

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 5 月 16 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K12618

研究課題名（和文）脳内ストップウォッチの神経基盤の解明

研究課題名（英文）Neural mechanisms of "brain timer"

研究代表者

生塩 研一（Oshio, Kenichi）

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：30296751

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：「異種感覚刺激を用いた時間弁別課題」と「3つの時間長の弁別再生課題」をサルに与え、その課題遂行中に前頭前野と運動前野から単一ニューロン活動を記録した。前頭前野では感覚種で異なるニューロン群が時間長の計測に関わっていることがわかり、時間を計る「時間中枢」があるというより、感覚種別の時間情報処理機構が示唆された。また、前頭前野では一過性のニューロン活動が多く見られたことから、時間計測の結果を受けて、計測した時間長や生成する時間長などに対する時間情報を符号化していると考えられる。運動前野では徐々に発火頻度を高める活動が多く見出されたことから、時間計測に関わっていると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先行研究で、前頭前野、運動補足野、運動前野、大脳基底核、頭頂葉、小脳、海馬などの多くの脳領域が時間知覚において何らかの形で関与していることが分かっているが、具体的にどのような役割を担っているのかは分かっていない。本課題では、ニューロンの詳細な活動を計測できる単一ユニットレコーディング法により、時間知覚における前頭前野と運動前野の役割の一端を明らかにした。時間知覚は多くの認知活動とも関わりが深い。また、精神疾患によって時間感覚が歪むことも知られており、時間知覚を診断に役立てようとする試みもある。脳内ストップウォッチの神経基盤の解明は、認知機能の理解に止まらず、臨床応用にも役立つと確信している。

研究成果の概要（英文）：To investigate neuronal processing for time perception, we examined neuronal activity of macaque monkeys. Subjects were given "time discrimination task using cross-modal sensory stimuli" and "reproduction tasks discriminating between three time durations," while recording single-neuron activity from the prefrontal cortex (PFC) and the premotor cortex (PMC) during task performance. In the PFC, it was found that different groups of neurons, based on sensory modality, are involved in measuring time duration. Rather than indicating the existence of a "central clock for timing", it suggested the presence of sensory-specific mechanisms for processing temporal information. Additionally, transient neuronal activity was observed in the PFC, implying encoding of temporal information related to time duration and the generation of time durations. In the PMC, activities gradually increasing firing rates were frequently observed, suggesting involvement in time measurement.

研究分野：脳科学 神経生理学 認知科学

キーワード：時間知覚 前頭前野 運動前野 認知科学

### 1. 研究開始当初の背景

時間と生物の関係を研究する学問分野として時間生物学があります。時間生物学ではヒトがもつ 24 時間の日内周期であるサーカディアンリズムなど、生物がもつ 1 日や 1 年といった期間での体内時計が研究対象で、活発な研究がなされています。しかし、時間の長さを計ったり、時間の長さをどう感じたりといった時間の認知的側面、つまり、脳がどうやって時間を処理しているかについては、まだまだほとんど研究が進んでいません。年々 1 年が短くなっていくとか、大人の 1 年は子どもの 1 年より短いとか、楽しいことをしていると時間が短いなど、誰もが感じているであろう「時間感覚」の脳内メカニズムは分かっていないのです。それどころか、例えば、私たちは 1 秒と 2 秒の時間の長さを区別できますが、そういった時間の長さを脳がどうやって計っているかという時間知覚の基本的なことすら分かっていません。考えてみると、時間の長さの感覚はとても不思議です。というのも、たいてい感覚は刺激をそれぞれに固有の感覚器で受容して、感覚種に固有の感覚野で情報処理がなされます。視覚情報は目で刺激を受容して後頭葉の視覚野で情報処理されますし、聴覚情報は耳で刺激を受容して側頭葉の聴覚野で情報処理されます。一方、時間とはいうと、光で与えられても音で与えられても変わらない普遍的な物理量であって、時間の受容に特化した感覚器は存在しません。いったい、どうやって脳は時間の長さを計っているのでしょうか？ このように、申請者は基本的な物理量でありながら特定の感覚器をもたない「時間」を脳がどのように処理しているのかにとっても興味があり、また、脳の情報処理機能を解明する上でも意義があると考えてこの研究テーマに取り組んでいます。

