

## 大脳基底核の機能；パーキンソン病との関連において

旭川医科大学 生理学第二講座

高草木 薫

### はじめに

James Parkinsonが1817年に“An Essay on the Shaking Palsy”という論文名で公表したParalysis Agitansという名の疾患は現在パーキンソン病 (Parkinson's disease) と呼ばれている。神経学上で最も有名な疾患の一つではないだろうか。しかし、この疾患が中脳ドーパミンニューロンの変性により誘発されることが解明されたのは、Parkinsonの報告から一世紀半も経過した1960年代のことである。そして20世紀後半からの急速な神経科学や分子生物学の研究成果の蓄積により、大脳基底核（以下基底核）の機能と基底核疾患のメカニズムが次第に解明されてきた。

しかし、研究成果の多くがサル・ネコ・ラットなどの動物実験から得られたものであることを考慮すると、基礎研究の成績がヒトの脳機能を反映するのか？という根本的な疑問に直面する。私は、脳の進化過程を考慮した場合、基礎研究で得られた成績は（特定の脳機能に限定すれば）、ある程度ヒトにも当てはまると考えている。この前提に立脚し、私は臨床成績と動物実験の成績をモザイク状に組み合わせて、基底核の機能と基底核疾患のメカニズムについて言及しようと思う。そこで、最初に基底核疾患の病態と基礎研究との関連を端的に記述した彦坂興秀博士の文章（神経研究の進歩；39巻2号「あとがき」, 1995）を引用したい。

大脳基底核の障害はまず運動機能の障害として現われる。しかし、その背後には“運動以前”の問題が存在する。有名な著書“Awakening”のなかで、オリバー・サックスは脳炎後パーキンソン

病の患者の内面をみごとに描いてみせた。これは「レナードの朝」という題で映画化されたので、ご存じの方も多いただろう。オリバー・サックスはこう書いた。「数えきれないほどの患者が僕にこう言う、『私が歩いているんじゃないんだ、歩かされているんだ』、『私は歩きだすことも止めることもできない。ただじっとしているか、際限なく加速するかどちらかなんだ』。そこには自己意識と行動の解離がある。みずからの行動はみずからの脳によって支配されるはずなのにそうならない。そんなもどかしさは、パーキンソン氏病だけでなく、他の多くの大脳基底核疾患に共通のものだろう。

従って、自分の行動が自分の意志に従っているかのように思えるのは、大脳基底核のおかげらしい。キーポイントは、大脳基底核の持つ強力な抑制作用とそれを取り除く脱抑制のメカニズムである。そのメカニズムは、上丘や脚橋被蓋核などの脳幹に対して働き、また、視床—大脳投射系に対して働く。このメカニズムの対象の違いによってコントロールされる運動のタイプは異なる。眼球運動や歩行であったり、学習された手の運動であったりする。そしてその対象として前頭連合野までを含むことによって、基底核は「意志」さえもコントロールするようになったのであろう。そのコントロールのための情報を与えるものとして、辺縁系とその情報を決定する腹側被蓋野や黒質緻密部のドーパミンが注目されている。行動を決定するときも、学習するときも、辺縁系に特有の「快—不快」の情報が規範となるはずだから。

## 1. 脳の進化と基底核

マクリーンは「有益な祖先の神経機構を継承し、生存競争に勝つべく新しい構造を積み上げることにより脳が進化した」と考え、脳の三層構造（三位一体説）を提唱した [1]（図1）。深層（古皮質）は生きている「生存」のための脳幹・脊髄、中間層（旧皮質）は遅しく生きる「感情」を支える大脳辺縁系、そして表層（新皮質）は旨く生きて行くための思考や創造など「理性」を支える大脳皮質である。この三者の統合的な相互作用により高次脳機能が発揮される。即ち、高次脳も生存や感情という古い脳を土台としている。

運動機能は、爬虫類における腹這運動（主に体幹運動）～イヌ・ネコにおける四足歩行～ヒトにおける二足歩行という過程で進化してきた。この進化を支えているのが抗重力筋と姿勢制御機構の発達である。この特徴はヒトにおける運動機能の生後発達においても認められる。ヒトは生後1年数か月の間に二足歩行を獲得する。そのプロセスは、頸部～体幹～下肢の伸展、体重の支持、そし

て姿勢制御に必要な神経機構の獲得でもある。即ち二足歩行の獲得には、抗重力筋の発達と姿勢の制御が必須である。パーキンソン病において歩行や姿勢反射、筋緊張の異常が出現することを考慮すると、基底核は抗重力筋活動や姿勢の制御に強く関わっていると考えられる。

爬虫類の古線条皮質（基底核の原型）と視葉（上丘に相当する）は眼球運動に関与する。これらは視野に入る像がどこにあるのかを認知するシステムであり、動くもの＝餌という認知機能は爬虫類において既に存在しており、古線条皮質の出力は脳幹を経由して眼球運動や捕食行動を発現させる [2, 3]。ヒトやサルなど高等な霊長類では大脳皮質が高度に発達し、その過程で基底核は辺縁系や大脳皮質とも密な線維連絡を持つ様になった。精神機能や高次脳機能の制御にはこれらの線維連絡が重要な役割を持つ [4]。即ち脳の進化に伴い、基底核は脳幹に加えて辺縁系や大脳皮質の活動をも調節する様になり、情動や繊細な運動機能、そして高次脳機能を制御する様になった。こ

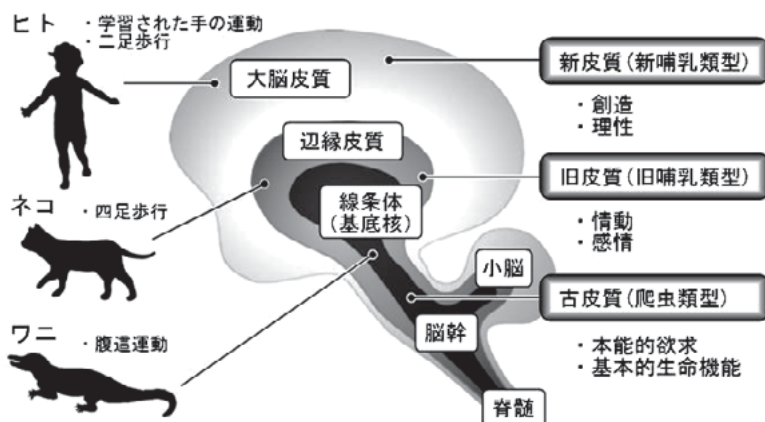


図1. ポール・マクリーンが提唱した脳の三層構造

生命維持に必要な古皮質（爬虫類型脳）と呼ばれる基部は、睡眠・覚醒、呼吸、体温調節など基本的な脳機能を司り、感覚入力の中継地点の役目を担う。次の旧皮質（旧哺乳類型脳）は辺縁系に対応する。固体や種の維持に不可欠な本能行動を促進し、望ましい状態にそれらを調整する。この部位では、記憶や情動に関連した神経機構も発達し、社会と接する中で一層体内の調節機能を高めてゆく。最後に形成された新皮質（新哺乳類型脳）では、これらの機能ばかりでなく、連想・抽象・創造・理性などの能力も調整し、新しい難局に立ち向かう力を養っている。また、小脳も進化を遂げた。そして思考・言語・記憶・情動の機能に一役を果たすに至った。

のことは基底核疾患において運動障害のみならず、精神障害や高次脳機能障害が誘発されることに反映される。

## 2. 基底核の機能構造

### 2-1；基底核の構築（図2）

基底核は大脳半球の深部に存在する。基底核は内包により尾状核とレンズ核（被殻・淡蒼球）に分けられ、内側には視床が存在する。尾状核の尾部は辺縁系の一部である扁桃体へと連続する。

基底核は、（新）線条体（Neostriatum）、淡蒼球（Globus pallidus）、黒質（Substantia nigra）、視床下核（Subthalamic nucleus）の4領域に分られる。線条体は尾状核（Caudate nucleus）と被殻（Putamen）とからなり、淡蒼球は、内節（Internal segment；GPi）と外節（External segment；GPe）とからなる。黒質（Substantia nigra）は、緻密部（pars compacta；SNc）と網

様部（pars reticulata；SNr）とに分けられる。

線条体は大脳皮質の広範な領域から入力を受け、淡蒼球内節と黒質網様部は基底核の出力核である。その出力は $\gamma$ -アミノ酪酸（gamma-aminobutylic acid；GABA）を神経伝達物質とする抑制性投射である。視床下核、淡蒼球外節、黒質緻密部は基底核内の各々の神経核と線維連絡を持ち、基底核内の神経回路活動を修飾する。黒質緻密部は、腹側被蓋野（Ventral tegmental nucleus；VTA）や後赤核領域（Retrorubral field）と共に神経伝達物質としてドーパミンを有している。

### 2-2；線条体の微細構造と神経細胞群

線条体は均一の構造に見えるが、マトリックス（Matrix）とパッチ（Patch）という2つのコンパートメントに分けられ、各々の領域は次の様な入出力系の特徴を持っている。①マトリックスは主

