

尾状核損傷の放射状迷路課題におよぼす効果

益 田 良 子

〈目 次〉	はじめに
	方 法
	結 果
	考 察

はじめに

尾状核は大脳皮質下にあり被殻とともに新線条体と呼ばれる脳内部位である。脳内でかなり大きな部分を占めているこの部位がどのような機能を持っているのか、また、生体の行動との関連においてどのような役割を果たしているのかについては、古くから論議が行われており、近年、パーキンソン病などの運動障害を伴う疾病の臨床・病理との関連から運動一抑制に関与していると言われてきた。しかし、最近では、従来言われていた運動一抑制という機能以外に、記憶、学習などを含む広い意味での認知に尾状核が関与していることが注目を浴びるようになった(Divac & Öberg, 1979)。

サルでは視覚弁別課題中の手がかり刺激に対しては選択的に応答するが、同じ刺激を他の場面で提示しても反応しないニューロンが、尾状核頭部からユニットの記録中にみられたことを Rollsら(1983)は報告している。また、Hikosaka & Sakamoto (1986)も、サルの尾状核の神経細胞の発火と眼球運動との関連について記録したところ、眼前から消えたターゲットの位置を想起したり、再び現れることを期待するときに発火する、おそらくは短期記憶に関係があると考えられるニューロンがみられたことを報告している。

実験動物として広く用いられているラットについても、尾状核の前頭部に対する刺激がラットの空間逆転学習を阻害する(Livesey & Muter, 1976)という報告や迷路学習の習得や保持を阻害する(Peeke & Herz, 1971)という報告がある。また、尾状核の損傷により Hebb-Williams 迷路課題での誤反応が増加するという Kirkby (1978)の報告もある。

本稿で報告する実験は筑波大学にて行われたものである。ご指導下さった藤田統教授と岩崎庸男助教授に深く感謝申し上げます。なお、本研究は一部、文部省科学研究費・一般研究C、課題番号 62510068 によって行われた。

さらに、最近、ラットの空間記憶や作業記憶を査定するための有効な装置として注目されている放射状迷路課題 (Olton, D. S., 1976) の保持に関しても、尾状核の損傷により阻害されるという結果を Winocur (1980) や Masuda & Iwasaki (1984) は得た。しかし Becker ら (1980) は尾状核損傷は海馬損傷と異なり、この課題を阻害しないと報告している。このような結果の相違点は、尾状核内の損傷部位の差によることを Masuda & Iwasaki (1984) において明らかにした。しかし、Becker らでは空間的位置を記憶するための手がかりとなる視覚情報が豊かな実験事態であったのに対し、Winocur (1980) や Masuda & Iwasaki (1984) では視覚的情報が比較的少なかったことも、これらの実験の結果が一致しなかった一因ではないかと考えられる。

そこで本研究においては、放射状迷路を囲む視覚の手がかりを豊かにしても尾状核の損傷は課題の遂行を阻害するかどうかを検討し、さらに、尾状核の損傷は運動一抑制に関してラットの行動に影響を及ぼすかどうかについて検討するためにオープン・フィールドテストを行うことにした。

方 法

被験体および群構成 雄のウィスター今道系のラット 38 匹 (実験開始時にほぼ 3 ヶ月齢, 体重 300-400 g) を、放射状迷路を用いて課題を訓練し、学習基準に到達後、尾状核損傷群 (N=11)、皮質統制群 (尾状核上の皮質: N=5, 海馬上の皮質: N=6)、海馬損傷群 (N=10) および偽手術群 (N=6) にランダムに振り分けた。なお、実験期間中は食餌制限を行い、体重を実験開始時のほぼ 90% に維持した。

装 置 (a)高架式放射状迷路 図 1 は本実験に用いた放射状迷路の平面図および側面図である。この装置はもともとは Olton, D. S. (Olton, D. S. & Samuelson, 1976) によって考案されたものであるが、現在では心理学や行動薬理学などの分野で動物、特にラットやマウス、ときにはハトなどを用いて、記憶の実験を行うために広く用いられている。

