

平成21年 3月 31日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19500342

研究課題名（和文） 大脳基底核による精神運動機能と自律神経機能の統合的制御

研究課題名（英文） Integrative control of psychomotor function and autonomic nervous system function by the basal ganglia

研究代表者

高草木 薫 (TAKAKUSAKI KAORU)

旭川医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10206732

研究成果の概要：

近年の高齢化社会において、精神疾患や変性疾患（認知症を含む）など中枢神経系の疾患の増加が顕著であり、これら「神経疾患の病態理解と克服」は、神経科学領域における研究領域の重要な目標の一つである。精神疾患や変性疾患では、運動機能の障害と自律神経系の機能障害が出現する。大脳基底核疾患では運動障害や認知機能障害が顕著である一方、抑うつ症状や睡眠障害、自律神経障害などの多彩な症状がこれらに先行することも多い。従って、大脳基底核は、運動機能のみならず精神活動や自律神経機能の制御に関与する可能性がある。そこで、本研究では、ネコおよびラットを用いた神経生理学的研究、分子生物学的研究、そして、薬理行動学的研究手法を組み合わせることにより、「大脳基底核が精神-運動機能と自律神経機能を統合的に制御することにより適切な行動の発現に関与するのか否か」についての検討を試みた。

その結果、1) 大脳基底核におけるアセチルコリン作動系の働きが、運動機能と（情動で表出される）精神機能を統合的に調節する上で重要な役割を担っていること、2) 大脳基底核におけるアセチルコリン作動系の機能異常がパーキンソン病やハンチントン舞踏病における運動機能と情動障害の背景に存在すること、そして、3) 情動行動（強い精神活動と運動機能）と自律神経機能の調節にはオレキシン作動系による大脳基底核出力の制御が関与する可能性があること、などを明らかにした。

これらの研究成果は、基礎神経科学領域における動物の恒常性維持機能の解明のみならず、神経疾患や精神疾患などの病態理解など臨床神経科学的な側面においても重要な意義を持つと考えられ、今後の大脳基底核疾患およびその類縁疾患に対する治療指針を考慮する上でも有用な知見を提供すると考えられる。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：複合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経・筋肉生理学

キーワード：大脳基底核、運動機能、情動、自律神経機能、コリン作動性、パーキンソン病

1. 研究開始当初の背景

本国は、未曾有の高齢化社会を迎えた。進歩した日本の医療は、我々の平均寿命を延ばす役割を果たす一方で、人口の高齢化とこれに伴う精神疾患や変性疾患（認知症を含む）など中枢神経系の疾患の有病率の増加を齎した。そして、これら「神経疾患の病態理解と克服」は、現在の脳神経科学領域における重要な目標の一つとなっている。

精神疾患や変性疾患では、運動機能の障害と自律神経系の機能障害が出現する。例えば、大脳基底核疾患の代表であるパーキンソン病では、静止時（安静時）振戦や筋固縮、運度減少など運動症状のみならず、抑うつ症状や睡眠障害、自律神経障害などの多彩な症状が運動障害に先行することも多い。従って、大脳基底核は、運動機能のみならず精神活動や自律神経機能の制御に関与する可能性があり、これを解明することは基礎神経科学のみならず臨床神経学（病態生理学）を理解する上において極めて重要であると共に、今後の大脳基底核疾患の治療指針を考慮する上で有用な知見を提供すると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、パーキンソン病やハンチントン舞踏病などの大脳基底核疾患における精神-運動機能と自律神経機能の異常による病態を理解するため、精神機能、運動機能、そして自律神経系の機能を統合的に解析できる動物実験標本の確立と、大脳基底核が、各々の神経機構の働きを統合的に制御する仕組みについて解析することである。特に、大脳基底核から大脳皮質や辺縁系への投射系（大脳皮質-基底核ループ）と脳幹への投射系（基底核-脳幹系）が、これらの機能の調節にどの様に関与するのかを解析する。

