

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 12 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22790824

研究課題名（和文） ドパミン神経系の脳可塑性と運動強化に与える影響

研究課題名（英文） Effect of dopaminergic system to motor cortical plasticity and motor learning

研究代表者

植木 美乃（UEKI YOSHINO）

名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：40467478

研究成果の概要（和文）：ドパミンが強化学習に重要であることが、動物モデルを用いた研究で報告されている。本研究では、 ^{11}C -ラクロプライド-ポジトロン断層法(PET)を用いて、パーキンソン病患者では運動技能が強化されず、右線条体での内因性ドパミンの放出が低下していることを示した。以上より、運動技能強化には被核における内因性ドパミンの放出が重要であり、技能強化過程における運動皮質-基底核路の動的変化にドパミンが重要な役割を果たすことが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Animal studies have suggested a functional importance for striatal dopamine release in the learning of new motor memory and reinforcement learning. It remains unclear however, if the acquisition of new motor skills is impaired in Parkinson's disease (PD) patients and whether this is correlated with the impaired striatal dopamine release. To elucidate this, we investigated changes in striatal dopamine levels using ^{11}C -raclopride (RAC) PET in normal subjects and PD patients. Results suggest that impaired acquisition of new motor skill in PD is associated with the impaired dopamine release in the putamen. Based on previous reports, reduced putaminal dopamine release in PD causes the impaired cortico-striatal circuit, which may be related to the encoding a new motor memory during skill acquisition.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	600,000	180,000	780,000
2011 年度	600,000	180,000	780,000
2012 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	1,800,000	540,000	2,340,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：ドパミン、脳可塑性、パーキンソン病、運動学習、脳機能イメージング

1. 研究開始当初の背景

(1) ドパミンとシナプス可塑性や運動強化との関連は、動物モデルでは研究が進められている。サルでは、線条体での黒質ドパミンニューロンが報酬予測誤差に対して応答することが報告されており、これは、大脳基底核の強化学習モデル構築の基となっている。さらにシナプスレベルでも、ドパミンが大脳運動皮質内や線条体でのグルタミン酸作動性シナプスの可塑性誘導に必要不可欠であることが報告されている。しかしながら、ヒトでは、非侵襲的に脳可塑性を評価することが困難であったため、ドパミンと脳可塑性や運動強化との関連は全く知られていなかった。

(2) パーキンソン病では、運動学習機能が障害され、それが長期的リハビリテーション予後を悪化させているとの報告がある。しかしながら、ヒトでは、ドパミン神経系が脳可塑性や運動強化に与える影響をグローバルな脳内ネットワークとして解明する方法論が確立されていない。

このような状況を打破するには、従来の行動評価手法のみならず、非侵襲的脳機能研究法である $[^{11}\text{C}]$ -ラクロプライド-ポジトロン断層法 (Positron emission tomography; PET) を併用した多面的な評価が必要となる。そこで、本研究では、ラクロプライドPETと新たな行動評価法を用いた多面的評価によって、ヒトでのドパミン神経系と脳可塑性や強化学習との関連をグローバルな脳内ネットワークとして評価する新たな手法を確立することを目的とする。さらに、それをパーキンソン病患者に応用し、将来的には薬剤とリハビリテーションを統合した新たな

包括的治療戦略を提案していくことを目指す。

2. 研究の目的

本研究では、ラクロプライドPETと新たな運動学習評価法を用いた多面的評価によって、ヒトでのドパミン神経系と脳可塑性や強化学習との関連をグローバルな脳内ネットワークとして評価する新たな手法を確立すること、さらに、それをパーキンソン病患者に応用し、パーキンソン病の強化学習障害の機序を解明することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、運動記憶の符号化と線条体ドパミンとの直接の関連を調べるため、2段階（運動習得時と習得後）における線条体の内因性ドパミン量の差異を、ドパミン受容体イメージングの一手法であるラクロプライドポジトロン断層法

(raclopride-positron emission

tomography; RAC-PET) を用いて検討した (図1)。その際に各段階での運動遂行は同等となるようにした。対象は健常高齢者8名、パーキンソン病患者8名とした。

(1) 運動習得課題；

被験者はメトロノーム音に同調して非効き手である左母指の対立運動を反復した。課題遂行中の左母指の運動加速度をリアルタイムに測定し、各運動の最大加速度を記録してモニター上に表示し、被験者に自身の運動情報を視覚的フィードバックすることで運動効率化を図った。課題による行動学的評価では、運動効率の変化を各セッションの運動加速度の平均値

