

令和元年6月12日現在

機関番号：82609

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K16016

研究課題名(和文)空間性注意の神経回路メカニズムに関する学際的研究

研究課題名(英文) Interdisciplinary study of neural circuit mechanisms of spatial attention

研究代表者

横山 修 (YOKOYAMA, Osamu)

公益財団法人東京都医学総合研究所・認知症・高次脳機能研究分野・主任研究員

研究者番号：60455409

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、前頭葉 大脳基底核の神経回路による空間性注意制御の神経メカニズムを明らかにすることを目的とした。サルの補足眼野、前頭眼野、および大脳基底核それぞれの単一ニューロン活動が、半側視野からより局所的な空間へと動的に変化する注意野を表現していることを示した。さらに、半側視野へ注意を向けているとき、補足眼野と前頭眼野の神経活動が、特定の周波数帯域において、時間差を持って相関していることを見出した。こうした知見によって、前頭葉 大脳基底核回路が協働して視空間注意制御を実現する神経メカニズムの一端を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

空間性注意を適切に制御することは、自動車の運転やスポーツを含む日常的な活動において重要な役割を果たしている。また、様々な精神・神経疾患や加齢と、注意制御の不調との関連が報告されている。本研究の成果は、前頭葉の複数領域と大脳基底核が発信する注意制御に関わる指令信号を同定し、これらの領域が信号を生成・維持するメカニズムの一端を示した。この成果は、注意制御の神経メカニズムの理解を深めることに貢献した。研究をさらに進めることによって、注意制御能力を高める方法の開発につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The present study was aimed at clarifying a neural mechanism controlling visual spatial attention subserved by the frontal lobe-basal ganglia circuit using non-human primates. We found that spiking activity of neurons in the supplementary eye field, frontal eye field, and caudate nucleus represented dynamically changing attention fields, indicating that these brain regions belong to a network involved in the control of attention. We also found that the local field potentials of the regions exhibited correlations with a time difference in a frequency-specific and an attention-specific manner, suggesting directed information flow between the regions. The present findings revealed a neural mechanism involved in the top-down control of attention.

研究分野：神経科学

キーワード：空間性注意 前頭葉 前頭眼野 補足眼野 大脳基底核 単一ニューロン活動 局所場電位 サル

1. 研究開始当初の背景

適切な行動を選択・実行するためには、外界に存在する無数の物体から行動の標的となる可能性のあるものを優先的に検出・特徴処理する必要がある。この機能は、空間性注意とよばれる。ヒトを対象とした脳機能イメージング研究によって、頭頂葉、前頭葉、大脳基底核から成る脳領域ネットワークが空間性注意の制御に関与することが示され、これら複数脳領域間の機能連関が重要であると考えられている。さらに、これらの脳領域の損傷により空間性注意の障害が誘発された臨床症例の報告が多数あり、各脳領域が不可欠であることが裏付けられている。特に、前頭眼野あるいは大脳基底核の機能が損なわれると、損なわれた脳部位と反対側の視野への注意に障害が生じることが、ヒトおよび動物において示されている。一方で、動物を用いた神経生理学的実験からは、前頭眼野の多くの神経細胞は反対側の視野の限定された範囲に受容野を持つことが明らかにされている。こうした知見から、空間性注意には、一側の視空間へ向かうもの（半側空間性注意）と半側空間内の比較的局所の空間へ向かうもの（局所空間性注意）という階層性があることが示唆された。しかし、こうした階層性を持つ注意が、上記の脳領域ネットワークによってどのように実現されているか、その神経メカニズムはわかっていなかった。

2. 研究の目的

半側空間性注意と局所空間性注意それぞれの制御を支える前頭葉 大脳基底核ネットワークによる神経メカニズムを明らかにすることを目的とした。特に上記ネットワークに含まれる脳領域それぞれが果たす特有の役割およびそれら脳領域間の相互作用という2つの観点においてメカニズムを明らかにすることを目指した。

