

AMCoR

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

Brain Medical (2003.09) 15巻3号:260～267.

【基底核】
基底核と睡眠

高草木薫

MEDICAL REVIEW

4. 基底核と睡眠

旭川医科大学生理学第二講座 高草木 薫

論文の要旨（213字）

基底核の疾患の一つであるパーキンソン病では運動障害のみならず睡眠障害も出現する。これは、基底核と睡眠の神経機構の間には密接な関係が存在すること示している。基底核からの出力は大脳皮質や脳幹の活動を制御する。一方、脳幹網様体から広範な大脳皮質領域への投射（上行性網様体賦活系）は覚醒の維持や睡眠の発現に中心的な役割を果たす。視床下部や脳幹に存在する様々な神経伝達物質の働きが基底核の機能や覚醒・睡眠を調節する上で重要な役割を担う。

キーワード

- 上行性網様体賦活系
- ドーパミン
- モノアミン
- アセチルコリン
- パーキンソン病

テキスト字数 6280字

図4枚

引用文献 27

はじめに

大脳基底核（以下基底核）の疾患では、随意運動量や筋緊張の異常などの運動機能の障害が顕著である。しかし、基底核疾患の一つであるパーキンソン病では、入眠障害、昼間の眠気、レム睡眠の減少、レム睡眠時異常行動症候群などの睡眠の異常が高率に出現する。これは、基底核と睡眠の間には密接な関連があること示している。では、基底核と睡眠を誘発する神経機構の間にはどのような関係があるのであろうか？また、基底核疾患における睡眠障害はどのようなメカニズムで出現するのであろうか？

基底核と睡眠の関係を理解する上で重要なポイントは、「基底核の出力が覚醒の維持や睡眠の発現に関与する神経機構にどのような作用を及ぼすのか」、そして、「ドーパミンをはじめとする神経伝達物質は、基底核の機能と覚醒・睡眠の調節にどのような役割を果たすのか」の2点を理解することであると考えられる。本稿ではまず始めに「覚醒・睡眠の神経機構」と「基底核の入出力系」とを概説する。ついで、「パーキンソン病の睡眠障害」のメカニズムを考察しながら、基底核と睡眠の関係について言及しようと思う。

1 覚醒・睡眠の神経機構（図1）

我々は24時間周期で睡眠と覚醒を繰り返す。睡眠は正確に制御された特殊な脳活動である[1]。正常ではノンレム睡眠に続いてレム睡眠に入り、一晩にこのサイクルを数回繰り返す。覚醒・睡眠の神経機構の詳細については最近の総説[2]などを参考にして頂きたい。

(1) **サーカディアンリズム（日周リズム）**；視床下部の前方に存在する視交叉上核の生物時計がサーカディアンリズムを形成する。網膜から視交叉上核への光情報はこのリズムを強固にしている。視交叉上核からの信号は視床下部を經由して、睡眠・体温・内分泌などの調節を司る領域へと伝達される[2]。サーカディアンリズムに対応して松果体からメラトニン分泌される。メラトニンは視交叉上核へのフィードバック信号として作用する。メラトニンとドーパミン作動系には相互作用があり、これは生物時計の活動を修飾すると共に基底核における運動機能の調節にも関与する[3]。

(2) **覚醒（wakefulness）**；脳幹に存在するコリン作動系（脚橋被蓋核、背外側被蓋核；図2A）、セロトニン作動系（縫線核群；図2B）、ノルアドレナリン作動系（青斑核）や、後部視床下部のヒスタミン作動系、そして前脳基底部のコリン作動系は、覚醒系として中枢神経系に広く投射すると共に、上行性網様体賦活系（図3B）を活動させて脳活動を亢進させる（覚醒；図2D）。覚醒時には、 β 波（14~20 Hz）をベースに、安静閉眼時の α 波（8-12 Hz）や注意している際の γ 波（約40 Hz）などの脳波が記録される。また骨格筋の筋緊張は維持され、適切な運動が可能となる。これは大脳皮質や脳幹からの運動性下行路系とモノアミン作動性下行路系との作用により運動と感覚の統合が適切に行われるためである。覚醒系は外側視床下部のオレキシン作動系の興奮作用を受ける。睡眠関連疾患のナルコレプシーではオレキシン細胞の数が減少している[4]。

