

1063188

大脳基底核と咽喉頭機能に関する基礎的研究
— 偽性球麻痺メカニズムの基礎 —

(研究課題番号 13671761)

平成 13 年度～平成 14 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 15 年 8 月

研究代表者 齋藤 和也

(旭川医科大学医学部助手)

はしがき

咽喉頭機能の発現、調節に大脳基底核はどのように関与しているのでしょうか。この疑問に対し実験的に解明をこころみたる研究はこれまでありませんでした。我々は平成13-14年度の文部科学省科学研究費補助金（基盤研究（C））の助成のもと『大脳基底核と咽喉頭機能に関する基礎的研究 一偽性球麻痺のメカニズムの基礎一』を行いました。高齢化社会を迎え、今後増加が予想される偽性球麻痺患者に対し、科学的根拠に基づいた適切な治療方針を確立してゆくことが求められています。今回の研究で我々は、偽性球麻痺を理解する上で極く僅かではありますが、重要な知見を得ることができました。ここで我々が提案する偽性球麻痺のメカニズムはまだ仮説の域を出るものではありません。しかし今後これを叩き台としてさらに基礎研究を進め、臨床現場からのフィードバックを戴きながらより適切なモデルに改善していければと考えています。

研究組織

研究代表者： 齋藤 和也 (旭川医科大学・医学部・生理学第二講座・助手)

研究分担者： 高草木 薫 (旭川医科大学・医学部・生理学第二講座・助教授)

研究協力者： 伊佐 正 (岡崎国立共同研究機構・生理学研究所・発達生理学研究系・認知行動発達機構研究部門・教授)

宋 文杰 (大阪大学・工学部・電子工学科・集積電子システム工学講座・助教授)

服部 聡子 (大阪大学・大学院・工学研究科・電子工学専攻)

小山 純正 (福島医科大学・医学部・生理学第二講座・助教授)

高橋 和己 (福島医科大学・医学部・生理学第二講座・助手)

奥村 勝利 (旭川医科大学・医学部・総合診療部・教授)

幅口 竜也 (旭川医科大学・医学部・生理学第二講座・助手)

大日向-杉本 純子 (旭川医科大学・医学部・生理学第二講座・助手)

坂本 尚志 (旭川医科大学・医学部・生理学第二講座・教授)

佐藤 栄一 (旭川医科大学・医学部・眼科学講座・大学院)

長岡 泰司 (旭川医科大学・医学部・眼科学講座・大学院)

原田 広文 (旭川医科大学・医学部・生理学第二講座・助手)

研究経費

平成 13 年度	2,600 千円
平成 14 年度	1,100 千円
計	3,700 千円

研究発表

1. 学会誌等

- 1) Saitoh, K., Hattori, S., Song, W.J., Isa, T., and Takakusaki, K. (2003) Nigral GABAergic inhibition upon cholinergic neurons in the rat pedunculopontine tegmental nucleus. *Eur. J. Neurosci.* (in press)
- 2) Saitoh, K., Isa, T., and Takakusaki, K. (2003) Nigral GABAergic inhibition upon mesencephalic dopaminergic cell groups in rats. (*in submit*)
- 3) Takakusaki, K., Habaguchi, T., Ohinata-Sugimoto, J., Saitoh, K., and 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.
- 4) Takakusaki, K., Saitoh, K., Harada, H., Satoh, E., and Okumura, T. (2003) Evidence for a role of basal ganglia in the regulation of REM sleep by electrical and chemical stimulation for the pedunculopontine tegmental nucleus and substantia nigra pars reticulata. *Neuroscience*. (in press)
- 5) Takakusaki, K., Ohinata-Sugimoto, J., Saitoh, K., and Habaguchi, T. (2003) Role of basal ganglia-brainstem systems in the control of postural muscle tone and locomotion. *Progress in Brain Research*. (in press)
- 6) Saitoh, K., Hattori, S., Song, W.J., Isa, T., and Takakusaki, K. (2003) Nigral GABAergic inhibition upon mesopontine cholinergic neurons. *Neurosci. Res.*, 46, Supplement 1, S 101.
- 7) Habaguchi, T., Takakusaki, K., Saitoh, K., Sugimoto, J., and Sakamoto, T. (2002) 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*, 113, 65-77.
- 8) Takakusaki, K., Saitoh, K., Sugimoto, J., and Satoh, E. (2002) Evidence of the basal ganglia output from the substantia nigra pars reticulata to the pedunculopontine tegmental nucleus involved in the generation of rapid eye movement (REM) with atonia; possible role of the basal ganglia in the control of REM sleep. *Soc. Neurosci. Abstr.*
- 9) 高草木 薫, 齋藤 和也, 幅口 竜也, 大日向 純子 (2001) 大脳基底核による歩行運動と筋緊張の制御. *脳の科学*, 23, 1049-1054
- 10) Saitoh, K., Isa, T., and Takakusaki, K. (2001) GABAergic inhibition from the substantia nigra pars reticulata to the pedunculopontine tegmental nucleus neurons in the rat. *Soc. Neurosci. Abstr.*

