

令和元年6月11日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K00206

研究課題名(和文)リズムに「乗る」神経メカニズムの解明

研究課題名(英文)Neural mechanism of motor rhythm synchronization

研究代表者

宮地 重弘 (Miyachi, Shigehiro)

京都大学・霊長類研究所・准教授

研究者番号：60392354

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：外的なリズムへの運動の同期を起こす神経メカニズム、特にドーパミンの役割を解明するため、2頭のサルに2種類のテンポ(800 ms間隔および1000 ms間隔)のリズミカルなボタン押し課題を訓練し、ドーパミン受容体の作動薬、阻害薬の影響を調べた。D2阻害薬投与後は、サルはしばしば課題を中断したが、ボタン押しリズムへの影響は小さかった。D1阻害薬は、リズミカルなボタン押しを阻害し、反応時間の遅れを引き起こした。D2作動薬は、800 ms間隔のリズムのみで反応時間の延長を引き起こした。以上の結果は、ドーパミンのD1およびD2受容体が、運動リズムの同期にそれぞれ異なる役割を果たしていることを示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一定のリズムを持って運動すること、および運動のリズムを外的なリズム(メトロノーム、他社の運動リズムなど)に同期させることは、日常しばしば見られることである。このような運動リズムの同期には、大脳基底核や小脳、内側前頭葉などの脳領域が関わっていることが、これまでの研究から示唆されているが、詳細なメカニズムは明らかでない。本研究は、神経伝達物質ドーパミンの主要な受容体であるD1およびD2受容体の活動と運動リズム同期の関係を明らかにした点で、運動リズム制御の神経機構の解明に貢献するものである。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the roles of dopamine in synchronization of somatic movements with external rhythms, monkeys were trained on a rhythmic button press task using two tempos (800 and 1000 ms SOAs), and the effects of systemic injection of dopamine agonist/antagonist were tested. Injection of D2 antagonist increased stopping of task performance, but the effects on the motor timing was relatively small and unstable. In contrast, D1 agonist frequently caused delay of the reaction times. Interestingly, D2 agonist caused delay only for the 800-ms rhythm. The results suggest a possibility that the activity of the D1 receptor is necessary for motor rhythm synchronization in general, whereas the D1 receptor activation induces a specific rhythm.

研究分野：神経科学

キーワード：運動リズム ドーパミン サル

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

リズムを含む時間の認知および運動の時間的制御の神経メカニズムの研究は、近年急速に発展している。臨床的な研究では、パーキンソン病や小脳障害の患者でリズムに関する障害が多数報告されており、さらに機能的 MRI を用いた研究からも、前頭葉皮質、大脳基底核、小脳等の領域が重要であるとされているが、各領域の役割の違いなどは未だに明らかでない。Lewis & Mial (2003) は、多くのイメージング研究の結果に基づき、時間認知の神経メカニズムとして、1) 注意 (attention) を必要とせず、1 秒以内程度の比較的短い時間間隔のリズミカルな運動制御に関わる 'automatic timing mechanism' と、2) 注意を必要とし、比較的長い (離散的な) 時間間隔の認知に重要な 'cognitive timing mechanism' の二つの神経メカニズムを提唱し、前頭前野や頭頂葉皮質は後者に関係し、補足運動野や大脳基底核などの運動関連領域は両方のメカニズムに関わると主張している。申請者らが MRI を用いて行った研究結果も、この仮説と矛盾しない (Konoike et al., 2012)。しかし、リズミカルな運動を生み出す具体的な神経メカニズムは未だに明らかでない。このメカニズムを明らかにするには、動物を対象に様々な神経生理学的、薬理学的手法を用いて、各脳部位、あるいは個別の神経伝達物質の役割を調べる必要がある。

