



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
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
DOI	<a href="https://doi.org/10.14943/doctoral.k14485">https://doi.org/10.14943/doctoral.k14485</a>
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/84691">https://hdl.handle.net/2115/84691</a>
Type	doctoral thesis
File Information	Masashi_Kameda.pdf



# 学 位 論 文

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)

2021年3月

北 海 道 大 学

亀 田 将 史



# 学 位 論 文

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)

2021年3月

北 海 道 大 学

亀 田 将 史

# 目 次

論文発表目録及び学会発表目録 . . .	1 頁
要旨 . . . . .	3 頁
緒言 . . . . .	6 頁

## 第1章

緒言 . . . . .	8 頁
方法 . . . . .	8 頁
結果 . . . . .	13 頁
考察 . . . . .	23 頁

## 第2章

目的 . . . . .	27 頁
方法 . . . . .	28 頁
結果 . . . . .	30 頁
考察 . . . . .	35 頁
結論 . . . . .	37 頁
謝辞 . . . . .	38 頁
引用文献 . . . . .	39 頁

## 発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Tanaka M, Kunimatsu J, Suzuki TW, Kameda M, Ohmae S, Uematsu A, Takeya R. (2020). Roles of the cerebellum in motor preparation and prediction of timing. *Neuroscience. Advanced online publication.*
2. Kameda M, Ohmae S, Tanaka M. (2019). Entrained neuronal activity to periodic visual stimuli in the primate striatum compared with the cerebellum. *Elife.* 8, e48702.
3. Takeya R, Kameda M, Patel AD, Tanaka M. (2017). Predictive and temporally flexible synchronization to a visual metronome in monkeys. *Sci. Rep.* 7, 6127.
4. 田中真樹, 鈴木智貴, 亀田将史, 竹谷隆司. (2017). 計時と予測の神経機構. *Brain and Nerve.* 69, 1213-1222.

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Kameda M, Tanaka M. Dissociation of sensory from motor related signals for rhythm perception in the primate striatum compared with cerebellum. Society for Neuroscience 49th meeting, 2019, USA.
2. Kameda M, Tanaka M. Neuronal correlates of temporal prediction of visual metronome in the primate striatum compared with cerebellum. Timing research forum 2, 2019, Mexico.
3. Kameda M, Ohmae S, Tanaka M. Neuronal correlates of beat-based timing in the primate striatum. Society for Neuroscience 48th meeting, 2018, USA.
4. Kameda M, Tanaka M. comparison of neuronal activity between the striatum and cerebellum for beat-based timing. 第41回日本神経科学大会, 2018, 神戸.
5. Kameda M, Tanaka M. 周期的な時間予測における線条体と小脳の役割, 日本第97回生理学会北海道地方会, 2017, 札幌.

6. Kameda M, Tanaka M. Neuronal activity in the primate caudate nucleus during the prediction of periodic visual stimuli. 12th International Basal ganglia society meeting, 2017, Mexico.
7. Kameda M, Tanaka M. Neuronal correlates of temporal prediction in the primate striatum. 第 39 回日本神経科学大会, 2016, 横浜.
8. Kameda M, Tanaka M. サル線条体の時間予測的な活動と運動制御における役割, 第 96 回日本生理学会北海道地方会, 2016, 札幌.

## 要旨

【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  $\mu$ 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する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期待される。

## 緒言

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するように、時間知覚は私たちの生活と密接に関わっている。その処理には大脳皮質に加え、大脳基底核や小脳などの皮質下領域などが関与し、時間長や課題の種類に応じて使い分けられていることが、脳機能画像や症例研究など、ヒトを対象とした多くの研究によって明らかにされている(Grube et al., 2010; Teki et al., 2011a; 2011b; Allman and Meck, 2012; 脳機能画像: Grahn and Brett, 2007; Aso et al., 2010; Konoike et al., 2012; 症例研究 Schlerf et al., 2007; Allman and Meck, 2012; Cope et al., 2014)。最近の研究によると、秒以下の時間には小脳、秒以上の時間には大脳基底核が関与することが示唆されている(Allman and Meck, 2012)。また別の研究では、ストップウォッチで1秒測るような1回限りの計時(single event timing)には小脳、リズムのような周期的な時間知覚(rhythm based timing)には大脳基底核が関与することが示唆されている(Grube et al., 2010; Teki et al., 2011a; 2011b)(表1)。

しかし、それぞれの脳部位で時間情報がいかにして符号化され、処理されているのかほとんど明らかになっていない。近年、1回限りの計時については、霊長類やげっ歯類などの実験動物を用いた生理学研究が進められており、複数の脳部位から、計時中に漸増(減)する活動や、一定のシークエンスで活動する一群のニューロン集団などが報告されてきた(Gouvea et al., 2015; Kunimatsu et al., 2018; Zhou et al., 2020)。しかし、リズム知覚は行動課題の制御や動物の訓練が難しく、サルに一定間隔のタッピングを訓練するなど少数の生理学研究の報告はあるものの(Cope et al., 2014; Schlerf et al., 2007; Cadena-Valencia et al., 2018)、その神経基盤はほとんど明らかになっていない。さらに、これまで調べられてきたリズム知覚課題の多くは周期的な運動(タッピングなど)を要するため、時間予測と運動制御を明確に区別できていないという問題もある(Takeya et al., 2017; Bartolo et al., 2014; Merchany et al., 2011; Schneider and Goose, 2012)。

そこで我々は、運動をさせずに、数百ミリ秒の間隔で周期的に繰り返される視聴覚刺激のタイミングを予測させる行動課題(オドボール検出課題)をサルに訓練し、課題に関連するニューロン活動を記録・解析することでこの問題に取り組んできた。先行研究では、小脳歯状核からリズム知覚に関与すると考えられる周期的なニューロン活動を記録し報告してきた(Ohmae et al., 2013, Uematsu et al., 2017)。これらの小脳核ニューロンは一定の時間間隔で繰り返し提示される視聴覚刺激に対して漸増する活動を示した。一方、大脳基底核

のもつ情報についてはどうであろうか。基底核のニューロン活動も同様に周期的な時間予測に関与すると考えられるが、その性質は小脳と異なっていると予想される。それを調べるため、本研究の第1章では、同様の課題を用いて大脳基底核の線条体ニューロンの活動を新たに探った。第2章では課題を一部改変し、小脳と線条体のリズム知覚に関与したニューロンのもつ情報をさらに調べた。

Basal ganglia	Cerebellum
Supra-second	Sub-second
Rhythm-based	Single event

表1. 大脳基底核と小脳の時間情報処理(仮説)

## 第1章

### 線条体ニューロンの周期的な時間予測活動

#### 【目的】

リズム知覚には複数の脳内ネットワークが関与することが知られており (Grube et al., 2010; Teki et al., 2011a; 2011b)、実際、パーキンソン病や脊髄小脳変性症の患者でリズム知覚に障害がみられることが報告されている (Teki and Griffiths, 2016; Matsuda et al., 2015; Tokushige et al., 2018)。しかし、各脳領域でいかにして処理されているかは多くが未解明である。私たちの研究室では、数百ミリ秒の間隔で繰り返される視聴覚刺激のタイミングを予測するようサルを訓練し、小脳の歯状核から、時間予測に関連するニューロン活動を記録してきた (Ohmae et al., 2013, Uematsu et al., 2017)。一方で、周期的な時間知覚には大脳基底核の特に線条体が関与することが示唆されている (Buhusi et al., 2006; Coull et al., 2011; Merchant et al., 2013; Paton et al., 2018)。さらに、線条体のドパミン信号が時間知覚課題の遂行に影響を及ぼすことも知られている (Emmons et al., 2016; Kunimatsu and Tanaka, 2016; Soares et al., 2016; De Corte et al., 2019; Kim and Narayanan, 2019)。これらの知見から、線条体ニューロンもまた同課題において時間予測的な活動を示すと考えられる。本研究ではこれを検証するため、線条体の神経活動を新たに探り、それらのもつ情報を詳しく解析した。

## 【方法】

### 被験体

実験には3頭のニホンザル (*Macaca fuscata*, G:雄 7.5kg, H:雄 7.5kg, L:雌 6.0kg) を用いた。サル飼育管理および全ての実験手技は北海道大学動物実験委員会の承認を受け、文部科学省ナショナルバイオリソース計画の指針を遵守して行った。最初にモンキーチェアに座るようサルを訓練した。その後、イソフルレンと笑気による全身麻酔下で無菌的操作によって頭蓋骨にチタンネジを埋め込み、歯科用セメントを用いて頭部固定用器具 (ヘッドホルダー) を取り付けた。術中および術後2日間はペンタゾシン (6.0 mg/day) とケトプロフェン (1.5 mg/day) の筋注により鎮痛を行なった。次に、1週間以上の回復期間の後、再び無菌的操作によって結膜下に眼球運動をモニターするためのアイコイルを埋め込んだ。これらの手術から十分に回復した後、数ヶ月間に渡って眼球運動課題の訓練を行った。訓練完了後、最後の手術により頭蓋骨の一部を取り除き、電極刺入用のチャンバーを取り付けた。チャンバーと線条体の位置は磁気共鳴画像 (MRI) で確認し、サルGにはイヤバーから24 mm 前方 (A24) の右半球に矢状面から40度傾けて取り付け (図2B)、サルLでは左半球 (A24) に矢状面から40度傾けて、サルHでは正中に水平 (A25) に取り付けた。実験は手術から完全に回復してから行った。実験期間中はサルの動機付けのために摂水量を日常的に管理した。また、必要に応じて抗生剤の投与を行った。

### 視覚刺激と行動課題

実験は暗室内で行った。視覚刺激はサルの眼前40-46cmの距離に置かれた24インチのCRTモニター (GDM-FW900, Sony; 視度64×44度, refresh rate 60 Hz) か、27インチの液晶モニター (XL2720-B, BenQ; 視度73×46度, refresh rate 144 Hz) に提示した。行動課題の制御とデータの取り込みにはプログラム可能な市販のシステム (TEMPO, Reflective Computing) を用いた。課題には4種類の視覚刺激を用い、固視点 (赤または緑色, filled) は0.5度、ターゲット (灰色, filled) は1度、繰り返し刺激 (白色, unfilled) と偏倚刺激 (赤色, filled) には4度の正方形をそれぞれ用いた。行動課題には2条件のオドボール (逸脱) 検出課題を用いた (図1)。欠落条件では、一定の時間間隔で繰り返し提示される視覚刺激の不意の欠落、偏倚条件では刺激の色変化を検出させた。これらの課題では、サルがモニター中央の固視点を2000ミリ秒間見つめた後に、左右16度のどちらかにターゲットを提示し、さらに100-400ミリ秒後に固視点の周りに繰り返し刺激を一定の刺激間隔 (欠落条件100, 200, 300, 400, 600ミリ秒、偏倚条件400ミリ秒のみ) で繰り返し提示した。

刺激は 2000–4800 ミリ秒（刺激間隔 600 のみ 3000–4800 ミリ秒）のランダムな期間繰り返し提示された後、欠落または偏倚した。サルはこれらを検出し、予め提示したターゲットへ視線を移動（サッカード）するよう訓練した。欠落の検出には次の刺激提示のタイミングを毎回予測しておく必要があるが、偏倚の検出には予測は必要ない。2つの条件は固視点の色の違い（欠落条件：赤、偏倚条件：緑）によって試行の最初から明示した。

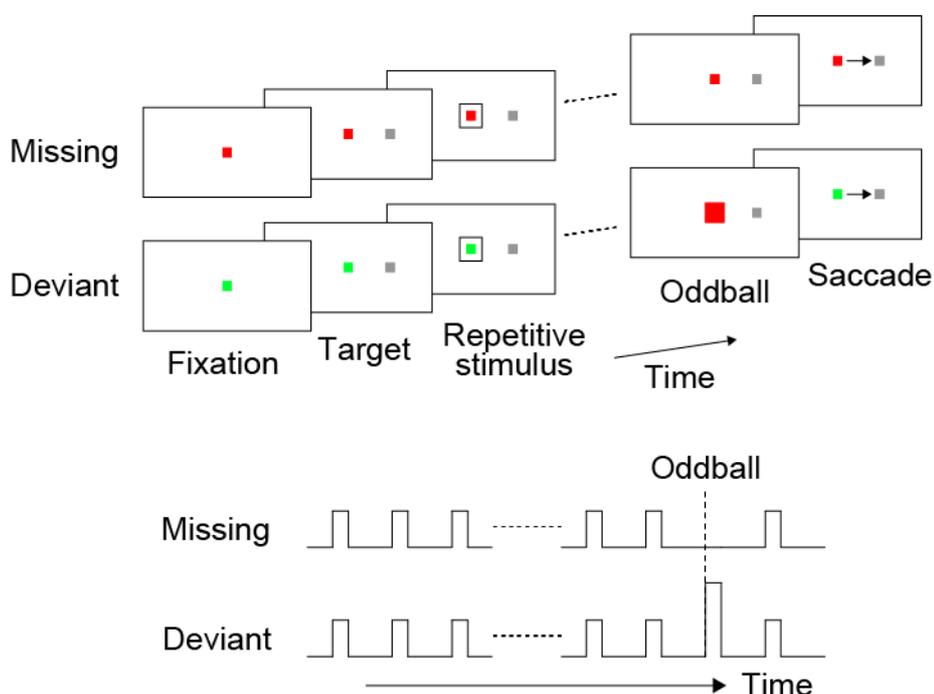


図1. 行動課題

サルがモニター中央の固視点を見ていると、左右いずれかにターゲットを、固視点の周りに四角形の繰り返し刺激を一定間隔で提示した。サルはこの間固視点を見続け、繰り返し刺激の欠落または偏倚を検出してターゲットへ視線を移動（サッカード）するよう訓練した。条件の違いは固視点の色で明示した。下に繰り返し刺激の時間経過を示した。