3. 研究の方法

半側空間性注意と局所空間性注意を分離できる行動課題を新規に開発し、ニホンザル3頭を訓練した。この課題遂行中は、赤外線を用いたシステムによって、サルがどこを見ているかを継続的に測定した。課題の各試行は、モニター中央に注視点が呈示されることによって開始された。サルが注視点を1秒間注視すると、手がかり刺激（カラーの凶形）が呈示された。手がかり刺激は、のちに呈示される2つの選択肢のうち、注視点の右側もしくは左側（つまり、右半側視野内もしくは左半側視野内）のものを選択するように指示した。0.7秒間の呈示後に手がかり刺激は消え、注視点が再び呈示された。0.5秒後に2つの選択肢が、注視点の中心から10度離れた位置、一方は左半側視野内、もう一方は右半側視野内に呈示された。0.75~1.2秒後に注視点が消えたあと、手がかり刺激によって指示された選択肢にサルが視線を移動させた場合には報酬としてジュースが与えられた。この課題の特徴は、選択肢は試行毎に左右視野の様々な位置に呈示されるため、手がかり刺激が呈示されてから選択肢が呈示されるまでは左右空間に対する半側空間性注意が要求され、選択肢呈示後は正しい選択肢への局所空間性注意が要求されたことである。試行中、サルの視線が注視点の中心から2.5度以上離れた場合には試行を中断し、約3秒経った後に試行を再び初めから開始した。この試行を繰り返し遂行しているサルの補足眼野、前頭眼野、および大脳基底核から単一ニューロン活動および局所場電位を記録し、それらが半側空間性注意あるいは局所空間性注意をはじめとする課題関連因子を表現しているかどうかを統計学的手法を用いて調べた。また、課題遂行中の補足眼野と前頭眼野の局所場電位を同時に記録し、それらの領域間の信号の相互作用を、グレンジャー因果解析を用いて検討した。

4. 研究成果

本研究によって、下記の知見が得られた。

- (1) サルによる半側空間性注意の検証：半側空間性注意が要求された期間中（手がかり刺激が呈示されてから選択肢が呈示されるまで）、指示された半側視野のほうへ平均で約0.1度、注視位置がずれていたことを見出した。この結果から、課題の意図のとおり、手がかり刺激に対して、サルは注視点を注視していた一方で、指示された半側視野へ注意を向けていたこと（半側空間性注意）が示唆された。
- (2) 単一ニューロンによる半側空間性注意および局所空間性注意の情報表現：補足眼野、前頭眼野、および大脳基底核から記録した単一ニューロン活動の多くが、半側空間性注意が要求された期間中は、半側視野に関する情報を、局所空間性注意が要求された期間中（選択肢が呈示されてから注視点が消えるまで）は、局所位置に関する情報を表現して

いた。すなわち、前頭葉 大脳基底核ネットワークに属するこれらの脳領域のニューロンはそれぞれ、半側空間性注意と局所空間性注意を課題状況に応じて連続的に表現しており、半側空間性注意と局所空間性注意を別々に表現する脳領域やニューロンがあるのではないことが明らかとなった。

- (3) 任意の注意野を表現可能な、視覚受容野に基づく神経メカニズム：注意を表現する神経細胞の多くは、眼球運動時に活動する（運動出力に関わる）ものではなく、視覚刺激に対して応答する（視覚処理に関わる）ものであった。特に、最も強い視覚応答を示す視野内の位置（視覚受容野）は、神経細胞によって異なっており、これらの神経細胞は、局所空間性注意に関しては、視覚受容野へ注意を向けた場合に最も強く活動し、半側空間性注意に関しては、視覚受容野を含む半側視野へ注意を向けた場合に、視覚受容野を含まない半側視野へ注意を向けた場合より強く活動した。こうした結果から、これらの脳領域で観察された動的に変化する注意野を表現する信号は、注意野の大きさにかかわらず、注意野に含まれる視覚受容野全体の視覚処理を促進することによって、注意野内に出現する物体の検出能や特徴弁別能を高めるといった注意機能に寄与していると説明できる。個々の神経細胞の視覚受容野は視野内の一部分でしかないが、補足視野の神経細胞集団の視覚受容野は視野全体に渡るため、神経細胞の受容野に基づくこのメカニズムによって、任意の空間的広がりを持った注意野を作り出すことが可能となっていると考えられる。
- (4) 前頭葉内領域間の情報の流れ：補足視野と前頭視野から同時に記録した局所場電位に関するグレンジャー因果解析の結果、半側空間性注意が要求された期間中、特に、神経活動の記録部位と反対側の半側視野へ注意を向けた場合に、約 20 ヘルツの周波数帯域において、補足視野の活動が前頭視野の活動に強く影響を及ぼしていることがわかった。この結果は、反対側の半側視野に注意を向けるときに補足視野から前頭視野へ情報が流れていることを示唆する。一方、前頭視野の活動が補足視野の活動に及ぼす影響も若干認められた。つまり、逆方向の情報の流れの存在も示され、まとめると、双方向の情報の流れがあることから、補足視野と前頭視野が前頭葉内でループ回路を形成していることを示した。このループ回路による情報の保持が、半側視野への注意の維持において重要な役割を果たしている可能性がある。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

