

行動の学習と記憶における大脳基底核の機能

特集 プロジェクト研究

木村 實*

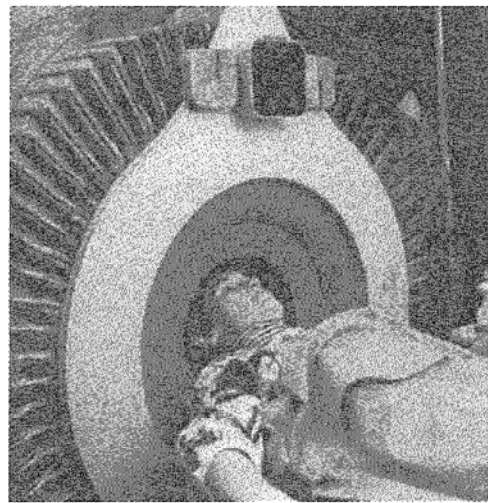
Functional role of the basal ganglia in behavioral learning and memory

Key Words : 学習, 記憶, 脳, 大脳基底核

脳の高次機能のしくみを調べる

成人で1300-1500gほどの大きさを占める人間の脳は、どの部位をとっても神経細胞(ニューロン)、グリア細胞と血管によって構成されていますが、大脳皮質、小脳、大脳基底核、海馬、などの異なる機能を持つ脳部位が全体として 10^{10} 個をはるかに越えるニューロンからなる大きな神経回路網システムをつくり、極めて優れた情報処理能力を備えることによって、人間の持つ学習、記憶、思考や言語などの高次の機能を可能にしています。

従来、限局した脳部位に損傷をもった患者や実験動物のふるまいを詳しくテストして欠落している機能を推定することによってサブシステムとしての各脳部位のはたらきが調べられてきています。1960年代より、サルなどの人間に近い動物に感覚識別、手や眼球の運動、学習や記憶など様々な行動課題を実験室内で行わせ、各脳部位のニューロンが発生する信号(活動電位)を記録することによって、その脳部位でどのような神経情報が処理され、表現されているかを知る研究手法が確立されて、脳の働きのしくみに迫ることができるようになりました(図3)。また、ポジトロンエミッショントモグラフィ(PET), 機能的MRI法や脳磁図(MEG)などの先端技術によって、非侵襲的に人間の脳の活動や神経伝



ポジトロンエミッショントモグラフィ(PET)による人間の脳の機能イメージング

図 1

達物質の動態を3次元イメージとして描き出すことができるようになりました(図1, 図2)。

ピアノを弾いたり自転車に乗るような運動は、誰でも最初はうまくいかないが、繰り返し練習するうちに、上手にできるようになります。また、いったん“からだで”覚えてしまうと、暫くその行動や運動を行わなくても上手にできます。朝起きて歯を磨くとき、どちらの手に歯ブラシを持ち、何処から順番に磨くか、これも体が覚え込んでいるのです。無意識のうちに、身体の記憶にまかせて、鼻歌でも歌いながら(他のことを考えながら)作業を続けるとうまくいきますが、それを意識した途端、いつも次は何処を磨いているのかわからなくなってしまいます。このような運動や行動に関する記憶は手続き記憶(procedural memory)と呼ばれ、知識に関する記憶(陳述記憶, declarative memory)とは異なる脳部位で処理されることがわかっています。



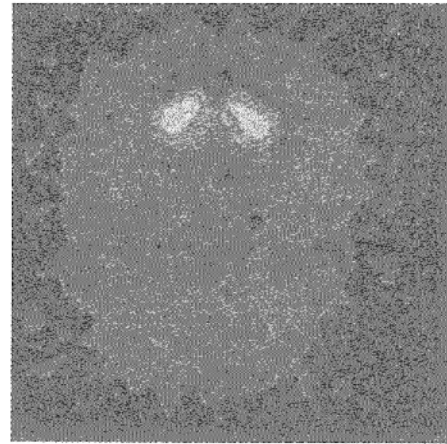
*Minoru KIMURA
1947年4月2日生
昭和53年東京大学医学研究科生理学
修了
現在、大阪大学・健康体育部、教授、
医学博士、神経生理学
TEL 06-6850-6029
FAX 06-6850-6030
E-Mail h63429@center.osaka-u.
ac.jp

運動や行動の学習は、第一段階でどのような(要素的な)運動をどのような手順で行うかを覚え、第2に一連の運動(行動)をよりスムーズに行うことを身につける、いわゆるスキル学習の段階へと進みます。小脳はスキル学習あるいは適応運動学習に関与することが知られています。一方、いわゆる手続きの学習が脳のどこで、どのようなしくみでなされるのかについてはまだ良くわかっていませんが、最近、大脳皮質前頭葉と大脳基底核が関与することを示す知見が多く得られています(図2)。

