咀嚼運動の脳機構

天野 仁一朗

Brain Mechanisms Involved in Mastication

Niichiro Amano

The last frontier of science is to understand the biological basis of consciousness and the mental processes by which we perceive, act, learn, and remember. The brain science has recently been promoted to remarkable development by virtue of a rapid advance in the methodology in such scientific fields as the science of information, molecular biology, health sciences, and so on. The purpose of the present review is to explain roughly "What the brain science is," giving a couple of examples from synaptic plasticity, motor learning in the cerebellum, with special reference to our recent experiments on masticatory motor learning in young rats. Finally, working memory in the prefrontal cortex will briefly be introduced as an up-to-date topic.

1. Synaptic plasticity

Synapses denote the functional juxtaposition of one neuron to another. Three kinds of synapse were recognized—chemical, electrical, and mixed. In the general sense, synaptic transmission exhibits synaptic plasticity. In the brain, synapses occur not so much on the dendritic shafts as on spines that project from the dendrites. According to F. Crick's hypothesis (1982), spines could increase in girth when their synaptic contacts are activated. This would lead to a decrease in electrical resistance between spines and its parent dendrite with a consequent potentiation of subsequent synaptic bombardment. On the other hand, Dr. N. Tsukahara (1976) succeeded in an experiment of synaptic spontaneous turnover that occurred in the absence of tissue damage between efferent fibers from the cerebral cortex pyramidal cells and the red nucleus cells in cats.

2. Motor learning in the cerebellum—with special reference to masticatory motor learning in young rats

David Marr (1965) suggested that the cerebellum is capable of storing and executing specific sequences of actions, by means of a gradual process in which the sequences are first generated consciously while the subject is attempting to master the task, but as the result of repetition are gradually taken over by the cerebellum itself. The Purkinje cells are powerfully and specifically excited by their climbing fibers, and one important source of these fibers, via the inferior olive, is the cerebral cortex. During the initial learning phase, the Purkinje cells are driven by these climbing fibers—activated by some kind of volitional process. Every time we carry out a motor act, it necessarily results in a kind of echo that comes back to us through our sense. Each motor act generates a particular pattern of sensory feedback that will be quite specific to that particular action and to no

other. This pattern will be reflected in the pattern of activity of the parallel fibers, which convey information of the most diverse kinds to the dendrites of the Purkinje cells. If we suppose that the condition for the synapses between parallel fibers and Purkinje cell (these synapses are plastic) getting stronger is that the parallel fiber should often fire at the same time as the Purkinje cell, then we have a system that will learn to recognize the context associated with a particular action, and eventually respond to it automatically by generating the action itself.

Mastication can be considered to be a learned skill (Welford, 1979). If the Purkinje cells are interrupted their volitional inputs via the climbing fibers, what kinds of disorder would be caused in chewing movements of young rats during motor learning of mastication. In our experiments using young rats, specific chemical lesion of the inferior olive by i. p. administration of 3-acetylpyridine resulted in an increased number of chewing strokes required for breaking down a certain quantity of chow until swallowing.

3. Working memory in the prefrontal cortex

The article "Working memory and the mind," written by P. S. Goldman-Rakic, appeared in the Scientific American, Vol. 267, September 1992, was summarized along with several slides. In addition, the results of our recent research in monkeys concerning the function of premotor cortex neurons were presented with special reference to a memory task of jaw movements guided by visual cues.

はじめに

学生時代、解剖学の教科書に載っている歴代の著名人の脳の重さを興味ぶかげに眺めた記憶がある。チャンピオンはロシアの作家ツルゲーネフで、それでも2,012 gと、メロン1個程度の重さであった、しかしながら、脳の中には莫大な数の、約1,000億個のニューロン(神経細胞)がおさまっている¹⁾。世界の人口は59億人くらいだが、その20倍程度のニューロンが複雑な神経回路網を形成して、脳内に組み込まれているわけである。昨今、電子工学者たちは脳の神経回路網を研究して、その優れた演算論理機能や制御機能を解析することによって、より高度なコンピュータを開発しようとしている。私たち人間の精神を生み出し、自意識を形成し、記憶や学習、さらには喜怒哀楽の感情を作り出す脳はあまりにも複雑であるため、従来研究するにも適切な方法がなかったが、近年分子生物学や情報科学が急速に進歩し、方法論や実験技術に関するブレイクスルーが生まれ、さらにPETやMRIなどのイメージング技術の進歩と相まって、脳科学(ブレインサイエンス)は今めざましい発展をとげている。ここでは、脳のメ

