

行動の学習と記憶における大脳基底核の機能

Functions of Basal Ganglia in Behavioral Learning and Memory

(研究プロジェクト番号：JSPS-RFTF 96L00201)

プロジェクトリーダー

木村 實 京都府立医科大学医学部・教授

コアメンバー

今堀 良夫 京都府立医科大学医学部・助教授

佐藤 宏道 大阪大学健康体育部・教授

外山 敬介 島津製作所基盤技術研究所・顧問

Ann M. Graybiel マサチューセッツ工科大学・教授



1. 研究目的

本研究プロジェクトでは、特定の目的を達成するために行われる行動を学習し、記憶する脳のしくみを明らかにするための研究を以下の2つの観点から推進した。

- (1) 行動の学習・記憶における大脳皮質 基底核系の役割 (木村實、今堀良夫、Ann Graybiel、外山敬介)
- (2) 大脳皮質における感覚運動情報変換機構 (佐藤宏道)

2. 研究成果概要

2.1 行動の学習における大脳基底核ドーパミン系の役割

大脳基底核のドーパミン系が傷害されるとパーキンソン病症状を発現することから、重要な機能を担っていると考えられてきたが、いまだ明らかにはなっていない。神経毒 MPTP を用いてサルの一側の脳のドーパミンを枯渇し、複数のボタン押し運動の学習機能を調べた。ドーパミン枯渇の影響の少ない側の手を用いる場合には、一つの運動から他の運動への移行が速くスムーズになり、複数の運動の連鎖を一続きの運動として行った。これに対してドーパミン枯渇の影響を直接受ける側の手を用いて学習させると、一つの運動から他の運動への移行がスムーズではなく、呈示される感覚情報に頼って離散的な運動を複数回行うことで課題を実行した(図1)。この結果により、大脳基底核は目的志向的な順序運動プログラムの習得の過程に特異的な関与をすることが明らかになった¹⁾。

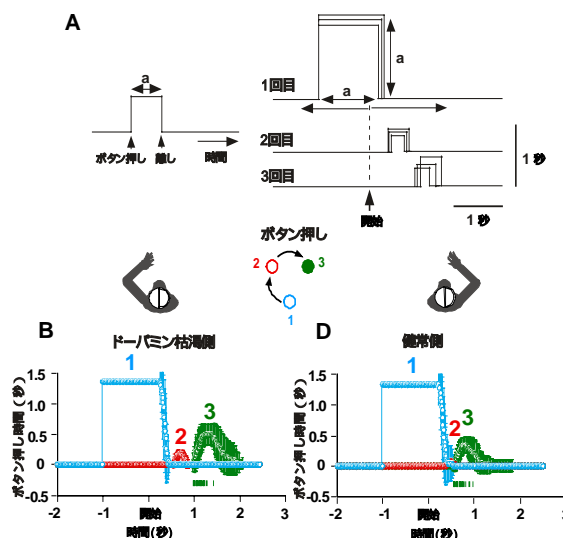


図1 ドーパミンの枯渇による運動学習の障害

木村らは、サルの大脳基底核線条体の投射細胞と介在細胞を生理学的に同定した。²⁾そして、この中介細胞が学習に伴って新しい神経活動を獲得し、主に D2 型のドーパミン受容体を介するしくみによってその活動を維持することをはじめて明らかにした³⁾。その結果、ドーパミン系が行動学習に関与する大脳基底核内の細胞メカニズムを明らかにするための大きな手がかりを得ることに成功した。

2.2 視床から大脳基底核線条体への神経投射の機能的意義

サルの大脳基底核線条体と視床 CM/Pf 核のニューロン活動の記録と、CM/Pf 核の機能遮断の実験を行い、行動課題の実行に際して、CM/Pf 核から線条体に警戒や注意に関する情報が送られることを明らかにした(図2)⁴⁾。

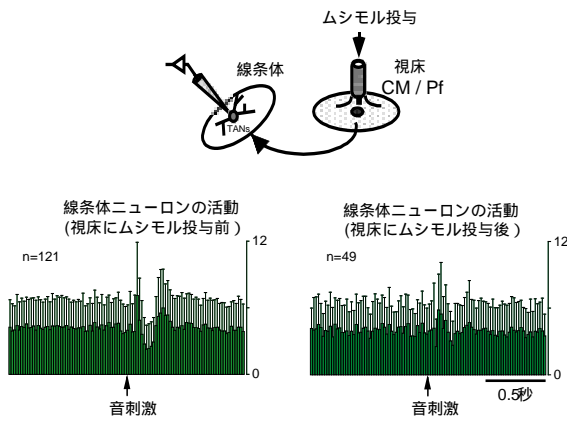


図2 線条体細胞は視床 CM/Pf より入力を受ける

この結果に基づいて、注意のしくみへの視床 CM/Pf 核 線条体系の関与を調べる研究を行った。Pf 核の細胞は対側視野に現れる注意刺激に強い反応をするが、同側の視野への注意刺激では活性化されないことがわかった(図3)⁵⁾。

