

大脳基底核による運動の制御

高草木 薫*

要旨：大脳皮質は認知的な随意運動の発現に、脳幹—脊髄は姿勢反射や筋緊張、歩行などの生得的な運動に、そして、大脳皮質から脳幹への皮質網様体投射は随意運動に先行する姿勢制御に関与する。大脳基底核は強力な抑制作用と脱抑制によって、大脳皮質と脳幹の時間的・空間的な活動動態を協調的に制御し、適切な運動機能の発現に寄与する。したがって、大脳基底核の障害やこれを修飾するドーパミン作動系の異常により、この協調的な調節機構が破綻すると、随意運動や姿勢筋緊張、そして、歩行の異常など、基底核疾患に特有の運動障害が出現する。

(臨床神経, 49 : 325—334, 2009)

Key words：パーキンソン病, 姿勢筋緊張, 中脳歩行誘発野, 脚橋被蓋核, 基底核—脳幹系, ハイブリッドモデル

はじめに

「食事を摂り、新聞を読み、仕事をする」というありふれた日常生活や習慣に、大脳基底核(以下、基底核)が関与する。基底核疾患では、意図する運動だけで無く、日常的の自然な動作や行動も困難になる。Marsdenは基底核の機能を“Basal ganglia is involved in the automatic execution of learned motor act”と洞察した¹⁾。基底核は獲得した行動を自動的に遂行するために必要なのである。最近の研究により、基底核が精緻運動の制御や学習・認知などの高次機能に重要な役割を持つことが明らかにされた。しかし、基底核疾患のQOLを低下させる最大の原因は脳の高次機能障害よりも、むしろ「歩行障害や姿勢調節の異常」など運動機能の障害である。にもかかわらず、運動機能障害のメカニズムについての知見は十分ではない。本稿では、「運動と姿勢」に焦点を当てて、基底核による運動制御の仕組みについて概説する。

1. 運動制御の基本的な枠組み

基底核の入出力系を Fig. 1 にまとめた。基底核は大脳皮質から入力を受け(皮質—線条体投射)、基底核内の神経回路で処理された情報は、大脳皮質や辺縁系(大脳皮質—基底核ループ)、そして脳幹(基底核—脳幹系)へと出力される。大脳皮質—基底核ループには運動ループ、認知ループ、辺縁系ループ、眼球運動ループがあり、運動機能に加えて認知・情動などの精神機能に関与する²⁾。一方、姿勢や歩行などは基底核—脳幹系で制御される³⁾。基底核の機能を理解する上で重要なポイントは2つである。一つは、基底核の持つ強力な抑制作用と脱抑制、そして、もう一つは、標的となる脳幹や大脳皮質による

運動制御のメカニズムである。

1-1. 運動や行動のカテゴリー

運動や行動は三つのカテゴリーに分類される⁴⁾。第一は、生存に必須の生得的パターン運動である。これは嚥下や咀嚼、排尿、サッケードなどの眼球運動、そして歩行や姿勢制御などであり、脳幹と脊髄にこれらの運動を生成する神経機構が存在する。第二は「闘争」や「逃走」で代表される情動行動である。辺縁系や視床下部から脳幹への投射系は、脳幹・脊髄のパターン運動生成機構と自律神経系を動員する。第三のカテゴリーが随意的な運動や行動である。これには大脳皮質で生成される認知情報や記憶、意志が必要である。基底核は、脳幹、辺縁系、そして大脳皮質への投射を介して、“生得的なパターン

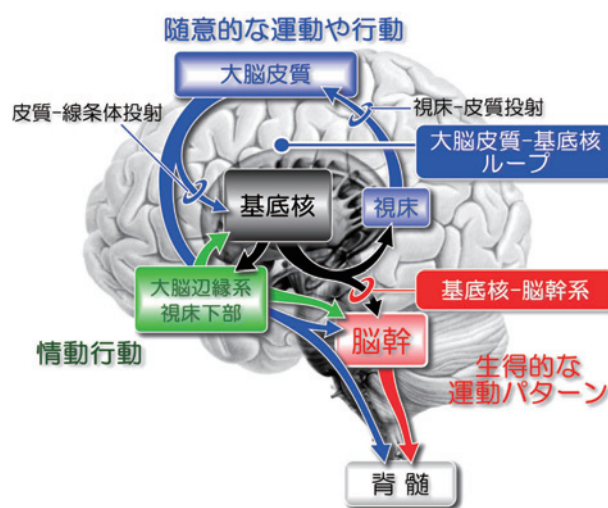


Fig. 1 大脳基底核の入出力系
詳細は本文参照。文献4から引用、改変

*Corresponding author: 旭川医科大学・生理学講座〔〒078-8511 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1〕

旭川医科大学生理学神経機能分野

(受付日：2009年3月29日)

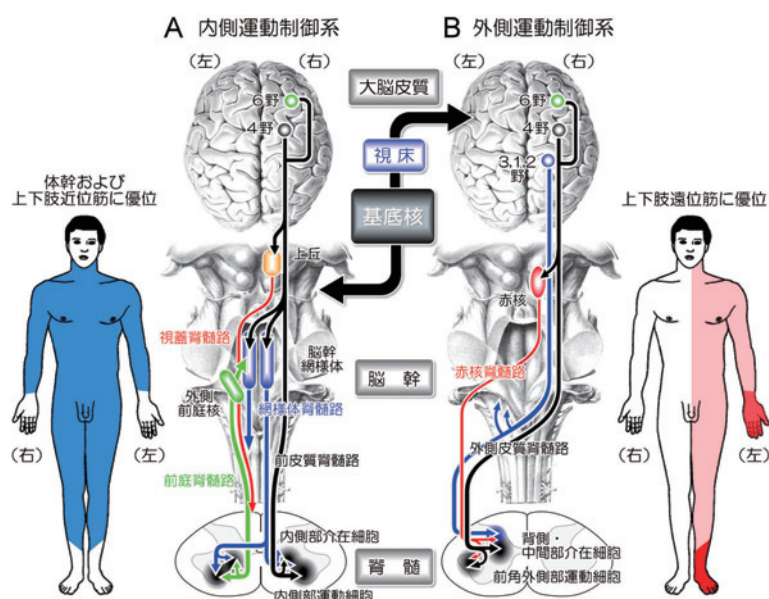


Fig. 2 内側運動制御系 (左) と外側運動制御系 (右)