3. 研究の方法

実験には、ネコおよびラットを用いた。ネコにおいては、大脳基底核による運動機能と精神活動の統合的な制御の仕組みを、そして、ラットでは、自律神経機能の解析を試みた。

ネコの運動機能の評価には、歩行や筋緊張、そして、眼球運動の記録を用いた。また、精神活動の行動的評価には、鳴き声の回数やその抑

揚（周波数）を、そして、神経活動として扁桃体活動を参考とした。加えて、自律神経活動の指標としては、瞳孔や心拍数の変化により評価した。

ネコの線条体（尾状核）にコリン作動性物質であるカルバミルコリンクロライド（カルバコール）を微量注入（10 μ M, 0.5-1.0 μ l）することにより、線条体のコリン作動系の活動を賦活し、パーキンソン病と類似の状態を誘発し、運動機能と精神活動、自律神経活動を解析した。

ラットにおいては、運動機能と自律神経機能の統合機能の評価を試みた。運動機能の指標としては、単位時間あたりの運動量を用いた。また、自律神経活動の評価には、食事摂取量と胃酸分泌量を用いた。食欲調節系であるオレキシン（神経ペプチド）作動系は、基底核-脳幹系の機能を修飾することが知られている。そこで、ラットでは、オレキシン作動系の働きにより、運動機能と自律神経機能がどの様に修飾するのかを解析した。具体的には、オレキシン-A（10-100 μ M, 0.2-0.5 μ l）を脳室内に微量投与し、運動量と胃酸分泌量を計測した。

4. 研究成果

平成19年度

慢性無拘束ネコの線条体（尾状核）にコリン作動性物質であるカルバコールを微量注入することにより、運動機能の変化と、これに伴う情動表出の変化が誘発された。具体的には、注入1~2分後より、歩行ステップの減少、鳴き声回数の減少と屈曲姿勢などの運動機能の変化と、対象物に対する認知行動の変化、例えば Hissing や Howling など威嚇的な行動の出現する（情動表出の変化）ことが明らかとなった。また、この様な情動表出の変化の際には、瞳孔の変化（散瞳）や呼吸運動の変化など、自律神経機能の変化を随伴していた。

さらに、同様な運動機能や精神活動、そして、自律神経活動の変化は、コリンエステラーゼ抑制薬（ネオスティグミン）を尾状核に当初することによっても発現したことから、内因性のアセチルコリン作動系の活動によって、これらの変化が誘発されるという確証が得られた。

パーキンソン病では、運動機能の障害（運動の減少、屈曲姿勢、筋緊張亢進）に加えて情動表出の減少や抑うつ症状が観察される。従って、

本研究の成績は、線条体におけるコリン作動系の亢進がパーキンソン病における臨床症状の出現に強く関わっているという従来の作業仮説を（動物実験を用いて）強く支持するものであると共に、本疾患における初期の抗コリン剤の投与の妥当性を裏付けるものであると考えられる。

平成20年度

ナルコレプシーでは、強い情動を誘発する刺激（ヒトでは驚きや喜び、動物では餌）によって覚醒時にも関わらず筋緊張が消失する。これは情動性脱力発作（カタプレキシー）と呼ばれる現象である。ナルコレプシーは、オレキシンという神経ペプチドの減少や欠乏によって誘発されることが知られており、オレキシン作動性投射は、脳幹の筋緊張調節領域や大脳基底核の出力核である黒質網様部にも作用することにより大脳基底核と脳幹とを結ぶ運動機能の調節機構の働きを調節することを我々は解明した。そこで、ラットを用いてオレキシン作動系が運動機能の変化に加えて、自律神経機能の調節に働くか否か解析した。

オレキシンを脳室内に投与したラットの運動量は亢進し、また、胃酸分泌など自律神経機能の変化を誘発した。オレキシンは、従来から摂食誘発物質として作用することが知られている。従って、本研究の成績は、情動行動としての摂食行動の背景には運動機能と自律神経機能とが統合的に働いていることを強く推定させる。

