

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 21 日現在

機関番号：10101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2013

課題番号：24800001

研究課題名(和文) 行動選択における線条体ドーパミンの役割

研究課題名(英文) Role of the striatal dopamine in the selection of action

研究代表者

國松 淳(Kunimatsu, Jun)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：50632395

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：大脳基底核疾患によって時間情報処理に障害が生じることが知られているが、その神経機構はいまだ不明である。本研究では、ニホンザルに様々な長さの時間処理課題を訓練し、遂行中の線条体の神経活動を調べた。同部のニューロンは再現時間によって活動の時間経過を変化させた。薬物注入によって基底核の内部の直接経路と間接経路の信号強度を操作したところ、再現時間に変化が生じた。このことから、主観的な時間長が基底核内部経路のバランスによって調節されていることが明らかとなった。基底核疾患によって生じる様々な随意運動の障害も同メカニズムで説明される可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Although several lines of evidence suggest that the basal ganglia is involved in the monitoring of elapsed time, the underlying neuronal mechanisms remain unclear. To examine this, we recorded the neuronal activity in the striatum while monkeys performed a time reproduction task. Striatal neurons showed different time course of buildup activity depending on the length of the time to be reported. Furthermore, we manipulated signals in the direct and indirect basal ganglia pathways pharmacologically and examined the role of each pathway in keeping track of time. The reproduction of time interval was altered following the D1 or D2 receptors antagonist injection. Our data suggest that the subjective passage of time may be regulated by the balance of signals in the direct and indirect basal ganglia pathways. This neural mechanism could be generalized to other voluntary movement that is also regulated by the signals through the basal ganglia.

研究分野：神経科学

科研費の分科・細目：神経・筋肉生理学

キーワード：大脳基底核 眼球運動 タイミング ドパミン ニホンザル

1. 研究開始当初の背景

大脳基底核疾患の主要な症状として、随意的な運動の障害が知られている。このことからその制御に大脳基底核が関与していることは広く認められているが、これを実現している神経メカニズムの多くは未だ不明である。大脳基底核は複数の核によって構成されていることから、それらの核が相互に連絡することで複雑な情報処理が可能となる。直接経路・間接経路・Hyper 直接経路という3つの内部経路があり、そのうちもっとも速い情報伝達経路である Hyper 直接経路は衝動的な運動を抑制していることが示唆されているが、直接経路と間接経路の役割についてはいまだはっきりとしていない。間接経路は、基底核を構成する大部分の核を含んでおり、この経路は基底核での信号処理に重要な役割を果たしていると考えられる。大脳基底核疾患の病態の理解のためにもこの解明が求められている。

2. 研究の目的

眼球運動系をモデルに、随意運動の制御における線条体の役割を明らかにすることを目的に研究を行った。当初の計画では、ルールに従った行動の選択と、適切な運動タイミングの制御という異なった2つの行動制御に着目して研究を行う予定であったが、前者については意味のある結果が見いだせなかった。本研究課題では、自発的な運動のタイミング制御について下記の2つの研究を行った。

(1) 基底核は数秒から数分までの範囲の時間をモニターして、運動を開始するタイミングを調節していると考えられており、一方で小脳は数百ミリ秒の範囲での運動の細かい調整や感覚予測に必要であることが報告されている。このように両領域は異なった時間間隔の情報処理を担っていると考えているが、これらを直接比較した研究はなく、具体的な神経メカニズムはわかっていない。これを調べるために、様々な長さの時間再現課題をサルに行わせ、そのときの歯状核および尾状核の神経活動を比較した。

(2) 基底核の内部経路の信号強度を操作することでサルの自発的な運動のタイミングを操作することを試みた。直接経路、間接経路への信号強度は、それぞれ線条体のドパミン D1 および D2 受容体が調節している。最近の研究から、線条体ドパミン系が時間情報処理に関与する可能性が示唆されている。ことから、両経路の相対的な信号強度を薬理的に操作することで時間間隔の制御に影響を与え、これらの経路が果たす役割の一端を明らかにできると考えられる。

3. 研究の方法

実験には2頭のニホンザルを用いた。動物の飼養およびすべての実験手技は本学動物委員会の承認を事前に得た上でを行い、文科省バイオソース計画の指針を遵守して行った。

サルはあらかじめ自発的にチェアに座るように訓練し、イソフルレンによる全身麻酔下で無菌的操作によって眼位測定用のアイコイルと頭部固定用の器具を埋め込んだ。術後は十分な鎮痛を行い、必要に応じて抗生剤の投与を行った。十分な回復期間の後、時間再現課題を数ヶ月にわたって訓練した。この課題では、視覚刺激の提示から一定の時間が経過した後に、自発的にサッカド眼球運動を行うと報酬が与えられる(図1A)。十分な成功率で課題を遂行できるようになった後に、手術的に頭部にシリンダーをとりつけた。尾状核と小脳核の位置はあらかじめ