大脳基底核は、大脳皮質と脳幹への投射系を介して、各々、外側および内側運動制御系の活動を調節する。内側運動制御系は、両側の頭・頸部、体幹、上下肢の近位筋の運動に関与する (青色)。外側運動制御系は、対側、とくに、手・足の遠位筋による運動を制御する。詳細は本文参照。

ン運動”，“行動の情動的側面”，そして“運動の随意的側面”を制御する。

1-2. 内側運動制御系と外側運動制御系

運動は，“体幹や上下肢の近位筋による歩行や姿勢制御”と“手指の遠位筋をもちいる精緻運動”とに大別される。前者は脊髄の前索や前側索を下行する神経機構，そして後者は背側索を下行する神経機構が関与することから，各々，内側運動制御系，外側運動制御系と呼ばれる (Fig. 2)⁵⁾。

内側運動制御系は，伸張反射や屈曲反射 (脊髄)，緊張性頸反射 (延髄)，迷路反射や前庭動眼反射 (延髄～橋)，そして，立ち直り反射 (中脳) などの姿勢反射にも関与する。網様体脊髄路，前庭脊髄路，視蓋脊髄路など，この系を構成する下行路の起始細胞は脳幹 (脳幹網様体，前庭核，上丘) に存在する (Fig. 2A)。一方，この系に属する大脳皮質の出力路は同側の前索を下行する前皮質脊髄路であり (皮質脊髄路の5～10%)，体幹・近位筋の運動を支配する。しかし，補足運動野や運動前野 (6野) は豊富な皮質-網様体投射を介して網様体脊髄路を動員する。網様体脊髄路は脊髄全長にわたり，両側の脊髄灰白質に軸索側枝を送り，体幹と両上下肢近位筋の協調的な運動や姿勢を制御する。内側運動制御系において網様体脊髄路系がきわめて重要な役割を担っている。

外側皮質脊髄路が外側運動制御系の主役である (Fig. 2B)。錐体路の90～95%は対側に交叉し，背側索を下行する。線維の一部は赤核に側枝を送り，赤核脊髄路を動員する。一次運動野 (4野) に起始する外側皮質脊髄路は体部位局在に対応した反対側の体幹・上下肢の運動を制御する。霊長類では皮質脊髄路は運動細胞に直接シナプス接続する。しかし，皮質脊髄路

は介在細胞群にも働き，その作用は運動細胞への作用よりも遥かに強力である。また，一次体性感覚野 (3, 1, 2野) は，後索核や脊髄後核への投射を介して運動時における体性感覚入力の制御に関与する。

2. 脳幹の運動神経機構

2-1. 中脳における歩行と筋緊張の制御

中脳・橋被蓋には，生得的な運動パターンを生成する神経機構が存在する⁷⁾。脚橋被蓋核 (Pedunculopontine tegmental nucleus ; PPN) とその近傍には，歩行を誘発する領域 (中脳歩行誘発野 ; Midbrain locomotor region ; MLR) や筋緊張消失を誘発する領域がある³⁾。ネコの脳幹を上丘前縁と乳頭体後縁を結ぶレベルで切断すると，除脳固縮により，ネコは反射直立姿勢を維持する (Fig. 3Aa)。MLR に連続微小電気刺激を加えると筋緊張は増加し，トレッドミルを駆動することにより (▼) 歩行運動が誘発される (Fig. 3Ab, B)。一方，PPN 腹側部へ同様の刺激を加えると筋緊張消失と急速眼球運動が誘発される (Fig. 3Ac, C)。歩行誘発野は楔状核 (Fig. 4D 青丸) に，そして，筋緊張抑制野は PPN 腹側部 (Fig. 3D 赤丸) に分布していた。筋緊張の抑制は，PPN のアセチルコリン (以下コリン) 細胞を興奮させたことにより誘発される。

他にも，上丘は眼球運動⁸⁾，中脳灰白質や外側毛帯腹側部は発声⁷⁾⁸⁾，外側毛帯背側部は嚙下⁹⁾，青斑核の腹側部は排尿¹⁰⁾などに関与する。中脳・橋被蓋外側部は基底核の出力核である黒質網様部 (Substantia nigra pars reticulata ; SNr) や淡蒼球内節 (Internal segment of globus pallidus ; GPi) から GABA