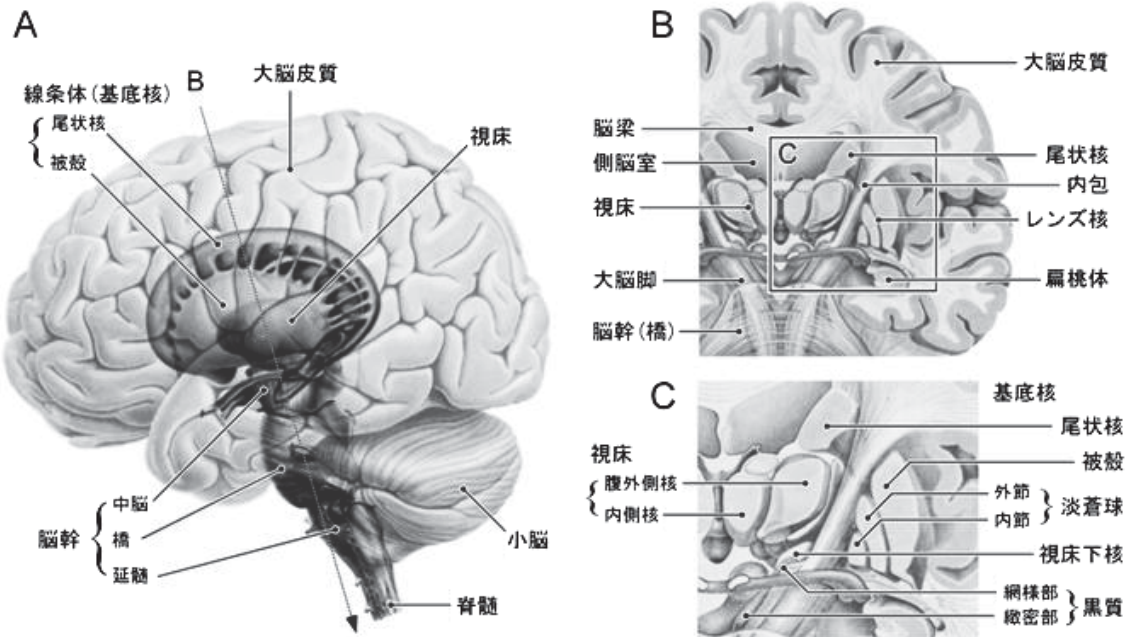


図2. 基底核の構造

A；基底核の側面。大脳皮質を透過させて基底核の位置を示した。大脳半球の深部に存在する基底核は脳幹の上方に位置している。基底核の内側には視床が存在する。

B；大脳半球の前額断面（AのB線における断面図）。基底核は内包によってレンズ核（淡蒼球と被殻）と尾状核とに分けられている。C；Bにおける枠の拡大図。主な基底核の構造物を示している。詳細は本文参照。

に大脳皮質のIII層とVa層から、パッチはVb層とVI層からの投射を受ける。②新皮質はパッチよりもマトリックスに多く投射し、その他の皮質はパッチに多く投射する。③マトリックスに分布する投射ニューロンは淡蒼球や黒質網様部に投射し、パッチに分布する投射ニューロンは主に黒質緻密部に投射する [5-8]。

線条体の80~95%の細胞は線条体外へ線維を送る投射ニューロンであり、GABAを伝達物質とする中型の有棘細胞 (Medium spiny neurons) である。5~20%の細胞は線条体内の介在細胞である。マウスやラットに比べて霊長類 (サル) では投射細胞の比率は低い [9]。投射細胞は次の2群に大別される。一群はGABAとエンケファリン (Enkephalin) やニューロテンシン (Neurotensin) を含有し、ドーパミンD2受容体を持つ。これらのニューロンは淡蒼球外節に投射して間接路を構成する。もう一群の細胞はGABAとサブスタンスP (Substance P) やダイノルフィン (Dynorphine) を含有し、ドーパミンD1受容体を有する。そして淡蒼球内節や黒質網様部に投射して直接路を構成する [10, 11]。

介在細胞には、①大型のコリン作動性ニューロン、②中型でソマトスタチン (Somatostatin)、ニューロペプチドY (Neuropeptide Y)、一酸化窒素 (Nitric oxide) を持つニューロン、③中型でGABAを伝達物質とし、カルシウム結合蛋白質であるパルブアルブミン (Parvalbumin) を含有するニューロンなどが存在する [10]。中でもコリン作動性ニューロンについての解析が進んでいる。中脳からのドーパミン作動性投射とコリン作動性ニューロンとの相互作用が投射ニューロンの活動を調節する上で重要であり、基底核疾患ではこの相互作用がしばしば破綻する [11-13]。

### 3. 基底核の入出力と神経回路の機能

基底核の機能を理解する上で重要なポイントは、①基底核への入出力系とその作用、②基底核内神経回路の仕組み、③ドーパミン作動系の働き、の3点である。

#### 3-1 ; 基底核の入出力系の概略 (図3)

大脳皮質領域から線条体への入力系を皮質線条体投射 (Corticostriatal projections) と呼ぶ。異なった皮質領域に由来する情報は、それぞれ基底核の異なった部位で処理された後に、出力核から視床を介してもとの大脳皮質領域に戻る (視床—大脳皮質投射; Thalamocortical projection)。これらを併せて大脳皮質—基底核ループ (Cortico-basal ganglia loop) と呼ぶ。また基底核の出力は脳幹の活動を調節する (基底核—脳幹系; Basal ganglia-brainstem system)。即ち、基底核は2つのルートを用いて運動を制御する。大脳皮質—基底核ループで修飾された情報は、皮質核路や皮質脊髄路を、そして、基底核—脳幹系は脳幹からの下行路をそれぞれ経由して行動を制御する [3]。歩行運動を例にとれば、前者は歩行の開始や停止・障害物を避ける随意的運動過程に、後者は歩行時のリズムカルな手足の動作や筋緊張の調節など随意運動に随伴する自動的 (無意識な) 運動過程に関与する [14]。

#### 3-2 ; 大脳皮質—基底核ループ (図4, 図5)

大脳皮質—基底核ループには次の4種類が存在する。サルを用いた研究により各々のループの構造や機能が明らかになってきた。ここでは、各ループの概略を示すに留めるが、詳細については Alexander et al. [15] や Middleton and Strick [4] などの総説を参照して頂きたい。

(1) 運動系ループ (Motor loop) ; 大脳皮質運動関連領域 (一次運動野, 補足運動野, 運動前野, 前補足運動野, 帯状皮質運動野) と主に被殻とを結ぶループは運動機能に関与する。各々の領域は運動の遂行に際して異なる機能を担う。このループにおける基底核出力は、主に淡蒼球内節から視床腹側核群 (外側腹側核や前腹側核) を経由して補足運動野・運動前野・一次運動野へと戻る。運動系ループにはサブグループが存在する。一次運動野から始まるサブグループは運動遂行 (運動量や運動速度) に、運動前野・補足運動野と基底核とを結ぶサブグループは運動プログラムや運動準備などに関与すると考えられている。また、運動系ルー

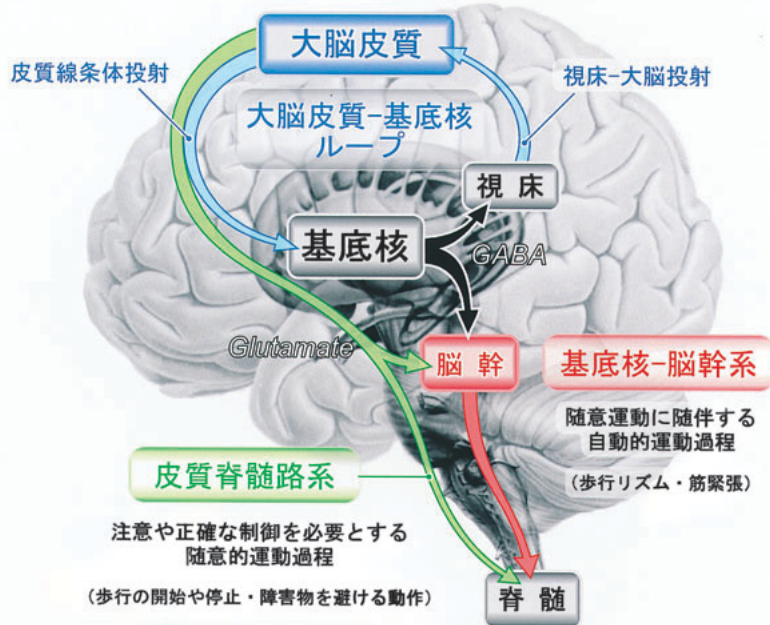


図3. 大脳皮質—基底核ループと基底核—脳幹系  
 基底核は大脳皮質から入力を受ける。基底核からのGABA作動性出力は、視床を介して大脳皮質の活動（大脳皮質—基底核ループ）と脳幹の活動（基底核—脳幹系）を制御する。大脳皮質から皮質脊髄路系を經由し脳幹に存在する歩行運動や筋緊張を調節するシステムは、大脳皮質からのグルタミン酸作動性の興奮性投射と基底核からのGABA作動性の抑制性投射の2重支配を受ける。詳細は本文参照。

