（SNr）から PPN への GABA 作動性投射が、レム睡眠の発現や調節に関与している可能性を提示した。また、この投射系の機能障害がパーキンソン病における睡眠障害の背景に存在する可能性について言及した。

3. Takakusaki K, Habaguchi T., Saitoh K, Kohyama, J.

Changes in the excitability of hindlimb motoneurons during muscular atonia induced by stimulating the pedunculopontine tegmental nucleus in cats. *Neuroscience*. 124, 467-480, 2004.

要旨；PPN への電気刺激で誘発される筋緊張消失は、レム睡眠時の運動抑制を反映すると考えられる。脊髄  $\alpha$  運動細胞の細胞内記録を試み、筋緊張消失（運動抑制）を誘発する運動細胞へのシナプス機序について解析した。PPN の刺激により、後肢の伸筋と屈筋を支配する  $\alpha$  運動細胞の興奮性が強く抑制された。興奮性の抑制は膜抵抗の減少を伴っていることから、シナプス後抑制が作用していることを明らかにした。また、Ia EPSP の振幅減少は膜抵抗の減少よりも極めて強いため、シナプス前抑も働いている可能性を提示した。また、シナプス後抑制は、Cl<sup>-</sup> イオンの細胞内流入により誘発されることを証明した。

4. Takakusaki K, Saitoh K, Harada H, Kashiwayanagi M.

Role of basal ganglia – brainstem pathways in the control of motor behaviors .Neuroscience Research. 50, 137-151, 2004. (Review article)

要旨 ; 大脳基底核から脳幹への投射系による運動制御の仕組みについて、現在までの知見をまとめた。大脳基底核は、視床を介した大脳皮質への投射系と脳幹への投射系の双方を用いて運動制御に関与すること、基底核から脳幹への投射は眼球運動、歩行運動、運動に随伴する筋緊張の制御など、意識に上らない(皮質下の)運動過程に関与することなどを解説した。また、現在までの知見に基づいて、眼球運動の制御と歩行や筋緊張の制御についての類似点と相違点について解説した。さらに、大脳基底核による non-motor function の制御にも言及し、情動や意欲、意識、睡眠・覚醒の制御や、無意識の行動選択にも関与している可能性を示した。

5. Saitoh K, Hattori S, Song WJ, Isa T, Takakusaki K.

Nigral GABAergic inhibition upon cholinergic neurons in the rat pedunculopontine tegmental nucleus. European Journal of Neuroscience. 18, 879-886, 2003.

要旨 ; ラット脳幹のスライス標本を用いて黒質網様部 (SNr) から脚橋被蓋核 (PPN) 細胞への GABA 作動性投射を解析した。SNr に電気刺激を加え、PPN 細胞の細胞内活動を Whole cell patch clamp 法により記録した。SNr への電気刺激により、PPN の神経細胞には、GABA<sub>A</sub> 受容体を介するシナプス後電位が誘発された。記録終了後 PPN 細胞の内容物を採取し、RT-PCR 法にて 30% の PPN 細胞がコリン作動性ニューロンであることを証明した。即ち、SNr から PPN への GABA 作動性投射は PPN のコリン作動性ニューロンと非コリン作動性ニューロンの双方に対して抑制作用を誘発することが明らかとなった。

6. Saitoh K, Isa T, Takakusaki K.

Nigral GABAergic inhibition upon mesencephalic dopaminergic cell groups in rats. European Journal of Neuroscience. 19, 2399-2409, 2004.

要旨 ; ラット脳幹のスライス標本を用いて黒質網様部 (SNr) から中脳ドーパミン (DA) 細胞への GABA 作動性投射を解析した。SNr に電気刺激を加え、DA 細胞の細胞内活動を Whole cell patch clamp 法により記録した。中脳ドーパミン細胞は黒質緻密部 (SNc)、腹側被蓋野 (VTA)、後赤核領域 (RRF) の 3 領域に分布している。SNr に加えた電気刺激は、各々の領域の DA 細胞に GABA<sub>A</sub> 及び GABA<sub>B</sub> 受容体を介する抑制性シナプス電位を誘発した。各々の領域の DA 細胞は中枢神経系の異なる領域に投射する。従って、大脳基底核は、DA 細胞を介して、中枢神経系の広汎な領域に存在する神経細胞の活動調節に関与すると推定される。

7. Takakusaki K, Kohyama J, Matsuyama K.

Medullary reticulospinal tract mediating a generalized motor inhibition in cats: III. Functional organization of spinal interneurons in the lower lumbar segments. Neuroscience 121, 731-746, 2003

要旨 ; 筋緊張の制御に関与する脊髄内介在細胞群の役割について検討した。PPN からの出力は、橋網様体と延髄網様体脊髄路細胞を経由して脊髄に至る。そこで、延髄網様体に電気刺激を加えて誘発した筋緊張抑制時における介在細胞の活動を解析した。拮抗 (Ia) 抑制や自原 (Ib) 抑制、反回抑制、屈曲反射を媒介する多くの介在細胞の活動は延髄網様体の刺激で抑制された (全体の 3/4)。しかし、一部の Ib 介在細胞や屈曲反射経路から抑制を受ける介在細胞 (全体の 1/2) は延髄網様体の刺激で興奮した。これらの介在細胞は脊髄灰白質の腹内側に分布しており、 $\alpha$  運動細胞や上記介在細胞群に対する抑制作用を誘発し、筋緊張を抑制させると考えられた。



**8. 高草木 薫 2003 基底核と睡眠 Medical Review, 15, 2003-2009**

大脳基底核疾患，特にパーキンソン病に随伴する睡眠障害について概説した。大脳基底核疾患における睡眠障害は同疾患に随伴する運動機能の障害の病態生理学的機序と密接な関係のある可能性を指摘した。

**9. 高草木 薫 2003 大脳基底核の機能；パーキンソン病との関連において。Lecture 日本生理学会雑誌 65, 113-129**

大脳基底核の機能について概説した。発生学的に視た大脳基底核の機能的役割から，現在明らかにされている大脳基底核による運動制御や高次脳機能の制御のメカニズム，そして，大脳基底核疾患の病態生理学的機序について平易な説明を試みた。