

令和 4 年 5 月 20 日現在

機関番号：82609

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18410

研究課題名（和文）精神機能と運動機能を向上させるための意欲中枢側坐核への脳深部刺激法の開発

研究課題名（英文）Establishment of deep brain stimulation to the nucleus accumbens in animal model

研究代表者

鈴木 迪諒（SUZUKI, Michiaki）

公益財団法人東京都医学総合研究所・脳・神経科学研究分野・研究員

研究者番号：50826526

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：モデル動物を用いて、側坐核への閉回路脳深部刺激法を確立した。この閉回路側坐核刺激によって、動物は刺激と連合した運動に対する意欲と運動パフォーマンスを向上させた。しかし、側坐核刺激に依存した運動野神経活動の上昇は認めなかった。よって、側坐核刺激時にサルが発揮する力が大きくなるという現象は側坐核刺激による運動野の直接的な活動上昇ではなく、意欲の向上による二次的アウトカムであることが示唆された。また、側坐核への主な投射源である中脳ドーパミン領域を電気刺激すると運動野と筋の活動を誘発できることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって得られた成果は、側坐核の活性化が刺激と連合した行動への意欲の向上と運動パフォーマンス向上をもたらすというものである。運動麻痺を主症状とする脳脊髄損傷患者の多くがうつ病を併発することが多く、機能回復の阻害因子となっている。側坐核の活性化はこういった患者の治療戦略を検討する上で重要な手法になることが期待される。また、側坐核と同様に意欲生成に関わるとされる腹側中脳の活性化が運動野と筋の活動を誘発したことから、強い動機づけが運動パフォーマンスを高めると言われる経験値を説明できる神経基盤なのではないかと考えられる。

研究成果の概要（英文）：A closed-loop deep brain stimulation (DBS) to the nucleus accumbens (NAc) was established in animal model. The DBS to the NAc reinforced animal's behavior such as motivation for the behavioral task and motor performance. To investigate the neural mechanism by which the NAc DBS facilitated motor performance, recording from the primary motor cortex (M1) was conducted. Stimulus-triggered averaging for the neural spike in the M1 did not show the relationship between the NAc stimulation and the M1 activity. These results suggest that facilitated motor performance was a secondary outcome due to increased motivation by the NAc DBS. In addition, electrical stimulation to the ventral midbrain induced cortical field responses in the M1 and further muscle activity.

研究分野：神経生理学

キーワード：意欲 モチベーション 運動 側坐核 運動野

1. 研究開始当初の背景

うつによる意欲低下は活動性の低下をもたらす。意欲の生成には側坐核という脳領域が関与していることが多くの先行研究によって明らかにされている。加えて、うつ病患者では、この側坐核が機能異常を示すこと、側坐核への脳深部刺激がうつ症状の軽減をもたらすことが報告されている。また、脳脊髄損傷患者の多くがうつ症状を併発し、運動機能回復を阻害する因子として問題にもなっている。これまでに、研究代表者は脊髄損傷モデルのサルを用いて、機能回復過程において意欲を司る側坐核と運動関連領域が大規模な神経ネットワークを形成していること、および運動機能回復に側坐核が必要不可欠であることを証明した。このことは、側坐核が運動という行動レベルの改善に寄与することを示している。このことから、側坐核への脳深部刺激によって精神機能の向上と活動性・運動機能の向上が期待できる。そこで、本研究では側坐核活性化は精神機能と運動機能を同時に向上させることが可能なのではないかという仮説を立てた。

2. 研究の目的

本研究では霊長類モデル動物を用いて、意欲の向上を実現する側坐核脳深部刺激法を確立し、側坐核刺激が意欲と運動パフォーマンスを向上させることを行動学的に証明し、その神経メカニズムの一端を明らかにする。

3. 研究の方法

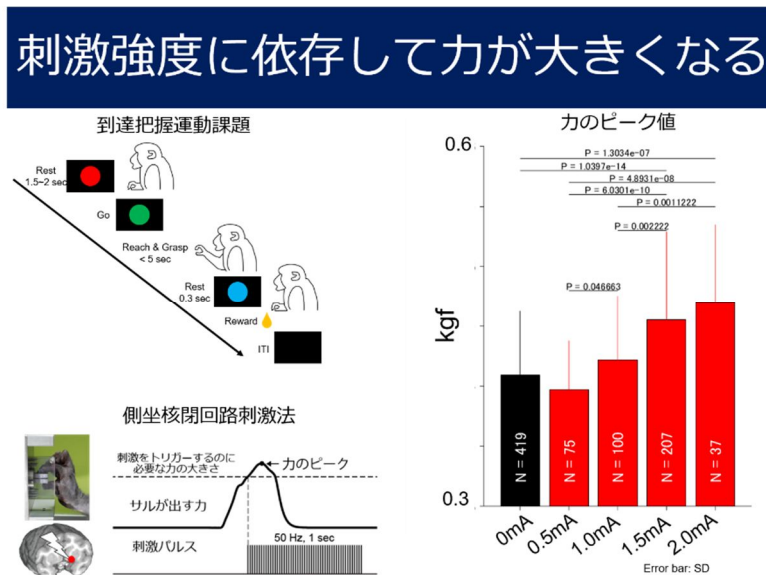
サルに把持運動課題を学習させ、サルが発揮する把持力が一定の値を超えると側坐核に対して電気刺激を与える閉回路の刺激法を開発した。そして、この閉回路での側坐核刺激がどのような行動変容をもたらすのかを検証した。また、誘発された行動がどのような神経メカニズムによって生じるのかを脳活動・筋活動を同時記録することによって検証した。

