

## 研究課題別評価書

### 1. 研究課題名

タイミングの予測に関する脳ネットワークの検証

### 2. 氏名

田中 真樹

### 3. 研究のねらい

次に起こる出来事のタイミングを予測することは、生活する上でなくてはならない能力です。これに必要な時間の情報処理の神経機構には、大脳-基底核ループによるものと、小脳が関与するもののふたつがあると考えられています。本研究では、主に小脳が関与すると期待される、数百ミリ秒間隔の「リズム」の生成に関係した神経機構を中心に調べてきました。実験では内的リズムの生成を要する行動課題をサルに訓練し、小脳外側核の神経活動と同部の不活化、それらの出力先である大脳皮質前頭葉の集合電位記録などを行いました。また、健常成人を対象に類似の課題を用いた心理物理実験を行ない、時間の長短によるタイミング予測の特性の違いを調べてきました。さらには、これらと別の行動課題を訓練したサルを用いて、小脳・基底核から大脳への投射の中継核である運動性視床の神経活動の解析や、前頭葉内側部による自発運動のタイミング調節の神経機構を微小電気刺激を用いて調べてきました。研究成果の多くの部分はまだ学会発表の段階ではありますが、さきがけ研究によって、小脳がリズム学習に関与する神経細胞レベルでの証拠を得ることができ、運動性視床および前頭葉内側部が自発運動のタイミング制御に重要であることを示し、また、周期的な刺激の欠落を検出する際に2つの脳内メカニズムが使い分けられていることを行動実験から明らかにすることができました。

### 4. 研究成果

#### 1) 小脳によるリズムの学習

小脳半球は霊長類でよく発達しており、橋核を介して大脳皮質からの入力を受け、その出力を小脳外側核(歯状核)と視床を介して大脳皮質に送り返しています。小脳による時間情報処理の神経機構を調べるため、サルに一定のリズムを学習させ、その際の小脳外側核の単一ニューロン活動を調べました。具体的には 100~600 ミリ秒の一定周期で視聴覚刺激を提示し、その逸脱(色・形や音程の変化)または欠落を検出すると眼球運動で答えるようにサルを訓練しました(オドボール検出課題)。刺激の欠落を検出するためには、次の刺激のタイ

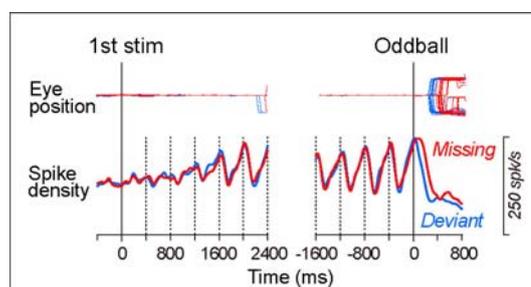


図1. 小脳核ニューロンの一例。400ミリ秒ごとに繰り返し提示される視聴覚刺激(縦線)に対する応答が次第に増強している。サルは刺激の欠落(missing)か逸脱(deviant)を検出すると眼球運動で反応するように訓練されている。刺激の欠落を検出するためには刺激タイミングの予測が不可欠となる。

ミングを予測し、感覚入力と比較することで予測誤差を計算する必要があります。今回、我々は小脳核の一群のニューロンが、刺激を繰り返し提示することで感覚応答を増大させることを発見しました(図1)。これはまるで刺激を繰り返すうちに、そのリズムにのって行くのに対応したような神経活動で、各種感覚経路でよく知られている感覚順応とは逆の現象です。この神経活動の増大は刺激間隔が長いほど明らかで、多くのニューロンでは100~200 ミリ秒の短い間隔で刺激を与えたときにはひとつひとつの刺激に対応した明らかな応答は認められませんでした。

こうした小脳核の信号が、本当に行動の制御に使われているのかどうか調べる目的で、これらのニューロンが記録された部位に抑制性伝達物質 GABA の作動薬(ムシモール)を微量注入し、行動の変化を調べました。ムシモールを注入することで、数ミリメートルの範囲の神経活動を一過性に抑制することができます。小脳核の不活化により、主に同側に向かう眼球運動の反応時間が延長しました(図2)。その効果は、タイミングの予測を必要とする欠落(missing)条件で逸脱(deviant)条件よりも大きく、小脳核の信号が刺激欠落の検出に寄与していることが明らかとなりました。