カニズムについて「現在この程度わかっているのだ」ということを、なるべく咀嚼に関連づけてわかりやすく説明する予定である。順序として、まず脳の知的動作原理である「シナプスの可塑性」について説明し、次に小脳で行われる咀嚼運動の学習に関するわれわれの実験を紹介し、最後に最近のホットトピックスである前頭前皮質の「ワーキングメモリー」について述べる。

シナプス

最初に神経細胞と神経細胞のつなぎ目であるシナプスについて簡単に説明しておく。1900年代の初頭、カミロ・ゴルジ(Camillo Golgi)とラモン・イ・カハール(Ramón y Cajal)は神経細胞が皮膚や筋肉の細胞のように互いに接着した多細胞組織の形態をとっている(網状説)のか、それとも単細胞として1個ずつ独立した形態をとっている(ニューロン説)のかについて激しい論争を展開した。この論争は光学顕微鏡の時代には解決できず、第2次大戦後、電子顕微鏡の出現によって決着がついた。シナプスの部分を電顕で観察すると、ニューロンとニューロンは接着しておらず、200 Åという、細胞膜が2枚合わさった程度のわずかな

隙間を保ってお互いに離れて存在する。この隙間をシナプス間隙と称し、ニューロン同士はこの隙間によって仕切られている。大型のニューロンである運動ニューロン1個には、6,000～10,000個のシナプスが付いている。

ニューロンの機能

ここで、ニューロンの機能について少し言及しておく。ニューロンの機能は一言でいえば情報伝達であり、同一ニューロン内での情報伝達は電気的に行われるが、次のニューロンに対しては化学物質を介して行われる仕組みになっている。ニューロン全体は興奮性膜に包まれており、刺激を加えるとその部分の膜に興奮、続いて活動電位(アクションポテンシャル)が発生する。この活動電位は太い神経線維では、時速400 km くらいの猛スピードで末梢部に伝わってゆく。脳・脊髄にはいろいろな形態のニューロンが存在するが、ニューロンは基本的に樹状突起、軸索突起(神経線維ともいう)、細胞体の3部分から成り立っている。樹状突起はほかのニューロンから情報を受け取るアンテナの役割を果たし、軸索突起は活動電位を末梢部に伝える電線の役目をする。

神経伝達物質

軸索の終末部に到達した活動電位はシナプス間隙があるため、次のニューロンに伝わらない。シナプスの部分での情報伝達は化学物質を介して行う仕組みになっており、この化学物質を神経伝達物質(ニューロトランスミッター)と称する。この化学的伝達には時間がかかる。脳において幾つぐらいの神経伝達物質が情報伝達に関与しているのか、少なくとも50種以上発見されているが、本当の数は誰にもわからない。ほとんどの伝達物質が放出される軸索終末で合成されるのに対して、アセチルコリン、ノルアドレナリン、オキシトシンなどの伝達物質は蛋白合成機能をもつ細胞体で部分的に合成された後、いったんゴルジ装置に運ばれ、細胞膜と同じ成分の被膜に包まれた被覆小胞の形に処理される。次に微小管と呼ばれる、軸