パーキンソン病では、ドーパミンの補充療法後に、ナルコレプシー様の脱力発作の誘発されることが知られている。そして、近年、パーキンソン病ではオレキシン作動系の機能低下が存在することも報告されている。オレキシン作動系の機能低下のメカニズムは未だ不明であるが、オレキシンの作用が、運動機能や自律神経系の機能の維持に関与しているという本研究の成果は、パーキンソン病における運動機能の低下や自律神経機能の障害の背景には、オレキシン作動系の機能障害が存在すると考えることも可能であろう。

この2年間における研究成果をまとめると、1) 大脳基底核が、運動機能と情動で表出される精神機能の統合的な役割の一端を担っていること、2) パーキンソン病における基底核内のコリン作動系の機能異常がこの疾患における運動機能や情動障害の背景にあること、そして、3) 情動行動（強い精神活動と運動機能）と自

律神経機能の調節にはオレキシン作動系による大脳基底核出力の制御も関与すること、などが明らかになった。パーキンソン病とナルコレプシー症状の合併例が数多く報告されてきたが、その背景には、本研究で解明できたメカニズムが関与する可能性がある。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計18件）

英文雑誌・著書（計9件）

1. Tsuchiya Y, Takahashi N, Yoshizaki T, Tanno S, Ohhira M, Motomura W, Tanno S, Takakusaki K, Kohgo Y, Okumura T., 2009. A Jak2 inhibitor, AG490, reverses lipin-1 suppression by TNF-alpha in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophysics Res Comm* (in press). (査読あり)
2. Adachi M, Nonaka S, Katada A, Arakawa T, Ota R, Harada H, Takakusaki K, Harabuchi Y., 2009. Carbachol injection into the pontine reticular formation depresses laryngeal muscle activity and airway reflexes in decerebrate cats. *Neurosci Res* (in press). (査読あり)
3. Kumei S, Motomura W, Yoshizaki T, Takakusaki K, Okumura T., 2009. Troglitazone increases expression of E-cadherin and claudin 4 in human pancreatic cancer cells. *Biochem Biophysics Res Comm*, 386, 615-619. (査読あり)
4. Takakusaki K, Tomita N, Yano M., 2008. What are substrates for normal and abnormal gait? *J Neurol* **255**; 19-29. (査読あり)
5. Takakusaki K, Okumura T., 2008. Neurobiological basis of locomotion in mammals. *Adv Rob* **22**; 1629-1663. (査読あり)
6. Bando Y, Takakusaki K, Ito S, et al., 2008. Differential changes in axonal conduction following CNS demyelination in two mouse models. *Eur J Neurosci* **28**; 1731-1742. (査読あり)
7. Takakusaki K., 2008. Forebrain control of locomotor behaviors. *Brain Res Rev* **57**; 192-198. (査読あり)
8. Okumura T, Takakusaki K., 2008. Role of orexin in central regulation of gastrointestinal functions. *J Gastroenterol* **43**; 652-660. (査読あり)
9. Yamada H, Tanno S, Takakusaki K, Okumura T., 2007. Intracisternal injection of orexin-A prevents ethanol-induced gastric mucosal damage in rats. *J Gastroenterol* **42**; 336-341. (査読あり)

邦文雑誌 (計 9 件)

