

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500455

研究課題名(和文)小脳の高次機能への関与を調べるための行動課題の開発

研究課題名(英文)Development of behavioral paradigms to evaluate cerebellar cognitive functions

研究代表者

KURKIN SERGEY (KURKIN, SERGEY)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：00344466

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：小脳は前頭・頭頂連合野とつよい結合があり、運動制御に加えて時間知覚や予測などの高次機能に関与すると考えられている。小脳が関与すると期待される高次機能を評価するための多数の心理物理検査を考案し、脊髄小脳変性症患者を対象に有効なパラメータを探った。いくつかの課題で群間差と小脳半月葉の容積との相関を認めた。また、神経メカニズムの解明につなげるため、類似の行動課題をサル慢性実験用に開発し、行動解析を行った。これらの研究成果は学会等で発表し、その一部については論文制作の準備を進めている。

研究成果の概要(英文)：The cerebellum is interconnected with the association areas in the frontal and parietal cortices, and therefore is thought to play roles in non-motor cognitive functions such as time perception and prediction. We devised a variety of psychophysical tests to evaluate cerebellar cognitive functions and examined the performance of patients with spinocerebellar degeneration (type 6). We found that some behavioral parameters differed significantly between patients and matched controls, and correlated with the volume of lateral cerebellum (Crus I and II). Furthermore, we trained monkeys in similar behavioral paradigms for future physiological studies.

研究分野：神経科学

キーワード：脊髄小脳変性症 高次機能 脳画像 課題開発 半月小葉 マカクサル

1. 研究開始当初の背景

小脳による高次脳機能の制御機構の解明は、システム神経科学で最もチャレンジングな研究テーマのひとつである。小脳、とくに半球部は霊長類で著しく発達し、大脳前頭・頭頂葉の連合野を含む広い領域と視床および橋核を介して双方向性に結合している。小脳疾患では眼振や歩行・構音障害、運動失調などが日常生活上の大きな問題であり、高次脳機能の障害はあまり注目されてこなかった。しかし近年、詳細な神経心理学研究により、運動を伴わない高次脳機能の異常が報告されているし、脳機能画像研究では運動の予測制御や適応学習のみならず、時間認知や視覚対象物の速度知覚、注意、行動選択、さらには言語処理に及ぶ様々な実験条件下での小脳の血流変化が報告されている。しかし、小脳がこれらの高次脳機能のどのような側面に関与しているのか、また、小脳のいかなる神経活動によってこれらの機能が調節されているのか、明らかではない。

研究代表者はこれまで、サルの眼球運動制御を調べる研究プロジェクトに参加し、主として視覚刺激提示プログラムやデータ解析プログラムの開発に携わってきた。とくに液晶シャッターを用いた3次元の標的運動を用いた眼球運動課題は独創的で、実際、これを用いた多くの研究成果が生み出されている (Kurkin et al., 2007, 2009, 2011)。その経験と技術を生かし、本研究では神経生理学を専門とする研究分担者、神経内科医である連携研究者、さらには両分野の研究員・大学院生などの研究協力を得ながら、より高次脳機能の解明に挑む。

最近、研究分担者と連携研究者らは、実験心理学で用いられる欠落オドボール課題を脊髄小脳変性症患者で試行した。この課題では、一定間隔で提示される視聴覚刺激の不意の欠落を検出しなくてはならず、課題の成功には刺激出現タイミングの予測が前提となる。小脳患者での刺激欠落検出の遅延を手がかりに、分担者らは同様の課題をサルに訓練し、さらには小脳核の神経活動記録を行い、刺激提示間隔に対応した課題関連活動を発見した (Ohmae et al., 2013)。小脳患者への心理実験による高次脳機能のスクリーニングからサルの神経生理学実験にまで発展させる一連の研究手法は、申請者の課題開発技術によってさらに加速することができ、より挑戦的な研究課題に発展させることができるものと期待される。

