

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 植 松 明 子

| | | | |
|-------|----|----|---------|
| 審査担当者 | 主査 | 教授 | 渡 邊 雅 彦 |
| | 副査 | 教授 | 神 谷 温 之 |
| | 副査 | 教授 | 大 場 雄 介 |
| | 副査 | 教授 | 久 住 一 郎 |

学 位 論 文 題 名

時間情報処理における小脳の役割

(Studies on the role of the cerebellum in temporal information processing)

小脳は数百ミリ秒の時間情報処理に関与することが知られている。これまでに、繰り返し提示される視聴覚刺激の提示間隔に一致して神経活動の増減を示すニューロンがサル小脳歯状核に存在し、この神経活動が刺激タイミングの予測に関与することが報告されている。本研究は、この神経活動のパターンとタイミング予測との関係、神経活動の生成機構、さらに小脳変性によるタイミング予測機能の変化の3点について調べたものである。本研究では、電気刺激を用いて、増減する神経応答のうち活動上昇が次の繰り返し刺激のタイミング予測を反映していることを示した。また、単一ニューロン記録に薬剤投与を組み合わせることで、この神経活動の生成に小脳皮質からのGABA性入力が寄与していることを示した。さらに、同課題を用いて、ヒトの小脳変性症ではタイミング予測機能の低下がoccurすることを示唆した。

審査にあたり、まず副査の大場教授から、数百ミリ秒のタイミング予測が必要とされる状況について質問があり、申請者は、飛んでくるボールを受ける、人と会話をするとき相手の言葉のテンポを予測する場面などの状況が想定されると回答した。さらに、タイミング予測信号は小脳歯状核で生成されているのか、または他の場所で生成されるのかという質問があった、申請者は、小脳歯状核でタイミング予測の活動が生成されているとは考え難く、小脳皮質内でその処理が行われていると考えていると回答した。副査の久住教授からは、同種の刺激に異種の刺激を混ぜて提示する課題においては、逸脱刺激に対し大脳皮質でP300が検出されることが知られているが、本研究の小脳における神経活動と情報の比較、大脳皮質の関係はどうかと質問を受けた。申請者は、欠落検出において、小脳歯状核でみられたタイミング予測信号と感覚応答を比較することで、不一致があった場合にエラー信号を生じさせることができ、これがP300に関係する可能性があるかと回答した。また、従来の小脳機能検査方法の中にタイミング予測機能を評価するものはないのかと質問があり、申請者はタイミング予測機能のみを評価するものはないと回答した。また、論文第3章に関して、略語や参加者に関する記載が不十分であるとの指摘があり、申請者は記載内容を検討し必要な情報を追記すると回答した。副査の神谷教授からは、スパイク波形の記録方法について質問があり、申請者は記録時の設定について説明した。次に、小脳皮質でタイミング予測信号が作られているとすると、どういう機構が考えられるかという質問があり、申請者は、小脳皮質へのフィードバック経路が関与する可能性について説明をした。次に、電気刺激の効果は可逆的かという質問があり、申請者は、これまでの文献と今回の行動データから可逆的であると考えられると回答した。さらに、歯状核に注入した薬剤は、小脳皮質までは到達しないのかという質問があり、申請者は文献的には小脳皮質に及ばな

い投与量であると回答した。最後に主査の渡邊教授から、第 3 章の統制群の代表例では、欠落条件と逸脱条件で反応時間が同じだが、サルでの実験のように欠落条件の方が長くはないのか質問があった。申請者は各課題に対する反応時間は個人差があったと回答した。さらに、電気刺激を行った場合、皮質からの抑制性の入力活性化され電気刺激が歯状核からの出力に対し抑制性に働くことはあるか質問があり、申請者は、電気刺激が主に神経軸索に作用すること、皮質からの入力の増加を起こしても同時に小脳歯状核からの出力軸索へ直接作用するので、歯状核からの出力は増加すると回答した。小脳皮質がタイミング予測機能に関与するということだが、学習によって変化するのかという質問があり、申請者はトレーニングの開始前後での反応時間変化の比較は行っておらず答えられないが、成功率は上がる傾向が見られたと回答した。さらに、小脳歯状核での電気刺激の効果が両側性ということは、小脳歯状核は片側でもタイミング予測が可能なのかという質問があり、申請者は片側、両側で調べたデータはないが、先行研究では片側小脳核の不活性化で反応時間の延長がみられたことから、両側に比べて十分であるかどうかは不明だが少なくとも片側小脳核のみである程度の予測が可能であると回答した。

この論文は、単一ニューロン記録と電気刺激を用いて小脳歯状核の神経活動とタイミング予測の関連を明らかにし、さらに局所への薬剤投与を行うことによって小脳における信号の生成機構を検討した。また、同様の行動課題を用いてヒト小脳変性症での検討を行った。これら一連の研究は小脳における時間情報処理機構の解明に大きく寄与するものと考えられる。

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。