11) Saitoh, K., Takakusaki, K., and Isa, T. (2001) Action of the basal ganglia on mesencephalic dopaminergic systems. *Neurosci. Res.*, Supplement 25, S 77.

2. 口頭発表

1) Takakusaki, K., Takahashi, 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 日本神経科学大会 シンポジウム オレキシンによる睡眠覚醒調節 ―分子メカニズムから行動まで―(名古屋) 2003年7月24日

2) 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・薬理学合同学会 (福岡) 2003年3月

3) 高草木 薫, 齋藤 和也, 原田 広文, 高橋 和己, 小山 純正, 奥村 勝利. オレキシンとナルコレプシー (カタプレキシー) のメカニズム. 第18回 大脳基底核研究会 (静岡) 2003年6月28日

4) 高草木 薫, 齋藤 和也. 大脳基底核は睡眠を調節するのか? 第17回 大脳基底核研究会 (栃木) 2002年7月28日

5) Takakusaki, K., and Saitoh, K. Basal ganglia-Brainstem systems that control postural muscle tone and locomotion in cats. 2001 OKAZAKI COE International Symposium on Higher Nervous Control of Posture and Locomotion: Parallel and Centralized Control Mechanisms. (Okazaki) March 19th, 2001.

6) 齋藤 和也, 高草木 薫, 伊佐 正. 大脳基底核による中脳ドパミン系の修飾機構. 第16回 大脳基底核研究会 (静岡) 2001年7月15日

7) 齋藤 和也. 大脳基底核と偽性球麻痺. 第13回 日本喉頭科学会 シンポジウム 神経喉頭科学 ― 最近のトピックス ― (滋賀) 2001年3月17日

研究成果

疑問： 大脳基底核の障害がなぜ嚥下障害、構音障害を惹き起こすのか？

嚥下や構音は高い自動性を有する咽喉頭運動です。偽性球麻痺によるこれらの障害は主病巣によって3型に分類され、それぞれに特徴的な症状を呈することが知られています。

	皮質型	大脳基底核-内包型	脳幹型
症状	痙性構音障害 嚥下失行(?) 嚥下反射遅延	運動低下性構音障害 随意的嚥下の障害	弛緩性構音障害 嚥下反射消失
随伴症状	高次脳機能障害	パーキンソニズム	脳神経症状
特徴		最も頻度が高い	重症例が多い

