

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2017～2022

課題番号：17H04749

研究課題名（和文）動作の癖を抑制する神経機構

研究課題名（英文）Neural mechanisms underlying inhibition of habits

研究代表者

青木 祥 (Aoki, Sho)

東北大学・生命科学研究科・助教

研究者番号：80720672

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、習慣化した身体動作（動きの癖）を抑制する神経メカニズムの解明を目的として行われた。はじめに、オペラント条件付けを用いて、動物モデルの動きの習慣化とその動きの抑制あるいは切り替えを定量できるレバー押し課題を設定した。続いて、その神経メカニズムの解明に挑み、習慣化した動きを別の動きに切り替える際には線条体コリン作動性介在ニューロンが重要である知見を得た。さらに、詳細なメカニズムの解明に向けて、分子生物学的および遺伝学的手法との相性に優れるマウスを対象とした行動実験課題を確立した。本研究の成果は、動きの癖を抑制あるいは切り替える神経機序の理解に寄与する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動作の癖はどのようにすれば直すことが出来るのか。この問題は、スポーツ指導や学校教育現場において、競技者のみならず指導者が直面する難題である。本研究は、動物モデルを用いて動きの癖を抑制・改善する神経メカニズムの解明に挑んだ。その結果、大脳基底核・線条体で神経伝達物質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重要な役割を果たすことが明らかになった。これは習慣化した動作の抑制・切り替えを担う神経メカニズムの一端を明らかにした重要研究知見といえる。今後、より詳細なメカニズムを解明していくことで、動作の癖を直す神経機構の基本的理解が進むことが期待される。

研究成果の概要（英文）：I have investigated neural mechanisms underlying suppression of habitual motor behavior. First, I developed an operant conditioning paradigm in which rats need to inhibit or switch a habitual movement. To investigate its mechanism, I focused on striatal cholinergic interneurons and found its role in modifying habitual motor behavior. For further investigation of the neural mechanism, I decided to use mice as it enables to apply various approaches of molecular biology and genetics, and developed another version of the action sequencing task in mice. In summary, the outcome of this research contributes to our understanding of how animals suppress or modify a habitual movement, and provide a foundation to future studies to investigate its neural underpinnings.

研究分野：身体教育学、行動神経科学

キーワード：線条体 アセチルコリン 習慣的動作 大脳基底核

## 1. 研究開始当初の背景

運動スキルの向上は生涯に渡る運動嗜好性や運動習慣の獲得へと導く重要な成功体験となる。そのような運動スキルの向上を妨げる要因の一つに、一度身についた悪い動作の癖が挙げられる。スポーツや学校体育において、悪い動きの癖はスキル向上やパフォーマンスに対して負の影響を有することから、それを如何に改善させられるかという問題に対し、競技者、児童・生徒あるいはその指導者たちは日々頭を悩ませている。これらの背景を考えると、習慣化した動作を抑制するあるいは修正するための神経機序の解明は、スポーツ科学、身体教育学、行動神経科学等の研究分野が問うべき重要研究課題と定義できる。このことから本研究は、ラットおよびマウスを実験動物モデルとした行動神経科学的アプローチにより、身体動作の習慣化とその抑制あるいは修正に関わる神経メカニズムの解明に焦点を当てることとした。

## 2. 研究の目的

脳内において、動作の癖すなわち習慣的動作の表象や発現、獲得に関連付けられているのが大脳基底核・線条体である。この習慣的動作に関わる線条体では、神経伝達物質の一つであるアセチルコリンの放出が他の脳領域と比較して顕著である。その線条体アセチルコリンを放出する主なニューロンとして、線条体コリン作動性介在ニューロンが挙げられる。興味深いことに、研究代表者の先行研究において線条体コリン作動性介在ニューロンの選択的損傷が行動柔軟性に及ぼす影響を検証した結果、同ニューロンの欠損は柔軟な行動制御に障害を引き起こすことを発見した。この知見は、線条体コリン作動性介在ニューロンが認知レベルでの行動戦略の切り替えに不可欠な役割を果たすことを示す研究知見である (Aoki et al., *J Neurosci.*, 2015)。同先行研究で線条体コリン作動性介在ニューロンが行動の切り替えに因果的に関わることがわかったため研究代表者は、同介在ニューロンは習慣的動作の抑制や切り替えにも重要であると仮説を立てた。この仮説の検証には、習慣的動作の獲得や抑制、修正を定量化できる実験パラダイムを考案、構築し、さらに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を含めた脳領域あるいは細胞種特異的な機能解明が必要となる。そのことから本研究は、習慣的動作の獲得、抑制、修正を定量化できる実験課題について動物モデルを用いて確立し、それらの脳機能に関わる神経基盤の詳細を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

### ラットを対象とした研究:

実験動物は Long-Evans ラットを用いた。まず、ラットのオペラント学習課題により、あらかじめ獲得した習慣的動作を抑制する Omission 課題と習慣的動作を別の似た動作に置換する Substitution 課題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に対してウイルスベクターを介した機能欠損あるいはその人為的な神経活動活性化を施し、習慣的動作の抑制あるいは置換能力に及ぼす影響を検証した。

### マウスを対象とした研究:

続いて、さらに詳細な神経細胞およびシナプスレベルの検証を進めるため、分子生物学的手法および遺伝学的手法との相性が優れたマウス (C57BL/6 マウス) を対象とした研究を実施した。具体的には、シーケンス動作の習慣化とその切り替え能力を定量化できる実験パラダイム設定を進めた。さらに、同課題を用いて、線条体内の異なる神経細胞種の機能欠損実験を行い、細胞種特異的な機能の同定を試みた。

