

令和元年6月13日現在

機関番号：82626

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2017～2018

課題番号：17H07393

研究課題名(和文) 中脳ドーパミン細胞は見込み的に循環系を制御するか？

研究課題名(英文) Does the ventral tegmental area control the cardiovascular system in association with arbitrary movement?

研究代表者

石井 圭 (Ishii, Kei)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・情報・人間工学領域・研究員

研究者番号：70803899

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：運動を始めようとする、脳は見込み的に指令を出し心臓や血管といった循環系を調節する。このようなfeedforward型調節はセントラルコマンドと呼ばれ、運動開始に遅れることなく迅速な循環調節を行う上で重要である。しかし、その神経回路は不明であった。ラットを用いた本研究より、中脳腹側被蓋野と呼ばれる脳領域が自発的な運動発生と付随する循環応答に重要な役割を担っていることが示された。さらに、中脳腹側被蓋野領域においても地域差があり、当該脳領域の前部(吻側)が運動発生および循環調節の機能を担っていることを発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、ヒトが自発的に運動を始めようとする、中脳腹側被蓋野を含む神経回路が活性化し見込み的な循環調節を行う可能性を示唆する。この成果は、運動時の循環調節メカニズムの解明、及び中脳腹側被蓋野の新たな機能の実証に貢献するだろう。中脳腹側被蓋野は「感情情報の処理、報酬予測、運動・欲求行動の制御」としての機能がこれまで注目されてきたが、新たな機能として「自発的な運動と付随する循環調節の同時制御」を提案する本研究は新規性が高い。将来的には、パーキンソン病や統合失調症など当該領域に関連した疾患で生じる運動・自律神経障害の病理的理解、及び新しい治療法考案の一助となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：When exercise is started arbitrarily, the feedforward signal from the higher brain centers controls the cardiovascular system. The mechanism is termed as central command. Central command is important for the rapid regulation of the cardiovascular system without delay from the onset of exercise. However, the neural circuits was still unclear. This study showed that the ventral tegmental area (VTA) plays a pivotal role in evoking spontaneous movement and concomitant cardiovascular regulation. The role of VTA seemed to be different in each region. The rostral VTA may contribute to the synchronized control of the motor and cardiovascular systems.

研究分野：生理学一般

キーワード：セントラルコマンド 中脳腹側被蓋野 自発運動 循環調節

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 運動を行おうとすると、脳は運動指令だけでなく循環指令(セントラルコマンド)を発することで運動実行と同時に骨格筋血流量を制御することを明らかにしてきた(Ishii et al. 2016, 2017)。この脳機構が骨格筋血管を含む循環系全体を見込み的に制御することで、身体組織は運動継続に必要な酸素を十分に受け取ることができる。しかし、セントラルコマンドの詳細な神経回路は不明である。

(2) 除脳動物を用いた先行研究から、セントラルコマンドの発生の中心的役割を担う神経回路は中脳領域に存在すると考えられる(Matsukawa et al. 2012, Ishii et al. Unpublished observation)。特に、随意運動には脳内のドーパミン性神経伝達が関与することは広く知られている。中脳領域では腹側被蓋野(VTA)と黒質(SN)に多くのドーパミン作動性ニューロンが存在し、VTAの刺激によってのみ運動と同期した循環応答が誘発された(Nakamoto et al. 2011)。以上の研究背景から、『VTAドーパミン細胞を含む神経回路が活性化することでセントラルコマンドが生じ、運動と同期した循環応答を引き起こす』というアイデアを着想した。

## 2. 研究の目的

本研究では『VTAドーパミン細胞を含む神経回路が活性化することでセントラルコマンドが生じ、運動と同期した循環応答を引き起こす』というアイデアのもと、薬理学的手法と除脳を用いて自発的な運動と付随する循環応答の発現に関わる神経機構を探索することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (3-1) 自発運動と付随する循環制御の発現に関わる脳領域の探索