脳幹型偽性球麻痺では球麻痺同様、高度の弛緩性麻痺をきたし、皮質型偽性球麻痺では皮質延髄路障害による痙性麻痺に高次脳機能障害が加わることで一層複雑な症状を呈することが多いと言われています。しかしこれら2つのタイプの偽性球麻痺では、現実にかかる種々の症状を画像診断等で検索された主病巣からある程度説明可能なケースが多いと考えられます。これに対し大脳基底核-内包型での嚥下障害、構音障害は、教科書的には破裂音や摩擦音の障害が著しいとか、随意的運動と非随意的運動の解離であるとか、口腔相嚥下の障害が高度なわりに咽頭相嚥下の障害は比較的軽微であるとか、様々な特徴を挙げることは可能ですが、これらの症状を原病巣から神経学的に説明をつけることは困難なことが多いと考えられます。私自身のわずかな臨床経験を通じての大脳基底核-内包型偽性球麻痺に対する印象は一言で言うと“つかみどころのない障害”というものでした。つまり様々な検査所見や神経症候が左程顕著な異常を示さない場合であっても、患者さんはとても言葉が不明瞭であったり、頻繁にむせたりと、日常生活における構音、嚥下の障害が強いケースを経験します。時として患者さん自身はさかんに喋りにくさや飲み込みにくさを訴えますが、検査上本当に障害があるのかどうかさえも判然としないケースも臨床では経

験します。我々の今回の研究はこの基底核-内包型偽性球麻痺のメカニズムの解明を念頭において計画したものです。

私の印象にとどまらず、実際のところ、大脳基底核の障害によってなぜ構音障害や嚥下障害が起こるのかについて現在まで神経学的な説明は十分になされていません。このことは代表的な大脳基底核疾患の一つであるパーキンソン氏病において、なぜ筋固縮、振戦、歩行障害などの傷害を呈するのかがいまだ十分に解明されていないことと同様です。つまり構音、嚥下に限らず歩行であれ、姿勢の保持であれ、筋緊張の調節であれ、排尿であれ、表情であれ、睡眠であれ、大脳基底核の疾患で障害される行動・運動全てに共通して言えることですが、いかなる機序でこれらが障害されるのかが明らかにされていないのです (Appendix A 参照)。逆に考えますと大脳基底核がいかにして運動の制御を行っているのかが理解されれば、おのずと基底核-内包型偽性球麻痺の病態は解明されると期待されます。

仮説： 大脳基底核下行性投射の役割

嚥下第二期のようにきわめて原始的な咽喉頭の自動運動では延髄網様体に運動パターン発生装置 (CPG) があると考えられています。では大脳基底核からの出力は、延髄網様体の CPG を中心とする咽喉頭機能発現過程のどこをどのように調節しているのでしょうか。大脳基底核の出力には上行性と下行性の2系統が知られています。上行性出力は視床を介して大脳皮質に情報を伝達し、下行性出力は脳幹・脊髄へと伝達されます。最終的に運動を実行する脳幹・脊髄の運動ニューロンは大脳皮質一次運動野からの出力により制御されている (皮質延髄・脊髄路) ことを考えますと、上行性出力はこの皮質延髄・脊髄路の活動を修飾していると考えられます。このことは大脳基底核疾患に伴う障害の発現機構の一つとして、これまでもよく議論されてきました (図 A)。我々はこれに加えて大脳基底核の下行性出力が、運動ニューロンの手前で CPG の活動を調節しているのではないだろうかと考えました。すなわち“大脳基底核-内包型偽性球麻痺とは大脳基底核下行性出力で延髄の CPG 活動をうまくコントロールできなくなった状態”であると考えました。

しかしこれまでのところ大脳基底核の出力部である淡蒼球内節 (GPI) や黒質網様部 (SNr)