プには体部位局在が存在し、体の各々の部位の運動は体部位局在に基づく個々のループで調節される [16] (図4B)。

(2) 前頭前野系ループ (Prefrontal loop) ; 前頭連合野と尾状核・被殻吻側部を結ぶ前頭前野系ループは認知情報や記憶（特にワーキングメモリー； Working memory）を有効に活用し、意志の発動や行動計画、注意、社会行動などの高次脳機能の発現に関与する。淡蒼球内節と黒質網様部からの出力は、視床背内側核や前腹側核を經由して前頭連合野や運動前野に戻る。

(3) 辺縁系ループ (Limbic loop) ; 辺縁皮質は側座核を中心とする尾状核の腹側部に投射し、黒質網様部からの入力を受ける。側座核は辺縁系（扁桃体、海馬、視床下部、側頭葉など）からの興奮性入力や腹側被蓋野からのドーパミン作動性入力も受けている。辺縁皮質と前頭前野には強い

線維連絡があり、このループは前頭前野系ループと共に、認知情報の評価、情動や感情の表出、意欲などの高次脳機能や精神活動に関与する。

(4) 眼球運動ループ (Oculomotor loop) ; 眼球運動領域（前頭眼野・補足眼野；図4A）と尾状核とを結ぶループは眼球運動に関与する。このループで処理された情報は、眼球運動領域から上丘や橋の注視中枢へ送られると共に、黒質網様部から上丘への線維投射を介して眼球運動を制御する。特に後者はサッケード (Saccade；視野の中の物体に視線を向ける速い眼球運動) の発現に関与する。基底核による運動調節メカニズムは、尾状核～黒質網様部～上丘系において最も解析が進んでおり [3]、この系におけるニューロン活動の動作原理が、大脳皮質—基底核ループや基底核—脳幹系の機能を解明する上での基盤となっている。

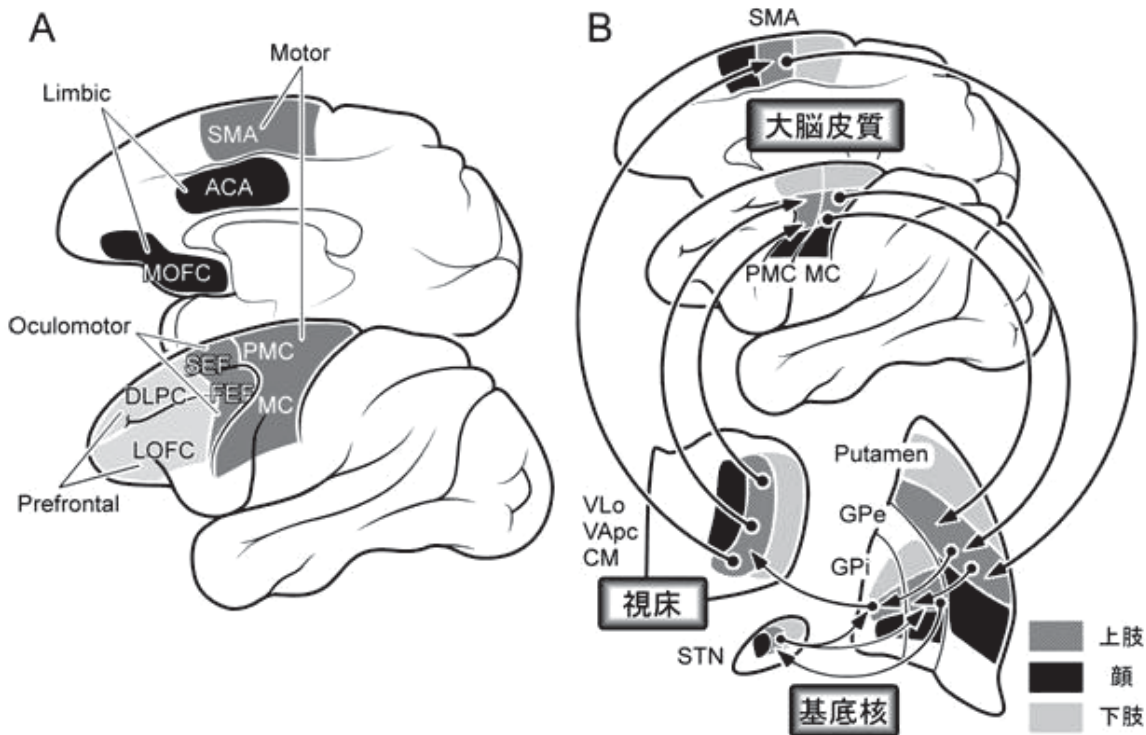


図4. 大脳皮質—基底核ループ

A ; 線条体に投射する大脳皮質領域. ACA ; 前帯状領域, DLPC ; 背外側前頭皮質, FEF ; 前頭眼野, LOFC ; 外側眼窩前頭皮質, MC ; 一次運動野, MOFC ; 内側眼窩前頭皮質, PMC ; 運動前野, SEF ; 補足眼野, SMA ; 補足運動野.

B ; 運動系ループ回路における体部位再現性. 一次運動野の上肢, 顔, 下肢領域からの線維は, 被殻 (Putamen), 淡蒼球外節 (GPe), 淡蒼球内節 (GPi), 視床下核 (STN) 視床のそれぞれ独立した領域と接続する. VLo ; 視床外側腹側核吻側部, VApc ; 視床前腹側核小細胞領域, CM ; 視床正中核.

各々のループは独立して並列的な情報処理をされると考えられている. しかし, ループ間での相互作用が基底核内において存在するの否かは必ずしも明確になっていない.

### 3—3 ; 基底核—脳幹系

基底核から脳幹への投射は, 脳幹内の運動パターン形成機構を介して発現する (生得的な) 運動の調節に関与する. 上丘への投射は眼球運動に, 脚橋被蓋核領域への投射は筋緊張や歩行運動に, 延髄網様体への投射は咀嚼運動や嚥下運動などの口腔顔面運動を調節する [17].

#### (1) 筋緊張の調節

中脳被蓋に存在する脚橋被蓋核 (Pedunculo-

pontine tegmental nucleus ; PPN) は筋緊張の制御に関与する [18]. 筋緊張の抑制系は脚橋被蓋核のコリン作動性ニューロンに始まり, 橋・延髄網様体脊髄路を下行する. さらに脊髄の抑制性介在細胞 (Ib 介在細胞を含む) を経由して  $\alpha$  運動細胞・ $\gamma$  運動細胞・介在細胞群を抑制する [19]. 一方, モノアミン作動性下行路 (青斑核脊髄路・縫線核脊髄路) は筋緊張の促進系として働く. 抑制系は促進系の活動を抑制する [20]. 脚橋被蓋核は淡蒼球内節や黒質網様部から豊富な線維投射を受けており [21], 基底核は抑制系の活動を調節すると共に, 二次的に促進系の活動を変化させることで筋緊張を制御すると考えられる (図7A, 図9A 参照).

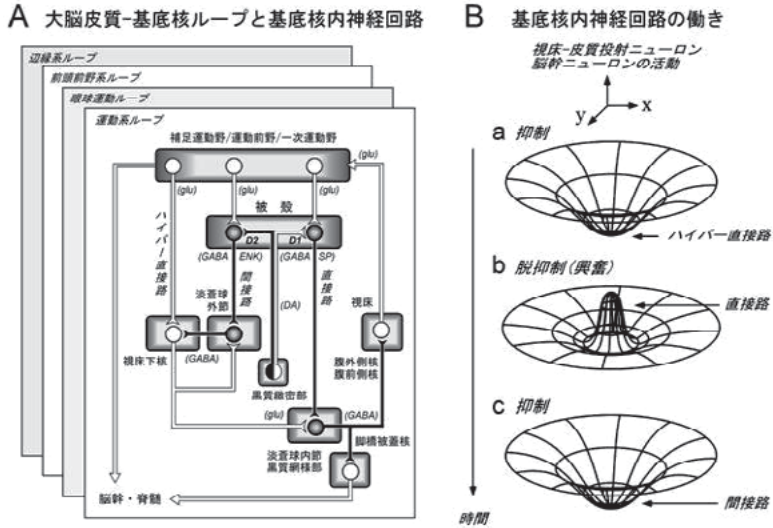


図5. 基底核の神経回路 (A) とその働き (B)  
 A ; 基底核の神経回路 (Alexander ら [15] より改変) 興奮性ニューロンは白で、抑制性ニューロンは黒で示している. glu ; グルタミン酸, GABA ;  $\gamma$ アミノ酪酸, DA ; ドーパミン. D1, D2 ; ドーパミンD1, D2受容体.  
 B ; モデルより考えられる機能 (Nambu et al. [26], 南部 [27] より改変). ハイパー直接路 (大脳皮質—視床下核—淡蒼球路), 直接路, 間接路を介した入力により, 視床—大脳皮質ニューロンや脳幹のニューロンに誘発される時間的・空間的な興奮性の変化を模式的に示した.

