

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 24 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500331

研究課題名(和文) 視覚消失様現象の比較認知神経科学的理解

研究課題名(英文) Comparative cognitive neuroscientific study of visual-extinction-like phenomenon

研究代表者

内山 博之(Uchiyama, Hiroyuki)

鹿児島大学・理工学研究科・教授

研究者番号：70223576

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：selective visual attention(選択的視覚的注意)は人と動物の認知と行動において重要な役割を担っているが、それがどのような神経機構によって生成させているか未だ不明な点が多い。本研究では、鳥類の脳から網膜へ遠心性に投射する向網膜系が、網膜において視覚情報に空間的バイアスを与え、標的選択の精度向上に寄与していることを明らかにした。本研究によって明らかとなった知見によって、向網膜系が網膜へ運ぶ向網膜信号が選択的視覚的注意を実現したものであることが強く示唆された。

研究成果の概要(英文)：Although selective visual attention plays important roles in cognition and behavior of humans and animals, it is not well understood how the selective visual attention is implemented in neuronal circuits. In the present study, we clarified that the avian tecto-isthmo-retinal (TIR) system biases retinal output topographically, and contributes to improvement of target selection accuracy. These results strongly indicate that the retinopetal signals that are conveyed by the TIR system may embody selective visual attention.

研究分野：人間情報学

科研費の分科・細目：認知科学

キーワード：空間的注意 選択的視覚的注意 向網膜系 遠心性制御 到達運動 神経機構 視覚消失

1. 研究開始当初の背景

(1) 半側空間無視と視覚消失

半側空間無視は、右頭頂葉あるいは右前頭葉の梗塞などによって引き起こされる傷害の反対側（傷害反対側）の空間、すなわち左視野の対象の認識や対象への定位の障害である。しかし、その無視の程度は様々な条件に依存して変化し、傷害同側視野に何も呈示しない場合は、傷害反対側視野に呈示された標的物であっても無視は一般に起こりにくい。障害が軽度の患者では、傷害同側に妨害物を呈示する場合でも、傷害反対側に呈示する対象物との関係で、無視が起こったり起こらなかったりする。色違いのフォークを両側に呈示した場合は、無視が起こり傷害反対側の標的物に定位できない。このように傷害同側に呈示した妨害物によって、傷害反対側の標的物が患者の主観から「消えてしまう」現象を「視覚消失(visual extinction)」と呼ぶ。患者に傷害反対側の左視野に櫛、傷害同側に小さな鍵のおもちゃを呈示した場合、傷害反対側にもかかわらず無視は起きず、患者は櫛に定位できる。また、半側空間無視患者に体の正面に置いた紙に描かれた標的図形を探索させる検査で標的図形の棒だけが描かれている場合は、患者は全ての標的図形をチェックできる。しかし、同じ患者は小さい星形の標的図形以外に大きい星形などの妨害図形や文字、単語が描かれている場合には、傷害同側端を除き標的図形の探索が非常に困難となる。このように、半側空間無視や視覚消失には、視野内の標的物と妨害物の間の競合が強く影響する注意障害であることがわかる。

(2) 選択的注意の神経基盤

選択的注意とは、詳細な処理の対象や定位行動や到達運動などの運動の標的を選択する神経過程である。認知の成立や意識的行動の遂行に必須であるにも関わらず、それを実現する神経機構は明らかとなっていない。選択的注意の脳内機構に関するモデルの中で最も受け入れられているものは、KochとUllmanによるものである。このモデルは、複数の特徴の空間的分布 (feature maps)を線形加算した顕著さを表現する脳内地図 (saliency map)と、そのsaliency mapに作用するWTA (winner-take-all)型の競合回路から成り立っている。視野内の様々な特徴量は加算されて、顕著さ(saliency)というスカラー量に統合される。saliency map上の各領域はWTA型回路を介して広域的な競合を行い、勝ち残った領域が選択的注意によって選択された領域となり、更なる詳細な処理の対象となる。

霊長類を対象とした生理実験で、saliency mapは、前頭眼野、後部頭頂葉、視床枕、上丘などで表現されていると報告されている。しかしながら、

いずれの研究においても、それらの候補領域での競合回路の存在については言及されていない。選択的注意とは前述のように処理対象や運動の標的を選択する過程であるので、競合回路による絞り込みは本質的且つ必須なものであるが、このように霊長類においては広域的競合を含む選択的注意過程がどのようにインプリメントされているか不明である。

