

## 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(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23300139

研究課題名(和文)小脳と基底核による時間情報の処理機構

研究課題名(英文)Temporal information processing in the basal ganglia and the cerebellum

## 研究代表者

田中 真樹 (Tanaka, Masaki)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：90301887

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,500,000円

研究成果の概要(和文)：時間知覚や運動タイミングの制御には、大脳基底核と小脳が重要である。手がかり刺激から一定の時間経過を眼球運動で報告するようにサルを訓練し、線条体と小脳核の神経活動を比較したところ、前者のみで報告する時間長による神経活動の変化を認めた。また、これらの記録部位への薬物投与による行動の変化を調べた。さらに、一定の時間間隔で繰り返し提示される視聴覚刺激の欠落を検出するようにサルを訓練し、感覚予測に関与すると考えられる神経活動を小脳核から記録することができた。

研究成果の概要(英文)：Both the basal ganglia and cerebellum play roles in time perception and temporal control of movements. We trained monkeys to report the time interval by making eye movements, and compared neuronal activity in the striatum and the cerebellar nucleus. The time course of neuronal activity in the striatum strongly depended on the time interval to be reported, while that in the cerebellum did not. Effects of local application of neuroactive agents to the recording sites were also examined. Neuronal activity related to temporal prediction was also recorded in monkeys that attempted to detect single omission of repetitive audiovisual stimuli.

研究分野：神経生理学

キーワード：時間情報 小脳核 線条体 ニューロン活動 霊長類

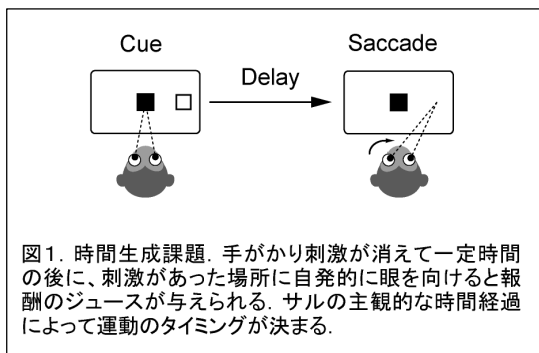
### 1. 研究開始当初の背景

日常生活に不可欠である時間情報の処理には、小脳と大脳基底核がそれぞれ異なった関与をしていることが示唆されている。最近の機能画像研究や症例報告によると、数秒以上の時間分別や時間再現には基底核が関与し、数百ミリ秒以下の運動タイミングの制御やリズム知覚には小脳が重要であると考えられている。しかし、それらの神経メカニズムに関してはほとんど未解明であり、そもそも、脳内で時間がどのような神経活動によって表現されているのかということについてさえ、これまでの知見がまだよく整理されていない。

研究を開始するまでに、本研究者らは、手がかり刺激から一定時間の後に自発性眼球運動を行うようにサルを訓練し、運動性視床が関与することを不活化実験や電気刺激実験によって示していた (Tanaka, 2006-7; Kunimatsu & Tanaka, 2012)。これら視床大脳経路の信号は、大脳基底核や小脳などからの入力によって形成されていると考えられ、本研究ではその神経機構を明らかにすることを第一の目的とした。また研究開始当初、繰り返し刺激の欠落を検出するように訓練したサルの小脳核から、漸増する神経活動が記録されており、本研究ではこの実験を継続し、小脳がもつ情報の詳細を明らかにするとともに、下流の視床大脳経路での情報処理についても調べることにした。

### 2. 研究の目的

大脳-基底核ループや大脳-小脳ループによって重層的に処理されと考えられている時間情報を具体的な行動や神経活動としてとらえると同時に、これらのパラメータ調節に基底核や小脳で知られている特徴的な局所回路がどう関与しているのか、線条体や小脳核への薬物投与による行動への影響を調べることで明らかにすることを目的に研究を行った。とくに、時間生成課題 (図1) と欠落オドボール課題の2種類の行動課題について検討を行った。

