The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Role of Nigrostriatal Dopamine System in Learning to Perform Sequential Motor Tasks in a Predictive Manner
Author(s)	松本, 直幸
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42756
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【49】

氏　　名	松本直幸（まつもと なおゆき）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　15656　号
学位授与年月日	平成12年6月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Role of Nigrostriatal Dopamine System in Learning to Perform Sequential Motor Tasks in a Predictive Manner. （順序運動の予測的遂行の学習における黒質線条体ドーパミン系の役割）
論文審査委員	（主査） 教　授　佐藤　宏道 （副査） 教　授　津本　忠治　　教　授　福田　　淳

論文内容の要旨

[目的]

最近の神経生理学的研究により、補足運動野をはじめとする前頭運動関連領野が、複数の運動から構成される順序運動の学習企画や実行の過程に関与することが示されている。また、大脳皮質の運動関連領野と緊密な神経接続を持つ大脳基底核も順序運動の学習に密接に関与することが示されている。

サルの線条体のコリン作動性の介在細胞と考えられる持続放電型細胞は、感覚刺激と報酬を連合させた行動の条件づけ学習を通して、次第に条件刺激に対する応答を獲得する。この応答は黒質線条体ドーパミン系を選択的に破壊する事によって消失することから、学習によって獲得した線条体の細胞の応答の発現にはドーパミンが必須であることが示されている。従って、黒質線条体ドーパミン系の選択的な損傷を病因とするパーキンソン病の重篤な運動障害の少なくとも一部は、学習によって形成された線条体の細胞の活動が、ドーパミン枯渇のために発現されないことによると考えられる。

そこで本研究では、サルの黒質線条体ドーパミン系を選択的に破壊し、順序運動の学習および実行の過程にどのような影響が現れるのかを調べることによって、大脳基底核の順序運動学習への関与の仕組みを明らかにすることを目的として実験を行った。

[方法と結果]

実験には3頭のニホンザルを用いた。まず、順序運動の学習に入る前に神経毒1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine（MPTP）を浸透圧ポンプを用いて、片側の線条体へ局所注入した。この手法を用いることにより、MPTP注入と反対側の黒質線条体ドーパミン系はほぼ正常に保たれるので、注入対側の手をドーパミン枯渇の効果を受ける側として、注入同側の手は影響をほとんど受けない側として運動手続きの学習能力を比較検討することが可能である。行動課題には視覚誘導型のボタン押し課題を用いた。まず、眼前の3つのLEDのうちいずれか一つが点灯したらそれをできるだけ早く押して報酬を得る1回のボタン押し課題から学習をはじめ、最終的にLEDの点灯に従って、時計回りもしくは反時計回りに3個のボタンを順番に押す課題を学習させた。

3個のボタン押し課題の学習中には1番目から2番目のボタンへの反応時間は、左右の手で差は見られなかった。このことは、ボタンの点灯によって運動を開始する能力はドーパミン枯渇の影響をほとんど受けないことを示している。一方、2番目から3番目のボタンへの運動反応時間は、枯渇同側の手においては学習が進むにつれて、特に学習

5日目までに大きく短縮したのに対し、枯渇対側の手ではそのような反応時間の短縮はわずかであった。このことは、ドーパミン枯渇と同側の手を使う場合は、2番目のボタン押しから3番目のボタン押しへの移行が、学習によってボタンの点灯を確認することなく予測的に行われ得るようになったのに対して、枯渇対側の手のボタン押しは、LEDの点灯に反応して離散的な運動として行われていたことを示唆している。課題の遂行に関わる筋活動を調べたところ、枯渇同側の手を使う場合は、学習開始後数日間はそれまでに報酬を得ていた2番目のボタン押しの時点でスプーンをなめる運動が多数見られたが、5日目以降にはほとんど消失した。これは新しい課題を繰り返すうちに、ボタンを押す手の運動と報酬の水をなめる口の運動の適切な運動手順を学習したことを反映していると考えられる。それに対して、枯渇対側の手を使う場合には、2番目のボタン押し直後での不適切な口の運動が消失せず、学習8日目以降でも多数観察された。このような、ドーパミン枯渇による運動手順の学習の障害は、手と口の関係だけではなく、手と眼球の関係においても観察された。枯渇同側の手を使う場合は、眼球運動が平均で120ミリ秒手の運動に先行し、協調的かつ予測的な運動が行われており、適切な運動手順が学習されていることが確認された。一方、枯渇対側の手を使う場合は、眼球運動が手の運動に遅れる試行が増加し、さらにそのタイミングも大きくばらついた。

[まとめ]

一側の黒質線条体ドーパミン系を破壊したサルに、複数のボタンを順番に押さえる課題を学習させた。破壊により運動手順の学習が障害され、複数の運動を予測的に一続きの動作としてスムースに行うことができず、個々の運動を指示に従って離散的に行うにとどまった。したがって大脳基底核は、目的にあった手と口、眼球などの適応的、協調的な運動を獲得することによって運動手続きの学習に関与すると結論される。その仕組みに黒質線条体ドーパミン系が必須の役割を担うことが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

大脳基底核は複数の運動から構成される順序運動の学習企画や実行の過程に関与することが示唆されている。本研究は、サルの黒質線条体ドーパミン系を選択的に破壊し、順序運動の学習および実行の過程にどのような影響が現れるのかを調べることによって、大脳基底核の順序運動学習への関与の仕組みを明らかにすることを目的として行われた。

あらかじめ神経毒1－methyl－4 phenyl－1，2，3，6－tetrahydropyridine（MPTP）を片側の線条体に注入し、注入側のドーパミンを枯渇させたサルを用いて、LEDの点灯に従って、時計回りもしくは反時計回りに3個のボタンを順番に押す課題を学習させた。線条体は対側手の運動制御に主に関与するが、枯渇側と同側の手によるボタン押しは学習が進むにつれて、運動反応時間が短縮し、運動が予測的に行われるようになったのに対して、枯渇対側の手によるボタン押しは反応時間の短縮が認められず、LEDの点灯に反応して離散的な運動として行われていた。片側ドーパミン系破壊の効果はボタン押しの遂行にとどまらず、報酬として与えられる水をなめる口の運動や眼球運動にも見られた。すなわち、枯渇同側の手を用いたボタン押しの学習では学習の進行につれ、報酬が出るタイミングに合わせて口が動くようになり、また常に眼球運動が手の運動に先行していたが、枯渇対側の手を用いての運動学習では、このような協調的・予測的な口、眼球の運動が獲得されなかった。

本研究により、大脳基底核が、視覚誘導性の順序運動学習において目的にあった手と口、眼球などの適応的、協調的な運動を獲得するために重要な役割を果たしており、その仕組みに黒質線条体ドーパミン系が必須の役割を担うことが明らかになった。本研究成果は極めて意義深いものであり、医学博士の学位に値するものと考えられる。