(3) 鳥類の向網膜系

脳から網膜への遠心性投射系である向網膜系は、ヒトを含む多くの脊椎動物で見いだされているが、鳥類が最も発達した向網膜系を持つ。この向網膜系の存在は、網膜が単に受容した視覚情報を脳へ送るだけでなく、脳によって何らかの制御を受けていることを意味する。申請者らや他の研究グループの研究によって、鳥類の向網膜系の以下のような特徴が明らかとなっている。

1) 対側網膜に遠心性に投射する向網膜ニューロンは、中脳被蓋に密集してisthmo-optic nucleus (ION)という直径約0.5mmの微小な神経核を形成している。IONは、向網膜ニューロン以外に、少数のGABA作動性介在ニューロンを含む。

2) 向網膜ニューロン、すなわちisthmo-optic (IO)ニューロンは対側網膜の単一の標的細胞(IO標的細胞)と結合し、また同側の視蓋の単一のニューロン(視蓋IOニューロン)からの投射を受ける。このように、向網膜系は、視蓋IOニューロン、IOニューロン、IO標的細胞の直列的に結合した3つのニューロンが構成する向網膜モジュールが8000-10,000個並列して配置された構造となっている。

3) 向網膜系は局所対応的に構成されており、単一の向網膜モジュールは網膜の視野角1-3°に相当する小領域に局所的に影響を与える。

4) 向網膜モジュールの活動は、網膜神経節細胞の視覚反応を一過的に増強する。

5) 視蓋IOニューロンは、網膜からのbottom-up信号と視覚皮質相同部位からのtop-down信号双方を受ける。

6) IONは少数のGABA作動性介在ニューロンを含み、向網膜モジュール間の広域的競合の場となっている。

7) 向網膜ニューロンは、その受容野に頭部を向ける頭部サッケードの直前に発火する。

8) IONの損傷によって妨害刺激存在下で標的刺激の探索成功率が著しく低下する。

2. 研究の目的

本研究は、ヒトの半側空間無視患者で見られる視覚消失(visual extinction)に類似した障害が、鳥類においては向網膜神経核の損傷によって引き起こ

されることに着目し、高等脊椎動物における選択的注意の成立の神経生物学的基盤を比較認知神経科学的立場から解明することを目的とする。本研究では、この向網膜神経核損傷によって生じる視覚消失様現象の詳細を明らかにし、選択的注意の神経基盤を明らかにすることが目的である。これは、鳥類と哺乳類という高等脊椎動物が、注意過程の基盤となる共通の神経構造を持っているのかという、認知機能の進化という視点から重要なテーマである。

3. 研究の方法

(1) 視覚探索に対する向網膜系不活性化の影響

探索課題を学習させ、IONの局所的損傷、またはGABA作動薬ムシモールの局所麻酔薬のIONへの微量注入によって、IONの機能を一時的に押さえ、探索課題などの課題遂行にどのような影響が出るかを検討する。

視覚探索課題の学習と計測は、以下のように行う。タッチモニタ（音響波照合方式）に呈示した標的文字を嘴でつつく（ベックする）ことを学習させる。標的文字のベックは、餌によって強化する。標的文字呈示の際には、妨害文字も呈示する。探索能の評価においては、特に視覚消失様現象を念頭に、探索における標的刺激と妨害刺激の位置関係や妨害刺激の数などに注目し分析を行う。IONは微小な神経核であるため、薬物注入用カニューレは脳定位固定法を用いて挿入し、さらに電気生理学的同定によって位置決めを行う。

(2) 視覚探索へのトップダウン信号除去の影響

向網膜系は、前述のように視覚皮質相同部位（大脳高外套尖頂部；HA）からの興奮性のトップダウン信号を受ける。このトップダウン信号の機能的意義を検討するために、視覚探索遂行中にHAを冷却し、探索行動にどのような変化が生じるかを観察する。冷却装置は、小型の鳥類であるキンカチョウの脳深部の神経核に適用したペルチェ素子を用いた冷却装置を参考に自作する。

(3) 向網膜系の網膜内神経回路の解明

向網膜系は、網膜出力細胞である神経節細胞の視覚応答を一過的に増強するが、向網膜系の3次ニューロンであるIO標的細胞は神経節細胞と直接シナプスしないため、網膜固有のニューロンが中継しなければならない。免疫組織化学法と電子顕微鏡レベルの観察によって、IO標的細胞の標的細胞を検討した。

