運動リズムの発現・制御におけるドーパミンの役割

連続ボタン押し課題遂行へのドーパミン D2 受容体作動薬・阻害薬の効果

○宮地重弘¹・Elise Bernard² (非会員)・Emeline Mallet² (非会員)

(¹京都大学霊長類研究所・²Ecole Nationale Veterinaire de Toulouse)

キーワード: マカクザル、タイミング、リズム

Roles of dopamine in control of motor rhythm

Shigehiro MIYACHI¹, Elise BERNARD¹ and Emeline MALLET^{2,*}

(¹Primate Research Institute, Kyoto Univ., ²Ecole Nationale Veterinaire de Toulouse)

Key Words: macaque; timing; rhythm

目 的

時間認知、リズム認知および運動のタイミング制御には、大脳基底核、前頭葉皮質、小脳等の脳領域が重要であることが示唆されている。黒質ドーパミン細胞の脱落によって生じるパーキンソン病においては、特有の運動リズム障害が見られることが知られており、運動リズム制御における大脳基底核およびドーパミンの重要性が強く示唆される。

ドーパミンは神経細胞に対し、D1 および D2 受容体を介して興奮性、抑制性の相反する調節を行う。これら D1 および D2 受容体の活動が運動リズムの発現・制御にどのような役割を果たしているかを理解するには、実験動物に適切なリズム運動課題を訓練し、サブタイプ特異的ドーパミン受容体作動薬及び拮抗薬を投与し、課題遂行への影響を解析する必要がある。今回我々は、2頭のニホンザルに連続ボタン押し課題を訓練し、D2 特異的ドーパミン作動薬及び拮抗薬の投与が、リズムカルな連続ボタン押しと、個々の刺激に反応する連続ボタン押しにどのような影響を及ぼすかを解析した。

方 法

実験には2頭のニホンザル（オス。8才および5才）を用いた。サルは目前に設置された1つのLEDボタンを押すことによって課題を行なった。課題の基本は、ボタンがブザー音とともに光った時に素早くボタンを押すことであり、制限時間内にボタンを押すと液体報酬が与えられた。実験には2種類の課題（リズム課題とランダム課題）を用いた。

リズム課題では、刺激（LEDの点灯とブザー音、持続時間200ms）が800ms間隔で1試行あたり7回提示された。サルが刺激提示（onset）の前後260ms以内にボタンを押すと液体報酬が与えられた。報酬の量は、ボタン押しのタイミングの刺激提示からのズレが少ないほど多くなるよう設定された。刺激に対してボタン押しを行わなかったり、刺激の提示回数より2回以上多く押した場合には失敗とみなされ、試行は中断された。7回すべての刺激に対してボタン押しを行うと試行が成功とみなされ、7回目の刺激の1600ms後に追加の報酬（ボーナス）が与えられた。7回目の刺激提示の後、余分なボタン押しをしても失敗とはみなされなかった。

ランダム課題では、リズム課題と同様1試行あたり7回刺激が提示されたが、刺激のタイミングが予測できないよう、800ms、1200ms、1600msの3種類の刺激間隔が擬似ランダムに組み合わせられた。刺激の提示より前のボタン押しには報酬が与えられず、刺激提示後300ms以内に押すと、反応時間に応じて報酬が与えられた。1試行が成功すると、600ms後にボーナスが与えられた。

2つの課題ともに、10試行成功するか、成功失敗を合わせて20試行が終了すると1ブロックが終了となり、数分間の休憩が与えられた。通常1日の実験では、リズム課題1ブロック、ランダム課題3ブロックのサイクルを5サイク

ル、合計20ブロックを行わせた。

薬物の投与は筋肉内注射（D2作動薬クインピロール、0.02mg/kg; D2拮抗薬ハロペリドール、0.01mg/kg、以上各2セッション; 生理食塩水 4セッション）によって行なった。

結 果

リズム課題では、生理食塩水投与後（正常時）にはほとんど失敗はなく、1ブロックの最初の10試行の成功率の中央値は100%であった。ハロペリドール投与後も100%、クインピロール投与後には85%に低下した（ $p = 0.052$, Kruskal-Wallis test）。ポストホックテスト（Mann-Whitney U test）でも、正常時と比べてクインピロール投与後で成功率が下がる傾向が見られた（ $p = 0.028$ ）。正常時には7回のボタン押しをする割合は100%（中央値）であったが、ハロペリドール投与で80%、クインピロール投与では37%にまで低下した（ $p < 0.001$ ）。ポストホックテストではクインピロール投与後のみで、正常時及びハロペリドール投与後に比べて有意な減少が認められた（ $p < 0.005$ ）。3回目以降のボタン押しの間隔（第3～第4、第4～第5、第5～第6、第6～第7ボタン押しの間隔それぞれの平均）は、正常時にはほぼ800msであったが、クインピロール投与後には830ms程度まで延長した（ $p < 0.001$, 2-way ANOVA）。ハロペリドールでは、そのようなボタン押し間隔の延長は見られなかった。

ランダム課題では、正常時の試行成功率の中央値は90%だったのに対し、クインピロール及びハロペリドールの投与後にはそれぞれ75%、40%に低下した（ $p < 0.001$ ）。薬物投与後の失敗は、ほぼすべてが試行の中断（押すのをやめる）であり、過剰なボタン押しはほとんど見られなかった。ポストホックテストでクインピロールとハロペリドールの効果を比較すると、ハロペリドール投与後の成功率が有意に低かった（ $p = 0.005$, Mann-Whitney U test）。

考 察

一連の実験で、ドーパミン D2 受容体作動薬と拮抗薬は、リズムカルな連続ボタン押し（リズム課題）と個々の刺激に反応するボタン押し（ランダム課題）に対して、対照的な効果を及ぼすことが観察された。拮抗薬投与後はランダム課題での刺激に対する反応が著しく阻害されたが、リズムカルな運動は正常に近かった。これに対し作動薬投与後は、ランダム課題での運動障害は軽度で、リズムカルな運動の障害が顕著であった。以上の結果は、ドーパミンが、外的な刺激に反応する運動と内的なリズムに乗った連続運動のモードの切り替えに関与している可能性を示唆する。今後、D1 受容体の機能についても検討する必要がある。