

動機づけから行動の発現へ

一扁桃体キンドリングによる咀嚼様運動と回旋行動の発現一

(財)東京都精神医学総合研究所

宇野正威 小沢信幸

はじめに

動物が行動を起す時、大脳辺縁系における“動機づけ”の過程が、何らかの系路を経て運動制御中枢に伝えられる筈である。両者の間の情報交換に関与する系路は解剖学的にいくつか示唆されているが、なかでも側坐核と嗅結節を含む前脳基底部は、辺縁系と運動系との機能的インターフェイスとして最近注目されている³⁾。オートラジオグラフ法によると、扁桃体は側坐核と嗅結節などに密に投射し、一方、後者は淡蒼球と黒質へ遠心路を送る。電気生理学的にも扁桃体からのインパルスは側坐核を中継して黒質に入力し、網様帯ニューロン活動を抑制することが麻酔下の動物にて示されている^{2), 5)}。しかし、扁桃体に発するインパルスは覚醒時においては前脳基底部だけでなく、さらに尾状核にも多シナプス性に達する^{1), 9)}。したがって、新線条体も“動機づけ” Motivation から“運動” Motor Behavior への、インターフェイスとしての機能に関与している可能性がある。本研究は、実験でかんモデルである「燃え上がり現象」(Kindling Phenomenon)の発作症状と扁桃体、前脳基底部、新線条体、海馬における後発射の相関を解析しつつ、発作症状としてみられる咀嚼様運動と回旋行動の発現機序を追求したものである。

方法

実験動物にはネコを用いた。ネブタール麻酔下にて、先端を除いて絶縁したタングステン刺激電極2本を扁桃体外側基底核に、タングステン記録電極1～2本づつを同側の扁桃体、側坐核、尾状核、海馬と対側尾状核に挿入、固定した。更に、同側頭頂部の硬膜上に皮質電極を、前頭洞に不関電極をおいた。麻酔から回復後1週間をおいて、実験を開始した。まず、扁桃体に5～10秒に1回づつ単発電気刺

激(6.0～12.5V)を与え、側坐核と尾状核に惹起される誘発電位を観察、記録し、キンドリング前のコントロールとした。側坐核に中等度の振幅の陰性電場電位を生ずる電圧を、それ以後の刺激強度と決め、反復電気刺激(TS)もその強度を用いた。多くは8.0～12.5Vの間であった。キンドリング形成のために1日1回づつ、扁桃体に50～20Hz、2～5秒間(20～50ミリ秒間隔で100発刺激)のTSを与えた。TS前後、とくにその後数時間にわたって、10～30分毎に側坐核と尾状核電位を20～40回づつ誘発した。覚醒安静時の反応を標準とした。TSにより惹起される運動症状、および、その時扁桃体、側坐核、尾状核、海馬などがポリグラフ上に示す後発射は2台のビデオカメラにて撮影し、ビデオカメラワイパー(SONY)にて編集し、テープに記録した。電気現象は全てデータレコーダー(SR 50, TEAC)を用いて磁気テープ上に記録し、誘発電位はPDP 11/34にて、10か20反応づつを平均加算し、XYプロッター上に表わした。後発射の解析にはパワー・スペクトルと自己相関図を用いた。また、一部の電場電位はCRT上に再生し、フィルム上に記録した。実験終了後、刺激と記録電極の位置は組織学的に確認した。

結果

1. 「燃え上がり現象」における側坐核一尾状核電位の増強

扁桃体基底外側核に単発電気刺激を与えると側坐核と嗅結節など前脳基底部に潜時約5ミリ秒の急峻な陰性電場電位が、尾状核には12～15ミリ秒の緩やかな陰性への振れが出現した。前者は短潜時であり、陰性波の頂点にニューロン発射を伴うことから単シナプス性の興奮性反応を反映すると考えられる。扁桃体に短い時間間隔の2発刺激を与えると尾状核の

陰性への振れは著しく大となった。したがって、尾状核電位は2〜3シナプスを介した興奮性反応と思われる。

扁桃体へ毎日TSを与えると、側坐核と尾状核の誘発電位は日毎にその振幅を増大した。側坐核電位(N₁)の振幅はTS前200μV前後であったものが7日目には2倍以上に達した。また、潜時約12ミリ秒の第2の陰性波(N₂)が3〜5日目から出現し、多くの例は10日目以後にN₂はN₁より振幅が大となった。誘発電位の増強は、尾状核においてとくに著しかった。TS 4〜5日目から急速な振幅増大を来し、10日目には1 mV以上に達し、側坐核電位の振幅をはるかに凌駕した。両核電位ともに10〜14日でプラトーに達し、以後それを持続した。このような側坐核と尾状核電位の振幅増大の基礎には、長期増強(Long-term potentiation)と類似の神経機序が関与すると思われる¹⁰⁾。