対象

オスのWistarラット18匹

#### 実験準備と手順

ラットはイソフルランを用いて麻酔状態となり、気管チューブを利用して人工呼吸下におかれた(model SN-480-7, シナノ製作所)。心電図、深部体温、呼吸状態は術中継続的に計測された。適切な麻酔深度を保つために、心拍数・呼吸数増加、手足の動き等が出現した際は、麻酔濃度を増加した。動脈圧計測と薬物投与のために、頸動・静脈にカテーテルを挿入した。運動発現の指標として、脛骨神経活動を記録した。その後、脳定位固定装置にラット頭部を固定し、吸引法を用いて以下三つのレベルで除脳を行った: 中脳前レベル、中脳腹側レベル、中脳尾側レベル(各群 n=6)。除脳後に筋弛緩薬を投与し、各レベルでの除脳が自発的な運動発生とそれに付随した循環応答に与える影響を調べた。

#### データ記録と解析

心電図・心拍数・血圧・脛骨神経活動はA/Dコンバータ(PowerLab 16/35, ADInstruments社)を用いて2kHzでPC内に保存された。脛骨神経活動を指標として、単位時間あたりの自発運動の発生回数を算出した。さらに、自発運動発現直前をベースライン値として、自発運動に付随した循環応答(心拍数・平均動脈血圧)のピーク値を算出した。統計処理については、一元配置分散分析またはt検定を用いた。有意水準は5%未満とし、データは平均値±標準誤差で示した。

### (3-2) VTA領域の機能マッピング

対象

オスのWistarラット5匹

#### 実験準備と手順

3-1と同様に、ラットを麻酔下・人工呼吸下にし、各循環指標を計測できる状態にした。さらに、左腎臓にアプローチし腎交感神経を分離し、銀線の双極電極を用いて神経活動を記録した。その後、脳定位固定装置にラット頭部を固定し、ガラス管を用いてVTA各領域に微量薬物投与(GABA-A受容体拮抗薬、Bicuculline 2 mM in 60 nL)を行った。

#### データ記録と解析

心電図・心拍数・血圧・腎交感神経活動・脛骨神経活動はA/Dコンバータ(PowerLab 16/35, ADInstruments社)を用いて2kHzでPC内に保存された。薬物投与前をベースライン値として、各種循環応答を算出した。

## 4. 研究成果

### ( 3 - 1 ) 自発運動と付随する循環応答の発現に関わる脳領域の探索

・ 3 群 ( 中脳前レベル、中脳腹側レベル、中脳尾側レベル ) それぞれの除脳状況を以下のとおりであった。中脳前レベルは中脳水道周囲灰白質レベルを残した間脳レベルでの除脳であり、中脳腹側レベルは間脳 + 中脳水道周囲灰白質レベルでの除脳であった。一方で、中脳尾側レベルは VTA より尾側レベルでの除脳であった。

・ 図 1 は各除脳レベルの脛骨神経活動と循環応答の一例を示している。中脳前レベル・中脳腹側レベルでの除脳ラットでは自発的に脛骨神経が発火し循環応答が生じた。一方で、中脳尾側レベルの除脳ラットでは自発的な脛骨神経活動および循環応答は生じなかった。