### ニューロン活動の記録

シリンダーに取り付けたグリッドで記録位置を定め、23 ゲージのステンレス製のガイドチューブを通してタングステン電極（Alpha Omega）を線条体に直接刺入してニューロン活動を記録した（図 2A）。電極はシリンダーに取り付けた油圧式マニピュレーター（MO-97S, 成茂）を遠隔操作によって 10  $\mu\text{m}$  単位で進めた。記録した信号は増幅し（Model 1800, A-M Systems）、0.3–10 kHz のバンドパスフィルターをかけ（Model 3625, NF Co.）、オシロスコープとオーディオ

オ機器を用いてオンラインでモニターした。線条体ニューロンは電極の深さ、活動電位の幅、発火頻度などを指標に同定した。線条体は皮質下の白質を進むと現れ、自発活動の低いやや大型の細胞と規則的な程頻度発射を示す介在ニューロン (tonically active neuron : TAN) によって特徴づけられる (Aosaki et al., 1995)。尾状核と被殻は事前に撮像した MRI 画像を参考にグリッド上の位置で刺し分けた。課題に関連した活動を示すニューロンを見つけるたびに、市販のスパイクソーター (ASD, Alpha Omega) を用いて単一ニューロンの波形を分離し、活動電位の発生時点を眼球位置、視覚刺激の提示時点とともに記録した。本研究では、発火頻度のベースラインが比較的高いニューロン (TAN) を除き、主に中型有棘細胞あるいは GABA 作動性介在ニューロンと考えられる一過性の活動を示すニューロンのみを解析に用いた。

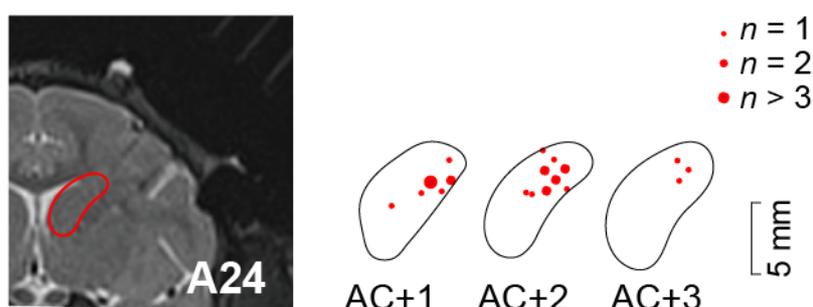


図2. 記録部位  
冠状断MRI画像と尾状核の輪郭(左)と、尾状核ニューロンの記録部位(右)を示す。

### 微小電気刺激実験

多数のニューロン活動を記録した後に、これらの神経活動の行動への関与を調べるため、記録部位への微小電気刺激を行った。電気刺激装置 (SEN-3401, 日本光電) を用い、オドボール直前の 200 ミリ秒間に二相性のパルス列による電気刺激 ( $50 \mu\text{A}$ , 100 Hz, 陰性-陽性の各パルス幅  $200 \mu\text{s}$ ) を行なった。刺激電流は、電極に直列につないだ抵抗 ( $1 \text{ k}\Omega$ ) 周りの電圧降下を測定することでオンラインで計測した。

### データ解析

眼球位置はサーチコイルシステム (MEL-25, 演算子工業) で測定し、1 kHz (16 bit) でサンプリングした。反応時間は繰り返し刺激の欠落または偏倚からサッカー開始時点までの時間と定義した。オドボール後に初めて眼球速度

が 60 度/秒を超えた時点を検出し、サッカードの開始時点とした。

解析は正解試行のみを対象に行った。課題条件やサッカード方向による神経活動への影響を調べるために、オドボール直前の刺激間隔で平均発火頻度が最大となる 100 ミリ秒間のスパイク数を直接比較した。神経活動の時間経過は、複数試行で求めた 1 ミリ秒毎のスパイク数をガウス関数 ( $\sigma=30$  ミリ秒) でフィルターして算出した平均発火頻度をプロットした。刺激間隔毎の神経活動の大きさは各刺激間隔の最大値と最小値の差によって測定した。尾状核と小脳核のニューロン活動の時間予測精度を調べる際には、刺激間隔 300-600 ミリ秒のデータを用い、次の刺激タイミングを最も正確に予測できる閾値を、最大発火頻度に対する割合で 1%毎に求め、予測誤差が最小となる誤差値で比較した (図 6B)。神経活動と試行毎の反応潜時との関連を調べるため、反応時間によって試行を 6 群に分けて 1 ミリ秒毎に分散分析で検定を行った。6 群の神経活動に有意差が 100 ミリ秒以上連続して認められた時点を、試行毎のばらつきの開始または終了の時点とした。

条件間の比較には、各ニューロンでは Wilcoxon's rank sum test により試行毎のスパイク数を比較し、集団データでは paired t-test により集団活動の最大値を比較した。電気刺激実験の条件間とサッカード方向での比較は、2 要因分散分析により評価した。尾状核と小脳核のタイミング予測精度と潜時のばらつきは、bootstrap 法により 1000 通りのデータをランダムに生成して比較することで評価した。

## 【結果】

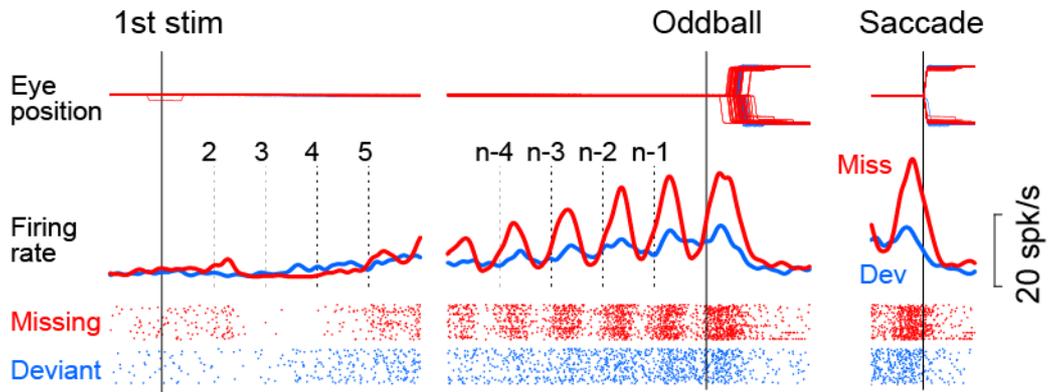
### 繰り返し刺激に応答する線条体ニューロン活動

3頭のサルの線条体から、繰り返し刺激に応答するニューロン活動を記録した。図3に尾状核の2種類の代表的なニューロン活動と、被殻のニューロン活動の例を示す。記録実験の初期段階において、被殻から11回の記録を行ったが、繰り返し刺激に強く応答するニューロンは見つからなかった(図3C)。そのため、本研究では尾状核頭部(AC+1-5 mm)にターゲットを絞り、繰り返し刺激に応答する109個のニューロン活動を記録した(G: 52個, H: 33個, L: 24個)。近傍には少数ながら、サッカードのみに応答するニューロン(n = 15)、報酬に応答するニューロン(n = 3)、繰り返し刺激中に持続的な活動上昇を示すニューロン(n = 2)などもみられたが、この先の解析は繰り返し刺激に応答するニューロンを対象とした。

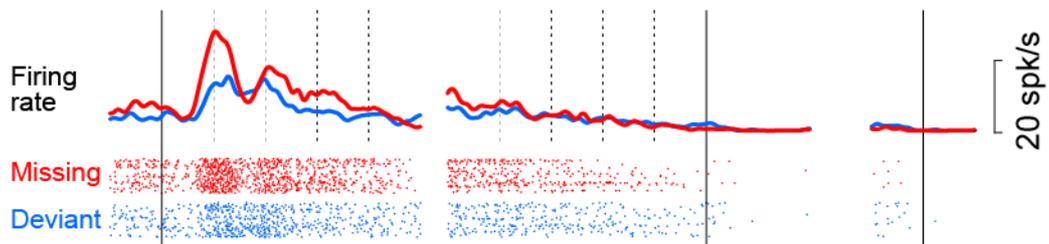
図3Aの尾状核ニューロンは初め数回の刺激には応答しないが、繰り返し回数が進むにつれ活動を漸増させた。繰り返し刺激への応答は、偏倚条件に比べると刺激タイミングの予測を要する欠落条件で増大していた。一方、図3Bの尾状核ニューロンは初め数回の繰り返し刺激に対して強い応答を示したが、その後活動は減衰し、オドボールやサッカードの時点では活動がみられなかった。図3Cの被殻ニューロンは時間予測中に漸増する活動を示したが、明確な周期的な活動はみられなかった。

尾状核ニューロンの多くは図3Aのように、繰り返し刺激に対して漸増する周期的な神経活動を示した(漸増型: 76%, 83/109)。各刺激に同程度の強い活動を示すニューロンも1個だけ存在し、解析では漸増型に含めた。これら漸増型ニューロンの活動は、刺激間隔400ミリ秒の試行において刺激提示後160 ± 75ミリ秒(SD, n = 84)にピークに達し、また、ほとんどのニューロンがサッカードに伴って一過性の活動を示した(88%, 74/84)。尾状核の残りのニューロンは図3Bのように、初めの数回の刺激に対して強く応答し、その後漸減する活動を示した(漸減型: 23%, 25/109)。以降の解析では、オドボール検出に関わると考えられる、漸増型ニューロンのみを対象とした。

### A Caudate cell #1



### B Caudate cell #2



### C Putamen cell #1

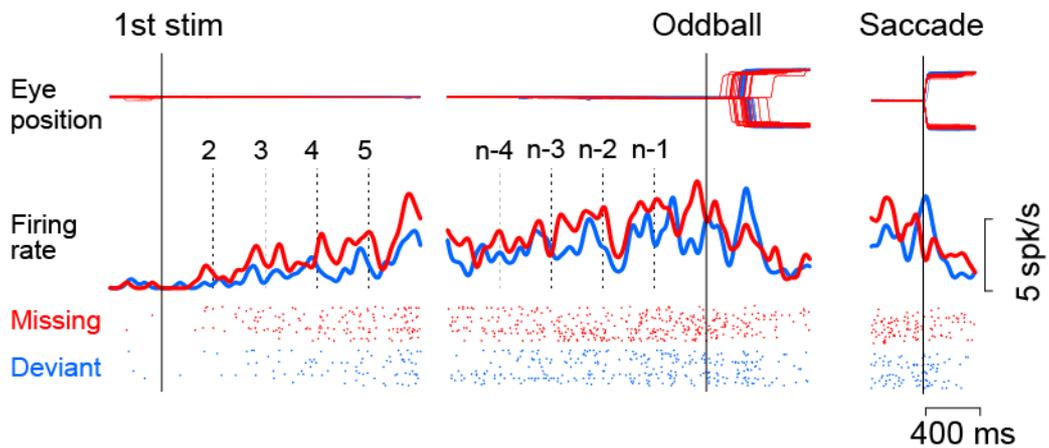


図3. 線条体の課題関連ニューロン例

A.尾状核の漸増型ニューロン。上から順に眼球位置、平均発火頻度の時間経過、発火のタイミングのラスタ(点)表示の時間経過を示した。それぞれのパネルは左から順に、1回目の刺激、オドボール、サッカード開始の時点にデータを合わせている。欠落条件を赤色、偏倚条件を青色で示した。B.尾状核の漸減型ニューロン。C.被殻の課題関連ニューロン。

## 時間予測の有無における神経活動の比較

少数の尾状核ニューロンではサッカーターゲットの方向により繰り返し刺激提示中の神経活動の大きさが変化した（約 17%, 14/84, Wilcoxon's rank sum test,  $p < 0.05$ , 図 4C）。このうち、12 個が記録半球の反対側、2 個が同側のターゲットのときに強い活動を示し、全体では反対側で有意な活動増大が認められた（paired t-test,  $p < 0.005$ ）。方向選択性を定量化するために回帰直線の傾きを求めたところ、反対側では同側より約 8%の活動増大にとどまった。記録した尾状核ニューロンの大半で強い方向選択性がみられなかったため、以降の解析では両方向のデータを合わせて行った。

