

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 9 日現在

機関番号：34304

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2013

課題番号：22500281

研究課題名(和文) 知覚のトップダウン機構：神経生理学を基礎とした動力学的シナリオ

研究課題名(英文) Top-down mechanisms of perception: dynamical-systems scenarios based on neurophysiology

研究代表者

藤井 宏 (FUJII, Hiroshi)

京都産業大学・名誉教授

研究者番号：90065839

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円、(間接経費) 750,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、関連する 2 主題からなる。主題 1 は心的イメージリーや過去の出来事の状況など記憶の想起において、脳が意識的に記憶を想起するのはいかなる神経機構に依るのか？を主題とし、意識的注意に伴って皮質に投射される皮質求心性アセチルコリンの役割など、新しい数理神経理論を提案し、数理モデルを構築した。

主題 2 は、レビー小体型認知症の中核症状である“視覚的幻覚”である。その神経機構並びに理論的枠組みは未だ解明されていない。本研究は、実験的・臨床的に検証可能な仮説の構築を目的として、認知神経科学、神経心理学の知見に基づく「ネットワーク症候群」という枠組みで捉えられる概念モデルを提案した。

研究成果の概要(英文)：Part I focuses on the neural mechanism of how the brain can recall memories such as mental imageries, or scenes of past events. We argued the role for the transient projection of corticopetal acetylcholine from the NBM (nucleus basalis of Meinert) associated with conscious attention. We proposed a dynamical systems-theoretic scenario for the conscious recall of memories with numerical studies to confirm theoretical predictions. In Part II, we study the neural 'patho-mechanism' that may lead to visual hallucinations (VH) experienced by patients with Dementia with Lewy Bodies (DLB). Its core symptom caused by some unknown internal top-down mechanism is that a non-existing image of mostly a human or animal appears, sustaining for a few minutes. The neural mechanism that accounts for its characteristic symptomatology and its theoretical framework are not known. We proposed a concept model of VH in DLB that is based on cognitive neuroscience and neuropsychology.

研究分野：認知神経力学

科研費の分科・細目：情報学・生体生命情報学

キーワード：知覚のトップダウン機構 内的な認知の神経機構 心的イメージリー 擬アトラクターへの状態遷移 皮質求心性アセチルコリン レビー小体型認知症 視覚的幻覚 前頭後頭繊維束

1. 研究開始当初の背景

(1) 研究開始当初の背景(主題1): 知覚のトップダウン機構: 心的イメージリー

人の知覚、認知をはじめとする脳の働きには、外界からの感覚情報の知覚に関するボトムアップの流れとともに、内的な心的活動がある。神経生理学を主とする古典的な脳研究は、Hubel と Wiesel から以来、精緻な階層的構造をもつ脳内フィルター、不断のネットワークの学習過程など、主にこの前者に焦点をあてて研究されてきた。これに対して、内的な心的活動-過去のエピソードの場面の想起、心的イメージリー(記憶からのイメージの意志的な想起; 囲み記事参照)、計画、思考などの精神活動はトップダウンの過程として担われる。“脳の皮質が、メモリー、注意、期待、文脈、インデックスなどのトップダウン信号からどのようにして内的な心的表象をつくり出すのか?”という問いへの答えは神経動力学と認知神経科学とを繋ぐ理論的な架け橋と言えよう。

心理学的な記憶ダイナミクスの過程に対比して、皮質6層構造の内部で生じている神経生理学的過程はいかなるものか? この観点から Kenet *et al.*, Nature 2003 の報告は興味深い。麻酔下、閉眼状態における第1次視覚野は、予め組み込まれている“内部状態”、すなわち方位選択性のパターンを数百ミリ秒おきに自然に現れては推移すると報告している。言いかえると、“皮質回路には幾多の“内部状態”(internal states)、あるいは“アトラクター状態”があらかじめ存在し、外界刺激がないときにはその複数の状態間の持続的遷移が観測される。力学系の観点からは、このような遍歴的な内部状態は、脳というメソスコピック力学系におけるアトラクター痕跡(擬アトラクター)のあらわれである可能性を示唆している。しかし、そのような埋め込まれた記憶痕跡(アトラクター)の擬アトラクターへの不安定化と安定化の神経機構について、理論的、実験的研究は、とりわけ現実の脳について未開拓である。

心的イメージリー (mental imagery)