2. 研究の目的

本研究では、これまで健常人で調べられてきた心理物理実験課題を小脳患者に試行することで、高次脳機能への小脳の関与を探索する。さらに、将来的にそのメカニズムを神経活動のレベルで明らかにするために、同様の行動課題をサルの慢性実験用を開発する。認知行動課題としては、これまで小脳

の関与が直接的には調べられてこなかったが、機能画像研究によって小脳の活動が報告されているものや、関連した機能に小脳の関与が示唆されているものを選ぶ。

3. 研究の方法

北大病院神経内科外来に設置したコンピュータを用いた小脳患者および対照群被験者の心理物理検査と、医学部生理学講座内での慢性サルを用いた実験課題の開発・訓練を相互にリンクさせつつ、並行して行った。小脳患者で数々の行動課題のスクリーニングを行い、小脳の関与が強く疑われる課題とパラメータを抽出し、それをサルの行動課題に反映させ、実際に訓練を行った。また、患者の行動データに関しては、脳画像所見との相関解析も行った。これらの研究は分担者、連携研究者、研究協力者の協力のもとに進め、申請者は全体を統括するとともに、とくに課題の開発に中心的な役割を果たした。外来患者の協力を得ることに関しては、北海道大学病院自主臨床研究「脊髄小脳変性症における運動関連高次機能の評価」(代表：佐々木秀直 神経内科教授、連携研究者として参加)として承認を得た。動物実験に関しては、北海道大学動物委員会から「行動中のサルの神経活動と脳局所の刺激・障害効果の解析」(代表：田中真樹 生理学講座教授、研究分担者)として承認を受けて行った。

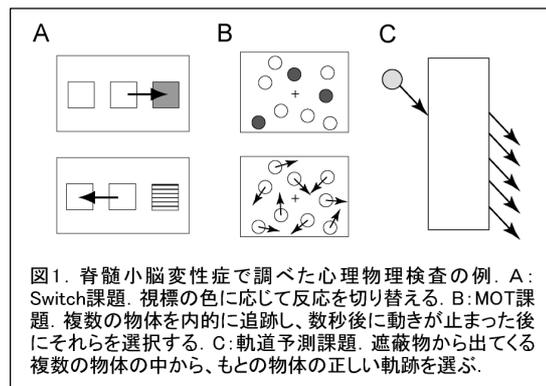


図1. 脊髄小脳変性症で調べた心理物理検査の例。A: Switch課題。視標の色に応じて反応を切り替える。B: MOT課題。複数の物体を内的に追跡し、数秒後に動きが止まった後にそれらを選択する。C: 軌道予測課題。遮蔽物から出てくる複数の物体の中から、もとの物体の正しい軌跡を選ぶ。

4. 研究成果

(1) 小脳患者の心理物理検査

連携研究者から紹介を受けた純粋小脳型の脊髄小脳変性症患者 (SCA6 と SCA31) を対象に検査を行った。臨床所見と遺伝子診断によって、事前に診断が確定している患者を被験者とする。対照群 (age-matched control) としては、外来受診に付き添われている患者の配偶者や病院の清掃や守衛をされている方々に有償でお願いした。以下を含む多数の課題を開発した。

MOT (multiple object tracking) 課題: ランダムに動き回る複数の物体を同時に内的に追跡する。

Switch 課題: 被験者は中心のボタンを押しておき、左右いずれかのボタンが光ったら、その色に応じていずれかのボタン

を素早く押す。

Flash-lag課題: 回転する物体を提示し、別の光点を短時間だけフラッシュさせ、その瞬間の物体の傾きを答えさせる。

Color-lag課題: 連続的に色が変化する物体の周りに中間色の輪を短時間表示し、色の違いを答えさせる。

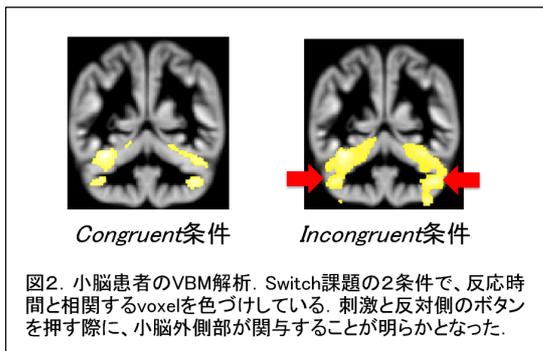
軌道予測課題: 一定速度で動く標的が遮蔽物の後ろを通って複数の妨害刺激とともに再び現れるので、正しい物体を選択する。

