

平成 18 年度生理学研究所研究会

高次脳機能研究の新展開

(第 3 回)

平成 19 年 1 月 17 日 (水) 午後 1:00 ~ 1 月 18 日 (木) 午後 12:30
自然科学研究機構 生理学研究所 1F 会議室

提案代表者：高田昌彦 (東京都神経科学総合研究所)

所内対応者：南部 篤 (生体システム研究部門)

主催：自然科学研究機構

後援：文部科学省特定領域研究「統合脳」総括班

平成 18 年度生理学研究所研究会 高次脳機能研究の新展開」(第 3 回)

「高次脳機能研究の新展開」かめざすもの

われわれは行動する際、視覚・聴覚・体性感覚などの外部(感覚)情報や学習・記憶・情緒などの内部(自己)情報に基づいて、もっとも適切な運動あるいは動作様式を選択、決定、実行する。日常的に設定されたさまざまな行動目標を達成するため、脳はこれら多種多様の情報を状況に応じて有機的に統合し、運動情報として運動野に出力しなければならない。また、物を掴む、腕を伸ばすなど、われわれが日常的に行う個々の動作は、長年にわたる経験や習慣に基づき脳内で形成された運動プログラムに従って、ほとんど無意識のうちに行われている。状況に応じて意識的かつ目的のある特定の行動を企画、遂行しようとする際、脳はそれまでに学習、獲得してきた無数の運動プログラムや認知・思考パターンの中から状況に最も適合したものを選り出し、それらを時系列的に順序よく組み合わせて、まとまりのある一連の行動として出力しなければならない。しかし、このような行動の組織化の神経機構については未だ明らかになっていない。

すなわち、脳科学は本来、脳機能をシステムとして理解し、究極的には個体の組織化された行動発現のメカニズムの解明をめざす学問領域である。しかし、現在の脳科学は、研究の進展とともに、研究テーマがそれぞれの専門分野ごとに細分化されるようになった結果、個々の分野の研究者がカバーあるいはフォローできる学問領域も狭小化し、各専門分野を横断的かつ統合的に捉え、相互理解を深めることが極めて困難な状況になってきた。個々の研究領域にのみ注目していると、個体としての脳機能の全体像を見失う恐れがあり、生命現象を統合的に理解しようとする脳科学の基本的立場に基づいた研究姿勢が必要不可欠である。したがって、個体レベルでの高次脳機能を系統的に理解するためには、要素としての個々の神経機構を詳細に解析するだけでなく、それらを統合的に機能させる神経システムの解明が重要であり、そのような観点から研究が展開されるべきである。

「高次脳機能研究の新展開」と題した本研究会では、神経解剖学、神経生理学、分子生物学、情報工学など、多岐にわたる専門分野の若手あるいは中堅の研究者が、運動、感覚、認知、及び情動の各分野に関する最新の知見を紹介し、各分野における研究の趨勢、問題点、及び今後の展開に関する忌憚のない意見を活発に交換したい。

提案代表者 高田昌彦(東京都神経科学総合研究所)

所内対応者 南部 篤(生理学研究所)

平成 18 年度生理学研究所研究会「高次脳機能研究の新展開」(第 3 回)

日 時:平成 19 年 1 月 17 日(水)、18 日(木)

場 所:自然科学研究機構 生理学研究所 1F 会議室

世話人:高田昌彦(東京都神経科学総合研究所)

南部 篤(生理学研究所)

後援:文部科学省特定領域研究「統合脳」総括班

プログラム

1 月 17 日(水)午後 1 時～

高田昌彦(東京都神経研)13:00~13:05

本研究会の目的と趣旨

セッション1:座長:高田昌彦(東京都神経研)

一戸紀孝(理研・BSI)13:05~13:50

カニにおける物体認知・認知記憶に与する2つの下側頭皮質領野(TE野・周嗅皮質)および初期視覚野V4の遺伝子発現プロファイル

八十島安伸(福島医大・生体情報伝達研)13:50~14:35

ドーパミン誘導性運動の調節に対する前頭前皮質-大脳基底核回路の機能

休憩(15分)

