



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study of the function of pallial to basal ganglia projecting neurons in vocal learning and maintenance in songbirds [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	SANCHEZ VALPUESTA, MIGUEL
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第13952号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78047
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SANCHEZ_VALPUESTA_MIGUEL_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（生命科学） 氏 名 Sánchez-Valpuesta Miguel

審査担当者	主査	准教授	和多	和宏
	副査	教 授	松島	俊也
	副査	教 授	小川	宏人

学 位 論 文 題 名

Study of the function of pallial to basal ganglia projecting neurons
in vocal learning and maintenance in songbirds
(鳴禽類の外套-基底核投射ニューロンの発声学習、及び維持における神経機能の研究)

博士学位論文審査等の結果について（報告）

ヒトの言語獲得や小鳥の歌学習のような発声学習には、学習が効率よく進む時期、すなわち学習臨界（感受性）期が存在する。また、ヒトを含む哺乳類と鳴禽類スズメ目（ソングバード）の脳内では、大脳皮質-基底核-視床ループ神経回路が運動学習やその制御に重要な役割をもつ。ヒトにおいては、この神経回路の異常制御によってパーキンソン病などの運動制御疾患が発症する。しかし、この大脳皮質-基底核-視床ループ神経回路を構成している各細胞群が感覚運動学習において、実際にどのような神経機能を担っているのか十分に分かっていない。

この問題に対して、著者である Sánchez-Valpuesta Miguel 君は、神経細胞に人為的に遺伝子発現・導入が可能なアデノ随伴ウイルス(AAV)を用いて、大脳皮質-基底核-視床ループ神経回路の一部を構成する発声運動神経核 HVC 内の大脳皮質-基底核投射神経細胞だけを選択的に脳内から除去するという実験操作をソングバードで確立した。この方法により、それら投射神経細胞を除去するタイミングを発声学習の学習臨界期の前と後で別々に実施することで、大脳皮質から基底核へ投射する神経細胞の発声学習時の細胞機能と学習後の歌パターン維持への影響を分けて検証した。

実際の実験において、self-complement AAV セロタイプ 9 型により逆行性感染と早期遺伝子誘導能を可能とし、細胞毒素であるジフトリア毒素 A と細胞死誘導で要となる caspase 3 の恒常的活性化分子の 2 重発現によって、従来法よりも効率的にターゲット細胞での細胞死誘導に成功した。この結果、大脳皮質-基底核投射神経細胞のみに限定し、これらの細胞群を選択的に約 70% 脳内から除去する方法を確立した。

この方法を用いて、上記の投射神経細胞特異的な in-vivo 除去法を発声学習前のキンカチョウ若鳥の大脳皮質-基底核投射神経細胞に施行し、その後の発声学習・発達、及びその結果獲得された歌パターンに関して詳細な音声解析を行った。その結果、発声学習前に大脳皮質-基底核投射神経細胞を除去された個体では、歌パターンの固定化時期が遅れる傾向にあること、また歌学習モデルに対して、獲得した音素数が対象実験群と比べて有意に減少すること、キンカチョウ種特異的な時系列パターンを表出しにくくなることが明らかになった。この結果は、大脳皮質-基底核投射神経細胞が正常な発声学習に非常に重要な役割をもっていることを細胞レベルで明らかにしたはじめての知見である。

これに対して、発声学習後の成鳥時に大脳皮質-基底核投射神経細胞を除去された個体では、すでに獲得した歌パターンに大きな影響を観察しなかった。また、大脳皮質-基底核投射神経細胞の存在の有無に関わらず、発声時の音響特性(Frequency)のゆらぎ度合いにおいて有意な違いを検出

しなかった。また、さらに聴覚フィードバックを遮断する聴覚除去後の歌パターン変化においても正常個体と同様の挙動を示した。これらの結果は、大脳皮質から基底核に投射する神経細胞が音声発声学習時に、運動ゆらぎの生成に関わるのではなく、また聴覚フィードバック情報を大脳基底核に転送している起点となっていることでもないことを示唆する。むしろ、歌神経核内で生成されていると考えられている時間情報を大脳基底核に転送しているとする”time-representation 仮説”を支持する結果と言える。以上の内容を学位論文において記載し、同様の内容を 2019 年 11 月に PNAS 誌にて発表した。

以上を要するに、鳴禽類ソングバードにおいて、これらの結果は、大脳皮質-基底核投射神経細胞が発声学習時には重要であるが、学習後の運動パターンの維持には重要な役割を担っていないことを示唆する。音声発声学習は、ヒトの言語や楽器、スポーツの習得と同様、感覚入力と運動出力の協調による「感覚運動学習」の一つの学習形態である。ソングバードの音声発声学習と同様に、ヒト言語等の学習習得にも今回注目した大脳皮質-基底核-視床ループ神経回路や大脳皮質-基底核投射神経細胞が重要な役割を担っていることが推測されている。さらに、パーキンソン病や吃音などの運動制御疾患がこれらの神経回路異常と関係していることが明らかになってきている。本研究では、鳴禽類ソングバードを動物モデルとし、その発声学習・生成を行動モデルとして、また大脳皮質-基底核投射神経細胞をターゲット細胞とし、他の動物モデルでは研究することが難しい発声学習や感覚運動学習の学習臨界期の研究を行った。本研究によって開発した AAV による細胞選択的な遺伝子発現制御手法は、他の非モデル動物においても、またターゲット細胞を他の異なる細胞タイプに変えることも可能である。これによって、様々な動物種で観察される未解明の運動制御・発達メカニズムに新たな研究を推進できる。

以上より、著者である Sánchez-Valpuesta Miguel 君は、北海道大学博士（生命科学）の学位を授与される資格あるものと認める。