2. 研究の目的

パーキンソン病患者における運動リズム障害が多数報告されていることから、運動リズム制御の神経メカニズムにおいてはドーパミンが重要な役割を果たしていると予想される。ドーパミンは2つの異なるファミリーの受容体 (D1/D2) によって興奮及び抑制という、相反する効果を神経細胞に及ぼす。ドーパミンの D1 及び D2 受容体の運動リズム制御における役割を明らかにするため、サルが上述のボタン押し課題を遂行中に、ドーパミンの D1、D2 受容体の選択的拮抗薬を全身投与し、それぞれの運動リズムへの影響を解析する。さらに、ドーパミンの作用部位を特定するため、ドーパミン受容体の発現が多く、先行研究で運動リズムへの関与が指摘されている線条体の様々な領域にドーパミン拮抗薬を局所注入し、注入部位ごとにその効果を解析する。

3. 研究の方法

1) サルへの課題訓練

2頭のサルに、連続ボタン押し課題を訓練した。1 試行あたり7回、ブザー音とともに光るボタンを制限時間内に押すと少量の液体報酬が与えられた。報酬量は、反応時間が短いほど多くなるよう設定した。刺激提示前のボタン押しには報酬は与えられなかった。1 試行終了後には、ボーナスが与えられた。ボタン押しの回数が刺激提示回数より少ないか2回以上多く押した場合はエラーとし、試行を中断した。以上の条件により、すべての刺激に対してできるだけ早くボタンを押すことがサルにとって最善の戦略となる。10 試行を1ブロックとし、3つの刺激間隔 (800, 1000, 1200 ms) をランダムに組み合わせ、刺激提示時刻の予測できない「ランダム課題」と、刺激が一定時間間隔 (stimulus onset asynchrony, SOA: 800 ms) で提示される「リズム課題」を用いた。

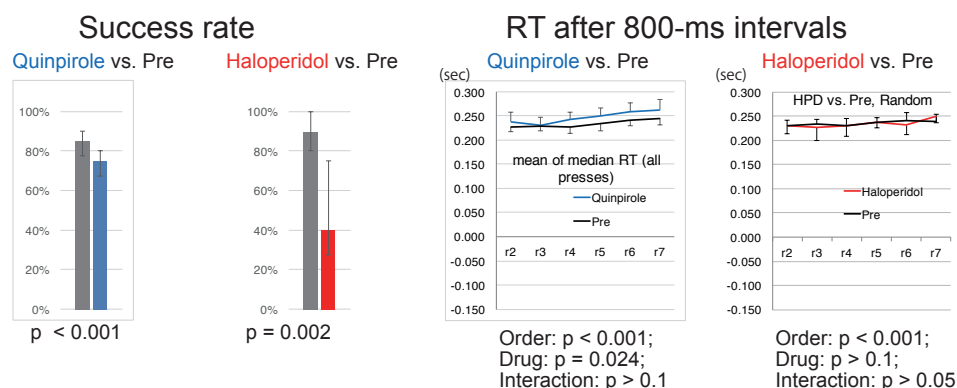
2) 受容体特異的ドーパミン作動薬および阻害薬の注入

訓練終了後、サルにドーパミンの D1 受容体阻害薬 SCH39166、D2 受容体阻害薬 Haloperidol を全身投与後に課題を行わせ、その結果を、生理食塩水を投与した場合と比較する。さらに、D2 受容体作動薬 Quinpirole の投与も行なった。

4. 研究成果

1) ドーパミン D2 受容体作動薬および阻害薬のランダム課題への影響

D2 作動薬クインピロール (0.2~0.3 mg/kg) 投与後も、サルはほぼ通常通り課題を行なったが、正答率 (中央値) は対照実験の約 85% に対し、10% ほど低下した。D2 阻害薬ハロペリドール (0.075~0.01 mg/kg) を全身投与後は、正答率は約 40% まで低下した。ハロペリドール投与後の失敗の大部分は、試行途中でのボタン押しの放棄によるものだった。