“ロバの耳とウモロコシの髭はどちらが長い?” という問いにたいして大抵の人は物体を“イメージ”して、必要な性質を“見た”(内的に!) と報告する (Kosslyn, 2005)。つまり、記憶から物体の空間的幾何の心的表象が再構成される。このイメージが V1 (第1次視覚野) まで“降りて”くるのか、あるいは V2 迄かについては論争がある。Ishai ら(2002)、Mezard ら(2004)のイメージング研究もある。

(2) 研究開始当初の背景(主題2): レビー小体型認知症における視覚的幻覚

レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy Bodies; DLB) は、認知症においてアルツハイマー型に次いで多く、社会的にもその解明が緊急の課題になっている。その中核症状の一つは、視覚的幻覚 (RCVH, 以下、VH と略記) である。脳内のアセチルコリン (ACh) の不足の関与が古くから指摘されているが、この VH の特徴的な症状を説明する神経機構並びにその理論的枠組みは未だ解明されていない。認知症における幻覚は臨床医学の問題として主に扱われてきた。臨床所見、SPECT 血流量分布、MRI などに依る臨床医学的研究は、わが国や英国は比較的先進的なレベルにある。1995 年の E. Perry and R. Perry において、脳内の ACh の不足の関与が示唆されているが、この VH の特徴的な症状を説明するような神経機構については未だに解明されていない。2005 年に英国の D. Collerton は総合報告 (2005) において、症候に関する記述、従来の諸理論、認知心理学的な理論について秀れたレビューを与えたが、DLB における幻覚をもたらす核心の神経科学的な機構についての直接的な記述には触れられていない。

2. 研究の目的

(1) 研究の目的(主題1): 心的イメージリー

意識的なトップダウン注意に伴って皮質求心性アセチルコリン (ACh) が前脳マイネルト核 (NBMC) から、関与する皮質領野の各層へ過渡的に投射される (Parikh, 2008)。最近のデータは皮質 2/3 層へのこの ACh 放出の結果、アセチルコリンの M2 型受容体により GABA 介在細胞へのムスカリン様前シナプス抑制をもたらす、結果として錐体細胞系を脱抑制する (Kluglikov 2008; Salgado 2007) ことを示唆している。このデータは、皮質 2/3 層に関する錐体系 — (おそらく PV 系の) 抑制ニューロン系に関わるものである。(注: これらのニューロンの ACh への反応性は皮質6層内で層依存的、ニューロンの種類依存的に異なる。) この脱抑制のシステム・レベルの結果として、ネットワークの動的状態を擬アトラクター状態から、アトラクター的状態へと遷移させる。

以上の状況を認知・記憶のレベルから見ると、個々のニューロンの反応性の過渡的变化の結果、意識的注意→AChの過渡的投射→ネットワークの動的状態のアトラクターの状態への一時的遷移という一連の反応が生じる。同時に、意識的注意→皮質1層へのトップダウン入力(index)が立ち上がり、その結果として“特定のアトラクター軌道”へのジャンプが生じる。

以上の見地から本研究の目的を要約すると、

- (i) ACh放出に伴い個々のニューロン間の結合性の過渡的な修飾が生じ、
- (ii) その修飾が、記憶の神経基盤としてのアトラクターの一時的な再活性化の神経機構をあたえる、

という理論的可能性を提案し、その妥当性を数値シミュレーションによって明らかにすることである。さらに、“注意”に伴うACh投射と同時に生起する皮質1層経由のトップダウン・グルタミン酸入力の役割にも注目する。

ACh活性が基底レベルに減少すると、皮質動力学は擬アトラクター状態-脳のデフォルト状態(基底状態)に帰還する。この状態では複数の内在する“内部状態”間を不断に遍歴する。換言すれば、トップダウンの注意は皮質動力学において2つのアトラクター景観間の遷移を惹き起す。すなわち、擬アトラクターからなる景観(基底状態)と、注意存在下、アセチルコリンの過渡的投射下におけるアトラクター的景観である。

(2) 研究の目的 (主題2): レビー小体型認知症における視覚的幻覚

DLB患者の中核症状は、認知的な注意のレベルの動揺とともに、視覚的幻覚(Recurrent Complex Visual Hallucinations; RCVH, 以下、VHと略記)である。(国際診断基準3次報告書、2005年。)英国の著名な研究者D. Collertonは2005年のReviewに於いて、この症状を“Why people see things that are not there?”と表現している。