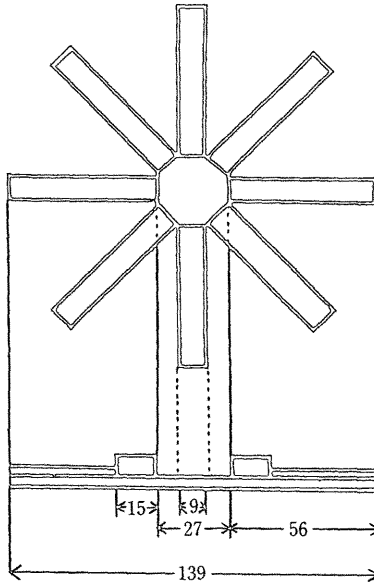


図1 8方向放射状迷路の平面および側面図

この装置は広場状の中央の部分とそこから放射状にのびた8本の選択肢とからなっている。選択肢の先端には報酬を置くための窪みがある。ラットは中央の部分から出発して、選択肢の先端にある報酬を得ると、再び中央の部分にもどり、8本の選択肢上に置かれた報酬をすべて得るまで選択を繰り返す。この課題では、1度行った選択肢に2回目に行っても報酬を得ることはできない。ラットはどの選択肢にすでに行っており、まだ行っていない選択肢はどれであるかその位置を記憶していなければならない。したがって、同じ選択肢に2回以上入ると誤反応とみなされる。

通常ラット用の迷路課題では、Y迷路やT迷路にみられるように、出発箱と目標箱が固定されており、出発箱から目標箱まで、いかに正確な経路を通り、いかに速く到達したかによって、学習が成立しているかどうかをみる。しかし、この課題では他の迷路と異なり、どの選択肢から試行を開始してもよく、またどのような順序で選択を続けてもよい。ある選択が正選択になるか誤選択にな

るかは、その選択の前にラットがどの選択肢を選択してきたかにより、しかも正選択になる選択肢は複数存在するという特徴を持つ。

今回の実験ではこの装置を 170 cm×200 cm の防音室内に置き、8 本の選択肢のうち 7 本の選択肢の先端にそれぞれ 10 cm の距離、15 cm の高さの位置に視覚的手がかりとして紙製の白、黒の平面図形(三角形、四角形)、板(四角形)、アルミ板(星型)、立体(ゴムボール、金ちょうちん)を配置した。なお、この装置は高架式であり、装置の床面は防音室の床から 50 cm 高くなっており、ラットが装置をとりまく環境を構成するものの空間的配置をよく見渡せるようになっていた。

防音室の壁面、天井、ドアは一樣に黄色い布製のカーテンで覆われていた。照明は装置中央 50 cm の高さにつるした 20 W の白熱灯によって行った。迷路の中央の部分における照度は 200 lux であり、選択肢の先端では 20 lux であった。

装置上のラットの行動は、防音室の天井近くに設置したカメラを通じて室外より観察し、ラットが選択した選択肢をすべて記録した。

(b)オープンフィールド ラットあるいはマウスなどの活動量や探索行動を測定するために心理学において用いられてきた箱状の装置である。本実験では床面 90 cm×90 cm、高さ 30 cm の側壁のある木製オープンフィールドを使用した。この装置の床面および壁面は一樣に灰色に塗装されており、床面は黒線によって 25 の区画に分割されており、通過した区画数を測定することができるようになっていた。

手術 ベントバルビタール(約 40 mg/kg i.p.)で麻酔したラットを脳定位固定装置に固定し、電気凝固法により損傷手術を行った。カシューで先端以外を絶縁した直径 0.2 mm のステンレス製電極を介して 2 mA の直流電流を 20 秒間通電した。

電極を刺入した位置は Pellegrino & Cushman (1976) の脳地図に従い、尾状核損傷群では AP 8.5, ML±2.0, D-5.5, 海馬損傷群では AP 3.2, ML±2, D-3.8, 尾状核損傷群に対する皮質統制群では AP 8.5, ML±2.0, D-1.2, 海馬損傷群に対する皮質統制群では AP 3.2, ML±2.2, D-1.0 とした。なお、偽手術群については、ラットを麻酔したのち、脳定位固定装置に固定し、頭皮を切開して再び縫合するのみとした。

