HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	時間情報処理における小脳の役割［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	植松, 明子
Description	配架番号：2329
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12807号
Issue Date	2017-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66927
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Akiko_Uematsu_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　植　松　明　子

学位論文題名

時間情報処理における小脳の役割
(Studies on the role of the cerebellum in temporal information processing)

【緒言】数百ミリ秒のタイミング予測は、運動制御や認知機能において重要である。これまでの研究により小脳が数百ミリ秒の時間情報処理に関与していることが知られている。以前我々は、タイミング予測課題をサルに訓練し、小脳歯状核から神経活動を記録した(Ohmae et al., *J Neurosci*, 2013)。このとき記録した神経活動は、刺激提示間隔に一致した神経活動の低下と上昇(神経応答)を示し、神経応答の程度は刺激が繰り返されるに従って大きくなるという特徴を持っていた。これに加え、記録部位の不活化ではタイミング予測を必要とする行動が遅延した。これらの結果により、神経活動がタイミング予測に関与していることが明らかになったが、神経活動のパターンとタイミング予測の詳細な因果関係や、神経活動の形成機構には検証の余地があった。そこで今回、以下の3つの研究を行った。

研究1.「小脳歯状核の電気刺激によるタイミング予測の促進」

【背景と目的】以前の研究で記録された小脳歯状核の神経活動は、タイミング予測に関与することは示されたが、繰り返し刺激に対する神経活動の低下または増加が、刺激の提示タイミングを予測する信号なのか、各刺激に対して毎回眼球運動が準備されることを反映しているのか明らかではない。

【対象と方法】実験には4頭のニホンザルを用いた。課題には一定間隔で繰り返し提示される視聴覚刺激の欠落を検出し、サッカードで答えるオドボール課題と、ランダムなタイミングで提示されるターゲットにサッカードを行う視覚誘導性サッカード課題を用いた。課題遂行中の様々なタイミングで歯状核を電気刺激し、反応時間の変化を調べた。

【結果と考察】刺激提示間隔150 ms, 400 ms, 600 msの条件下で、刺激欠落の直前100–200 ms前に電気刺激を行い反応時間の変化を調べた。3要因分散分析で検定した結果、電気刺激の有無では反応時間に有意な差があったが（$F_{(1, 34)} = 10.50$, $p < 0.01$)、刺激提示間隔($F_{(2, 34)} = 2.10$, $p = 0.14$)、ターゲット方向($F_{(1, 34)} = 1.14$, $p = 0.29$)では有意な差はなかった。因子間に交互作用はなかった。また、視覚誘導性サッカード課題中、ターゲットの提示直前100 ms 間の電気刺激は反応時間を短縮しなかった。これらの結果は、電気刺激はサッカードの準備ではなく、刺激欠落検出を促進したことを示唆する。次に、刺激提示間隔400 msの条件下で、電気刺激のタイミングを100 msずつ早めていったところ、反応時間が短縮した。しかし、電気刺激のタイミングの変化に対して反応時間の短縮の度合いは線形ではなく、タイミングにより電気刺激の効果が変化した。これは電気刺激が一定の遅延時間の後にサッカードを誘発してはいないこと、および電気刺激の効果は課題中に生じる内因性の神経信号によって影響を受けることを示唆する。さらに、神経応答の漸増の欠落検出における役割を調べるため、2, 4, 6, 8, 10番目の繰り返し刺激直前100 ms間に電気刺激を行った所、2–8番目直前の刺激では眼球運動は生じなかった。以上の結果から、神経応答における神経活動の増加が次の刺激提示タイミングの予測を反映しており、欠落検出には各刺激提示タイミングの予測と試行中どのタイミングで欠落が起こるかの期待の両方が必要であ

る事が示唆された。

研究 2. 「小脳歯状核の時間特異的な神経活動の生成機構」

【背景と目的】小脳歯状核への主な入力は小脳皮質からの GABA 性入力と苔状線維と登上線維の軸索側枝によるグルタミン酸性の入力である。これらの入力がどのように歯状核の神経活動を形成するかは議論がわかれる。本研究では、オドボール課題遂行中に記録したタイミング予測を反映する神経応答の形成機構を明らかにしようと試みた。

【対象と方法】実験には 3 頭のニホンザルを用いた。GABA 性入力の阻害には $GABA_A$ 受容体拮抗薬の gabazine、グルタミン酸受容体の阻害には AMPA 型受容体拮抗薬である NBQX と NMDA 型受容体拮抗薬である CPP の混合物を用いた。線形回帰を用いて、薬の投与前と投与後の繰り返し刺激の欠落直前 800 ms 間の神経活動から神経応答の変化を表す値（ゲイン係数；1 より小さいと神経応答が減弱していることを示す）を計算し、比較に用いた。

【結果と考察】gabazine を投与した場合、ゲイン係数の平均は 1 よりも有意に小さかった（n = 14, 平均 ± SD, 0.87 ± 0.2, one sample t-test, $p < 0.05$）。また、繰り返し刺激提示開始前のベースラインの神経活動は有意に増加した（gabazine 注入前および注入後の平均 ± SD、58.1 ± 24.8 spike/s および 73.7±37.2 spike/s; n = 14, one-tailed t-test, p <0.05）。一方 CPP + NBQX の投与では、全体としては、ゲイン係数は 1 との有意な差はなかった（ゲイン係数：0.89 ± 0.18, n = 11, one -sample t test, $p = 0.07$）。また、ベースラインの神経活動も有意に変化しなかった。これらの結果から、小脳歯状核でのタイミング予測を反映する神経活動の形成には GABA 性の入力が重要であり、グルタミン酸性の入力は歯状核の神経応答に影響しうるが、その程度は限定的であることが示唆された。

研究 3. 「脊髄小脳変性症での検討」

【背景と目的】脊髄小脳変性症ではこれまで運動機能評価が行われてきたが、近年、高次機能障害との関連が報告されている。今回、オドボール課題を用いてタイミング予測機能を評価した。

【対象と方法】17 名の脊髄小脳変性症患者および 30 名の統制群を対象とした。オドボール課題で、繰り返し刺激が欠落する欠落条件と、繰り返し刺激とは異なった音と視覚刺激が提示される逸脱条件を用いた。欠落条件ではタイミング予測を必要とするが逸脱条件では反応にタイミング予測を必要としない。欠落条件と逸脱条件の反応時間の比を両群間で比較することで、運動の影響を除き、タイミング予測機能を評価しようと試みた。

【結果と考察】患者群と対照群の反応時間比を比較した。2 要因分散分析で群間差、刺激提示間隔の主効果が有意であり（群間差: $F_{(1, 135)} = 4.08$, $p < 0.05$, 刺激提示間隔：$F_{(2, 135)} = 3.74$, $p < 0.05$）、交互作用はなかった。患者群ではオドボール課題において、欠落検出反応速度が遅延した。また、反応時間比は従来の SARA や BBS といった臨床スコアと相関は見られなかった。この結果は、脊髄小脳変性症ではタイミング予測機能が低下する可能性があること、オドボール課題は従来の評価法の相補的な検査法となる可能性があることを示唆する。

【結論】小脳歯状核でオドボール課題中に記録された繰り返し刺激に対する神経応答はタイミング予測機能を反映し、その形成には小脳皮質からの GABA 性入力が重要であると考えられる。また、脊髄症脳変性症ではタイミング予測機能の低下が起こる可能性が示唆された。