

# AMCoR

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

分子精神医学 (2013.10) 13巻4号:297～300.

気になる脳部位(第21回)  
脚橋被蓋核(PPN)領域の機能

高草木 薫

## 脚橋被蓋核 (PPN) 領域の機能

高草木 薫<sup>\*,\*\*</sup>

\* 旭川医科大学・医学部・脳機能医工学研究センター

\*\* 東京大学・工学系研究科・特定研究客員大講座

## はじめに

近年、中脳-橋被蓋外側部に存在する脚橋被蓋核 (pedunculopontine tegmental nucleus: PPN) および近傍の神経核の機能が着目されている。この領域には、歩行や姿勢、嚙下や呼吸など「生得的なパターン運動」や、循環・呼吸・消化管などの「自律神経機能」に関与する神経機構が存在する。また、PPN からドパミン (dopamine: DA) 作動系への興奮性投射は、報酬に基づく学習・認知・記憶などの「高次脳機能」に、そして、PPN から視床非特殊核への投射系は、覚醒時やレム睡眠の「脳波覚醒」に関与する。そして、基底核から PPN 領域への GABA 作動性投射の異常がパーキンソン病の病態に関与する可能性が指摘されている。そこで本稿では、PPN および周囲の神経核を取り巻く話題について概説し、その臨床的意義について考察する。

## 脚橋被蓋核の構造と機能

PPN には、上小脳脚を取り囲むように直径 30~50  $\mu\text{m}$  の中型から大型のアセチルコリン作動性ニューロン (ACh-neuron) が散在する<sup>1)</sup> (図 1a, c)。その他にも、

グルタミン酸, GABA, P-物質などさまざまな神経伝達物質を含有する神経細胞も存在する<sup>2)</sup>。PPN の外側には外側毛帯, 背側には楔状核, 腹内側には橋網様体が (図 1b), 尾側には、呼吸や循環・消化管の機能に重要な役割を担う傍腕核やケリカ-布施核が、そして、吻側には黒質が存在する (図 1a)。PPN の ACh-neuron は約 10 Hz でリズムカルに発射する<sup>3,4)</sup>。この定常的な活動は、 $\text{Na}^+$ -および  $\text{Ca}^{2+}$ -イオン依存性の pacemaker により誘発される。したがって、PPN の出力が及ぶ広範な脳領域の興奮性は、恒常的に維持される。

PPN neuron の出力系とその機能を図 2a にまとめた。PPN は、コリン作動性およびグルタミン作動性投射によって、黒質緻密部と腹側被蓋野の DA-neuron へ興奮作用を及ぼす<sup>5)</sup>。黒質緻密部の DA-neuron は線条体に投射して、運動機能や認知機能の調節に寄与する。また、腹側被蓋野から辺縁系への DA 投射は情動や記憶の調節に、そして、前頭前野への投射は高次機能に寄与する。これらの PPN-DA 投射は「行動覚醒」を支える基本的な神経機構である。PPN から視床非特殊核への投射は上行性網様体賦活系の一部を構成する。約 10 Hz という PPN neuron のリズムカルな発射活動は  $\alpha$  波の生成に寄与する可能性がある。ACh-neuron は覚醒時とレム睡眠時に発射頻度が上昇し<sup>6)</sup>、双方における「脳波覚醒」をもたらす。一方、PPN から網様体への出力は網様体脊髄路を介して「全身の筋緊張レベル」の調節<sup>7,8)</sup>に、そして、上丘や橋注視中枢への出力は眼球運