### 2. 研究の目的

私たちは 1 秒と 2 秒の時間の長さを区別できます。まるで、脳内にストップウォッチがあるかの如く。しかし、そのメカニズムはほとんど分かっていません。これまでの研究により、前頭前野、運動補足野、運動前野、大脳基底核、頭頂葉、小脳、海馬などの多くの脳領域が時間知覚において何らかの形で関与していることが分かっています。しかし、それらの各領域が時間情報処理で具体的にどのような役割を担っているのかは分かっていません。また、精神疾患によって時間感覚が歪むことも知られており、時間知覚を診断に役立てようとする試みもあります。本研究課題では、脳の前頭前野、運動前野、大脳基底核といった脳領域が時間情報処理で具体的にどのような役割を果たしているのか、視覚と聴覚の両方を時間呈示に使う課題と、3 つの時間長を区別・再生する課題を実験動物に与え、単一ニューロンレベルでのニューロン活動の記録とデータ解析によって明らかにすることを目的としました。

### 3. 研究の方法

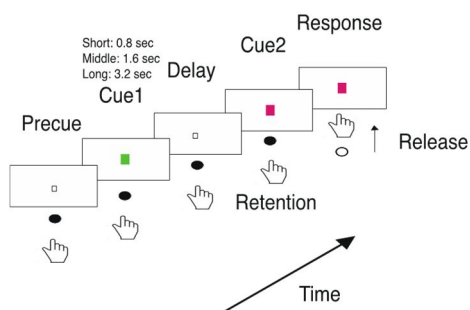
脳の時間情報処理を調べるため、2 つの時間弁別課題、「異種感覚刺激を用いた時間弁別課題」と「3 つの時間長の弁別再生課題」をサルに与えてトレーニングし、その課題遂行中に単一ニューロン活動を記録しました。ニューロン活動記録実験では、頭部をステレオに固定し、時間弁別課題遂行中に硬膜上からエポキシ被覆タングステン電極 (FHC, USA) を刺入する細胞外記録法によりニューロン活動を計測しました。実際に計測を実施した脳領域は前頭前野と運動前野でした。本研究課題で設定する 2 つの課題について以下に説明します。

#### (1) 異種感覚刺激を用いた時間弁別課題

この課題では、サルに視覚刺激と聴覚刺激という異なる感覚種で時間長を呈示しました。視覚刺激としては時間的に変化しない色のついた図形 (緑色の四角形) を、聴覚刺激としては 2,000Hz の純音を用いました。両方を同時に用いることはなく、いずれか一方を使って時間長を呈示しました。2 つの時間を視覚刺激と聴覚刺激で呈示するので組み合わせとして 4 パターンの全てを使いました。短い時間長は 0.2, 0.6, 1.0 秒、長い時間長は 1.0, 1.4, 1.8 秒とし、1.0 秒同士のセットは呈示しませんでした。サルには 2 つ続けて呈示された時間長のうち、より長く呈示された時間長をボタン押しで選択させました。

#### (2) 3 つの時間長の弁別再生課題

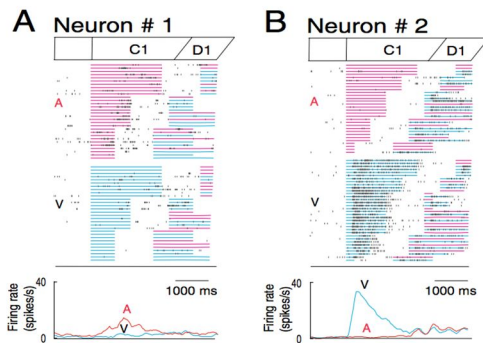
長短 2 つの時間長の比較では、「時間を計る」とは認めづらいところがあります。この課題では、サルに 3 つの時間長を区別させることで、より「時間を計る」ことに近い課題設定としました。タスクの流れは右図のとおりです。時間長は視覚刺激 (緑色の四角形) で呈示しました。さらに、この課題では、サルに計らせる 3 つの時間長を計ったのとは違う時間長をすぐ後に生成することで答えるよう要求しました。具体的には、短い時間長 Cue (0.8 秒) に対しては長い時間長 (3.2 ~ 4.8 秒)、中程度の時間長 Cue (1.6 秒) に対しては中程度の時間長 (1.6 ~ 3.2 秒)、長い時間長 Cue に対