から延髄網様体への直接投射は報告されていません。ところが最近の神経解剖学的研究により、中脳に存在する脚橋被蓋核 (PPN) のコリン (Ach) 作動性細胞およびグルタミン酸 (Glu) 作動性細胞、赤核後領野 (RRF) のドパミン (DA) 作動性細胞が大脳基底核からの投射を受けると共に、橋延髄網様体へ投射しているという知見が得られてきました。また神経生理学的に、Ach 作動性細胞や DA 作動性細胞は中枢神経系全体の興奮性を定常に保つる寄与し、一方、Glu 作動性細胞は運動のリズムを作り出す上で重要であるという指摘がなされてきています。さらに大脳基底核の最終的な出力は GABA 作動性の抑制性出力であることも既に知られています。これらの知見を総合しますと、PPN/RRF のニューロン由来の Ach、Glu、DA といった神経伝達物質は CPG に対する調節作用を持ち、大脳基底核はこの調節作用をさらに抑制的に制御している可能性が示唆されます。そこでわれわれは、『大脳基底核からの下行性出力は PPN および RRF の活動を抑制的に制御することで咽喉頭機能の発現を調節している。』という作業仮説を立てました (図 B)。ここで強調したいことは、大脳基底核-延髄網様体の系において PPN/RRF は単なる情報の中継点にとどまらず、種々の神経伝達物質を介して、それ自身が CPG の調節作用を持つ機能的インターフェイスであるという点です。

仮説の拡大： 中脳の機能

基底核-内包型偽性球麻痺の患者さんへの対応で難しいのは障害の評価にとどまりません。リハビリテーションの現場からも幾つかの問題点が挙がってきています。基底核-内包型偽性球麻痺の患者さんでは周囲の状況、環境によって嚥下障害や構音障害の程度が変化したり、機能訓練に対し前向きでないといったことがあるようです。これらの現象は一部、皮質型偽性球麻痺にも共通するものです。これは患者さん自身のやる気、注意力などが大きくかかわってきます。従来これらの問題は患者さんの生来の性格や生まれ育った環境要因が大きく、病気そのものとの因果関係が問題にされることは殆どありませんでした。しかし近年の脳科学の進歩はやる気や注意力の欠如といった問題にも神経学的に一定の解釈を与え始めています。その結果、やはり中脳の Ach 系細胞や DA 系細胞が重要な役割を果たしていることが明らかになってきました。中脳 DA 系細胞の存在する領域としては前述の RRF だけでなく、黒質緻密部 (SNc) や腹側被蓋野 (VTA) が重

要と考えられています。もし PPN/RRF 同様、SNc や VTA の DA 細胞の活動も大脳基底核からの出力によってコントロールされているとすれば、基底核-内包型偽性球麻痺に伴うこれらの症状も説明できるかもしれません(図 C)。また中脳コリン系やドパミン系は大脳皮質や視床に広く投射することが既に知られています。この知見は基底核-内包型偽性球麻痺と皮質型偽性球麻痺に共通して注意力や機能訓練に対する意欲の問題が生じうるといことの一つの説明になるかもしれません。ただこれらの高次脳機能が嚥下や構音といった運動をどのように修飾しているのかという点は今後の課題です。以上から、我々は先ほど示しました作業仮設をつぎのように拡大しました。『大脳基底核からの抑制性出力は中脳コリン系 (PPN) およびドパミン系 (RRF/SNc/VTA) の活動を制御することによって種々の運動機能、高次脳機能の発現を調節している。』

実験方法と結果： 大脳基底核—中脳系 (Appendix B および C 参照)

上の仮説を証明するために、最初にすべきことは、本当に大脳基底核から中脳コリン系 (PPN) およびドパミン系 (RRF/SNc/VTA) への抑制性投射があるかどうか、ということです。確かにそのような投射があるということが明らかになれば、次にその投射系における情報伝達機構はどのようなものかということ調べなくてはなりません。なぜなら過去にこのような仕事が部分的に行われたことはありましたが、ここまで述べてきましたような背景を踏まえて系統的に行われたことがなかったからです。また PPN のグルタミン酸作動性細胞については今回調べませんでした。大脳基底核の GABA 作動性細胞から PPN グルタミン酸作動性細胞への投射は過去に多くの報告があります。