欠落オドボール課題: 一定間隔で繰り返し提示される視聴覚刺激が欠落するので、素早くボタンを押す。

リズム課題: 一定間隔でボタンが光るので、その都度、それを予測してボタンを押す。

順序判断課題: 近づいてくる2つの視覚刺激が衝突する前または後に短い音を鳴らし、どちらが先であったか判断する。

これらのうち、MOT課題、Color-lag課題、欠落オドボール課題、リズム課題で行動に群間差を認め、Switch課題、欠落オドボール課題で小脳半月葉の容積と行動との間に相関を認めた。Flash-lag課題は小脳患者では眼振がある場合が多く、遂行が困難であった。これらの結果は国内学会などですでに報告しており、現在は論文作成に向けて解析を進めている。



(2)サルを用いた研究

上述のように、欠落オドボール課題を用いた研究は他の研究課題として行い、小脳や視床などからの記録実験を行った (Ohmae et al., 2013)。また、MOT課題に関しても、サルを訓練して前頭連合野からの記録を行った (Matsushima & Tanaka, 2014)。これらとは別に、小脳患者で行った軌道予測課題を改変し、サルに訓練した。小脳学習のパラダイムを用いて、軌道予測を変化させることに成功し、その成果は日本生理学会で発表し、発表者の学生は優秀演題賞を受賞した。今後、この行動課題を用いて小脳の神経機構を探究する予定である。

このように、本研究によって、小脳の高次機能を心理物理検査を用いて探る新しい臨床研究と、詳細な脳内メカニズムを明らかにするためのサルを用いた生理学実験を有機

的に結びつける研究手法を確立することができた。同様の枠組みを利用することで、小脳以外の脳機能についても調べていくことができるかと期待している。

<引用文献>

Kurkin, S.A., Akao, T., Fukushima, J. & Fukushima, K. (2007) Activity of pursuit neurons in the caudal part of the frontal eye fields during static roll-tilt. *Exp. Brain Res.* 176: 658-664.

Kurkin, S., Akao, T., Fukushima, J. & Fukushima, K. (2009) Discharge of pursuit-related neurons in the caudal part of the frontal eye fields in juvenile monkeys with up-down pursuit asymmetry. *Exp. Brain Res.* 193: 181-188.

Kurkin, S., Akao, T., Shichinohe, N., Fukushima, J. & Fukushima, K. (2011) Neuronal activity in medial superior temporal area (MST) during memory-based smooth pursuit eye movements in monkeys. *Exp. Brain Res.* 214: 293-301.

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.

Matsushima, A. & Tanaka, M. (2014) Differential neuronal representation of spatial attention dependent on relative target locations during multiple object tracking. *J. Neurosci.* 34: 9963-9969.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計4件)【すべて査読有り】

Kurkin, S., Akao, T., Fukushima, J., Shichinohe, N., Kaneko, CR., Belton, T., Fukushima, K. (2014) No-go neurons in the cerebellar oculomotor vermis and caudal fastigial nuclei: planning tracking eye movements. *Exp. Brain Res.* 232: 191-210.

doi:10.1007/s00221-013-3731-x

Yoshida, A. & Tanaka, M. (2015) Two types of neurons in the primate globus pallidus external segment play distinct roles in antisaccade generation. *Cereb. Cortex* doi: 10.1093/cercor/bhu308 (Advanced

online publication)