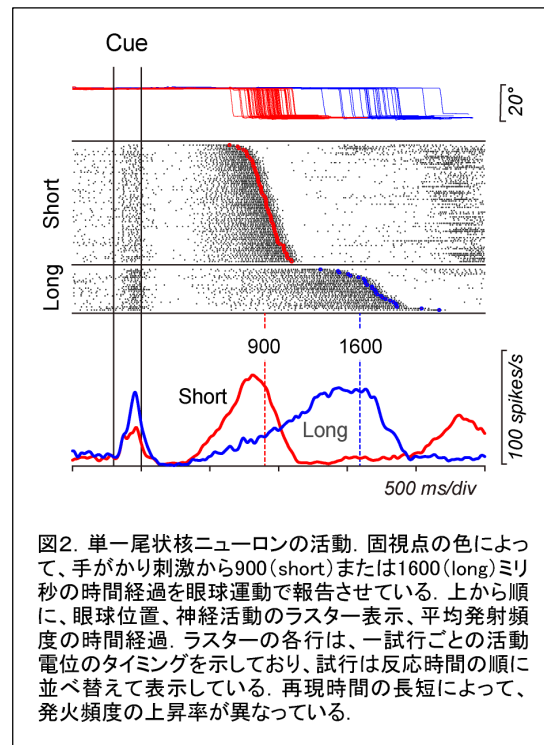


### 3. 研究の方法

実験には二ホンザルを用いた。すべての実験は北海道大学動物委員会の承認を得た上で、文科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。サルはあらかじめ自発的にチェアに座るように訓練し、事前に頭部のMRIを撮像しておいた。イソフルレンによる全身麻酔下で無菌的操作によって眼位測定用のアイコイルと頭部固定用の器具を埋め込んだ。術後は十分な鎮痛を行い、必要に応じて抗生剤の投与を行った。十分な回復期間の後、行動課題を数ヶ月にわたって訓練した。実験制御用コンピュータシステム (TEMPO) で作成した視覚刺激を眼前のモニターに提示するとともに、サルの眼球運動をサーチコイル法を用いて測定し、行動指標とした。手術的に頭部にシリンドラを取りつけ、市販の金属電極を用いて尾状核、小脳歯状核、運動性視床などから単一神経細胞外記録をおこなった。

行動課題として前述の時間生成課題を用いた (図1)。これまで運動性視床や補足眼野で行ってきた研究ではサルに単一の時間経過を報告させ、試行ごとのばらつきと神経活動の相関を解析してきたが、本研究では固視点の色によって2~3種類の時間経過を報告するようにサルを訓練した。線条体と小脳核の神経活動を解析するとともに、同部への薬物投与の影響を調べた。また、感覚予測の神経機構を調べるため、視聴覚刺激を繰り返して提示し、その欠落を眼球運動で報告させた (欠落オドボール課題)。この際の小脳核、視床の神経活動を調べた。



### 4. 研究成果

#### (1) 時間生成課題を用いた研究

時間生成課題を行っている最中に、線条体 (尾状核) と小脳歯状核から運動準備活動を記録した。線条体では、神経活動の上昇率が報告しようとしている時間長によって異なる

っていたが(図2)小脳核では生成時間に  
関係なく、運動に約500ミリ秒先行して上昇  
する神経活動が記録された。

これらの記録部位にGABA作動薬であるム  
シモールを微量注入したところ、線条体では  
1~2秒、小脳核では数百ミリ秒の時間生成  
でのみ反応時間が変化し、他の生成時間や通  
常の記憶誘導性サッカド、視覚誘導性サッ  
カドには変化が見られなかった。また、線  
条体の記録部位にドーパミンあるいはアセ  
チルコリン受容体へのリガンドを微量注入  
し、神経モジュレータの計時における役割を  
探ったところ、ドーパミンおよびニコチン性  
アセチルコリン受容体の拮抗薬で再現時間  
が短縮すること、ムスカリン性受容体のリガ  
ンドでは反応時間に変化が無いことを見出  
した(図3)。これら一連の研究成果につい  
てはすでに国内外で学会発表を行っており、  
現在は論文作成中である。