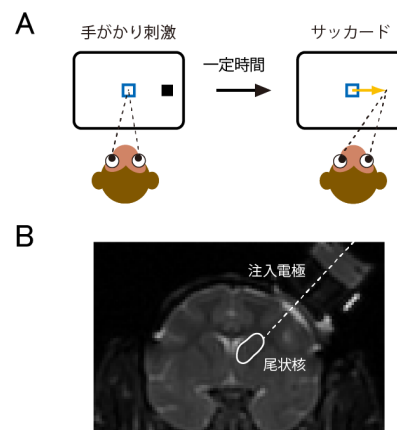


図1. 研究の方法。
A. 時間再現課題。手がかり刺激が消えて一定時間 (300, 900, 2100ms) の後に、刺激があった場所に自発的に目を向けると報酬のジュースが与えられる。
B. 薬剤注入部位。サルのチャンパーを取り付け、そこから尾状核に向かって注入電極を挿入する。神経活動を記録しながら進めることで薬剤注入部位を正確に決めることができる。

MRI を撮影して同定した(図1B)。市販の金属電極を用いて線条体と小脳歯状核から単一神経細胞外記録をおこなった。また同部にドパミン受容体作動薬、拮抗薬およびニコチン性アセチルコリン受容体作動薬、拮抗薬を微量投与し、時間再現への影響を調べた。

4. 研究成果

(1) 時間再現課題遂行中に基底核(尾状核, n=68)および小脳(歯状核, n=35)の神経活動を記録したところ、どちらの領域も2/3以上のニューロンが運動に先立って徐々に増加する活動を示していた。一方で、小脳のニューロンは異なった時間間隔(300, 900, 2100 ms)でも同様の活動を示すが、基底核のニューロンは時間間隔に応じて異なった時間経過の活動を示した(図2)。これは、時間情報処理において、これら2つの皮質下構造がこれまで考えられてきたものとは異なった役割を担っていることを示している。以上から、小脳の信号は、自発運動のタイミングの微調整に重要であり、一方の基底核の信号は数百ミリ秒以上の間隔を計る際に経過時間を表現し、自発的な運動のタイミングを調節していると考えられる。この研究成果は国際学会なので発表し、現在国際専門誌に投稿準備中である。

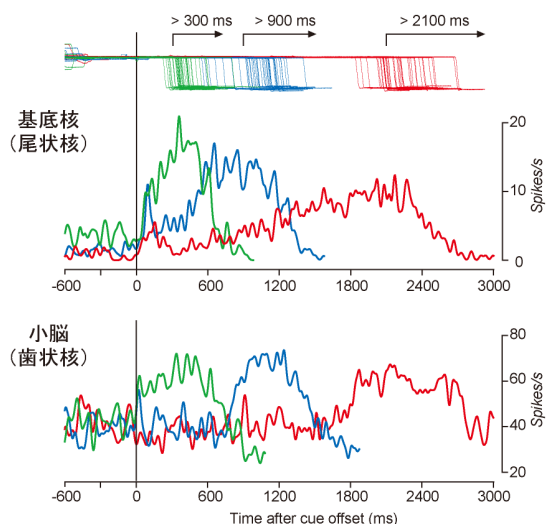


図2. 時間再現課題中の基底核と小脳ニューロンの活動の例。基底核ニューロンでは再現時間によって運動に先立った発火の上昇率が異なっているが、小脳ではどの時間長においても同様の活動を示す。

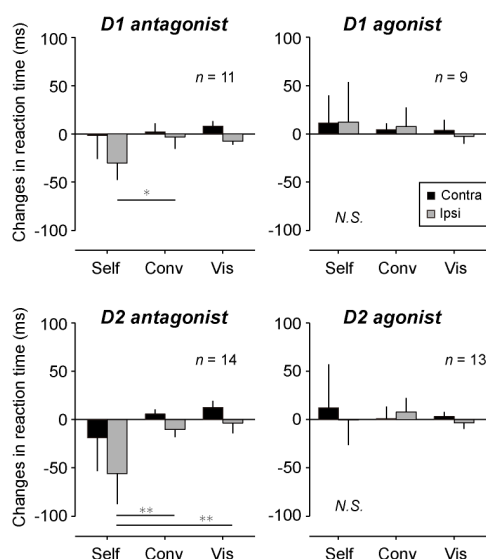


図3. ドーパミン受容体の作動薬・拮抗薬の投与効果。Trig は固視点が消えたことを合図に手がかりのあった位置に眼球運動させる。Vis は視覚刺激に向かって即座に目を向ける。D1、D2 いずれも作動薬の投与では効果がないが、拮抗薬では自発的に運動を行わせたとき(Self)にのみ反応時間が変化した。