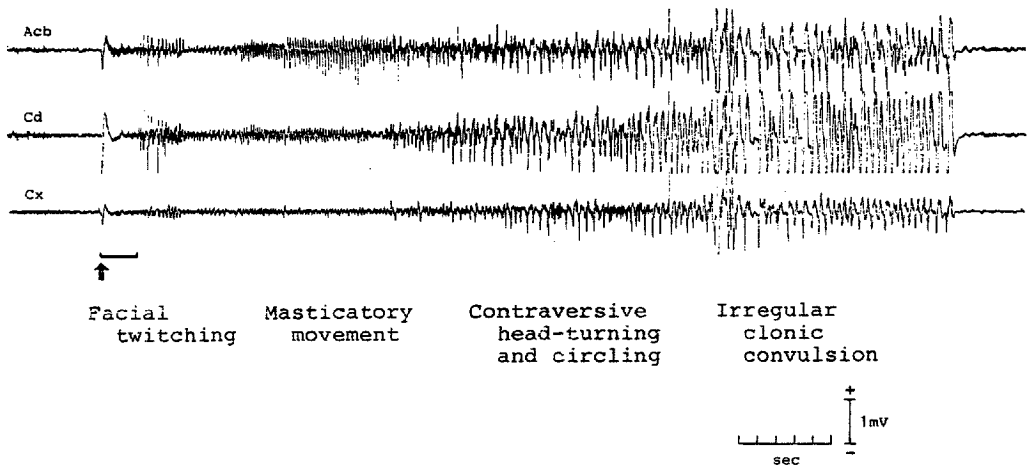
2. 咀嚼様運動と回旋行動

扁桃体基底外側核にTSを与えると、初めはほとんど運動症状を呈さず、短時間の後発射を伴うのみである。毎日TSを与え、前述の側坐核と尾状核電位が著しい増強を来すとともに、後発射の持続時間は延長し、その周波数も高くなる。後発射の発達に伴って、てんかん様の発作症状が発展し、最後に全

身けいれんに至る。発作発展経過は、6段階に分かれる¹¹⁾；刺激側顔面搐搦、両側顔面搐搦、點頭と咀嚼様運動、反対側前肢けいれんと回旋運動、全身間代性けいれん、転倒を伴う全身けいれんである。そのような発作発展の中で目立つ2種の運動パターンがあった。その一は両側性顔面搐搦とともに、あるいはそれに引き続いて出現する咀嚼様運動(masticatory movement)である。著しい時は5 Hz位の高頻度で反復する開口閉口運動を呈した。観察の限りでは閉口相が著しく、多くは流涎を呈し、またしばしば舌を突き出すような運動を伴った。第二は頭部と頸部の刺激反対側への回旋 contraversive head-turning とそれに引きづられるかのように続いて起る、やはり刺激反対側への回旋行動 contraversive circling behavior である。head-turning までで終ることもあるし、circling behavior に続いて clonic convulsion に移行することもあった。時には回旋しながら跳躍 jumping を示すこともあった。これらの運動症状と各脳部位から記録された電気活動のパターンとの間には次のような相関がみられた。

3. 咀嚼様運動と伝播性後発射

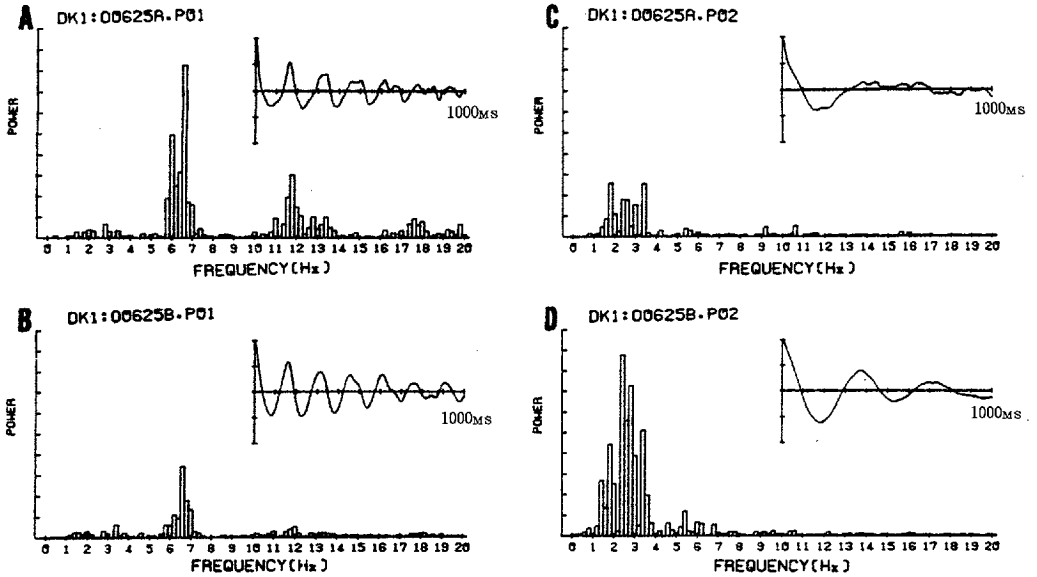
反復電気刺激の周波数にかかわらず、TS後に扁桃体の刺激部位そのものあるいはその近傍から4〜6 Hzの高振幅の後発射が観察された。10 Hzの低