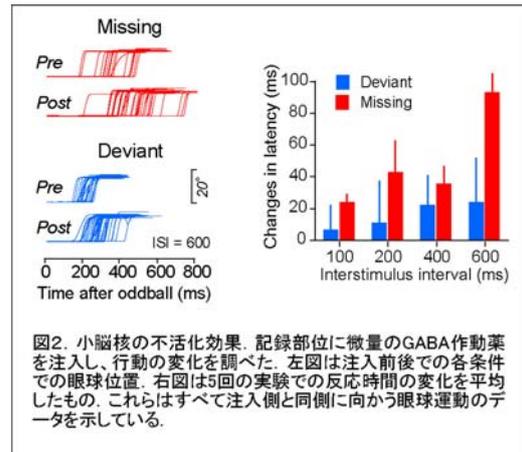


図2. 小脳核の不活化効果. 記録部位に微量のGABA作動薬を注入し、行動の変化を調べた。左図は注入前後での各条件での眼球位置。右図は5回の実験での反応時間の変化を平均したもの。これらはすべて注入側と同側に向かう眼球運動のデータを示している。

## 2) 刺激欠落に特異的な大脳皮質活動

これら小脳の信号は最終的には大脳に送られ、行動の制御や認知に使われると考えられます。このとき、どのような情報が大脳にあるのか調べる目的で、上述のオドボール検出課題を行っているサルの前頭葉の様々な場所に電極を刺入し、集合電位(local field potential, LFP)を記録しました。

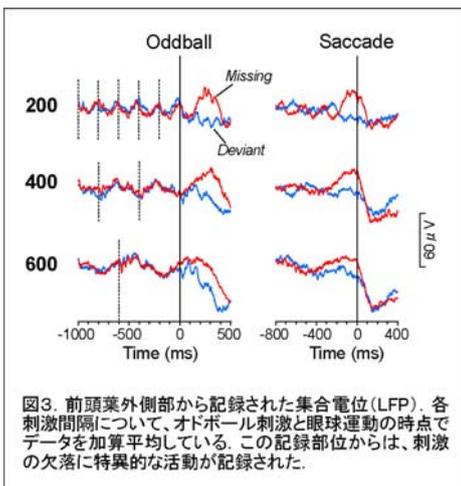


図3. 前頭葉外側部から記録された集合電位(LFP). 各刺激間隔について、オドボール刺激と眼球運動の時点でデータを加算平均している。この記録部位からは、刺激の欠落に特異的な活動が記録された。

前頭内側部からは刺激条件によらない運動関連の信号が記録され、その中で後部領域からは運動方向に非選択的で運動に先行した活動、前部からは運動方向に選択的な活動、さらにその前方からは運動に遅れた活動が記録されました。記録部位を外側に動かしていったところ、運動関連の活動のさらに外側部では、刺激条件によって異なる活動が記録されました(図3)。このことから、前頭外側には周期的な刺激の欠落を特異的に検出するシステムがあるものと考えられます。今後はこれらの様々な神経情報の大脳領野における詳細な分布と、小脳で記録された神経活動との関係を調べていく必要があります。

## 3) 欠落オドボール課題を用いた心理物理実験

小脳核の感覚応答の増大は刺激間隔が長いほど明らかで、同部の不活化効果は刺激間隔が長いほど大きくなっていました(図2)。このことは、周期的な刺激の欠落を検出する際に、刺激間隔の長短によって異なった神経機構が関与している可能性を示唆しています。これを検証するために、健常成人で欠落オドボール課題での反応時間を調べました。被験者には周期的な聴覚または視覚刺激を提示し、ランダムなタイミングでこれが欠落したのをボタン押しで報告してもらいました。興味深いことに、刺激間隔が200~300ミリ秒以上のときは反応時間がほぼ一定となりましたが、それより刺激間隔が短くなると、反応時間は段階的に短くなりました。内観的には短い刺激

