

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20300136

研究課題名（和文）：ルールに基づいた行動選択における大脳皮質・基底核ループの役割

研究課題名（英文）：Roles of the cortico-basal ganglia loop in rule-based behavioral choice

研究代表者：

田中 真樹（TANAKA MASAKI）

北海道大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：90301887

研究成果の概要（和文）：私たちは状況に応じて行動を柔軟に選択することができる。その神経機構を解明することは、それに破綻を来す種々の精神・神経疾患の病態を明らかにすることにつながる。本研究では眼球運動課題を訓練したサルをもちいて、ルールに応じて視覚刺激に対する応答を選択する際の神経活動を基底核、視床で調べた。これらの部位では、衝動的な行動を抑制しなければならない状況で神経活動が上昇しており、同部位を不活化することで衝動的な行動が増加した。基底核-視床大脳経路は状況に応じた行動選択に必須であり、眼球運動の随意選択にも関与している。

研究成果の概要（英文）：We select from multiple actions depending on a given situation. Analysis of the underlying neural mechanisms may shed light on the understanding of the pathophysiology in a variety of neurological and psychiatric disorders which accompany behavioral deficits. We examined neuronal activity in the basal ganglia and the thalamus in monkeys performing eye movement tasks, and found that neuronal activity was enhanced as the animals were required to suppress impulsive behavior. Inactivation of the recording sites resulted in the increment of impulsive behavior, suggesting that the basal ganglia-thalamocortical pathways may play a causal role in the organization of purposeful behavior.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	6,100,000	1,830,000	7,930,000
2009年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
2010年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
年度			
年度			
総計	15,100,000	4,530,000	19,630,000

研究代表者の専門分野：システム神経科学、神経生理学

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経筋肉生理学（1104）

キーワード：神経科学、脳科学、神経生理学、霊長類、大脳基底核、大脳皮質

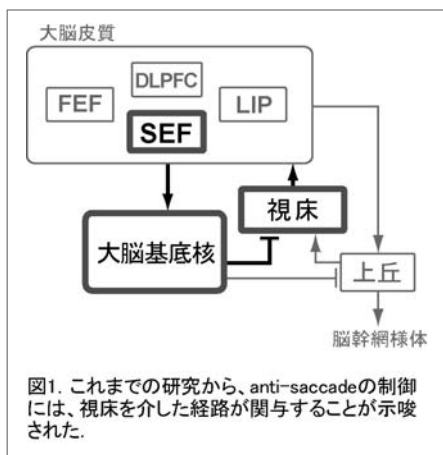
## 1. 研究開始当初の背景

私たちは状況に応じて行動を選択することができる。その神経機構を解明することは運動の随意性制御を理解する上で重要であるとともに、行動選択に困難を来す種々の精

神神経疾患の病態を理解することにつながる。これまで、状況に応じた行動選択に関しては、anti-saccadeとよばれる眼球運動課題を用いた研究が盛んに行われてきた。この課題では視標に向かう反射性の運動（pro-saccade）

を抑制し、視標の反対側に眼球運動を行わなければならない。通常、被験者は提示される視標に対してどちら向きのサッカド眼球運動を行うかをあらかじめ指示され、そのルールに従って一定の視覚刺激に対する反応を選択する。最近の機能画像研究から、こうした課題の遂行には前頭頭頂連合野に加えて大脳基底核が関与することが示されており、実際に統合失調症のような前頭葉障害、パーキンソン病、ハンチントン病、トゥレット症候群などの基底核疾患、注意欠陥多動性障害(ADHD)など両者の障害が考えられる疾患でanti-saccadeの成功率が低下することが知られている。

