

令和元年6月20日現在

機関番号：38005

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K12973

研究課題名（和文）動きの癖を改善する生理学的メカニズムの解明と新しいトレーニング方法の提案に向けて

研究課題名（英文）Elucidation of physiological mechanisms underlying modification of habitual movements and development of a new training method for fixing habits

研究代表者

青木 祥 (Aoki, Sho)

沖縄科学技術大学院大学・神経生物学研究ユニット・研究員

研究者番号：80720672

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、スポーツ競技者や指導者を悩ます動きの癖について、その抑制および改善に関わる神経生理学的メカニズムを明らかにすることを目的とした。事前に獲得した習慣動作を抑制するOmission課題と習慣動作を別の似た動作に置換するSubstitution課題の二つの実験パラダイムを設定し、線条体内でアセチルコリンを放出するコリン作動性介在ニューロンを人為的に活性化すると、予め獲得した習慣動作の置換能力が高まることを発見した (Aoki et al., Eur J Neurosci., 2018)。これは、線条体コリン作動性介在ニューロンの活性化により動作の癖の改善能力を高められる可能性を示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動作の癖を他の動作に置換するという概念は新しく、かつその神経基盤として線条体コリン作動性介在ニューロンの機能を明らかにできたことは行動神経科学分野における重要な知見である。また、スポーツ科学・身体運動科学分野において、どのようにして体に染みついた動きの癖を直すのかという問いは難問である。今後、ヒトを対象とした新規トレーニングの開発といった研究に対して、本研究はどのような脳部位あるいは細胞の活性化を狙ってトレーニングを行うべきかという重要知見を与えると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Those who are in the field of sports including athletes and coaches often struggle to fix habits in their actions and movements. The aim of this study is to understand neurophysiological mechanisms underlying the inhibition and modification of habitual actions. Developing new behavioral tasks in rats, where they had to suppress or replace their acquired habits with new actions, we tested the effect of either ablation or activation of striatal cholinergic interneurons on these tasks. We discovered that artificial activation of the striatal cholinergic interneurons enhances animals' ability to substitute a new movement for an old habit (Aoki et al., Eur J Neurosci., 2018). This finding reveals a possibility that facilitating cholinergic activity in the striatum enables us to acquire a new action by suppressing an old habit.

研究分野：行動神経科学

キーワード：線条体 動作の癖

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

動きの癖を一度身につけてしまうと、それを直すことは難しい。これは、アスリートから学校体育における児童・生徒まで多くの人々を悩ます問題である。したがって、どのようにすれば動きの癖を改善できるのか、そのメカニズムの解明、新規トレーニング方法の開発は身体運動科学分野における重要研究課題といえる。本研究は、動作の癖を固定化され容易に修正できない「習慣動作」と定義し、その定義に当てはまる動物モデルを作成することで、動作の癖を抑制し改善する生理学的メカニズムに迫る。

2. 研究の目的

中枢神経系において、動作の癖に関連付けられている脳部位に大脳基底核が挙げられる。興味深いことに、大脳基底核の主要部位である線条体においてアセチルコリンを放出するコリン作動性介在ニューロンが認知レベルでの行動の切り替えに重要であることが本研究代表者らにより報告されている (Aoki et al., *J Neurosci.*, 2015)。そこで本研究では、線条体コリン作動性介在ニューロンが有する動作の癖の抑制・改善に果たす役割を明らかにすることを目的として研究を行った。

3. 研究の方法

Long-Evans ラットを動物モデルとしたオペラント学習課題を用いることで、事前に獲得した習慣動作を抑制する Omission 課題と習慣動作を別の似た動作に置換する Substitution 課題の二つの実験パラダイムを構築した。その後、線条体においてアセチルコリンを放出するコリン作動性介在ニューロンの神経活動を阻害あるいはその活性化を人為的に操作し、習慣動作の抑制あるいは置換能力に及ぼす影響を観察した。これらの実験を通して線条体コリン作動性介在ニューロンが習慣動作の抑制機能に果たす役割を明らかにした。