索内を縦に走るパイプ状の蛋白線維に乗せられて、丁度ベルトコンベアで運ばれるように細胞体から軸索末端に向かって運ばれてゆく。

軸索輸送

この運搬過程を順行性軸索輸送といい、そのスピードは速いものでは1日に30～40 cm 進む。ちなみにシナプス間隙に存在する外来物質を、伝達物質の放出を終えた帰りのベルトコンベアに乗せて細胞体に向けて運んでゆく逆行性軸索輸送も存在する。特に西洋ワサビの辛味成分であるHRPという過酸化酵素は逆行性輸送によく乗っかり、ベンチジン反応処理すると真っ黒な物質に変わるので、神経解剖学の研究に盛んに用いられている。ヘルペスウイルスが逆行性輸送されると、神経線維の走行に沿って水疱を起こす。また破傷風毒素が細胞体に輸送されると、そのニューロンは死滅し自殺輸送になってしまう。今日では順行性、逆行性の軸索輸送のベルトコンベアを動かすモーター蛋白は、それぞれキネシン、MAP1Cであることが化学的に同定されている。

シナプスでの化学的伝達

シナプスに話を戻して、シナプスの働きは現在ではパッチクランプ法という電気生理学的な方法を用いて観察される。顕微鏡下に生きたままの脳スライス切片を置いて、電解質液を満たした先端直径数 μm のガラス管微小電極(パッチ電極という)を近づけていって、その先端に1個の神経細胞体を軽く陰圧で吹いつけておく。哺乳動物の細胞体の直径はせいぜい10～30 μm だから非常に細かい作業である。シナプス前ニューロンの活動電位が軸索終末部に到着すると、その部の膜の Ca^{++} チャンネルが開いて Ca^{++} が軸索内に入ると、それがトリガーとなって伝達物質の詰まったシナプス小胞は膜と融合して開口し、中の伝達物質が一挙にシナプス間隙に放出される。シナプス間隙を電気泳動的に移動した伝達物質がシナプス後ニューロンの膜に存在する受容体(レセプタ)に鍵と鍵穴の関係をもって結合すると、まず Na^{+}

チャンネルが、次に K^+ チャンネルが開いてイオンの出入りが起こり、シナプス電流が発生する。多数のシナプス電流が加算されて 15 mV 程度を越えると活動電位が発生し、軸索を伝わってゆく。

骨格筋のアセチルコリン受容体

伝達物質と結合する受容体は、その構造と機能からイオンチャンネル型と G 蛋白共役型とに大別される。イオンチャンネル型レセプタのなかで、一番よく解析されている骨格筋のニコチン性アセチルコリン・レセプタについて説明する。現在考えられているレセプタモデルは α , β , γ , δ の、4 種 5 個のサブユニットからなる、分子量 5 万のものである。休止状態では真ん中のイオンチャンネルは閉じているが、アセチルコリン分子が 2 個、 α サブユニットに結合すると、レセプタ蛋白質の構造が変化してチャンネルが開き、まず Na^+ が中に入り、次に K^+ が外に出てゆくと先ほどの興奮性シナプス電流が発生する。

シナプスの可塑性

さてここで、万物の創造主はなぜニューロンとニューロンを直接ピチャーとひつつけずに、わざわざシナプスという間隙を設けてニューロン同士を仕切ったのか。シナプスの生物学的意義について考えてみる。麻薬、覚醒剤、麻酔薬、あるいは抗精神病薬などといった中枢神経系に作用する薬物はすべてシナプスに作用するから、シナプスは神経作用薬のために存在するのだといえないこともないが、現代ではシナプスのもつ特徴的な性質—可塑性（プラスティシティー）—を記憶の現象と結びつけて考えるのが一般的である。2 つのタイプのシナプスの可塑性が記憶のメカニズムの説明によく用いられる。第 1 は棘^{きよく}シナプスで起こる伝達効率の変化であり、これは短期の記憶、たとえば電話帳を見てすぐに番号を暗唱するような、分の単位で再生可能な記憶の説明に使われる。第 2 はシナプスにおける発芽（スプラウティング）による形態変化であり、長期の記憶、たとえば幼児の頃のことを覚えているといった長い時間の記憶