その神経機構を明らかにするために、これまでにサルの補足眼野(SEF)、前頭眼野(FEF)、前頭前野(PFC)、LIP野、前帯状皮質および上丘の単一ニューロン活動が調べられてきた。この中で、より複雑な情報処理を要すると考えられるanti-saccadeでより大きな活動を示すのはSEFのみであり(Schlag et al., 1997)、他の部位ではpro-saccade課題で活動の変化が大きいことが報告されてきた(Munoz & Everling, 2004)。しかし、基底核からの神経活動記録は本研究を開始した時点ではまだ報告がなかった。私たちの予備的な実験で淡蒼球からの単一ニューロン記録を試みたところ、明らかにanti > proの活動変化を示すニューロンが多数記録され、そのようなニューロンの存在は基底核とSEFの強い機能連関を示唆していた。上丘ではanti > proの神経活動がみられないことを考慮すると、この機能連関は視床を介した大脳皮質-基底核ループで実現されている可能性が考えられ、これは



多くの解剖学的知見からも妥当であると考えられた(図1)。

## 2. 研究の目的

眼球運動系をモデルに、ルールに基づいた行動選択に関与する神経機構の一端を明らかにすることを目的に研究を行った。具体的にはanti-saccade課題やself-timed課題を訓練したサルの運動性視床、基底核、補足眼野の神

経活動と同部の不活化および電気刺激の効果を定量的に調べた。神経活動の時間経過を詳細に解析するとともに、ルールの理解そのものを薬理的に操作することを試み、大脳皮質-基底核ループの機能の解明に挑んだ。

## 3. 研究の方法

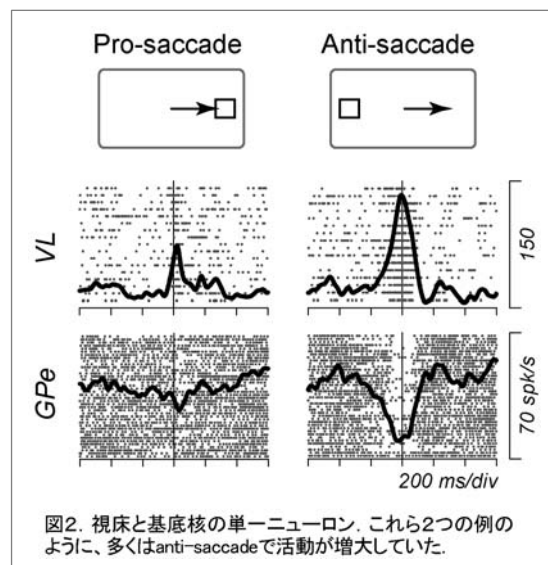
実験には複数のニホンザルを用いた。すべての実験は北海道大学動物委員会の事前承認を得た上で、文科省ナショナルバイオリソース計画の指針を遵守して行った。サルはあらかじめ自発的にチェアに座るように訓練し、事前に頭部のMRIを撮像しておいた。イソフルレンによる全身麻酔下で無菌的操作によって眼位測定用のアイコイルと頭部固定用の器具を埋め込んだ。術後は十分な鎮痛を行い、必要に応じて抗生剤の投与を行った。十分な回復期間の後、眼球運動課題を数ヶ月にわたって訓練し、手術的に頭部にシリンダーをとりつけ、市販の金属電極を用いて淡蒼球、運動性視床、尾状核から単一神経細胞外記録をおこなった。また、背内側前頭葉から集合電位記録を行うとともに、同部の電気刺激実験を行った。

淡蒼球、視床、線条体の記録、不活化実験では、行動課題として前述のanti-saccade課題を用いた。背内側前頭葉の実験では、視覚刺激の提示から一定時間の経過後に自発的に眼球運動を行うself-timed課題を用いた。これらの研究は共同研究者である複数の学生とともに行った。

## 4. 研究成果

### (1) 基底核淡蒼球に関する研究

予備実験から予想されていた通り、淡蒼球外節(GPe)かた記録した大多数のニューロンでは、pro-saccadeに比べてanti-saccadeで活動の増強が見られた(図2下段)。これらの活動は方向選択性に乏しく、約半数は運動に先行し