しては短い時間長(0.8~1.6秒)の生成をトレーニングさせました。これは、直前に呈示された時間をワーキングメモリで短期間記憶した時間長をすぐに引き出すのではなく、トレーニングを通して記憶していた時間長を生成するという、より意識的な時間生成をさせることで、時間知覚と時間生成で共通の神経メカニズムが使われているのか、それとも別のものなのかを調べる意図があります。課題の流れは前ページの図のとおりです。時間長の生成は、タスクの始めからボタンを押し続けていて、時間生成の表示からボタンを離すまでの時間としました。

#### 4. 研究成果

##### (1) 異種感覚刺激を用いた時間弁別課題

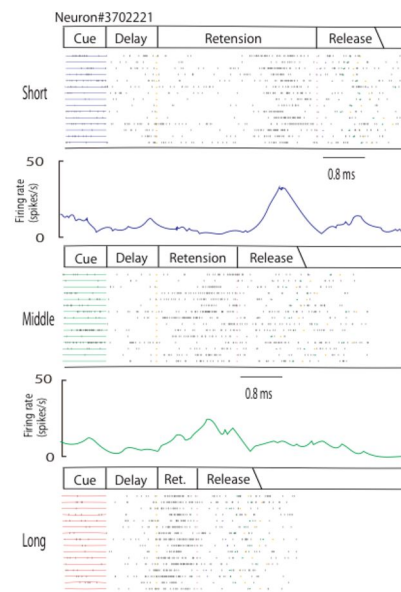


この課題では、時間長呈示期間中に応答するニューロンと遅延期間に応答性ニューロンを前頭前野から課題関連ニューロンとして見出しました。時間長呈示期間中に応答するニューロンは、左図に示すように、主に聴覚または視覚のいずれかの刺激に、それから、1番目か2番目の刺激のいずれかに応答しました。1番目の刺激後の遅延に応答するニューロンは、1番目の時間長に応じて変化する活動もあり、主に刺激の感覚種に敏感でした。2番目の刺激の後の遅延に応答するニューロンは、1番目と2番目の時間長のどちらが長く提示されたかを表す活動を示しました。時間長呈示の順序

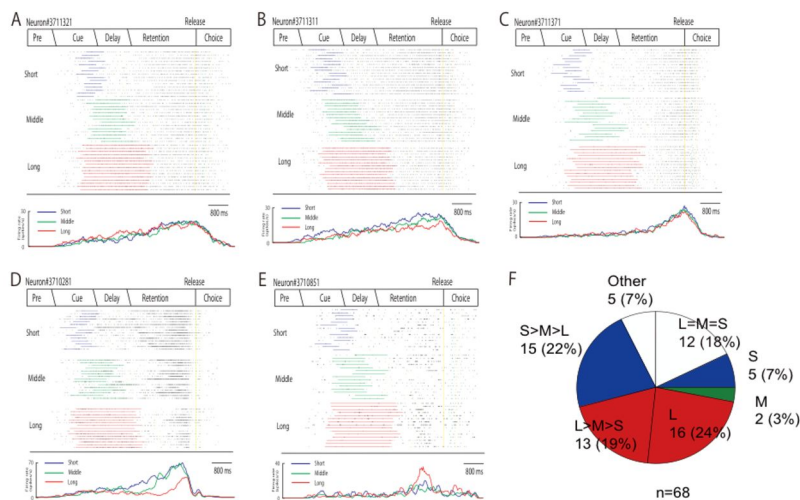
に依存した応答をするニューロンの約半分は、刺激の感覚種に敏感でした。これらの結果は、視覚刺激と聴覚刺激による時間情報が時間弁別で前頭前野にて別々に処理され、また各試行で応答するための判断で統合されたことを示唆しています。この成果は学術雑誌 Scientific Reports に受理掲載されました。