の説明に用いられる。

棘シナプスでの短期記憶—Crick の仮説

生化学の分野で DNA の二重らせん構造を発見したワトソンとクリック（Watson and Crick, 1953）のうち、Crick はその後、脳の研究に転向し、1982 年に短期記憶に関する 1 つの仮説を発表した²⁾。大脳皮質や小脳皮質のニューロンの樹状突起にはスパインと呼ばれる棘^{とげ}がたくさんついており、その先端にほかのニューロンからの軸索終末がシナプスを形成する。このスパインが何の役に立っているのか不明だったが、Crick は一種の記憶装置だと考えた。スパインのような微小な樹状突起の出っぺりは、電気的にはきわめて高い抵抗の構造であることが予想され、シナプス電流が樹状突起から細胞体に流れるときに大きな障害となる。もしシナプス電流が流れることそれ自体によってスパインが収縮し、短く太くなれば電気抵抗は減少するから、シナプス電流は流れやすくなるはずである。Crick はまず、スパインに収縮蛋白のアクチンが含まれていることをすぐに証明した。次にスパインが収縮すれば電流が流れやすくなるかという問題について複雑な電気回路の計算をした結果、答えはしかりであってシナプス電位の大きさが約 2 倍になる程度に電流が流れやすくなるという計算結果が出た。記憶が起これと、それに関連した神経回路のスパインが短縮してシナプス電流が流れやすくなり、短時間内であればすぐに思い出すことができるというわけである。

発芽による長期記憶—塚原の仮説

Crick の考え方はシナプスの機能を一時的に高めはするが、シナプスの形態の変化を伴わないものである。それに対して、発芽によってシナプスの数を増やすという形態的变化を伴う長期の可塑性に関する仮説は塚原らによって提出された³⁾。発芽は脳のいたる所で起こすことのできる現象で、実験的には求心性神経線維の一部に切断を加えることによって簡単に起こせる。切断された軸索が変性し、シナプス前終末が消失してしまうと、

それに代わって健全な軸索から側枝が伸びる側枝発芽と、軸索終末が枝わかれして新しいシナプスを形成する終末発芽とがある。発芽は神経切断後2週間で急激に起こることがわかっている。

13年前の日航ジャンボ機御巣鷹山衝突事故で亡くなられた塚原伸晃氏は求心性神経線維の切断によってではなく、もっと自然な形で intact な脳に発芽を起こすことに成功した。成ネコにおいて片側前肢の屈筋神経と伸筋神経をつけ換える交差縫合手術を行い、後肢はコントロールとしてそのままにしておく。屈筋神経は伸筋に、伸筋神経は屈筋に接続されたので最初のうちネコの運動は逆転し、腕を曲げようとするとき伸び、伸ばそうとすると曲がる。しかし、ネコはしだいに手術した前肢で缶から餌をとるような運動ができるようになる。このとき、赤核ニューロンに電極を挿入して、大脳と赤核を結ぶシナプスにおいて興奮性シナプス電位を記録すると、後肢支配の正常なシナプス電位には見られない、立ち上がりの速い成分が前肢では出現した。塚原はこの速い成分は交差縫合によって大脳からの入力線維に発芽が起こり、赤核細胞体の樹状突起に新しくシナプスが形成されたためであると考え、事実それを電顕により形態学的に証明した。

小脳の運動学習—小脳皮質の線維連絡

脳はわれわれが運動をするとき、身体のバランスをとったり、細かい作業を行うときの協調運動の調節に重要であることはよく知られている⁹⁾。いま、1つの慣れない運動や動作を練習によって繰り返して行うとき、だんだん上手に行えるようになる運動学習が、小脳におけるシナプスの可塑性の面からどのように解釈されているのか、マー(Marr)の仮説を紹介するが、その前に小脳皮質の線維連絡を簡単に述べておく。

小脳皮質において最も重要なニューロンはプルキンエ細胞で、ヒトの小脳には約1,500万個あり、その細胞体から非常に良く発達した樹状突起が脳表面に向かって伸び、軸索は脳深部の小脳核に向かって進む。プルキンエ細胞がGABAという抑制性伝達物質を放出して、小脳核細胞を抑制する

