



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	周期的な時間予測に関わる線条体の神経活動：小脳との比較 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	亀田, 将史
Description	配架番号：2602
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14485号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81885
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Masashi_Kameda_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 亀 田 将 史

学 位 論 文 題 名

周期的な時間予測に関わる線条体の神経活動：小脳との比較

(Neuronal correlates of temporal prediction of periodic visual stimuli in the primate striatum: Comparison with the cerebellum)

【背景と目的】 タイミングを見計らって行動を開始したり、音楽を聴いてリズムに乗ったりといった時間情報処理には複数の脳内ネットワークが関与し、時間長や課題の種類に応じて使い分けられると考えられている。脳機能画像や症例研究によると、リズム知覚には大脳基底核と小脳の両者が関与するが、その具体的な神経機構は明らかにされていない。当教室の先行研究では、数百ミリ秒間隔で繰り返される視聴覚刺激のタイミングをサルに予測させ、小脳歯状核から周期的なニューロン活動を記録して報告している。本研究では、同様の課題を用いて大脳基底核（線条体）から周期的なニューロン活動を記録し、小脳核ニューロンと比較することで時間予測におけるこれら皮質下領域の役割を明らかにすることを目的とした。第1章では、これまでと同じ行動課題を用いてリズム知覚に関連する神経活動を探るとともに、記録部位への微小電気刺激によって行動への影響を調べた。第2章では、新たに考案した行動課題を用いて小脳核と線条体からニューロン活動を記録し、それぞれのもつ感覚・運動情報の分離を試みた。

第1章「線条体ニューロンの周期的な時間予測活動」

【方法】 リズム知覚に関与する線条体ニューロンを探索し、その特性を調べた。実験にはオドボール検出課題を用いた。この課題では、中央の固視点をみているサルに視覚刺激を一定の時間間隔で繰り返し提示し、不意に起こる刺激の欠落または偏倚（色の変化）に対して眼球運動で応答するように訓練した。欠落の検出には次の刺激のタイミングを毎回予測しておく必要があるが、偏倚の検出にはその必要がない。これらの条件の違いは固視点の色によって試行の始めから予め提示した。これらの課題中に線条体（尾状核および被殻）からニューロン活動を記録した。線条体の神経活動を解析するとともに、先行研究で記録した小脳核ニューロンの活動も解析して両者を比較した。

【結果】 繰り返し刺激に応答するニューロンを尾状核頭部で発見し、3頭のサルから合計109個のニューロン活動を記録した。そのうち84個（77%）は刺激回数に応じて活動を増大させ、残り25個（23%）は最初の数回の刺激にのみ応答した。本研究では前者のニューロン群のみを解析対象とした。これらの約6割（ $n=50$ ）は偏倚条件に比べて欠落条件で活動が有意に増加し（Wilcoxon's rank sum test, $p < 0.05$ ）、全体としても有意差が認められた（paired t-test, $p < 10^{-19}$ ）。また、欠落検出時に行わせる眼球運動の方向によって17%（ $n=14$ ）のニューロンが有意に活動を変化させ（Wilcoxon's rank sum test, $p < 0.05$ ）、全体でも記録側と反対方向への眼球運動を要求した場合に活動が増大した（paired t-test, $p < 0.01$ ）。一部のニューロンで刺激間隔による影響を調べたところ、76%（ $n=37/49$ ）では刺激間隔と周期性応答の振幅が比例していたのに対し、残り24%（ $n=12$ ）のニューロンでは一定の時間間隔に明らかな選好性を示した。

線条体（尾状核）と小脳核（歯状核）のもつ情報の違いを明らかにするため、両部位のニューロン活動の時間経過を比較した。尾状核ニューロンは各刺激に対して一過性の興奮性応答を示し、刺激提示後約160ミリ秒で活動がピークに達した。一方、小脳核ニューロンは各刺激に対して抑制性の応答を示し、次の刺激が提示されるまで活動を徐々に上昇させた。それぞれの集団活動から次の刺激のタイミングを予測するシミュレーションを行っ