(3) **ノンレム睡眠（NREM sleep）**；腹外側視索前野から覚醒系には抑制性のGABA作動性投射があり、この作用により覚醒系の活動が減少するとノンレム睡眠が誘発される。生体時計からの日周リズムと覚醒時に蓄積するアデノシンが腹外側視索前野の活動を誘発する。これは、視床下部や脳幹に存在する覚醒系の活動を抑制する。その結果、上行性網様体賦活系の活動が低下するため、視床と大脳皮質間でゆっくりとした内因性リズムが形成される。これが δ 波である。脳波上、紡錘波の出現によりノンレム睡眠（睡眠第2期）に入ったと確認できる。 δ 波（高振幅徐波）は睡眠3-4期に広汎な皮質領域での同期活動として記録できる。また大脳皮質や脳幹からの下行路やモノアミン作動性下行路の活動が低下

するため筋緊張は低下する。一端ノンレム睡眠が誘発されると、脳幹のコリン作動系とモノアミン作動系による相互作用が働いてノンレム睡眠—レム睡眠サイクルが駆動される。

(4) **レム睡眠 (REM sleep)**；覚醒時には全ての覚醒系が活動するが、レム睡眠時にはコリン作動系のみが活動する (図 2 D)。脳幹のコリン作動系は上行性網様体賦活系の活動を促して、また前脳基底部のコリン作動系は直接大脳皮質に投射して、大脳皮質活動を賦活させる。これにより覚醒時と同様の脳波覚醒が誘発される。またコリン作動系の活動上昇により急速眼球運動が出現し、骨格筋の筋緊張は消失する。これはコリン作動系が抑制性網様体脊髄路系を活動させるためである [5]。この抑制性系は筋緊張のみならず脊髄反射弓の活動を抑制する [6]と共に、モノアミン作動性下行路の活動も抑制する [5]。従って、レム睡眠時には、脳が覚醒しているにも拘らず運動機能は完全に抑制される (図 4 B)。レム睡眠時には呼吸・循環機能、代謝活動を含む自律神経機能は大きく変動する。脳循環障害や虚血性心疾患、睡眠時無呼吸などはこの時期に出現することが多い。

(5) **ドーパミン作動系**

中脳ドーパミン作動系 (黒質緻密部、腹側被蓋野；図 2 C) は睡眠・覚醒サイクルに対応した活動を示さないという報告がある [7]。しかし、ドーパミン作動系には、コリン作動系 (脚橋被蓋核) やセロトニン作動系 (背側縫線核)、そして視床下核からのグルタミン酸作動性投射などからの興奮性入力働く。これらは睡眠・覚醒サイクルに対応した活動動態を示すので、覚醒・睡眠時におけるドーパミン作動系の活動パターンを再評価する必要がある。レム睡眠時におけるモノアミン作動系の活動消失はドーパミンの作用を増強させる。前脳 (特に辺縁系領域) におけるドーパミンの作用亢進は、「夢」を誘発させるらしい [8]。即ち、脳幹はレム睡眠を誘発し、前脳におけるドーパミン作動系の作用が「夢体験」を誘発する [9]。モノアミン作動系は大脳皮質活動の恒常性維持に関わる一方で、ドーパミンによる過剰な脳活動を抑制しているという仮説がある。覚醒時において思考の文脈性が保たれているはモノアミンレベルが高いためであり、夢体験に適切な文脈性が欠如しているのは過剰なドーパミンの働きをモノアミン作動系が抑制できないためらしい [8]。この仮説は、レム睡眠時における脳活動が統合失調症における幻覚時の脳活動パターンと非常に似ている [2] ことの説明になるのかも知れない。

2 基底核の入出力系と覚醒・睡眠の神経機構

図 3 A は基底核の入出力系をまとめたものである。基底核は大脳皮質の広汎な領域からの興奮性入力を受ける (皮質線条体投射)。異なった大脳皮質領域に由来する情報は、それぞれ基底核内の異なった部位で処理された後に、出力核 (淡蒼球内節・黒質網様部) から視床を介してもとの大脳皮質領域に戻る (視床-大脳投射)。これらを併せて大脳皮質-基底核ループと呼ぶ。大脳皮質-基底核ループには運動系ループ (運動制御)、前頭前野系ループ (認知・行動・意思)、辺縁系ループ (情動・意欲)、眼球運動ループ (眼球運動) などがある。また、基底核からの出力は脚橋被蓋核領域への投射を介して脳幹の機能を調節する (基底核-脳幹系)。この経路は、随意運動に随伴する筋緊張や姿勢反射、そして自動的な運動パターンの制御に関わっている。即ち、基底核は大脳皮質-基底核ループと基底核-脳幹系の 2 つのルートを用いて中枢神経系の機能を調節すると考えられる [5]。