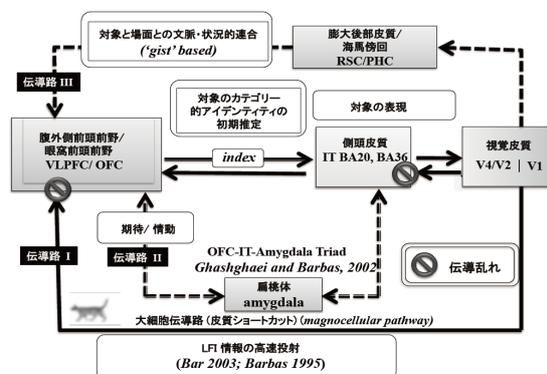
なぜ、人はそこに存在しないモノやヒトがみえるのか?これは我々のもつ認知システムの機能不全として、脳神経科学並びに認知神経科学において興味深いテーマであるとともに、臨床医学の立場から深刻な課題である。従来の研究は主として臨床医学の立場からなされ、このような脳システムの内的な機構のレベルから幻覚の中核機序を明らかにするという試みはほとんどない。

われわれの立場は、この臨床医学と相補的な脳神経科学・認知神経科学の見地から、DLBにおいて幻覚をもたらす核心の機構に関する仮説としての理論モデルを与えるとともに実験的・臨床的に検証可能な仮説の提出を通じて病因論への貢献を期すものである。

本研究では、DLBにおいて幻覚をもたらす機構の数理モデルを与えるとともに実験的・臨床的に検証可能な仮説の提案を行うことでこの認知症の中核症状の原因究明に対して数理科学からの道筋を与えることを目的とする。

本研究では幻覚に対する骨格モデルを提案するが、このような脳神経科学の知見に基づいた具体的な数理モデルの提案は本研究が初めてである。とりわけ、本研究では数理的な認知神経科学、カオス動力学の立場からのアプローチをする。実際、われわれはこのような「幻覚」を生じる核心の脳内機構について一つの理論モデルを提案した。また、英国の研究者Daniel Collerton博士と意見交換を行い、この骨格モ

通常の景観・対象知覚における3つの伝導路 Three Pathways in Normal Scene/ Object Perception



デルの展開と未解決課題の解決に向けて共同研究の開始に合意している。(2013 New Castle 大学訪問、ICCN 2013 認知神経動力学国際会議 (Sigtuna, Sweden); DBF 2012 動的脳に関する国際会議 Carmona, Spain)。

3. 研究の方法

(1) 研究の方法 (主題1): 心的イメージリー

上述した理論的仮説を前提に、力学系の観点から皮質動力学の特徴づけを試み、次にその基礎の上で、一連の数値実験を行なった。数値実験では、Phase Neuron Model (Kanamaru et al., 2013) に基づくニューロン・モデルを採用した。

(2) 研究の方法 (主題2): レビー小体型認知

症における視覚的幻覚

幻覚に対する骨格理論モデルの要約

レビー小体型認知症に於ける幻覚の内容と特徴は、一義的に通常の視覚処理の特性を反映したものである (Collerton et al., 2005)。通常の景観、対象物の認知は大脳皮質の前頭前野 (PFC) と腹側視覚システム(下側頭皮質 IT 野、など)間の相互作用に依存している (Farah, 2000; Grill-Spector, 2003)。

PFC は文脈・状況と、記憶 (メモリー) を基礎に、対象のカテゴリーレベルの本性として“インデックス”を IT 皮質に送る。すなわち、PFC は視覚対象の記憶との照合によって IT 皮質にプライミング(誘い込み)を及ぼす。IT 皮質はこのプライミング信号とともに、下位の視覚諸皮質 (V2-V4) と協働して対象の神経表現としてのセル・アセンブリーを立ち上げる。ここで PFC とは、腹外側前頭前野 VLPFC と眼窩前頭前野 OFC を想定している。以上の作業のために、PFC は下位の皮質や皮質下領域からとりわけ重要な 3 つの入力路(伝導路)からの情報に依存する。伝導路 III は、対象と場面との文脈・状況的な連合のための回路、伝導路 II は期待・情動に関するものである。地上に転がる“紐”を見ても、薄暗い森の中では蛇とも見える。PFC による IT へのプライミングは、詳細な外界イメージの IT 皮質への視覚皮質経由での到達以前に、外界にある対象の低解像度像 (Low Frequency Image; LFI) を得ることによって可能となる。伝導路 I は、このような皮質“短絡路”とも言われる経路であり、対象の LFI を PFC に伝えると想定されている (Bar, 2003; Fenske 2006)。この伝導路は今日では PFC と後部視覚皮質を結ぶ iFOF (inferior Fronto-Occipital Fasciculus) と想定されている。