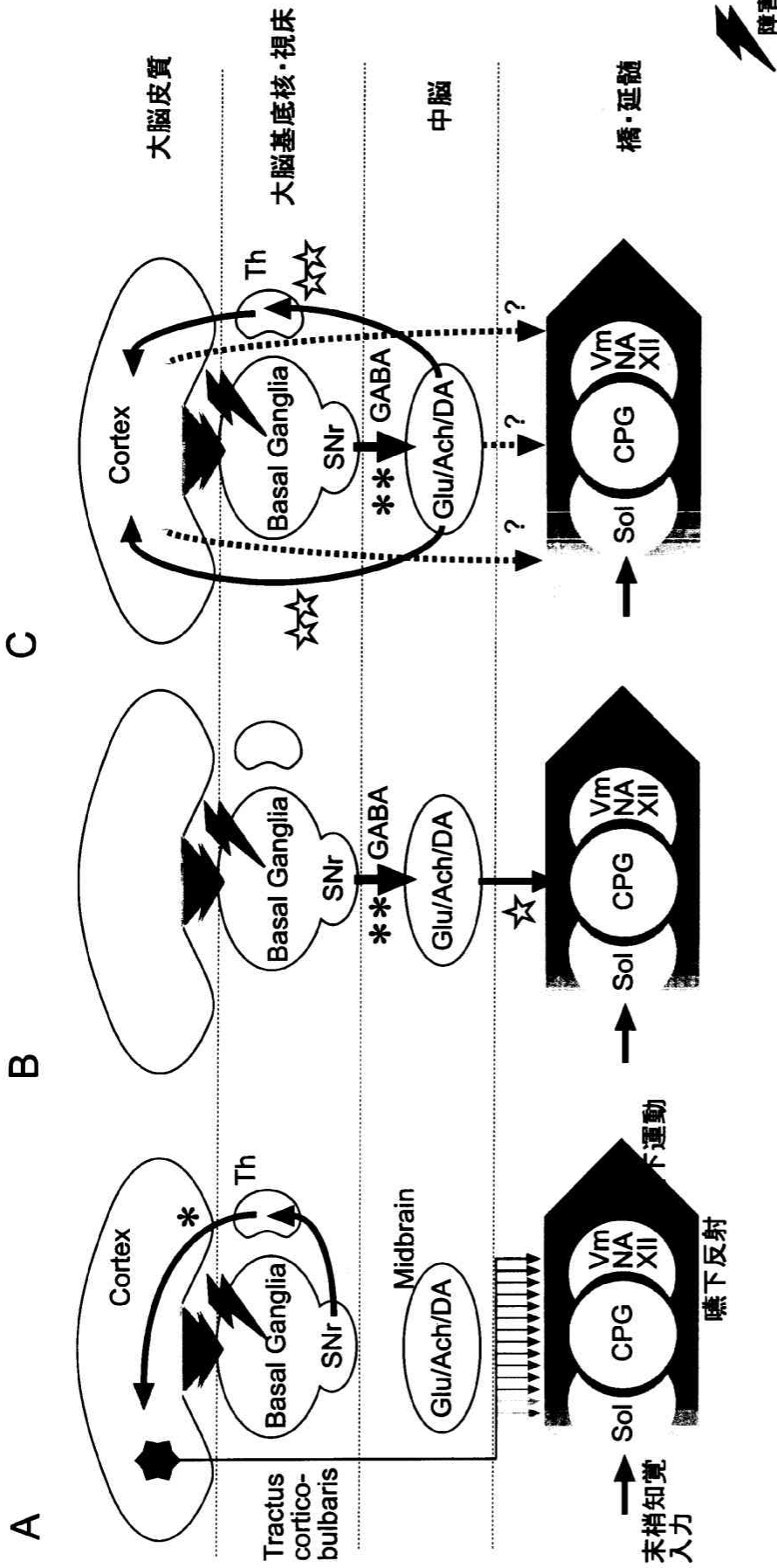
以上を目的として次のような実験を行いました。生後 12-24 日齢のラットの中脳 *in vitro* スライス標本作製します。同一スライス上に SNr と PPN/RRF/SNc/VTA のうち少なくとも一つが含まれるようにしました。SNr を電氣的に刺激し、それに対する PPN の Ach 作動性細胞ないしは RRF/SNc/VTA の DA 作動性細胞の電氣的応答をホールセルパッチクランプ法で解析しました。また記録した細胞が Ach 作動性であるか否かは単一細胞 RT-PCR 法で同定しました。一方 DA 作動性であることの同定は、電氣的膜特性により行いました。