従って、基底核からの GABA 作動性出力は、①脚橋被蓋核のコリン作動系の活動およびこれを経由して脳幹網様体の活動を、②視床への直接投射や脚橋被蓋核を介して視床非特殊核の活動を、③視床—大脳投射を介して大脳皮質の活動を各々調節する。即ち、基底核からの出力は (上行性網様体賦活系を介して)、覚醒時とレム睡眠時の脳波覚醒や、ノンレ

ム睡眠時における視床—大脳皮質間の活動を各々修飾していると考えられる。さらに、視床非特殊核から基底核（線条体）には豊富な線維投射がある。この視床—線条体投射は睡眠・覚醒時における基底核の活動動態の維持に関与するのかも知れない。

覚醒・睡眠に関与する神経伝達物質は、基底核の機能を調節する上でも極めて重要である。その中でもドーパミン作動系（図2D）は、基底核が司る運動・認知・情動・眼球運動など全ての機能と密接に関連している（図3A）。一方、コリン作動系（図2A）やセロトニン作動系（図2B）も、基底核に線維を投射して基底核の機能に関与している。

従って、基底核の障害は睡眠・覚醒の神経機構の活動に影響をもたらす可能性がある。また、上記の神経伝達物質の異常は、睡眠・覚醒の障害のみならず、基底核の機能障害を誘発すると考えられる。では、パーキンソン病を例にとり、基底核疾患に伴う睡眠障害の病態メカニズムを考察してみよう。

3 パーキンソン病（PD）の睡眠障害

PDではドーパミンの減少に伴って基底核からのGABA作動性出力が亢進する（図3A）。これは視床—大脳皮質投射を介して、大脳皮質活動を低下させる[10]と共に、基底核—脳幹系を介して脳幹網様体の活動を低下させる[11]。即ちPDでは、上行性網様体賦活系～視床～大脳皮質投射系の機能が低下すると推定される。これは、覚醒時における alertness やノンレム睡眠における脳波の同期活動、そしてレム睡眠時の脳波覚醒と筋緊張抑制などを減弱させる可能性がある。またPDでは、ドーパミンニューロンの脱落のみならず、セロトニン作動系やノルアドレナリン作動系、そしてコリン作動系なども変性する[12]。その結果、運動機能の異常に加えて多彩な睡眠障害が出現する。病期の進行に伴い脳幹網様体も変性するため、上行性網様体賦活系や網様体脊髄路系の機能は著しく低下すると推測される。従って、PDにおける睡眠障害の程度や頻度はこの疾患の重症度と相関する。さらに、PDに対するドーパミン補充療法は、運動障害の軽減をもたらす一方で、睡眠時異常行動症候群や日中の眠気、睡眠発作などの睡眠障害の誘引となることも分かってきた。

(1) 不眠

不眠はPDの約80%で出現する。これらは、入眠障害、睡眠時の中途覚醒、早朝覚醒などである。PDでは睡眠第1期が多く、深睡眠（第3～4期）は極めて少ない。即ち覚醒からノンレム睡眠への移行が妨げられている。特発性不眠症では入眠時に基底核の血流低下が報告されており、ドーパミン低下による線条体の機能障害が入眠障害の一要因と考えられる[13]。また、視床—大脳皮質による脳波の脱同期が、基底核出力の亢進により抑制されている可能性もある。

不眠の原因としてPDに伴う運動障害（筋固縮や寝返りが打てないなど）も関与する。またムズムス脚症候群（Restless leg syndrome；下肢の異常感覚）や周期性四肢運動障害（Periodic limb movements；主に下肢に出現する不随意運動）などは睡眠第1期に多く、これも線条体のドーパミン減少によると考えられている[14]。

うつ症状も不眠の要因として重要である[15]。扁桃体は情動や感情の調節に重要な領域であり、脳幹と密接な線維連絡を持つ。扁桃体に投射するセロトニン系はノンレム睡眠からレム睡眠への移行に[16]、コリン系はレム睡眠の維持[17]に関与しており、扁桃体におけるこれらの投射系の障害は、抑うつ症状と睡眠障害の双方に関連すると考えられる。

(2) レム睡眠時の障害

PDではレム睡眠が非常に減少している。その一因として基底核からの過剰な抑制出力の増加が考えられる。我々はネコを用いた研究でこの可能性について検討した（図4）。中脳

