



Title	計時の生理学的研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	鈴木, 智貴
Description	配架番号 : 2389
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13010号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70421
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Tomoki_Suzuki_abstract.pdf, 論文内容の要旨



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 鈴木 智貴

学 位 論 文 題 名
計時の生理学的研究
Neural mechanisms of timing

【緒言】数百ミリ秒から数秒程度の時間知覚や行動制御は日常生活に不可欠である。これには前頭連合野、頭頂連合野、大脳基底核、小脳など多くの脳部位が関わることが知られているが、その神経機構の詳細は明らかにされていない。以前、我々は時間生成課題を訓練したニホンザルの線条体（尾状核）と小脳歯状核から神経活動を記録し、計時の最中に発火率を漸増させるニューロンが多数存在することを発見している（Kunimatsu et al., 投稿中）。この研究成果をさらに発展させるために、同様の行動課題を用いた3つの研究をおこなった。最初の2つの研究では、個体の状態を反映する自律神経指標や神経調節物質と計時との関係を調べた。第3の研究では、計時の際に線条体から記録した局所フィールド電位（local field potentials, LFP）の解析をおこなった。

研究1 瞳孔径と主観的な時間経過との関係の検討

【背景と目的】時間の情報処理は、気分や注意、覚醒状態など様々な内的因子の影響を受けることが、経験的にも実験的にもよく知られている。しかし、そうした内的因子がどのように主観的な時間経過を変容させているのか、その詳細はほとんど分かっていない。全体的な脳の状態をモニターするために、内的因子の客観指標として用いられる瞳孔径に着目し、計時との関係を調べた。

【方法】実験には、3頭のニホンザルを用いた。手掛かり刺激の提示から1秒が経過した後には眼球運動（サッカード）をおこなうようにサルを訓練した（時間生成課題）。対照条件として、視標に向かって即座にサッカードした場合に報酬を与える視覚誘導性課題も提示した。課題中の瞳孔径を赤外線カメラで継続的に計測し、保存したデータをオフラインで解析した。

【結果と考察】時間生成課題において、手掛かり刺激直前の瞳孔径とサッカード潜時の間に有意な負の相関を認めた（Spearman $r_s = -0.94, p < 10^{-5}$ ）。同様の相関は視覚誘導性課題ではみられなかったことから、これは運動そのものではなく、計時機能との相関であると考えられた。また、固視点の色に応じて2種類の異なった時間長の経過をサッカードで報告するように訓練すると、同じ条件内では瞳孔径とサッカード潜時の間に相関がみられたが、時間長条件が異なる場合はこの相関が成り立たず、同様の潜時であっても瞳孔径に差が認められた。このように、瞳孔径は指示された時間長に対する相対的なサッカード潜時のばらつきと相関したが、潜時そのものを必ずしも反映していなかった。瞳孔径と関連した脳状態が、主観的な時間経過を調節している可能性が示唆された。

研究2 ノルアドレナリンが運動タイミングに及ぼす影響の検討

【背景と目的】瞳孔径と様々な脳部位の神経活動との相関がこれまでに明らかにされている。その中でも中枢の主要なノルアドレナリン（NA）性神経核である青斑核の神経活動との正相関がよく知られている。前章の実験結果と考え合わせると、NAが計時に影響を与えている可能性に思い至る。注意や覚醒状態とNAには深い関係があるため、こうした内的因

子による時間情報処理の調節にNAが関わっているのかもしれない。これを検証するため、NA再取り込み阻害薬（レボキセチン）が計時に及ぼす影響を調べた。

【方法】レボキセチン（0.4-0.8 mg）をスクロース水溶液に混ぜて3頭のニホンザルに経口投与し、投与前後におけるサッカード潜時の変化を調べた。スクロース水溶液のみを与えた対照条件での潜時変化と比較した。

【結果と考察】レボキセチン投与により、時間生成課題におけるサッカード潜時が有意に延長した（paired *t*-test, $p < 0.02$ ）。手掛かり刺激から600 ms以内にサッカードをおこなった衝動性試行の頻度や視覚誘導性試行の潜時には変化が認められず、時間生成課題での変化は衝動性が低下したことやサッカード生成機構の抑制による二次的なものではないと考えられる。NA再取り込み阻害薬が全脳規模での機能再編を引き起こすことがヒトやサル脳の画像研究で示されており、これが計時に影響を与えたのかもしれない。ただし、潜時変化の方向は前章の実験結果から予想されたものと反対であり、神経機構の解釈にはさらなる検討が必要である。本研究により、NA性情報伝達が内的因子による主観的時間経過の変化に関与する可能性が示唆された。

研究3 計時の際の線条体LFPの解析

【背景と目的】計時には大脳基底核が関与する。実際、時間生成課題の際に発火率を漸増させるニューロンが線条体（尾状核）に多数存在するが、こうした神経情報がどのように生成され、調節されているのか明らかではない。本研究では、動的に変化する大脳皮質-大脳基底核経路の機能結合を反映するとされる線条体LFPの低周波数成分を解析することで、そのメカニズムを探った。

【方法】固視点の色や形に応じて、short (>400 ms)、medium (>1000 ms)、long (>2200 ms)のいずれかの時間長をサッカードで報告するように3頭のニホンザルを訓練した。課題中に尾状核からLFPを記録し、実験後に解析した。

【結果と考察】手掛かり刺激に対する視覚応答の大きさが時間長条件で異なり、ネットワークレベルでの状態遷移が起こっている可能性が考えられた。周波数解析をおこなったところ、計時中の低周波数成分（5~25 Hz）の振幅は時間とともに変化した。高周波数成分（30~40 Hz）に変化はみられなかった。また、手掛かり刺激直前のパワースペクトルを調べたところ、低周波数帯域の活動が時間長依存的な変化を示し、報告する時間長が長いほどパワーが大きくなっていった。一方、各条件内で潜時によってデータを二分割して低周波数成分を比較したところ、一部の条件を除いて有意な差は検出されなかった。また、報酬量を実験的に操作したところ、報酬量は時間長条件とは異なる周波数成分に影響を与えることが明らかとなった。計時機能の発現には線条体の準備活動が関与すると考えられるが、その時間経過の調節には大脳皮質-線条体経路の機能結合の変化が重要なものかもしれない。また、LFPの低周波数成分が同一条件内での潜時の違いをほとんど反映しなかったことから、大脳基底核システムは状況に応じて時間を計る役割を担っており、各試行でみられる確率的な潜時のばらつきは別のシステムに起因することが示唆される。

【結論】NAシステム等によって調節される全体的な脳状態が、前頭連合野や大脳基底核、外側小脳といった様々な脳部位における時間情報処理に常に影響を及ぼしていると考えられる。これが、内的因子による主観的時間経過の変化の本質であるのかもしれない。また、意図した行動タイミングに応じて大脳皮質-基底核間の機能結合に変化が生じ、これによって計時関連活動の時間経過が制御されている可能性が示唆された。