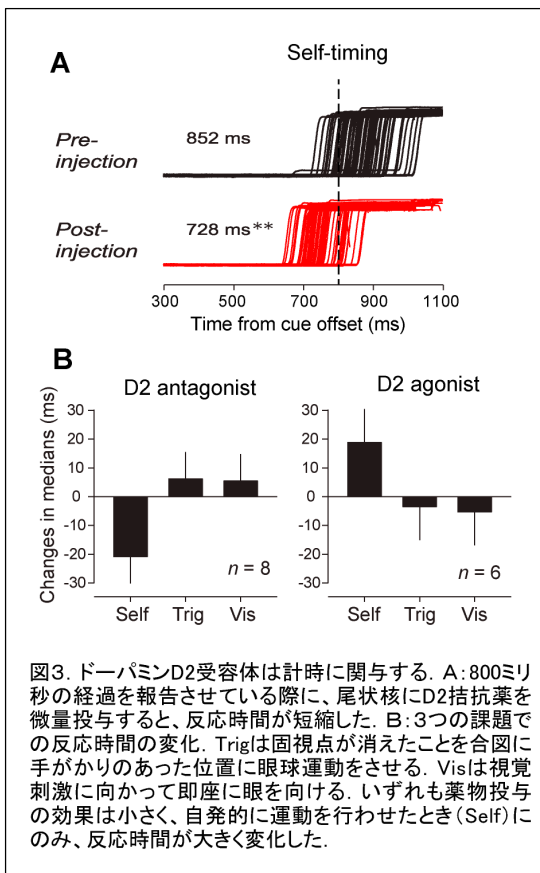


図3. ドーパミンD2受容体は計時に関与する。A: 800ミリ秒の経過を報告させている際に、尾状核にD2拮抗薬を微量投与すると、反応時間が短縮した。B: 3つの課題での反応時間の変化。Trigは固視点が消えたことを合図に手がかりのあった位置に眼球運動をさせる。Visは視覚刺激に向かって即座に眼を向ける。いずれも薬物投与の効果は小さく、自発的に運動を行なったとき(Self)にのみ、反応時間が大きく変化した。

## (2) 欠落オドボール課題を用いた研究

図3に小脳歯状核ニューロンの例を示す(刺激間隔400ミリ秒)。図は、欠落条件での平均発火率の時間経過をspike densityで、各試行での発火率をカラーマップで表示している。縦線に刺激の回数を示しているが、多くの小脳核ニューロンでは、最初の数回では応答せず、刺激が繰り返されるにつれ、大きな応答を示すようになる。また、刺激を十分に繰り返した後に各刺激に対する応答ゲインを調べると、刺激間隔に比例していた。これは、直前の刺激からの経過時間が刺激に

対する発火率の変化として小脳でコードされていることを示している。これらの記録部位を薬理的に不活化すると、欠落刺激の検出が遅延したこと、逸脱刺激の検出には変化がなかったことから、これら小脳の神経活動が刺激タイミングの予測に用いられている可能性が示唆された。これらの結果は論文として発表した(Ohmae et al., 2013)。

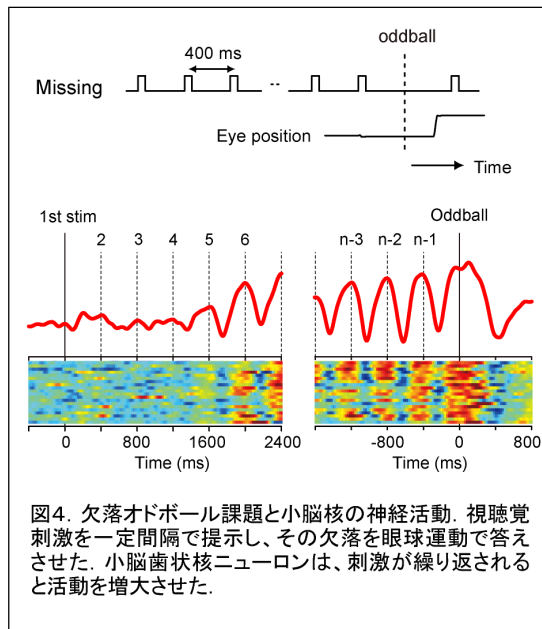


図4. 欠落オドボール課題と小脳核の神経活動。視聴覚刺激を一定間隔で提示し、その欠落を眼球運動で答えさせた。小脳歯状核ニューロンは、刺激が繰り返されると活動を増大させた。

これらの研究成果をさらに発展させるために、小脳皮質および運動性視床の神経活動記録を試みた。いずれも進行中の研究であるが、とくに後者では、神経活動の変化の方向が繰り返し刺激によって反転する新規の現象を発見している。これらの知見は今後、薬理学実験や心理物理実験、小脳患者での検討などと合わせることで、別の研究課題に引き継がれ、さらに発展させる予定である。

このように、本研究によって大脳基底核や小脳における時間の脳内表現の様式の一部が明らかになった。今後はその生成機構を調べることで、皮質下の神経モジュレータの機能や大脳-基底核、大脳-小脳ループによる情報処理のメカニズムを解明するとともに、疾病時の病態などの理解につなげていきたいと考えている。

## <引用文献>

- Tanaka, M. (2006) Inactivation of the central thalamus delays self-timed saccades. *Nat. Neurosci.* 9: 20-22.
- Tanaka, M. (2007) Cognitive signals in the primate motor thalamus predict saccade timing. *J. Neurosci.* 27: 12109-12118.
- 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.