セッション2:座長:伊佐 正(生理研)

伊澤佳子(東京医歯大・医)14:50~15:35

上丘から水平性および垂直性眼球運動ニューロンに至る経路

松坂義哉(東北大・医)15:35~16:20

カニ内側前頭前野は行動選択に動的に関与する

休憩(15分)

セッション3:座長:高田昌彦(東京都神経研)

中隋克己(近畿大・医)16:35~17:20

霊長類の大脳皮質における歩行制御機序

野崎大地(東京大・教育)17:20~18:05

両腕運動と片腕運動:同じ腕の運動学習に関わる脳内過程の違い

懇親会(会費制)職員会館2階特別食堂 18:30~

1月18日(木)午前9時～

セッション4:座長:泰羅雅登(日本大)

佐藤暢哉(日本大・医)9:00～9:45

大規模空間でのナビゲーションにかかわる脳内機構

工藤雅治(新潟大・脳研)9:45～10:30

ヒトの音声認識の動物モデル:合成母音の弁別学習におけるラット聴覚連合野の役割

休憩(15分)

セッション5:座長:南部 篤(生理研)

脇田真清(京都大・霊長研)10:45～11:30

なぜ行為の観察をすると運動性言語野が反応するのか?

橋 吉壽(生理研)11:30～12:15

淡蒼球内節ニューロン活動の調節機構とその破綻がもたらす運動異常

南部 篤(生理研)12:15～12:20

本研究会のまとめ

サカ下側頭皮質は物体認知 認知記憶に関与する2つの下側頭皮質領野 (TE 野・周嗅皮質)
および初期視覚野 V4 の遺伝子発現プロファイル

理化学研究所 脳科学総合研究センター脳皮質機能構造研究チーム

一戸紀孝

サカ下側頭皮質は物体認知に関わる腹側視覚経路の最終段階に位置すると考えられてきた。下側頭皮質には二つの細胞構築学的に異なる領域が区別され、ひとつは外側に位置するTE 野でもうひとつは内側に位置する周嗅皮質(PRh)である。TE 野とPRh は互いに密な連絡を持つがそれぞれ異なる機能へ関与が考えられてきた。すなわちTE 野が外界の即時情報の解析、PRh が再認記憶、意味記憶、連合記憶などの記憶への機能が想定されてきた。大脳皮質の各領域の機能の違いは線維連絡の違い、局所回路の違い等によると考えられるが、それぞれの領域における分子構成の違いも寄与を考慮する。我々は上記の二つの機能に関与すると考えられるサカ下側頭皮質の領域を階層的に低いと考える初期視覚野 V4 の遺伝子発現の違いをGeneChip を用いて網羅的に調べた。その結果、PRh において強く発現している遺伝子の中には可塑性に関与していると考えられる遺伝子が多く見られることがわかった。中には成長因子と受容体、棘突起の運動に関連すると考えられる actin や tubulin 関連遺伝子、その関連シグナル伝達系が含まれる。また近年、同様にgenechip を用いた方法でサカ視覚野のcritical period に関連すると考えられる遺伝子と共通性も強いことがわかった。これらの遺伝子はPRh において想定されている高い連合能力に関与していると思われる。またアルツハイマー病の神経細胞死に関与する遺伝子・Parkinson 病に関与する遺伝子が多数がPRh において高く発現しており、これはアルツハイマー病・Parkinson 病の病変がPRh 周囲から始まることを考える興味深いと思われる。

ドーパミン誘導性運動の調節に対する 前頭前皮質-大脳基底核回路の機能

福島県立医科大学 医学部附属生体情報伝達研究所 生体機能研究部門

八十島 安伸

ドーパミン性神経伝達においては受容体サブタイプの種類や分布、細胞内情報伝達の分子機構、ニューロンの細胞生理に対する薬理作用、作業記憶課題に対する作用などの多くの知見が報告されてきた。ドーパミン性ニューロンの変性脱落がパーキンソン病の病因であることから臨床的研究も多い。しかしながら高度な複雑性を有する大脳皮質-大脳基底核回路の果たした動作においてドーパミン性神経伝達が果たす役割とその制御機構は依然として不明瞭な点が多い。