て活動を上昇させ、残りの半数は一過性に活動を減少させた。また、多くのニューロンでは課題のルールを与えると活動を持続的に変化させた。記録部位の周囲に微量のGABA作動薬(ムシモール)を注入したところ、視標に向かう反射的な眼球運動を抑制することができず、anti-saccadeの成功率が有意に低下した。これらの研究成果は学会などで発表するとともに、国際専門誌に論文としてまとめた(Yoshida & Tanaka, 2009a)。また、淡着球の記録実験の際にサルに追跡眼球運動(smooth pursuit)を行わせ、その最中の活動変化を定量的に調べて英文の単報論文として出版した(Yoshida & Tanaka, 2009b)。

### (2) 運動性視床に関する研究

視床VA/VL核とMD核から単一ニューロン記録を行った。前者では多くのニューロンがanti-saccadeで活動上昇を示しており(図2上段)、全体としても有意な差が認められたが、後者では全体として差が認められなかった。それぞれの部位をムシモールで不活化し、その影響を調べた。視床VL核ではanti-saccade課題で標的に向かう反射的な運動が抑制できず、成功率が著しく低下した(図3上段)。視床MD核の不活化では多くの場合、顕著な変化が見られなかった。しかし、少数ではあるが、pro-saccade課題でわざわざ難度の高いanti-saccadeを行ってしまうエラーがみられ、課題ルールの理解と保持に障害があるものと考えられた(図3下段)。これらの研究成果

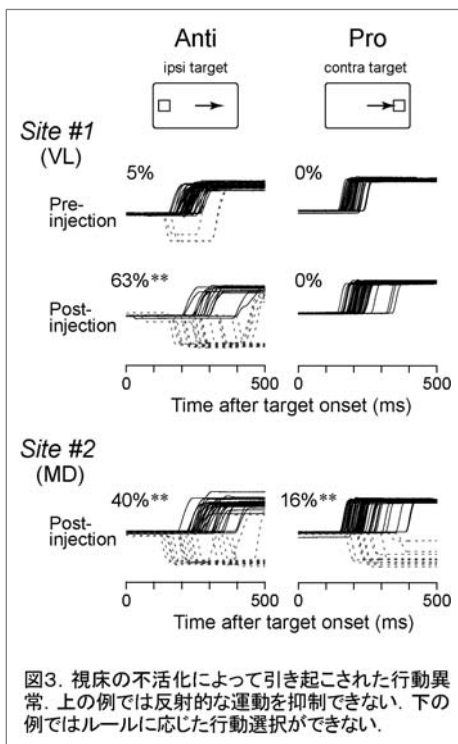


図3. 視床の不活化によって引き起こされた行動異常。上の例では反射的な運動を抑制できない、下の例ではルールに応じた行動選択ができない。

は国際専門誌に発表し、多くのメディアに取り上げられた(Kunimatsu & Tanaka, 2010)。

### (3) 基底核線条体に関する研究

上記の課題ルールの理解と保持に関する神経機構を調べるため、従来のように試行ごとに課題ルールを指示することせず、数試行にわたって同じ課題(anti-またはpro-saccade)を連続して行うようにサルを訓練した。この課題の最中に、基底核の入力部である尾状核から神経活動を記録し、いくつかのニューロンでanti-saccadeの際に活動が増強することを確認している。この研究はまだ進行中であり、今後は同部へのドパミンおよびコリン関連物質の微量注入によって、基底核内の直接路および間接路とコリン作動性介在ニューロンによる行動選択の制御機構を探る予定である。