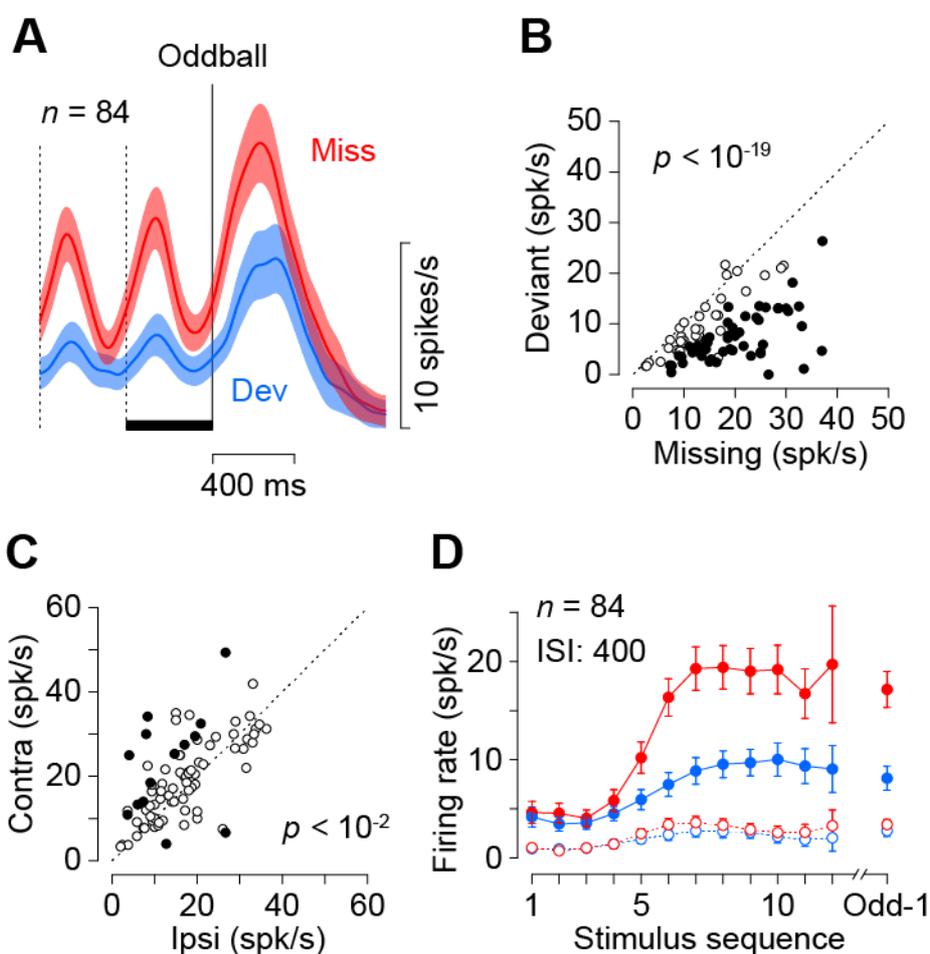


図4. 欠落条件と偏倚条件の比較

A.欠落条件と偏倚条件の漸増型ニューロンの集団活動。B.オドボール直前の400ミリ秒間(Aの横棒)での活動の最大値を条件間で比較した。C.Bと同様の活動量を記録半球に対するサッカーターゲットの方向で比較した。D.時間経過と活動の最大値(実線)と最小値(破線)を示した。データは刺激開始とオドボールの時点にそれぞれ合わせた。

各ニューロンについて欠落条件と偏倚条件をランダムに提示し、時間予測の有無による活動の変化を調べた。図 3A に示した例のように、多くの尾状核ニューロンは時間予測を要する欠落条件でより活動が増大した。図 4A に 84 個のニューロンの集団活動を示すが、ここでも条件間の違いが明らかである。また、図 4B は個々のニューロンについて欠落条件と偏倚条件での神経活動の大きさを比較したものであるが、約 60%のニューロンが欠落条件で有意に強い活動を示し (50/84, Wilcoxon's rank sum test,  $p < 0.05$ )、全体でも欠落条件で約 1.7 倍応答が大きかった (paired t-test,  $p < 10^{-19}$ )。このように、尾状核ニューロンでみられる周期的な活動は、時間予測を要するときに増大していた。図 4D は繰り返し刺激に対する活動の最大値 (実線) と最小値 (破線) の時間変化を示している。活動のピークは刺激回数に応じて漸増し、途中で頭打ちになったが、欠落条件で常に大きな活動がみられた。

### 刺激間隔の影響

先行研究では小脳歯状核のニューロンが同課題において繰り返し刺激に対し周期的な活動を示し、刺激間隔と活動変化の大きさが比例することが報告されている (Ohmae et al., 2013, Uematsu et al., 2017)。本研究でも同様に刺激間隔を 100-600 ミリ秒の間で変化させて応答を調べたところ、尾状核ニューロンも刺激間隔に応じて活動が変化することがわかった。図 5 に 2 つの代表的なニューロンの例を示す。図 5A のニューロンは先行研究の小脳核ニューロンと同様、刺激間隔が長いほど活動変化が増大した。刺激間隔の影響を調べることができた 49 個のうち、大半のニューロン (76%, 37/49) が同様の応答変化を示し、これらを long-tuned ニューロンとした。これら 37 個のニューロンの各刺激間隔における活動変化の大きさをニューロンごとに正規化して図 5C に示した。刺激間隔 100, 200, 300, 400 ミリ秒における活動変化は、600 ミリ秒の刺激間隔を 100%とすると、それぞれ 9, 18, 43, 64%となった。これに対し、図 5B のニューロンは刺激間隔 300 ミリ秒のときに最も応答が増大し、そこから刺激間隔が変化するにつれ活動は減弱した。少数のニューロン (24%, 12/49) は図 5B のように 400 ミリ秒以下の刺激間隔に選好をもつことがわかり、これらを short-tuned ニューロンとした。刺激間隔毎の神経活動を正規化して図 5D に示しているが、これらニューロンのほとんど (92%, 11/12) は 300, 400 ミリ秒に選好性を示し、100 ミリ秒に選好性を示すニューロンはみられなかった。刺激間隔 100, 200, 300, 400, 600 ミリ秒における活動の大きさの平均値は、活動変化が最大になる刺激間隔を 100%とすると、それぞれ 15, 46, 88, 94, 59%となった。

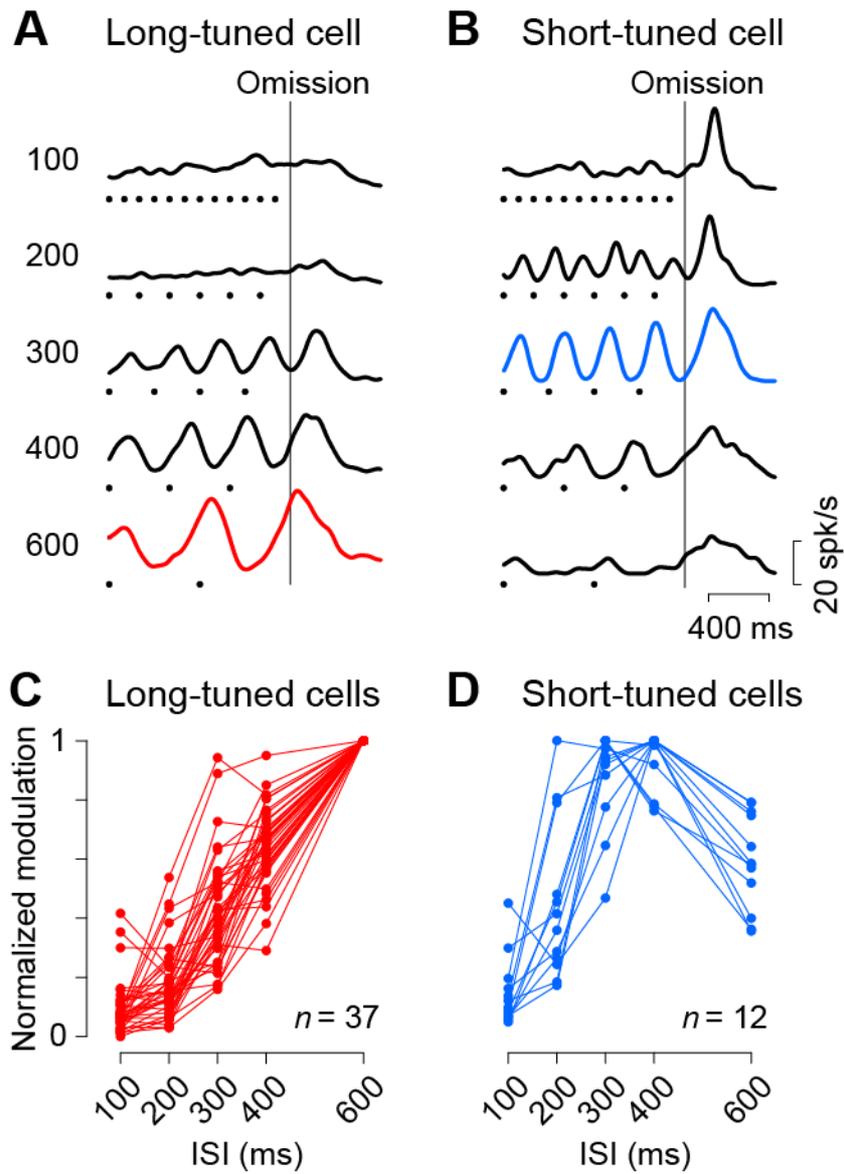


図5. 時間間隔の選好性

A. 刺激間隔が長いほど活動が大きくなるニューロンの例。B. 刺激間隔300ミリ秒に選好性をもつニューロンの例。C. 長い間隔に選好性をもつもの (long tuned cells) について活動変化量をニューロンごとに正規化して示した。D. Cと同様に短い間隔に選好性をもつもの (short tuned cells) について示した。

## 小脳との比較：時間予測の精度

小脳核と尾状核のニューロンはどちらも繰り返し刺激に応じた周期的な活動を示したが、その時間経過は異なっていた。図 6A は尾状核の long-tuned ニューロンの集団活動の時間経過を刺激間隔毎に示している。欠落直前の繰り返し刺激でデータを揃えており、欠落から 100 ミリ秒後までの活動を破線で示した。比較的長い刺激間隔 (300–600 ミリ秒) において、尾状核ニューロンの活動は刺激提示から約 160 ミリ秒後にピークに達し、300 ミリ秒後には元に戻っている。一方で、図 6C に示した小脳核ニューロンの活動は繰り返し刺激提示の直後に活動が抑制され、約 200 ミリ秒後に活動が最小となった後、次の刺激提示の時点までに徐々に活動の上昇がみられた。このように尾状核と小脳核のニューロン活動は繰り返し刺激に対して反対方向の応答を示し、刺激に対する一過性の応答から元の活動レベルに戻るまでの時間経過が両部位で異なっていた。

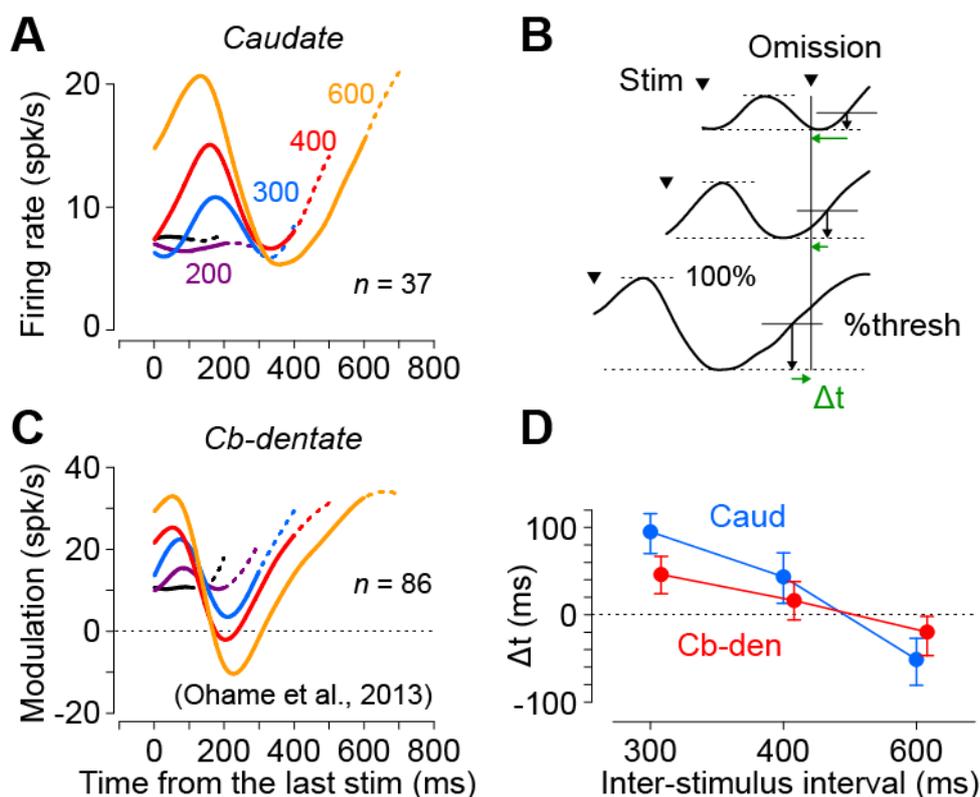


図6. 尾状核と小脳核の比較

A.尾状核ニューロンの欠落直前の刺激提示後の集団活動。欠落までの活動を実線で、欠落後100ミリ秒の活動を点線で示した。B.刺激タイミング予測精度のシミュレーション方法。刺激間隔300–600ミリ秒の集団活動を用い、活動がある閾値を超えたときを次の刺激提示と予測したときの予測誤差を示している。C. 小脳核ニューロンの集団活動。D.尾状核と小脳核の予測誤差。エラーバーはbootstrap法で求めた95%信頼区間を示す。