すべての行動実験を終了したラットについては、深麻酔下で生理食塩水および10%のホルマリン液で灌流し、脳を取り出し、約10日間ホルマリン液で固定した。その後、0.04 mmの厚さの凍結切片を作製し、クレシール・ヴァイオレット液で染色して損傷の部位を同定した。

実験手続き (a)手術前の訓練 まず、放射状迷路課題の訓練を行った。訓練開始から約1週間はシェーピング期間とした。すなわち、ラットに各選択肢の先端にまで行くことを促すために、選択肢の途中で報酬をおき、1日1回10分間、自由に装置内を探索させた。ラットは新奇な場面では、通常は活発には動かないが、環境に馴れてくるに従い、自由に装置内を探索するようになる。そこで、10分以内に8選択肢中5選択肢の先端までラットが行くようになった日をもって、シェーピング期間が終了したものとした。シェーピング期間が終了したラットについては、1日1試行、課題の訓練を行った。

この課題では装置のところで述べたように、報酬のある選択肢と報酬を得てしまった選択肢とを記憶しておくことがラットに要求される。したがって、最も望ましいと考えられるストラテジーは、2度と同じ選択肢を選択することなく、次々と新しい選択肢を選択して行くことであり、1度選択した選択肢に再び入ることは誤選択とされる。1日の試行は、(1)試行開始から10分経過したとき、(2)ラットが8本の選択肢上にある報酬をすべて得てしまったとき、(3)ある選択肢上で2分間ラットが動かないとき終了するものとした。なお、1日の試行で最初の8選択中連続7正選択以上の日が5日間以上連続した日をもって、学習基準に到達したとみなした。

放射状迷路課題で学習基準に達したラットについては、その後3日間、1日1回5分間、オープンフィールドで通過区画数と立ち上がり数を測定した。

(b)手術後のテスト 手術前の放射状迷路課題の訓練およびオープンフィールド・テストを終了したラットには損傷手術が行われた。その後、7日間の回復期をおき、記憶や行動に対する損傷の影響をみるために放射状迷路課題を1日試行10日間テストし、その後、オープンフィールド・テストを1日5分、3日間行った。

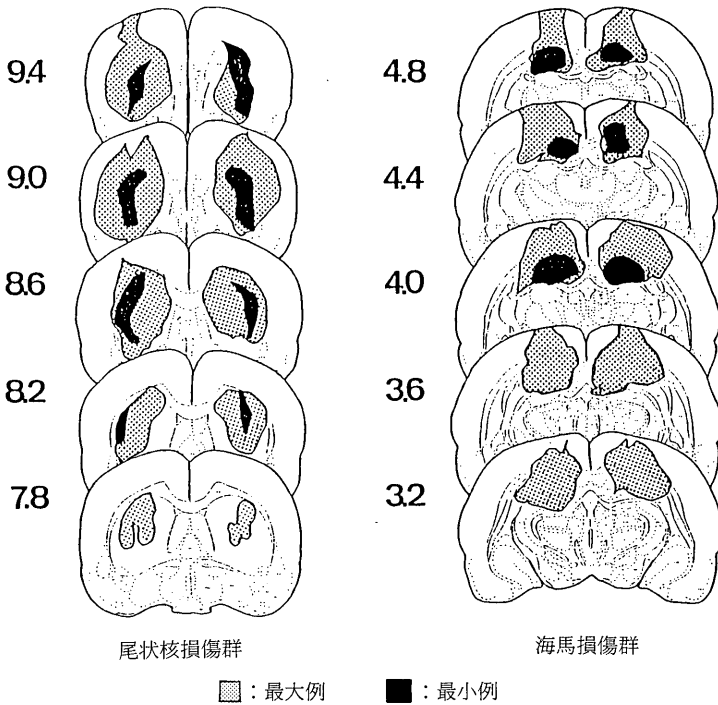
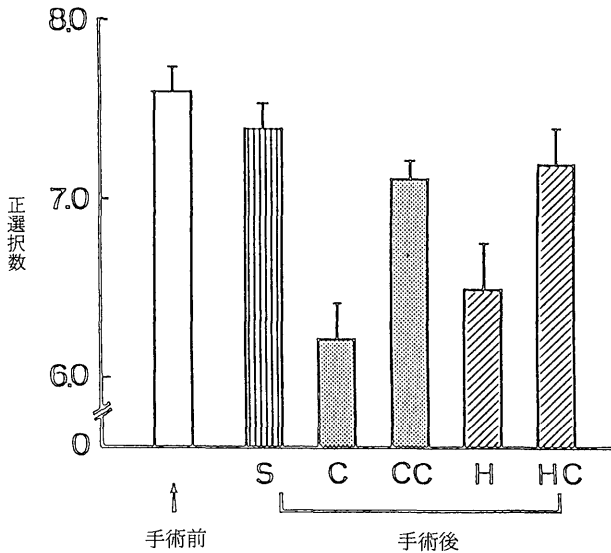