## (2) 歩行運動の調節

ネコやラット, サルの脚橋被蓋核の近傍には歩行誘発野が存在し, 歩行運動の開始や遂行に関与する [22]. Masdeu ら [23] は, 中脳被蓋の微小脳梗塞により歩行と起立のみが不能になった臨床例を報告し, ヒトにおいても歩行誘発野が存在することを示した. 黒質網様部から歩行誘発領域へのGABA作動性投射は, 歩行運動の開始や停止・歩行リズム・歩行速度などを調節する [18].

## (3) 大脳皮質と基底核による二重支配

上丘や中脳被蓋 (筋緊張抑制野や歩行誘発野などを含む) には基底核からの抑制入力に加えて, 大脳皮質からの興奮性入力も収束する. 従って脳幹の運動システムは大脳皮質—基底核ループを経由する随意的制御と基底核—脳幹系による自動的制御の双方を受けると考えることができる. 行動の発現に際して, 大脳皮質—基底核ループで構成される行動プランや運動プログラムが適切な運動に変換される過程には基底核—脳幹系による無意

識の調節が働くと推測される. そして基底核疾患における多くの運動障害の背景には, この二つのシステムの機能異常が存在する.

## 3-4 ; 大脳基底核内の神経回路

大脳皮質から受け取った情報は, 基底核内の神経回路によりどの様に修飾されて出力されるのだろうか? 基底核の中で視床下核ニューロンがグルタミン酸作動性, 黒質緻密部ニューロンがドーパミン作動性である以外は全てGABA作動性 (抑制性) である. 出力核である淡蒼球内節や黒質網様部のGABA作動性ニューロンは数10~200Hzで発射しており [24, 25], その発射頻度は次の3経路により調節されている (図5A).

①ハイパー直接路 (Hyper-direct pathway) ; 大脳皮質から興奮性入力を受ける視床下核ニューロンが, 出力核のGABA作動性ニューロンに単シナプス性に投射する経路. この経路は最も短時間で出力ニューロンに到達し, その発射頻度を増

加させるため基底核の抑制性出力は亢進する。

②直接路 (Direct pathway) ; GABAとサブスタンスPを持つ線条体ニューロンが出力核に単シナプス性に投射する経路。ドーパミンはD1受容体を介してこの線条体ニューロン群を興奮させるため直接路の活動は亢進する。その結果、基底核の抑制性出力は減少する。

③間接路 (Indirect pathway) ; GABAとエンケファリンを持つ線条体ニューロンが多シナプス性に淡蒼球外節のGABA作動性ニューロンと視床下核のグルタミン酸作動性ニューロンを介して出力核に投射する経路。この経路が働くとき基底核の出力は増加する。ドーパミンはD2受容体を介してこれらの細胞を抑制するので間接路の活動は低下し、基底核の出力は減少する。

それでは、これらの3経路はどのような仕組みで基底核からの出力をコントロールするのであろうか (図5B)。大脳皮質からの信号はまずハイパー直接路を興奮させ、視床—大脳皮質投射ニューロンや脳幹ニューロンを広く抑制する (a)。次に直接路を経由する信号が出力核に到達する。直接路は基底核出力を減少させる (脱抑制) ため標的ニューロンが活動する (b)。最後に間接路の信号が出力核に到達して、標的ニューロンの活動は再び抑制される (c)。運動系ループでは、出力核ニューロンに対するハイパー直接路～直接路～間接路による一連の時間的・空間的な調節作用は、大脳皮質における不必要な運動プログラムの発現を抑制すると共に、必要な運動プログラムを正確なタイミングで遂行するために有用であると考えられる [26]。

### 3—5 ; ドーパミン作動系

中脳ドーパミン作動性ニューロンは、黒質緻密部、腹側被蓋野、後赤核領域に存在する (図6A)。黒質緻密部からは被殻や尾状核に (黒質線条体投射)、腹側被蓋野からは前頭連合野 (中脳皮質投射) や側座核、辺縁系 (中脳辺縁系投射) に [28]、後赤核領域からは延髄網様体に投射がある [29]。

(1) ドーパミンによる基底核神経回路の調節 (図5A)

ドーパミンは直接路と間接路の起始ニューロンに対して反対の作用を持つ [30]。運動系ループを例にとると、ドーパミンにより直接路は活動し、間接路は抑制されるため基底核の出力は低下するので運動は増加する。一方、ドーパミンが減少すると直接路の活動は低下し、間接路の活動は亢進する。その結果、基底核の出力は増加し、運動は減少する。従ってドーパミンレベルの変化により、視床—大脳投射系や脳幹のニューロン群の興奮性は強く修飾される。

### (2) ドーパミンと高次脳機能

中脳ドーパミン作動系は中脳皮質投射や中脳辺縁系投射、そして黒質線条体投射を介して、各領域のニューロン活動を修飾し、我々の行動パフォーマンスに大きな影響を及ぼす。特に、報酬が最大になるような行動や思考の文脈性の形成にドーパミンが強く関与すると考えられる [31] (強化学習)。我々が特定の環境の中で最も適切なStrategyを学習し [32] (順序手続き学習)、新たな環境を創造する上でドーパミンは重要な役割を演じている。

統合失調症 (精神分裂病) では、中脳皮質投射の活動は低下し、中脳辺縁系投射の活動は亢進する。前者は前頭葉の機能低下をもたらし、後者は辺縁系に作用して幻覚や妄想などを誘発する。この疾患の治療にはドーパミン阻害剤を用いるためパーキンソン病様の症状が出現することがある。ドーパミンは運動機能のみならず精神機能にも多大な影響をもたらしている。

## 4. 基底核疾患のメカニズム

基底核疾患は筋緊張亢進・運動減少症 Hyper-tonus-Hypokinetic syndromes (パーキンソン病) と筋緊張低下・運動増加症 Hypotonus-Hyperkinetic syndromes (ハンチントン舞踏病やバリスムス) に大別される。これまでの説明をもとに、主にパーキンソン病の病態を考察してみよう。

### 4—1 ; パーキンソン病

パーキンソン病では、黒質緻密部のドーパミンニューロンが変性・脱落する (図6B)。線条体に

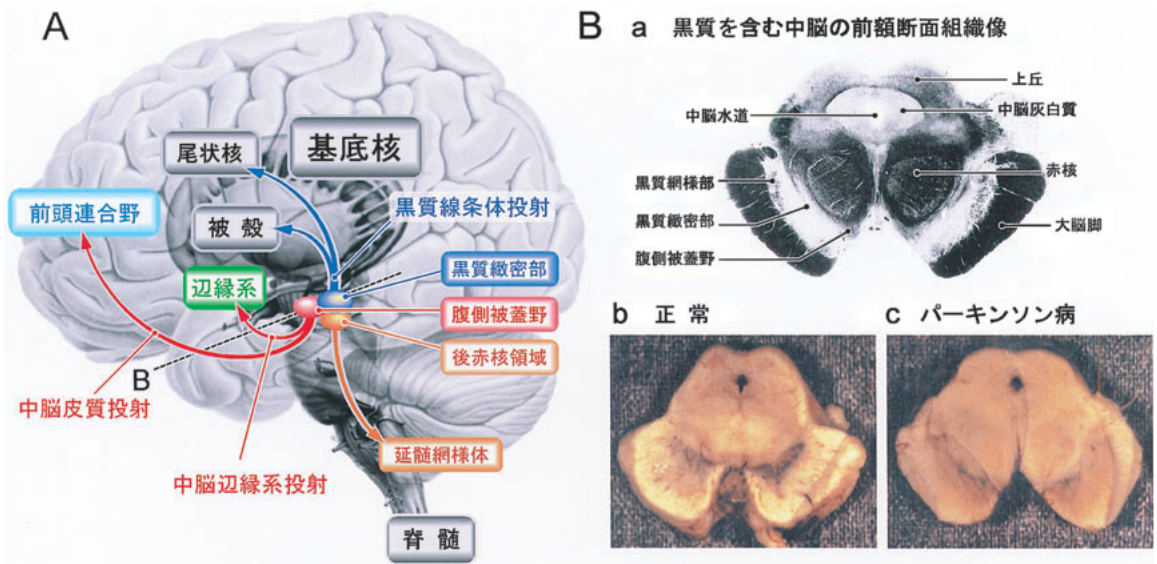


図6. 中脳ドーパミン系

A；中脳ドーパミンニューロンは、黒質緻密部、腹側被蓋野、後赤核領域に存在する。黒質緻密部のドーパミンニューロンは、主に被殻と尾状核に投射する（黒質線条体投射）。腹側被蓋野のニューロンは、前頭連合野（中脳皮質投射）と視床下部や扁桃体・海馬など辺縁系へ（中脳辺縁系投射）投射する。後赤核領域のニューロンは延髄網様体へ投射する。