ことによって筋運動のコントロールを行うことを発見したのは、日本学会の現会長、伊藤正男氏である。プルキンエ細胞には2種類の興奮性入力がある。1つは大脳皮質から下オリーブ核を経由し登上線維から入ってくる登上線維系であり、プルキンエ細胞と1対1の入力関係を保っている。したがって、登上線維系はプルキンエ細胞に対して強力な興奮性作用を発揮し、1回の発射活動によってプルキンエ細胞も必ず発射活動を起こす。一方、身体^{たい}のあらゆる感覚受容器からの情報は苔状線維を経て顆粒細胞の平行線維に移り、約8万個のシナプスを介してプルキンエ細胞に運ばれる。味覚の情報も運ばれてくることが明らかにされている。

Marr の仮説

1969年イギリスのデービッド・マー(David Marr)は「小脳皮質に関する理論」という題の長い論文を発表した⁹⁾が、内容は高等数学を使った理論展開で、難解なものであった。Marrの仮説をわかりやすく説明すると、およそ次のようになる。いまピアノを弾いた経験のない人が初めてド・ファ・ラ・ソのキーを連続的に弾く練習を開始したとする。ド、ファ、ラ、ソのキーを叩く運動を実行する、それぞれのキーに対応したプルキンエ細胞があると仮定する。大脳皮質は登上線維を介して、ドのキーを叩くという意識的な命令をプルキンエ細胞に伝え、プルキンエ細胞は確実に発射活動を起こし、ドのキーを叩く運動を実行する。このようにして、ファ・ラ・ソのキーも1つずつゆっくりではあるが、弾いてゆく。

このような練習期間に、平行線維系で何が起きているかを考えてみると、1つのキーを叩くごとに、その人は種々の感覚系を通して帰ってくるフィードバック効果を必ず受けているはずである。キーを叩くとき、指の筋紡錘、腱器官、関節受容器といった固有受容器からの刺激だけでなく、指の動きやキーのさがり具合を目で見る刺激、その結果の音を耳で聴く刺激、あるいは皮膚内の感覚終末からもフィードバック信号を受ける。

さて最初の練習段階で、ドを弾いた結果の感覚

フィードバックが特定の平行線維を介してプルキンエ細胞に帰ってきたとき、偶然にもファの命令が登上線維を介してプルキンエ細胞に到着し発射活動を起こしたとする。このとき、平行線維とプルキンエ細胞間のシナプス結合が強化されると仮定すると、練習を何回も何回も繰り返す結果はどうか。ドの感覚フィードバックだけで次のファが自動的に弾けるぐらいに、シナプスの重みが増してくる。反復後には、最初のドを意識的に弾くだけで、あとのファ・ラ・ソは脳皮質の関与なしに無意識的に自動的に弾けてしまうことになる。

Marrの仮説では、平行線維とプルキンエ細胞間のシナプスが可塑性をもつことと、シナプスが強化されるためには平行線維とプルキンエ細胞が同時に発射活動を起こさねばならないことの2つを前提としている。ロボットの制御理論の分野では古くから、「学習機械パーセプトロン」の理論が提議されているが、Marrは小脳皮質回路をパーセプトロンと対比して考察し、小脳皮質がパーセプトロンと同様のメカニズムによって学習する機械であると考えた。パーセプトロンでは、脳皮質・登上線維系は平行線維・プルキンエ細胞間のシナプスの重みを増すための「教師役」と呼ばれている。

咀嚼の運動学習—われわれの実験

それでは、私たち歯科医師に関係の深い咀嚼運動の学習期間に、「教師役」を務める脳皮質・登上線維系を遮断してしまえば、その後の咀嚼運動にどのような影響が現れるか。私たちはMarrの仮説に刺激されて、咀嚼運動学習中のラットの登上線維入力系を下オリーブ核で遮断する実験を行った⁹⁾。下オリーブ核の遮断には、3-アセチルピリジン (3-AP) を全身投与して下オリーブを選択的に化学的破壊することにした。なお、3-APはビタミンB・抗ペラグラ因子、ニコチン酸アミドのアンタゴニスの作用をもつ薬剤として知られている。

