

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K20647

研究課題名（和文）実臨床における海馬の時間予想機構の解明

研究課題名（英文）Understanding neural mechanism of hippocampal time prediction in clinical practice

研究代表者

大貫 良幸（Onuki, Yoshiyuki）

自治医科大学・医学部・助教

研究者番号：90835993

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：予想時間評価とは将来の事象や取り掛かる作業に要する時間を推定する認知機能である。しかし、この認知に対する海馬の関与は不明だった。これを明らかにするため、本研究では、ヒトの海馬活動の機能的磁気共鳴画像計測（fMRI）と皮質脳波計測（ECoG）を行った。さらに難治性てんかん患者の頭蓋内に留置した電極を介した電気刺激による海馬活動への介入、てんかんの外科的治療法である海馬多切術を受ける患者の手術前後の時間推定行動の変化を調べた。その結果、予想時間を反映する海馬活動を発見しただけでなく、海馬への外科的介入による予想時間が変化することが判明した。これは海馬が予想時間評価の機能を担うことを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果から海馬が過去の情報を処理するだけでなく、将来の事象や取り掛かる作業に要する時間の推定する機能もあることが明らかになった。これは海馬が関与する認知機能の従来の知見を拡張するだけでなく、臨床的な意義も非常に大きい成果である。例えば、注意欠陥・多動性障害（ADHD）等の発達障害や海馬が萎縮するアルツハイマー病患者は、時間の見積もりが甘く、日常の適切な時間管理ができない症状が生じる場合がある。これまでは誤った時間見積もりを直す習慣の指導等が主な対症療法であった。本研究の成果から、予想時間評価に支障が出てしまう症状に対して、海馬の機能に着目した新たな診断法や治療法の開発が期待出来る。

研究成果の概要（英文）：Prospective time estimation is a cognitive function that predicts the time required for a future event or task. However, the involvement of the hippocampus in this cognitive function has been unclear. In this project, we performed functional magnetic resonance imaging (fMRI) and electrocorticography (ECoG) of human hippocampal activity. In addition, we intervened in hippocampal activity by electrical stimulation via electrodes implanted intracranially in patients with intractable epilepsy, and examined changes in time-estimated behavior before and after surgery in patients undergoing hippocampal transection for epilepsy. As results, we found that hippocampal activity that reflected prospective time estimation, and prospective time estimation was altered by the intervention in the hippocampus. Our results suggest that the hippocampus is responsible for the function of prospective time estimation.

研究分野：認知神経科学

キーワード：時間予想 海馬

1. 研究開始当初の背景

日常生活にて自動車渋滞や店の待ち時間など時間の見積りが必要な機会は多い。将来の事象や取り掛かる作業に掛かる時間の推定は「予想時間評価」と呼ばれている。従来の心理学的時間研究では、過去から現在までの経時時間の推定が注目され、現在から未来までの時間推定についてはあまり注意が払われてこなかった¹。時間情報を扱う脳領域は、これまで小脳や線条体など複数の領域が関与していることが明らかになっているが、予想時間評価の神経基盤については、ほとんど分かっていない。近年、ヒトの脳深部にある「海馬」は、過去から現在までの経過時間を扱うだけでなく²、将来起こる事象の推定も担うことが知られているが³、予想時間評価への関与は明らかではない。しかし、臨床研究の結果から海馬が予測時間評価の中心的な情報処理を担う可能性が示唆されており、例えば、ADHD 患者では予想時間を過小評価する傾向があり⁴、患者の脳では海馬の萎縮が報告されている⁵。この学術的背景から、本研究では「時間情報処理を担う海馬が予想時間評価に関与している」という仮説を立て、検証を行った。

2. 研究の目的

本研究では、予想時間評価の情報処理に海馬が関与していることを侵襲的・非侵襲的脳活動計測、および海馬活動に対する侵襲的な外科的介入を実施して検証を行う。

3. 研究の方法

高空間分解能の機能的時期画像共鳴法 (functional magnetic resonance imaging) 計測と高時間分解能の皮質脳波計測 (electrocorticography, ECoG) を用いて、海馬が予想時間評価の情報処理を行うことを高解像度・高時間分解で示す。さらに予想時間評価と海馬の関係性を検証するため、海馬への電気刺激介入と脳神経外科的介入(海馬多切術)を適用し、予想時間評価の変容を検証した。