4. 研究の成果

(1) 研究の成果 (主題 1) : 皮質求心性アセチルコリンとアトラクター遷移 - 数値的研究

トップダウン注意に伴って皮質求心性アセチルコリン (ACh) が一時的に前脳マイネルト核 (NBM) から皮質各層へ分泌される。最近のデータは皮質 2/3 層へのこのアセチルコリン放出の結果、GABA 介在細胞へのムス

カリン様前シナプス抑制をもたらし、錐体細胞系を脱抑制する (Kluglikov 2008; Salgado 2007)ことを示唆する。

トップダウン注意に伴って、他の興奮性シナプスへの前シナプス効果とともに、動的、一時的なシナプス強度の修飾をもたらす。この脱抑制のシステムレベルの帰結は殆ど分っていない。トップダウンの注意の流れはこの過程を一時的に逆転させ、断片としてのアトラクター痕跡をビルディング・ブロックとして過渡的にアトラクターを再構築する。

結語: アトラクター痕跡からのアトラクターの過渡的な再構築という脳内過程の機序について、基本的な理論的枠組み(仮説)を提示した。上述したような皮質動力学の状態遷移が如何にしてトップダウンの注意の流れによっておこるか? 注意に伴って、内側前頭前野 (mPFC)からの指令にしたがい、前脳基底部マイネルト (Meinert)核から皮質全層にわたって投射される皮質求心性アセチルコリン (Metherate, 1992)の役割が一つの焦点となる事、さらに同時に生起する皮質1層経由のグルタメート・スパイク列(トップダウンの index)が特定の意図したアトラクターへの軌道のジャンプを誘導することを示した。

本研究の概要とシミュレーション結果は、ICCN 2011 国際会議 (ニセコ、日本)、ICNAAP 2011 国際会議 (Halkidiki、ギリシャ)において速報を行った。また、主要結果は PLoS ONE 誌 2013 (文献③)に発表した。

(2) 研究の成果 (主題 2) : レビー小体型認知症における幻覚

幻覚の核心の機序に関する作業仮説の提起

以上の考察から、DLB 幻覚の核心機構について一つの作業仮説を提起した。本研究の目的の一つはこの作業仮説の実験的・臨床的方法による検証である。また、骨格段階であるが、一連の数値シミュレーションを遂行した。DLB 幻覚の現象学(上記、囲み、Collerton et al., 2005)からみたと、伝導路 II と III が基本的に正常に機能しているのに反し、伝導路 I および、視覚皮質 V2、V4 から IT への上行性経路において、少なくとも一時的な伝導乱れが存在する可能性である。この事は側頭皮質と前頭前野における広義の

変性の存在を示唆した最近の病理神経生理学からの報告と整合的である。このような伝導路および個々の皮質領野の故障による伝導不全を合わせてネットワーク症候群(あるいは、離断症候群)とよばれる。今後は、以上の見地から、さらに臨床的、実験的研究が重要である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計8件)

- ① H. Fujii, H. Tsukada, I. Tsuda, K. Aihara: Visual Hallucinations in Dementia with Lewy Bodies (I): A Hodological View, **Advances in Cognitive Neurodynamics (IV)** - Proc. ICCN 2013; Ed. H. Liljenstrom, Springer-Verlag 【査読有】 2014 印刷中.
- ② H. Tsukada, H. Fujii, I. Tsuda, K. Aihara: Visual Hallucinations in Dementia with Lewy Bodies (II): Computational Aspects, **Advances in Cognitive Neurodynamics (IV)** - Proc. ICCN 2013; Ed. H. Liljenstrom, Springer-Verlag 【査読有】 2014 印刷中.
- ③ T. Kanamaru, H. Fujii, K. Aihara: Deformation of Attractor Landscape via Cholinergic Presynaptic Modulations: A Computational Study Using a Phase Neuron Model, **PLoS ONE** 8(1) (2013) 1-14, e53854 doi:10.1371/journal.pone.0053854 【査読有】.
- ④ H. Tsukada, Yamaguti, H. Fujii, I. Tsuda: Transitory Memory Retrieval in the Neural Networks Composed of Pinsky-Rinzel Model Neurons, **Advances in Cognitive Neurodynamics (III)**, Ed. Y. Yamaguchi, Springer-Verlag 【査読有】 2013, 683-689.
- ⑤ H. Fujii, T. Kanamaru, K. Aihara, I. Tsuda: Attentional Cholinergic Projections May Induce Transitions of Attractor Landscape via Presynaptic Modulations of Connectivity, **Advances in Cognitive Neurodynamics (III)**, Ed. Y. Yamaguchi, Springer-Verlag 【査読有】 2013 97-103.
- ⑥ S. Tadokoro, Y. Yamaguti, H. Fujii, and I. Tsuda: Transitory behaviors in diffusively coupled nonlinear oscillators, **Cognitive Neurodynamics** 5, 1-12 (2011) 【査読有】 DOI: 10.1007/s11571-010-9130-0.
- ⑦ H. Fujii, K. Aihara & I. Tsuda: Top-down Mechanism of Perception: A Scenario on the Role for Layer 1 and 2/3 Projections Viewed from Dynamical Systems Theory, **Advances in Cognitive Neurodynamics (II)**: R.Wang