図2 海馬および尾状核損傷の損傷の範囲

結 果

組織学的検索 図2に尾状核あるいは海馬損傷群の被験体のうちで、損傷範囲が最大であったものおよび最小であった被験体の損傷範囲を示した。尾状核損傷群の損傷の範囲は、大部分の被験体では尾状核前背側部に局限されていたが、損傷の上部が皮質にまで及んでいた例も1, 2あった。また、損傷の下部は、一部淡蒼球にまで至ったものがあったが、前交連にまで及んだ例はなかった。内側方向に関しては、中核にまで及んだ例はなかった。

海馬損傷群の損傷も意図した通り、背側海馬に局限されていた。皮質統制群



各群の放射状迷路課題の保持テスト(10試行)における正選択数を示す。
 S：偽手術群 C：尾状核損傷群 CC：尾状核上の皮質損傷群
 H：海馬損傷群 HC：海馬上の皮質損傷群

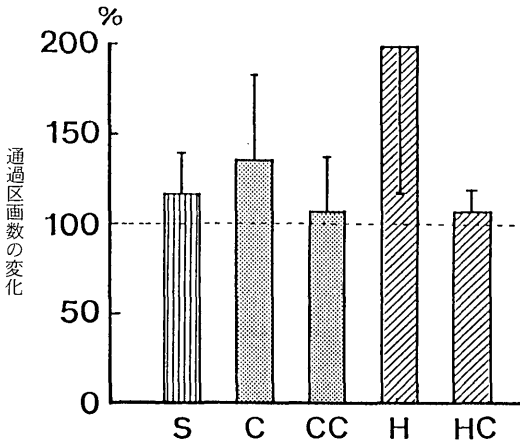
図3 放射状迷路課題における成績

の損傷も、各々、尾状核あるいは海馬の上部の皮質にとどまっており、脳梁や皮質下に及んだものはなかった。

行動上の結果 (a)放射状迷路課題 手術前の課題の学習では、基準に達するまでに平均 28.8 日を必要とし、学習基準に到達した 5 日間の正選択数の平均は 7.6 であった。手術後の 10 日間の保持テストにおける各群の正選択数の平均は図 3 に示す通りである。

手術後の課題の保持テストでは、尾状核損傷群の正選択数の平均は 6.2、海馬損傷群では 6.5 であり、偽手術群の 7.4 と比較して正選択数が著しく減少している。Mann-Whitney の U テストにより、統計的検定を行ったところ、両群とも偽手術群との間に有意な差が認められた(尾状核損傷群： $U = 2, p < 0.01$, 海馬損傷群： $U = 4, p < 0.01$)。