これらの周期的な活動から次の刺激提示のタイミングをどの程度正確に予測することができるか調べるために、シミュレーションを行なった (図 6B)。このシミュレーションでは、これらニューロンの集団活動から時間経過を読み出す際、神経活動がある閾値に達したタイミングを利用すると仮定した。言い換えると、これらの情報を受ける領野は入力がある一定のレベルに達することで次の刺激が起こるタイミングを予測できると考えた。具体的には、各刺激間隔での活動変化の最大値を 100%とし、これに対してある水準まで活動が達した時点を、次の刺激提示の予測時点と定義した。刺激間隔 300-600 ミリ秒の試行を用いて、最大値に対する閾値を 1%ずつ変化させそれぞれについて予測されるタイミングと実際の刺激タイミングとの誤差を求め、その値が最小となる閾値を求めた。こうして求めた予測誤差を図 6D に刺激間隔毎にプロットした。小脳核でより誤差が小さいことから、次の刺激のタイミング予測精度は尾状核よりも小脳核で有意に優れていることがわかった (予測誤差平均 63 vs. 28 ミリ秒、95%信頼区間 [46, 81 ミリ秒]、[14, 44 ミリ秒])。

#### 小脳との比較：反応時間との関連

オドボール課題を用いた先行研究では、刺激の欠落時点の小脳核ニューロンの活動が反応時間と相関することが報告されている (Ohmae et al., 2013)。また、時間生成課題を用いた先行研究では、小脳核と尾状核の神経活動は両方とも試行ごとのサッカーボールのばらつきと相関したが、神経活動のばらつきの開始時点は異なっていた (Kunimatsu et al., 2018)。

そこで、オドボール検出課題においても反応時間による神経活動のばらつきの開始時点が線条体と小脳核で異なっているかを調べた。まず、各ニューロンのデータを試行毎の反応時間によって 6 群に分け、刺激欠落とサッカーボールの時点に各群のニューロンデータをそれぞれ合わせた。これら 6 群の神経活動について 1 ミリ秒ごとに分散分析を行い、反応時間による神経活動のばらつきを評価した。神経活動を欠落時点に合わせたとき、初めは 6 群の集団活動に差はみられなかったが、欠落時点に近づくにつれ徐々に活動にばらつきが生じ始めた。分散分析の p 値が 100 ミリ秒以上連続で 0.05 を下回った時点を活動のばらつきの開始点とした。一方、神経活動をサッカーボールの開始点に合わせたとき、初めは 6 群の集団活動に差がみられたが、サッカーボールの直前には活動のばらつきが消失した。ここでは、分散分析の p 値が 100 ミリ秒以上連続で 0.05 を上回った時点を活動のばらつきの終止点とした。尾状核では集団活動のばらつきはサッカーボールの直前まで続き (-161 ミリ秒、図 7A 矢印)、サッカーボールの前後 50 ミリ秒の活動には群間で差がみられなかった (one-way ANOVA,  $p = 0.90$ )。一方で、小脳核の集団活動はサッカーボール開始前の比較的早い時点では

らつきが消失した (-428 ミリ秒、**図 7C** 三角)。bootstrap 法を用いて両部位の集団活動のばらつきの開始と終止のタイミングを評価した結果、サックードにデータを合わせたとき、活動のばらつきは尾状核より小脳核で有意に早く消失することがわかった (**図 7D**)。一方で、同様に欠落時点にデータを合わせたとき、尾状核より小脳核でより早く活動のばらつきが生じる傾向がみられたが、有意差は認められなかった (**図 7B**)。以上の結果から、小脳核ニューロンは刺激欠落の付近に試行ごとのばらつきがみられる一方で、尾状核ニューロンのばらつきはサックード直前までみられることがわかった。

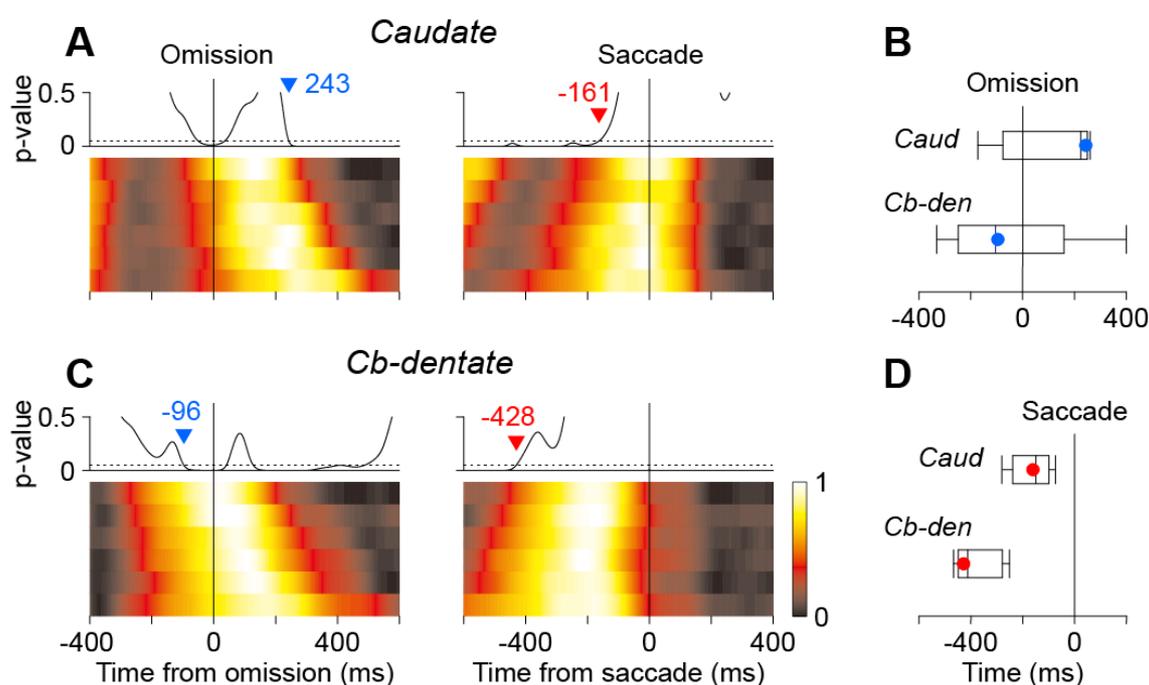


図7. 尾状核と小脳核の比較

A.尾状核ニューロンの欠落直前の刺激提示後の集団活動。欠落までの活動を実線で、欠落後100ミリ秒の活動を点線で示した。B.刺激予測精度のシミュレーション方法。比較的長いISIの集団活動を用い、活動がある%閾値を超えたときを次の刺激提示と予測したときの予測誤差を示している。C. 小脳核ニューロンの欠落直前の刺激提示後の集団活動。D.尾状核と小脳核の予測誤差。エラーバーはbootstrap法で求めた95%信頼区間を示す。

## 微小電気刺激の影響

尾状核ニューロンの活動がオドボール検出に関与するかどうか調べるため、記録部位への微小電気刺激を行った。**図 8A** に眼球位置を刺激の有無に分けて示した (100 Hz, 50  $\mu$ A)。オドボール直前の 200 ミリ秒に提示した電気刺激は直後に眼球運動を誘発しなかったが、欠落検出の試行において反応潜時が明ら

かに短縮した。しかし、同様の電気刺激によって偏倚検出の反応時間は変化しなかった。

図 8B に欠落条件で刺激側と反対側に向かうサッカードの反応時間の中央値を実験ごとにプロットした。約 48% (14/29) の実験で電気刺激は有意に反応時間を変化させ (Wilcoxon's rank sum test, Bonferroni 補正  $p < 0.05$ )、全体では反応時間の中央値に有意差が認められた (paired t-test,  $p < 10^{-11}$ )。対照的に、図 8C に示した偏倚条件の反対側へのサッカード試行ではほとんどの実験で反応時間は変化がみられず (7%, 2/29, Wilcoxon's rank sum test, 補正  $p < 0.05$ )、全実験でも同様に有意な変化は認められなかった (paired t-test,  $p < 0.05$ )。また、欠落条件では全体として電気刺激によって反応時間のばらつきが有意に減少したが (平均 SD :  $58.0 \pm 16.4$  vs.  $47.1 \pm 13.1$  ミリ秒)、個々の実験では有意水準に達しなかった (F test, 補正  $p > 0.05$ )。偏倚条件でも同様に、電気刺激により全体で有意な減少がみられた (paired t-test,  $p < 0.05$ )。

サッカード方向の電気刺激による潜時の中央値の変化を条件毎に示した (図 8C)。電気刺激により刺激側と同側へのサッカードも欠落条件で潜時が短縮した (5/29 実験, Wilcoxon's rank sum test, 補正  $p < 0.05$ ; paired t-test,  $p < 10^{-8}$ )。また、変化は小さいが偏倚条件でも有意な反応時間の短縮が認められた (1/29 実験, Wilcoxon's rank sum test, 補正  $p < 0.05$ ; paired t-test,  $p < 10^{-7}$ )。欠落・偏倚条件と刺激側に対するサッカード方向について 2 要因分散分析を行ったところ、条件とサッカード方向、交互作用で有意差が認められた ( $p < 0.05$ )。サッカード方向による有意差は欠落条件に認められたが (paired t-test,  $p < 0.05$ )、偏倚条件では認められなかった ( $p = 0.14$ )。これらの結果から、尾状核のニューロン活動は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。

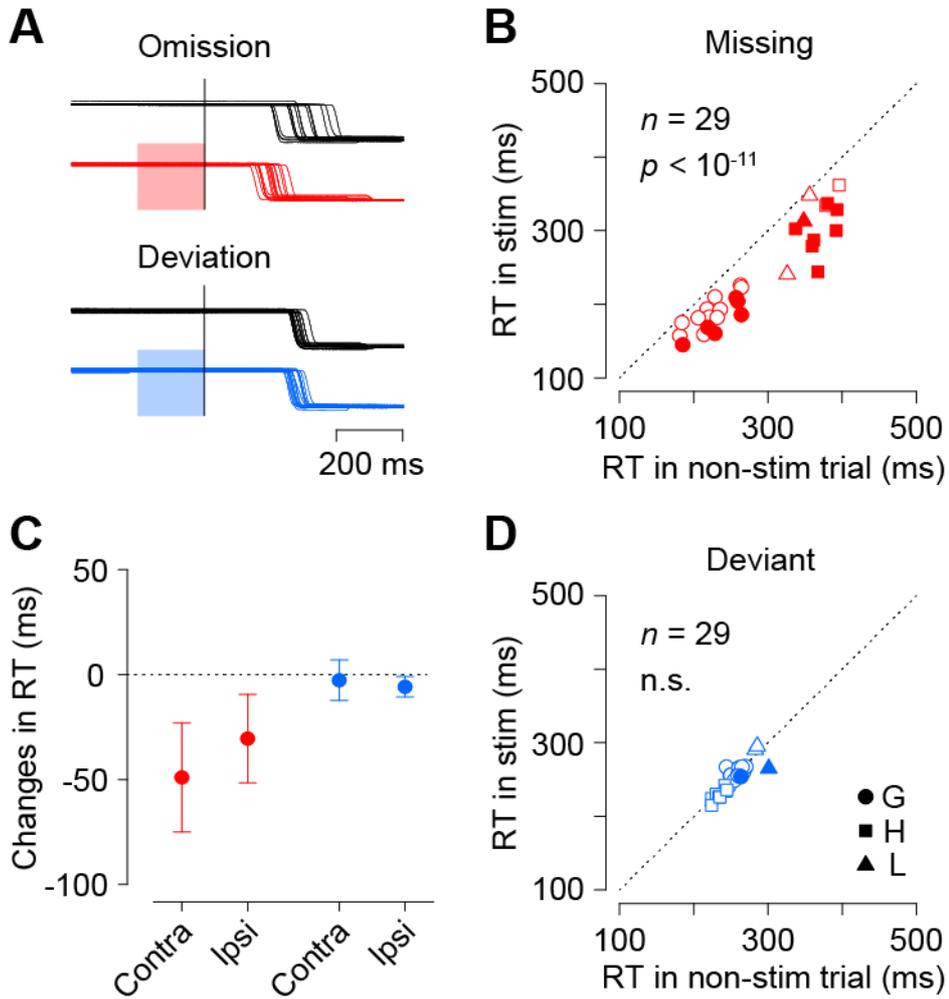


図8. 微小電気刺激の効果

A. 刺激実験中の眼球位置。データはオドボールの時点に合わせた。電気刺激は赤色または青色の影で示した期間行なった。B. 欠落条件での反対側に向かうサッカードの潜時変化の中央値。異なるシンボルの形はサルを示し、塗りつぶしは有意な刺激効果を示し (Wilcoxon's rank sum test,  $p < 0.05$ )。C. 電気刺激による潜時の中央値の差。エラーバーは95%信頼区間を示す。D. 偏倚条件での反対側の潜時変化の中央値。