図一 後発射と発作症状

矢印にて50Hz、2秒間のTSを与えた。

Acb、側坐核。Cd、尾状核。Cx、大脳皮質



図一 後発射のパワー・スペクトルと自己相関図

A、B、咀嚼様運動の時期。C、D、刺激反対側への回旋行動を呈した時期。
A、C、側坐核。B、D、尾状核。それぞれ右上の挿入図は自己相関図。

頻度反復刺激を与えた時にはTSの途中から5Hzの発作律動波が出現することもあった。そのリズムにはほぼ対応して、刺激側あるいは両側の顔面揺擺が観察された。発作律動波はつづいて扁桃体の直接投射部位である前脳基底部に伝播し、同じリズムの律動波が側坐核を中心に発達した。これは Delgado と Sevillano のいう propagated after-discharge であろう。この段階で咀嚼様運動が著しくなった。もっとも、咀嚼様運動はTS直後から出現したり、両側性顔面揺擺と混在しながら出現することも多く、必ずしも前述の6段階が継時的に出現するわけではない。いずれにしても、咀嚼様運動の段階では扁桃体と側坐核に4-6 Hzの発作発射が著しかった(図1)。図2 A、Bはこの時期の側坐核(A)と尾状核(B)の電気活動のパワースペクトルを比較したものであり、側坐核における6-7 Hzのリズムが尾状核よりも明らかに著しい。このリズムは顎運動のそれとは直接の関係はない。著しい時は5 Hz位の高頻度の顎運動も起き得るが、扁桃体と側坐核が同じ発作波パ

ターンを呈しながら、顎運動がより低頻度になったり、一時休止することもしばしば観察された。顎運動の周期が遅くなり、1 Hz以下の時は律動波ではなく、それに対応した高振幅で持続の長い大棘波が深部電極の多くから得られることも多かった。

4. 回旋行動と自己維持性発射

扁桃体優位の4-6 Hzの発作律動波は、漸次その周期が乱れて遅くなり、振幅も減少した。その一方、側坐核と尾状核、とくに後者に、1-3 Hzの発作発射が発達した。これは扁桃体のリズムには依存せず、両核自体のリズムであるので、反応性後発射 reactive after-discharge、あるいは自己維持性発射 self-sustaining discharge に相当すると考えられる。尾状核における1-3 Hzの発作発射は漸次、あるいは動物によっては急速に発達して大振幅でより高頻度の発作発射となり、最後に全身けいれんに移行した。このような発作発射の発達途上、振幅が中等度の1-3 Hzの律動性棘波を尾状核が呈する時、刺激反対側への head-turning と circling behavior が観察

された(図1)。図2 C、Dに示すように、この時期の側坐核(C)と尾状核(D)の電気活動のパワースペクトルを比較すると、咀嚼様運動の時期とは反対に、1-3 Hzリズムが明らかに尾状核において優位である。

考 察

扁桃体への電気刺激が咀嚼様運動や回旋行動を惹起することは古くから報告されているが、扁桃体キンドリングの形成過程を詳しく観察し、誘発電位やTS後の後発射を解析することにより、両運動パターンの発現機序に前脳基底部と新線条体が関与することが示唆された。

1. 咀嚼様運動

咀嚼運動に似たリズムカルな顎運動は大脳皮質の眼窩面吻側部(ネコ)や被殻、淡蒼球、前交通、嗅結節など皮質下の諸部位への電気刺激により誘発される。しかし、これらの部位への電気刺激は刺激頻度にかかわらず、顎運動のリズムはほぼ一定であり、そのリズム形成機構は低位脳幹にあると考えられている⁴⁾。したがって、扁桃体一側坐核における著しい4-6 Hzの後発射は脳幹のリズム形成機構を賦活化するのであろう。その系路は扁桃体から直接脳幹に達するのか、前脳基底部を介するのかはまだ今後検討する必要があるが、前脳基底部が食餌行動に何らかの関係をもつことは示唆される。