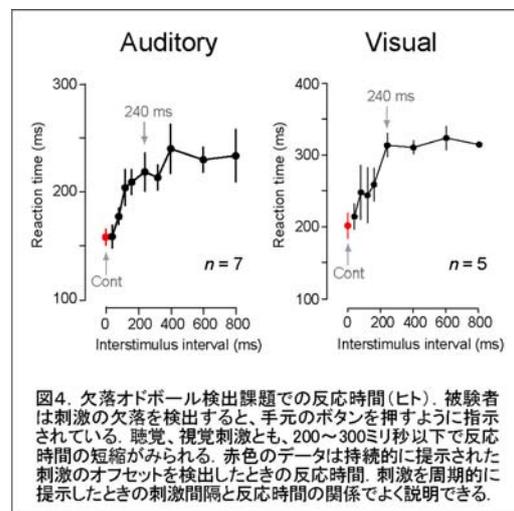
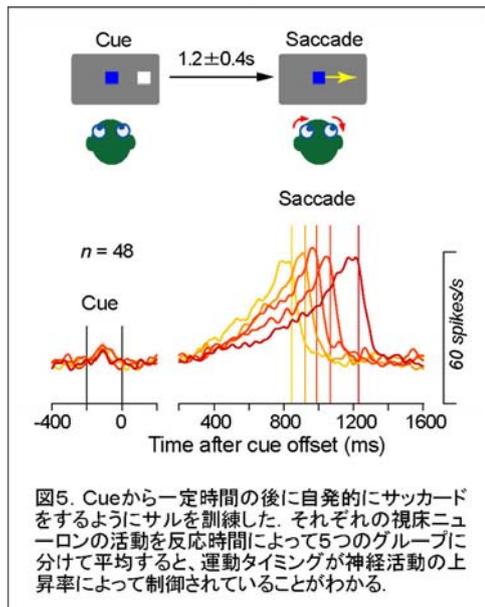


図4. 欠落オドボール検出課題での反応時間(ヒト). 被験者は刺激の欠落を検出すると、手元のボタンを押すように指示されている。聴覚、視覚刺激とも、200~300ミリ秒以下で反応時間の短縮がみられる。赤色のデータは持続的に提示された刺激のオフセットを検出したときの反応時間。刺激を周期的に提示したときの刺激間隔と反応時間の関係がよく説明できる。

間隔のときには一拍ごとのタイミングを予測することは困難で、周期的な音をひとつの連続音として処理している印象があります。このことは連続音の休止に対する反応時間が、先の刺激間隔と反応時間との関係でよく説明できることから裏づけられます(図4)。これらの結果から、周期的な音列を時間的に統合(あるいは low pass filtering)し、連続音として扱うには200~300 ミリ秒の時間窓があることを示唆しており、この時間帯域を境にして、刺激の欠落を検出する神経機構が自動的かつ無意識に切り替わるものと考えられます。

#### 4) 運動タイミングの調節機構

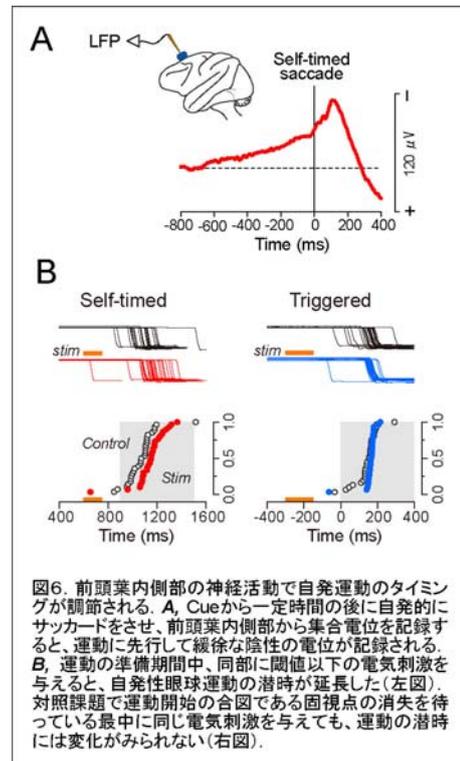
手がかり刺激から一定の時間が経過した後に、自発的に眼球運動を開始するようにサルを訓練し、意思決定のタイミングの調節機構を調べました。さきがけ研究以前に、運動性視床の不活化によって、自発運動の開始が遅れる