## 【考察】

本研究ではオドボール検出課題を用い、線条体（尾状核）からニューロン活動を記録した。大半のニューロンは刺激の提示から約 160 ミリ秒後にピークとなる一過性の活動を示し、その振幅は繰り返し刺激の回数に応じて活動を漸増させた。繰り返し刺激に対する活動は、欠落・偏倚条件間で全く同じ眼球運動を課しているにも関わらず、刺激の欠落を検出させたときにより増大していた。また、記録部位への電気刺激により欠落の検出時間が短縮したが偏倚検出の反応時間は変化させなかった。これらの結果は、尾状核ニューロンの活動は周期的な時間予測に関与し、繰り返し刺激の欠落検出に因果性をもつことを示唆する。

### 尾状核ニューロンの時間予測活動

周期的活動を示す尾状核ニューロンのほとんど（88%）はサッカードに伴う強い一過性の活動を示し、これらのニューロンが眼球運動の生成に何らかの関与をする可能性が示唆された。また、約 2 割のニューロンがサッカードターゲットの方向によって時間予測中の神経活動の大きさが変化し、ニューロン全体でも有意であったことは、運動制御への関与を支持している（図 4C）。

眼球運動の制御において、尾状核ニューロンの活動上昇が線条体の出力核である黒質網様部の活動を抑制し、これによって上丘の活動を脱抑制することで下位脳幹に運動指令が送られることが報告されている (Hikosaka et al., 2000; Shires et al., 2010)。実際に、尾状核への電気刺激により通常 150 ミリ秒以下の短潜時で刺激側と反対側のサッカードが引き起こされることが報告されている (Kitama et al., 1991; Yamamoto et al., 2012)。しかし、本研究では電気刺激によって短潜時のサッカードは誘発されず、両側のターゲットへの反応時間が短縮した。本研究で用いた刺激のパラメータは先行研究と同程度であったにも関わらず電気刺激の効果が異なっていたのは、尾状核の刺激位置がより前方であったためか、あるいは行動課題が異なっていたためであると考えられる (Watanabe and Munoz, 2010)。

電気刺激の効果の多くは欠落検出条件でのみ認められた。これらの結果から、尾状核ニューロンの周期的な活動は、運動自体を引き起こすものではないが、時間予測に基づく運動の生成に関与している可能性がある。これまで、一次運動野のニューロン活動や補足運動野のガンマ波が、運動のタイミングを予期するような周期的活動を示すことが報告されている (Renoult et al., 2006; Cadena-Valencia et al., 2018)。これらの先行研究の結果と合わせて、繰り返し刺激の時間予測において、大脳皮質-基底核回路は周期的な運動準備の機能を担っていることが考えられる。

尾状核ニューロンの欠落条件での反応準備時の活動は、偏倚条件に比べると増大し、全体で約 1.7 倍であった。繰り返し刺激と要求された眼球運動は両条件で同じであるため、神経活動の違いは時間予測の有無によるものと考えられる。他の可能性としては、偏倚条件ではサッカードを開始する明示的な刺激（色変化）があるのに対し、欠落条件ではサッカードを自発的に開始する必要があることが影響しているのかもしれない。これに関連して、外的な刺激により開始する運動においても、その刺激のタイミングが予期できる状況であるときに有意な準備活動が観察されることが報告されている (Romo and Schultz, 1992; Tanaka, 2007)。しかし一方で、外的な刺激により開始する運動と自発的に開始する運動では、いくつかの脳領域で神経活動や電気刺激の影響が異なっていることが報告されている (van Donkelaar et al., 1999; Turner and Anderson, 2005; Maimon and Assad, 2006; Kunimatsu and Tanaka, 2012; Ohmae et al., 2017; Kunimatsu et al., 2018; Zimnik et al., 2019)。

尾状核の一部のニューロンでは報酬に関連して活動が変化することがよく知られている (Kawagoe et al., 1998; Lauwereyns et al., 2002; Lau et al., 2007)。本研究ではサルが課題に正解して得られる報酬が両条件で等しいため、条件間でみられた神経活動の違いは報酬の影響によるものではないと考えられるが、これらニューロン活動や行動のパラメータは報酬によって変化する可能性がある。例えば、繰り返し刺激の回数に応じた活動の漸増は刺激欠落が起こる時間的な期待値を反映している可能性があり、報酬量によって活動の上昇率が変化するかもしれない。

### 尾状核と小脳核の周期的活動の比較

これまで、数百ミリ秒から数秒の間でも、異なる時間長の情報が異なるニューロン集団によって処理されている可能性が示唆されてきた (Heron et al., 2012; Hayashi et al., 2015; 2020)。実際に、特定の時間長に選好性を示すニューロン活動が大脳皮質の複数の領域で報告されている (Merchant et al., 2011; Heron et al., 2012; Bartolo et al., 2014; Hayashi et al., 2015; 2020)。本研究でも、大半の尾状核ニューロンでは刺激間隔が長くなるにつれ活動変化が大きくなったが、一部のニューロンは特定の時間間隔（200-400 ミリ秒）に選好性を示した。このような短い時間間隔への選好性は先行研究の小脳核ニューロンではみられなかった (Ohmae et al., 2013)。これらの結果は、皮質-小脳回路とは異なり、皮質-基底核回路では特定の時間長に選択性をもつニューロン集団によって時間が符号化されている可能性を示唆している。ただし、先行研究で用いた刺激間隔（100-600 ミリ秒）よりも広い範囲を調べることで、小脳核ニューロンにもより長い時間間隔に選好性がみられる可能性も除

外できない。

別の研究では、大脳皮質や線条体では1回限りの時間間隔を測るとき、活動変化の速度が変化する、つまりその時間長によって時間軸上で伸縮する神経活動を示すことが報告されている (Xu et al., 2014; Mello et al., 2015; Murray et al., 2017; Kunimatsu et al., 2018; Wang et al., 2018; Suzuki and Tanaka, 2019)。しかし、本研究の尾状核ニューロンでは刺激間隔によって活動の大きさが変化しているため (図 5)、周期的な刺激の時間間隔の符号化は、1回限りの時間情報処理とは異なっていると考えられる。また、尾状核と小脳核にみられた神経活動と同様に、一定間隔のリズム音を聴いているときに感覚運動皮質のベータ波や皮質-小脳間の神経活動の相関が間隔に応じて変化することが報告されている (Fujioka et al., 2012)。このように、一回限りの時間情報処理と異なり、時間長によって活動の大きさが変化することは、周期的な時間情報処理の理解に重要である可能性がある。

両領域の活動は時間経過が異なっており、尾状核ニューロンは繰り返し刺激の提示に対し活動が上昇したのに対し、小脳核ニューロンでは刺激の直後に活動が減少し次の刺激のタイミングでピークに達した。これらの集団活動から各刺激のタイミングがどの程度の精度で予測できるかを調べたところ、尾状核より小脳核の活動から正確に予測できることが示された。これは、小脳核の刺激に対する活動減少の間隔が刺激間隔により大きく変化するが、尾状核ではそのような変化が小さいためであると考えられる (図 6A, C)。

また、サッカード潜時による神経活動のばらつきのタイミングも両領域で異なっていた。神経活動をサッカードの開始時点に合わせたとき、試行ごとのばらつきは小脳核で先に消失し、尾状核はサッカードの直前まで続いた (図 7D)。同様に活動を欠落時点に合わせると、小脳核で試行ごとのばらつきが早く開始し、尾状核では欠落に遅れて開始する傾向があった (図 7B)。本研究で用いた検出課題において、欠落検出の反応潜時は欠落を検出するまでにかかる時間と、検出してから運動を生成するまでにかかる時間の両方に影響されると考えられ、小脳核の活動は欠落検出までの時間に影響し、尾状核の活動は予測に基づく運動生成に影響するのかもしれない。本研究で用いた欠落検出課題には感覚と運動両方の処理を必要とするためそれらを明確に区別することは難しいが、尾状核の活動の時間経過やサッカード方向による変化は、同部が感覚より運動の処理に強く関わっている可能性を示唆している。

本研究では、線条体が時間知覚に関与することを示した先行研究を考慮して尾状核と被殻のニューロン活動を探った。しかし、小脳の出力核である小脳歯状核と比較するためには、大脳基底核の出力核である淡蒼球外節や黒質網様部の神経活動を探ることも今後必要となるだろう。また、被殻でもリズム知覚に

関与した活動が報告されているが(Rao et al., 1997; Bartolo et al., 2014)、本研究では周期的な神経活動がみつけれなかった。本研究では眼球運動を指標としたため、主に体性運動に関わるとされる被殻から周期的なニューロン活動を記録することができなかった可能性がある。今後は眼球運動だけでなくボタン押しなどの運動をオドボール検出の指標として被殻の神経活動を探っていくことも今後の課題である。

## 第2章

### 小脳と線条体の神経活動における感覚運動成分の分離

#### 【目的】

第1章の研究により、尾状核と小脳核ニューロンの活動はどちらも周期的な時間予測（リズム知覚）に関与していることが示された。しかし、課題に答えるサッカードの方向による活動の変化を調べたところ、小脳では運動方向による活動に差が認められなかったのに対し、尾状核では記録側の反対側へ向かうサッカードの試行で有意な活動の増大が認められた。(図9)。さらに尾状核と小脳核の神経活動の時間経過を詳しく調べると、前者は時間予測に基づく周期的な運動準備に関与し、後者は感覚刺激の時間予測に関与していることが示唆された (Kameda et al., 2019)。しかし、これまで用いてきたオドボール検出課題では感覚と運動の処理を明確に区別することは難しい。そこで、第2章では従来の行動課題を一部改変し、眼球運動のターゲットと繰り返し刺激を左右視野に独立して提示することで神経活動の感覚運動成分の分離を試みた。また、繰り返し刺激に対する活動を周期的な成分と試行中に持続的に変化するベースライン活動成分に分けて解析を行った。前者は刺激間隔毎に次の刺激タイミングを予測することに、後者は試行を通した欠落のタイミングを予測することに関与すると考えられる。

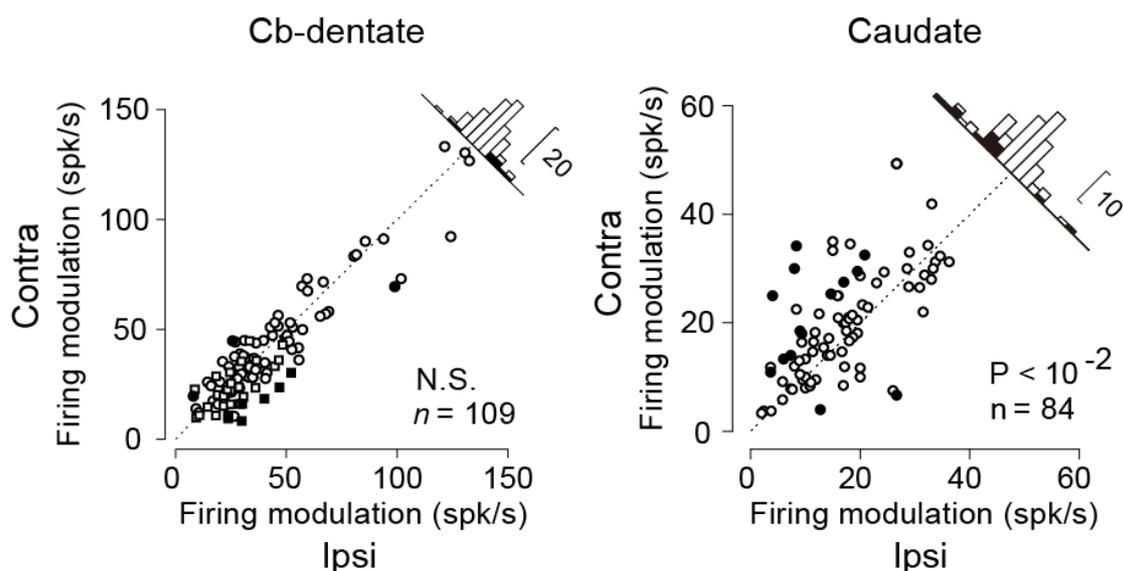


図9. サッカード方向による影響  
オドボール直前の刺激間隔での周期活動の振幅(小脳核)、あるいはその最大値(尾状核)を眼球運動の方向で比較した。

## 【方法】

実験には第1章で用いた3頭に加え、2頭のニホンザル（Z：雄 8.5kg, A：雌 6.5kg）を用いた。基本的な実験セットアップは前章と同様である。

### 視覚刺激と行動課題

前章と同様に欠落検出課題を用いたが、眼球運動のターゲットと繰り返し刺激を左右視野に独立して提示した（2x2課題，図10A）。また、実験では刺激間隔400ミリ秒の欠落条件のみを用いた。