B；a. 正常の中脳前額断面組織像。赤核と大腦脚の間に黒質と腹側被蓋野が存在する。b, cはそれぞれ、正常及びパーキンソン病の中脳断面図（剖検例）。正常ではニューロメラニンを含有するドーパミンニューロンが顕著であるが、パーキンソン病では、これが著名に減少している。Greenfield著, Brain Story [33] より引用。

おけるドーパミンの減少は、直接路の活動低下と間接路の亢進を誘発し、基底核からのGABA作動性出力が増加する [14, 16, 34] (図7A)。その結果、次に示す様々な運動機能障害や、認知、学習などの高次脳機能、さらに精神活動や睡眠の障害などが誘発されると考えられる [35]。

#### (1) 安静時振戦 (Resting tremor)

振戦は4～6Hzの周波数で安静時に出現することが多い。手指の振戦は丸薬を丸める動作に似ており Pill rolling と呼ばれる。振戦に同期して発射するニューロンがパーキンソン病患者の視床 Vim 核やパーキンソン病モデル動物の淡蒼球、視床下核で記録されている [36, 37]。ドーパミン減少に伴う基底核内神経回路の活動異常が視床下核と淡蒼球外節での発振現象を誘発し、その出力が視床—大脳投射系—皮質脊髓路系や脳幹からの下行路を介して手足の振るえを誘発するのである (図7B)。

#### (2) 無動 (Akinesia)

無動症はパーキンソン病に見られる随意運動障害の総称として使用される傾向がある。類語に寡動 (Hypokinesia) や動作緩慢 (Bradykinesia) がある。これらは基底核からの抑制出力の亢進により運動系ループの活動が低下するために誘発される。動作の開始困難 (無動) と動作緩慢は、各々運動準備と運動遂行に関連するサブループの異常により誘発される可能性がある。前頭前野ループや辺縁系ループの活動低下に伴う意思発動の減少や抑うつ傾向も無動症の一要因である。仮面様顔貌 Mask-like face や小字症 Micrographia も無動を反映する症状と考えられている。

パーキンソン病では、すくみ足、小刻歩行、歩行速度の減少、歩幅の減少などの歩行障害が高率に出現する [38, 39]。一方、床に横縞模様をつけると患者はスムーズに歩くことができる。これを逆説性歩行 (Kinesie Paradoxale) と呼び、その

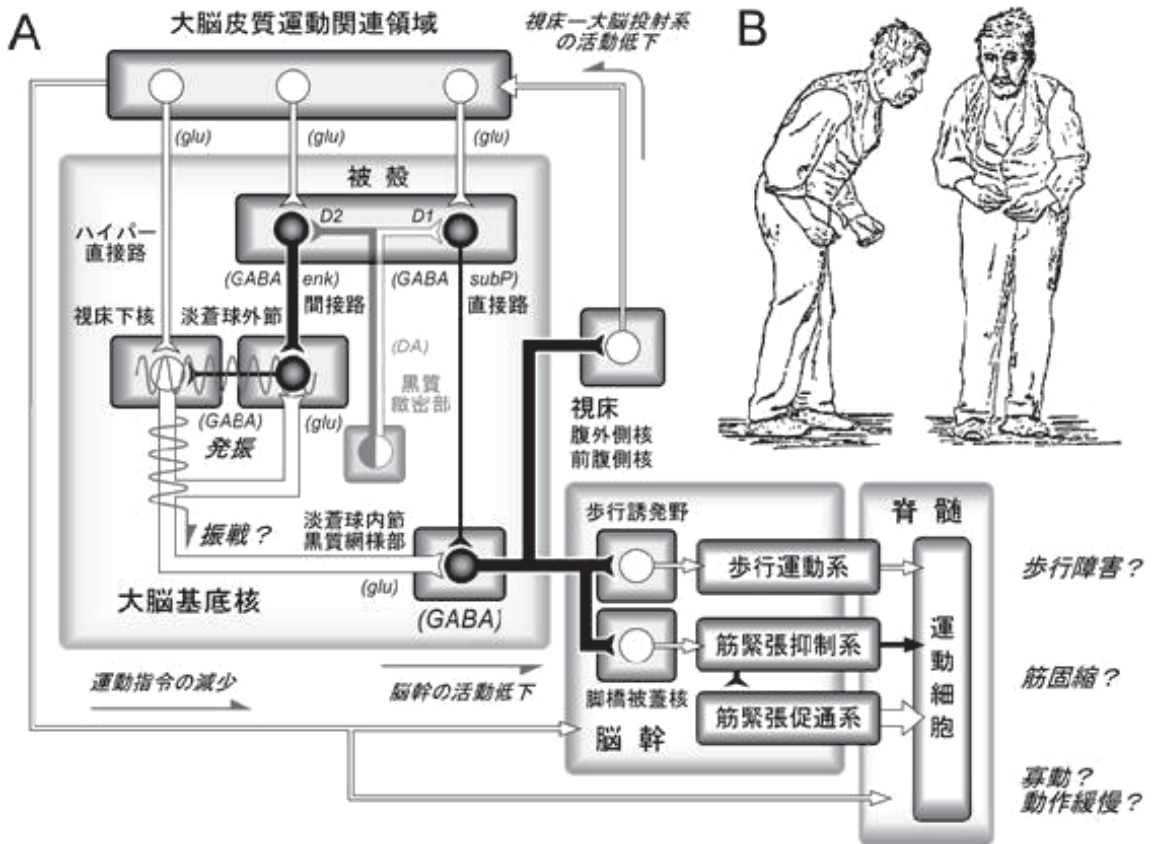


図7. パーキンソン病における運動系ループ回路の活動

A；パーキンソン病では基底核出力が亢進し、視床—大脳皮質投射や脳幹の活動が抑制され、運動量や運動速度の減少（寡動・動作緩慢）や、歩行運動や筋緊張の異常が出現する。さらに淡蒼球外節と視床下核ニューロンの発振現象は皮質脊髄路を介して振戦を誘発すると考えられる。詳細な説明は本文を参照。

B；Growerが描写したパーキンソン病患者の異常立位姿勢。姿勢異常は立位で強調される。典型的な立位姿勢は頭部を前方に突き出し体幹上部を前屈させ、身体全体がやや前方に傾く。下肢は股関節・膝関節ともに軽度屈曲、上肢は軽度回内し、肩関節は軽度内転、肘関節は軽度屈曲する。

際外側運動前野の血流が有意に増加することがわかった [40]。即ち、歩行障害には運動プログラミングの異常があり、特定の視覚入力外側運動前野を賦活することにより歩行のプログラムが駆動されて歩き易くなると推測される。また、ネコを用いた研究により、黒質網様部から歩行誘発領域への抑制出力の増加により、歩行開始の遅延、歩行速度の減少、歩幅の減少などパーキンソン病と類似する歩行パターンが誘発された [18]。従って歩行障害は、大脳皮質—基底核ループと基底核—脳幹系の双方の異常により誘発されると考え

られる。

### (3) 筋固縮 (Muscular rigidity)

パーキンソン病の筋固縮は、他動的に関節を屈曲伸展させると鉛様の抵抗があるため鉛様固縮 (Lead pipe rigidity) であるとか、歯車を回す際のガタガタという抵抗を生じることから歯車様固縮 (Cogwheel rigidity) などと表現される。α運動細胞の活動亢進 [41] や静的γ運動細胞の興奮性増加に伴う緊張性伸張反射の亢進 [42] により筋固縮が誘発される。α運動細胞やγ運動細胞の興奮性の異常は、先に記述した筋緊張抑制系と促

通系のアンバランスにより誘発される。筋緊張の抑制には抑制性Ib介在細胞が関与する [19]。パーキンソン病では抑制性Ib介在細胞の活動が低下しており、これにより運動細胞の興奮性は増加して、筋緊張が亢進している可能性がある [43]。

#### (4) 姿勢反射障害 (Postural disturbances)

パーキンソン病では体幹筋の運動も障害されて、特徴的な姿勢異常 (図7B) と姿勢反射障害が出現する。また立ち直り反射が強く障害される。前方から前胸部を押すと後方に転倒し易くなり、後方突進現象が出現することもある。病状が進行すると、その場で丸太のように転倒することもある。体幹筋の機能障害により寝返りも困難となる。これは姿勢反射障害と相まって、この疾患の長期経過で日常生活上の困難をきたす最大の要因となる。

姿勢反射の基本的な神経機構は脳幹に存在するので、運動系ループと基底核—脳幹系の異常が姿勢反射障害に関与すると思われる。進行したパーキンソン病では脳幹網様体のニューロンも変性する [44] ため、これが姿勢反射障害に直接関与している可能性もある。