レベルで上位脳を離壇した除脳ネコ標本（図 4 A）では後肢の抗重力筋活動が亢進する（除脳固縮）。脚橋被蓋核に電気刺激を加えると筋活動の消失と急速眼球運動が出現する（図 4 Ba）。しかし、黒質網様部への電気刺激により、これらの発現が抑制された（図 4 Bb）。基底核出力の増加が筋緊張抑制系とレム発生器の活動を抑制し、レム睡眠の発現を抑制すると考えられる[18]。また、基底核出力の亢進は視床～大脳皮質投射の活動を減弱させ、レム睡眠時の脳波覚醒を抑制すると思われる（図 4 C）。さらに、コリン作動系の変性もレム睡眠を減少させる原因であろう。

PD ではレム睡眠時異常行動症候群（REM behavioral disorders: RBD）も高頻度に出現する。これはレム睡眠時に夢体験に基づく異常行動が出現する病態であり、筋緊張抑制系の機能低下という要因が関与している。筋緊張抑制系の機能低下は主に脚橋被蓋核のコリン作動系の障害によると考えられる[19]。しかし、皮質線条体変性症や進行性核上性麻痺など、脚橋被蓋核に病変の存在する他の疾患においては RBD が必ずしも出現しないので、RBD は脚橋被蓋核の障害によるという一元的メカニズムでは説明できない[20]。またドーパミン作動系の異常が RBD に関与すると思われる。特発性 RBD ではドーパミントランスポーターの機能が低下しており、レム期における辺縁系の血流増加が観察された[21]。ドーパミンの取り込み障害による夢体験の増加も RBD に関与しているのかも知れない。

視床下核に対する電気刺激（脳深部刺激）が、この疾患の運動障害の回復に有用である。視床下核への刺激は PD における基底核からの抑制出力の亢進をブロックすると考えられている[22]。病期の進行した PD 患者に対しての脳深部刺激は夜間の睡眠時間を増加させることが分かったが、REM 睡眠そのものには影響しなかった[23]。従って、脳深部刺激は、運動機能を回復させることにより、ノンレム睡眠を増加させたと考えられる。

(3) 覚醒時の障害

PD では昼間の眠気や過度の睡眠も頻繁に観察される。夜間睡眠の減少や中断がこれらの症状の原因と考えられている[24]が、覚醒系伝達物質や上行性網様体賦活系の機能障害も関与するかも知れない。加えて、PD に対するドーパミン補充療法もこれらの症状の誘引として重要である。大量の L-DOPA 投与は興奮作用とノンレム睡眠・レム睡眠の抑制を誘発する（D1 様作用）が、少量の L-DOPA 投与はむしろ眠気を誘発する（D2 様作用）[25]。さらにドーパミン治療により血漿中のメラトニンリズムに変化が生じる症例も報告されており[26]、睡眠・覚醒障害がドーパミン治療に伴うメラトニンリズムの異常により誘発される可能性もある。

ドーパミン補充療法は睡眠発作を誘発することも知られている[24]。睡眠発作は、ドーパミンの作用で誘発されると考えられるが、どの様なメカニズムが働いているのかは解明されていない。睡眠発作はナルコレプシーの情動性脱力発作と似ている。しかし、PD における髄液中のオレキシンレベルは正常範囲内であった[27]。

結語

基底核の異常は運動機能のみならず、認知や学習などの高次脳機能や精神活動に影響をもたらすと考えられている。その一方で、パーキンソン病ではその治療中に様々な睡眠や覚醒機能の異常が出現する。しかしながら、基底核と睡眠の関連性については未だ解明されていない点が多く、遺伝子や分子レベルの研究に加えて、基底核と睡眠の神経機構をシステムの的に解析することが重要であると考えられる。