4. 研究成果

線条体においてアセチルコリンを放出するコリン作動性ニューロンの機能阻害を引き起こし、習慣動作を抑制する Omission 課題と習慣動作を置換する Substitution 課題に及ぼす影響を調べた。その結果、線条体コリン作動性介在ニューロンの機能を阻害しても、Omission 課題に影響は及ぼさなかった。また、同様の処置が Substitution 課題に及ぼす影響を調べた結果、習慣動作を置換する能力に変化は観察されなかった。一方で、線条体コリン作動性ニューロンの神経活動を化学遺伝学的手法により活性化した場合に (図 1A)、顕著な行動の変化が見られた。習慣動作を獲得したのちに、それを別の動作に置換する Substitution 課題において (図 1B)、コリン作動性介在ニューロンの神経活動が活性化されたラットは習慣動作の置換能力が高まっていることを発見した (図 1C)。このことは、線条体コリン作動性介在ニューロンの活性化が習慣動作すなわち動作の癖を置換する機能に影響を与えている可能性を示している (図 1D)。これら一連の研究は、*European Journal of Neuroscience* に掲載された (Aoki et al., *Eur J Neurosci.*, 2018)。

次に、よりスポーツ・実際の身体運動の文脈に近づけるために、マウスの手続き学習を用いて動作の癖の修正課題を作った。このオペラント課題では、

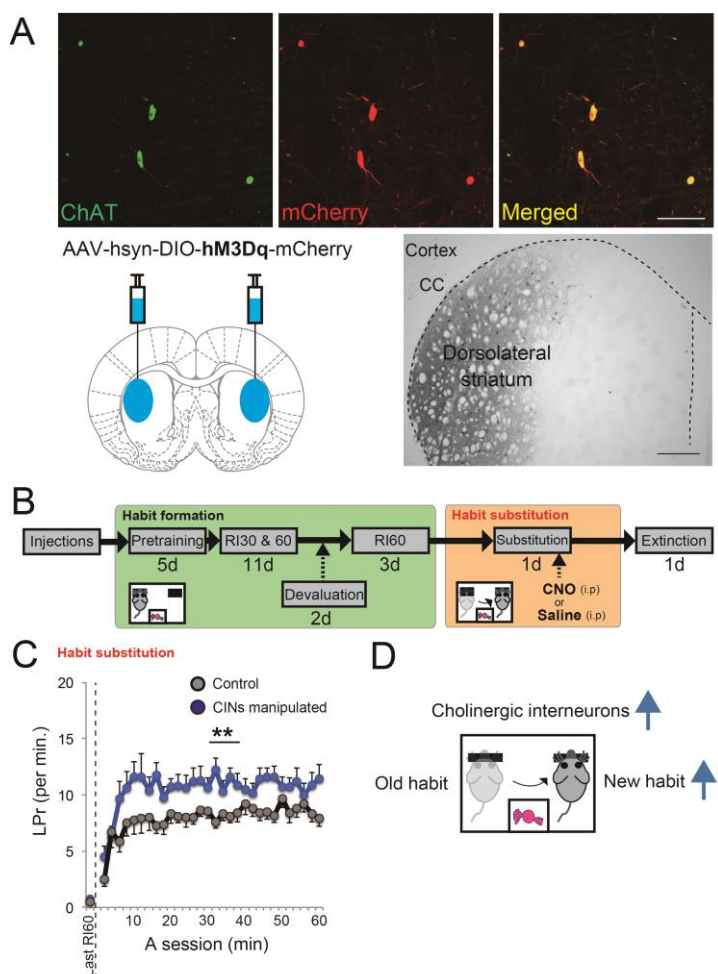


図 1. 本研究の重要知見の要約 (Aoki et al., *Eur J Neurosci.*, 2018 引用・改変)

A. 線条体コリン作動性介在ニューロンを化学遺伝的に活性化するためのウイルス注入とその後のウイルス標識の組織切片を示す。B. 習慣動作の獲得 (Habit formation) から、習慣動作の置換 (Habit substitution) までの実験プロトコルを示す。C. 習慣動作の置換をする際に、コリン作動性介在ニューロン (CINs) の活性化が高い場合は、習慣動作の置換能力が向上する。青線は化学遺伝学的な CINs の神経活動操作を施された群を示し、縦軸はレバー押し頻度 (LPr) を示している。D. 結果の概要を示す。線条体コリン作動性介在ニューロンの神経活動が高まると新しい習慣動作への置換能力が高まる可能性が示された。