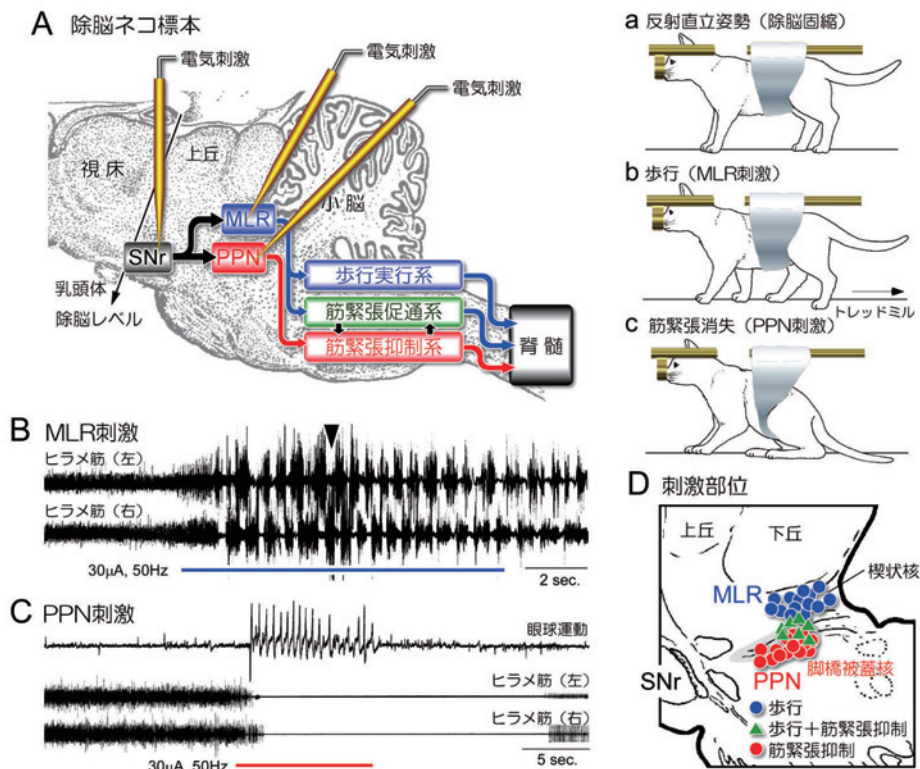


Fig. 3 中脳の歩行誘発領域と筋緊張抑制領域

- A. 除脳ネコにおける実験のスキーマ. (a) 除脳固縮により誘発される反射直立姿勢. (b) 中脳歩行誘発野 (MLR) への微小電気刺激で誘発される歩行. (c) 脚虚被蓋核 (PPN) への電気刺激により誘発される筋緊張の抑制.
 - B. 中脳歩行誘発野 (MLR) への微小電気刺激 (青線部) により誘発される歩行運動. 除脳固縮により両側のヒラメ筋活動は亢進している. MLR の刺激により筋活動が上昇し, 足踏み運動が誘発された. 黒▼の時点でトレッドミルを駆動することにより歩行運動が誘発された.
 - C. 脚橋被蓋核への刺激 (赤線部) により誘発された筋緊張の消失.
 - D. 中脳外側部の矢状断面上 (外側 4mm) における中脳歩行誘発部位 (青) と筋緊張抑制部位 (赤) の分布. 歩行誘発部位は楔状核と脚橋被蓋核 (PPN) の背側部に分布していた. 緑は, 刺激によって, 歩行と筋緊張の抑制の双方を誘発した部位.
- SNr; 黒質網様部, MLR; 中脳歩行誘発野, PPN; 脚橋被蓋核

作動性投射を受ける¹¹⁾¹²⁾.

2-2. 橋・延髄網様体による筋緊張の制御と皮質-網様体投射

中脳や橋がパターン運動の生成に関与するのに対して, 延髄網様体はそれらの基盤となる動き (筋緊張の変化や肢の伸展・屈曲, そして, 姿勢変化など) を生成する¹³⁾¹⁴⁾. 除脳ネコの延髄網様体には, 前後肢の筋緊張を抑制する領域 (Fig. 4Aa, B 赤), 筋緊張を増加させる領域 (Fig. 4Ab, B 青), そして, 被蓋反射 (体幹の捻じれと一側肢の屈曲と対側肢の伸展をとまなう姿勢変化; Fig. 4Ac) を誘発する領域 (Fig. 4B 緑) が存在する. 筋緊張の抑制は伸筋と屈筋の双方に誘発される. 筋緊張の抑制領域は橋・延髄網様体の背内側部に, そして, 促進領域は腹側部に分布する傾向がある (Fig. 4C). 両領域の境界は肢の伸展・屈曲や被蓋反射に関与する.

霊長類同様, ネコにおいても, 大脳皮質の 6 野から橋・延髄網様体には豊富な皮質網様体線維が投射する (Fig. 4D)¹⁵⁾¹⁶⁾.

とくに 6aβ (霊長類の補足運動野に対応) からの終末は網様体の腹内側部に多く, 6aγ (霊長類の運動前野に対応) 由来の終末は網様体の内・外側部に一様に分布する. したがって, 皮質網様体投射は網様体脊髓路系を介して, 体幹・上下肢 (四肢) のアラインメント (姿勢) の変化や筋緊張レベルの制御に関与すると考えられる.

また, 外側前庭神経核への刺激により同側肢の伸筋活動は亢進する. 青斑核や縫線核の刺激は, 両側の伸筋・屈筋の筋緊張を増加させる. したがって, 前庭感覚やセロトニン・ノルアドレナリンなどのモノアミンの作用により, 姿勢筋緊張は強く修飾される¹⁷⁾.

2-3. 歩行運動系と筋緊張制御系

Fig. 5 は歩行と筋緊張を制御する神経機構をまとめたものである. 辺縁系や視床下部から MLR への投射は情動行動としての歩行を誘発する. また, MLR や PPN は基底核から GABA 作動性投射を受ける. MLR からの信号は, 歩行実行系

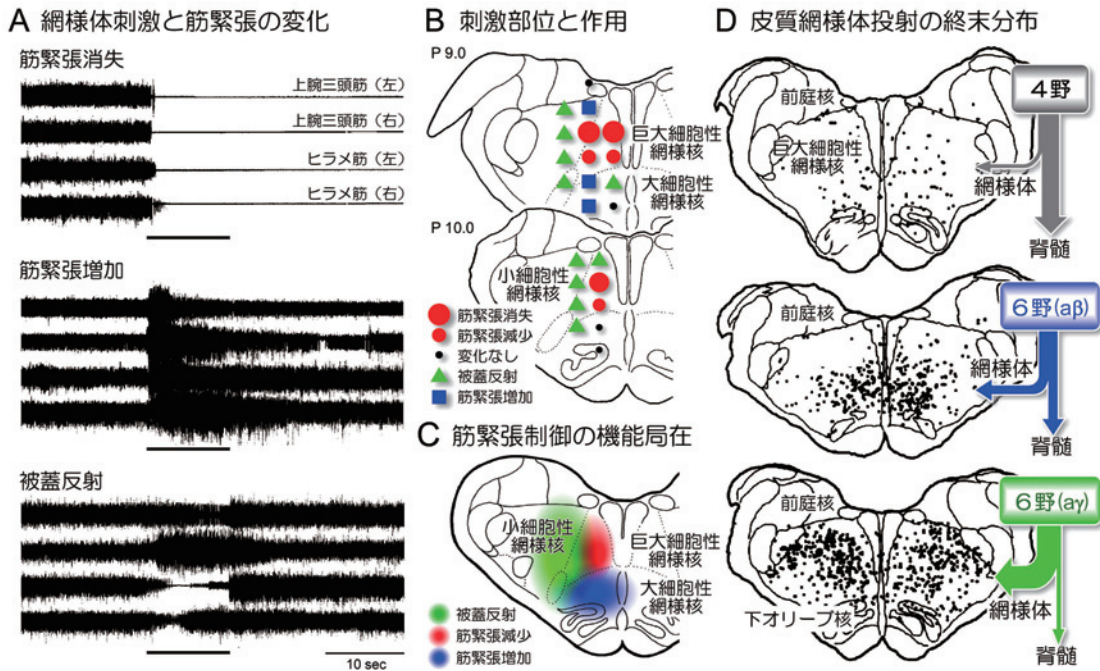


Fig. 4 延髄網様体と筋緊張の制御

A. 延髄網様体刺激による除脳ネコの前肢（上腕三頭筋）および後肢伸筋の筋活動変化. 上から、筋緊張の減弱・消失、筋緊張の増加、被蓋反射（右前肢の伸展と左後肢の屈曲）.

B. 延髄網様体内の刺激効果の局在. 赤丸；筋緊張の消失と抑制. 青四角；筋緊張の増加. 緑三角；被蓋反射、を各々誘発した部位. 点；無反応.

D. ネコの延髄網様体に対する皮質網様体投射の終末分布. 一次運動野（4野）からの皮質網様体線維は希薄であるが、6野からの投射はきわめて強い. 6αβ, 6αγは、各々、霊長類の補足運動野と運動前野に対応する. 詳細は本文参照. A, Bは文献13を改変, Dは、文献15から引用, 改変

