HOKKAIDO UNIVERSITY

| | |
|---|---|
| Title | Studies on the roles of the primate globus pallidus external segment in voluntary eye movements [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review] |
| Author(s) | 吉田, 篤司 |
| Description | 配架番号：2183 |
| Degree Grantor | 北海道大学 |
| Degree Name | 博士(医学) |
| Dissertation Number | 甲第11936号 |
| Issue Date | 2015-06-30 |
| Doc URL | https://hdl.handle.net/2115/59685 |
| Rights(URL) | https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/ |
| Type | doctoral thesis |
| File Information | Atsushi_Yoshida_abstract.pdf, 論文内容の要旨 |

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏名　吉田　篤司

学位論文題名

Studies on the role of the primate globus pallidus external segment in voluntary eye movements

（随意性眼球運動における霊長類淡蒼球外節の役割に関する研究）

【緒言】自らの意志で行動を開始するとき、我々の脳は視覚、聴覚などの外的情報や記憶、情動などの内的情報を統合的に処理し、適切な運動とタイミングを選択している。こうした運動の随意制御には大脳基底核が重要な役割を果たしている。大脳基底核の機能を説明するための仮説として、直接路と間接路という概念が広く受け入れられているが、これは非常に単純化されたモデルであり、近年はこれに矛盾する結果も報告されている。このモデルでは淡蒼球外節は間接路の一部とされ、自発活動が高い淡蒼球ニューロンは運動の際に活動を一過性に減弱させると考えられてきた。しかし実際には、行動遂行時に発火頻度を増加させる神経細胞(increase-type neuron)と減少させる神経細胞(decrease-type neuron)がそれぞれ半数程度あることが報告されている。これまで、本研究者らも眼球運動課題を用いてニホンザルの淡蒼球外節の神経活動を調べ、2 種類の神経細胞がいずれも随意的なサッカードの遂行時に大きく活動を変化させることを示してきた（Yoshida and Tanaka, 2009)。しかし、これらの神経活動が運動のどのような側面に関与しているか詳細は明らかではない。本研究では 3 つの眼球運動課題と 2 つの課題提示条件を用いて行動制御における淡蒼球外節の 2 種類の神経活動の役割を調べ、大脳基底核経路の機能の詳細を明らかにすることを目指した。

【方法】実験には 4 頭のニホンザルを用いた。運動発現と抑制に関連した神経活動を区別するために、以前の研究で用いたアンチサッカード課題（ターゲットと反対方向にサッカードする）とプロサッカード課題（ターゲットに向かってサッカードする）に加え、NoGo 課題（ターゲットが提示されても眼を動かさない）を導入した。また、最近の研究により、アンチサッカードを遂行する際には、すべての眼球運動を抑制する全体的な抑制と、特定の眼球運動を抑制する選択的な抑制の 2 種類の抑制機構が関与していることが示唆されており、これらを区別するために 2 つの刺激提示条件を用意した。第 1 の条件では、ターゲットが現れる前に課題のルールを固視点の色で与えた(Deliberate 条件)。この条件では、NoGo 課題で視覚刺激が提示されてもただスクリーン中央を見ていれば良く、全体抑制が優位となる。一方、第 2 の条件では、ターゲットの色で課題のルールを提示した（Immediate 条件)。この条件では、NoGo 課題で提示される視覚刺激を単に無視するのではなく、一度それに注意を向け、視覚刺激に対する反射的なサッカードを選択的に抑制する必要がある。このように 3 つの課題を用いることでサッカード発現と抑制に関与する神経活動を評価し、2 つの条件を用いることで全体抑制と選択抑制に関与する神経機構を評価することができる。これらの課題遂行中に淡蒼球外節から単一ニューロン記録を行った。

【結果】サッカードに関連して活動を変化させるニューロンを 170 個記録した。このうち 3 分の 2 以上は運動中またはその直前に発火頻度を増加させる increase-type neuron であり(n = 117)、残りは発火頻度を減少させる decrease-type neuron であった(n = 53)。前者の活動をアンチサッカードと NoGo 課題で比較したところ、いずれの条件でもアンチサッカード遂行時の神経活動が NoGo 遂行時よりも有意に大きく、このことから increase-type

neuron はサッカードの抑制には関与しないと考えられた。一方、アンチサッカードとプロサッカードで比較したところ、いずれの条件でもアンチサッカードで有意に神経活動が増大していた。さらに、increase-type neuron の活動の大きさとアンチサッカードの反応時間の相関をニューロン毎に調べたところ、順位相関係数の平均値はいずれの条件でも有意にゼロよりも小さく、increase-type neuron はアンチサッカードの発現に関与していることが示唆された。

同様の解析を decrease-type neuron についても行ったところ、Deliberate 条件では NoGo 課題時の神経活動の変化はアンチサッカード課題時よりも有意に小さく、他方、Immediate 条件ではいずれの方向のターゲットに対しても 2 つの課題間で有意差を認めなかった。これらのことから、decrease-type neuron はサッカードの選択的な抑制に関与している可能性が示唆された。また、decrease-type neuron ではいずれの条件、サッカード方向でも神経活動と反応時間との間に有意な相関を認めず、サッカードの発現には関与しないものと考えられた。

【考察と結論】今回、2 つのタイプの淡蒼球外節ニューロンが NoGo 課題やアンチサッカード課題で異なる神経活動を示すことを見出した。多数を占める increase-type neuron はサッカードの促進に、残りの decrease-type neuron は反射的なサッカードを選択的に抑制することに関与していることが示唆された。従来から考えられている間接経路で前者の活動を生成するのは困難であり、大脳皮質-視床下核-淡蒼球外節といった経路が重要であると考えられ、その信号は大脳基底核の出力部である黒質網様部/淡蒼球内節の活動を抑制すると考えられる。こうした経路はこれまでに提唱されてきた大脳基底核の直接路、間接路、ハイパー直接路と並列に機能している可能性がある。ただし、これは神経活動と行動との相関のみから示唆された仮説であり、今後は神経活動と行動の因果関係を示すために薬剤の局所投与や電気刺激などを組み合わせた実験による検証が必要となる。更にヒトの脳機能や病態の解明には、最終的にヒトを対象とした研究が不可欠であると考えられる。