

Title	BEHAVIORAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL STUDIES ON CELLULAR MECHANISMS OF CLASSICAL CONDITIONING MEDIATED BY THE RED NUCLEUS IN CAT.
Author(s)	Oda, Youichi
Citation	
Issue Date	
Text Version	ETD
URL	http://hdl.handle.net/11094/2353
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	お	だ	よう	いち
	小	田	洋	一
学位の種類	工	学	博	士
学位記番号	第	8366	号	
学位授与の日付	昭和63年10月26日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	赤核を介する古典的条件付けの細胞メカニズムに関する行動学的・ 電気生理学的研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	有働	正夫	
	(副査)			
	教授	三井	利夫	教授 葛西 道生 教授 柳田 敏雄
	助教授	村上	富士夫	

論文内容の要旨

本論文は、同定された神経回路によって代表的な連合学習の古典的条件付けが成立することを見出し、学習の獲得過程において、大脳皮質由来の神経線維と中脳赤核ニューロンの間に新たなシナプスの形成することを示した一連の研究をまとめたものである。

学習の神経メカニズムの研究で求められるのは変化部位の同定と変化の実態の解明である。この目的のために、本研究では、可塑性シナプスを含む単純な神経回路で学習を再現するというアプローチをとった。本研究では第1に、運動出力系の一つである大脳-赤核脊髓路で学習が再現されるかを検討した。前肢の皮膚の電気刺激(無条件刺激: US)で生じる肘の屈曲応答を、100ミリ秒先行する大脳-赤核線維の電気刺激(条件刺激: CS)と組み合わせて1日50-100回約1週間与えると、CSだけで前肢の屈曲応答が生じるようになった。CSのみを与えたりCSとUSをランダムに組み合わせても条件付けは成立せず、また獲得された条件応答はCSのみやCSとUSの逆転を提示することによって消去されるので、この学習は連合条件付けに属するものである。大脳-赤核脊髓路以外の経路の寄与を除外するため大脳遠心路を赤核の尾側で切断した。CSから条件応答の上腕二頭筋の活動電位までの潜時(8ミリ秒)は、大脳-赤核脊髓路を介する伝導の最短時間に相当する。

条件付けにより大脳-赤核脊髓路の伝達効率が上昇するのに対して、赤核より下流を共有する小脳-赤核脊髓路の伝達効率に変化のないことから、条件付けの部位が大脳-赤核シナプス部であることが示唆された。そこで、大脳-赤核シナプス伝達によって誘発される赤核ニューロンの発火活動が条件付けの学習効果と相関があるか否かを赤核ニューロンのユニット発火活動によって確かめた。CSに対する赤核ニューロンの発火応答は条件付けの成立した標本で有意に上昇し、その変化は単シナプス性応答に

も見い出された。自発発火頻度や小脳中位核刺激に対する応答には標本間に有意な差は認められない。

条件付けによるシナプス伝達の効率が上昇したメカニズムを調べるために、大脳-赤核シナプスを介する興奮性シナプス電位 (EPSP) を解析した。正常ネコでは大脳皮質感覚運動野からの入力線維は赤核ニューロンの遠位樹状突起にシナプス結合している。したがって、樹状突起のケーブル特性のために細胞体で記録されるEPSPは振幅が小さく立ち上り時間が長い。条件付けを行ったネコでは、短い立ち上り時間のシナプス電位が重畳したEPSPが記録された。細胞体に注入された短形波電流に対する膜電位応答をRallの等価円筒モデルに従って解析した結果、赤核ニューロンのケーブル特性は条件付けによって変化がないことから、この新たなシナプス電位の出現は、大脳皮質からの神経線維が発芽して、赤核ニューロンの細胞体近傍に新たなシナプスを形成したことを強く示唆した。この結果は、電子顕微鏡像によるシナプスの位置の解析により確かめられた。発芽シナプスの安定性は週・月・年のオーダーで保持される長期記憶メカニズムの必要条件を満たすものである。最近、軟体動物の長期学習においてもシナプスの形態変化が報告されている。また、正常動物のニューロン形態やシナプス分布が絶えず動的に変化しているという報告もある。これらの事実は形態変化を伴うシナプス特性の変化が従来の脳損傷や発生過程のみに限定された現象でなく、学習・記憶などの生理機能に重要な役割を果たすことを示唆するものである。

今後の重要な問題は、条件付けからシナプス新生に至る過程を明らかにすることであるが、これを調べるためにはUSからの経路を明らかにせねばならない。本論文の最後には、US経路の候補の青斑核をUSの代わりに刺激して、条件付けと赤核ニューロンの応答変化が再現されるかを検討した研究をまとめた。青斑核は脳内ノルアドレナリン性投射の主要起始ニューロン群である。CSの120ミリ秒後に青斑核の刺激を組み合わせると、古典的条件付けと等価な屈曲応答の条件付けとCSに対する赤核ニューロンの発火応答の上昇が見い出され、変化部位は大脳-赤核シナプス部と推定された。これらのことからUSの条件付けにおける本質的情報は青斑核ニューロンによって伝播され、大脳-赤核シナプスの活動と組み合わせられた時、条件付けの過程が駆動されるとする作業仮説が導かれた。

論文の審査結果の要旨

本論文は、同定された神経回路において条件づけが成立し、条件づけの過程において、大脳由来の神経線維と中脳赤核ニューロンとの間に新たなシナプスが形成されることを示した一連の研究をまとめたものである。

本論文は大別してつぎの3つの内容から成る。まず、条件づけをもたらすシナプスを同定するため、単純化した神経回路を用いて条件応答を導くという方法をとった。前肢の皮膚の電流刺激(無条件刺激)で生じる肘の屈曲応答を、100ミリ秒先行する大脳-赤核線維の電流刺激(条件刺激)と組合せて1日50-100回約1週間与えると、条件刺激だけで屈曲応答が生じるようになった。つぎに、条件づけにより情報伝達の効率が上昇した可能性がある大脳-赤核シナプスを介するシナプス電位(EPSP)の立

ち上がり時間が短くなっていることが示された。さらに、条件づけによりニューロンのケーブル特性が変化した可能性を赤核ニューロンを等価円筒で近似したモデルにもとづいて検討した結果、赤核ニューロンのケーブル特性の変化は条件づけ後のシナプス電位の変化を説明しえず、赤核ニューロンの細胞体の近傍に新たなシナプスが形成されたことが示唆された。この結果は電子顕微鏡によるシナプス部位の解析によっても確かめられている。

学習の基礎過程の研究は世界各地で行われているが、本研究は、シナプス部位の同定の精密さ、ニューロンモデルとの照合、温血動物を用いた学習標本という3点において、国際的にも先駆的な役割を果たしており、一連の研究をまとめた本論文は博士論文として価値あるものと認める。