## Key Words

・歩行           ・筋緊張           ・レム睡眠  
・自律神経系   ・パーキンソン病

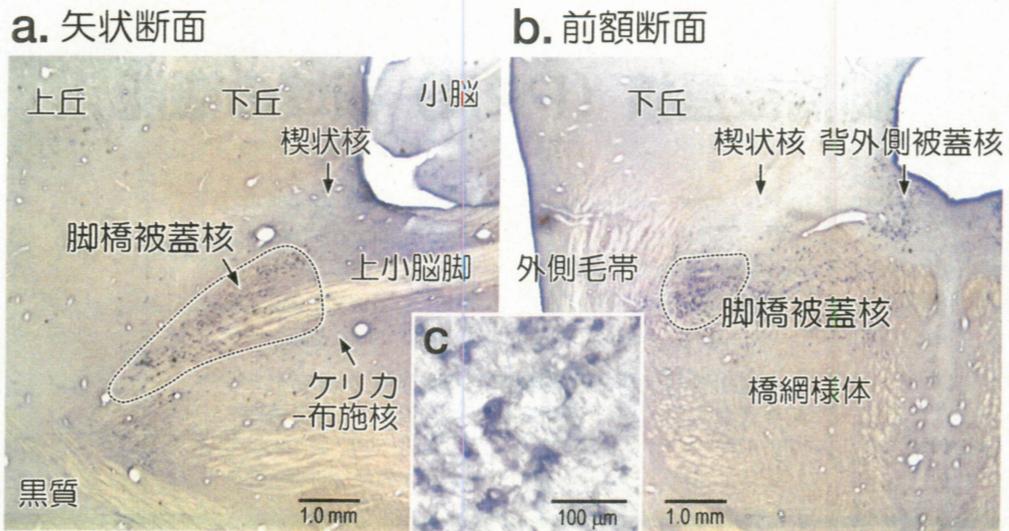


図 1. ネコの中脳-橋被蓋領域の ChAT 染色標本

- a, b : ネコの中脳-橋被蓋領域の矢状断面 (a) および、前額断面の弱拡大顕微鏡写真 (b). 破線部に囲まれた領域には Choline-acetyltransferase (ChAT) 陽性のアセチルコリン作動性ニューロンが分布している. a では、上小脳脚を取り囲むように ChAT 陽性細胞が分布している.
- c : アセチルコリン作動性ニューロンの強拡大像.

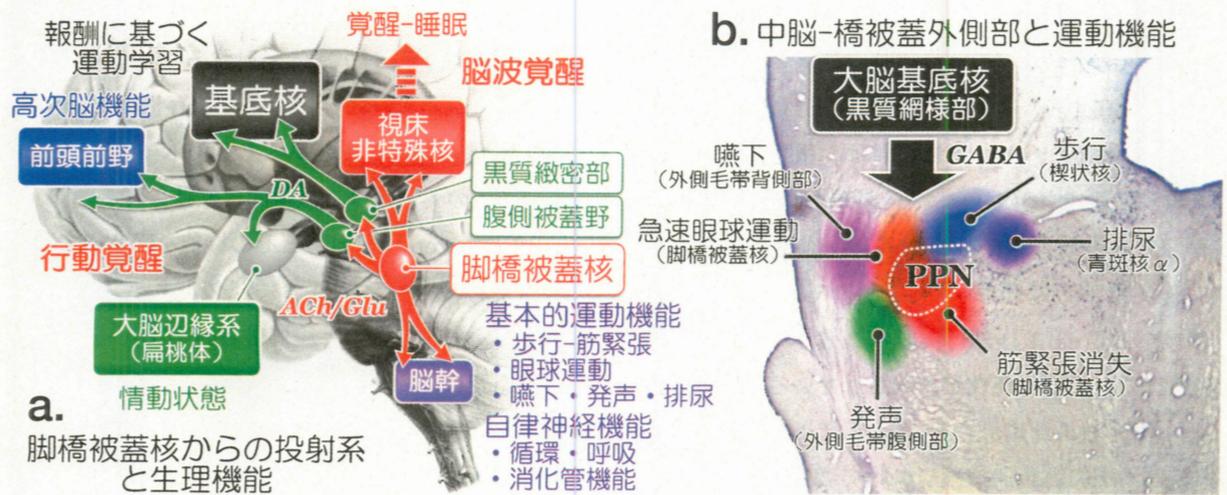


図 2. PPN の機能

- a : PPN からの物側性投射は、黒質緻密部や腹側被蓋野のドーパミンニューロンを介して基底核、大脳辺縁系、そして、前頭前野に作用して、行動覚醒の基盤を形成している。視床非特殊核への上行性投射は覚醒時やレム睡眠時の脳波覚醒に関与している。また、下行性投射は動物が生存するうえで必須の基本的運動機能や自律神経機能に関与する。
- b : 中脳-橋被蓋外側部と運動機能。詳しい説明は本文参照。
- ACh; アセチルコリン, Glu; グルタミン酸, DA; ドパミン, PPN; 脚橋被蓋核

動の制御に関与する<sup>9)</sup>。

PPN は広範な領域から入力を受ける。大脳皮質、大脳辺縁系-視床下部、小脳、そして、橋・延髄網様体から興奮性入力を受ける。また、基底核の出力核である淡蒼球内節と黒質網様部からの GABA 作動性 (抑制性) 投射<sup>8)10)11)</sup>と、視床下核からのグルタミン酸作動性 (興奮性) 投射を受ける<sup>12)</sup>。さらに、青斑核からのノルアドレナリン作動性投射や縫線核群からのセロトニン作動性投射を受ける<sup>13)</sup>。モノアミン作動性投射は ACh-neuron を抑制する。外側視床下部に起始するオレキシン作動系は、PPN 内の GABA neuron を介して ACh-neuron を抑制する<sup>14)</sup>。モノアミン作動系やオレキシン作動系の活動は覚醒時に高く、レム睡眠時には低下するので、これらと PPN の ACh-neuron の相互作用は、覚醒-睡眠の調節に重要な役割を担う<sup>15)</sup>。