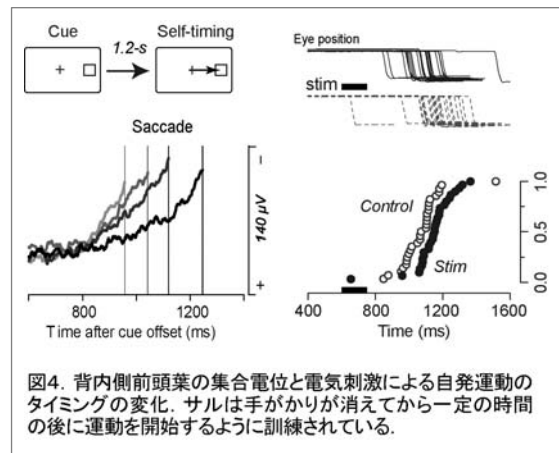


図4. 背内側前頭葉の集合電位と電気刺激による自発運動のタイミングの変化。サルは手がかりが消えてから一定の時間の後に運動を開始するように訓練されている。

### (4) 背内側前頭葉皮質に関する研究

運動性視床は一定のタイミングで自発的な眼球運動を開始することに関与していることが、私たちの先行研究によって明らかにされている(Tanaka, 2006, 2007)。Anti-saccadeとは別の課題を用いて、状況に応じて決まったタイミングで運動をする際に視床大脳経路がどのように関与するのか、大脳の集合電位記録と同部の微小電気刺激によって調べた。

Self-timed課題の際の運動準備活動を自発運動のタイミングによって複数の試行グループに分けて解析したところ、時間経過は自発活動のタイミングとよく相関しており、発火率の上昇率によって主観的な経過時間が決まっているものと考えられた(図4左)。運動準備期間に同部に電気刺激を与えたところ、多くの刺激部位では自発運動の開始が遅れたが(図4右)、感覚誘導性の運動準備を行っている際には刺激の影響は軽微であった。このことから、視床の信号は前頭葉背内側部に送られ、自発的な運動を適切なタイミングで行うことに関与するものと考えられ、anti-saccadeとともに状況に合わせた行動制御に重要であることが証明された。この研究成果は学会などで発表し、現在、国際専門誌への投稿準備中である。

これら基底核-視床大脳経路による眼球運動の随意制御に関する最近の研究について、国内外の専門誌に総説論文を投稿し、そのいくつかはすでに受理されている。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件) 全て査読有

- ① 國松 淳、田中真樹 (in press) 眼球運動制御からみた視床大脳経路の機能解析 [総説論文] 脳と神経 (Brain and Nerve), in press
- ② Tanaka, M. & Kunimatsu, J. (in press) Contribution of the central thalamus to the generation of volitional saccades. [Review Article] *Eur. J. Neurosci.*
- ③ Kunimatsu, J. & Tanaka, M. (2010) Roles of the primate motor thalamus in the generation of antisaccades. *J. Neurosci.* 30: 5108-5117.
- ④ Yoshida, A. & Tanaka, M. (2009) Enhanced modulation of neuronal activity during antisaccades in the primate globus pallidus. *Cereb. Cortex* 19: 206-217.
- ⑤ Yoshida, A. & Tanaka, M. (2009) Neuronal activity in the primate globus pallidus during smooth pursuit eye movements. *NeuroReport* 20: 121-125.

[学会発表] (計32件)

- ① Matsushima A. and Tanaka M. Representation and manipulation of top-down signals in prefrontal cortex during covert tracking of moving objects. The 1st Tohoku International Symposium on Multidisciplinary Neuroscience, Abstracts 83. (2011.1.22), Sendai
- ② 田中真樹, “Prefrontal control signals for covert tracking of moving object”: 東北大学脳科学国際シンポジウム. Organized by Jun Tanji (2011.1.21-23), Sendai.
- ③ 田中真樹, 小脳による時間の表現: 生理研研究会「行動制御における脳領域間の機能連関」オーガナイザー: 星英司(2011.1.7-8), 岡崎
- ④ 田中真樹, 運動の随意制御と高次脳機能: 平成22年度日本生理学会北海道地方会教授就任記念講演会(2010.12.4), 札幌
- ⑤ 田中真樹, “Cortico-subcortical mechanisms of temporal processing”: The 11th Workshop on the Mechanisms of Brain and Mind. Organized by Shigeru Kitazawa. (2010.7.29), Sapporo.
- ⑥ 田中真樹, 脳による時間情報処理: 第15回情報バイオトロニクス研究会 (東北大学電気通信研究所研究会) オーガナイザー: 庭野道夫 (2010.6.11), 北大エンレイソウ
- ⑦ 田中真樹, “Roles of the thalamus in voluntary