白と黒のドットの割合に伴う
ドット消失時間の変化

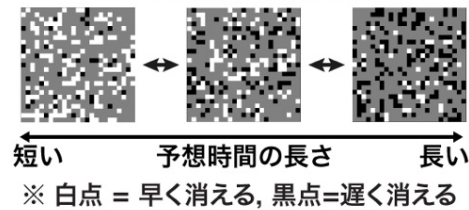


図1. 予想時間評価課題

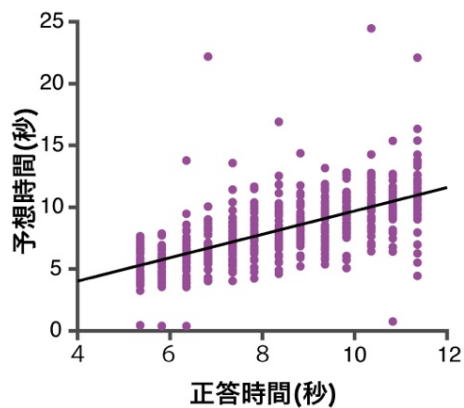


図2. 白と黒のドットの割合に基づく
正答時間と予想時間の対応関係

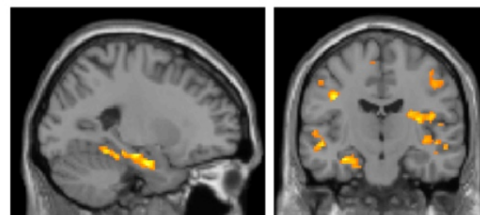


図3. 「予想時間」の長さを反映する左海馬活動

4. 研究成果

予想時間評価を反映する海馬活動を明らかにするため、予想時間評価課題を独自に作成した(図1)。この課題では、まず、消失時間の異なる白色および黒色の200ドット提示し、被験者は各色の全てのドットが消失するまでの時間を覚える。次に被験者は消失時間の異なる白と黒のドットが入り混じった200ドットの画像から、全ての点の消失に必要な時間を予想する。予想時間は、解答用の視覚刺激の合図が表示されてから、手元のボタンを押すまでの時間間隔で解答する。解答後、被験者の予想時間と正解時間の誤差を被験者に教示する。この結果、実験者が意図した通り、白点と黒点の割合の変化と共に被験者の予想時間評価を変化させることが出来た(図2)。

予想時間を反映する脳領域を調べるため、この課題を被験者が行っている時の脳活動を fMRI で測定を行った。その結果、被験者の立てた予想時間の長さに伴い、左海馬活動が変調することが明らかになった(図3)。この結果は、海馬が予想時間評価時に関わっていることを示している。他にも海馬と結合性が認められる側頭葉、本課題遂行時に意思決定に関与する前頭前野、時間情報処理を担うとされる線条体も活動することが明らかになった。これらの結果は、海馬のみならず、他の大脳新皮質・皮質下領域も予想時間評価に関与しており、海馬活動と連携している可能性を示唆する。

予想時間評価課題時の fMRI 計測から、予想時間評価時に海馬が活動することが示されたことから、次に海馬の神経活動のどの周波数帯域が予想時間評価に関与しているのかを調べた。

難治性てんかん焦点を同定するために頭蓋内電

極を留置した難治性てんかん患者を対象として、予想時間評価課題の実施時に海馬領域に留置した電極から局所電位活動(local field potential)の計測を行った。その結果、主に左の海馬領域に留置した電極群から得られた局所電位活動のシータ波(4-8Hz)のパワーと被験者の立てた予想時間の長さに負の相関が認められた(図4,5)。ラットの海馬の神経細胞は、シータ波の位相によって過去・現在・将来の出来事の順序を圧縮して表現していることが示唆されており⁶、本研究結果はヒトの時間推定機構にも同様の時間情報処理機構を持つ可能性を示唆している。

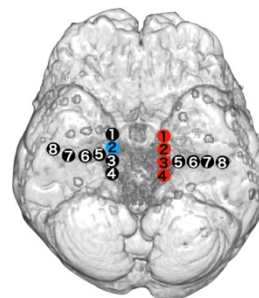


図4. 時間推定課題時に有意差が認められた領域

さらに、予想時間評価に対する海馬の神経回路の機能を検証するため、海馬に脳神経外科的介入前後で予想時間評価課題を行い、予想時間評価行動の変容を検証した。本研究では、海馬に対する脳神経外科的介入として、てんかんの外科的治療法である「海馬多切術」に着目した。この手術は、海馬を切除せずに5mm間隔で海馬の長軸方向の連絡繊維を切断し、てんかん性異常放電の伝播を防ぐ(図6)。これにより、「海馬回路の一部(長軸)に限定した介入」を行った。術前と術後1ヶ月に予想時間評価課題を実施し、正答時間と予想時間の平均誤差を算出して、手術による予想時間評価機能の影響を調べた。その結果、海馬多切術患者は1ヶ月後における予想時間評価機能が変化し、6ヶ月後でもこの変化が維持されることが示された。特に顕著だったのは、5秒程度予測した場合は、術前より2秒程遅く見積もってしまう一方で、12秒程度の時間の見積もりが必要な場合は術前より2秒程早く見積もってしまう傾向が認められた(図7)。この結果は、海馬の長軸方向の神経繊維が予想時間評価の時間推定機能に関与していることを示唆している。