### PPN 領域の機能局在と臨床的意義

実験動物において PPN を含む中脳-橋被蓋外側部の機能を微小電気刺激や微量薬物注入法を用いて解析すると、この領域が、動物の基本的なパターン運動の生成に関与することがわかってきた (図 2b)。PPN の ACh-neuron を興奮させると姿勢筋緊張は減弱・消失する (赤)。これは、レム睡眠時の atonia や、覚醒運動時の筋緊張レベルの調節に、ACh-neuron が関与することを示している。また、中脳歩行誘発野 (midbrain locomotor region : MLR) は、楔状核および PPN 背側部に相当する (青)。特に、この領域のグルタミン作動性 neuron が歩行運動の生成に重要である。PPN の背外側部は急速眼球運動を誘発する (橙)<sup>10)</sup>。PPN の外側に存在する外側毛帯の背側核や腹側核には、おのおの、嚥下 (紫)<sup>16)</sup>と発声 (緑)<sup>17)</sup>に関与する神経細胞群が存在する。楔状核の腹内側に存在する青斑核  $\alpha$  には橋排尿中枢とよばれる領域が存在する (紺)<sup>18)</sup>。さらに、PPN の尾側に存在する傍腕核と腹側のケリカ-布施核は延髄の孤束核と密な線維連絡をもち<sup>19)</sup>、消化管運動<sup>20)</sup>や循環・呼吸<sup>21)</sup>などの自律神経機能に関与する。ゆえに、中脳-橋被蓋外側部に存在する PPN 領域の神経構造は動物が生命活動を維持するうえで必須の機能をつかさどる。

このように、PPN を含む中脳-橋被蓋外側部はさまざま

なパターン運動の発現に関与している。そして、この領域は基底核の出力核である黒質網様部や淡蒼球内接などからの GABA 作動性投射を受ける。パーキンソン病では基底核からの抑制出力が増加する。したがって、この疾患における筋緊張亢進 (固縮) や歩行障害に加えて、嚥下障害<sup>22)</sup>、発声障害<sup>23)</sup>、排尿障害<sup>24)</sup>、そして、睡眠障害<sup>25)</sup>などの一因として、この領域に対する過剰な GABA 抑制が関係する可能性がある。また、この疾患では、起立性低血圧<sup>26)</sup>や、呼吸機能の障害、さらには便秘<sup>27)</sup>などの自律神経機能の障害を合併することが多い。その原因として迷走神経背側核や孤束核の変性<sup>27)</sup>があげられている。しかし、傍腕核やケリカ-布施核は延髄の孤束核と強い線維連絡をもち、循環・呼吸・消化管機能の調節にも関与することを考慮すると、同疾患における自律神経障害として、傍腕核やケリカ-布施核に対する過剰な GABA 抑制もその一因である可能性がある。

パーキンソン病に対する脳深部刺激 (deep brain stimulation : DBS) の標的は主に視床下核や視床 Vim 核である。しかし、近年、PPN を標的とした DBS が施行され始めている<sup>28)</sup>。PPN-DBS では 20~50 Hz の低頻度刺激を用いて、PPN や MLR に存在する神経細胞の興奮性を上昇させて、筋緊張亢進の緩和と歩行運動の改善を目指している。加えて、発語や睡眠の改善も報告されている<sup>29)</sup>。図 2b で示したように、発声や嚥下などの咽喉頭機能やレム睡眠などに関与する神経機構、さらに、自律神経機能に関係する神経機構が PPN の近傍に存在することを考慮すると、PPN-DBS が同領域の神経細胞群の興奮性を上昇させることによって、これらの症状が改善したと考えることも可能であろう。



### 文 献

- 1) Olszewski J, Baxter D : Cytoarchitecture of the Human Brain Stem, S Karger Pub, New York, 1954, p. 195
- 2) Inglis WL, Winn P : The pedunculo-pontine tegmental nucleus : where the striatum meets the reticular formation. *Prog Neurobiol* 47 : 1-29, 1995
- 3) Takakusaki K, Kitai ST : Ionic mechanisms involved in the spontaneous firing of tegmental pedunculo-pontine nucleus neurons of the rat. *Neuroscience* 78 : 771-794,