and F. Gu (eds.), Springer-V. (2011) 79-84 【査読有】

- ⑧ H. Fujii, T. Kanamaru, K. Aihara, and I. Tsuda: A New Role for Attentional Corticopetal Acetylcholine in Cortical Memory Dynamics, **AIP Conference Proceedings Vol. 1389** "International Conference on Numerical Analysis and Applied Mathematics 2011", eds T. E. Simos et al., American Institute of Physics (2011) 1340-1343 【査読有】.

[学会発表] (計9件)

- ① H. Tsukada, H. Fujii, I. Tsuda & K. Aihara: A Conceptual Modeling Approach to Visual Hallucinations in Dementia with Lewy Bodies, **The 14th RIES-Hokudai International Symposium**, 2013年12月11日~2013年12月12日 札幌市(北海道大学).
- ② Hiroshi Fujii: 【招待講演】 Why People See Things That Are Not There - Visual Hallucinations in Dementia with Lewy Bodies, **The 3rd International Symposium on Innovative Mathematical Modelling 2013**, 2013年11月12日~2013年11月15日 東京大学 生産技術研究所.
- ③ H. Tsukada, H. Fujii, I. Tsuda, & K. Aihara: A Neurodynamical Account for Visual Hallucinations in Dementia with Lewy Bodies (DLB) with a Conceptual Model **Comprehensive Brain Science Summer Workshop 2013**, 2013年08月29日~2013年09月01日 名古屋国際会議場.
- ④ H. Fujii 【招待講演】 Why People See Things That Are Not There - An account for a core symptom of Dementia with Lewy Bodies: Recurrent Complex Visual Hallucinations, **The 4th International Conference on Cognitive Neurodynamics (ICCN2013)**, 2013年06月23日~2013年06月27日, Sigtuna, Sweden.
- ⑤ H. Tsukada, H. Fujii, I. Tsuda, & K. Aihara: Recurrent Complex Visual Hallucinations in Dementia with Lewy Bodies (II); A Neurodynamical Account Based on Nicotinic Receptor Loss Hypothesis with a Conceptual Model, **The 4th International Conference on Cognitive Neurodynamics (ICCN2013)** 2013年06月23日~2013年06月27日, Sigtuna, Sweden.
- ⑥ H. Tsukada, H. Fujii, I. Tsuda and K. Aihara: Why people see things that are not there - A neurodynamical account for visual hallucina-

tions in dementia with Lewy bodies with a conceptual model, **Dynamical Brain Forum 2012**, 3-5 September 2012, Carmona, Spain.

- ⑦ Hiroshi Fujii: 【招待講演】 The Brain Viewed as Dynamical Systems, **Frontiers in Dynamical Systems and Topology: IUTAM Satellite Meeting**, 21-25 November 2011, RIMS, Kyoto University.
- ⑧ Hiroshi Fujii: A New Role for Attentional Corticopetal Acetylcholine In Cortical Memory Dynamics, “**International Conference on Numerical Analysis and Applied Mathematics 2011 (ICNAAM 2011)**” at Halkidiki, Greece, American Institute of Physics, 19-25 September 2011.
- ⑨ H. Fujii, T. Kanamaru, K. Aihara and I. Tsuda : Attentional Cholinergic Projections May Induce Transitions of Attractor Landscape via Presynaptic Modulations of Connectivity, The 3rd International Conference on Cognitive Neurodynamics (**ICCN 2011**), Niseko, Japan, June 9-13, 2011.

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
藤井 宏 (FUJII, Hiroshi)
京都産業大学・名誉教授
研究者番号：90065839
- (2) 研究分担者
伊藤 浩之 (ITO, Hiroyuki)
京都産業大学・コンピュータ理工学部・教授
研究者番号：80201929