引用文献

- 1) Jouvet M : J Sleep Res 7: suppl. 1: 1-5, 1998
- 2) Pace-Scott EF, Hobson JA : Nature Rev 3 : 591-605, 2002
- 3) Zisapel N : Cell Mol Neurobiol 21: 605-616, 2001
- 4) Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al. : Nat Med 6: 991-997, 2000
- 5) 高草木 薫 日本生理誌 65: 113-129, 2003
- 6) Takakusaki K, Kohyama, J, Matsuyama K, Mori S : Neuroscience 103 : 511-527, 2003
- 7) Steinfels GF, Heym J, Strecker RE, Jacobs BL : Brain Res 10 : 258, 217-228, 1983
- 8) Gottesmann C : Psychi Clin Neurosci 56 : 345-354, 2002
- 9) Solms M : Behav Brain Sci 23 : 843-850, 2000
- 10) Wichmann T, DeLong MR : Curr Opin Neurobiol 6 : 751-758, 1996
- 11) Takakusaki K, Habaguichi T, Ohhinata-Sugimoto J, et al.: Neuroscience 119 : 293-308, 2003
- 12) Zweig RM, Jankel WR, Hedreen JC, et al. : Ann. Neurol. 26 : 41-46, 1989
- 13) Smith MT, Perlis ML, Chengazi VU, et al. : Sleep 25 :325-335, 2002
- 14) Happe S, Pirker W, Klosch G, et al. : J Neurol 250 : 83-86, 2003
- 15) Brandstädter D, Oertel WH : Adv Neurol 91 : 371-381, 2003
- 16) Sanford LD, Tejani-Butt SM, Ross RJ, Morrison AR : Arch Ital Biol 134: 81-99, 1995
- 17) Calvo JM, Simon-Arceo K, Fernandez-Mas R. Neuroreport 7: 577-580, 1996
- 18) Takakusaki k, Saitoh K, Harada H, et al. : Neuroscience in press
- 19) Rye DB : Sleep 20:757-788, 1997
- 20) Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, et al. : Mov Disord 16 : 622-630, 2001
- 21) Eisensehr I, Linke R, Noachtar S, et al. : Brain 123 : 1155-1160, 2000
- 22) Benabid A-L, Vercucil L, Benazzouz A, et al. : Adv Neurol 91 : 293-302, 2003
- 23) Iranzo A, Valldeoriola F, Santamaria J, et al. : J Neurol Neurosurg Psychiatry 72 : 661-664.
- 24) Factor SA, McAlarney T, Sanchez R, et al. : Mov Disord 5 : 280-285, 1990
- 25) Rye DB, Jankovic J : Neurology 58 : 341-346, 2002
- 26) Bordet R, Devos D, Brique S, et al. : Clin Neuropharmacol. 26 : 65-72, 2003
- 27) Overeem S, van Hilten JJ, Ripley B, et al. : Neurology 58 : 498-499, 2002

図の説明

図1 覚醒・睡眠の調節に関わる脳領域（文献2より引用）

間脳（視床下部を含む）や脳幹は、日周リズムの形成、覚醒の維持と睡眠の開始、そしてノンレム睡眠とレム睡眠の発現に関与すると思われる。一方、大脳皮質や辺縁系、線条体などの前脳は夢の心理学的メカニズムに、海馬一皮質系は覚醒時とレム睡眠時における記憶処理の過程に各々関与すると思われる。視床と大脳皮質間の神経回路はノンレム睡眠時における内因性徐波リズム（ δ 派）の形成に関与する。

図2 覚醒と睡眠の調節に関与する主な神経伝達物質

A-C：各々コリン作動系(A)、セロトニン作動系(B)、ドーパミン作動系(C)の起始核と投射領域。コリン作動系とセロトニン作動系は大脳皮質、基底核、脳幹、小脳に広く線維を投射するが、ドーパミン作動系の投射領域は、主に基底核と前頭連合野、辺縁系に限られる。D：覚醒・睡眠時におけるこれらの神経伝達物質の働き。詳しくは本文参照。