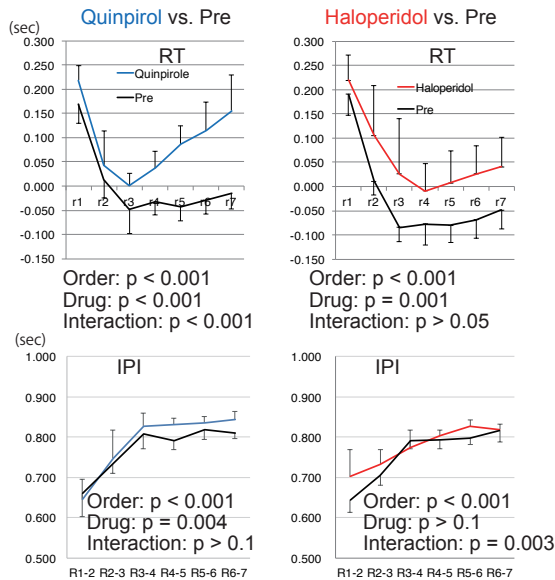


このような正答率の低下（課題放棄の増加）にもかかわらず、ハロペリドール投与後の反応時間（RT）は、対照実験と変わらなかった。クインピロール投与後には、わずかな反応時間の延長が見られた。

2) ドーパミン D2 受容体作動薬および阻害薬のリズミック課題への影響

クインピロール投与後、リズミックブロックでは、反応時間が顕著に延長した。

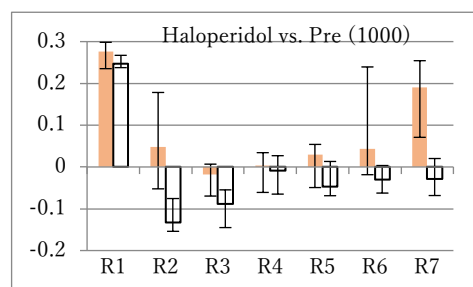
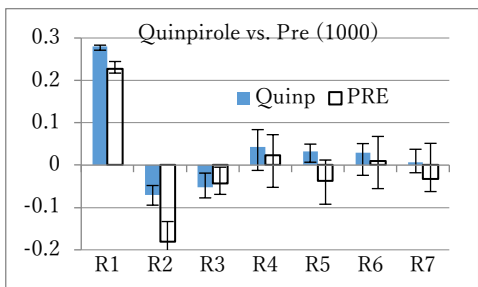
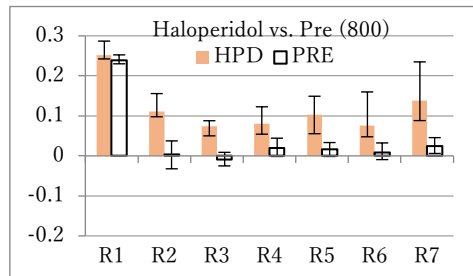
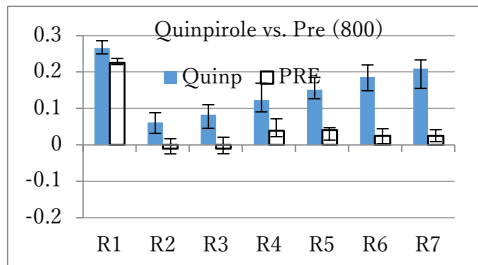
RT/IPI and progress of trial



そのパターンは特徴的なものであった。1試行の最初の3回のボタン押しでは、正常時と同様に反応時間は短縮し、ほぼ刺激と同期する（反応時間ゼロ）ようになったが、通常ボタン押しの同期が始まり、反応時間が安定する4回目以降で次第に反応時間が長くなっていった。ボタン押し間隔（innter-press interval, IPI）のプロファイルを見ると、あたかも正しいリズムより間隔の長い、ゆっくりとしたリズムに乗っているようにも見える。