床の不活化によって、自発運動の開始が遅れることを見いだしていました。同部のニューロン活動を調べたところ、多くが運動に先行して発火率を漸増させていることが分かりました。同じニューロンから得られたデータを、自発運動のタイミングによって試行数が同じになるように5つに分け、それぞれについて多数のニューロンで集団活動を計算したところ、①運動の開始が早かったものほど準備期間に発火率が急激に上昇しており、②いずれのグループでも運動直前の神経活動はほぼ一定であることが分かりました(図5)。このことは、運動性視床の神経活動の上昇率は内的な経過時間を反映しており、神経活動が一定の閾値に達することがこの条件での意思決定に必要であると考えられます(Tanaka, 2007)。

これら視床の信号は大脳皮質に送られ、意思決定がなされるものと考えられます。とくに、運

動性視床からの強い投射を受け、自発運動の開始に関与することが知られている前頭葉内側部が重要であると考えられます。実際、同じ自発眼球運動課題をおこなっているサルの前頭葉内側部からは強い運動準備電位が記録されます(図6A)。この神経活動が運動のタイミングの調節に関与していることを検証するために、同部に電気刺激を与えて自発運動のタイミングを人為的に操作を試みました。その結果、運動準備期間に閾値以下の電気刺激を与えると、その数百ミリ秒後に起こる自発運動の開始が遅れることを発見しました(図6B左)。固視点が消えたときに運動を開始するように指示された課題では電気刺激は反応時間に影響せず(同右)、同部の準備期間活動は自ら運動を開始する際にそのタイミングを制御していることが示されました。



#### 5) 皮質下信号による眼球運動の随意性調節

上述のタイミングを見計らって自発運動を開始する神経機構は、別の見方をすると大脳皮質下信号による随意運動の制御機構ということができます。

そうした観点から、運動性視床とそこに信号を送る大脳基底核による眼球運動の随意性制御機構をさがし期間中に調べてきました。具体的には前頭葉障害で異常が知られている anti-saccade (視覚刺激から目をそらす課題) と smooth pursuit (ゆっくり動く光点を追視する) について、その神経機構を運動性視床と大脳基底核 (淡蒼球) で調べました。その一部は原著論文として発表済みです。これらの研究は時間の情報処理の神経機構とは直接には関係しませんが、さがし研究によって得られたアイデアと技術と支援がなければその遂行は困難であったと考えられます。

## 5. 自己評価

主要テーマであった、小脳のリズム予測に関しては、意味のあるデータを得ることができ、当初の目的を果たしつつあると感じています。領域終了までには責任をもって論文発表したいと考えています。ただ、小脳核信号の生成機構や大脳での利用方法に関しては想像するしかなく、これからの研究で明らかにしていく必要があります。また、さがし期間中に行なった心理物理実験でも思わぬ発見があり、有意義であったと感じています。当初の予定であった数理モデルによる検討は、多くを進めることはできませんでしたが、その手がかりとなる諸現象を観察することができ、今後に期待がもてると思っています。

さがし研究の3年半の間は主要テーマである時間制御を中心に研究の幅を広げることができました。一緒に研究を進めてくれる学生たちに恵まれたことも幸いだと思います。今後はこのまま失速しないよう、手がけたテーマをひとつひとつ形にしていこうと考えています。4年前、さがし研究の提案書の最後に、「(もし採択されたなら、)この先25年ほど残されている私自身の研究者生活の大半を費やすことになるような、発展性のある一連の研究の出発点にしたい」、と書きました。この間、時間感覚の研究に着手し、小脳核や淡蒼球などに初めて電極を刺して皮質下信号による高次脳機能制御に思いをめぐらせ、集合電位解析の有用性を知りました。また、さがし以前はほとんど一人で行っていた研究をポスドク、学生とともに進めるようになり、その楽しさ(と大変さ)を覚えました。これらの経験は今後の研究テーマの選択と私自身の研究者生活に大きな影響を与えるであろうことは必至であり、さがし研究は大変よい契機を与えてくれたと感じています。