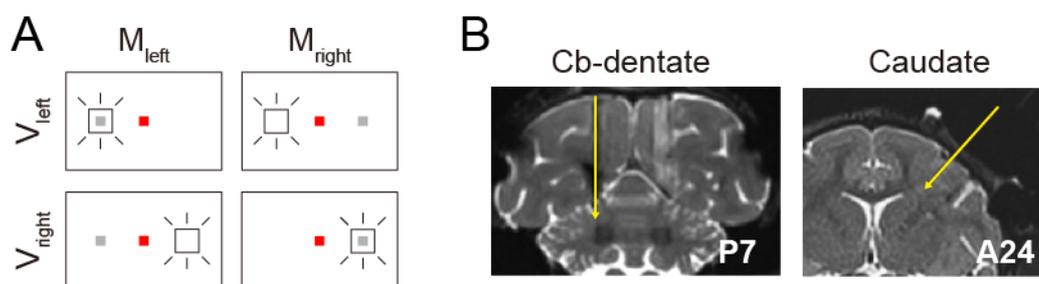


図10. 視覚刺激と運動方向を分離する課題(2x2課題)とニューロンの記録部位  
A.眼球運動のターゲットと繰り返し刺激を左右視野に独立して提示し、計4パターンの試行をサルに訓練した。B.小脳核と尾状核の冠状断MRI画像。矢印は電極の進めた方向を示す。

### データ解析

集団活動の変化の大きさは欠落直前の刺激間隔での平均発火頻度の最大値と最小値の差によって求めた。各ニューロンの至適方向は、刺激と運動の方向が一致した試行の活動により定義した。感覚運動方向それぞれの影響の大きさの比較は、2要因分散分析により評価した。

活動の感覚運動方向による影響の大きさを調べるため、周期成分と漸増成分を100ミリ秒あたりの標準化したスパイク数で定義し、これらの値を比較した。最初に、刺激開始から欠落までのスパイク数を100ミリ秒の時間窓で1ミリ秒ずつスライドして求めた。そして、全ての刺激間隔でニューロン毎に決めた最大値と最小値をとる100ミリ秒の時間窓のスパイク数と、刺激間隔全体の100ミリ秒あたりのスパイク数を求め、刺激開始から欠落までのスパイク数で標準化した。各刺激間隔において、周期成分は標準化した最大値と最小値の差、漸増成分は標準化した100ミリ秒あたりのスパイク数と定義した。感覚刺激と運動方向が神経活動にどの程度影響するかを調べるため、活動の周期成分

と漸増成分それぞれについて、視覚刺激方向、サッカード方向、刺激とサッカード方向の関係 (congruent or incongruent)、刺激の繰り返し回数を変数として、一般化線形モデル (glmfit, MATLAB) を用いて各項の係数を比較した。用いた式を以下に示す。

$$\text{Firing rate} = \beta_{\text{sac}} * X_{\text{sac}} + \beta_{\text{cue}} * X_{\text{cue}} + \beta_{\text{int}} * X_{\text{int}} + \beta_{\text{rank}} * X_{\text{rank}} + \text{const}$$

$X_{\text{cue}}$  は感覚刺激方向により+1 (反対側) か-1 (同側) の値が入る。 $\beta_{\text{cue}}$  はモデルにより得られた刺激方向による係数推定値である。同様に  $X_{\text{sac}}$  は眼球方向、 $X_{\text{int}}$  は感覚刺激と運動方向の関係 (同側は+1、反対側は-1)、 $X_{\text{rank}}$  は刺激回数 (3-13) の値が入る。初め2回の刺激は、視覚誘発の活動がみられることがあるため除外した。一般化線形モデルから得られた係数推定値 ( $\beta$ ) の絶対値の比較には paired t-test を用いた。

## 【結果】

### 感覚運動方向による神経活動の変化

眼球運動のターゲットと繰り返し刺激を左右視野に独立して提示し (2x2 課題)、サルを訓練した (図 10A)。神経活動の記録は、小脳歯状核と尾状核から行い、それぞれ 41 個と 28 個のニューロン活動を記録した (図 10B)。これらのニューロンの繰り返し刺激に対する応答の時間経過は、前章で示した典型的な周期的活動と類似していた。図 11A に小脳核ニューロンの例を、感覚・運動方向でそれぞれデータを分けてプロットした。データは全て刺激欠落時点に合わせてある。この例では、繰り返し刺激が記録半球と同側に提示されたときに活動が増大した。同様に、図 11B に尾状核ニューロンの例を示す。小脳核ニューロンとは反対に、この例ではサカードターゲットが反対側に提示されたときに活動が増加した。

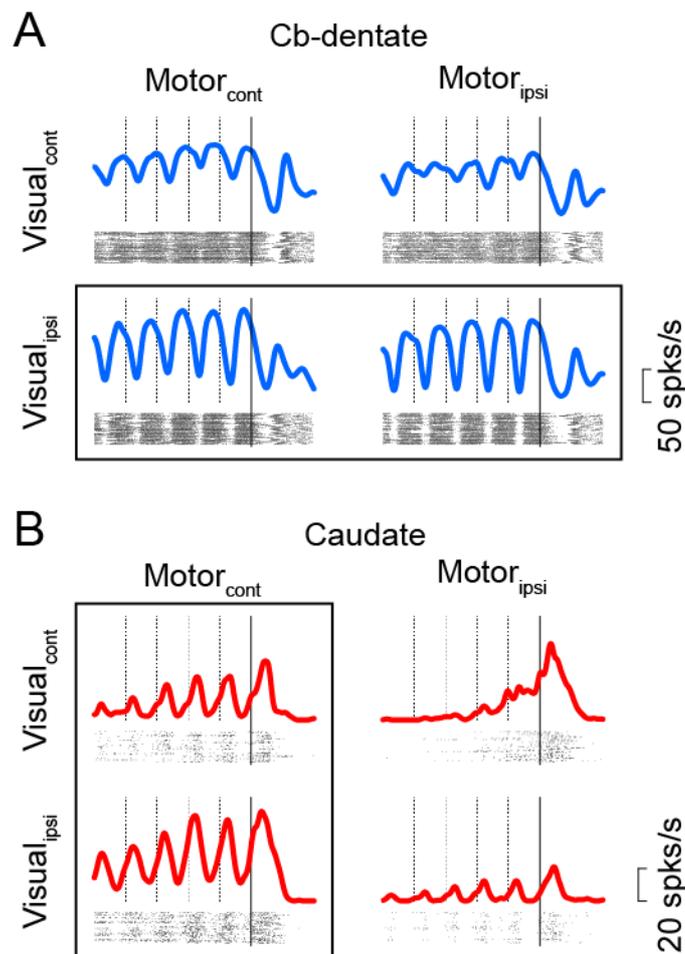


図11. 小脳核と尾状核のニューロンの例

A.小脳核ニューロン。欠落時点に合わせた発火頻度と発火のタイミングを、感覚・運動方向それぞれについて記録側と同側・反対側で分けプロットした。B.尾状核ニューロン。

小脳核では 30 個が刺激に対し抑制性の応答を示し（抑制型）、11 個が興奮性の応答を示した（興奮型）(Ohmae et al., 2013)。図 12A には前章で比較した、小脳核の抑制型ニューロンと尾状核ニューロンの集団活動を示している。4 種類の試行の集団活動は、どちらのニューロンにおいても感覚運動方向による変化が明らかではなかった。図 12B は各ニューロンの欠落直前の活動変化の大きさを 4 種類の試行で比較している。2 要因分散分析を行ったところ、小脳核では繰り返し刺激の方向と交互作用に有意差が認められたが ( $p < 0.05$ )、運動方向による有意な影響は認められなかった ( $p = 0.31$ )。尾状核では刺激方向と運動方向の両方で有意差が認められ ( $p < 0.05$ )、交互作用は認めなかった ( $p = 0.76$ )。

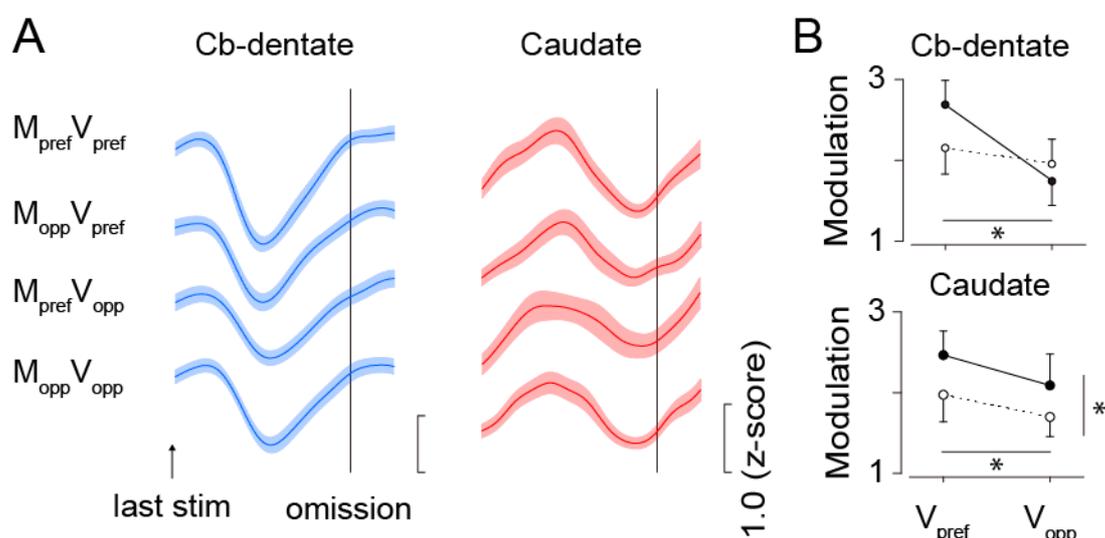


図12. 小脳核と尾状核の比較

A.小脳核のdecrease typeニューロンと尾状核ニューロンの標準化した集団活動を、各ニューロンの至適・反対方向に分けて欠落時点に合わせてプロットした。B.4パターンの試行を感覚刺激と運動の方向でそれぞれ分けたときの活動変化の大きさ示す。

### 一般化線形モデルを用いた定量化

欠落検出に関わる神経活動は、刺激周期毎に次の刺激のタイミングを予測する局所的な成分、刺激の開始から欠落が生じるまでの試行を通した時間予測の2つの要素に分けて考えることができる(Uematsu et al., 2017)。そこで、時間予測中の神経活動を周期 (oscillation) 成分と漸増 (ramp) 成分に分けて解析した (図 13A)。活動の感覚運動方向による影響の大きさを調べるため、周

期成分と漸増成分を100ミリ秒あたりの標準化したスパイク数で定義し、これらの値が刺激方向、サッカード方向、刺激と運動の方向の関係、刺激の繰り返し回数によりどの程度説明できるかを評価するため、一般化線形モデルを用いた (glmfit, MATLAB ; 方法)。