ハロペリドール投与後も、反応時間は延長したが、反応時間の中央値は第3～第7ボタン押しでいずれも50 ms以内であり、非常によく同期していると言える。

前述のクインピロールのリズミック課題に対する効果についてさらに詳しく検討するため、サルに、それまで用いていた SOA 800 ms のリズムに加えて、新たに SOA 1000 ms のリズムを訓練した。サルがどちらのリズムにも十分に同期できるようになったのち、再びクインピロールおよびハロペリドールの注入実験を行なった。

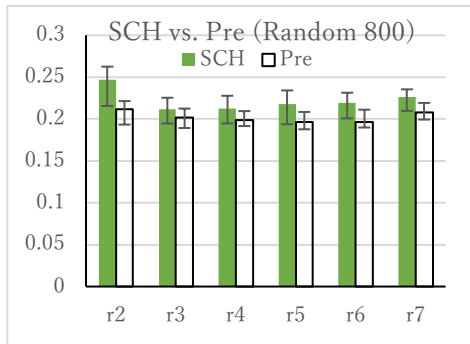


クインピロール注入後、SOA 800 ms のリズミック課題では、以前と同様、反応時間は一旦短縮したのち、第3ボタン押しから単調に延長し、第4回目からは中央値が100 ms を超えた。ハロペリドール注入では、やはり反応時間の延長はあったが、単調増加ではなく、また第6ボタン押しまでは中央値が100 ms 以内であり、十分に予測的なボタン押しといえる。

新たに導入した SOA 1000 ms のリズムでは、クインピロール注入後も、正常時と同様のきわめて良いボタン押しの刺激への同期を示した。ハロペリドール投与後も、最後の第7ボタン押しを除き、きわめてよく刺激に同期したボタン押しが見られた。

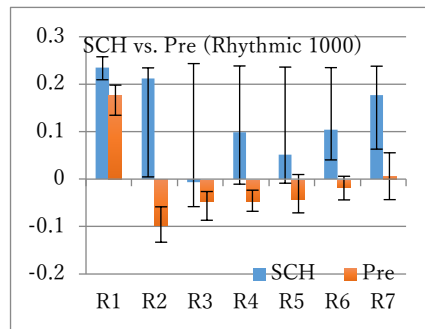
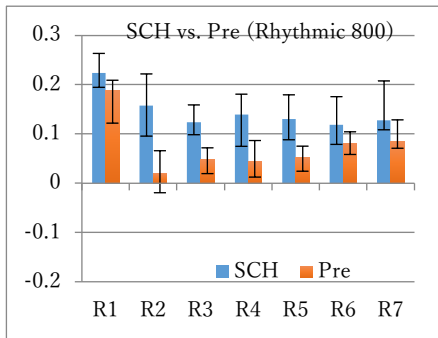
3) ドーパミン D1 受容体阻害薬のランダム課題への影響

ドーパミンのもう一つの主要な受容体である D1 受容体の運動リズム制御における役割を調べるため、D1 選択的阻害薬である SCH39166 (0.03mg/kg) の投与を行なった。なお、阻害薬としては当初 SCH23390 を使用したが、効果の持続時間が短く、また、投与量を増やすとサルが全く課