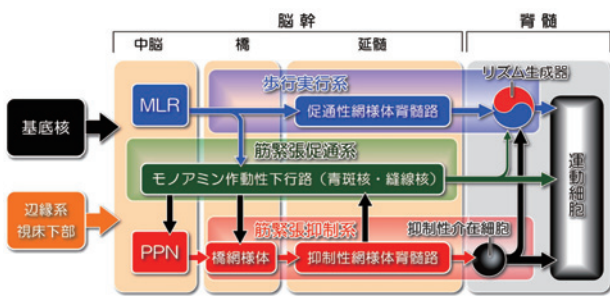


Fig. 5 脳幹・脊髄の歩行運動系と筋緊張制御系の模式図
詳しくは本文参照.

と筋緊張促進系を活動させる. 歩行実行系は、延髄網様体脊髄路と脊髄の歩行リズム生成器とから構成される¹⁸⁾. 促進性網様体脊髄路や青斑核脊髄路と縫線核脊髄路の活動は、筋緊張を増加させる. 一方、PPNからのコリン作動性投射は橋網様体と延髄網様体脊髄路を興奮させ、脊髄の抑制性介在細胞を介して筋緊張を抑制する. この抑制性介在細胞は、伸筋や屈筋を支配するα運動細胞やγ運動細胞、脊髄反射を媒介する介在細胞群を抑制する⁵⁾. この系は、網様体脊髄路を介して全髄節における脊髄反射弓の興奮性を低下させるため、頸部・体幹・上下肢の筋緊張は全汎的に減弱する. また、脊髄の歩行リ

ズム生成器を構成する介在細胞群の活動を抑制し、歩行運動を抑制する¹⁷⁾.

筋緊張の促進系と抑制系との間には相互抑制作用がある. PPNから橋網様体へのコリン作動性投射は、筋緊張の姿勢筋緊張の減弱・消失に関与するが、縫線核からPPNと橋網様体へのセロトニン作動性投射は、抑制系の活動を低下させると共に、直接脊髄に投射して筋緊張増加させる. 筋緊張制御系の相互作用は、覚醒時とレム睡眠時の運動機能にも重要な役割を担っている¹⁷⁾.

3. 基底核による運動制御

3-1. 基底核—脳幹投射系による姿勢筋緊張と歩行の制御
除脳ネコでは、大脳皮質、辺縁系・視床下部、そして基底核の大部分が除去されるが、SNrのみが温存される. したがって、SNrに刺激を加えることにより、基底核—脳幹系の機能を解析することができる (Fig. 6A)³⁾. PPNへの電気刺激により筋緊張の消失と急速眼球運動が (Fig. 6Bb), そして、MLRに同様の刺激を加えると歩行運動が誘発される¹⁹⁾ (Fig. 6Cb). 一方、SNrへの電気刺激により筋活動は変化しない (Fig. 6Bb, Cb)にもかかわらず、これをPPN刺激に先行させるとPPNおよび筋緊張抑制系の作用はブロックされる (Fig.