我々は視床下核 (subthalamic nucleus, STN) のニューロンをムシトキン細胞標的法によって特異的に破壊すると脳内ドーパミン伝達の状態に応じて STN が関連する大脳基底核回路が行動制御において相反的に機能することを示唆した (Yasoshima et al., 2005)。STN ニューロンの選択破壊を受け遺伝子改変マウス新規な環境における過剰な活動が障害された (自発運動の増加)。一方、メタケタミンの投与によって誘導される運動亢進 (移所行動増進)は無処理群マウス比で破壊群マウスで減弱した。STN はメタケタミン投与によって活性化されるとその活性化が淡蒼球に興奮性作用を及ぼすことを示唆した。すなわち STN-淡蒼球経路はメタケタミンによる移所行動の亢進を十分に誘発するため機能することが示唆される。これまでの大脳基底核モデルでは STN を間接路は運動の抑制に寄与すると考えられてきたが上記の結果から STN からの興奮性出力はドーパミン伝達の状態依存的に淡蒼球や黒質に対して異なる作用を付与し結果として移所行動の促進と抑制とを相反的な機能を担うことが示唆される。

メタケタミン投与時に STN を活性化させる神経機構について調べるため STN に対して直接投射 (ハバ直接路)が示唆された前頭前皮質 (prefrontal cortex, PFC)に着目した。PFC は意思決定、問題解決、作業記憶、そして認知や行為の実行制御を担うことが示唆される。ドーパミン性神経伝達は PFC の高次脳機能において重要な調節因子であることが示唆される。運動の制御に対する PFC のドーパミン信号の役割については詳細は未解明である。我々はドーパミン性薬物誘発性の移所行動と単純な実験モデル系を用いて運動制御に対する PFC の役割と上記の STN による運動の量的制御に対して PFC がどのような役割を担うかを検討する。本講演ではドーパミン誘導性の移所運動の制御において PFC-STN 経路が果たす役割を中心に述べる。

上丘から水平性および垂直性眼球運動ニューロンに至る経路

東京医科歯科大学シラカシ神経生理学

伊澤佳子

動物は視野周辺部に興味ある物体が出現するとサケトを行い視標を中心窩に捉える。このサケトにおける上丘から外眼筋運動ニューロンへの神経回路を明らかにするため、これまで上丘から水平性眼球運動ニューロンに至る神経回路を電気生理学的および形態学的手法を用いて解析してきた。その結果、上丘から外直筋運動ニューロンおよび外転神経核内介在ニューロンの興奮性及び抑制性入力は従来想定されたシナプスの興奮性経路とシナプスの抑制性経路より短い、むしろ最短でシナプスの経路であって興奮は傍正中橋網様体内の興奮性バスニューロンに中継され、抑制は傍正中橋延髄網様体内の抑制性バスニューロンを介してることが明らかになった。

これに対し垂直性サケトの出力経路についてはその神経回路の詳細に不明の点が多い。中脳のフォリ野およびカハ間質核が関与すること断片的な所見は報告されたが、上丘の電気刺激による垂直性眼球運動ニューロンのほとんど反応性がないとされた。本研究は垂直性眼球運動ニューロンの内、滑車神経核の上斜筋運動ニューロンにおいて上丘からの神経回路を解析し、これを上丘から水平性眼球運動ニューロンへの神経回路と比較検討した。クロロブタ酔した動物において上斜筋運動ニューロンから細胞内記録を行い、上丘を電気刺激するとシナプスの興奮性入力と抑制性入力が見られた。これらの興奮性入力と抑制性入力を中継する部位を同定するために、滑車神経にWGA-HRPを注入し、経シナプ的に運動ニューロン終止する最終介在細胞を同定した。経シナプ的に示された細胞はフォリ野およびカハ間質核、前庭神経核に認められた。次にその介在細胞の内、フォリ野およびカハ間質核を電気刺激した。その結果、それぞれから上斜筋運動ニューロンに単シナプスの興奮性および抑制性入力があることが判明した。以上の結果から垂直眼球運動系において上丘から運動ニューロンの入力経路は水平眼球運動系の場合と同様に興奮性経路および抑制性経路のいずれもシナプス性であることが明らかになった。