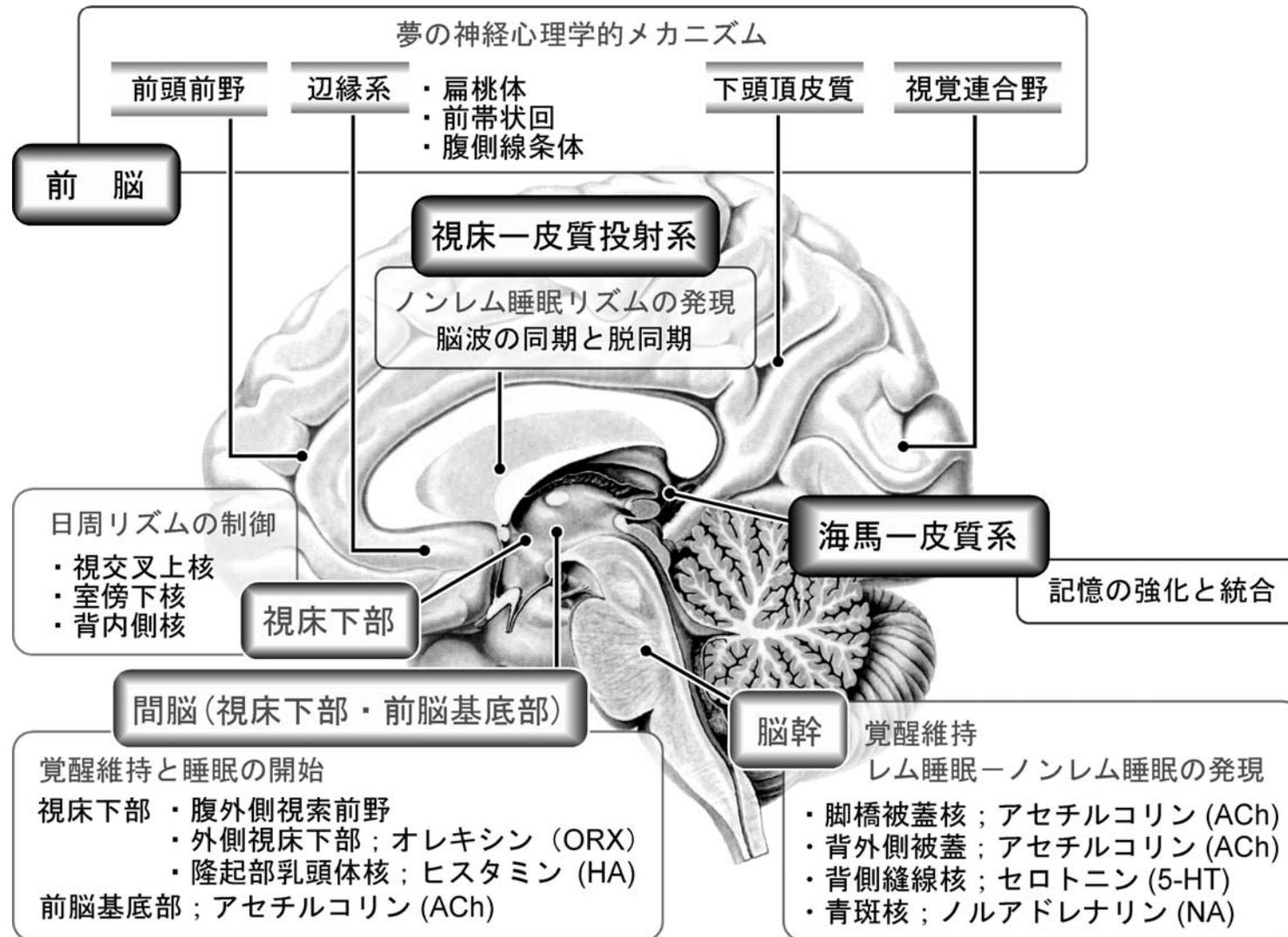
図3 基底核の入・出力系と上行性網様体賦活系

A：基底核の入・出力系。基底核は、大脳皮質から入力を受け、大脳皮質・辺縁系と脳幹に出力を送る。繊細な手足の随意運動は皮質脊髄路を、随意運動に随伴する姿勢や筋緊張の調節は網様体脊髄路系を各々介して実行される。B：上行性網様体賦活系と脳幹からの下行路。上行性網様体賦活系は覚醒時とレム睡眠時の脳波覚醒に関与する。覚醒時には網様体脊髄路系とモノアミン性下行路の活動により筋緊張が維持される。レム睡眠時にはコリン作動系の活動により抑制性網様体脊髄路系が働き筋緊張は消失する。脳幹内にけるコリン作動系とモノアミン作動系の相互作用によりノンレム睡眠とレム睡眠の切り替えが行われる。コリン作動系とモノアミン作動系は脳幹網様体・基底核・視床・大脳皮質に線維を投射する。従って、基底核も覚醒・睡眠の神経機構もこれらの伝達物質の影響を受ける。ACh:アセチルコリン、DA：ドーパミン、5-HT：セロトニン、NA：ノルアドレナリン、HA：ヒスタミン、GABA： γ アミノ酪酸。

