



Title	周期的な時間予測における運動性視床の役割 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	松山, 圭
Description	配架番号 : 2627
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14518号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81501
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kei_Matsuyama_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 松山 圭

学 位 論 文 題 名

周期的な時間予測における運動性視床の役割
(Role of the motor thalamus in the temporal prediction of periodic events)

【背景と目的】秒以下の周期的な時間予測は、運動や会話といった日常の様々な活動に不可欠である。このような短時間の時間予測には、大脳、小脳、大脳基底核の協調が必要と考えられているが、そのネットワークの中心に位置する視床の役割はまだ十分に解明されていない。運動性視床は、小脳、大脳基底核、脳幹などの皮質下の領域や大脳の一部から入力を受け、大脳皮質や線条体に出力を送ることが知られている。当教室の先行研究により、数百ミリ秒の周期的な時間予測を必要とする行動課題の際に、小脳核や線条体のニューロンが漸増する周期応答を示すことが明らかにされている (Kameda et al., 2019; Ohmae et al., 2013)。本研究ではこれらの皮質下信号が視床を介してどのように伝達され、処理されているか調べるため、運動性視床のニューロン活動を探索した。

【対象と方法】2 頭のニホンザルに刺激欠落検出課題を訓練し、課題遂行中の視床ニューロンの活動を電気生理学的に記録した。この課題では、試行ごとに一定間隔で繰り返し提示される視聴覚刺激のうち 1 つが不意に欠落する。刺激間隔は、100、200、300、400、600 ミリ秒の 5 種類を用いた。刺激の欠落後、サルが即座にターゲットに向かってサッカードを行うと報酬を与えた。欠落はランダムなタイミングで生じるので、サルは欠落に素早く反応するために、次の刺激が提示されるタイミングを繰り返し予測する必要がある。追加課題として、サッカードを行う必要のない Non-target 課題や、繰り返し刺激の急な変化を検出する Deviant 課題を行わせ、課題中のニューロン活動を記録した。

【結果】2 頭のサルの 3 半球の視床から 190 個の課題関連ニューロンを記録した。そのうち繰り返し刺激に応答して周期的な活動を示すニューロンは 143 個 (75%) で、サッカードにのみ応答したニューロンは 47 個 (25%) であった。前者のうち十分なデータを得ることができた 104 個を定量解析の対象とした。各試行中の最初と最後の刺激に対するニューロン活動の増減の方向によって、これらを 3 群に分類した。反応型ニューロン (42 個、40%) は、各刺激に対して興奮性の応答を示し、刺激が繰り返されるにつれ応答が減衰する感覚順応を示した。予測型ニューロン (36 個、35%) は、以前小脳で報告されたニューロン (Ohmae et al., 2013) と同様に、各刺激に対して抑制性の応答を示し、刺激が繰り返しされるにつれてその振幅を増大させた。変化型ニューロン (26 個、25%) は、試行の最初は刺激に遅れて興奮性の応答を示したが、次第に活動のピークが刺激と同期するようになり、試行の後半では刺激に対して抑制性の応答を示すようになった。神経活動のタイミングの変化は、繰り返し刺激の欠落が起こるよりも常に前の時点で生じた。

変化型ニューロンは、試行の最初には反応型と似た活動を示し、後半では予測型と似た活動を示した。このことから、変化型の信号は、他の 2 つの信号が統合されることで生成されるものと推測した。それぞれの集団活動のデータを用いてシミュレーションを行うと、反応型と予測型の線形加算によって変化型と類似した時間経過をもつ信号を生成することができ、実際の神経活動の約 58% が説明できた。

刺激欠落に対する反応時間と神経活動の相関を調べたところ、変化型ニューロンの刺激欠落直前の発火頻度が高いほど、記録部位と同側方向へのサッカードの潜時が短くなる傾向が見られた。他の条件やニューロン群では神経活動と反応時間に相関は認められなかった。また、予測型および変化型ニューロンは、タイミング予測も眼球運動も必要としない Non-target 課題で周期的な応答の振幅を減少させた。運動のみを必要とする Deviant 課題では、変化型ニューロンは試行の後半で周期的な活動を減弱させ、試行の最後まで活動のピークが刺激に同期することはなかった。

【考察】運動性視床で周期的な活動を示すニューロンのうち、最も多く記録された反応型ニューロンは、繰り返し刺激に対して感覚順応を示し、その信号源として感覚性皮質や皮質下の上丘などが想定される。予測型ニューロンは、先行研究で報告されている小脳歯状核ニューロンと特性が似ており、同部からの情報を反映した信号であると推測される。変化型ニューロンは他の2群の特性を併せ持っており、これらの信号が視床あるいは大脳皮質で統合されて作られるのかもしれない。変化型ニューロンは、運動を行う必要はあるがタイミング予測を必要としない Deviant 課題で活動を減少させたことから、欠落検出に必要な感覚予測に関与すると考えられた。また、変化型ニューロンのみが反応時間との有意な相関を示したことから、これらのニューロン群はより処理段階の進んだ情報を担っていることが示唆される。変化型の信号は視床から大脳皮質に送られて、運動指令を生成するためのタイミング予測信号として用いられているのかもしれない。例えば、周期的な刺激に対してタッピングのような同期運動を行うと、最初は刺激に遅れて反応するが、徐々に刺激に同期できるようになる (Takeya et al., 2017)。変化型の信号はこうした変化を反映した内的な信号である可能性が考えられる。

【結論】時間予測に視床が貢献するメカニズムの一端が明らかになった。運動性視床は周期的なイベントのタイミングを正確に予測する信号を小脳から受け取るとともに、これに修飾を加えた新たな信号を保持していた。従来、視床は皮質下の情報の正確なコピーを大脳皮質に伝える役割を持つと考えられてきたが、今回の発見はこうした見方に再考を促すものである。今回発見された変化型ニューロンのように複数の情報を統合した信号が運動性視床に存在するという事実は、他の高次機能の処理における視床の役割を解明する上でも重要な手掛かりとなる。中枢神経系の複数の信号源からの情報を統合する上で、視床は最も適した位置にあるのかもしれない。しかし、今回の研究の結果だけでは、反応型や予測型の信号の統合が視床で行われているか、あるいは大脳などで統合された情報が視床に送られているのか、区別することはできない。今後、それぞれの活動の信号源を確かめることが視床による情報処理を理解する上で重要である。