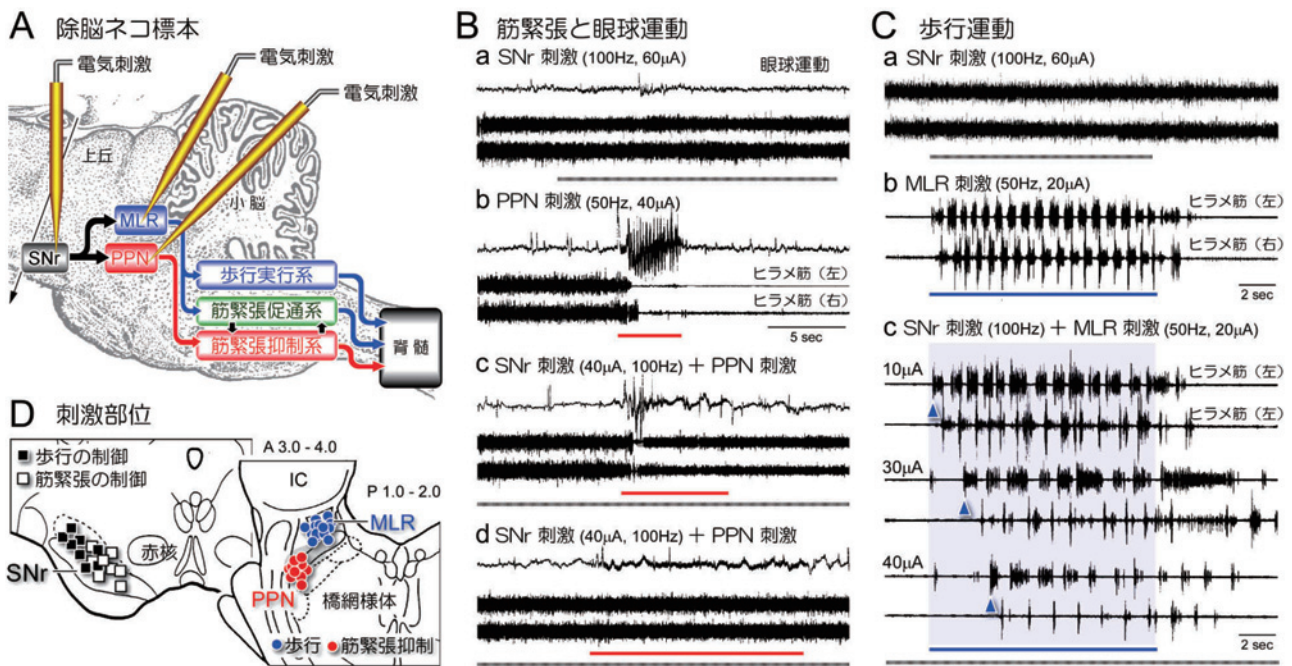


Fig. 6 基底核—脳幹系による筋緊張と歩行の調節

- A. 除脳ネコにおける実験方法のスキーマ.
- B. 基底核出力による筋緊張の制御. (a) 黒質網様部 (SNr) 刺激 (破線部: 100Hz, 60 μ A) の効果. (b) PPN 刺激 (赤線) による筋緊張の抑制と急速眼球運動. (c, d) SNr への条件刺激 (破線) による PPN 刺激効果への抑制作用. SNr への刺激強度を増加させると PPN 刺激による作用がより強く抑制される.
- C. 基底核出力による歩行の制御. (a) SNr 刺激 (破線部: 100Hz, 60 μ A) の作用. (b) MLR 刺激 (青線) による歩行運動. (c) 黒質網様部の条件刺激 (破線部, 上から 10 μ A, 30 μ A, 40 μ A) による歩行の変化. SNr 刺激強度の増加にともない, MLR 刺激で誘発された歩行のサイクルタイムは延長し, 歩行の開始 (青 Δ) は遅延した.
- D. 左: 中脳前額断面にて黒質網様部内における刺激効果部位の分布. 歩行の抑制 (白 \square) と筋緊張の制御 (黒 \blacksquare) に関与する領域は SNr の各々, 内側および外側に分布していた. 右: 中脳・橋被蓋外側部における歩行誘発部位 (青 \circ) と筋緊張抑制部位 (赤 \circ) の分布.

6Bc, d). また, 抑制系の活動低下は, 筋緊張促通系の活動を亢進させる. すなわち, “基底核からの出力が増加すると, 筋緊張は (低下せずに) 高いレベルに維持される”. さらに, MLR 刺激に先行して SNr 刺激を加えると, 歩行のサイクルタイムは延長し, 歩行の開始が遅延した (Fig. 6Cc). したがって, “基底核—脳幹系は, 歩行の速度, および, 歩行の開始や停止に関与する”. 筋緊張と歩行を制御する領域は, SNr の外側と内側に分布していたこと (Fig. 6D 左) を考慮すると, 基底核—脳幹系は, 歩行と筋緊張とを独立して制御すると考えられる.

中脳被蓋領域の微小脳梗塞によって, 起立と歩行のみが障害された臨床症例²⁰⁾や, レム睡眠時において筋緊張が消失しない症例²¹⁾などが報告されている. したがって, ネコと同様にヒトにおいても中脳歩行誘発野や筋緊張抑制領域が存在すると考えられる.

3-2. 基底核の神経回路とドーパミン作動系

Fig. 7A は, 基底核内の神経回路²²⁾に, Fig. 5 (脳幹—脊髄の神経機構) を加えた「運動制御のハイブリッドモデル (Hybrid-Model)」である. 線条体は基底核の入力部である. 出力核

(SNr/GPi) からの GABA 作動性投射は脳幹と大脳皮質に作用する. 通常, 出力核の GABA 作動性ニューロンは数十 Hz で活動し, 大脳皮質と脳幹の活動を抑制している. 出力核には線条体からの直接路と間接路, 大脳皮質から視床下核を経由するハイパー直接路が収束し, 出力ニューロンの活動はこの 3 経路で調節される (Fig. 7B 左). 大脳皮質の信号はまずハイパー直接路を興奮させ, 大脳皮質や脳幹の活動への抑制を強化する. 次に直接路が基底核の出力を減少させるため大脳皮質や脳幹が活動する (脱抑制). 最後に, 間接路が働き大脳皮質や脳幹への抑制が強化される. この仕組みにより, 大脳皮質における不必要なプログラムは抑制され, 必要なプログラムが正確なタイミングで遂行される²²⁾. 黒質緻密部のドーパミン細胞は線条体に投射し, 直接路と間接路の活動を修飾する. ドーパミンの減少は直接路を抑制し, 間接路を亢進させるので, 基底核の出力が増加する. 反対にドーパミンの増加は基底核の出力を減少させる. パーキンソン病ではドーパミン細胞が変性するため, 基底核の出力が定常的に亢進し, ハイパー直接路と間接路による抑制が強化される. その結果, 直接路に

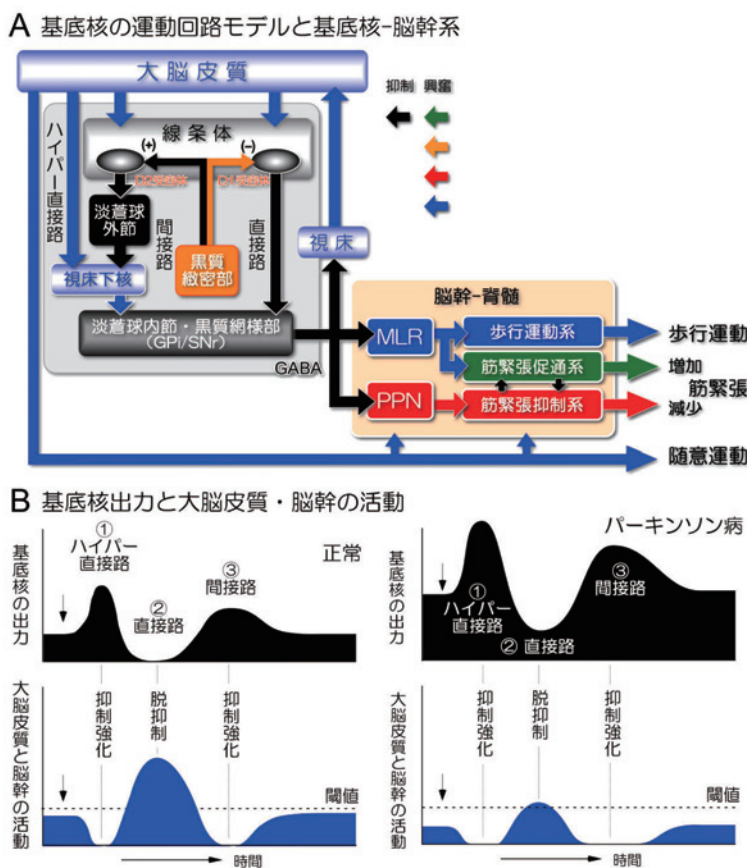


Fig. 7 基底核の神経回路とドーパミンの作用

A. 基底核内の神経回路と脳幹-脊髄神経機構の模式図

B. 左: 基底核からの出力変化(上)と大脳皮質・脳幹の活動(下)の対照関係。①ハイパー直接路の活動による基底核から標的システムへの抑制強化。②直接路の活動による脱抑制。③間接路の活動と標的システムへの抑制。右: パーキンソン病では、基底核からの抑制出力は増加する(上)。その結果、大脳皮質と脳幹の標的システムの活動は抑制される(下)。D1, D2: ドーパミン D1 および D2 受容体。GABA: γ アミノ酪酸