たところ、予測精度は小脳で有意に優れていた (bootstrap 法, $p < 0.05$)。また、試行ごとの欠落検出の潜時によってデータを 6 群に分けて神経活動の時間経過を調べたところ、小脳では欠落に先行して神経活動に違いが現れその後消失するのに対し、尾状核では運動の直前まで神経活動と潜時の相関が認められた。

最後に、尾状核の神経活動が欠落検出に関与するか調べるため、刺激欠落または偏倚の直前に記録部位への微小電気刺激 (50 μ A, 100 Hz, 200 ms) を行なった。その結果、欠落条件では刺激側と反対側に向かうサッカードの潜時が短縮したが (paired t-test, $p < 10^{-11}$)、偏倚条件では変化を認めなかった ($p = 0.14$)。同側に向かうサッカードの潜時は両条件で短縮したが (欠落 $p < 10^{-8}$ 、偏倚 $p < 10^{-7}$)、欠落条件では反対側の試行の方が大きな刺激効果を認めた ($p < 0.05$)。

【考察】小脳核に加えて、尾状核ニューロンも時間予測に関与した周期活動を示し、繰り返し刺激の欠落検出に因果性をもつことが示唆された。しかし、神経活動の時間経過や運動制御との関連は両部位で異なっており、小脳核と尾状核はリズム知覚の異なる情報処理に関与している可能性が示唆された。

第2章「小脳核と線条体のニューロン活動における感覚運動成分の分離」

【方法】周期的な神経活動の感覚・運動成分を明確に分けることで、小脳と基底核のもつ情報の比較を試みた。欠落検出課題を一部改変し、繰り返し刺激と眼球運動の標的を左右独立に提示することで、感覚予測と運動準備に関した成分を空間的に分離した (2×2 課題)。小脳歯状核と尾状核から単一ニューロン記録を行い、得られた神経活動を各刺激のタイミング予測に関与すると考えられる周期成分と、運動準備に関与すると考えられるベースラインの漸増成分の 2 つに分け、それぞれについて感覚運動方向による影響を一般化線形モデルを用いて定量化した。

【結果】3 頭のサルの小脳核から 41 個、2 頭のサルの尾状核から 28 個のニューロンを新たに記録し、繰り返し刺激に対する活動を解析した。両記録部位とも、多くのニューロンが繰り返し刺激や標的の位置によらず周期的な活動を示したが、小脳核には繰り返し刺激の提示位置、尾状核には準備している眼球運動方向によって活動の大きさを変化させるニューロンが存在した。小脳核では、周期成分は運動方向より刺激方向で大きく変化した (paired t-test, $p < 0.01$)、漸増成分では有意差が認められなかった ($p = 0.55$)。一方、尾状核では、周期成分には感覚、運動方向による違いを認めなかったが ($p = 0.10$)、漸増成分は運動方向によって大きく変化した ($p < 0.01$)。

【考察】繰り返し刺激に対する神経活動を感覚予測に関与する周期成分と、刺激欠落に対する運動準備に関与する漸増成分に分けて検討した。小脳核、尾状核とも感覚、運動方向にかかわらず活動を示すニューロンが数多くあったが、全体として小脳核ニューロンは繰り返し刺激の位置、尾状核ニューロンは運動準備方向によって活動を変化させた。このことから、小脳は周期的な感覚予測、尾状核は持続的な運動準備の情報を多くもつことが示唆された。

【総括】第 1 章では、リズム知覚に関与すると考えられる神経活動を尾状核から記録することに成功した。神経活動も電気刺激の効果も時間予測を要する条件で大きく、線条体が数百ミリ秒の周期的な時間情報処理に関与することを裏付けている。一方、神経活動の時間経過からは、小脳核ニューロンの方が線条体ニューロンよりも時間予測精度が高いことが明らかとなった。第 2 章では、小脳核と線条体の神経活動の感覚運動成分を分離することを試みた。小脳核は感覚刺激の時間予測、尾状核は時間予測に基づく運動準備にそれぞれ関与している可能性が示唆された。時間情報は日常の生活を支える上で重要であり、その脳内機構を明らかにすることは、大脳基底核や小脳疾患でみられる知覚、行動レベルでの異常メカニズムを解明することにつながると思われる。