(2) 上記に報告したように、線条体において、運動のタイミングを再現するような運動前に活動を上京させる活動が記録された。次に、このような神経活動が記録された線条体の部位に薬剤注入を行った。D1 受容体の作動薬 (SKF38393, 3.0g/l, 2μl)、拮抗薬 (SCH23390, 8.0g/l, 2μl) D2 受容体の作動薬 (quinpirole, 5.0g/l, 1~2μl)、拮抗薬 (eticlopride, 6.0g/l, 2μl) をそれぞれ局所投与し、行動の変化を調べた。複数の実験での反応時間の変化を図3にプロットした。D1 および D2 拮抗薬では自らタイミングを決めて眼球運動をするとき (Self) に薬物投与の影響が大きいことがわかる。一方で固視点が消えるのを合図に手がかり刺激のあった場所に向かって眼球運動を行う場合 (Trig) や、視覚刺激に直接目を向けるとき (Vis) には反応時間に大きな変化を認めなかった。これらの効果は D2 拮抗薬でより顕著であった。一方で、D1 および D2 作動薬ではいずれの条件でも効果に差はなかった。このことから、主観的なタイミングはこの両経路のバランスによって制御されていることが示唆される。これはパーキンソン病患者や D2 拮抗薬のハロペリドールの投与によって、時間長の判別が困難になることと一致する。この研究成果は国際学会なので発表し、現在国際専門誌に投稿準備中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

田中 真樹、國松 淳、大前彰吾、時間の測り方 (Neural representation of time) *Brain and Nerve*, 査読無、2013、65(8): 941-948.
國松 淳、田中 真樹、視床大脳経路による運動の制御:ニホンザルの眼球運動を指標とした研究 (Role of the primate thalamocortical pathways in the generation of eye movements) *比較生理生化学会誌*, 査読有、2012、29(4): 235-241.

[学会発表](計12件)

Kunimatsu J, Suzuki T, Tanaka M. 'The basal ganglia indirect pathway plays a role in temporal processing' The 43rd Annual Meeting of the Society for neuroscience, San Diego, California, November, 11, 2013.

Matsuyama K, Kunimatsu J, Tanaka M. 'Predictive activity in the primate motor thalamus during the missing oddball task' International symposium on prediction and decision making, Kyoto, October, 14, 2013

國松 淳、大前彰吾、鈴木智貴、田中 真樹「時間再現における基底核と小脳の役割の比較」第7回 Motor control 研究会、東京、2013年9月7日

鈴木智貴、國松 淳、田中真樹「一定の時間経過を報告する際の線条体ニューロンの活動」平成25年度包括脳ネットワーク「夏のワークショップ」、名古屋、2013年8月30日

Kunimatsu J, Ohmae S, Tanaka M. 'Neuronal representation of temporal information in the basal ganglia and the cerebellum' (基底核および小脳における

時間情報の神経表現) The 36th Annual Meeting of the Japanese Neuroscience Society, Kyoto, June, 22, 2013.

國松 淳、大前 彰吾、田中 真樹「時間再現課題における小脳と基底核の役割」脳と心のシンポジウム 第13回冬のワークショップ、留寿都、2013年1月10日

Kunimatsu J, Ohmae S, Tanaka M, 'Analysis of Subcortical Signals for Temporal Prediction and Decision Making' 新学術領域「予測と意思決定」第4回領域会議、京都、2012年11月17日

Kunimatsu J, Tanaka M. 'Role of striatal dopamine in the initiation of self-timed saccades' (線条体ドーパミンの自発性サッカードのタイミングへの関与) The 35th Annual Meeting of the Japanese Neuroscience Society, Nagoya, September, 19, 2012.

松山 圭、國松 淳、田中 真樹「サル視床ニューロンにおける反応性から予測性への活動変化」第92回日本生理学会北海道地方会、札幌、2012年9月1日

國松 淳、田中 真樹「線条体ドーパミンによる自発的な運動のタイミング調節」第92回日本生理学会北海道地方会、札幌、2012年9月1日

松山 圭、國松 淳、田中 真樹「オドボール課題遂行中のサル視床ニューロンの予期的活動」第6回 Motor control 研究会、岡崎、2012年6月23日

國松 淳、田中 真樹「自発性サッカードのタイミング制御におけるドーパミンの関与」第6回 Motor control 研究会、岡崎、2012年6月23日

[その他]

招待セミナー

Kunimatsu J、'Neural mechanisms for the self-timed movements': Columbia University (Organizer: Michael E. Goldberg)、New York、November、18、2013.

ホームページ等

<http://niseiri.med.hokudai.ac.jp/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

國松 淳 (KUNIMATSU Jun)
北海道大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：5 0 6 3 2 3 9 5

(1)連携研究者

なし