マウスには左右二本のレバーが提示され合計4回押すことができる。左-左-右-右の順でレバー押しを完了させると報酬がもらえる。この基本シークエンス動作を学習した後に、実行するシークエンスを変更した。様々な左右の組み合わせにおいて、マウスは正しいシークエンス動作に切り替えられ再学習できることを確認した。マウスがこのように複雑かつヒトに類似した身体運動を学習できることを確認したことは、今後の研究、特に分子、細胞ならびに神経回路レベルでのメカニズムを明らかにする研究を進めるうえで非常に有益である。

今後も、スポーツ科学・身体運動科学分野において動作の癖をどのように直すのかという課題は重要な問いで在り続けると予想できる。本研究はその問いに基礎神経科学から挑む基盤を作り、同分野の将来的な発展につながる知見をもたらしたと考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計6件)

- (1) Sho Aoki, Patrice Coulon, Tom J.H. Ruigrok. Multizonal cerebellar influence over sensorimotor areas of the rat cerebral cortex. *Cerebral Cortex*. 29(2): 598-614, 2019. (査読有)
- (2) Richard Apps, Richard Hawkes, Sho Aoki, Amanda M. Brown, Gang Chen, Timothy J. Ebner, Philippe Isope, Elizabeth P. Lackey, Charlotte Lawrenson, Bridget Lumb, Martijn Schonewille, Roy V. Sillitoe, Ludovic Spaeth, Izumi Sugihara, Antoine Valera, Jan Voogd, Douglas R. Wylie Tom J.H. Ruigrok. Cerebellar modules and their role as operational cerebellar processing units. *The Cerebellum*. 17(5): 654-682. 2018. (査読有)
- (3) Stefano Zucca, Aya Zucca, Takashi Nakano, Sho Aoki, Jeffery R. Wickens. Pauses in cholinergic interneuron firing exert an inhibitory control on striatal output in vivo. *eLife*, e32510, 2018. (査読有)
- (4) Sho Aoki, Andrew W. Liu, Yumiko Akamine, Aya Zucca, Stefano Zucca, Jeffery R. Wickens. Cholinergic interneurons in the rat striatum modulate substitution of habits. *European Journal of Neuroscience*. 47(10): 1194-1205, 2018. (査読有)
- (5) Andrew W. Liu, Sho Aoki, Jeffery R. Wickens. A streamlined method for the preparation of gelatin embedded brains and simplified organization of sections for serial reconstructions. *Bio-Protocol*, 7(22):e2610, 2017. (査読有)
- (6) Sho Aoki, Andrew W. Liu, Aya Zucca, Stefano Zucca, Jeffery R. Wickens. New variations for strategy set-shifting in the rat. *Journal of Visualized Experiments*. (119), e55005, 2017. (査読有)

[学会発表] (計5件)

- (1) Sho Aoki, Linking emotion to motion: novel interaction across “limbic” and “motor” cortico-basal ganglia loops. OIST workshop: Neural Circuits for Motor Behavior, Okinawa, Japan, Feb, 2019. (Invited speaker)
- (2) Sho Aoki, Jared. B Smith, Masakazu Igarashi, Patrice Coulon, Jeffery R. Wickens, Xin Jin, Tom J.H. Ruigrok. Multiple viral tracings reveal an anatomical hierarchy in cortico-basal ganglia loops. Society for Neuroscience 2018, San Diego, USA, Nov, 2018.
- (3) Sho Aoki, Masakazu Igarashi, Patrice Coulon, Jeffery R. Wickens, Tom J.H. Ruigrok. Anatomical evidence that multiple striatal regions influence motor cortex. Society for Neuroscience 2017, Washington D.C., USA, Nov, 2017. (Selected as a dynamic poster presenter)
- (4) Sho Aoki, Masakazu Igarashi, Patrice Coulon, Jeffery R. Wickens, Tom J.H. Ruigrok. Anatomical evidence that multiple striatal regions influence motor cortex in the rat. Procedural Learning Summer School, Amsterdam, the Netherlands, June, 2017. (Selected as a young talent speaker)
- (5) Sho Aoki, Masakazu Igarashi, Patrice Coulon, Jeffery R. Wickens, Tom J.H. Ruigrok, Unraveling anatomical pathways from striatum to motor cortex - Novel Implications in motor control -. 第71回日本体力医学会大会, 岩手, 2016年9月.

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

※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。