しかし、皮質統制群については、2 群とも偽手術群との間に有意な差は認め



損傷後の各群の通過区画数を手術前の各群通過区画数に対する増加率で示したものである。

S：偽手術群 C：尾状核損傷群 CC：尾状核上の皮質損傷群
H：海馬損傷群 HC：海馬上の皮質損傷群

図4 オープン・フィールドにおける通過区画数の変化

られなかった(尾状核上の皮質損傷群： $U=7.5, p>0.10$, 海馬上の皮質損傷群： $U=15, p>0.10$)。

誤選択については、尾状核損傷群では4.6、海馬損傷群では4.5であり、偽手術群の1.1と比べて有意な増加がみられた(尾状核損傷群： $U=0, p<0.01$, 海馬損傷群： $U=4.5, p<0.01$)。皮質統制群については、いずれも偽手術群との間に有意な差は認められなかった(尾状核上の皮質損傷群： $U=7.5, p>0.10$, 海馬上の皮質損傷群： $U=13.5, p>0.10$)。

従来言われているように、尾状核が運動に特に関与しているとすれば、放射状迷路における選択の際の走行の様子にも反映されるはずである。そこで、各群の1選択に要した時間の平均を、1試行に要した時間と総選択数から求めた。尾状核損傷群は1選択に平均21.2秒を要したが、これは偽手術群の平均21.7秒と比較して有意な差は認められなかった。さらにビデオ・テープに記録された課題遂行中の各群の行動を再生し、観察したところ、尾状核損傷群では、あ

る選択肢から次の選択肢に移動するとき、次にどの選択肢を選択するか、ためらうかのようにみえる被験体がみられたが、海馬損傷群では弾道的に走行する被験体が多く観察された。

なお、1 選択に要した時間の長短と正選択数、あるいは誤選択数との間に何らかの関連があるかどうか相関をとってみたが、有意な相関は認められなかった。

(b)オープンフィールド・テスト 手術後の各群の通過区画数と立ち上がり数とを、手術前の各群の値に対する比であらわし比較した(図4)。通過区画数にかんしては、尾状核損傷群と偽手術群との間に有意な差は認められなかった($U=25, p>0.10$)。また、皮質統制群についても偽手術群との間に有意差は認められなかった(尾状核上の皮質損傷群： $U=13, p>0.10$ 、海馬上の皮質損傷群： $U=17, p>0.10$)。しかし、海馬損傷群では通過区画数が偽手術群と比較して手術後には著しく増加した($U=9, p<0.05$)。さらに海馬損傷群では、オープンフィールドにおける通過区画数の多い被験体では、放射状迷路の保持テストの成績が悪いという負の相関が認められたが($r=-0.82, p<0.01$)、尾状核損傷群の被験体には有意な相関はみられなかった。

立ち上がり数については、群間に有意な差は認められなかった。

考 察

装置周辺の視覚的手がかりを豊富にした本実験においても、尾状核損傷のラットは、前報告(Masuda & Iwasaki, 1984) 同様に放射状迷路課題における正選択数が減少し、誤選択数が増加するなど、課題の保持に対する障害が認められた。

結果で述べたように、放射状迷路上の課題を遂行している尾状核損傷群のラットの行動は偽手術群のラットと著しくは変わらず、1 選択に要した時間についても偽手術群との間に有意な差は認められなかった。また、オープンフィールドにおける尾状核損傷群の通過区画数は、手術前と変わらなかった。したがって、本実験における尾状核損傷群の放射状迷路課題における正選択数の減少が、

運動障害に由来しているとは考えられない。

本実験の尾状核損傷ラットの中にも、手術後2, 3日は、黒質一線条体損傷動物にみられる摂食困難や、摂食量の減少 (Marshall et al., 1974) を示す被験体がみられたが、7日間の回復期を経たテストのときには、報酬であるチーズの小片をなんら支障なく摂食できる状態にあり、動因の低下によって課題の正確な遂行が阻害されたとも考えがたい。

また、尾状核の腹側部に対する損傷が体軸を中心としたときの左右の位置弁別 (Potegal, 1969) や定位 (Fairley and Marshall, 1986) に阻害効果をもたらすことが知られているが、本実験における尾状核の損傷部位は、前頭部であり、そのような定位行動に対する阻害によって二次的に放射状迷路課題が阻害されたとも考えられない。オープンフィールド・テストにおいても尾状核損傷ラットは、片側の黒質を損傷され定位行動が阻害されているラットによくみられるような一定方向への旋回は、まったく示さなかった。

