

令和元年6月4日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01449

研究課題名（和文）リハビリテーション技術確立のための運動学習における行動柔軟性に関する基礎研究

研究課題名（英文）Rehabilitation technology and behavioral flexibility in motor learning

研究代表者

米田 貢（Yoneda, Mitsugu）

金沢大学・保健学系・准教授

研究者番号：70334787

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：リハビリテーションにおける障害者の機能および能力害の回復には運動学習が重要であり、段階付けられた行動の学習には柔軟な適応行動が必要である。実験動物を用いた研究では、学習行動のステップアップにより、より複雑な行動の獲得における神経基盤については不明な点が多い。本研究では学習に重要な大脳基底核系における内因性カンナビノイド、ドーパミン、テオブロミンの学習への影響をマウスの3レバー・オペラント課題を用いて検討した。その結果、(1) 2-AG/CB1受容体シグナルは、行動の柔軟性に関与している、(2) 脳内BDNFレベルの上昇は運動学習を促進させる、ことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大脳基底核が学習に重要な役割を担うことは多くの研究から示唆されているが、脳内の詳細なメカニズムは解明されていない。我々が開発し用いた3レバーオペラント課題による運動学習は、いくつかの段階を経て学習が獲得される。この課題の学習過程におけるドーパミン、カンナビノイド系などの脳内情報伝達の役割が明らかになれば、実際に障害を負った人が回復する上で再度行動を獲得し、生活に適應するための方略の提案につながる可能性がある。今後、リハビリテーションの効果的な訓練プログラムや評価方法を確立することに役立つことが期待できる。

研究成果の概要（英文）：Motor learning is important for disabled people when recovering from impairments or disabilities during rehabilitation, and flexible adaptive behavior is required for staged action learning. In studies using laboratory animals, there are many unclear points related to the neural base when capturing more complex behaviors. In this study, we investigated the impact, in the basal ganglia system, which is important for learning, of endocannabinoids, dopamine, and theobromine on learning, using three lever operant tasks by mice. The results suggested that (1) 2-AG/CB1 receptor signals contribute to flexibility of action, and (2) an increase of the BDNF level in the brain stimulates motor learning.

研究分野：作業療法科学

キーワード：リハビリテーション 運動学習 行動柔軟性 大脳基底核 ドーパミン カンナビノイド テオブロミン オペラント

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

1. 研究開始当初の背景

運動学習はヒトのあらゆる生活・動作の獲得に重要である。多くの障害者は獲得した技能や動作を失うため、リハビリテーションによる再学習が必要で運動学習が基本になる。運動学習の仕組みを明らかにできれば、リハビリテーションの効果を明確に示すこと、技術的な発展が期待できると考えた。

我々は、3つのレバー押しオペラント行動を用いた運動学習の動物モデルについて、ラット(2006)、マウス(2015)で確立した。この課題では、3つのレバーの順番を学習させ、かつ素早く押させる(1秒以内)、とてもユニークな課題である。

運動学習の脳内回路については、内部モデルによる教師ありの小脳系、強化方式の大脳基底核系、視床を介した大脳皮質系が2つの学習モジュールに対して等しく関与する。また、大脳基底核系は学習過程で目標指向行動から習慣的反応に回路がシフトする。この回路シフトが行動の再適応・柔軟性の役割を担うと示唆されているが、解明されていない。

2. 研究の目的

線条体ドーパミン D2 受容体の長期抑圧は、カンナビノイドにより修飾されることから、幾つか存在する内因性カンナビノイド系関連分子の遺伝子欠損マウスを用いて、3レバー・オペラント課題を詳細に解析することで大脳基底核に依存した運動学習と行動柔軟性の神経基盤を明らかにすることができると考え、本研究計画に至った。

3. 研究の方法

マウスの行動実験課題には、3レバー・オペラント課題を用いた。この課題は、強化子(餌)を利用し3つのレバーの順序(図1)と、素早く押す(0.5秒以内)ことを学習させる。順序の学習には行動柔軟性を必要とする。最初は3つのレバーどれを押しても餌が出るが、学習段階に合わせて、有効なレバー数を2つ、1つと減らすため、マウスは押しても餌の出ないレバーから別のレバーを押すことに適応して行動しなければならない(図2)。