- (1) 横山修、田添歳樹、西村幸男、アスリート脳の理解に向けて、Brain and Nerve、Vol.71 No.2、2019、99-103、査読無、<http://www.igaku-shoin.co.jp/journalDetail.do?journal=38422>
- (2) Osamu Yokoyama, Yoshihisa Nakayama, Eiji Hoshi. Area- and band-specific representations of hand movements by local field potentials in the caudal cingulate motor area and supplementary motor area of monkeys. Journal of Neurophysiology, 2016, 115, 1156-1176、doi:10.1152/jn.00882.2015、査読有
- (3) Yoshihisa Nakayama, Osamu Yokoyama, Eiji Hoshi. Distinct neuronal organization of the caudal cingulate motor area and supplementary motor area in monkeys for ipsilateral and contralateral hand movements. Journal of Neurophysiology, 2015, 113, 2845-2858、doi:10.1152/jn.00854.2014、査読有

〔学会発表〕(計 11 件)

- (1) 横山修、星英司、西村幸男、補足視野ニューロンは動的に変化する空間性注意の広がりコードする、2018 年度 次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム、2018
- (2) Yoshihisa Nakayama, Osamu Yokoyama, Eiji Hoshi. Encoding of contralateral and ipsilateral hand movements by neurons and local field potentials in the primary motor cortex in monkeys. The 48th annual meeting of the Society for Neuroscience. 2018
- (3) Osamu Yokoyama, Eiji Hoshi, Yukio Nishimura. Encoding of varying spatial extent of visual attention in supplementary eye field. 11th FENS Forum of Neuroscience. 2018
- (4) Osamu Yokoyama, Eiji Hoshi, Yukio Nishimura. Supplementary eye field neurons

dynamically control the size of spatial attention. 第40回日本神経科学大会、2017

- (5) Osamu Yokoyama, Yoshihisa Nakayama, Eiji Hoshi. Encoding of contralateral and ipsilateral hand movements by high-gamma and theta bands of local field potentials in the globus pallidus of monkeys. The 46th annual meeting of the Society for Neuroscience. 2016
- (6) Yoshihisa Nakayama, Osamu Yokoyama, Eiji Hoshi. Neurons in the globus pallidus, supplementary motor area, and caudal cingulate motor area are differentially involved in contralateral and ipsilateral hand movements in monkeys. The 46th annual meeting of the Society for Neuroscience, 2016
- (7) 横山修、中山義久、星英司、左右手の運動制御における前頭葉内側部の高次運動野と大脳基底核の役割：局所場電位の時間-周波数解析、第10回モーターコントロール研究会、2016
- (8) Yoshihisa Nakayama, Osamu Yokoyama, Eiji Hoshi. Role of the globus pallidus of monkeys in ipsilateral and contralateral hand movements. 第39回日本神経科学大会、2016
- (9) Osamu Yokoyama, Yoshihisa Nakayama, Eiji Hoshi. Transient oscillations involved in ipsilateral and contralateral hand movements in the caudal cingulate motor area and supplementary motor area of monkeys. The 45th annual meeting of the Society for Neuroscience, 2015
- (10) 横山修、中山義久、星英司、Neural oscillations in the caudal cingulate motor area and supplementary motor area in monkeys executing ipsilateral and contralateral hand movements, 第38回日本神経科学大会、2015
- (11) 中山義久、横山修、星英司、Involvement of the caudal cingulate motor area and supplementary motor area in controlling ipsilateral and contralateral hand movement in monkeys. 第38回日本神経科学大会、2015

〔その他〕

ホームページ

公益財団法人東京都医学総合研究所 脳機能再建プロジェクト

<http://www.igakuken.or.jp/neuroprost/index.html>