#### 4. 研究成果

##### ラットを対象とした研究:

はじめに、線条体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の機能阻害を引き起こし、習慣的動作を抑制する Omission 課題と習慣的動作を置換する 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阻害は、Omission 課題に影響を及ぼさなかった。同様の処置が Substitution 課題に及ぼす影響を調べた結果、習慣的動作を置換する能力にも変化は観察されなかった。一方で、線条体コリン作動性介在ニューロンの神経活動を化学遺伝学的手法により人為的に活性化した場合に、習慣的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、習慣的動作の置換能力が高まっていることを発見した。この知見は、線条体コリン作動性介在ニューロンの活性化が習慣的動作すなわち動作の癖を切り替える機能を促進できる可能性を示している。これら一連の研究成果は、*European Journal of Neuroscience* に発表された (Aoki et al., *Eur J Neurosci.*, 2018)。

##### マウスを対象とした研究:

よりスポーツ・身体運動の文脈に近づけ、かつ詳細な神経回路・シナプスレベルの研究を進めるために、マウスの手続き学習を対象としたシーケンス動作の習慣化を定量できる課題の構築とその神経基盤の同定に取り組んだ。この課題では、マウスに対して左右二本のレバーを提示し、4回のレバー押しシーケンスを行う。最初に、左-左-右-右 (LLRR) の順でレバー押しを行う基本シーケンス動作を習慣化させた。その基本シーケンスの習慣化に重要な神経基盤を調査した結果、背側線条体が不可欠であることがわかった。さらに、線条体の細胞種特異的な機能欠損実験により、線条体直接路ニューロンが重要な役割を果たすこと、反対に線条体間接路ニューロンおよびコリン作動性介在ニューロンは習慣的動作の獲得には関与しないことが明らかとなった。

続いて、LLRR の基本シーケンスを獲得した後に、異なる発展型シーケンスを再学習する行動実験パラダイムの確立にも取り組んだ。具体的には、LLRR の学習後に RLLL、RLRR、LRRR、LLLRL、LLRL という発展型シーケンスを覚えるが、ここでは基本シーケンスに対して全ての動作が異なるもの、あるいは4つのシーケンス要素のうち1つが異なるシーケンスの再学習をマウスに行わせた。その結果、それぞれのシーケンス動作の変更パターン依存的に、再学習時の学習効率が顕著に異なることがわかった。これらのシーケンス動作を切り替える実験パラダイムは今後の神経機構を探る研究に用いる予定である。

##### これらの研究を統合した上での作業仮説:

ラットを対象とした研究により、線条体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が習慣的動作の切り替え・置換に重要であることがわかり、マウスを対象とした研究で、シーケンス動作の獲得・習慣化には線条体直接路ニューロンが重要であることがわかった。これらの知見を統合した結果、研究代表者は、動作の癖の抑制や修正が行われる際には、線条体コリン作動性介在ニューロンが習慣的動作を表象する線条体直接路ニューロンを抑制しているという新たな仮説を導いた。今後の研究では、これらの異なる線条体細胞集団が動作の癖の修正時にどのような相互作用を有するのかを明らかにしていくことで、動作の癖の修正過程における詳細な神経回路メカニズムを検証していく予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Sho Aoki, Jared B. Smith, Hao Li, Xunyi Yan, Masakazu Igarashi, Patrice Coulon, Jeffery R. Wickens, Tom J.H. Ruigrok, Xin Jin	4. 巻 8
2. 論文標題 An open cortico-basal ganglia loop allows limbic control over motor output via the nigrothalamic pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 49995
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7554/eLife.49995	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sho Aoki, Patrice Coulon, Tom J.H. Ruigrok	4. 巻 29
2. 論文標題 Multizonal cerebellar influence over sensorimotor areas of the rat cerebral cortex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 598-614
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/cercor/bhx343.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 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	4. 巻 17
2. 論文標題 Cerebellar modules and their role as operational cerebellar processing units.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Cerebellum	6. 最初と最後の頁 654-682
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12311-018-0952-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Sho Aoki, Andrew W. Liu, Yumiko Akamine, Aya Zucca, Stefano Zucca, Jeffery R. Wickens	4. 巻 47
2. 論文標題 Cholinergic interneurons in the rat striatum modulate substitution of habits	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1194-1205
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ejn.13820	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Sho Aoki
2. 発表標題 Linking emotion to motion: an open cortico-basal ganglia loop allows limbic control over motor output
3. 学会等名 Neuro2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sho Aoki, Jared. B Smith, Masakazu Igarashi, Patrice Coulon, Jeffery R. Wickens, Xin Jin, Tom J.H. Ruigrok.
2. 発表標題 Multiple viral tracings reveal an anatomical hierarchy in cortico-basal ganglia loops.
3. 学会等名 Society for Neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sho Aoki
2. 発表標題 Linking emotion to motion: novel interaction across “limbic” and “motor” cortico-basal ganglia loops.
3. 学会等名 OIST workshop: Neural Circuits for Motor Behavior (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sho Aoki, Masakazu Igarashi, Patrice Coulon, Jeffery R. Wickens, Tom J.H. Ruigrok
2. 発表標題 Anatomical evidence that multiple striatal regions influence motor cortex.
3. 学会等名 Society for Neuroscience 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sho Aoki, Masakazu Igarashi, Patrice Coulon, Jeffery R. Wickens, Tom J.H. Ruigrok
2. 発表標題 Anatomical evidence that multiple striatal regions influence motor cortex in the rat.
3. 学会等名 Procedural Learning Summer School (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------