運動や行動の学習・記憶過程に 関与する大脳基底核

行動課題を行っている動物の大脳基底核ニューロンの活動は、他の脳部位と異なる2つの特徴を備えています。第一は、多くのニューロンの活動が文脈依存的であることです。たとえば、複数のボタンを順番に手で押さえる課題では、最初、2番目などの特別なボタンを押さえる時に限って活動したり、視覚などの感覚手がかりの誘導でボタン押しを行うのか、予め記憶している順番にしたがってボタン押しを行うのかに強く依存して活動するものが多いことが知られています。これは、大脳基底核が運動のための力や速度のコントロールよりも、どの運動をどの順番で行うのかを決める順序制御に関与すること、また、同じ曲をピアノなどの楽器で弾く時に、譜面を見ながら弾くか、暗譜をして譜面を見ないで弾くかなどのいわゆる文脈制御にかかわることを示しています。順序制御や文脈制御を行うためには、課題を実行する上で必要とされる運動の種類や文脈はどのようなものがあるかを知っていなければできませんので、大脳基底核のニューロン活動が運動や行動の学習と記憶のための情報処理に係わることを示唆しています。大脳基底核ニューロンの活動の第二の特徴は、行動課題を正しく行った後に報酬が得られる場合に課題に関係して強い活動をするが、報酬が得られないときには活動が弱いことです。

大脳基底核が行動の学習や記憶の過程に関与することを示す直接の証拠は、基底核ニューロンが行動の学習に伴って新しい活動を修得することを示すことによって得られました。これは私たちの研究室が最初に示しました。私たちは、サルを実験動物として用い、クリック音に続いて報酬の水を口元にあるスプーンの上に与え、音と報酬との連合学習をさせ



PET イメージングで大脳基底核の線条体のドーパミンレベルが高いことが示される

図 2

る過程で、大脳基底核線条体のニューロンの活動を記録しました。線条体のニューロンは、1986年の私たちの分類以来 TANs と呼ばれる介在細胞と PANs と呼ばれる投射細胞に分類されていますが、このうち TANs が条件付けの過程で大きくその活動を変えることがわかりました。3頭の動物から500個ほどの TANs の活動を記録したところ、条件付け学習前にはクリックに対して反応するニューロンは10%ほどであったものが、学習1週間ほどでクリック音に続いて報酬の水を舐める口の運動が誘発されるようになると、クリック音に対して反応する TANs が増加しはじめ、3週間ほどでクリック音によってステレオタイプな口の運動を発現させる学習が完成すると、実に6割から8割の TANs が反応するようになりました(図4左)。このことは、元来動物にとって意味を持たない刺激としてのクリック音が学習を通して報酬(好ましい結果)を得ることにつながる手がかりとしての意味を持つようになると、大脳基底核のニューロンが神経回路のはたらきを介して感覚刺激に応答するようになることを示しています。

大脳基底核におけるドーパミン系 のはたらきと行動の学習

このように、新しい行動を学習するときに線条体のニューロンが神経回路を介して新たな活動を獲得することがわかりました。そこで最近の数年間は、線条体のニューロンがどのような神経入力を受け、どのような修飾作用を介して新しい神経活動を修得

し、維持するかというメカニズムを調べる研究を進めています。まず、線条体に神経情報を送り込むことが知られている幾つかの入力系の中、大脳基底核の黒質と呼ばれる部位からのドーパミン性の入力役割を調べるために、行動の学習が完成し、線条体のTANsが新たな活動を獲得した後で、TANsの活動を記録しながらドーパミン受容体の拮抗薬を投与しました。4ないし5連のガラス管微小電極の中心の管でニューロンの活動電位を記録し、周辺の管から電気泳動で薬物を与えることによって、ニューロンの活動に対する薬物の効果を調べるわけです(図4右上の模式図参照)。

LEDが点灯したら押しボタンを押さえて報酬を得る課題を学習させると、学習完成後にはLEDの点灯に対して線条体のTANsが明かな反応を示すようになります(図4右、投与前)。そこで、現在知られているD1とD2クラスの中D2ドーパミン受容体拮抗薬を投与すると、反応がほとんど消失してしまいました。この作用はD2拮抗薬に選択的で、また、10-15分で回復しました(図4右)。またMPTPという神経毒を線条体に注射してドーパミンニューロンを選択的に破壊すると、学習によって線条体ニューロンが獲得した活動が同様に消失してしまうと共に、学習によって獲得した報酬の水を舐めるステレオタイプの運動や、LEDの指示に従ってボタンを押さえるスムーズな運動が、あたかも学習前のようなぎこちないものになってしまうことがわかりました。