よる脱抑制が働いても大脳皮質や脳幹は十分に活動することができない (Fig. 7B 右)。

最適な運動や行動の生成と強化には、ドーパミン作動系が関与する⁶⁾²³⁾。ドーパミン作動系は基底核に作用して“運動機能”を、前頭前野に作用して“意思や行動計画などの認知機能”を、そして、辺縁系に作用して“情動機能”に強い影響を与える。

3-3. 大脳皮質-基底核ループと運動のプログラム

大脳皮質運動野は被殻や小脳内側部の間に“運動ループ”を、前頭前野は尾状核や小脳外側部との間に“認知ループ”を構成している。これらのループにより、状況に即した運動のプログラムが生成される (Fig. 8A)。サルの6野に電気刺激を加えると反対側への偏向運動が誘発される。ヒトでも、6野の損傷により「運動麻痺が明瞭で無くとも姿勢制御が困難になるばあい」や「動きが乏しい、運動をしたがらない、など、随意性の低下」がしばしば観察される。また、前頭前野-運動前野の病変では、駅の改札口や障害物の手前で「すくみ」が出現す

るばあいもある²⁴⁾。したがって、6野は“姿勢制御や運動の随意性”に関与する。皮質-網様体投射の多くが6野に起始すること (Fig. 4C)、そして、4野と6野の間には豊富な線維連絡があることを考慮すると、6野で“随意的な精緻運動”と“姿勢制御”のプログラムが生成され (Fig. 8B)、前者は4野から外側皮質脊髄路を介して随意運動に (Fig. 8C)、そして、後者は皮質-網様体投射と網様体脊髄路を介して姿勢制御に寄与すると考えられる。

3-4. 基底核による大脳皮質と脳幹の協調的活動

たとえば、“棚の奥にあるコップを掴む運動”において、基底核はどのように働くのだろうか? これには、少なくとも3つのプロセスがある。第一のプロセスは“運動プログラムの生成”である (Fig. 8A)。認知ループと運動ループにより、6野に“姿勢制御と上肢の精緻運動のプログラム”が生成される。基底核からの“脱抑制”により6野の姿勢制御プログラムは脳幹へ、そして、精緻運動プログラムは4野へ伝達される (Fig. 8B)。次のプロセスは“姿勢制御”である。基底核から

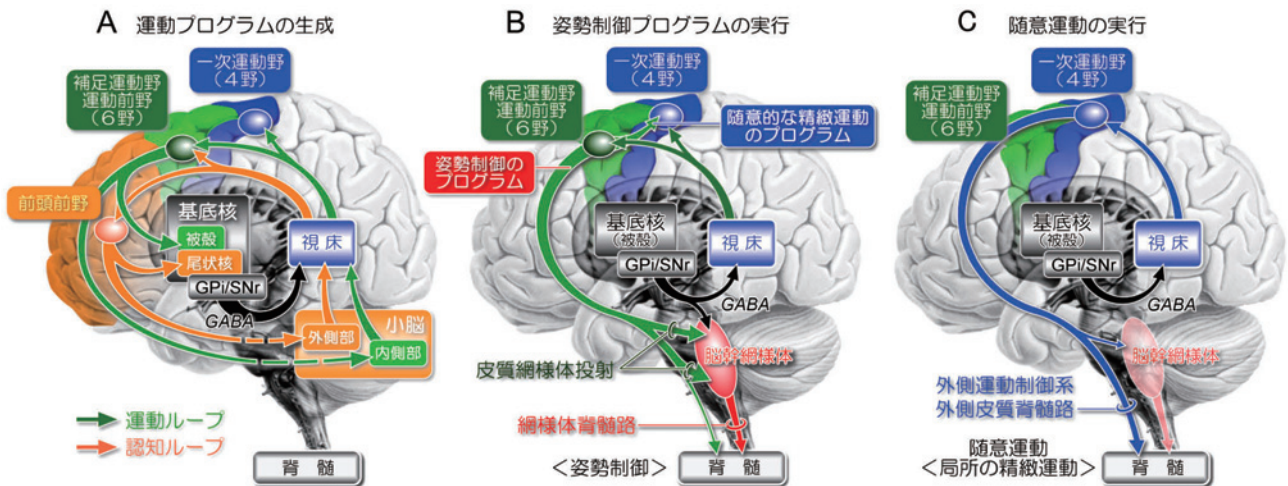


Fig. 8 基底核による随意運動の制御機構

- A. 運動プログラムの生成. 大脳皮質運動関連領域と基底核（被殻）・小脳内側部とを結ぶ“運動ループ”と、前頭前野と基底核（尾状核）・小脳外側部とを結ぶ“認知ループ”との働きにより、“姿勢と精緻運動に関する”運動のプログラムが生成される。
- B. 姿勢制御プログラムの実行. 基底核から大脳皮質と脳幹への脱抑制により、皮質網様体投射と網様体脊髄路系が駆動されて、精緻運動に先行する姿勢制御が可能になる。
- C. 随意運動の実行. 一次運動野に対する抑制解除によって運動指令が脊髄へと伝達され、精緻運動が実行される。さらに詳しい説明は本文参照。

の抑制解除と6野からの皮質—網様体投射の働きにより、網様体脊髄路(内側運動制御系)が活動し、上肢の精緻運動を可能にする体幹・上下肢のアラインメントや筋緊張が設定される。したがって、脳幹に対する“基底核からの脱抑制”と“大脳皮質からの興奮”の協調的作用によって姿勢は制御される。そして、第三のプロセスが“精緻運動の実行”である(Fig. 8C)。基底核からの脱抑制により、4野から精緻運動の指令が外側皮質脊髄路を介して脊髄に到達し、“コップを掴む”動作が実現する。すなわち、随意運動の実現には複数の神経機構が動員されることが必要であり、基底核は、その時間的・空間的な協調的活動を調節している。この協調的活動の破綻が、基底核疾患における運動障害につながると考えられる。

4. 基底核疾患における運動異常に関する作業仮説

これまでの内容を基に、基底核による運動制御を Fig. 9A に示した。基底核から大脳皮質への出力は随意運動を制御し、脳幹への出力は MLR や PPN を介して歩行や筋緊張を各々制御する。そして、ドーパミン作動性投射が基底核の出力を調節する。

(1) パーキンソン病 (Fig. 9B)