ラットは生後10日で上下切歯が生え、20日近くで臼歯の萌出が完了し、3週目に咀嚼運動を開

始するが、このときの体重はわずか50~60gである。咀嚼運動の学習期間内にあって、しかも3-APの投与に耐え抜くだけの体力をもつ幼弱ラットとして、私たちは5週齢のもの(120g程度)を使った。また比較の対象として、咀嚼運動の学習がすでに終わっている8週齢のラットを用いた。6匹の動物に3-APを投与したところ、結局3匹生存したので、この3匹と、生食水を投与したコントロールのラット2匹を以後の記録実験に用いた。3-AP投与の前日に、術前の咀嚼EMGを閉口筋から記録し、投与後は2日後と1週間後にEMG記録した。記録が完了すると、脳の組織標本を作製し、下オリーブ核の破壊程度を確認した。摂食行動の観察において、生食水投与ラットでは脳皮質・登上線維系が働いているため、ラットは後肢と尻尾でバランスをとり前肢で餌をホールドし、上半身を宙に浮かせた状態で食べることができる。3-AP投与1週間後の姿勢を観察すると、四肢筋トーンの低下と運動失調の小脳症状が現れ、ラットは腹を床につけた状態の姿勢になる。しかし、振戦、眼振は認められない。腹ばいの姿勢では弱々しそうに見えるが、実際はいたって元気で、腹を床につけたままの姿勢で移動もするし、餌を食う量も正常のラットと変わらない。無麻酔の状態ではラットの身体をホルダーで固定し、5mm長さに切った細い棒状のクッキーを30個口元に置くと、ラットは1個ずつ食べる。

自分でクッキーを口に取り、咀嚼したときの咬筋および側頭筋の表面EMGと咬合音を同時記録した。記録波形を、パソコンの助けを借りて咀嚼リズムのパラメータ、つまり放電の周期、持続、間隔、および持続と周期の比を分析した。結果に顕著な差が現れたのは、咀嚼リズムにではなく、30個の餌を嚥下するまでに要した総咀嚼回数であった。8週ラットの総咀嚼回数は3-AP投与前後で有意差は見られなかったが、5週ラットでは3-AP投与後、経日的に回数がぐんぐん上昇してゆき、1週間後には投与前の2.3倍までに増加した。

咀嚼経験の浅い時期にオリーブ核・小脳系を破壊して、教師役の入力系を取り去ってしまうと、咀嚼運動の学習が阻害され、Marrの提唱するよ

うな運動の自動化が起こらないため、咀嚼回数がやたらと延びる結果になったのではないかと推測される。なお、小脳に疾患をもつ患者の特徴的な臨床所見として、話し言葉に独特の構音障害が認められることがよく知られている。私たちは、咀嚼筋に加えて、舌筋の運動学習にも障害が現れたのではないかと考え、現在これについて実験を進めている。

ワーキングメモリー一座としての前頭前皮質

最後に、最近の脳科学分野においてホットな話題となっている「ワーキングメモリー」について少しご紹介する。ワーキングメモリーが脳皮質前頭葉の前頭前皮質で営まれていることは、いろいろな証拠で示されている⁷⁾。前頭前皮質は前頭葉のうちでも、一次運動野(4野)、運動前野(6野)の前方にあたる広い領域で、前頭前野または前頭連合野とも呼ばれている。下等なネズミからネコ、そしてサルを経てヒトにいたるまでの前頭前皮質の発達をその面積比で比較すると、サル以上の霊長類で飛躍的に発達しており、ヒトではその極限に達している。このことから前頭前皮質は、ヒトの特質であるインテリジェンス(知性)、あるいは人格の中核ではないかと昔から考えられてきた。ヒトにおいて、もし前頭前皮質を含む前頭葉が破壊されれば、どのようなことが起こるか。性格・感情面の変化と、知的側面の障害が指摘されている。前頭葉を破壊された患者の症例として、ゲージの話は有名である。

前頭葉を破壊されたゲージの症例

1848年9月13日アメリカのバーモント州の片田舎で起きた事故である。鉄道の新設工事の現場監督フィネアス・ゲージは鉄の棒で火薬を充填していたとき、暴発し、左眼の下から前頭部にかけて直径3cm、長さ約1mの鉄の棒が貫通するという事故に見舞われた。ゲージを診察した医師は、こう書き残している。『彼は知性と衝動のバランスを失ったかのように見える。発作的で見当ちがいの行動を示し、ときどき口ぎたなくののしったり、