2. 回旋行動

刺激反対側へのhead-turningとcircling behaviorは尾状核の誘発電位の振幅が著しい増強を示した後に惹起され、また後発射パターンの中で尾状核の発作発射が漸次あるいは急速に発展して行く途上で観察される。したがって、この行動には尾状核が直接関係する。扁桃体からは同側だけでなく、対側尾状核にも著しい誘発電位を生ずるが、その振幅は同側に大である。また、後発射の振幅も同側の方が著しい。したがって、尾状核における発作性電気活動の左右の不均衡が対側へのhead-turningとcircling behaviorを惹起すると考えられる。回旋行動は多くの皮質下脳部位への刺激で生ずるが⁹⁾、その共通の系路としては新線条体から黒質網様帯への系路がもっとも考えられる。

大脳基底核の機能については、運動の中枢プログ

ラムに関係するとの推測はあるが、その直接的証明は困難である。扁桃体キンドリングにみられる回旋行動を電気生理学的に解析すると、尾状核のself-sustaining dischargeが、動物の有する一つの運動パターンを強制的に発現させたととらえることができる。すなわち、新線条体は、動物の行動の一部をなすさまざまな運動パターンを構成していると推測される。もしそうであれば、新線条体そのものが“Motivation”から“Motor behavior”の機能的インターフェイスを成すと考えられる。

文 献

1. Delgado, J. M. R. and Sevillano, M.: Evolution of repeated hippocampal seizure in the cat, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 13: 722-733, 1961.
2. Kelley, A. E., Domesick, V. B. and Nauta, W. J. H.: The amygdalostriatal projection in the rat - an anatomical study by anterograde and retrograde tracing methods. *Neuroscience*, 7: 615-630, 1982.
3. Mogenson, G. J. Jones, D. L. and Yim, C. Y.: From motivation to action: Functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog. in Neurobiol.*, 14: 69-97, 1980.
4. 中村嘉男: 咀嚼運動のパターン形成。伊藤、小幡、島津、松尾、吉田(編)、*脳の統御機構4. 運動の中枢メカニズム*。医歯薬出版、東京、1979、pp.35-57。
5. Nauta, W. J. H., Smith, G. P., Faull, R. L. M. and Domesick, V. B.: Efferent connections and nigral afferents of the nucleus accumbens septi in the rat. *Neuroscience*, 3: 385-401, 1978.
6. Pycock, C. J.: Turning behavior in animals. *Neuroscience* 5: 461-514, 1980.
7. 宇野正威: 大脳基底核と運動の時間パターン。伊藤、小幡、島津、松尾、吉田(編)、*脳の統御機構(4) 運動の中枢メカニズム*。医歯薬出版、東京、1979、pp. 197-215.
8. 宇野正威、小沢信幸: 大脳基底核・大脳辺縁系

- 連関の動的機構。文部省特定研究「脳の動的神経機構」報告書(1) : 99-100, 1982。
9. 宇野正蔵、小沢信幸：大脳基底核・大脳辺縁系連関の動的機構。文部省特定研究「脳の動的神経機構」報告書(2) : 103-104, 1983。
10. 宇野正蔵、小沢信幸：大脳基底核・大脳辺縁系連関の動的機構（扁桃体—新線条体系路の可塑性）。文部省特定研究「脳の動的神経機構」報告書(3) 1984（印刷中）。
11. Wada, J. A. and Sato, M.: Generalized convulsive seizures induced by daily electrical stimulation of the amygdala in cats. *Neurology*. 24: 565-574, 1974.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



はじめに

動物が行動を起す時、大脳辺縁系における“動機づけ”の過程が、何らかの系路を経て運動制御中枢に伝えられる筈である。両者の間の情報交換に關与する系路は解剖学的にいくつか示唆されているが、なかでも側坐核と嗅結節を含む前脳基底部は、辺縁系と運動系との機能的インターフェイスとして最近注目されている。オートラジオグラフ法によると、扁桃体は側坐核と嗅結節などに密に投射し、一方、後者は淡蒼球と黒質へ遠心路を送る。電気生理学的にも扁桃体からのインパルスは側坐核を中継して黒質に入力し、網様帯ニューロン活動を抑制することが麻酔下の動物にて示されている。しかし、扁桃体に発するインパルスは覚醒時においては前脳基底部だけでなく、さらに尾状核にも多シナプス性に達する。したがって、新線条体も“動機づけ”Motivationから“運動”Motor Behaviorへの、インターフェイスとしての機能に關与している可能性がある。本研究は、実験てんかんモデルである「燃え上がり現象」(Kindling Phenomenon)の発作症状と扁桃体、前脳基底部、新線条体、海馬に蔚ける後発射の相関を解析しつつ、発作症状としてみられる咀嚼様運動と回旋行動の発現機序を追求したものである。