サ内側前頭前野は行動選択は動的に關与する

東北大学大学院医学系研究科 生体シフト生理学教室

松坂 義哉

要旨

霊長類の内側前頭前野が行動制御に果たす役割を明らかにする目的で競合解決課題を遂行中のボザルの内側前頭前野における神経活動を調べた。この課題ではサの眼前に設置された物の左右どちらかにLEDが点灯してサは押すべきキーを指示する。サはLEDの位置と無関係に赤が点灯した右側、緑が点灯した左側のキーを押す報酬を得る。LEDの位置はcongruent trialでは押すキーと同側にincongruent trialでは反対側に提示する。この課題を遂行してボザルの内側前頭皮質から神経細胞活動を記録した結果、前補足運動野の直前方の領域に課題遂行に關連した神経細胞の集団が存在する事を見つけた。この領域は以下の性質によって隣接する前補足運動野、補足眼野、補足運動野と區別された。

1. 受動的に与えられた感覚刺激(視覚、聴覚、体性感覚)に対して応答しない。
2. 眼球運動に關連して活動せず、また皮質内微小電流刺激によって運動が誘発されない。

またこの領域では競合の有無によって神経活動が影響される。まず前補足運動野、補足運動野より比較的多く見られるが大部分の神経細胞は競合の不在下(congruent trial)で課題に關連した活動を示した。しかしサを一定期間以上congruent trialだけで再訓練すると内側前頭前野の神経細胞は課題に關連した活動を示さなくなった。対照的に前補足運動野、補足運動野では長期間にわたる競合の不在下で課題に關連した活動を示す神経細胞が多数記録された。この所見からは内側前頭前野の行動選択への關与は課題のコンテキストに動的に変化することが示唆される。

霊長類の大脳皮質における歩行制御機序

近畿大学医学部 生理学第一講座

中隋 克己

歩行運動において四肢の運動および姿勢(筋緊張)を制御する基本的な神経機構は脳幹および脊髄内に分散的に配置される。この神経機構は体性感覚入力に加え上位中枢からの下行性入力によって制御される。一方脊髄の大脳皮質には存在する複数の運動領野は脳幹・脊髄に対し豊富に直接投射する。脳幹へ投射する神経細胞と皮質脊髄路細胞の皮質内分布様式が領野間において異なることを考慮すると、各皮質領野が歩行における基本的な脳幹・脊髄神経機構を分担的に制御することが推察される。我々先行研究において、この一次運動野・下肢領域を局所的に不活性化すると跛行が生ずることを、補足運動野・体幹・下肢領域を不活性化すると歩行に伴う体幹の動揺と四肢関節の過屈曲・過伸展が生ずることを観察した。

本研究の目的は霊長類の大脳皮質における歩行制御機序の解明である。そのため新たな電動式マイクロピペットを開発して流液以上を無拘束の状態での四足歩行または二足歩行する際の一次運動野および補足運動野から単一神経細胞活動を記録した。そして四足歩行中における神経細胞活動の修飾様式から各皮質領域における生得的な歩行運動の分担制御機序を明らかにしようと試みた。さらに二足歩行中における神経細胞活動の修飾様式を四足歩行のそれと比較することから二足歩行は特徴的な皮質制御機序の解明を試みた。

一次運動野・下肢領域から記録された神経細胞は四足歩行において歩行周期に一致した相動的な活動様式を示した。歩容を四足歩行から二足歩行へ変換するとこの神経細胞は相動的な発射活動を保ちながら発射頻度を増加させた。また一次運動野から記録された多くの細胞は歩行速度の増加に対してその発射頻度を増加させた。補足運動野の体幹・下肢領域から記録された神経細胞の多くは相動的か持続的か相動的な活動様式を示した。歩容を四足歩行から二足歩行へ変換するとこの神経細胞の殆どは持続的か相動的な活動様式を示し、その発射頻度を増加させた。