ところで、海馬損傷によっても放射状迷路課題が阻害されることは、先行研究の示す通りであり (Olton et al., 1978 : Olton & Werz, 1978), 本実験においても海馬損傷は放射状課題の遂行を著しく阻害した。海馬の機能に関しては近年、Olton らは「作業記憶」に関与している (Olton, 1978) し、その有力な証拠として、放射状迷路課題における海馬損傷の効果をあげている。他方、O'Keefe らは海馬は「認知地図」 (O'Keefe & Nadel, 1978) を司っているとしている。しかし、本実験における海馬損傷の効果からは、海馬が「作業記憶」を司っているとも、「認知地図」のみに関与しているとも言いがたい。放射状迷路上でラットが課題を正確に遂行するために、どの試行にも共通して実験室内の空間配置の記憶 (「認知地図」) や選択肢の先端には報酬があるなど課題の学習に共通して必要なことがらについての記憶と、その試行内での選択についての「作業記憶」を必要としていると考えられるからである。

しかし、海馬以外にも、尾状核 (Winocur, 1980 : Masuda & Iwasaki, 1984), 視覚皮質 (Foreman & Stevens, 1982), 嗅球 (Hall & Macrides, 1983), 被蓋 (Dean & Key, 1981) などの部位に対する損傷も放射状迷路課題を阻害することが報告されている。とくに、最近ではコリン作動性線維の起始核である前脳基底核 (nu-

cleus basalis magnocellularis) に対する損傷が放射状迷路課題を含む空間課題 (Helper et al., 1985) を阻害することや、基底核の損傷による T 迷路の課題学習の阻害が、ピロカルピンやフィズスティグミンなどのコリン作動性薬物の投与により改善される (Murray & Fibiger, 1986) ことも報告されている。損傷の結果、著しく空間記憶課題が阻害されることが知られている海馬にはコリン作動系線維が多く存在しており、海馬の入出力系の損傷によって、この線維が減少する (Olton & Werz, 1978) ことや、スコポラミンなどの抗コリン薬の投与により放射状迷路課題 (Hiraga & Iwasaki, 1984) や遅延課題 (Spencer et al., 1985) が阻害されることから、記憶に関連する脳内物質として、アセチルコリンが注目されている (Wenk et al., 1987)。

尾状核については、従来、ドパミン系である黒質との線維連絡が重視されてきた。しかし、尾状核は、ChAT 活性が高くコリン作動性ニューロンの豊富な脳内部位としても知られている (Fibiger, 1982)。また、尾状核に対する抗コリン薬であるアトロピンの注入が受動的回避学習の習得や保持を阻害する (Predo-Alcala et al., 1984) という報告もあり、尾状核の前頭部に対する損傷が放射状迷路課題に対して、海馬損傷と類似した阻害効果をあたえるのは、この部位に記憶と密接な関係があると考えられているコリン系線維が来ていることに、由来しているのかもしれない。

〔文献〕

- Becker, J. T., Walker, J. A. and Olton, D. S. 1980 Neuroanatomical bases of spatial memory. *Brain Research*, 200, 307—320.
- Dean, P. and Key, C. 1981 Spatial deficits on radial maze after large tectal lesions in rats : possible role of impaired scanning. *Behavioral and Neural Biology*, 32, 170—190.
- Divac, I. and Öberg, R. G. E. 1979 "Cognitive" function of the neostriatum In Divac, I. and Öberg, R. G. E. (eds.) *The Neostriatum*, Pergamon, Oxford.
- Fairley, P. C. and Marshall, J. F. 1986 Dopamine in the lateral caudate-putamen of the rat is essential for somatosensory orientation. *Behavioral Neuroscience*, 5, 652—663.