さらに、学習したレバーの順序(図1左)を逆転したリバー課題(図1右)においても、学習した順序を抑制し逆の順序を学習するために行動柔軟性を必要とする。



図 1.3 レバー・オペラント課題

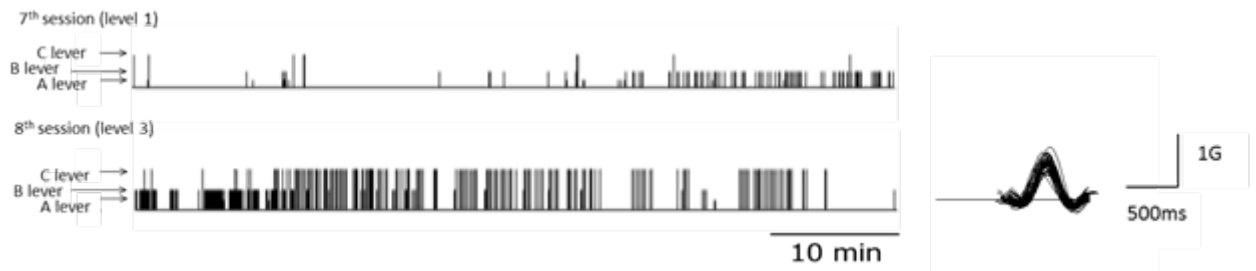


図 2. 行動の切り替えとレバー信号

本研究では、DGLa 欠損 (DGL -KO) マウス、テオプロミン摂取 (TB) マウス、老齢 (19ヶ月齢) マウスおよび MPTP 投与によるパーキンソンモデル (MPTP) マウスを用いて、1レバー、3レバー、およびリバー3レバー作業中のレバー押しを分析した。

4. 研究成果

1) MPTP マウスの学習成績の低下

MPTP マウスは、対照マウスと比較して、1レバー課題における成績に差はなかった。試行錯誤の指標である win-stay の行動選択(強化後に同じレバーを押す)の割合は、対照マウスより MPTP マウスの方が高かった。3レバー課題では、成功率は MPTP マウスで低く、AA / BB / CC パターンの数は MPTP マウスで高かった。これらの結果は、MPTP マウスが同じレバーを繰り返し押す傾向があることを示唆しており、これは順序を伴う運動学習を妨げることが示唆された。この課題が大脳基底核およびドーパミン作動性シグナルに依存していることを示唆している。

2) DGL -KO マウスの成績低下

DGL -KO マウスは野生型マウスと比較して、1レバー課題では1セッションのレバー押し総数の増加に遅延を示し、1レバー課題を完了するためにより多くのセッション数を必要とした。さらに3レバー課題と逆転3レバー課題ではより低い成功率を示した。我々のデータは内在性

カンナビノイド系が課題条件の変更に応じて行動を適応させる上で重要な役割を果たすことを示唆する。

3) TB マウスの優れた成績

TB マウスは、対照マウスと比較して、1 レバー課題における柔軟性(非活性レバー押し行動)、3 レバーおよびリバース 3 レバー課題における効率において優れた能力を示した。

TB を摂取したマウスの脳内には TB の存在が確認され、脳由来神経栄養因子 (BDNF) の上昇が確認された。したがって、脳内 BDNF の上昇は運動学習の促進に寄与することが示唆された。

4) 老齢マウスの学習の遅延

老齢 (19 ヶ月齢) マウスは、対照 (10 週齢) マウスと比較して、1 レバー課題でのレバー押し行動の増加が緩やかであり、課題を達成するためにより多くのトレーニングセッションを必要とした。3 レバー課題では、効率の上昇が遅く、課題達成のためにより多くの訓練セッションを必要とした。リバース 3 レバー課題では、老齢マウスの効率は低い傾向にあったが、対照マウスと同じセッション回数で課題を達成できた。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

Ota T, Yoneda M, Kikuchi Y, Ohno-Shosaku T: Relationship between prediction-based motor control during loading task and motor learning during lever-pressing task. J Wellness Health Care 41:37-48, 2017 (査読有) .

Yoneda M, Sugimoto N, Katakura M, Matsuzaki K, Tanigami H, Yachie A, Ohno-Shosaku T, Shido O: Theobromine up-regulates cerebral brain-derived neurotrophic factor and facilitates motor learning in mice. J Nutr Biochem 39:110-116, 2017 (査読有) . (doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.10.002.)

[学会発表](計 15 件)

米田真, 谷上颯, 中川雅崇, 臼田明莉, 杉本直俊, 少作隆子: 3 レバー・オペラント課題における学習効率と行動柔軟性: カンナビノイド系とテオブロミン. 第 12 回日本作業療法研究学会学術大会, 2018 年 .

Kikuchi Y, Matsushima S, Nakagawa S, Sakata R, Yoneda M, Koike Y: Age-related changes in prediction-based motor control assessed by loading task in healthy volunteers . (重りの負荷課題を用いた予測に基づく運動制御の年齢による変化). 第 41 回日本神経科学大会, 2018 年 .