eye movements”: International Symposium: New Perspectives on Neural Mechanisms of Cognition and Action. Organized by Eiji Hoshi. Machida(2009.11.13), Tokyo.

- ⑧ 田中真樹, “Thalamic roles in voluntary eye movements”: 第8回中国神経科学学会全国大会. Organized by Jufang He(2009.11.8) 広州, 中国.
- ⑨ 田中真樹, 時間情報処理の神経生理学的研究: 視覚科学の学際的アプローチに向けて (東北大学共同プロジェクト講演会) オーガナイザー: 塩入諭(2009.9.30), 東北大学電気通信研究所
- ⑩ 國松 淳, 田中真樹, 自発運動のタイミング制御におけるサル前頭葉内側部の関与. 日本生理学会北海道地方会, 日本生理誌 72: 255 (2010.9.25), 旭川
- ⑪ 大前彰吾, 植松明子, 田中真樹, 欠落オドボールの検出に關与するサル小脳歯状核の神経活動. 日本生理学会北海道地方会, 日本生理誌 72: 255 (2010.9.25), 旭川
- ⑫ Tanaka M., Ohmae S. and Uematsu A. Entrainment of neuronal activity to periodic stimuli in the primate deep cerebellar nuclei. *Neurosci. Res. Suppl.* 65: S62 (O2-J1-6) (2009.9.17)
- ⑬ 田中真樹, “Subcortical control of behavioral timing”: Basal Ganglia: Health and Disease (Satellite Symposium of the 32<sup>nd</sup> Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society) Organized by C. Savio Chan and Atsushi Nambu. (2009.9.15), Okazaki, Japan.
- ⑭ 松嶋藻乃, 田中真樹, サル前頭前野における空間的注意のトップダウン制御. 日本生理誌 71: 347, 日本生理学会北海道地方会(2009.9.12) 札幌
- ⑮ 大前彰吾, 植松明子, 田中真樹, 欠落oddball課題における2種類の検出メカニズム. 日本生理誌 71: 347, 日本生理学会北海道地方会(2009.9.12), 札幌
- ⑯ 國松 淳, 田中真樹, サル前頭葉内側部の微小電気刺激が運動タイミングに及ぼす影響. 日本生理誌 71: 348, 日本生理学会北海道地方会(2009.9.12), 札幌
- ⑰ Kunimatsu J. and Tanaka M. Manipulation of the timing of self-initiated saccades by electrical stimulation of the primate dorsomedial frontal cortex. The 36th International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009) *J. Physiol. Sci.* (suppl) 59, 370. (2009.7.28) Kyoto
- ⑱ Matsushima A. and Tanaka M. Properties of top-down signals in the primate frontal cortex during covert tracking of a moving object. The 36th International Congress of Physiological