- Fibiger, H. C. 1982 The organization and some projections of cholinergic neurons of the mammalian forebrain. *Brain Research Reviews*, 4, 327—388.
- Foreman, N., and Steven, R. 1982 Visual lesions and radial maze performance in rats. *Behavioral and Neural Biology*, 36, 126—136.
- Hall, R. D. and Macrides, F. 1983 Olfactory Bulbectomy impairs the rat's radial-maze behavior. *Physiological Psychology*, 30, 797—803.
- Hikosaka, O. and Sakamoto, M. 1986 Cell activity in the monkey caudate nucleus preceding saccadic eye movement. *Experimental Brain Research*, 63, 659—662.
- Hiraga, Y. and Iwasaki, T. 1984 Effects of cholinergic and monoaminergic antagonists and tranquilizers upon spatial memory in rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 20, 205—207.
- 岩原信九郎, 1957「教育と心理のための推計学」, 日本文化科学社 東京.
- Kirkby, R. J. 1978 Dorsal but not ventral caudate disrupt maze learning in the rat. *Physiology and Behavior*, 20, 669—671.
- Leversey, P. J. and Muter, V. 1976 Functional Differentiation within the neostriatum of the rat using electrical stimulation during discrimination learning. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 90, 203—211.
- Marshall, J. H., Richardson, J. S. and Teitelbaum, P. 1974 Nigrostriatal bundle damage and lateral hypothalamic syndrome. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 87, 808—830.
- Masuda, Y. and Iwasaki, T. 1984 Effects of caudate lesion on radial maze behavior, *Japanese Psychological Research*, 26, 42—49.
- Murray, C. L. and Fibiger, H. C. 1986 Pilocarpine and physostigmin attenuate spatial memory impairments produced by lesions of the nucleus basalis magnocellularis. *Behavioral Neuroscience*, 1, 23—32.
- O'Keefe, J. and Nadel, L. 1978 The Hippocampus as a Cognitive Map. Oxford : Clarendon Press.
- Olton, D. S. 1978 Characteristics of spatial memory. In Hulse, S. H., Fowler, H. and Honig, W. K. (eds.) *Cognitive Processes in animal behavior*. New Jersey : Lawrence Erlbaum Associates. pp. 341—374.
- Olton, D. S. and Samuelson, R. J. 1976 Remembrance of places passed : Spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology : Animal Behavior*

- Process*, 2, 97—116.
- Olton, D. S., Walker, J. A. and Gage, F. H. 1978 Hippocampal connections and spatial discrimination. *Brain Research*, 139, 295—308.
- Olton, D. S. and Werz, M. A. 1978 Hippocampal function and behavior : Spatial discrimination and response inhibition. *Physiology and Behavior*, 20, 597— 605.
- Peeke, H. V. S. and Herz, M. J. 1971 Caudate nucleus stimulation retroactively impairs complex maze learning in the rat. *Science*, 173, 80—82.
- Pellegrino, L. J., and Cushman, A. H. 1967 A stereotaxic atlas of the rat brain. New York : Appleton-Century-Crofts.
- Rolls, E. T. and Maddison, S. P. 1983 Responses of striatal neurons in the behaving monkey, 1. Head of caudate nucleus. *Behavioural Brain Research*, 7, 179—210.
- Prado-Alcala, R. B., Fernandez-Samblancat, M. and Solodkin-Herrera, M. 1985 Injection of atropin into the caudate nucleus impair the acquisition and the maintenance of passive avoidance. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 22, 243—247.
- Spencer, Jr. D. G., Potecorvo, M. J. and Heise, G. 1985 Central cholinergic involvement in working memory : Effects of scopolamine on continuous nonmatching and discrimination performance in the rat. *Behavioral Neuroscience*, 6, 1049—1065.
- Wenk, G., Hughey, D., Boundy, V., Kim, A., Walker, L. and Olton, D. S. 1987 Neurotransmitter and memory : Role of cholinergic, serotonergic, and noradrenergic systems. *Behavioral Neuroscience*, 3, 325—332.
- Winocur, G. 1980 The hippocampus and cue utilization. *Physiological Psychology*, 68, 432—439.