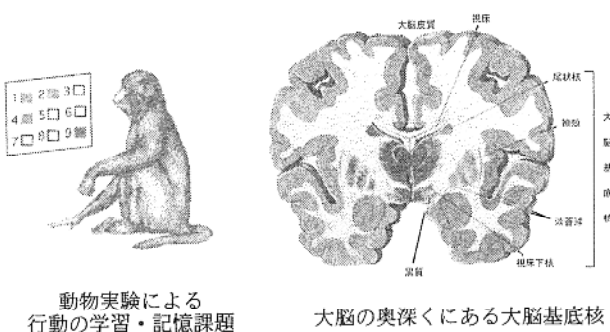


図 3

この実験によって明らかになったことを含めて、大脳基底核が運動や行動の学習と記憶に関与するしくみを5図にモデルで示します。新しい運動や行動を学習するときには大脳皮質、視床からの神経情報に加えて、黒質緻密部からのドーパミン性の入力によって、線条体ニューロンTANsが新しい活動を獲

得ること、獲得した活動を維持し、必要に応じて学習した運動や行動を発現させるためには、報酬や行動の動機づけとなる情報を担うと考えられている黒質からのドーパミン系が必須となります。

従来より、大脳基底核のドーパミン系が傷害されると、目新しいものに注意を向けなくなったり、身体がこわばってゆっくりとした動きしかできなくなったり、震えが現れるなどの、いわゆるパーキンソン病症状が生じるので、ドーパミン系は運動のしくみに関係すると考えられてきましたが、そのしくみは良くわかりませんでした。しかし、上に示したような最近の研究成果に基づいて、新しい運動や行動を学習したり、かつて学習した運動や行動のレパートリーの中から適切なものを選んで実行することがうまくできなくなると考えると、パーキンソン病の主要な症状の少なくとも一部が良く説明されます。

このように、運動や行動の学習・記憶のしくみについて現在わかっていることはまだほんの一部ですが、今後、私たちが行っているような動物実験による解析的な研究と、PET(図1, 2)、機能的MRIやMEGなどの先端技術によって非侵襲的に人間の脳

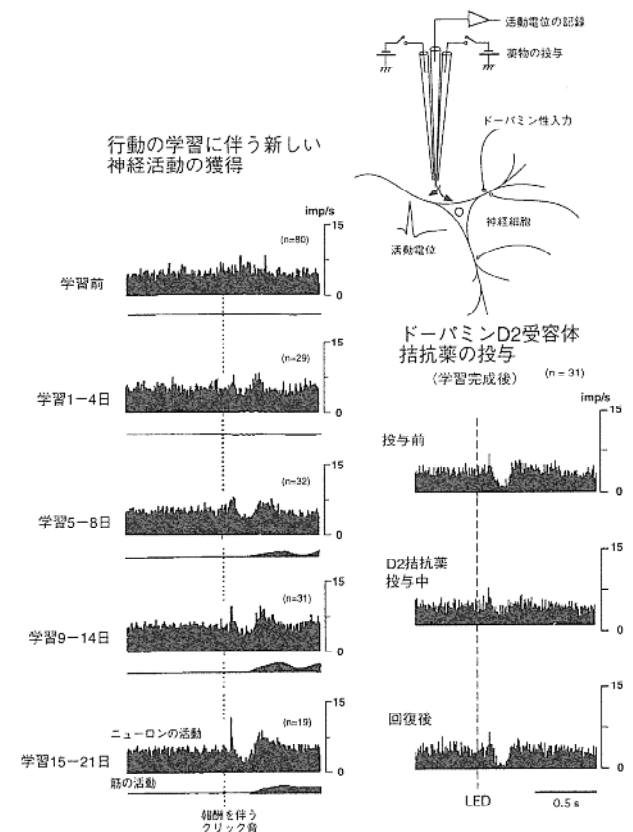


図 4

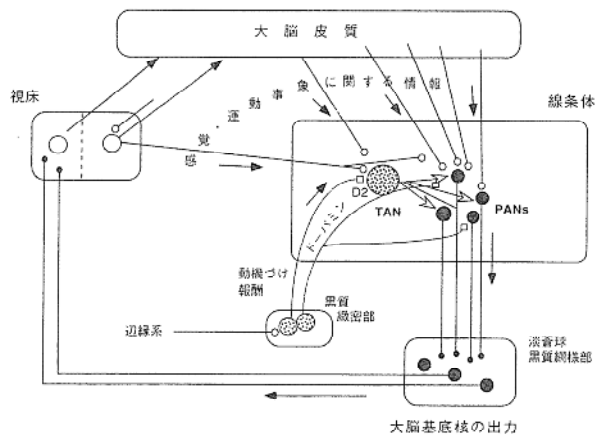


図 5 大脳基底核の運動・行動の学習と記憶のしくみを説明するモデル

の機能を調べる研究、実験データに基づく計算理論によって脳機能を調べる研究などが研究チームを作って、脳の高次機能の大きな謎の解明に挑戦したいと思っています。