10. 高草木 薫, 2009. 脳の働きとレット症候群 日本レット症候群会報 52, 3-15. (査読なし)
11. 高草木 薫, 2008. 運動制御と姿勢制御 (前半) ポバースジャーナル 31, 27-41. (査読なし)
12. 高草木 薫, 2008. 運動制御と姿勢制御 (後半) ポバースジャーナル 31, 125-140. (査読なし)
13. 高草木 薫, 2008. 正常歩行と異常歩行において何が重要か? 2008. とれもろ 31, 4-5. (査読なし)
14. 高草木 薫, 奥村 利勝, 小山 純正, 2008. 運動機能から見た哺乳類の睡眠制御メカニズム 細胞工学 27; 449-455 (査読なし)
15. 小山 純正, 高草木 薫 オレキシンによる筋緊張の調節 医学のあゆみ 2007; 220 (9); 5442-5448 (査読なし)
16. 高草木 薫 2007 歩行の神経機構 -Review- Brain Medical 19: 303-315 (査読なし)
17. 高草木 薫, 松山 清治 (印刷中) 網様体脊髓路 Clinical Neuroscience (査読なし)
18. 高草木 薫 (印刷中) 基底核による運動制御とその異常 臨床神経学 (査読あり)

[学会発表] (計 25 件)

国際学会 (計 10 件)

1. Takakusaki K., Substrates for execution for gait performance with respect to the basal ganglia function. IROS2008 Full day Workshop. 2008, 9, 26. Nice, France.
2. Takakusaki K. Basal ganglia efferents to the brainstem control postural muscle tone by modulating the activity of cholinergic PPN neurons via GABA_A-receptors in cats 38th Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2008. 2008, 11, 15-20, Washington DC, USA.
3. Takakusaki K. How does forebrain control locomotor behaviors? Japan - Italy International Seminar Scientific Program "Motor Adaptation / Learning Analysis and Its Application to Neuro-Rehabilitation", 2007, 11, 13, Tokyo, JAPAN
4. Takakusaki K, Ohta R, Harada H., Modulation of the excitability of hindlimb motoneurons during fictive locomotion by the basal ganglia efferents to the brainstem in decerebrate cats. 37th Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2007.2007, 11, 3-7,

San-Diego, CA, USA.

5. Ohta R, Takakusaki K, Harada H, Nonaka S, Harabuchi Y. Contribution of GABAergic receptors on neurons in the lateral lemniscus to the control of swallowing in decerebrate cats. 37th Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2007.2007, 11, 3-7, San-Diego, CA, USA.
6. Takakusaki K., What are substrates for normal and abnormal gait? 16th International Parkinson Disease Treatment Symposium. 2007, 9, 15. Tokyo, Japan.
7. Takakusaki K, Ohta R, Harada H. Modulation of the excitability of hindlimb motoneurons by the basal ganglia efferents to the brainstem in decerebrate cats. 2nd Mobiligence International Symposium. 2007, 7, 21. Awaji, Japan.
8. Ohta R, Takakusaki K, Harada H, Nonaka S, Harabuchi Y. Contribution of GABAergic receptors on neurons in the lateral lemniscus to the control of swallowing in decerebrate cats. 2nd Mobiligence International Symposium. 2007, 7, 21. Awaji, Japan.
9. Koyama Y, Takahashi K, Kodama K, Takakusaki K. Hypothalamic regulation of muscular tonus -Involvement of orexinergic and GABAergic neurons. 2nd Mobiligence International Symposium. 2007, 7, 21. Awaji, Japan.
10. Takakusaki K. Role of cholinergic projections from the pedunculopontine tegmental nucleus (PPN). International NSCC workshop, Tokyo, JAPAN. 2007, 7, 4, Tokyo, Japan

国内学会 (計 15 件)

11. 高草木 薫 運動制御の構成論的理解 第 38 回日本臨床神経生理学学会 教育講演 2008 年 11 月 12-14 日 神戸
12. 高草木 薫 大脳基底核による運動制御とその異常 第 13 回パーキンソン病フォーラム 特別講演 2008 年 10 月 18 日 京都
13. 高草木 薫 脳の働きとレット症候群 第 16 回レットサマーキャンプ 2008 年 8 月 1-3 日 深川
14. Takakusaki K Spinal mechanisms of controlling postural muscle tone in the cat. 第 31 回日本神経科学学会 2008 年 7 月 9-11 日 東京
15. 高草木 薫 筋緊張制御の脊髓神経機構 第 24 回日本大脳基底核研究会 2008 年 7 月 5-6 日 富士
16. 高草木 薫 運動機能から見た哺乳類の睡眠制御機構;睡眠研究と動物モデル 第 33 回日本睡眠学会シンポジウム 2008 年 6 月 25-26 日 福島