その結果 SNr の GABA 作動性細胞は中脳コリン系細胞 (PPN) およびドパミン系細胞

(RRF/SNc/VTA) のいずれに対しても抑制的に投射することが示唆されました。さらに、コリン系細胞 (PPN) に対する抑制作用が GABA_A 受容体を介するものであったのに対し、ドパミン系細胞 (RRF/SNc/VTA) に対する抑制作用は GABA_A 受容体と GABA_B 受容体の両方を介することも明らかになりました。ここで初めて、大脳基底核と中脳コリン系およびドパミン系とが結びつき、作業仮説の第一段階を終えたこととなります。

現状と今後

次の段階として、中脳のグルタミン酸作動性細胞、コリン作動性細胞、そしてドパミン作動性細胞の活動が、嚥下や構音の CPG をどのように調整し、その結果、実際の嚥下や構音にどのような影響を及ぼすかを解明する必要があります。さらにこれらの神経伝達物質による CPG の変調が、大脳基底核の活動の変化によっても実際にもたらされ得るかどうかについても検討しなくてはなりません。しかし今回は残念ながらこの段階まで研究を進めることはできず、基底核-内包型偽性球麻痺の全容の理解にはほど遠いのが現状です。したがって今回我々が示した偽性球麻痺のメカニズムはひとつの仮説にすぎません。しかし大脳基底核と中脳との間に一本の橋がかかったことで、今後この分野の研究がさらに発展していく可能性が広がったと考えています。



大脳基底核一内包型偽性球麻痺における嚔下障害の発症機序(仮説)

- A 大脳基底核上行性出力の異常に伴う嚔下運動の量の異常。黒質網様部 (SNr) から視床 (Th) を介して大脳皮質に達する回路 (*) の活動性が障害されることにより、皮質延髄路を介した嚔下反射惹起の閾値が異常となる。従来一般に考えられていた大脳基底核疾患に伴う運動障害の機序。
- B 大脳基底核下行性出力の異常に伴う嚔下運動パターン発生装置 (CPG) の変調。中脳による CPG の調節機構 (☆) が大脳基底核からの適切な制御 (**) を受けられなくなった状態。嚔下反射回路自体の障害ではないが、状況に即した異常を指摘しにくい。状況に即した嚔下反射の調節が効かず、実生活における障害の程度は比較強いと考えられる。
- C 大脳基底核下行性出力の異常に伴う意欲・注意など高次脳機能の障害。高次脳機能に関与する、中脳から視床ないし大脳皮質への投射 (☆☆) が大脳基底核からの適切な制御 (**) を受けられなくなった状態。機能訓練に意欲的に取り組めない、周辺の環境により嚔下機能が影響されやすいなどの現象も、大脳基底核の障害そのものに起因する可能性がある。しかし高次脳機能が嚔下反射自体を直接修飾しているか否かは今のところ不明(破線矢印; ?)。

正常の状態では、A-C の回路は重層的に配置し、互いに影響しあいがながら、状況に応じた適切な嚔下運動を実現していると考えられる。

So: 孤束核、Vm: 三叉神経運動核、NA: 疑核、XII: 舌下神経核、Glu: グルタミン酸作動性細胞、Ach: アセチルコリン作動性細胞、DA: ドパミン作動性細胞