#### (5) 高次脳機能や精神機能の障害

パーキンソン病では、認知機能、手続き記憶、学習などの高次脳機能障害 [45] や、思考の遅延や抑うつ傾向、幻覚などの精神症状も出現する [46]。病状が進行すると知能障害も出現する [47]。高次脳機能障害や精神障害には、大脳皮質—基底核ループの障害に加えて、ドーパミン欠乏そのものが関与する。病状の進行に伴って腹側被蓋野のドーパミン細胞も変性・脱落するため、前頭前野や辺縁系の機能も低下する。

進行したパーキンソン病では、脳幹内のコリン作動系 (脚橋被蓋核)、ノルアドレナリン作動系 (青斑核)、セロトニン作動系 (縫線核) のニューロンも脱落する [44]。その結果、不眠やレム睡眠の減少、レム睡眠時異常行動症候群 (REM behavioral disorders ; RBD) などの睡眠障害が誘発されると考えられている [48]。神経伝達物質の低下は覚醒レベルの低下や抑うつ状態、周囲に対する関心や注意機能も低下させる。外界からの

情報取得や大脳皮質連合野における情報処理過程の障害も、この疾患における高次脳機能障害や精神機能障害の背景に存在し、皮質下痴呆あるいは偽痴呆と呼ばれる状態を誘発すると推測される。

#### 4-2 ; パーキンソン病の治療 (ドーパミン補充療法・定位脳手術 ; 図8)

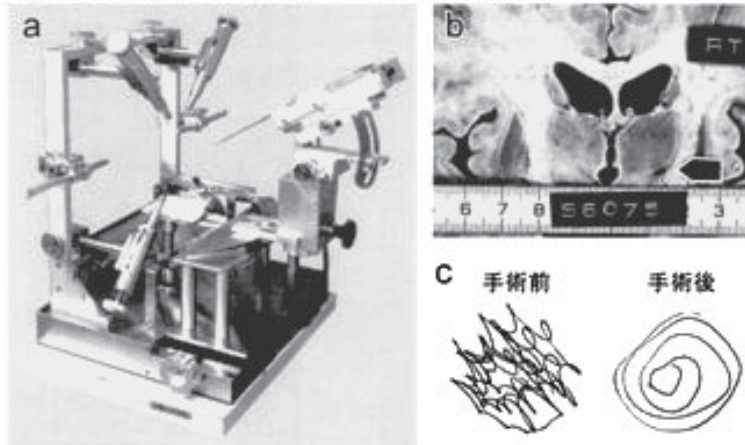
パーキンソン病の治療で重要なものに、ドーパミンの補充療法と定位脳手術がある。しかし、双方の治療上のコンセプトには根本的な違いがある。前者は枯渇したドーパミンを補うことで基底核の機能を回復させることが主眼である。後者は、基底核内の異常活動をinterventionし、過剰な基底核出力を低減させるのが目的である。例えば、視床下核や淡蒼球内節の過剰な活動をブロックすれば、大脳皮質や脳幹の活動は回復し、大脳皮質や脳幹のニューロンは正常の活動を取り戻すことができる。しかし、基底核の活動を正常な状態に戻すことを目指してはいない。

図8Aaは、楢林博士が用いた定位脳手術装置である。振戦に同期して発射する視床Vim核ニューロンを同定後、直径2~3mmの電気凝固巣を作成することにより (Thalamotomy ; 図8Ab) 振戦は消失し、スムーズに円を描くことができるようになった [49] (図8Ac)。

近年、脳深部刺激法 (Deep brain stimulation; DBS) が盛んに施行されている (図8Ba-b)。視床下核に50Hz~200Hzの連続電気刺激を加え、亢進しているニューロン活動をブロックするのがこの治療の目的である [50]。刺激頻度の増加に伴い、手の振るえは消失し、円を大きく、それもスムーズに描くことができるようになった [51] (図8Bd)。

前世紀の末よりドーパミン産生細胞の線条体内への移植治療 [52] やドーパミンニューロンの保護 [53] を視野に入れた新たな治療手法も考案されている。その一方で、パーキンソン病の全ゲノムスクリーニングが終了し、この疾患の発症には複数遺伝子が関与する証拠も提示された [54]。この疾患に対する遺伝子治療や、個々の患者の遺伝子型に合わせたオーダーメイド治療も可能にな

### A 視床 Vim 核破壊術 (Vim thalamotomy)



### B 脳深部刺激(視床下核) (DBS; Subthalamic nucleus)

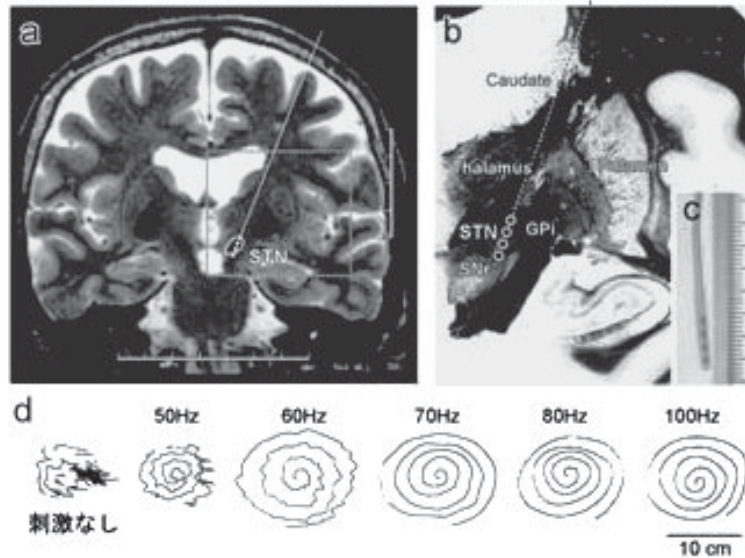
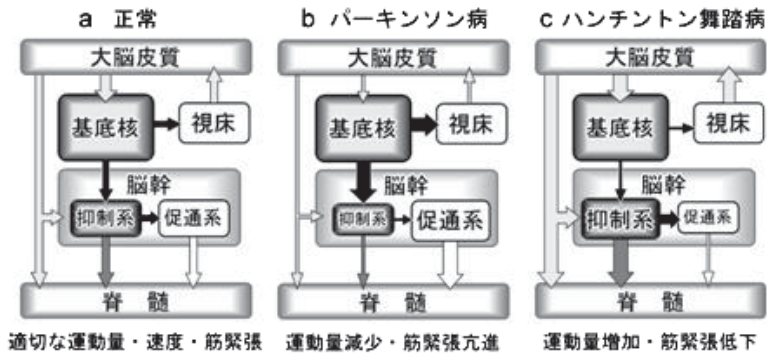


図8. パーキンソン病の脳外科的治療

A ; 定位脳手術 (視床破壊術 ; Thalamotomy). a. 榎林博士が用いた定位脳手術装置. 右上に脳深部に電極を進めるマニピュレータが装備されている. 電極で脳内のニューロン活動を記録しつつ, 視床 Vim 核において振戦に同期して発射するニューロンを同定する. b. 視床 Vim 核破壊術を施行したパーキンソン病患者の剖検脳. 内包の内側で視床の腹外側部 (Vim 核) には 2~3mm の破壊巣 (Microlesion) が同定できる (黒矢印). c. 手術前には振戦のために円をスムーズに描くことができなかったが, 術後は円をスムーズに描くことができるようになった. 榎林博太郎著「錐体外路系への歩み (2001)」より引用

B ; 脳深部刺激法. a. 左視床下核に直径 1mm 程度の電極を埋め込む. b. 前額断面脳標本における視床下核 (STN) の位置. c. 1 本の電極には 2mm 間隔で 4 個の刺激電極を装備されている. d. 視床下核刺激の効果. 刺激前には, 振戦のため円をスムーズに描くことができない. 視床下核への刺激頻度を増加させるに伴い, スムーズに円を描くことができるようになった. 谷口 真 (2001) より引用

## A 基底核による運動量と筋緊張の調節メカニズム



## B 基底核による運動自由度の調節（正常と基底核疾患）

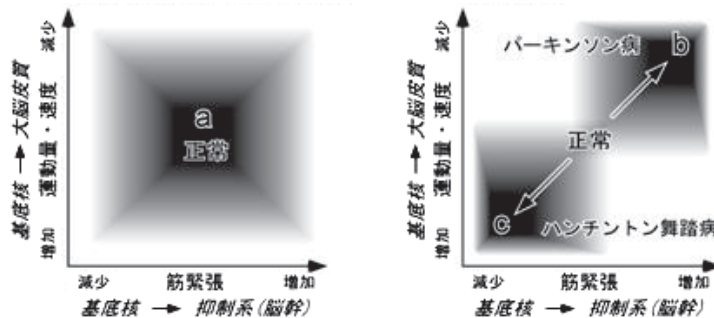


図9. 基底核疾患における筋緊張と運動量の異常を説明するモデル

A；基底核は視床—皮質投射を介して運動量と運動速度を、基底核—脳幹系を介して筋緊張を調節する。筋緊張の抑制系は促通系の活動を抑制する。正常では基底核の出力が適切に保たれており、随意運動時の運動量や運動速度、そして筋緊張は適切なレベルに保たれる (a)。パーキンソン病では、基底核出力が亢進するため、大脳皮質の活動が低下して運動量は減少し、運動速度は低下する。また筋緊張抑制系の活動が低下するため、促通系の活動が亢進し、筋緊張が増加する (b)。ハンチントン舞踏病では、反対に基底核出力が減少するために、運動量・運動速度の増加や筋緊張の低下が誘発される。