17. 高草木 薫 行動発現の神経機構 チュートリアル；認知から運動や行動の発現へROBOMECH 2008 2008年6月5-6日 長野
18. 高草木 薫, 太田 亮. 大脳基底核は中脳コリン作動系を修飾して筋緊張を制御する 第85回日本生理学学会 3月25-27日 東京
19. 高草木 薫 大脳基底核による運動制御とその異常 第82回日本神経学会 北海道地方会 2008年3月9日 札幌
20. Takakusaki K.. Basal ganglia modulation of fictive locomotion in decerebrate cats. 第30回日本神経科学学会 2007年9月12日 横浜
21. 高草木 薫 姿勢筋緊張と脊髄反射弓 第87回北海道医学大会生理系分科会, 2007年9月7日 札幌
22. 太田 亮, 高草木 薫 嚙下に対する中脳橋移行部外側領域の役割 第23回日本大脳基底核研究会 2007年8月24日 旭川
23. 高草木 薫 運動とパターンジェネレーター；運動の定型性 厚生省ジストニア班会議 教育講演 2007年7月28日 東京
24. Takakusaki K. Neuronal mechanisms of muscle co-contraction with reference to the pathogenesis of dystonia. 小児神経学会サテライトシンポジウム 2007年7月3日 京都
25. 高草木 薫 運動制御と姿勢制御 日本ボバース研修会 特別講演 2007年6月1日 東京

〔図書〕(計4件)

1. Takakusaki K., Okumura T., Koyama S., (in press). Subcortical mechanisms of controlling muscle tone and locomotion with respect to the pathogenesis of Cataplexy in Narcolepsy In: Narcolepsy; Symptoms, Causes and Diagnosis and Treatment. Nova Science Publishing Co. New York, USA
2. Matsuyama K., Takakusaki K., (in press). Organizing principles of axonal projections of the long descending reticulospinal pathway and its target spinal lamina VIII commissural neurons: with special reference to the locomotor function. In: Handbook on White Matter. Nova Science Publishing Co. New York, USA
3. 高草木 薫 (印刷中) 大脳基底核—脳幹網様体—脊髄における姿勢制御機構 ヒトの動きの脳神経科学 第1巻 姿勢の脳・神経科学
4. 高草木 薫 2008 睡眠時の筋緊張制御機構 「睡眠学」第1部 第3章—4 朝倉書店 総ペ

—シ数 760

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計0件)
- 取得状況 (計0件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高草木 薫 (TAKAKUSAKI KAORU)
旭川医科大学・医学部・准教授
研究者番号：10206732

(2) 研究分担者

奥村 利勝 (OKUMURA TOSHIKATSU)
旭川医科大学・医学部・教授
研究者番号：60281903

(3) 連携研究者

坂東 良雄 (BANDO YOSHIO)
旭川医科大学・医学部・講師
研究者番号：20344575

吉田 成孝 (YOSHIDA SHIGETAKA)
旭川医科大学・医学部・教授
研究者番号：20230740

富田 望 (TOMITA NOZOMI)
東北大学・電気通信研究所・助教
研究者番号：00375156

矢野 雅文 (YANO MASAFUMI)
東北大学・電気通信研究所・所長
研究者番号：80119635

小山 純正 (KOYAMA YOSHIMASA)
福島大学・理工学類・教授
研究者番号：80183812

松山 清治 (MATSUYAMA KIYOJI)
札幌医科大学・保健医療学部・教授
研究者番号：40209664