## 6. 研究総括の見解

サルにオドボール検出課題を訓練し、小脳外側核から単一ニューロン記録と前頭葉皮質からの集合電位 (local field potential) 記録を行い、着実に成果を挙げている。小脳核からの記録では、繰り返し刺激によって増強する神経活動を発見し、小脳核の不活化によって、欠落オドボールの検出時間が延長することを見出した。大脳からは刺激の欠落に特異的な応答が記録されていることを見出した。さらに、前頭葉皮質内側部の電気刺激実験を行った結果、手がかり刺激から一定の時間経過の後、自発的に眼球運動を開始させる際に同部位の信号が重要であることが判明した。今後、これらの知見から脳全体の展開への仕組みに対する示唆を期待したい。

## 7. 主な論文等

### 【A. さがし個人研究者主導で得られた成果で主なもの】

#### ①論文

1. Tanaka, M. (2007) Cognitive signals in the primate motor thalamus predict saccade timing. *J. Neurosci.* 27: 12109–12118.
2. Yoshida, A. & Tanaka, M. (2009) Enhanced modulation of neuronal activity during antisaccades in the primate globus pallidus. *Cereb. Cortex* 19: 206–217.
3. Yoshida, A. & Tanaka, M. (2009) Neuronal activity in the primate globus pallidus during smooth pursuit eye movements. *NeuroReport* 20: 121–125.

4. Kunimatsu, J. & Tanaka, M. (2010) Roles of the primate motor thalamus in the generation of antisaccades. *J. Neurosci.* (in press)

②受賞

平成 20 年度 文部科学大臣表彰 若手科学者賞

③著書

1. Tanaka, M. & Kunimatsu, J. (in press) “Thalamic roles in eye movements” *In: Oxford Handbook on Eye Movements* (S.P. Liversedge, I.D. Glichrist, S. Everling, Eds.), Oxford University Press, UK (in press)

2. 河原純一郎、田中真樹(2010)「第7章 注意と眼球運動」*In: イラストレクチャー認知神経科学*(村上郁也編) オーム社、東京 pp. 108-124.

④招待講演

1. 「眼球運動を指標にした随意運動研究」: 第36回脳のセミナー(オーガナイザー: 篠本滋、河野憲二、金子武嗣、外山敬介 他) 京都大学医学研究科 2008.10.7

2. “Neuronal correlates of covert tracking of visual stimuli in the prefrontal cortex”: The 19th Annual Meeting of Neural Control of Movement. Organized by Douglas P. Munoz. Waikoloa, Hawaii. 2009.5.2

3. 「時間情報処理の神経生理学的研究」: 視覚科学の学際的アプローチに向けて(東北大学共同プロジェクト講演会)オーガナイザー: 塩入諭 東北大学電気通信研究所 2009.9.30

4. “Thalamic roles in voluntary eye movements”: 第8回中国神経科学学会全国大会. Organized by Jufang He. 広州, 中国. 2009.11.8

5. “Roles of the thalamus in voluntary eye movements”: International Symposium--New Perspectives on Neural Mechanisms of Cognition and Action. Organized by Eiji Hoshi. Machida, Tokyo. 2009.11.13

⑤学会発表

1. Yoshida, A. and Tanaka M. (2007) Antisaccade signals in the primate globus pallidus. Program No. 398.19. *2007 Neuroscience Meeting Planner*. San Diego, CA: Society for Neuroscience, 2007.

2. Kunimatsu J. and Tanaka M. (2009.5.1) Effects of microstimulation in the primate dorsomedial frontal cortex on the timing of self-initiated saccades. 19th Annual Meeting of Neural Control of Movement. Poster #F-7. Waikoloa, Hawaii.

3. Matsushima A. and Tanaka M. (2009.7) Properties of top-down signals in the primate frontal cortex during covert tracking of a moving object. The 36th International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009) *J. Physiol. Sci.* (suppl) 59, 192.

4. 大前彰吾, 植松明子, 田中真樹(2009.9.12) 欠落 oddball 課題における2種類の検出メカニズム. *日本生理誌* 71: 347

5. Tanaka M., Ohmae S. and Uematsu A. (2009.9.17) Entrainment of neuronal activity to periodic stimuli in the primate deep cerebellar nuclei. (サル小脳核ニューロンにみられた引き込み現象) Neurosci. Res. Suppl. 65: S62 (O2-J1-6)