以上の結果から歩行運動においてこの一次運動野は脊髄より生成神経回路網の出力を直接的・間接的に制御すると、補足運動野は運動の遂行に必要な筋緊張の制御に重要な役割を果たすことが示唆された。さらに二足歩行の制御に関わる皮質下神経機構は四足歩行のそれと比べては大脳皮質からの出力に依存することが示唆された。

両腕運動と片腕運動 両腕の運動学習に関わる脳内過程の違い

東京大学大学院教育学研究科

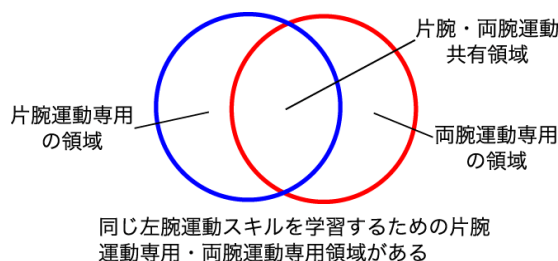
野崎大地

例えば左腕の運動を片腕だけで行おうと、右腕の運動を付加えて行おうと、左腕の運動自体に特別な違いがあるわけではないところが、運動学習の観点からすると、もう一方の腕の運動を付加えて両腕運動とすることは大きな意味があることが明らかになった。

新奇な力場の存在下でリーチング運動をおこなうと、最初のうちは手先の軌道は大きく曲げられてしまうが、試行を繰り返すにつれて直線的な軌道を取り戻す。腕が力場に適応した度合い(運動学習効果)は、力場を切った試行(キャッチ試行)で生じる力場と反対方向への手先の動き(後効果)の大きさによって評価することができる。まず被験者は左腕だけのリーチング動作によって力場を学習した。十分な適応後、左腕だけで行うキャッチ試行、両腕を一緒に動かすキャッチ試行の二つを行ってもらったところ、両腕運動時に左手が示す後効果の大きさは、片腕運動時の6/7割に留まった。つまり片腕運動によって獲得した左腕の運動学習効果は、両腕運動時の左腕には6/7割しか転移しない。

これは両腕運動時に右腕と一緒に動かすために生じる脳の負担増のせいだろうか?次に、最初から両腕を一緒に動かして、左腕への力場を学習してもらった(右腕に力場は課さない)。この場合にも、両腕運動によって左腕が獲得した学習効果は片腕運動時の左腕に6/7割しか転移しなかった。したがって、両腕運動に伴う注意の分散や動作の協調に必要な脳の負担増が関係しているのではない。むしろ、図に示すように、同じ左腕が学習効果を獲得するとしても、それに関与する脳内過程が片腕運動時と両腕運動時で一部異なっていると考えることによって自然な説明が可能である。

この図式が妥当である証拠として、さらに我々は、ここから導かれる二つの予測、(1)片腕運動で左腕への力場を学習した後、力場を切り両腕運動を繰り返すと左手が示す後効果が徐々に減少し左腕は学習効果を失ってしまうかのように見えるが、片腕運動に切り替えると直ちに隠れていた後効果が出現すること(つまり片腕運動時の左腕のみ学習効果を保持している)、(2)従来、同時に適応することが極めて困難だとされてきた全く反対の方向を向いた二つの力場に片腕運動時の左腕と両腕運動時の左腕のそれぞれに別々の力場を割り当てることによって同時にかつ容易に適応できることが実際に観察されることを示した。腕の運動は片腕運動・両腕運動に関わらず見かけ上は同じだが、運動学習という窓を通して、それらの制御過程の大きな違いが観測可能となったのである。