##### (2) 3つの時間長の弁別再生課題

サル2頭の背外側前頭前野から662個のニューロン活動を記録しました。Cueの開始~0.5sに反応するニューロン、中間と長い時間長のCueの後半で反応するニューロン、Cue呈示後の遅延期間にCueの長さにかかわらず反応するニューロンなどを見出しました。右上図のような一過性の活動が多く見られ、他の脳領域で時間計測された情報を受けて、Cueの時間長や時間生成する時間長などに対する時間情報の符号化に関わることを示唆します。また、サル2頭の運動前野から297個のニューロン活動を記録しました。そして、右下図のような徐々に発火頻度を高める build-up 型を多く見出しました。これは時間を計っている活動であると考えられます。



本課題で得られた結果から、前頭前野では感覚種に応じて異なるニューロン群が時間長の計測に関わっていることがわかり、時間を計るのに特化したニューロン群が時間長を計測する「時間中枢」があるというより、感覚種別に時間情報処理していることが示唆されます。また、前頭前野では一過性のニューロン活動が多く見られたことから、時間計測された情報を受けて、Cueの



時間長や時間生成する時間長などに対する時間情報の符号化の役割があることが考えられます。一方、運動前野では徐々に発火頻度を高める build-up 型が多く見出されたことから、時間計測に関わっていると考えられます。本課題の実施期間は新型コロナの流行と重なった点もありますが、科研費を配分いただきながら充分というには程遠い成果しか得られなかったのは大いに反省するところであり、しばらくの間、科研費の申請を差し控えるものとします。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4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 4件）

1. 著者名 Chiba A, Morita K, Oshio K, Inase M	4. 巻 11
2. 論文標題 Neuronal activity in the monkey prefrontal cortex during a duration discrimination task with visual and auditory cues	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 17520
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-97094-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Chiba A, Morita K, Takara S, Oshio K, Inase M	4. 巻 71
2. 論文標題 Neuronal activity of the monkey medial premotor areas in a duration estimation and production task	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 S122
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12576-021-00809-x	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Chiba A, Morita K, Oshio K, Inase M	4. 巻 72
2. 論文標題 Integration of temporal information on auditory and visual stimuli in monkey prefrontal neurons	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 S131
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12576-022-00851-3	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Chiba A, Morita K, Oshio K, Inase M	4. 巻 73
2. 論文標題 Information processing for time estimation and production in prefrontal cortex and medial premotor areas of the monkey	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 S83
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12576-023-00867-3	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 千葉惇, 守田和紀, 生塩研一, 稲瀬正彦
2. 発表標題 Information processing for time estimation and production in prefrontal cortex and medial premotor areas of the monkey
3. 学会等名 第100回日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 千葉惇, 守田和紀, 高良沙幸, 生塩研一, 稲瀬正彦
2. 発表標題 Functional linkage between prefrontal cortex and medial premotor areas of the monkey in time estimation and production
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 千葉惇, 守田和紀, 高良沙幸, 生塩研一, 稲瀬正彦
2. 発表標題 Neuronal activity related to duration perception and generation in the medial premotor areas of the monkey
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 千葉惇, 守田和紀, 生塩研一, 稲瀬正彦
2. 発表標題 Integration of temporal information on auditory and visual stimuli in monkey prefrontal neurons
3. 学会等名 第99回日本生理学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 千葉惇, 守田和紀, 生塩研一, 稲瀬正彦
2. 発表標題 Neuronal activity underlying duraion estimation and production in the monkey prefrontal cortex
3. 学会等名 第46回日本神経科学大会
4. 発表年 2023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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------