- Sciences (IUPS2009) *J. Physiol. Sci.* (suppl) 59, 192. (2009.7.28) Kyoto
- ⑱ 田中真樹, 随意運動と皮質下構造: 眼球運動を指標として: 東京大学大学院医学研究科医学共通講義VII「神経科学入門」オーガナイザー: 坂井克之(2009.6.10), 東京大学医学部
- ⑲ 田中真樹 “Neuronal correlates of covert tracking of visual stimuli in the prefrontal cortex”: The 19th Annual Meeting of Neural Control of Movement. Organized by Douglas P. Munoz. (2009.5.2) Waikoloa, Hawaii.
- ⑳ Kunimatsu J. and Tanaka M. Effects of microstimulation in the primate dorsomedial frontal cortex on the timing of self-initiated saccades. 19th Annual Meeting of Neural Control of Movement. Poster #F-7. (2009.5.1) Waikoloa, Hawaii.
- ㉑ 田中真樹, 視床大脳経路による眼球運動の制御: 平成20年度生理学研究所研究会(「大脳皮質—大脳基底連関と前頭葉機能」オーガナイザー: 宮地重弘、南部 篤)(2008.12.15) 生理学研究所
- ㉒ Kunimatsu J. and Tanaka M. Involvement of the primate motor thalamus in the generation of anti-saccade. Program No. 855.20. 2008 *Neuroscience Meeting Planner*. Society for Neuroscience, 2008. Online. (2008.11.15) Washington, DC:
- ㉓ Matsushima A. and Tanaka M. Neuronal modulation during covert tracking of a moving object in primate frontal cortex. Program No. 264.2.2008 *Neuroscience Meeting Planner*. C: Society for Neuroscience, . Online. (2008.11.15) Washington, DC:
- ㉔ 田中真樹, 眼球運動を指標にした随意運動研究: 第36回脳のセミナー(オーガナイザー: 篠本滋、河野憲二、金子武嗣、外山敬介他)(2008.10.7), 京都大学医学研究科
- ㉕ 田中真樹, 眼球運動の随意性制御: 第8回生理学若手サマースクール(「運動制御と意思決定のメカニズム」主催: 日本生理学会 オーガナイザー: 松田哲也、宇賀貴紀)(2008.8.3) 国立オリンピック記念青少年総合センター
- ㉖ 國松 淳, 田中真樹, サル運動性視床による眼球運動の随意性制御. 第30回日本比較生理生化学会(2008.7.19), 札幌(第30回大会発表論文賞・会長賞 受賞)
- ㉗ Kunimatsu J. and Tanaka M. Anti-saccade deficits following inactivation of the primate motor thalamus. *Neurosci. Res. Suppl.* 61: S173 (P2-j18) (2008.7.9) Tokyo
- ㉘ Matsushima A. and Tanaka M. Neuronal correlates of covert tracking of a moving object in the primate frontal cortex. *Neurosci. Res. Suppl.* 61: S173 (P2-j17) (2008.7.9) Tokyo
- ㉙ 田中真樹, 注意の移動と前頭葉皮質の神経活動: 平成20年度生理学研究所研究会(「視覚研究の融合を目指して—生理、心理物理、計算論」オーガナイザー: 西田真也、小松英彦)(2008.6.12), 生理学研究所
- ㉚ 田中真樹, 田代真理, Missing刺激を用いた時間情報処理機構の探索. 第2回生理研 Motor Control研究会(2008.5.31), 生理学研究所
- ㉛ 國松 淳, 田中真樹, 眼球運動の随意性制御における運動性視床の関与. 第2回生理研 Motor Control研究会(2008.5.30), 生理学研究所
- [図書](計2件)
- ① Tanaka, M. & Kunimatsu, J. (in press) “Thalamic roles in eye movements” *In: Oxford Handbook on Eye Movements* (S.P. Liversedge, I.D. Glichrist, S. Everling, Eds.), Oxford University Press, UK
- ② 河原純一郎、田中真樹(2010)「第7章 注意と眼球運動」*In: イラストレクチャー認知神経科学*(村上郁也 編)オーム社、東京(pp. 108-124, ISBN:978-4-274-20822-5)
- [その他]  
ホームページ等  
<http://niseiri2.med.hokudai.ac.jp/~niseiri/>
6. 研究組織
- (1)研究代表者  
田中 真樹(TANAKA MASAKI)  
北海道大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号:90301887
- (3)連携研究者  
なし