傲慢な態度を示す。友人から忠告を受けても、気に入らなければ不機嫌になり、忠告に従わない。頑固に執着するかと思えば、移り気で気まぐれである。将来の仕事についていろいろと考え計画は立てるが、1つの計画を立てたかと思うと別の計画のほうがよく見え、とりやめにし次々に計画を変える⁸⁾。このように、彼の人柄がすっかり変わってしまったので、彼の友人や知人は「ゲージはもはや昔のゲージではない」といつている』

ゲージは会社をクビになり、頭に突き刺さった鉄の棒と頭の傷を見せ物にして、アメリカから南米まで流浪の旅を続け、サンフランシスコで亡くなった。今から考えれば「労働災害補償はどうなっているのだ!」といいたいくなるような、痛ましい事件である。ゲージの頭蓋骨と鉄の棒は、今でもハーバード大学医学部の博物館に陳列されている。

前頭葉損傷患者の特徴

ゲージの事件の後、1935年頃、精神病の狂躁状態に対する治療法として前頭葉の白質に切開を加える、いわゆるロボトミーが盛んに行われた。それらの症例においても、術後患者は注意力が低下し、移り気な性格となり、自発性、能動性を失い、物事に対する計画性が欠如するという、性格・感情面の顕著な変化が確認されている。前頭葉損傷患者に、空のコップを渡して「飲む“ふり”をなさい」とか、「チョークと黒板が目の前にあるものとして、そこに自分の名前を書く“まね”をなさい」といつても、“ふり”や“まね”ができない。しかし、コップに水をついでやると飲むことはできるし、実際にチョークと黒板を与えるとそこに自分の名前を書くこともできる。患者は、実際に眼に見える目標があれば、それに関連した行動は難なく起こせるが、見えない目標や物体に対して行動を起こすことは不可能なのである。

私たち健常者は、たとえ物体が見えていなくても、物体は時間と空間内に絶えず存在しているという概念、つまり抽象的概念を形成することができる。これは外部の世界に存在する物体を、視覚刺激によって再現像として自分の脳の中に貯蔵

し、実際の物体が消失しても、再現像にアクセスして物体の再現像を取り出す能力があるからである。この能力がワーキングメモリーである。前頭前皮質のニューロンがどのようなメカニズムによってワーキングメモリーの機能を営んでいるかについては、1992年サイエンティフィック・アメリカンに掲載されたゴールドマン・ラキッチ (P. S. Goldman-Rakic) のサルを用いた遅延反応課題の研究がそれを見事に説き明かしている。

Goldman-Rakic のサル遅延反応課題⁹⁾

サルに短時間2つの皿を示し、そのうちの1つに餌が入っていることを見せた後、ブラインドで遮蔽する。数秒間の遮蔽（遅延）の後、サルは餌を取ることを許される。実験者は餌の場所を試行ごとに変えるので、この課題は、サルが短時間の遅延の間、視覚的および空間的情報を保持する能力を調べることになる。視覚刺激のあとの正しい反応は外部からの刺激ではなく、動物が遅延直前の試行において見たものの記憶によって誘導される。一連の研究から、遅延反応テストの成績は前頭前皮質の成熟度と関係のあることがわかっている。大脳皮質が成熟していない生後8カ月の幼児では、前頭前皮質を手術除去したサルと同じように、遅延反応テストの成績は悪い。

遅延反応課題時の前頭前皮質 ニューロンからの記録

遅延反応課題ができるよう訓練されたサルの前頭前皮質に微小電極を挿入して、単一ニューロン活動の記録実験を行う。このとき使われる遅延反応課題は次のようなものである。サルの眼前に置かれたテレビのスクリーンに、2種類の光のマークが順次呈示される。まずテレビ画面の中心に眼位固定用の小さな光点が現れ、サルはこの光点を注視するように訓練される。サルが真ん中の光点をしばらく注視すると、画面上の8カ所のどこか1カ所に、四角形の視覚刺激が短時間ついた後消える。3～6秒間視覚刺激が消えた状態の遅延の後、眼位固定用の光点を消すことによってサルに