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.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計10件)【すべて査読有り】

Kunimatsu, J., Miyamoto, N., Ishikawa, M., Shirato, H. & Tanaka, M. (2015) Application of radiosurgical techniques to produce a primate model of brain lesions. *Front. Syst. Neurosci.* 9: 67. doi:10.3389/fnsys.2015.00067

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)

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. doi:10.1523/JNEUROSCI.4354-13.2014

Matsushima, A. & Tanaka, M. (2014) Different neuronal computations of spatial working memory for multiple locations within versus across visual hemifields. *J. Neurosci.* 34: 5621-5626. doi:10.1523/JNEUROSCI.0295-14.2014

Matsushima, A. & Tanaka, M. (2014) Manipulation of object choice by electrical microstimulation in macaque frontal eye fields. *Cereb. Cortex* 24: 1493-1501. doi:10.1093/cercor/bht009

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

Matsushima, A. & Tanaka, M. (2013) Retrospective and prospective information coding by different neurons in the prefrontal cortex.

*NeuroReport* 24: 73-78.

doi:10.1097/WNR.0b013e32835c8d66

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

Matsushima, A. & Tanaka, M. (2012) Neuronal correlates of multiple top-down signals during covert tracking of moving objects in macaque prefrontal cortex. *J. Cogn. Neurosci.* 24: 2043-2056.

doi:10.1162/jocn\_a\_00265

Tanaka, M. & Kunimatsu, J. (2011) Contribution of the central thalamus to the generation of volitional saccades. *Eur. J. Neurosci.* 33: 2046-2057.

doi:10.1111/j.1460-9568.2011.07699.x

〔学会発表〕(計17件)

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

田中真樹 (2015.4.27) “Transformation of temporally-specific cerebellar signals through thalamocortical pathways” : Janelia Conference on Thalamus and Corticothalamic Interactions. HHMI Janelia Research Campus, Ashburn, VA, USA

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

田中真樹 (2014.12.13) “Neural mechanisms of temporal monitoring and prediction” : 2014年度包括型脳科学研究推進支援ネットワーク冬のシンポジウム、東京医科歯科大、東京都

田中真樹 (2014.11.2) 「計時と予測の神経機構」: 日本神経回路学会オータムスクール (ASCONE) かたから諏訪湖ホテル、長野県・諏訪市

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

田中真樹 (2013.9.27) 「小脳の時間表現」, 東京医科歯科大学、東京都

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 (2013.3.2) 「タイミング予測の神経機構」: 第 15 回山形めまい研究会、山形国際ホテル、山形県・山形市

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

田中真樹 (2012.3.4) 「時間の脳内表現」: 2011 年度 日本神経学会北海道地区生涯教育講演会、北海道大学、北海道・札幌市

田中真樹 (2011.12.2) 「小脳による時間表現」: 第 9 回北海道大学脳科学研究教育センターシンポジウム「高次脳機能のメカニズム」, 北海道大学、北海道・札幌市

田中真樹 (2011.11.17) “Neural mechanism of timing: a role for the cerebellum” : David Mahoney Center Laboratory Seminar. Columbia University, New York, NY, USA

田中真樹 (2011.9.13) 「時間感覚の脳内表現」: 第 185 回 つくば脳科学セミナー、筑波大学医学部、茨城県・つくば市

田中真樹 (2011.5.20) 「小脳機能の生理学的解析」: 第 52 回 日本神経学会学術大会 シンポジウム「脊髄小脳変性症: update」, 名古屋国際会議場、愛知県・名古屋市

[図書] (計 9 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 (2014) 「聴覚・前庭系」/n: 心理学辞典、誠心書房、東京 pp. 473-475

田中真樹、松嶋藻乃 (2014) 第 39 章「視線の制御」(邦訳)カンデル神経科学、メディカル・サイエンス・インターナショナル、pp. 879-900.

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.

松嶋藻乃、田中真樹 (2012) 「空間的注意」<http://bsd.neuroinf.jp/wiki/空間的注意> DOI: 10.14931/bsd.1517、オンライン辞典

國松 淳、田中真樹 (2012) 視床-大脳皮質経路による運動の制御: ニホンザルの眼球運動を指標とした研究、比較生化学会誌 29: 235-241

國松 淳、田中真樹 (2011) 眼球運動制御からみた視床大脳経路の機能解析、脳と神経 (Brain and Nerve) 医学書院、63: 871-877.

Tanaka, M. & Kunimatsu, J. (2011) “Thalamic roles in eye movements” /n: Oxford Handbook of Eye Movements (S.P. Liversedge, I.D. Glichrist, S. Everling, Eds.), pp. 235-256, Oxford University Press, UK

[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

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

國松 淳 (KUNIMATSU, Jun)  
北海道大学・大学院医学研究科・助教  
研究者番号: 50632395

### (4) 研究協力者

大前 彰吾 (OHMAE, Shogo)  
植松 明子 (UEMATSU, Akiko)  
松山 圭 (MATSUYAMA, Kei)