大規模空間でのナビゲーションにおける脳内機構

科学技術振興機構 CREST 研究員
日本大学大学院医学研究科応用システム神経科学
佐藤暢哉

私たちの日常生活において、現在地が離れた目的地に移動することをもっと基本的な行動と見る。このような移動の際 私たちはほとんど意識することなく正確な道順をとることができる。これは特定の場所において進むためのナビゲーション情報、ルート知識 (route knowledge) が一連の足と私たちの脳の中はたわえらることを示唆している。しかし、これまでのところ、このようなナビゲーション知識が脳内に実際にあるか、またそれがどのように保持されるのかはほとんど明らかでない。そこで、大規模空間での空間認知機能がどのように脳内で実現されるかを調べるために、VR仮想空間内でのナビゲーション課題を訓練し、頭頂葉内側壁のニューロ活動を記録した。

コンピュータグラフィックによる立体的な仮想建造物 (Kの部屋、玄関ホール、廊下、エレベーターなど) を作り出した。参加者は、手元のジョイスティックを操作することによって仮想建造物内を移動し、指定した目的の部屋まで移動することを課題として要求した。

このナビゲーション課題を遂行した際の頭頂葉内側部のニューロ活動を記録した結果、仮想建造物内の場所によって活動性の変化が見受けられた。そのような場所選択的なニューロのKは、もともと活動した場所近辺の静止画像や、ナビゲーションを受動的に提示した場合は活動性が弱めた。これは、場所選択的なニューロ活動が視覚情報だけに依存してはたわえらることを示唆している。

頭頂葉内側部のKのニューロは、仮想建造物内の特定の場所で右に曲がるとき活動するだけでなく、特定の場所で特定の行動をとるとき活動した。また、ある行き先を目指してるときは活動する、つまり、同じ場所でも同じ行動であっても行き先が違えば活動しないニューロが見受けられた。このようなニューロは、特定の場所を目指して移動するルート上のある区画で進むためのナビゲーション情報、つまりルート知識を表象していると考えられる。目的地までの要所において、このような情報を頭頂葉内側部の各ニューロが表象しており、それを系列的に活動することによって、目的地までの正確なルートをとることができると考えられる。

ヒの音声認識の動物モデル合成母音の弁別学習における聴覚連合野の役割

新潟大学脳研究所 システム脳生理学分野

工藤雅治、菱田竜一、高橋邦行、澁木克栄

ヒの音声認識にPETやMRIによる研究がなれるが分子・細胞レベルの解析は動物実験が必要である。我々は学習の研究に適したラットを用い合成母音の弁別学習に検討した。母音は声帯の振動を音源とし、基音と倍音成分からなる声道における共鳴現象による数箇所の周波数帯で倍音の振幅が大きくなる。これをホルムトといふ周波数の低い方から第一ホルムト、第二ホルムト等と呼ぶ複数のホルムト構造を持つこと母音として必須の性質であり、第一・第二ホルムトの周波数には母音が「アイエオ」のどれであるかが決まる。我々は複数のホルムトから母音様の音を極端には合成し、ラット弁別させた。この音を聞かせ一方が鳴つたとき給水口を舐めると報酬として水を与え、他方が鳴つたときは水を与えない。4日間のセッションで弁別学習させることができた。聴覚野を破壊した動物で母音様の音の弁別学習が阻害された。一方、単一ホルムトの弁別や純音の周波数弁別は聴覚野破壊には阻害されなかった。これは単一ホルムトは聴覚野より下位で弁別されるが複数のホルムトを持つ母音様の音の弁別学習は聴覚野で行われることが分かった。聴覚野は一次聴覚野とその周囲の聴覚連合野からなる。聴覚野の局所破壊をなすと母音様の音の弁別学習は一次聴覚野の破壊では阻害されず、背側・物側聴覚連合野の破壊で阻害された。ヒの音声認識はカミソク類野で行われるがラット聴覚連合野における母音様の音の弁別はヒの音声認識の動物モデルを得る考えられる。我々はミトコンドリアタンパクの蛍光を利用し大脳皮質の機能イメージング法を開発し、マウス感覚野の経験依存的な可塑性を捉えることに成功した。今後この方法を用い母音様の音の弁別学習による可塑的变化を捉え音声認識の分子・細胞メカニズムを探りたい。