パーキンソン病では中脳のドーパミン細胞が変性する。その結果、基底核からの抑制性出力は増加する。基底核からの過剰な出力は大脳皮質の活動を低下させ、前頭前野における“意志発動”、6野における“運動プログラム生成”、そして、4野における“随意運動の指令”は、各々、低下する。これにより、随意運動の速度低下や運動量減少が誘発される。加えて、

脳幹の活動も顕著に低下する。PPN に対する過剰な抑制は、筋緊張抑制系の活動を低下させ、筋緊張亢進を誘発する。また、歩行運動系 (MLR) に対する過剰な抑制は歩行障害を誘発する。

先にも示したように、中脳・橋被蓋外側部は歩行や筋緊張の制御の他に眼球運動、嚥下、発声、排尿、そして、レム睡眠の調節にも関与する。この領域には GPi/SNr からの GABA 作動性を受けるので、パーキンソン病における上記の運動機能や睡眠の異常にも、基底核からの過剰な GABA 抑制が関与すると考えられる⁴⁾。最近、この領域は視床下核と同様に、脳深部刺激 (deep brain stimulation ; DBS) の標的となっている (PPN-DBS)²⁵⁾。電気刺激の頻度は 20~50Hz で、動物実験でもちいる刺激頻度と同様である。したがって PPN-DBS はこの疾患で出現する様々な運動障害や睡眠障害に対する治療法の一つとも考えられる²⁶⁾。しかし、この領域には非常に微小血管が豊富であること、そして、何よりも、基本的生命活動にかかわる領域であることを十分に肝に銘じる必要がある。

(2) ハンチントン舞踏病 (Fig. 9C)

ハンチントン舞踏病では、尾状核の変性によって基底核からの抑制出力が低下すると考えられている²⁾。これは大脳皮質や脳幹のシステムが常に脱抑制を受けている状態と同様である。その結果、大脳皮質—基底核ループの活動が亢進し、意志とは無関係に、“不要な姿勢と運動のプログラム”が不適切なタイミングで遂行されることにより、運動量が過剰になるだけでなく、体幹や上下肢の不随意運動が誘発される。また、脳幹の筋緊張抑制系への抑制作用の低下により、筋緊張低下が誘発されると考えられる。

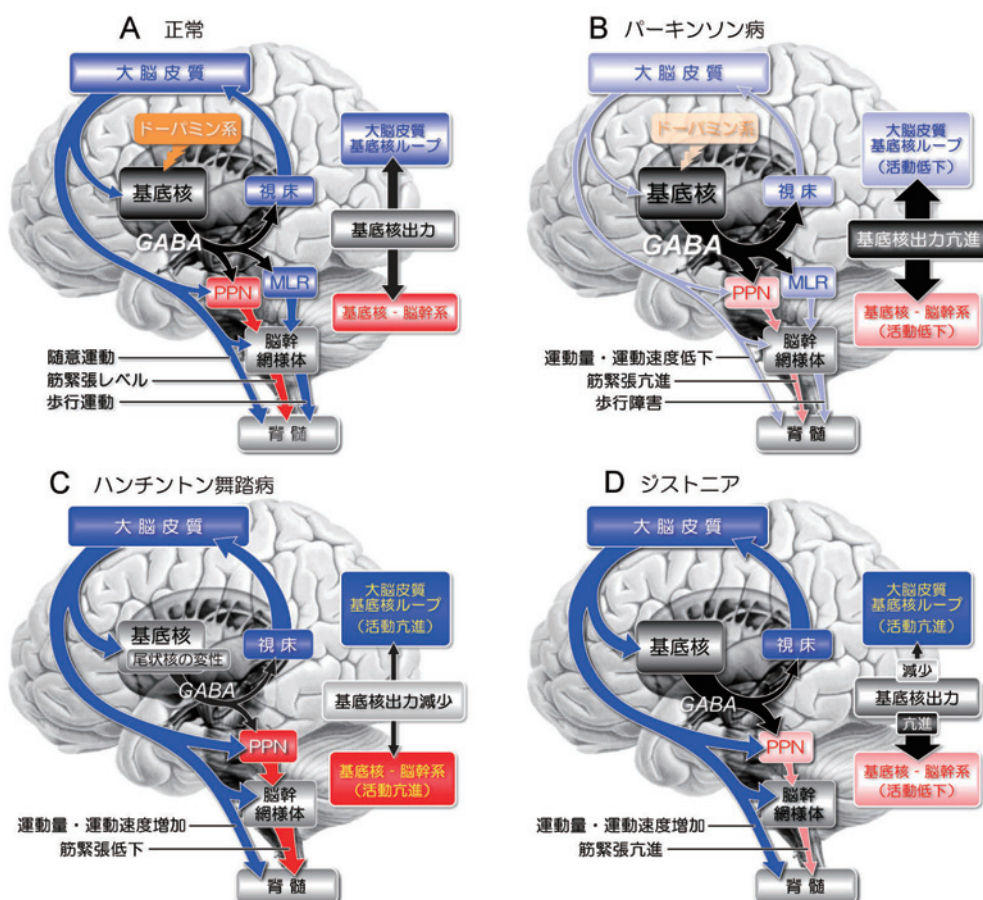


Fig. 9 基底核による運動制御の仕組みと基底核疾患における運動障害のメカニズム (作業仮説)
A. 正常, B. パーキンソン病, C. ハンチントン舞踏病, D. ジストニア. 詳しい説明は本文参照.

(3) ジストニア (Fig. 9D)

ジストニアは、異常運動の出現する部位に対応して全身性、髄節性、局所性などに分類がされているが、職業性ジストニアと呼ばれる病態も存在する。ジストニアでは筋緊張の亢進(共収縮)と異常姿勢、不随意運動が観察される。とくに、全身性ジストニアでは体幹筋の捻転と近位筋の異常収縮が観察される。この異常姿勢は被蓋反射 (Fig. 4) と非常に似ているばあいがある。この病態のメカニズムとして、大脳皮質-基底核ループの異常活動にともなう不要な運動プログラムの生成と、皮質-網様体投射系の亢進、そして、姿勢や筋緊張の制御に関与する網様体脊髄路系の機能異常が存在すると筆者は想定している。また、職業性ジストニアは、運動学習や学習の強化との関連が強い。運動プログラムの生成には、大脳皮質-基底核ループだけでなく、小脳も重要な役割を担う (Fig. 8A)、また、体幹・上下肢の運動機能の制御には小脳も重要な役割を担うことから、ジストニアの病態を修飾する因子として小脳の機能異常を考慮する必要がある。