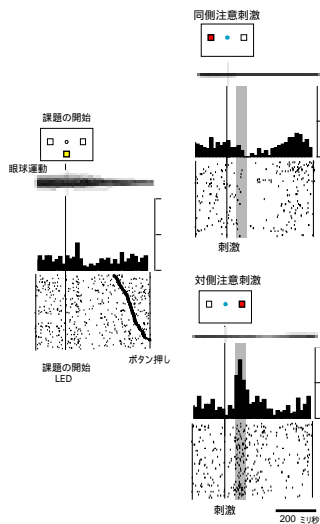


図3 視床 Pf 核細胞の注意課題での活動

ムシモルによって視床 CM/Pf 核の機能を遮断すると、注意による運動反応時間の短縮効果が消失することを明らかにした(図4)⁵⁾。

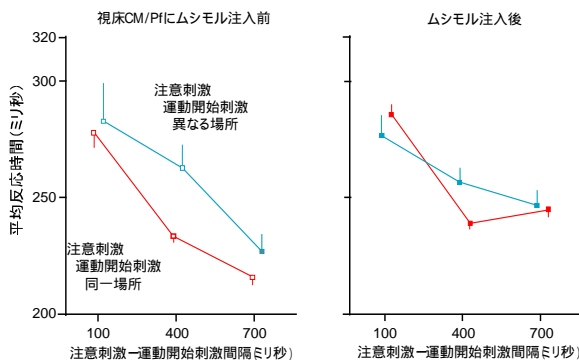


図4 視床 CM/Pf 核の機能遮断による注意機能の脱落

2.3 一次体性感覚野における情報表現と機能モジュール間相互作用

ラットは暗く狭い運動空間においてヒゲや尾などの体性感覚情報によって身体外部空間を脳内表現している。本研究ではラット一次体性感覚野で複数のヒゲを様々な順序、方向、組合せ、タイミングで刺激したときに、刺激特徴に応じてどのようにニューロン活動が変化するかを解析した。その結果、刺激特徴選択的なニューロン活動の促進現象が観察され、体性感覚野における特徴抽出性であることを確認した⁶⁾。

3. 結論

大脳基底核における学習機能について、黒質から線条体に投射するドーパミン系が、行動手続きの学習に必須の役割を担うことを明らかにし、線条体での細胞メカニズムに一端を解明した。視床 CM/Pf 核から大脳基底核線条体に機能的な投射があり、行動発現における注意のしくみに関与することを明らかにした。

主な発表論文

- (1) Matsumoto, N., Hanakawa, T., Maki, S., Graybiel, AM., Kimura, M. Nigrostriatal dopamine system in learning to perform sequential motor tasks in a predictive manner. *J Neurophysiol.* 82: 978-998 (1999).
- (2) Kimura, M., Kato, M., Shimazaki, H., Watanabe, K., Matsumoto, N. Neural information transferred from the putamen to the globus pallidus during learned movement in the monkey. *J Neurophysiol.* 76: 3771-3786 (1996).
- (3) Watanabe, K., Kimura, M. Dopamine-receptor mediated mechanisms involved in the expression of learned activity of primate striatal neurons. *J Neurophysiol.* 79: 2568-2580 (1998).
- (4) Matsumoto, N, Minamimoto, T., Graybiel, AM., Kimura, M. Neurons in the thalamic CM/Pf complex supply neurons in the striatum with information about behaviorally significant events. *J Neurophysiol.* 85: 960-976 (2001).
- (5) Minamimoto T., Kimura M. Participation of the thalamic CM-PF complex in attentional orienting *J Neurophysiol.* (in press)
- (6) Shimegi, S., Ichikawa, T., Akasaki, T., Sato, H. Temporal characteristics of response integration evoked by multiple whisker stimulations in the barrel cortex of rats. *J Neurosci.* 19: 10164-10175 (1999).