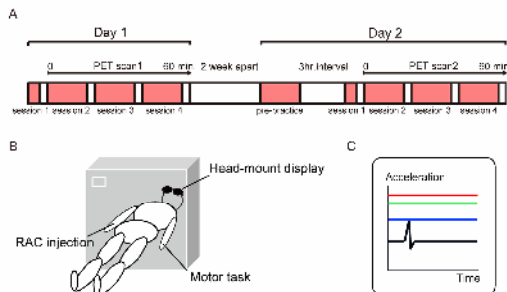
で定量化しその変化を比較検討した。

(2) 運動習得後（対照）課題；

対照課題として、左母指の運動強化を既に習得し、左母指屈曲運動の加速度がプラトーに達した時点での施行を用いた。PET撮像3時間前に2ブロックの再学習を行い、加速度がプラトーに達していることを確認した。

ラクロプライドPET；ドパミン神経伝達が活性化し、内因性ドパミンが放出された場合には、局所の受容体結合能（Binding potential; BP 値）が低下することが知られている。したがって、運動強化とドパミン神経伝達との直接的関連性の検証は、（運動習得課題で計測したBP）-（対照課題で計測したBP）の差分法によりBP低下率により定量化した。

図1 実験手法



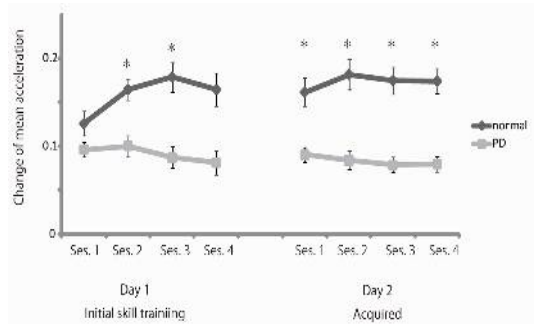
4. 研究成果

(1) 運動習得率

課題による行動学的評価では、運動効率の変化を各セッションの運動加速度の平均値で定量化しその変化を比較検討した。その結果、健常高齢者では、運動技能の習得時では運動加速度が有意に上昇したのに対して、習得後では既に運動加速度がプラトーに達しており、有意な上昇は認めなかった。それに対してパーキンソン病では、運動技能習得の段階

で運動加速度の有意な上昇は認めなかった。

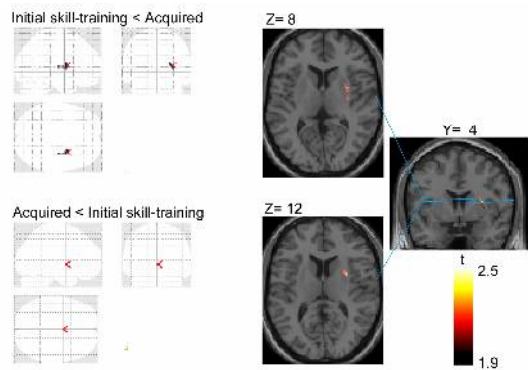
図2 運動学習曲線



(2) ラクロプライドPET

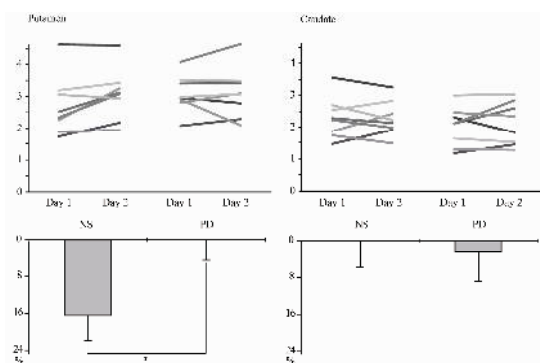
健常者の運動習得課題では対照課題と比較して、右線条体にて有意な内因性ドパミン量の増加を認めた。統計的パラメトリックマップ解析では、右前背側線条体での内因性ドパミン量の有意な増加を認めた。

図3 運動習得時の右線条体での内因性ドパミン誘導



さらに、パーキンソン病患者との比較では、健常者では運動習得課題で右被殻に有意な内因性ドパミン量の増加を認めたが、パーキンソン病患者では認めなかった。それに対して尾状核では両群間に差違を認めなかった。

図 4 運動習得時の健常高齢者とパーキンソン病患者の内因性ドパミン量の比較



健常者での統計的パラメトリックマップ解析では、右前背側線条体での内因性ドパミン量の有意な増加を認め、パーキンソン病では線条体での内因性ドパミン量の有意な増加を認めなかった。同部位は白質トラクトグラフィによる既報告に基づく大脳運動関連皮質へ投射することが示されており、運動技能習得における線条体のドパミン放出がダイナミックな基底核-運動皮質回路修飾に重要な役割を果たす可能性が示唆される。今後は、RAC-PETを含めた神経機能画像手法と経頭蓋的磁気刺激法を組み合わせた研究により、大脳基底核-運動皮質回路の可塑性と線条体ドパミンとの関連性が明らかとされるだろう。これらの知見は、パーキンソン病や関連疾患における薬剤とリハビリテーションを統合した新たな包括的治療戦略を期待させるものである。