4. 研究成果

(1)側坐核への閉回路刺激によって、刺激を誘発する行動を強化することに成功した。刺激無しセッションでは数百試行程度しか運動を行わなかったサルが、刺激ありセッションでは約3倍の試行数を行うようになった。このような行動強化の効果は刺激をオフにしても数日間継続した。このような結果は2頭のサルで確認できた。

(2)側坐核への閉回路刺激によって、運動パフォーマンスを高めることに成功した。刺激発生の条件はサルが発揮する力がある一定の値を超えることとした。すると、側坐核へ入力される刺激強度が高いほど、サルが発揮する力が大きくなり、刺激強度と発揮される力の間には正の相関があった(図1)。また、反応時間を刺激なし

図 1



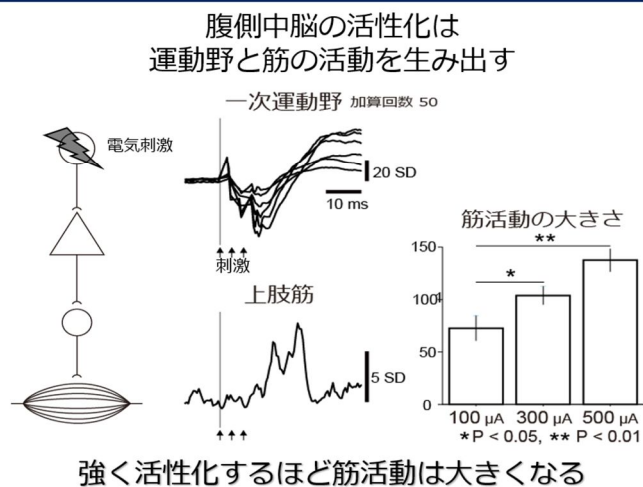
と刺激ありで比べると刺激あり時で反応時間は短縮傾向にはあったが、有意差はなかった。

(3)次に、上記の結果が生じた背景に側坐核の活性化による運動野神経細胞の活動促進があるのではないかと考え、一次運動野に 96ch の記録電極を慢性的に埋め込んだ。刺激によって誘発される運動野の神経スパイクを解析したところ、側坐核刺激に依存した神経細胞の応答は認められなかった。この結果から、上記(2)の結果の背景には、側坐核刺激が運動野の活動を促進するというよりは、側坐核刺激によって次の試行に対する意欲そのものを向上させ、結果として力の出力が上がったと考えるべきであるという結論に達した。

(4)上記の結果を受けて、側坐核への投射源である腹側中脳のドーパミン領域に着目した。この領域は側坐核同様に意欲の生成に関与する脳領域である。そこで、腹側中脳を刺激した際に誘発される皮質脳波と筋活動を記録したところ、腹側中脳への刺激は一次運動野の活動と筋活動を誘発することを見出した。また一次運動野を不活性化すると腹側中脳への刺激に依存した筋活動は誘発されなくなった。このような結果から、腹側中脳は一次運動野を介して、筋出力を制御可能であることが示唆された(図2)。

図 2

腹側中脳の活性化は運動野と筋の活動を生み出す



強く活性化するほど筋活動は大きくなる

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Suzuki Michiaki, Onoe Kayo, Sawada Masahiro, Takahashi Nobuaki, Higo Noriyuki, Murata Yumi, Tsukada Hideo, Isa Tadashi, Onoe Hirotaka, Nishimura Yukio	4. 巻 30
2. 論文標題 The Ventral Striatum is a Key Node for Functional Recovery of Finger Dexterity After Spinal Cord Injury in Monkeys	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 3259 ~ 3270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhz307	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 Suzuki Michiaki, Inoue Ken ichi, Nakagawa Hiroshi, Ishida Hiroaki, Kobayashi Kenta, Isa Tadashi, Takada Masahiko, Nishimura Yukio	4. 巻 600
2. 論文標題 A multisynaptic pathway from the ventral midbrain toward spinal motoneurons in monkeys	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 1731 ~ 1752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP282429	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Michiaki Suzuki
2. 発表標題 Ventral Striatum as a potential therapeutic target for functional recovery after spinal cord injury
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Michiaki Suzuki, Yukio Nishimura
2. 発表標題 Long-lasting reinforcement in motor task through nucleus accumbens stimulation
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木迪諒
2. 発表標題 意欲中枢が機能回復を支える神経機序
3. 学会等名 第27回脳機能とリハビリテーション研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京都医学総合研究所 脳機能再建プロジェクト ホームページ
<https://www.igakuken.or.jp/neuroprosth/>
 公益財団法人東京都医学総合研究所脳機能再建プロジェクトホームページ
<http://www.igakuken.or.jp/neuroprosth/>

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