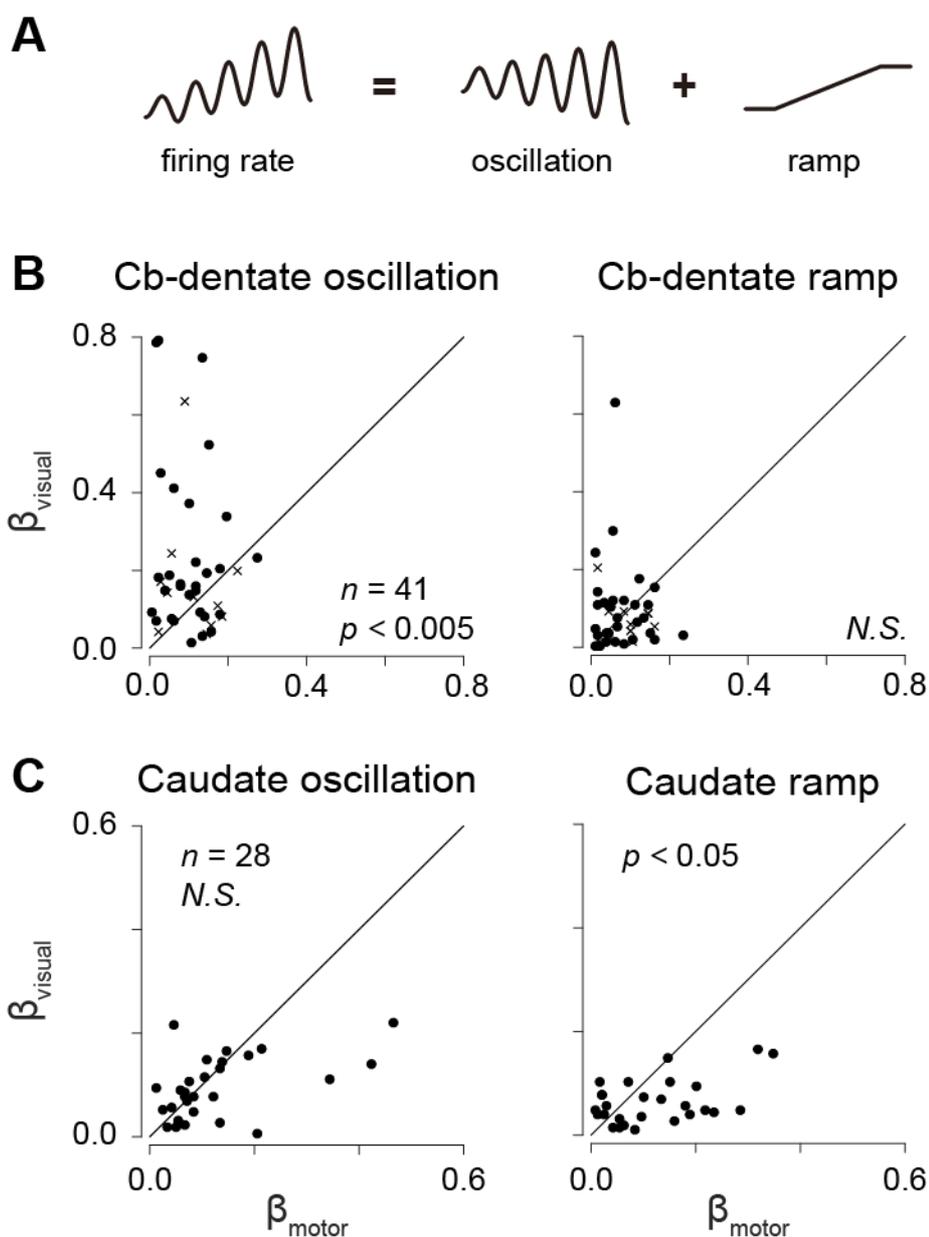


図13. 係数推定値の比較

A. 周期的な神経活動は周期成分 (oscillation) と漸増成分 (ramp) の成分に分けることができる。B. 小脳核ニューロンについて感覚刺激と運動方向の係数推定値 ( $\beta$ ) の絶対値を周期成分と漸増成分それぞれについてプロットした。小脳核のマル印は抑制型ニューロン、バツ印は興奮型ニューロンを示す。C. 尾状核ニューロンの係数推定値 ( $\beta$ ) の絶対値。

図 13B には小脳核ニューロンの周期成分と漸増成分それぞれについて刺激方向と運動方向の係数推定値 ( $\beta$ ) の絶対値を、プロットしている。○印と×印はそれぞれ抑制型ニューロンと興奮型ニューロンを示している。小脳核の個々のニューロンの周期成分をみると、感覚運動の両方の成分を同程度反映したのも数多く認められるが、全体としては眼球運動より刺激方向で活動が大きく変化した (paired t-test,  $p < 0.005$ )。一方、漸増成分はほとんどのニューロンで感覚運動方向による影響が認められず、両者の成分に有意な差は認められなかった ( $p = 0.55$ )。図 13C には尾状核ニューロンの刺激方向と運動方向の係数推定値 ( $\beta$ ) の絶対値をプロットしている。尾状核の個々のニューロンの周期成分でも両方の成分を同程度反映したのも数多く認められ、全体としても有意な差は認められなかった (paired t-test,  $p = 0.10$ )。一方、漸増成分では全体としては刺激より眼球運動方向で活動が大きく変化した ( $p < 0.005$ )。

一般化線形モデルに用いた 4 変数の係数推定値 ( $\beta$ ) の絶対値を累積分布で示した (図 14)。尾状核では、周期成分において刺激方向と刺激回数にのみ差が認められた (paired t-test,  $p < 0.05$ )。漸増成分においては、刺激と運動方向だけでなく、刺激方向と感覚運動方向の関係にも差が認められ ( $p < 0.05$ )、運動方向とは差がみられなかった ( $p = 0.64$ )。この結果から、尾状核の漸増成分において刺激と運動方向の関係は眼球運動方向と同程度に強く関与していることが示唆された。小脳核では、周期成分において刺激回数は運動方向 ( $p < 10^{-4}$ )、感覚運動方向の関係 ( $p < 0.05$ ) のそれぞれと差が認められたが、刺激方向とは有意差が認められなかった ( $p < 0.08$ )。漸増成分においては感覚運動方向の関係と刺激回数にのみ差が認められた ( $p < 0.05$ )。

これらの結果から、小脳核は感覚刺激の方向によって、尾状核ではサッカーボールターゲットの方向によって活動が変化することがわかった。また、小脳核の感覚刺激方向による変化は活動の周期成分でみられ、一方で、尾状核の運動方向による変化は活動の漸増成分でみられることがわかった。

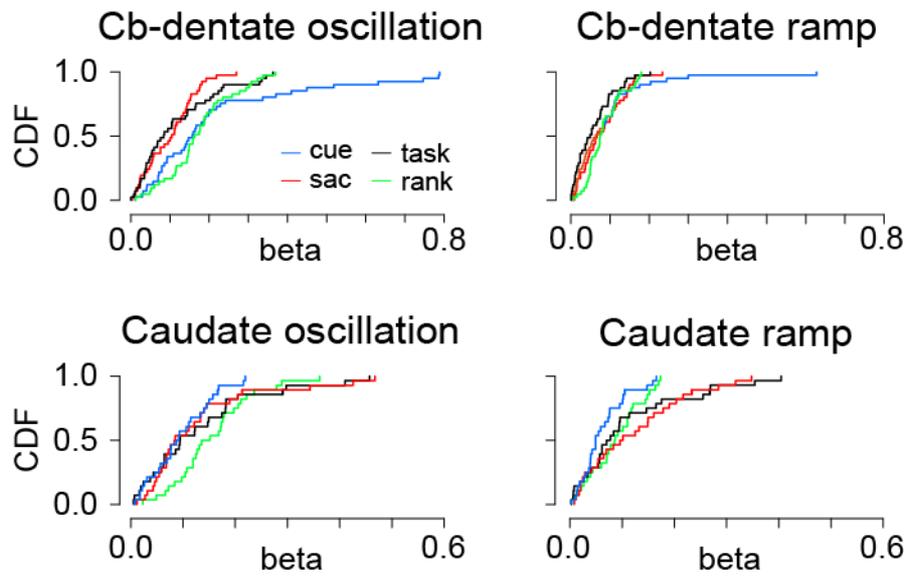


図14. 一般化線形モデルの各係数推定値(絶対値)の分布

## 【考察】

本章では、これまで用いてきたオドボール検出課題を一部改変し、眼球運動のターゲットと繰り返し刺激を左右視野に独立して提示することで（2x2 課題）、神経活動の感覚運動成分の分離を試みた。この課題において、小脳核と尾状核の両方に 4 種類全てで同程度の周期的活動を示すニューロンが存在した。一方で、小脳核には感覚刺激の方向によって活動が大きく変化するニューロンが存在し、尾状核には眼球運動のターゲット方向により活動が大きく変化するニューロンが存在した。一般化線形モデルを用いて両領域の神経活動の感覚運動成分を比較したところ、小脳核の神経活動では局所的な時間予測に関わる周期成分が刺激方向によって大きく変化する、反対に尾状核では試行を通した時間予測に関わる漸増成分が運動方向で大きく変化した。

以上の結果は、小脳核は時間予測の感覚成分をより強く反映し、それは欠落検出における各刺激の時間予測に関与している可能性を示唆している。一方、尾状核は小脳核と異なり、時間予測の運動成分をより強く反映し、それは欠落検出における刺激開始から欠落までの時間予測に関与している可能性を示唆している。一方で、小脳核と尾状核では感覚運動方向のどちらにも選択性をもたないニューロンも多く存在した。これらの結果は、小脳核と尾状核はどちらも感覚運動成分に影響されない全般的な時間情報の処理に関与しているが、それぞれ周期的な時間予測（リズム知覚）の感覚あるいは運動成分に比較的に深く関わっている可能性を示唆している。

音楽を聴いているときのように、周期的な時系列パターンを知覚しているとき、運動の有無に関わらず補足運動野や一次運動野などの運動制御に関わる皮質領域が賦活することが機能画像研究によって報告されている (Chen et al., 2008; Patel and Iversen, 2014)。線条体はこれらの領域から入力を受け、皮質-基底核回路でリズム的な運動制御に関わる情報の処理に関与している可能性がある。一方で、小脳核はそのようなリズム知覚の運動要素とは異なり、繰り返し提示される感覚入力の時間情報といった、リズム知覚や時間的注意の処理に関与している可能性がある。小脳核は視覚情報処理に関わる頭頂連合野などからも入力を受けている (Rammani, 2006)。一部の小脳核ニューロンでみられた感覚刺激の方向による活動変化は、これらの皮質領域の受容野構造を反映しているのかもしれない。

また、小脳は秒以下の時間情報処理に関わるという仮説もある (Allman and Meck, 2013)。この仮説によると、本課題の繰り返し刺激を周期的な時系列パターンとしてではなく、各刺激間隔を独立に処理している可能性も考えられる (Breska and Ivry, 2018)。また、小脳核は周期的活動の周期成分、尾状核は漸増成分に感覚運動方向の差がみられたことも、これらの領域の異なる情報処

理を反映しているかもしれない。このように小脳核と尾状核どちらのニューロン活動も繰り返し刺激の時間予測に関わるが、小脳核は各刺激間隔内の局所的な時間予測により深く関与し、尾状核は試行全体の時間予測により深く関与している可能性を示唆している。

本研究では小脳核と尾状核の神経活動が、それぞれ時間予測の感覚と運動成分と相関することを示したが、行動にどのように影響するかは明らかにできていない。これらを明らかにするために、電気刺激実験や可逆的な不活化実験によって両領域の活動を変化させたときの時間予測の変化を調べるのが今後の課題である。

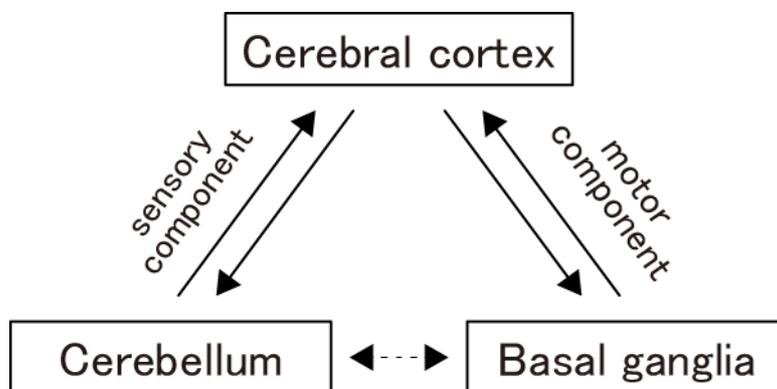


図15. 大脳基底核と小脳のリズム知覚

## 結論

本研究から以下の知見が得られた。

### 第1章

- ・線条体（尾状核）から、周期的な時間予測を要するときに増大するニューロン活動を記録した。
- ・尾状核ニューロンの大半は刺激間隔と活動の大きさが比例したが、短い刺激間隔に選好をもつニューロンも少数存在した。
- ・時間予測精度、反応時間との相関を比較した結果、尾状核ニューロンの活動は時間予測に基づく周期的な運動準備に関与し、小脳核ニューロンは感覚刺激の時間予測に関与している可能性が示唆された。
- ・尾状核のニューロン活動は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。

### 第2章

- ・周期活動の感覚運動成分を空間的に分離したところ、小脳核では感覚刺激の方向によって活動が変化し、それらは活動の周期成分により影響した。
- ・尾状核では運動方向によって活動が変化し、それらは活動の漸増成分により影響した。