「行為の観察を運動性言語野が反応するか？」

京都大学霊長類研究所

脇田真清

左下側頭回（ポカ野）は運動性言語野として知られるが、この部位は他者動作の観察に反応する領域、いわゆる「ミューロシム」の一つである。このミューロシムの活動を説明する仮説の一つとして、シミュレーション理論がある。この仮説に従えば、このシムは観察する行為の知識と無関係に観察者自身が再現可能な動作に反応する。例えば、バレーボールの相手の選手の演技より自分の選手の演技に対してミューロシムの反応強度が高くなることを報告されている。

そこで観察する行為と観察者自身の運動表象と関連を明らかにするために、ポカ野の活動への観察視点と利き手の影響を調べた。被験者は箸を使った操作を自己視点と他者視点から撮影し、それを左右反転させた4種類の映像を提示した。皮質活動の測定は近赤外分光法を用いた。

結果、被験者ごとの反応傾向はさまざまであったが、全体として観察する動作が右手の条件と自己視点の条件でポカ野の活動が高かった。しかし、この結果は利き手や視点の影響を受けるとも、被験者が自身の行為を観察しているように見える映像に対して強く活動すると考えられる。他者視点の右手（あるいは左手）動作は見慣れた動作の「おぼろげ」が反応は高かった。したがって、ポカ野は動作に関する知識ではなく、観察者自身が遂行可能な行為に強く反応するとする。この結果は観察した行為が被験者自身の運動表象に符号する場合に、この部位が活動することを示していると考えられる。

しかし、ポカ野は運動性言語野として知られる領域である。発話行動が調音する一音ごとの要素を単語、文節や文章として体制化する性質を考えると、ポカ野が発話に限らず運動の連鎖の体制化に関与しているとは仮定される。そうであるならば、観察する行為が観察者の運動表象と符合することは、その行為を積極的（あるいは再構成）して過程を反映しているとは考えなければならない。そこで現在行っている予備実験を紹介し、運動性言語野の活動を観察対象の体制化と側面から説明を試みる。

淡蒼球内節ニューロ活動の調節機構とその破綻がもたらす運動異常

生理学研究所 生体システム研究部門

橘 吉寿

外界の状況に適し行動を選択し、運動を正確なタイミング実行することはヒを含め動物にとって必要不可欠な機能である。この行動企画・運動制御には大脳皮質とともに小脳・大脳基底核・視床と脳領域が関与している。なかでも大脳基底核はその機能異常によりパーキンソン病、シトコチン症候群などの運動障害が惹起されることから、運動発現に深く関与していると考えられる。

大脳皮質に送られる運動情報は、大脳基底核に輸入され、情報処理された後、視床を介して再度大脳皮質に送られる。この回路の中で、淡蒼球内節は大脳基底核の出力部に位置し、入力部である視床下核や線条体、あるいは中継核である淡蒼球外節から密な線維連絡を受ける。今回、正常時の淡蒼球内節ニューロ活動が視床下核からのグルタミン酸作動性の興奮性入力と線条体および淡蒼球外節からのGABA作動性の抑制性入力により巧妙に制御されていることが報告された。

これまで大脳基底核疾患の運動障害に対する病態生理として、その本質的な要因を淡蒼球内節ニューロの発射頻度の増減に求めた説 (DeLong, Trends Neurosci. 13: 281-5, 1990) と発射パターンの変化に求めた説 (Bergman et al., Trends Neurosci. 21: 32-38, 1998) がある。今回、パーキンソン病モデルの淡蒼球内節ニューロを記録したところ、発射頻度の増減に加えて bursting や oscillation とした淡蒼球内節ニューロの異常な活動パターンを観察された。これは視床下核や線条体あるいは淡蒼球外節から淡蒼球内節への入力の異常に由来するとの結果を得たので報告する。今回示す淡蒼球内節ニューロの異常な活動パターンによって運動障害が説明できるとすれば、大脳基底核疾患に対する脳深部刺激療法の作用メカニズムも、高頻度刺激による発射パターン変化によるものと説明可能であると思われる。