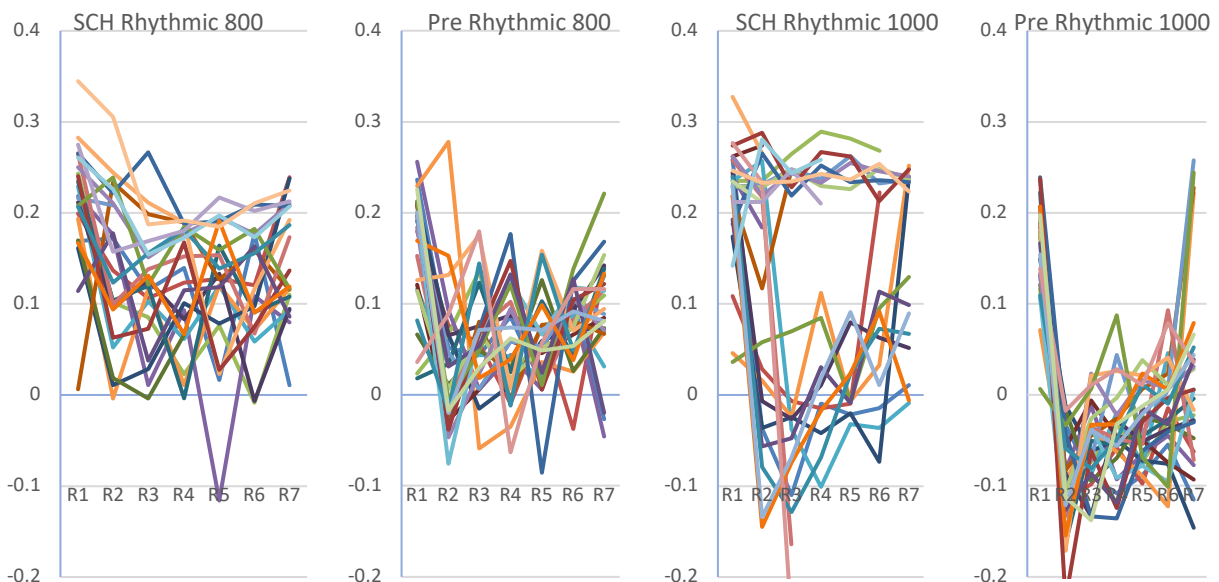
題に反応しなくなるため、SCH39166 に切り替え、良好な効果を得た。
 ランダム課題の反応時間を、生理食塩水投与時と比較した。ランダム課題での 800 ms インターバルの直後のボタン押し反応時間は、対照実験での 199 ± 11 ms に対して 213 ± 18 ms (第 3 ~ 第 6 ボタン押し) と、わずかに延長した。

4) ドーパミン D1 受容体阻害薬のリズミック課題への影響
 SCH39166 の投与後、リズミック課題の反応時間は顕著に延長した。



まず目につくのは、第 2 ボタン押し (R2) の反応時間の差である。クインピロール投与時には、R2 において急激に反応時間が短縮したが、SCH 投与時には、SOA 800 ms でも SOA 1000 ms でも反応時間の短縮が緩やかであった。また、R3 以降でも反応時間は長く、ボタン押しタイミングの同期は不完全であった。

SOA 1000 ms でのエラーバーの長さは、思考によって反応時間のばらつきが大きいことを示す。そこで、試行ごとの反応時間をプロットした。



4つの図は、それぞれSCH投与後、投与前日のSOA 800 ms、SOA 1000 msのリズミック課題における、試行ごとの反応時間を線で結んだものである。SOA 1000 msで顕著であるが、SCH投与後、第2ボタン押し(R2)で反応時間が短縮した試行ではその後も反応時間が短いままであるのに、R2の反応時間が長い思考では、その後も反応時間が長いままになっている。

以上の実験結果は、ドーパミン D1 受容体の活動を抑制すると、リズムへの同期(リズムに「乗る」)が起こりにくくなるのに対し、ドーパミン D2 受容体の過剰な活動は、目標とする刺激のリズムとは異なる不適切な運動リズムを誘導する可能性を示唆する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0件)

なし

〔学会発表〕(計 3件)

- ①宮地重弘 サルの運動タイミング制御におけるドーパミンの役割 日本神経科学大会 第42回 2019年7月
- ②宮地 重弘・Elise Bernard・Emeline Mallet 運動リズムの発現・制御におけるドーパミンの役割 日本心理学会第81回大会 2017年9月
- ③宮地 重弘、エリーゼ・ベルナル、エメリン・マレ ドーパミンD2受容体作動薬・拮抗薬による運動リズム同期の障害 日本神経科学大会 第40回 2017年7月

〔図書〕(計 0件)

なし

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0件)

なし

○取得状況(計 0件)

なし

〔その他〕

ホームページ等

http://www.pri.kyoto-u.ac.jp/sections/cognitive_neuroscience/research_c.html

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。