



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_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 亀 田 将 史

主査 教授 岩 崎 倫 政
審査担当者 副査 教授 藤 山 文 乃
副査 教授 生 駒 一 憲

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)

時間知覚は私たちの日常生活と密接に関わっているが、その神経基盤は明らかになっていない。申請者は周期性に基づく時間予測の神経機構を探るため、ニホンザルに時間知覚を要する行動課題を訓練し、脳内から直接ニューロン活動の記録を行った。時間知覚への関与が示唆されている大脳基底核の尾状核を標的とし、時間予測に関連した周期的な活動を示すニューロンを発見した。尾状核の神経活動は、小脳核の神経活動とは異なる特徴も示した。申請者は尾状核と小脳核の機能の違いを明らかにするため、行動課題を一部改変し、さらなる実験を行った。その結果、尾状核は時間予測に基づく運動準備に、小脳核は感覚刺激の時間予測に主に関与していることが示唆された。以上の内容について発表を行った。

審査にあたり、まず副査の生駒教授から、課題訓練前後でのニューロン活動の変化、また変化させることを目的としたのかと質問があった。申請者は、訓練前に神経活動を記録していないため明らかではないが、行動課題の学習によって変化する可能性はある。しかし、訓練はニューロン活動を変化させることが目的ではなく、課題を遂行するために必要となる脳機能のメカニズムを明らかにすることが目的であると回答した。続いて、線条体の被殻との関連についての質問があった。申請者は、本研究では被殻から時間予測的な周期活動は発見されなかったが、これは眼球運動課題を用いたためである可能性があると説明した。また、ヒトを対象としたタッピング課題の先行研究に触れ、今後は効果器の異なる課題を用いて調べる必要があるだろうと回答した。さらに、尾状核でみられた 300 ミリ秒という短い時間間隔に選好性をもつニューロンについて、300 ミリ秒という時間にどのような意味があるかという質問があった。申請者は、特定の時間間隔の意義は明らかではないが、この結果は尾状核で時間間隔特異的な時間情報が行われている可能性を示唆していると回答した。次に副査の藤山教授から、尾状核は報酬情報の処理にも関与しているため、本課題においても報酬予測を引き起こすことはないかとの質問があった。申請者は、報酬条件が同じであるが時間予測を要さない対照条件との活動の比較から、周期的活動は報酬予測では説明できないが、両条件で共通していた活動変化は報酬予測を反映していた可能性があるため、今後は報酬条件を変化させた条件を加え記録を行うことでこれらを明らかにする必要があると回答した。続いて、時間知覚の中心はどこにあるかという質問があった。申請者は、数秒以

下の時間情報処理に関した多くの先行研究は **master clock** の存在を支持しておらず、むしろ大脳皮質や大脳基底核、小脳など複数の脳領域が関与すると考えられていると回答した。続けて、今回の結果から小脳核と線条体の情報の流れについての質問があり、申請者は小脳核の時間予測信号が線条体や運動前野に送られ運動準備を行っている可能性は考えられるが、それらを調べるためには小脳核を一時的に不活性化した状態で線条体から記録を行う必要があるだろうと回答した。最後に、主査の岩崎教授から研究に用いたサルの個体差について質問があった。申請者は、サルによって行動に違いがみられる場合もあるが、神経活動の特徴や電気刺激の効果などはすべてのサルで同様であったと回答した。さらに、臨床への応用を考えたとき、実験に用いた霊長類とヒトではどのような違いがあるかという質問があった。申請者は、脳内で周期的な時間を予測する神経基盤はサルとヒトで同様であると考えているが、一方で、サルとヒトのリズム同期運動を比較した研究の例を挙げ、同期運動の自発性はヒトと異なっていると回答した。

この論文は、線条体における周期的な時間予測のニューロン活動を新たに同定し、小脳核との違いを明らかにした点において高く評価される。これらの成果は、脳内での時間知覚の神経基盤の解明や、大脳基底核あるいは小脳疾患患者の認知機能障害の評価に将来応用できるものと期待される。

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。