B；基底核による運動自由度の調節。基底核から大脳皮質への投射は運動量・運動速度を、抑制系（脳幹）への出力は筋緊張を反映する。それぞれを縦軸と横軸にすると、運動と筋緊張を指標とした運動自由度の広がりを示すグラフを描くことができる。正常では基底核の出力が可変的であるため、運動の自由度が大きい (a)。しかし、基底核出力が亢進すると運動自由度の枠は右上に移動して運動減少と筋緊張亢進 (b；パーキンソン病) を誘発する。一方、基底核出力の低下により枠は左下に移動する。その結果、運動増加と筋緊張低下 (c；ハンチントン舞踏病) が誘発される。両疾患の臨床症状は正反対であるにも関わらず、「運動自由度の減少」が双方の疾患に共通している。

る日が近いのかも知れない。

### 4—3；基底核疾患による運動障害の体系的理解 (図9)

これまで解説してきた内容を踏まえて、基底核

疾患についての体系的な解釈を試みてみよう。

(1) 基底核内の神経回路網の活動変化と運動の異常

パーキンソン病では、定常的に基底核出力が亢進している。その結果、運動量・運動速度の低下

(無動)や筋固縮が誘発される(図9Ab)。一方、ハンチントン舞踏病やバリエーションでは、間接路の機能低下に伴う基底核出力の減少により運動量や運動速度は増加(運動亢進)し、筋緊張は低下する(図9Ac)。また、これらの疾患では、基底核出力が定常的に増加あるいは減少するばかりでなく、ハイパー直接路～直接路～間接路による基底核出力の時間的一空間的調節が適切に作動しないと考えられる。例えば、パーキンソン病では、必要な運動プログラムを適切なタイミングで実行できないために動作の開始困難(無動)が生ずる。またハンチントン舞踏病やバリエーションにおける不随意運動は、不必要な運動プログラムや運動指令を抑制できないために誘発されると考えられる。

(2) 基底核による脳活動自由度の調節とその障害(図9B)

図9Bのグラフは、運動と筋緊張の関係を示したものである。基底核から皮質運動関連領域への出力は運動量や運動速度を反映する(縦軸)。また基底核から筋緊張抑制系への出力は筋緊張を反映する(横軸)。正常では基底核の出力は可変的であり、運動量・運動速度・筋緊張、各々のパラメーターが変化できる自由度が大きい(図9Ba)。

しかし、パーキンソン病における基底核出力の増加により大脳皮質や脳幹のニューロン活動の自由度は制限される。その結果、筋緊張は高いレベルの範囲内でのみ変化する。また運動量や運動速度も増加することができなくなる。即ち運動の自由度が減少し、これは、枠が右上に移動して、かつその範囲が縮小することに反映される(図9Bb)。逆に、ハンチントン舞踏病では、筋緊張低下と運動亢進が誘発されるが、運動自由度はパーキンソン病と同様に減少している(図9Bc)。即ち、基底核は運動自由度の設定に関与しており、基底核疾患では運動自由度の障害が出現すると考えられる。

このようなコンセプトが普遍的に成立すると仮定するならば、基底核の出力は運動系ループのみならず、前頭前野系ループや辺縁系ループの活動自由度を調節することにより、高次脳機能や精神機能の発現をコントロールすると推測することができる。パーキンソン病における「小字症」や「歩幅の減少」は運動機能と精神活動の自由度が、「無関心」や「仮面様顔貌」は注意機能や情動機能の自由度が、各々低下している結果なのかも知れない。

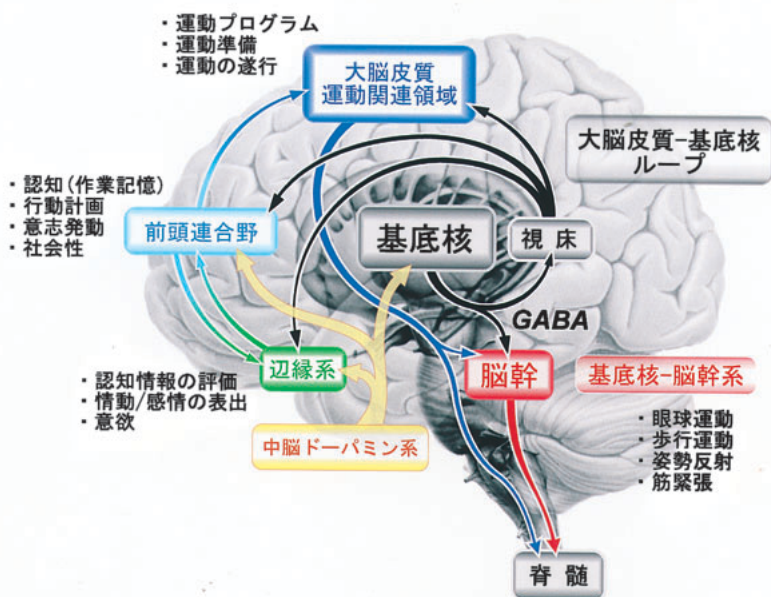


図10. 基底核機能のまとめ。詳細は本文参照。

## 5 ; 基底核の機能 ; まとめ (図10)

我々の行動は、認知情報の評価・情動や感情の表出・意欲～意思の発動・行動計画～運動プログラム・運動準備・運動遂行という一連のプロセスで発現する。その際、辺縁系における認知情報の評価付けが重要であり、その規範として「快・不快」の情報が大きな意味を持つ。辺縁系で決定される「行動の基準」に基づいて、前頭連合野では社会的範囲内での行動計画が練られ、運動関連領域における運動プログラムの作成や運動準備を経て一次運動野から随意運動の指令が脳幹・脊髄へと送られる。基底核は、各々の大脳皮質―基底核ループを介して、この一連のプロセスに関与している。また、基底核―脳幹系は随意運動に随伴する姿勢や筋緊張などの自動的な調節に関与する。基底核内の神経回路の活動動態は、これらの大脳皮質や脳幹の機能を適切に発現させるための時間的・空間的な枠組みを与えている。そして、重要なことは、上記のいずれの過程にも中脳ドーパミン作動系が関与していることである。

複雑な順序運動はこれを反復することにより無意識な手続き運動へと変換され、この過程には基底核が重要な役割を担う [32]。反対に我々は、通常意識に上らない自動的運動（歩行や筋緊張の調節）を意識的に調節することもできる。基底核はあたかも、運動の随意性と自動性とを自在に操っているかの様である。我々は歩きながら様々な思考を巡らせ、新たなプランを練ることができる。基底核はもはや意識的な制御を必要としなくなった一連の運動制御過程を皮質下の神経機構に任せってしまうことで、我々の意識や注意、そして能力を新たな方向へ導く役割（創造への寄与）を担っているのかも知れない。さらに適切な行動や思考の文脈性の獲得と形成にはドーパミンが深く関与している。大脳基底核の研究で高名な Marsden は、基底核の機能を、「学習された運動計画の自動的な実行に関与する」と推定した [41]。基底核疾患の運動障害の背後には、この様な高次脳機能の異常が存在すると考えられる。