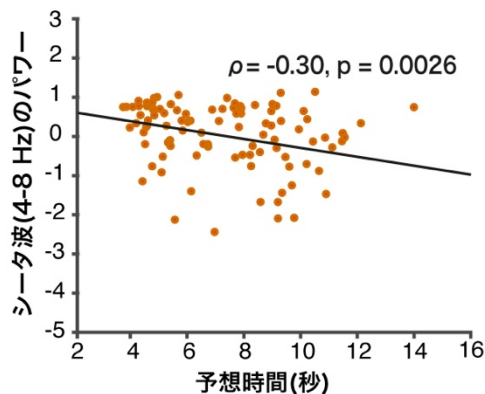


図5. 左海馬電極のシータ波(4-8 Hz)のパワーと予想時間の関係

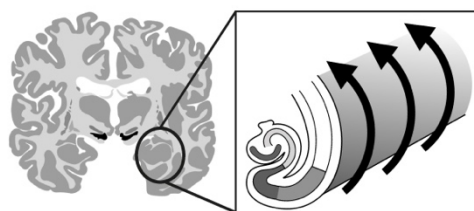


図6. 海馬多切術

以上、本研究課題では、独自に作成した認知課題、侵襲的・非侵襲的脳活動計測、および海馬活動に対する外科的介入を用いて、海馬が予想時間評価に関与していることを初めて実証した。本研究の成果は、ADHDやアルツハイマー病など予想時間評価に支障が生じる疾患を抱える患者への新たな治療法の開発に貢献することが期待出来る。今回の結果を踏まえ、今後は皮質-海馬ネットワークに基づく予想時間評価の神経基盤の解明を試みる予定である。

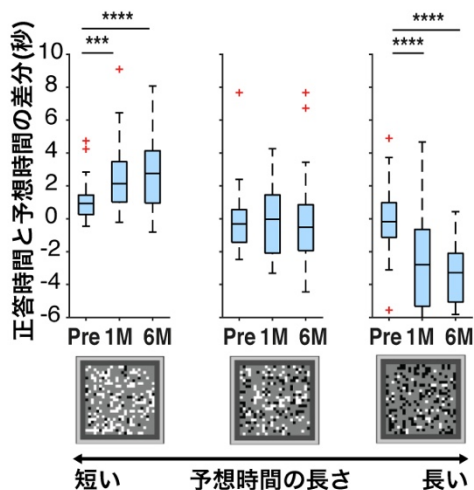


図7. 海馬多切術前後の予想時間の変化

<引用文献>

1. 折原茂樹. (2002). 予想時間評価に関する一基礎的研究—文章課題を用いて—. *国士舘大学文学部人文学会紀要*, 35.
2. MacDonald, C. J., Lepage, K. Q., Eden, U. T., & Eichenbaum, H. (2011). Hippocampal “time cells” bridge the gap in memory for discontinuous events. *Neuron*, 71(4), 737-749.
3. Schacter, D. L., Addis, D. R., Hassabis, D., Martin, V. C., Spreng, R. N., & Szpunar, K. K. (2012). The future of memory: remembering, imagining, and the brain. *Neuron*, 76(4), 677-694.

4. Solanto, M. V., Marks, D. J., Wasserstein, J., Mitchell, K., Abikoff, H., Alvir, J. M. J., & Kofman, M. D. (2010). Efficacy of meta-cognitive therapy for adult ADHD. *American Journal of Psychiatry*, *167*(8), 958-968.
5. Hoogman, M., Bralten, J., Hibar, D. P., Mennes, M., Zwiers, M. P., Schweren, L. S., ... & Franke, B. (2017). Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *The Lancet Psychiatry*, *4*(4), 310-319.
6. Terada, S., Sakurai, Y., Nakahara, H., & Fujisawa, S. (2017). Temporal and rate coding for discrete event sequences in the hippocampus. *Neuron*, *94*(6), 1248-1262.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 大貫良幸, 石下洋平, 佐藤信, 大谷啓介, 川合謙介
2. 発表標題 海馬多切除・軟膜下皮質多切術による予想時間評価への影響
3. 学会等名 第44回日本てんかん外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshiyuki Onuki, Yohei Ishishita, Makoto Sato, Keisuke Otani, Kensuke Kawai
2. 発表標題 Influence of neurological intervention on the prospective time estimation
3. 学会等名 13th Asian oceanian epilepsy congress (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石下 洋平, 大貫 良幸, 中嶋 剛, 川合 謙介
2. 発表標題 言語間類似度判断課題を用いた fMRI による海馬多切術後言語記憶機能の経時的評価
3. 学会等名 第22回日本ヒト脳機能マッピング学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石下洋平, 大貫良幸, 中嶋剛, 川合謙介
2. 発表標題 安静時機能的MRIによる海馬多切術後言語記憶機能の検討
3. 学会等名 第44回日本てんかん外科学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石下洋平, 大貫良幸, 中嶋剛, 川合謙介
2. 発表標題 言語優位半球側海馬多切術施行後の言語機能に対するfMRIによる検討
3. 学会等名 第43回日本てんかん外科学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	川合 謙介 (Kawai Kensuke)	自治医科大学・脳神経外科学講座・教授 (32202)	
研究協力者	石下 洋平 (Ishishita Yohei)	自治医科大学・脳神経外科学講座・講師 (32202)	
研究協力者	大谷 啓介 (Otani Keisuke)	自治医科大学・脳神経外科学講座・講師 (32202)	
研究協力者	佐藤 信 (Sato Makoto)	自治医科大学・脳神経外科学講座・助教 (32202)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------