本研究の結果から、線条体（尾状核）の神経活動は数百ミリ秒の周期的な時間予測に関与していると考えられる。これは、大脳基底核がリズム知覚に関与することをニューロン活動のレベルで裏付けている。また、小脳核の神経活動との比較から、尾状核の活動は小脳に比べて運動制御に深く関与していることが示唆された。さらに、従来の課題を改変して行った実験結果から、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。以上の結果は皮質-基底核回路と皮質-小脳回路はどちらも周期的な時間予測に関与するが、回路間で感覚運動成分における機能的な違いがあることが示唆された。今後は、小脳と大脳基底核の関連を調べるのが課題となる。

## 謝辞

本研究遂行にあたり、多くの方々にご協力をいただきました。特に、田中真樹教授からは直接ご指導を賜り、研究全般において適切なアドバイスをいただきました。心より感謝いたします。また、研究に関して多くの有益な助言をいただいた神経生理学教室の教員および大学院生の皆様、さらには、事務手続きや技術面で多くのサポートをしていただいた事務補助員、技術補助員の皆様に深く感謝いたします。本研究は、文部科学省及び武田科学振興財団からの助成を受けて行われました。また、博士課程在学中は2017年度に帝人久村奨学生として公益財団法人帝人奨学会より、2018年度より特別研究員（DC1）として日本学術振興会よりご支援いただきました。感謝いたします。

## 引用文献

- Allman, M. J., Meck, W. H. (2012). Pathophysiological distortions in time perception and timed performance. *Brain*. *135*, 656-677.
- Aosaki, T., Kimura, M., Graybiel, A. M. (1995). Temporal and spatial characteristics of tonically active neurons of the primate's striatum. *Journal of neurophysiology*. *73*, 1234-1252.
- Aso, K., Hanakawa, T., Aso, T., Fukuyama, H. (2010). Cerebro-cerebellar interactions underlying temporal information processing. *J. Cogn. Neurosci.* *22*, 2913-2925.
- Bartolo, R., Prado, L., Merchant, H. (2014). Information processing in the primate basal ganglia during sensory-guided and internally driven rhythmic tapping. *J. Neurosci.* *34*, 3910-3923.
- Breska, A., Ivry, R. B. (2018). Double dissociation of single-interval and rhythmic temporal prediction in cerebella degeneration and Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* *115*, 12283-12288.
- Buhusi, C. V., Meck, W. H. (2006). Time sharing in rats: A peak-interval procedure with gaps and distracters. *Behav. Processes.* *71*, 107-115.
- Cadena-Valencia, J., Garcia-Garibay, O., Merchant, H., Jazayeri, M., de Lafuente, V. (2018). Entrainment and maintenance of an internal metronome in supplementary motor area. *Elife.* *7*, e38983.
- Chen, J., Penhune, V. B., Zatorre, R. (2008). Listening to musical rhythms recruits motor regions of the brain. *Cereb. cortex.* *18*, 2844-2854.
- Cope, T. E., Grube, M., Singh, B., Burn, D. J., Griffiths TD. (2014). The basal ganglia in perceptual timing: timing performance in Multiple System Atrophy and Huntington's disease. *Neuropsychologia.* *52*, 73-81.
- Coull, J. T., Cheng, R. K., Meck, W. H. (2011). Neuroanatomical and neurochemical substrates of timing. *Neuropsychopharmacology.* *36*, 3-25.
- De Corte, B. J., Wagner, L. M., Matell, M. S., Narayanan, N. S. (2019). Striatal dopamine and the temporal control of behavior. *Behav. Brain*

Res. *356*, 375–379.

Emmons, E.B., Ruggiero, R.N., Kelley, R.M., Parker, K.L., Narayanan, N.S. (2016). Corticostriatal Field Potentials Are Modulated at Delta and Theta Frequencies during Interval-Timing Task in Rodents. *Front. Psychol.* *7*, 459.

Grahn, J.A., Brett, M. (2007). Rhythm and beat perception in motor areas of the brain. *J. Cogn. Neurosci.* *19*, 893–906.

Grube, M., Cooper, F.E., Chinnery, P.F., Griffiths, T.D. (2010). Dissociation of duration-based and beat-based auditory timing in cerebellar degeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* *107*, 11597–11601.

Fujioka, T., Trainor, L.J., Large, E.W., Ross, B. (2012). Internalized timing of isochronous sounds is represented in neuromagnetic beta oscillations. *J. Neurosci.* *32*, 1791–1802.

Gouvea, T.S., Monteiro, T., Motiwala, A., Soares, S., Machens, S., Paton, J.J. (2015). Striatal dynamics explain duration judgement. *Elife.* *4*, e11386.

Hayashi, M.J., Kanai, R., Tanabe, H.C., Yoshida, Y., Carlson, S., Walsh, V., Sadato, N. (2015). Time adaptation shows duration selectivity in the human parietal cortex. *PLoS Biol.* *13*, e1002262.

Hayashi, M.J., Ivry, R.B. (2020). Duration selectivity in right parietal cortex reflects the subjective experience of time. *J. neurosci.* *40*, 7749–7758.

Heron, J., Aaen-Stockdale, C., Hotchkiss, J., Roach, N.W., McGraw, P.V., Whitaker, D. (2012). Duration channels mediate human time perception. *Proc. Biol. Sci.* *279*, 690–698.

Hikosaka, O., Takikawa, Y., Kawagoe, R. (2000). Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol. Rev.* *80*, 953–978.

Kameda, M., Ohmae, S., Tanaka, M. (2019). Entrained neuronal activity to periodic visual stimuli in the primate striatum compared with the cerebellum. *Elife.* *8*, e48702.

- Kawagoe, R., Takikawa, Y., Hikosaka, O. (1998). Expectation of reward modulates cognitive signals in the basal ganglia. *Nat. Neurosci.* *1*, 411-416.
- Kim, Y.C., Narayanan, N.S. (2019). Prefrontal D1 dopamine-receptor neurons and delta resonance in interval timing. *Cereb. Cortex.* *29*, 2051-2060.
- Kitama, T., Ohno, T., Tanaka, M., Tsubokawa H, Yosida, K. (1991). Stimulation of the caudate nucleus induces contraversive saccadic eye movements as well as head turning in the cat. *Neuroscience res.* *12*, 287-292.
- Konoike, N., *et al.* (2012). Rhythm information represented in the fronto-parieto-cerebellar motor system. *Neuroimage.* *63*, 328-338.
- Kunimatsu, J., Suzuki, T.W., Ohmae, S., Tanaka, M. (2018). Different contributions of preparatory activity in the basal ganglia and cerebellum for self-timing. *Elife.* *7*, e35676.
- Kunimatsu, J., Tanaka, M. (2012). Alteration of the timing of self-initiated but not reactive saccades by electrical stimulation in the supplementary eye field. *Eur. J. Neurosci.* *36*, 3258-3268.
- Kunimatsu, J., Tanaka, M. (2016). Striatal dopamine modulates timing of self-initiated saccades. *Neuroscience.* *337*, 131-142.
- Lau, B., Glimcher, P.W. (2007). Action and outcome encoding in the primate caudate nucleus. *J. Neurosci.* *27*, 14502-14514.
- Lauwereyns, J., *et al.* (2002). Feature-based anticipation of cues that predict reward in monkey caudate nucleus. *Neuron.* *33*, 463-473.
- Maimon, G., Assad, J.A. (2006). A cognitive signal for the proactive timing of action in macaque LIP. *Nat. Neurosci.* *9*, 948-955.
- Mello, G.B., Soares, S., Paton, J.J. (2015). A scalable population code for time in the striatum. *Curr. Biol.* *25*, 1113-1122.
- Merchant, H., Harrington, D.L., Meck, W.H. (2013). Neural basis of the perception and estimation of time. *Annu. Rev. Neurosci.* *36*, 313-336.

- Merchant, H., Zarco, W., Perez, O., Prado, L., Bartolo, R. (2011). Measuring time with different neural chronometers during a synchronization-continuation task. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* *108*, 19784-19789.
- Murray, J.M., Escola, G.S. (2017). Learning multiple variable-speed sequences in striatum via cortical tutoring. *Elife.* *6*, e26084.
- Ohmae, S., Kunimatsu, J., Tanaka, M. (2017). Cerebellar Roles in self-timing for sub- and supra-second intervals. *J. Neurosci.* *37*, 3511-3522.
- Ohmae, S., Uematsu, A., Tanaka, M. (2013). Temporally specific sensory signals for the detection of stimulus omission in the primate deep cerebellar nuclei. *J. Neurosci.* *33*, 15432-15441.
- Patel, A.D., Iversen, J.R. (2014). The evolutionary neuroscience of musical beat perception: the Action Simulation for Auditory Prediction (ASAP) hypothesis. *Front. Syst. Neurosci.* *8*, 57.
- Paton, J.J., Buonomano, D.V. (2018). The Neural Basis of Timing: Distributed Mechanisms for Diverse Functions. *Neuron.* *98*, 687-705.
- Rammani N. (2006). The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function. *Nat. Rev. Neuroscience.* *7*, 511-522.
- Rao, S.M., Harrington, D.L., Haaland, K.Y., Bobholz, J.A., Cox, R.W., Binder, J.R. (1997). Distributed neural systems underlying the timing of movements. *J. Neurosci.* *17*, 5528-5535.
- Renoult, L., Roux, S., Riehle, A. (2006). Time is a rubberband: neuronal activity in monkey motor cortex in relation to time estimation. *Eur. J. Neurosci.* *23*, 3098-3108.
- Romo, R., Schultz, W. (1992). Role of primate basal ganglia and frontal cortex in the internal generation of movements. III. Neuronal activity in the supplementary motor area. *Exp. Brain. Res.* *91*, 396-407.
- Schlerf, J.E., Spencer, R.M., Zelaznik, H.N., Ivry, R.B. (2007). Timing of rhythmic movements in patients with cerebellar degeneration.

Cerebellum. *6*, 221–231.

Schneider, B.A., Ghose, G.M. (2012). Temporal production signals in parietal cortex. *PLoS Biol.* *10*, e1001413.

Shires, J., Joshi, S., Basso, M.A. (2010). Shedding new light on the role of the basal ganglia–superior colliculus pathway in eye movements. *Curr. Opin. Neurobiol.* *20*, 717–725.

Soares, S., Atallah, B.V., Paton, J.J. (2016). Midbrain dopamine neurons control judgment of time. *Science.* *354*, 1273–1277.

Suzuki, T.W., Tanaka, M. (2019). Neural oscillations in the primate caudate nucleus correlate with different preparatory states for temporal production. *Commun. Biol.* *2*, 102.

Takeya, R., Kameda, M., Patel, A.D., Tanaka, M. (2017). Predictive and tempo-flexible synchronization to a visual metronome in monkeys. *Sci. Rep.* *7*, 6127.

Tanaka, M. (2007). Cognitive signals in the primate motor thalamus predict saccade timing. *J. Neurosci.* *27*, 12109–12118.

Teki, S., Grube, M., Griffiths, T.D. (2011a). A unified model of time perception accounts for duration-based and beat-based timing mechanisms. *Front. Integr. Neurosci.* *5*, 90.

Teki, S., Grube, M., Kumar, S., Griffiths, T.D. (2011b). Distinct neural substrates of duration-based and beat-based auditory timing. *J. Neurosci.* *31*, 3805–3812.

Turner, R.S., Anderson, M.E. (2005). Context-dependent modulation of movement-related discharge in the primate globus pallidus. *J. Neurosci.* *25*, 2965–2976.

Uematsu, A., Ohmae, S., Tanaka, M. (2017). Facilitation of temporal prediction by electrical stimulation to the primate cerebellar nuclei. *Neuroscience.* *346*, 190–196.

van Donkelaar, P., Stein, J.F., Passingham, R.E., Miall, R.C. (1999). Neuronal activity in the primate motor thalamus during visually triggered and internally generated limb movements. *J. Neurophysiol.*

82, 934–945.

Wang, J., Narain, D., Hosseini, E.A., Jazayeri, M. (2018). Flexible timing by temporal scaling of cortical responses. *Nat. Neurosci.* *21*, 102–110.

Watanabe, M., Munoz, D.P. (2010). Saccade suppression by electrical microstimulation in monkey caudate nucleus. *J. Neurosci.* *30*, 2700–2709.

Xu, M., Zhang, S.Y., Dan, Y., Poo, M.M. (2014). Representation of interval timing by temporally scalable firing patterns in rat prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* *111*, 480–485.

Yamamoto, S., Monosov, I.E., Yasuda, M., Hikosaka, O. (2012). What and where information in the caudate tail guides saccades to visual objects. *J. Neurosci.* *32*, 11005–11016.

Zhou, S., Masmanidis, S.C., Buonomano, D.V. (2020). Neural sequences as an optimal dynamics regime for the readout of time. *Neuron.* *20*, 30651–30656.

Zimnik, A.J., Lara, A.H., Churchland, M.M. (2019). Perturbation of macaque supplemental motor area produces context-independent changes in the probability of movement initiation. *J. Neurosci.* *39*, 3217–3233.