Goサインを与え、遅延の前に四角形の視覚刺激がついていた場所にサックードを起こすように指示する。正しい場所に視点を動かせば、褒美のジュースが与えられる。サルに遅延反応課題を行わせているとき、前頭前皮質から3種類の機能的に異なる単一ニューロン活動が記録できる。すなわち、視覚刺激の出現に反応する視覚刺激誘導ニューロン、サックードを起こす準備時に活動する運動関連ニューロン、それにサルが遅延の間（視覚および空間情報を脳に保持する期間）活動するニューロン。この第3のもののこそ、ワーキングメモリーをになっているニューロンである。この第3のニューロンが遅延中に活動をやめると一たとえば、サルがほかのことに注意をむけたりする—サルは間違った反応をすることになる。ワーキングメモリーのおかげで、私たちは未来に向けての計画が可能となり、考えをまとめ上げることができるのである。ワーキングメモリーはヒトにおいて最も発達をとげたものである。ワーキングメモリーの概念をどんどん膨らませてゆくと、なぜ人間はサルと異なり、目にみえない神(God)の存在を信仰することができるのか、などといった形而上学的な問題に新たな局面から迫ってゆけそうな気がする。

おわりに

われわれの研究室の吉野賢一講師は Goldman-Rakic とほぼ同じ方法によって、視覚刺激に誘導されるサル遅延運動課題遂行時の運動前野ニューロンの働きについて研究し、報告している¹⁰⁾。彼は愛知県犬山山中にある京都大学霊長類研究所に2年間滞在して、久保田 競教授のもとでこの種の実験の方法論を学んできた。この研究はまだ始まったばかりであるが、咀嚼の研究分野ではおそらく世界に先駆けたものであると私たちは自負している。このような研究結果から、私はこう考えている。食事の際、箸に挟んだ食べ物を見た瞬間から、大脳皮質と大脳基底核との間で、食べ物の色、形、大きさ、硬さ、あるいは肌触りなどの視覚情報に基づいて咀嚼運動のシミュレーションが行われ、食べ物を口に入れるときにはす

で、どの程度口を開け、どれくらいの力と速度で、どのように下顎を動かして咬み始めるか、といった運動出力が決定されているのではなかろうかと。

参考文献

- 1) Norte, J. : The Human Brain. 3rd ed. : 1-12, Mosby-Year Book, Inc. (St. Louis), 1993.
- 2) Crick, F. : Do dendritic spines twitch? . Trends in Neurosciences, 5 : 44-46, 1982.
- 3) 塚原伸晃, 小田洋一 : 記憶のメカニズム, 脳の科学II (中村嘉男, 酒田英夫編), 146-170, 1987.
- 4) 岡 宏 : 小脳, 標準生理学 (本郷利憲, 廣重力, 豊田順一, 熊田 衛編), 第2版 : 318-324, 1989.
- 5) Marr, D. : A theory of cerebellar cortex. J. Physiol. (Lond.), 202 : 437-470, 1969.
- 6) 天野仁一朗 : I. 咀嚼の運動学習—シナプスの重要性—, 歯界展望, 86 : 349-358, 1995.
- 7) 二木宏明 : 前頭葉と行動のプログラミング, 脳とニューラルネット (甘利俊一, 酒田英夫編), 175-185, 1994.
- 8) Carpenter, R. H. S. : Neurophysiology. Edward Arnold Pub. Ltd. (London), 280-282, 1984.
- 9) Goldman-Rakic, P. S. : Working memory and the mind. Scientific American, 267(3) : 111-117, 1992.
- 10) Yoshino, K., Mikami, A. and Kubota, K. : Neuronal activities in the ventral premotor cortex during a visually guided jaw movement in monkey. Neurosci. Res., 30 : 321-332, 1998.

別刷請求先：天野仁一朗

九州歯科大学口腔科学講座