



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_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 鈴木智貴

	主査	教授	岩	崎	倫	政
審査担当者	副査	准教授	中	村	幸	志
	副査	教授	生	駒	一	憲
	副査	教授	神	谷	温	之

学 位 論 文 題 名

計時の生理学的研究

(Neural mechanisms of timing)

本研究は数百ミリ秒–数秒範囲での時間情報処理機構について、霊長類を用いて調べたものである。最初の2つの研究では、注意・覚醒状態や情動などの内的因子が主観的な時間経過に影響を及ぼす背景にある神経機構を探った。得られた結果から、ノルアドレナリンシステム等によって調節される全体的な脳状態が、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ことが示唆された。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可能性がある。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。計時に先立ち、大脳皮質–大脳基底核システムにおいてネットワークレベルの変化が起こることが示唆された。一連の研究は、従来より多くの報告がある単一ニューロン記録や機能画像を用いた研究とは異なる方法を用いることで、計時に関連した神経回路レベルでの動的な制御について定量的に調べたものであり、自発的な行動のタイミングの制御機構を解明するうえで重要な手がかりを示している。

審査にあたり、まず副査の中村幸志准教授より質の良いデータを得るためにおこなった工夫について質問があった。申請者は、視覚刺激を適切な輝度の背景の上に提示することで過度の瞳孔散大を防いだこと、定量的な解析が容易で、疲労の影響の少ない眼球運動を用いたことを回答した。臨床的な意義についての質問には、今回の研究は自発的な行動の発現の神経基盤の解明に貢献するものであるが、これは Parkinson 病などの自発的な行動発現が

困難となる疾患の病態を明らかにすることにつながり、よりよい治療法の開発に役立つことが期待される、と回答した。副査の生駒一憲教授からは、課題において多くの場合で1秒を基準とした理由について質問があった。申請者は、300–400 ミリ秒以下では神経機構が異なると考えられること、時間長が長すぎると動物のモチベーションが続かないことが主な理由であると回答した。ヒトでは数秒以上の時間を計る際に1秒を基準して「1秒、2秒、3秒……」と時間を計ることにも言及した。副査の神谷温之教授からは、眼球運動以外の運動系との関連について質問があった。申請者は、例えば到達運動に関わる脳領域は眼球運動とは異なるものの、多くの研究により、効果器ごとに並列な神経回路において同様の処理がおこなわれていることが示されていることを踏まえると、今回の結果は他の運動系にもあてはまるものと考えている、と回答した。計時中に尾状核でみられる発火頻度の漸増の背景にある神経機構についても質問があり、大脳皮質–基底核–視床ループ内での積分処理により生成されるのではないか、この調節機構とLFP変化が関連するのではないかと回答した。最後に主査の岩崎倫政教授より、内的因子と報酬量の操作の関係について質問があり、申請者は、報酬量を2倍にしたときに動物が嬉しいと感じているかはわからないが、実際に瞳孔径に変化が生じていたことから、この操作が瞳孔径に関連した脳状態を変化させたとはいえると考えている、と回答した。ヒトで同様の実験が可能かとの質問には、申請者は、解析や実験条件などを変更する必要があるが、ヒトで類似の実験をおこなうことも可能であると考えられると回答した。そのうえで、動物で行動実験をおこなう大きな利点として、神経活動の記録、電気刺激、局所的な薬剤の注入等を用いた実験に発展させることが可能であることがあり、申請者が現在こうした実験をおこなっていることに言及した。

この論文は、行動指標や神経活動を定量的に解析することにより時間情報処理機構に関し重要な手がかりを得た点について高く評価された。今後、脳内で時間経過がどのように表象されているか、あるいは自発行動がどのような神経基盤に基づいて生成されているか明らかにしていくことが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。