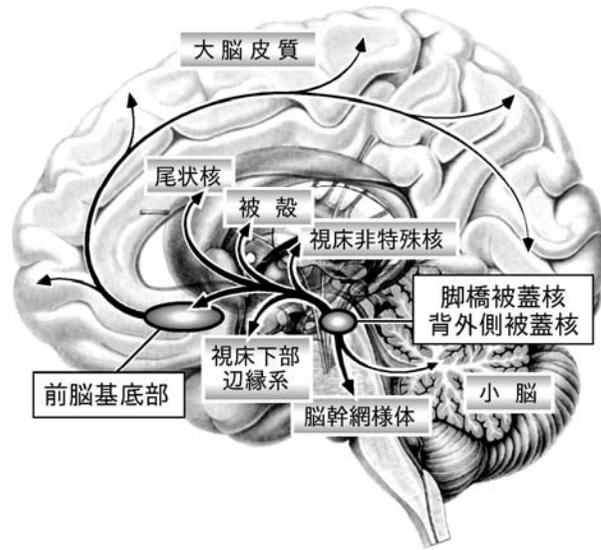
図4 基底核-脳幹系による筋緊張と急速眼球運動の制御（文献18より引用、改変）

A：除脳ネコ標本における実験方法。黒質網様部(SNr)と脚橋被蓋核(PPN)に刺激電極を刺入する。B：PPNに刺激(50 Hz, 40 μ A)を加えると急速眼球運動が出現し、左右の後肢ヒラメ筋活動が消失する(a)。しかし、SNrに電気刺激(100 Hz, 60 μ A)を加えるとPPNで誘発された効果が消失した(b)。C：実験結果の考察。黒質網様部から脚橋被蓋核へのGABA作動性投射により、レム睡眠時の急速眼球運動や筋緊張消失の過程が調節されている可能性がある。また、基底核から視床への出力は視床・大脳投射系の活動を修飾してノンレム睡眠時における活動やレム睡眠時の脳波覚醒に影響を及ぼす可能性がある。