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 6 件)

- ① Kawashima S, Ueki Y, Mima T, Fukuyama H, Ojika K and Matsukawa N. Differences in dopaminergic modulation to motor cortical plasticity between Parkinson's disease and multiple system atrophy. PLoS ONE, 8(5):e62515, 2013, 査読有
DOI:10.1371/journal.pone.0062515
- ② Kawashima S, Ueki Y, Kato T, Matsukawa N, Mima T, Hallett M, Ito K and Ojika K. Changes in striatal dopamine release associated with human motor-skill acquisition. PLoS ONE, 7(2):e31728, 2012, 査読有
DOI:10.1371/journal.pone.0031728
- ③ Thabit MN, Ueki Y, Koganemaru S, Fawi G, Fukuyama H and Mima T. Movement-related cortical stimulation can induce human motor plasticity. J Neurosci, 30(34):11529-36, 2010, 査読有
DOI:10.1523/JNEUROSCI.1829-10.2010
- ④ Kang SY, Wasaka T, Shamim EA, Auh S, Ueki Y, Lopez GJ, Kida T, Jin SH, Dang N and Hallett M. Characteristics of the sequence effect in Parkinson's disease. Mov Disord, 25(13):2148-2155, 2010, 査読有
DOI: 10.1002/mds.23251
- ⑤ Fathi D, Ueki Y, Mima T, Koganemaru S, Nagamine T, Tawfik A and Fukuyama H. Effects of aging on the human motor cortical plasticity studied by paired associative stimulation. Clinical Neurophysiol 121: 90-93, 2010, 査読有
DOI: 10.1016/j.clinph.2009.07.048
- ⑥ Kawashima S, Matsukawa N, Ueki Y, Hattori M, Ojika K. Pasteurella multocida meningitis caused by kissing animals: A case report and review of the literature J Neurol, 257 (4): 653-4, 2010, 査読有
DOI: 10.1007/s00415-009-5411-0

[学会発表] (計 8 件)

- ① Y.Ueki, S. Kawashima, N. Matsukawa T.Kato, K.Ito and T.Mima
Impaired motor skill acquisition in patients with Parkinson's disease
The 42th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, New Orleans, USA, October 14, 2012

- ② 植木美乃、川嶋将司、小栗卓也、松川則之、小鹿幸生、桜井圭太 線条体黒質変性症における MRI 被殻病変と脳可塑性変化との関連性の検討、神経学会総会、東京、2012年5月24日
- ③ 植木美乃、川嶋将司、小栗卓也、松川則之、小鹿幸生、美馬達哉、福山秀直 パーキンソン症候群における連合性対刺激法を用いた脳可塑性変化の検討、神経学会総会、名古屋、2011年5月19日
- ④ S. Kawashima, Y. Ueki, N. Matsukawa and K. Ojika, T. Kato and K. Ito
Change of striatal dopamine release associated with the human motor skill acquisition
The 40th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, USA, November 17, 2010
- ⑤ Y. Ueki, S. Kawashima, N. Matsukawa and K. Ojika, T. Mima and H. Fukuyama
Different dopaminergic modulation to motor cortical plasticity in Parkinson's disease and multiple system atrophy, The 29th International congress of clinical neurophysiology, Kobe, Japan, October 18, 2010
- ⑥ Y. Ueki Induced plasticity of the human motor cortex by paired associative stimulation The 29th International congress of clinical neurophysiology, Kobe, Japan, October 19, 2010
- ⑦ 佐橋健斗、植木美乃、梅村 淳、岡 雄一、松川則之、大喜多賢治、堀場充哉、小鹿幸生ら
進行期パーキンソン病の立位姿勢制御に対する STN-DBS の効果
第4回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、京都、2010年10月8日
- ⑧ 佐橋健斗、植木美乃、梅村 淳、岡 雄一、松川則之、大喜多賢治、堀場充哉、小鹿幸生ら
進行期パーキンソン病の立位姿勢制御に対する STN-DBS の効果
第51回日本神経学会学術大会、東京、2010年5月22日

[図書] (計1件)

- ① 植木美乃、鏡像運動、パーキンソン病と Movement Disorders, 2013

6. 研究組織

(1) 研究代表者

植木 美乃 (UEKI YOSHINO)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：40467478

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
なし