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. doi:10.1523/JNEUROSCI.1698-13.2013

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. doi:10.1111/j.1460-9568.2012.08242.x

〔学会発表〕(計 1 1 件)

田中真樹 (2015.4.30) “Temporal information processing in the primate brain” : McGovern Institute Neuroscience Seminar, MIT, Boston, MA, USA

伊藤健史、田中真樹 (2015.3.21) Spatiotemporal adaptation of predictive saccades in monkeys. 第 92 回日本生理学会、神戸国際会議場、兵庫県・神戸市【優秀演題賞】

田中真樹 (2015.3.13) 「大脳小脳連関と高次機能」: 平成 26 年度京大霊長研共同利用研究会、京大霊長研、愛知県・犬山市

Kunimatsu J., Suzuki T & Tanaka M. (2014.11.15) Contribution of the cerebellar dentate nucleus to the generation of anti-saccades. Society for Neuroscience 2014. Washington DC, USA.

Kunimatsu, J., Suzuki, T. & Tanaka, M. (2014.9.11) Anti-saccade signals in the primate cerebellar dentate nucleus. 2014 年日本神経科学大会、パシフィコ横浜、神奈川県・横浜市

田中真樹 (2014.3.17) “Neural basis of temporal processing: a role of the cerebellum” 第 91 回日本生理学会シンポジウム「認知機能を支える神経回路研究の最前線」、鹿児島大学、鹿児島県・鹿児島市

田中真樹 (2013.10.15) “Role of the cerebellum in temporal prediction” : CiNet セミナー、大阪大学脳情報通信融合研究センター、大阪府・吹田市

Matsushima, A., Itoh, S., Yoshida, A., Kurkin, S., Yabe, I., Sasaki, H., Tanaka, M. (2013.6.20). Contribution

of the cerebellum to perceptual prediction、Neuro2013、京都国際会館、京都府・京都市

田中真樹 (2013.3.16) 「小脳の時間情報処理」: 平成 24 年度京都大学霊長類研究所共同利用研究会「行動特性を支配するゲノム基盤と脳機能の解明」、京都大学霊長類研究所、愛知県・犬山市

田中真樹 (2012.11.30) “Multiple components of prefrontal signals for covert tracking of moving object” : The 3rd International Symposium on Prefrontal Cortex – Searching for Mechanism of Mind –. Kyoto Univ Inamori Cntr, 京都府・京都市

田中真樹 (2012.8.30) 「タイミング予測の神経機構」: システム神経科学セミナーシリーズ第 4 回、国立精神神経センター神経研究所、東京都

〔図書〕(計 3 件)

植松明子、田中真樹 (2015) 「高次脳機能と小脳」/n: Annual Review 神経 2015、中外医学社、東京 pp. 107-114

田中真樹 (2014) 「時間情報処理における大脳小脳連関の役割」/n: ブレインサイエンス・レビュー2014、クバプロ、東京 pp. 165-186

田中真樹、國松 淳、大前彰吾 (2013) 時間の測り方 脳による時間の符号化、脳と神経 (Brain and Nerve)、医学書院、65: 941-948.

〔その他〕

ホームページ等

<http://niseiri.med.hokudai.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

KURKIN SERGEY (KURKIN, Sergey)
北海道大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号: 00344466

(2) 研究分担者

田中 真樹 (TANAKA, Masaki)
北海道大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 90301887

(3) 連携研究者

佐々木 秀直 (SASAKI, Hidenao)
北海道大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 80281806

矢部 一郎 (YABE, Ichiro)
北海道大学・大学院医学研究科・准教授
研究者番号: 60372273

(4)研究協力者

植松 明子 (UEMATSU, Akiko)
松山 圭 (MATSUYAMA, Kei)
吉田 篤司 (YOSHIDA, Atsushi)
伊藤 さやか (ITOH, Sayaka)
松嶋 藻乃 (MATSUSHIMA, Ayano)