## 参考文献

1. MacLean PD, 1970. In the Neuroscience, Second study program, Ed. Schmitt FO, Rockefeller Univ. Press, New York, pp 336-349, 1970.
2. Marin O, Smeets WJAJ & Gonzalez A : Evolution of the basal ganglia in tetrapods : a new perspective based on recent studies in amphibians. *Trend Neurosci* 21 : 487-494, 1998.
3. Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R : Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev* 80 : 953-978, 2000.
4. Middleton FA & Strick PL : Basal ganglia and cerebellar loops : motor and cognitive circuits. *Brain Res Rev* 31 : 236-350, 2000.
5. Gerfen CR : The neostriatal mosaic : striatal patch-matrix organization is related to cortical lamination. *Science* 246 : 385-388, 1989.
6. Gerfen CR : The neostriatal mosaic : multiple levels of compartmental organization in the basal ganglia. *Annu Rev Neurosci* 15 : 285-320, 1992.
7. Graybiel AM : Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 13 : 244-254, 1990.
8. Kincaid AE & Wilson CJ : Corticostriatal innervation of the patch and matrix in the rat neostriatum. *J Comp Neurol* 374 : 578-592, 1996.
9. Graveland GA & Difiglia M : The frequency and distribution of medium-sized neurons with indented nuclei in the primate and rodent neostriatum. *Brain Res* 327, 307-311, 1985.
10. Kawaguchi Y : Neostriatal cell subtypes and their functional roles. *Neurosci Res* 27 : 1-8, 1997.
11. Mitchell IJ, Cooper AJ & Griffiths MR : The selective vulnerability of striatopallidal neurons. *Prog Neurobiol* 59 : 691-719, 1999.
12. Cicchetti F, Prensa L, Wu Y & Parent A : 2000. Chemical anatomy of striatum interneurons in normal and individuals and in patients with Huntington's disease. *Brain Res Rev* 34 : 80-101.
13. Zou F-M, Wilson CJ & Dani JA : Cholinergic interneuron characteristics and nicotinic properties in the striatum. *J Neurobiol* 53 : 590-605, 2002.
14. 高草木薫, 齊藤和也, 幅口竜也 & 杉本純子 : 大脳基底核による歩行と筋緊張の制御. *脳の科学* 23 ; 1049-1054, 2001.
15. Alexander GE, Delong MR & Strick PE : Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 9 : 357-381, 1986.
16. Delong MR : The basal ganglia. In : Principles of neural science, 4th edition, Ed. Kandel ER, Schwartz JH & Jessell TM, McGraw-Hill Press, Heath Professions

- Division pp 853-867, 2000.
17. 彦坂興秀：随意運動における大脳基底核の役割  
In：脳とニューラルネット, Eds. 甘利俊一 & 酒田英夫, 朝倉書店, pp 218-234, 1994.
  18. Takakusaki K, Habaguchi T, Ohtinata-Sugimoto J, Saitoh K & Sakamoto T : Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion ; A new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neurosci* : in press.
  19. Takakusaki K, Kohyama J, Matsuyama K & Mori S : Medullary reticulospinal tract mediation of generalized motor inhibition in cats : Parallel inhibitory mechanisms acting on motoneurons and on interneuronal transmission in reflex pathways. *Neurosci* 103, 511-527, 2001.
  20. Mileykovskiy BY, Kiyashchenko LI, Kodama T, Lai YY & Siegel JM : Activation of pontine and medullary motor inhibitory regions reduces discharge in neurons located in the locus coeruleus and the anatomical equivalent of the midbrain locomotor region. *J Neurosci* 20 : 8551-8558, 2000.
  21. Inglis WL & Winn P : The pedunculopontine tegmental nucleus : where the striatum meets the reticular formation. *Prog Neurobiol* 47 : 1-29, 1995.
  22. Grillner S: Control of locomotion in bipeds, tetrapods, and fish. In : *The Nervous System II*, Ed. Brooks VB, Am. Physiol. Soc. Press, Bethesda, pp 1179-1236, 1981.
  23. Masdeu JC, Alampur U, Cavaliere R & Tavourareas G : Astasia and gait failure with damage of the pontomesencephalic locomotor region. *Ann Neurol* 35 : 619-621, 1994.
  24. Hikosaka O & Wurz RH : Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. II. Effects of muscimol in monkey substantia nigra pars reticulata. *J Neurophysiol* 53 : 292-308, 1985.
  25. Meyer-Luehmann M, Thompson JF, Berridge KC & Aldridge JW : Substantia nigra pars reticulata neurons code initiation of serial pattern : implications for natural action sequences and sequential disorders. *Eur J Neurosci* 16 : 1599-1608, 2002.
  26. Nambu A, Tokuno H, Hamada I, Kita H, Imanishi M, Akazawa T, Ikeuchi Y & Hasegawa N : Excitatory cortical inputs to pallidal neurons via the subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurophysiol* 84 : 289-300, 2000.
  27. 南部 篤：大脳基底核の神経回路網. In：Parkinson病をめぐって. *Clinical Neurosci* 19 : 628-632, 2001.
  28. Kandel ER : Disorders of thought and volition : Schizophrenia. In : *Principles of neural science*, 4th edition, Ed. Kandel ER, Schwartz JH & Jessell TM, McGraw-Hill Press, Heath Professions Division pp 1188-1208, 2000.
  29. Von Krosigk M, Smith Y, Bolam JP & Smith D : Synaptic organization of GABAergic inputs from the striatum and the globus pallidus onto neurons in the substantia nigra and retrorubral field which project to the medullary reticular formation. *Neurosci* 50 : 531-549, 1992.
  30. Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Monsma FJ Jr, & Sibley DR : D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 250 : 1429-1432, 1990.
  31. Schultz W : Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol*, 80 : 1-27, 1998.
  32. Hikosaka O, Nakahara H, Rand MK, Sakai K, Lu X, Nakamura K, Miyachi S & Doya K : Parallel neural networks for learning sequential procedures. *Trends Neurosci* 22 : 464-471, 1999.
  33. Greenfield S : *Brain Story*. BBC Worldwide Limited Press, 2000. (訳；脳の探求, 無名社, p16, 2001)
  34. Wichmann T & DeLong MR : Functional and pathological models of the basal ganglia *Curr Opin Neurobiol* 6 : 751-758, 1996.
  35. Brooks DJ : The role of the basal ganglia in motor control : contribution from PET. *J Neurol Sci* 128 : 1-13, 1995.
  36. Raz A, Vaadia E & Bergman H : Firing patterns and correlations of spontaneous discharge of pallidal neurons in the normal and tremulous 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine vervet model of parkinsonism. *J Neurosci* 20 : 8859-8871, 2000.
  37. Bergman H, Wichmann T, Karmon B & DeLong MR : The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 72 : 507-520, 1994.
  38. Morris ME, Iansek R, Matyas TA & Summers J : The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease. *Brain* 117 : 1169-1181, 1994.
  39. Pahapill PA & Lozano AM : The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* 123 : 1767-1783, 2000.
  40. Hanakawa T, Katsumi Y, Fukuyama H, Honda M, Hayashi T, Kimura J & Shibasaki H : Mechanisms of underlying gait disturbance in Parkinson's disease : a single photon emission computed tomography study. *Bain* 122 : 1271-1281, 1999.
  41. Marsden CD : The mysterious motor function of the basal ganglia : The Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 32 : 514-539, 1982.
  42. Shimazu H, Hongo T & Kubota K : Two types of central influences on gamma motor system. *J Neuro-*

- physiol 25, 309–323, 1962.
43. Delwaide PJ, Pepin JL & Maertens de Noordhout A : Short latency autogenic inhibition in patient with parkinsonian rigidity. *Ann Neurol* 30 : 83–89, 1991.
  44. 水谷俊雄 : 病理形態. In : *Parkinson病-update*. *Clinical Neurosci* 12 : 1002–1005, 1994.
  45. Graybiel AM : Building action repertoires : memory and learning functions of the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 5 : 733–741, 1995.
  46. Mellers JD, Quinn NP & Ron MA : Psychotic and depressive symptoms in Parkinson's disease. A study of the growth hormone response to apomorphine. *Br J Psychiatry* 167 : 522–526, 1995.
  47. Giladi N, Treves TA, Paleacu D, Shabtai H, Orlov Y, Kandinov B, Simon ES & Korczyn AD : Risk factor for dementia, depression and psychosis in longstanding Parkinson's disease. *J Neural Transm* 107 : 59–71, 2000.
  48. Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, Bejjani BP, Seilhean D, Derenne JP & Agid Y : Hallucinations, REM sleep, and Parkinson's disease : a medical hypothesis. *Neurology* 55 : 281–288, 2000.
  49. 榎林博太郎 : パーキンソン病の研究を顧みて. In : *錐体外路系への歩み*. 創造出版, pp 101–109, 2001.
  50. Marsden CD & Obeso JA : The function of the basal ganglia and the paradox of stereotaxic surgery in Parkinson's disease. *Brain* 117 : 877–897, 1994.
  51. 谷口 真 : 脳深部刺激療法の現状. In : *Parkinson病をめぐって*. *Clinical Neurosci* 19 : 701–703, 2001.
  52. Studer L, Tabar, V & McKay RDG, 1998. Transplantation of expanded mesencephalic precursors leads to recovery in parkinsonian rats. *Nat Neurosci* 1, 290–295, 1998.
  53. Dawson TM & Dawson VL : Neuroprotective and neurorestorative strategies for Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 5 : 1058–1061, 2002.
  54. Scott WK, Nance MA, Watts RL, Hubble JP, Koller WC, Lyons K, Pahwa R, Stern MB, Colcher A, Hiner BC, Jankovic J, Ondo WG, Allen FH Jr, Goetz CG, Small GW, Masterman D, Mastaglia F, Laing NG, Stajich JM, Slotterbeck B, Booze MW, Ribble RC, Rampsaud E, West SG, Gibson RA, Middleton LT, Roses AD, Haines JL, Scott BL, Vance JM & Pericak-Vance MA : Complete genomic screen in Parkinson disease. *JAMA* 286 : 2239–2244, 2001.