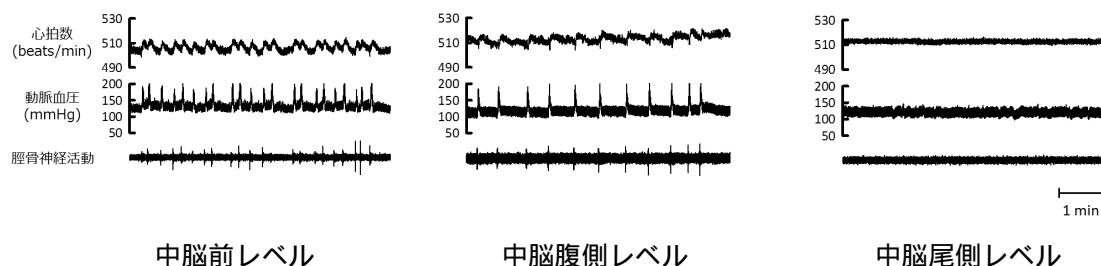


図 1 . 各レベルでの除脳ラットにおける脛骨神経活動と循環応答

・ 図 2 は各除脳レベルでの自発運動頻度と循環応答の平均値を示している。一例で示したように、自発運動頻度は中脳前レベルと中脳腹側レベルでは同程度であり、中脳尾側レベル ( $1.3 \pm 0.5$  回/時間) と比べ有意に多かった ( $P < 0.05$ )。同様に、付随する循環応答は中脳前レベル・中脳腹側レベルでは生じたが、中脳尾側レベルでは生じなかった。

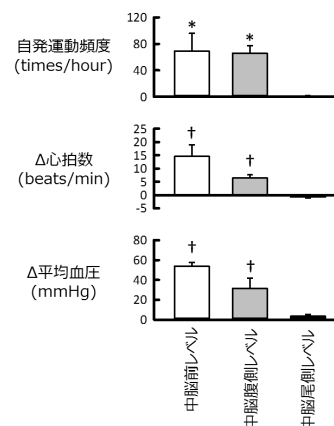


図 2 . 各除脳レベルでの自発運動頻度と循環応答の平均値 (\*,  $P < 0.05$  vs. 中脳尾側レベル; †,  $P < 0.05$  from baseline)

・ さらに、少数例ではあるが、VTA への GABA-A 受容体作動薬 ( muscimol ) 投与により自発的な運動とそれに付随した循環応答が消失するという結果も得られた。

・ 以上の結果から、中脳腹側領域にある VTA が自発的な運動発生および付随した循環応答に重要であることが示唆された。実際の自発的な運動開始時にも VTA を含む神経回路が活性化し、見込み的な循環調節を行っているかもしれない。

### ( 3 - 2 ) VTA 領域の機能マッピング

・ VTA 吻側領域への投与は交感神活動の増加および心拍数・血圧の増加を引き起こしたが、尾側領域への投与ではそれらの応答は誘発されなかった。以上の結果はセントラルコマンドには VTA 吻側部が関与している可能性を示唆する。上記の結果は他のラットでも得られたが、例数はまだ足りてないため今後増やす予定である。

## 5 . 主な発表論文等

[ 雑誌論文 ] ( 計 2 件 )

Ishii Kei, Liang Nan, Asahara Ryota, Takahashi Makoto, Matsukawa Kanji. Feedforward- and motor effort-dependent increase in prefrontal oxygenation during voluntary one-armed cranking. *Journal of Physiology* 596: 5099-5118, 2018. 査読有  
Endo Kana, Liang Nan, Idesako Mitsuhiro, Ishii Kei, Matsukawa Kanji. Incremental rate of prefrontal oxygenation determines performance speed during cognitive Stroop test: the effect of ageing. *Journal of Physiological Sciences* 68: 807-824, 2018. 査読有

[ 学会発表 ] ( 計 2 件 )

Ishii Kei, Asahara Ryota, Liang Nan, Komine Hidehiko, Matsukawa Kanji. Contribution of the rostroventral midbrain to movement-related cardiovascular activation. 9th

FAOPS congress in conjunction with The 96th Annual Meetings of the Physiological Society of Japan, 2019年3月.

Matsukawa Kanji, Ishii Kei, Asahara Ryota. Modulation of cardiac baroreflex by central command in daily life. 9th FAOPS congress in conjunction with The 96th Annual Meetings of the Physiological Society of Japan (招待講演), 2019年3月.

〔図書〕(計 1件)

松川寛二, 浅原亮太, 石井圭. (株)杏林書院. セントラルコマンドによる見込み制御 (特集 運動時の循環調節の探索と新しい発見を知る). 636-643, 2018年9月.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0件)

取得状況 (計 0件)

## 6. 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者

松川 寛二 (Matsukawa Kanji)

広島大学・医歯薬保健学研究院・教授

研究者番号：90165788

小峰 秀彦 (Komine Hidehiko)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・情報・人間工学領域・研究チーム長

研究者番号：10392614

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。