1997

- 4) Takakusaki K, Shiroyama T, Kitai ST : Two types of cholinergic neurons in the rat tegmental pedunculopontine nucleus : electrophysiological and morphological characterization. *Neuroscience* **79** : 1089-1109, 1997
- 5) Takakusaki K, Shiroyama T, Yamamoto T *et al* : Cholinergic and noncholinergic tegmental pedunculopontine projection neurons in rats revealed by intracellular labeling. *J Comp Neurol* **371** : 345-361, 1996
- 6) Koyama Y. : Regulation of sleep and wakefulness through the monoaminergic and cholinergic systems. *Brain Nerve* **64** : 601-610, 2012
- 7) Takakusaki K, Habaguchi T, Ohtinata-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* **119** : 293-308, 2003
- 8) Takakusaki K, Habaguchi T, Saitoh K *et al* : Changes in the excitability of hindlimb motoneurons during muscular atonia induced by stimulating the pedunculopontine tegmental nucleus in cats. *Neuroscience* **124** : 467-480, 2004
- 9) Kobayashi Y, Saito Y, Isa T : Facilitation of saccade initiation by brainstem cholinergic system. *Brain Dev* **23** : S24-S27, 2001
- 10) 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 pedunculopontine tegmental nucleus and the substantia nigra pars reticulata in decerebrate cats. *Neuroscience* **124** : 207-220, 2004
- 11) Spann BM, Grofova I : Nigropedunculopontine projection in the rat : an anterograde tracing study with Phaseolus Vulgaris-Leucoagglutinin (PHA-L). *J Comp Neurol* **311** : 375-388, 1991
- 12) Granata AR, Kitai ST : Intracellular analysis of excitatory subthalamic inputs to the pedunculopontine neurons. *Brain Res* **488** : 57-72, 1989
- 13) Saponjic J, Cvorovic J, Radulovacki M *et al* : Serotonin and noradrenaline modulate respiratory pattern disturbances evoked by glutamate injection into the pedunculopontine tegmentum of anesthetized rats. *Sleep* **28** : 560-570, 2005
- 14) Takakusaki K, Takahashi K, Saitoh K *et al* : Orexinergic projections to the cat midbrain mediate alternation of emotional behavioural states from locomotion to catalepsy. *J Physiol* **568** : 1003-1020, 2005
- 15) Takakusaki K, Saitoh K, Nonaka S *et al* : Neurobiological basis of state-dependent control of motor behavior. *Sleep Biol. Rhythms* **4** : 87-104, 2006
- 16) Ota R, Takakusaki K, Harada H *et al* : Contribution of the lateral lemniscus to the control of swallowing in decerebrate cats. *Neuroscience* (in press)
- 17) de Lanerolle NC : A pontine call site in the domestic cat : behavior and neural pathways. *Neuroscience* **37** : 201-214, 1990
- 18) Kuipers R, Mouton LJ, Holstege G : Afferent projections to the pontine micturition center in the cat. *J Comp Neurol* **494** : 36-53, 2006
- 19) Beckstead RM, Morse JR, Norgren R : The nucleus of the solitary tract in the monkey : projections to the thalamus and brain stem nuclei. *J Comp Neurol* **190** : 259-282, 1980
- 20) Okumura T, Takakusaki K : Role of orexin in central regulation of gastrointestinal functions. *J Gastroenterol* **43** : 652-660, 2008
- 21) Gutterman DD, Goodson A : Role of parabrachial nucleus in baroreflex-mediated coronary vasoconstriction. *Am J Physiol* **271** : 1079-1086, 1996
- 22) Alfonsi E, Versino M, Merlo IM *et al* : Electrophysiologic patterns of oral-pharyngeal swallowing in parkinsonian syndromes. *Neurology* **68** : 583-589, 2007
- 23) Herd CP, Tomlinson CL, Deane KH *et al* : Comparison of speech and language therapy techniques for speech problems in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* **313** : 7-12, 2012
- 24) Sakakibara R, Tateno F, Kishi M *et al* : Pathophysiology of bladder dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* **46** : 565-571, 2012
- 25) Comella CL : Sleep disorders in Parkinson's disease : an overview. *Mov Disord* **22** : S367-S373, 2007
- 26) Ziemssen T, Reichmann H : Cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* **289** : 74-80, 2010
- 27) Cersosimo MG, Benarroch EE : Pathological correlates of gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* **46** : 559-564, 2012
- 28) Follett KA, Torres-Russotto D : Deep brain stimulation of globus pallidus interna, subthalamic nucleus, and pedunculopontine nucleus for Parkinson's disease : which target? *Parkinsonism Relat Disord* **18** : S165-167, 2012
- 29) Fasano A, Daniele A, Albanese A : Treatment of motor and non-motor features of Parkinson's disease with deep brain stimulation. *Lancet Neurol* **11** : 429-442, 2012