Ota T, Kikuchi Y, Yoneda M, Koike Y, Ohno-Shosaku T: The relationship between prediction-based feedforward motor control during loading task and motor learning during lever pressing task .(重りの負荷課題の予測に基づくフィードフォワード制御とレバー押し課題の運動学習の関係). 第 41 回日本神経科学大会, 2018 年 .

Nakagawa M, Usuda A, Tanigami H, Yoneda M, Sugimoto N, Ohno-Shosaku T: The performance of aged mice in 1-lever, 3-lever, and reverse 3-lever operant task .(高齢マウスの 1 レバー, 3 レバー, 逆転 3 レバー・オペラント課題の成績). 第 41 回日本神経科学大会, 2018 年 .

米田真, 谷上颯, 臼田明莉, 中川雅崇, 菊池ゆひ, 杉本直俊, 少作隆子: 運動学習および行動柔軟性に影響をおよぼす因子: カンナビノイド系とテオブロミン. 第 95 回日本生理学会大会, 2018 .

米田真, 谷上颯, 田端佑樹, 越後亮介, 少作隆子: 3 レバー・オペラント課題における 2-AG 合成酵素 DGL 欠損マウスの適応行動の障害 . 第 39 回 日本生物学的精神医学会・第 47 回 日本神経精神薬理学会 合同年会, 2017 年 .

Yoneda M, Tanigami H, Nakagawa M, Usuda A, Tabata Y, Ohno-Shosaku T: Behavioral evidence for a physiological role of the endocannabinoid system consisting of 2-AG and CB1 receptors in enhancing motor learning. (運動学習における内因性カンナビノイド 2-AG と CB1 受容体の関与). 第 40 回日本神経科学大会, 2017 年 .

Tanigami H, Yoneda M, Sugimoto N, Tabata Y, Katakura M, Matsuzaki K, Yachie A, Shido

O, Ohno-Shosaku T: Positive effects of theobromine-containing diet on cerebral CREB/BDNF pathways and motor learning in mice. (マウスの運動学習およびBDNF発現量に対するテオブロミン摂取の効果). 第40回日本神経科学大会, 2017年.

Kikuchi Y, Yoneda M, Terashima S, Takabayashi R, Ota T, Ohno-Shosaku T: Impaired reinforcement learning and response inhibition in conflict decisions during probabilistic selection task in schizophrenia patients. (Probabilistic Selection Taskにおける統合失調症患者の強化学習障害). 第40回日本神経科学大会, 2017年.

米田貢, 谷上颯, 臼田明莉, 田端祐樹, 菊池ゆひ, 少作隆子: 2-AG合成酵素DGL欠損マウスはCB1受容体欠損マウスと同様のレバー押し学習障害を示す. 第94回日本生理学会大会, 2017年.

Sugimoto N, Katakura M, Matsuzaki K, Yoneda M, Sumiyoshi E, Ohno-Shosaku T, Yachie A, Shido O: Theobromine crosses the blood brain barrier resulting in increased phosphorylation of vasodilator-stimulated phosphoprotein and cAMP-response element-binding protein in the mouse brain. 21st International Conference of FFC, 2017年.

米田貢, 高林亮, 寺嶋翔子, 菊池ゆひ, 長澤達也, 三邊義雄, 少作隆子: Probabilistic Selection Taskにおける統合失調症患者の行動選択. 第38回日本生物学的精神医学会, 2016年.

Yoneda M, Tanigami H, Tabata Y, Echigo R, Sugimoto N, Ohno-Shosaku T: Positive effect of theobromine on motor learning and adaptive behavior of mice assessed by three-lever operant task. (3レバー・オペラント課題を用いたマウスの運動学習および適応行動に対するテオブロミン摂取の効果). 第39回日本神経科学大会, 2016年.

Kikuchi Y, Nakagawa S, Yoneda M, Koike Y, Ohno-Shosaku T: Differences in prediction-based motor control assessed in loading task between children and adults. 第39回日本神経科学大会, 2016年.

米田貢, 菊池ゆひ, 少作隆子, 小池康晴: 作業の遂行能力と大脳基底核および小脳の機能. 第10回日本作業療法研究学会, 2016年.

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

なし.

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 少作 隆子

ローマ字氏名: Takako, Ohno-Shosaku

所属研究機関名: 金沢大学

部局名: 保健学系

職名: 教授

研究者番号(8桁): 60179025

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 杉本 直俊, 越後 亮介, 谷上 颯, 臼田 明莉, 中川 雅崇, 菊池 ゆひ

ローマ字氏名: Naotoshi, Sugimoto., Ryosuke, Echigo., Hayate, Tanigami., Akari, Usuda.,

Masataka, Nakagawa., Yui, Kikuchi.

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。