5. 最後に

本章では、多くの模式図をもちい、大胆な解説を心掛けた。

大脳皮質と脳幹における姿勢制御の神経機構と基底核の機能とを考察することにより、基底核疾患における姿勢や運動の病態生理メカニズムを論理的に説明できる作業仮説を立てることができる。しかし、動物実験、臨床研究、さらには、工学的シミュレーションなどの手法を動員して、今後、作業仮説の妥当性を慎重に検討する必要がある。

謝辞：この研究は、文部科学省特定領域研究「身体・脳・環境の相互作用による適応的運動機能の発現 (領域番号 454)」および、基盤研究 (C)「大脳基底核による運動機能と精神活動の機能統合」の支援を受けた。

文献

- 1) Marsden CD: The mysterious motor function of the basal ganglia: The Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 1982; 32: 514-539
- 2) Alexander GE, Crutcher MD: Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13: 267-271
- 3) Takakusaki K, Habaguchi T, Ohinata-Sugimoto J, et al: 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* 2003; 119: 293—308
- 4) Takakusaki K, Saitoh K, Harada H, et al: Role of basal ganglia — brainstem pathways in the control of motor behaviors. *Neurosci Res* 2004; 50: 137—151
 - 5) Kuypers HGJM: Anatomy of the descending pathways. In *Motor control. Sect.1, vol.2, Handbook of physiology*, ed by Brooks VB, American Physiological Society, Bethesda, Md, 1981, pp 597—666
 - 6) Hikosaka O, Takikawa Y, Kawgoe R: Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev* 2000; 80: 954—978
 - 7) Davis PJ, Zang SP, Winkworth A, et al: Neural control of vocalization: respiratory and emotional influences. *J Voice* 1996; 10: 23—38
 - 8) Hage SR, Jürgens U: On the role of the pontine brainstem in vocal pattern generation: a telemetric single-unit recording study in the squirrel monkey. *J Neurosci* 2006; 26: 7105—7115
 - 9) Ohta R, Takakusaki K, Harada H, et al: Contribution of GABAergic receptors on neurons in the lateral lemniscus to the control of swallowing in decerebrate cats. *Soc Neurosci Abstr* 2007; 924.7/PP25
 - 10) Sugaya K, Nishijima S, Miyazato M, et al: Central nervous control of micturition and urine storage. *J Smooth Muscle Res* 2005; 41: 117—132
 - 11) Moriizumi T, Nakamura Y, Tokuno H, et al: Topographic projections from the basal ganglia to the nucleus tegmenti pedunculopontinus pars compacta of the cat with special reference to pallidal projections. *Expl Brain Res* 1988; 71: 298—306
 - 12) Grofova I, 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* 1998; 395: 359—379
 - 13) Habaguchi T, Takakusaki K, Saitoh K, et al: Medullary reticulospinal tract mediating the generalized motor inhibition in cats: II. Functional organization within the medullary reticular formation with respect to postsynaptic inhibition of forelimb and hindlimb motoneurons. *Neuroscience* 2002; 113: 65—77
 - 14) Drew T, Rossignol S: Functional organization within the medullary reticular formation of the intact unanesthetized cat. II. Electromyographic activity evoked by microstimulation. *J Neurophysiol* 1990; 64: 782—795
 - 15) Matsuyama K, 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* 1997; 389: 617—641
 - 16) Keizer K, Kuypers HGJM: Distribution of corticospinal neurons with collaterals to the lower brain stem reticular formation in Monkey (*Macaca fascicularis*). *Exp Brain Res* 1989; 74: 311—318
 - 17) Takakusaki K, Saitoh K, Nonaka S, et al: Neurobiological basis of state-dependent control of motor behavior. *Sleep Biol Rhyth* 2006; 4: 87—104
 - 18) Takakusaki K, Okumura T: Neurobiological basis of controlling posture and locomotion. *Advanced Robotics* 2008; 22: 1629—1663
 - 19) Takakusaki K, Saitoh K, Harada H, et al: Evidence for a role of basal ganglia in the regulation of rapid eye movement sleep by electrical and chemical stimulation for the pedunculo-pontine tegmental nucleus and the substantia nigra pars reticulata in decerebrate cats. *Neuroscience* 2004; 124: 207—220
 - 20) Masdeu JC, Alampur U, Cavaliere R, et al: Ataxia and gait failure with damage of the pontomesencephalic locomotor region. *Ann Neurol* 1994; 35: 619—621
 - 21) Culebras A, Moore JT: Magnetic resonance findings in REM sleep behavior disorder. *Neurology* 1989; 39: 1519—1523
 - 22) Nambu A: A new dynamic model of the cortico-basal ganglia loop. *Prog Brain Res* 2004; 143: 461—466
 - 23) Schultz W: Predictive reward signals of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 1998; 80: 1—27
 - 24) 望月仁志, 宇川義一: 神経学における歩行 Review. *Brain Medical* 2007; 19: 317—322
 - 25) Pierantozzi M, Palmieri MG, Galati S, et al: Pedunculo-pontine nucleus deep brain stimulation changes spinal cord excitability in Parkinson's disease patients. *J Neural Transm* 2008; 115: 731—735
 - 26) Strafella AP, Lozano AM, Ballanger B, et al: rCBF changes associated with PPN stimulation in a patient with Parkinson's disease: a PET study. *Mov Disord* 2008; 23: 1051—1054

Abstract**Motor control by the basal ganglia**

Kaoru Takakusaki, M.D., Ph.D.

Department of Physiology, Division of Neural Function, Asahikawa Medical College

The cerebral cortex controls cognitive and voluntary process of movements. The brainstem and spinal cord are involved in the execution of innately acquired motor patterns such as postural reflexes, muscle tone regulation and locomotion. Cortico-reticular projections arising from the motor cortical areas contribute to the postural control that precedes the voluntary movement process. The basal ganglia cooperatively regulates the activities of the cerebral cortex and the brainstem-spinal cord by its strong inhibitory and dis-inhibitory effects upon these target structures so that goal-directed movements could be appropriately performed. We propose that basal ganglia dysfunction, including the abnormality in the dopaminergic projection system, may disturb the cooperative regulation, resulting in motor deficiencies expressed in basal diseases.

(Clin Neurol, 49: 325—334, 2009)

Key words: Parkinson disease, postural muscle tone, midbrain locomotor region, pedunclopontine tegmental nucleus, basal ganglia — brainstem system, Hybrid-Model