図1

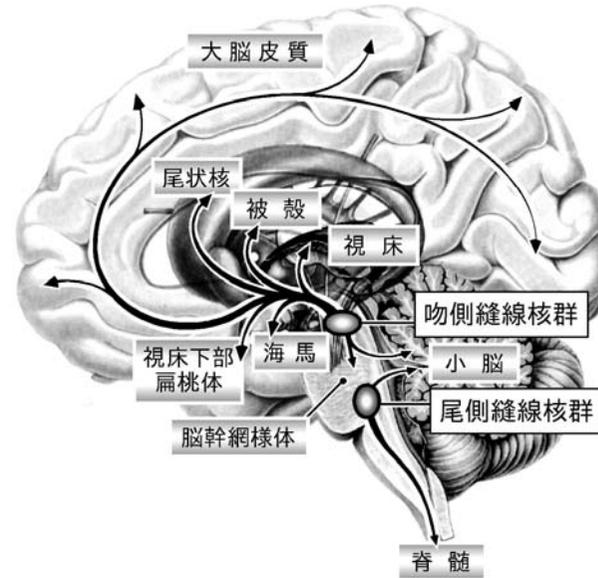


A コリン作動系

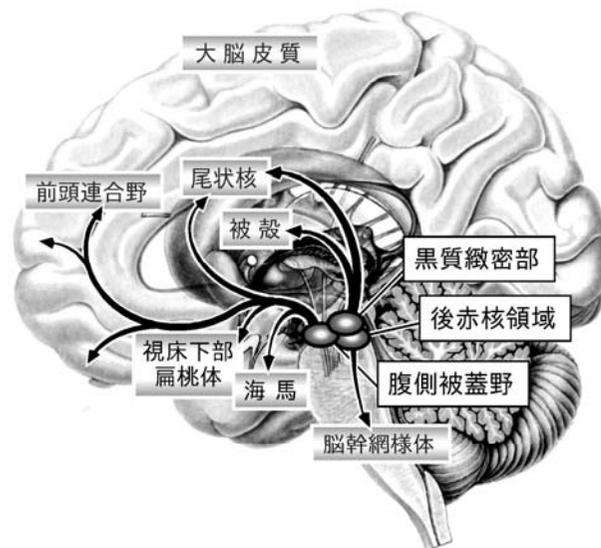


B セロトニン作動系

図2



C ドーパミン作動系



D 睡眠と神経伝達物質

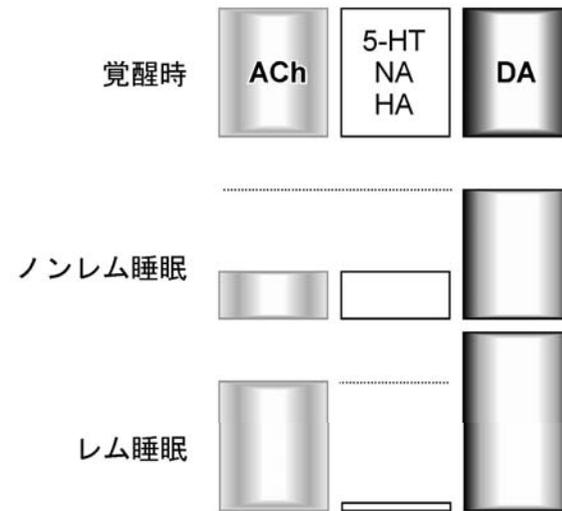
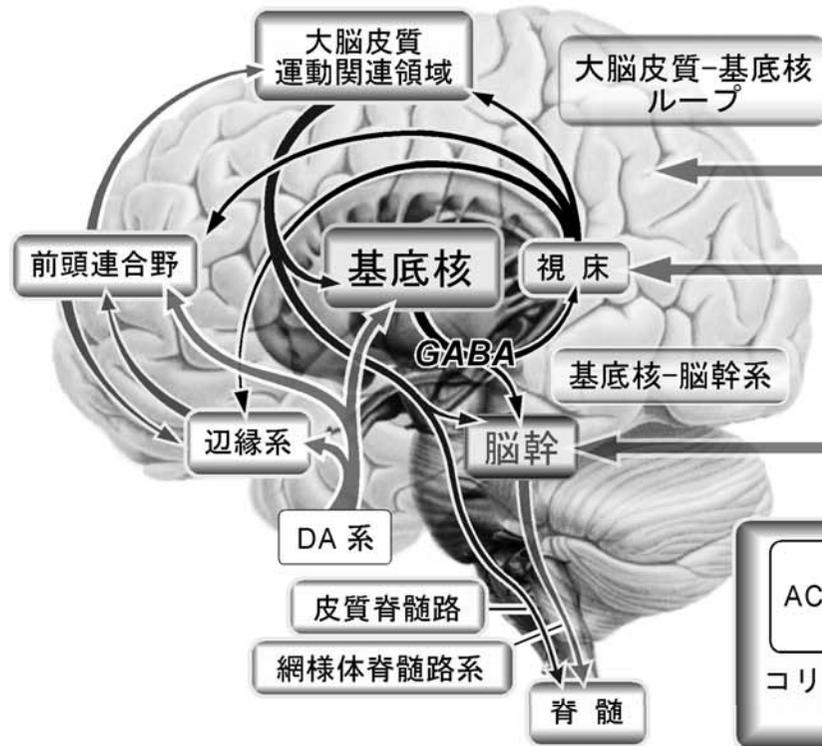


図3

A 基底核の入・出力系



B 上行性網様体賦活系

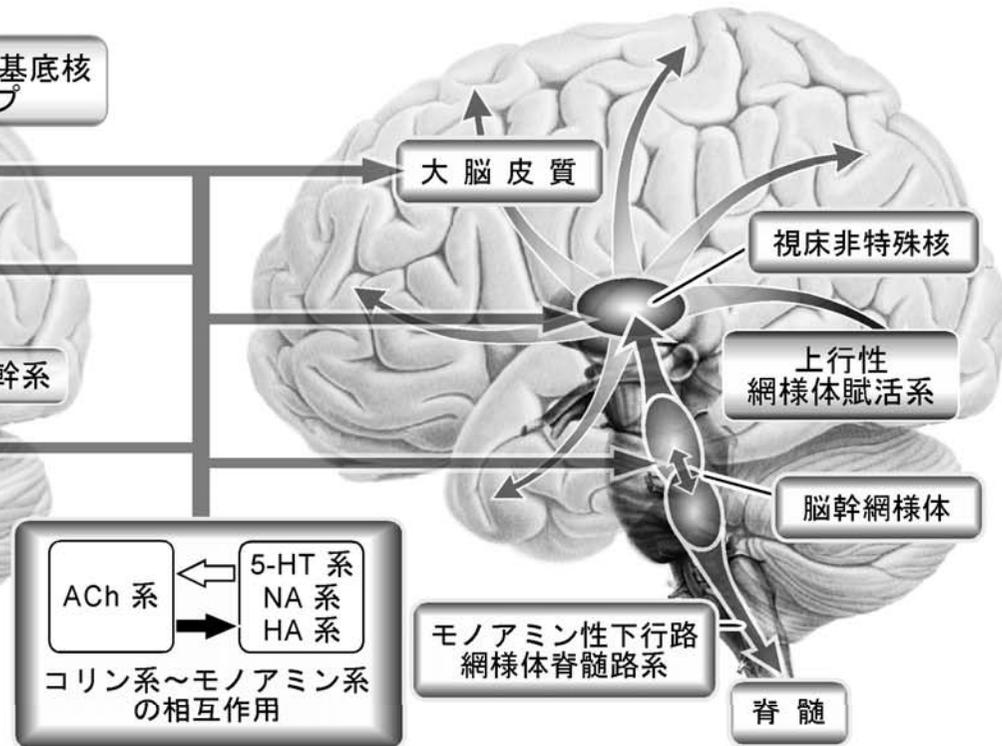


図4