4. 研究の成果

(1) 視覚探索に対するION損傷の影響

探索課題の条件は、標的文字のみ、妨害文字2個、妨害文字19個の3通りである。探索成功率

をION損傷前後で比較した（図1）。その結果、妨害文字の無い場合は、ION損傷の影響は全くなく、ほぼ損傷前同様に完全に標的文字をベックできた。しかし、妨害文字存在下では、その成功率は有意に低下した。特に妨害因子が19個の場合の低下は著しかった。このように、IONの損傷は競合のない探索の場合、つまり既に標的が決定している場合は、標的への嘴による到達運動の遂行へは影響を全く与えないが、妨害文字が存在し標的の選択が必要な場合は、ION損傷が大きく影響した。

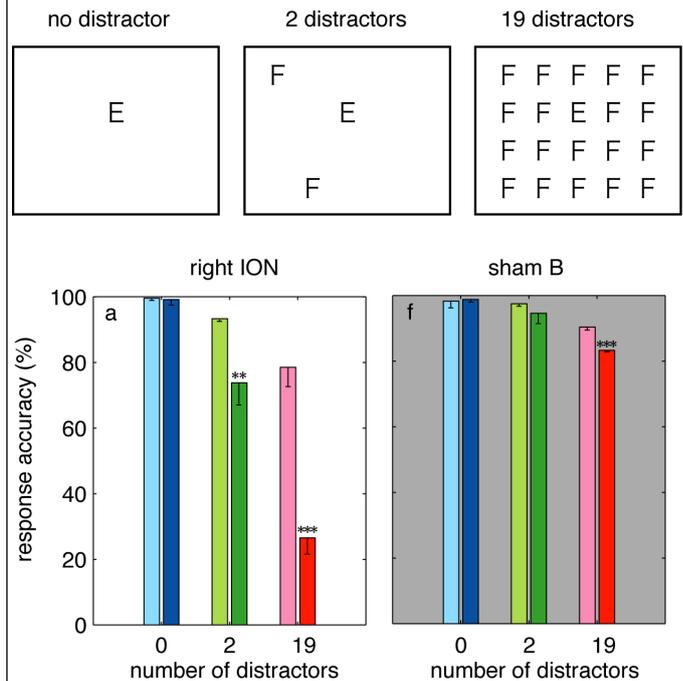


図1. ION損傷は標的選択の精度を低下させる

(Uchiyama et al., 2012より改変)

このように向網膜系は、妨害刺激存在下で複数の刺激から標的刺激を選択することに寄与していると考えられる。ION損傷による障害の妨害刺激への依存性は、ヒトの半側空間無視患者で見られる視覚消失現象と非常に類似している。妨害刺激が存在する場合は、標的刺激があるにもかかわらず、高い確率で嘴先端付近に位置する妨害刺激を誤ってベックするようになる。

(2) 視覚探索に対するIONの薬理学的不活性化の影響

前項(1)で記したようにION損傷によって、標的選択の精度の低下が見られたが、損傷後1週間から10日ほどで精度が回復する例が見られた。IONそのものの回復はありえないため、他の神経構造による補償的回復によるものと考えられる。向網膜系の不活性化の効果を厳密に評価するため、探索課題遂行中だけIONをムシモール注入によって

薬理的に不活性化し、生理食塩水注入時と比較した(図2)。ムシモール注入によるION不活性化によって標的選択の精度低下が見られ、向網膜系が網膜へ送る向網膜信号が標的選択の精度向上に寄与していることが確認された。

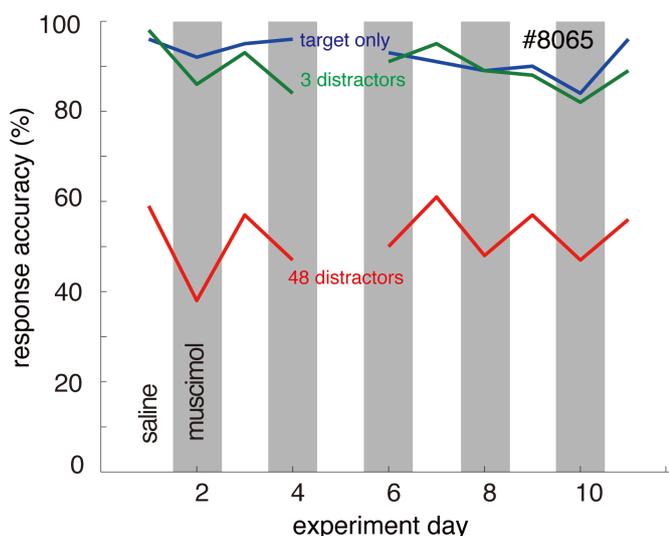


図2. IONへのムシモール注入は標的選択の精度を低下させる (Uchiyama et al., 2013)

(3) 視覚探索に対する大脳高外套尖頂部の冷却の影響

向網膜系は、網膜からのボトムアップ信号と、大脳高外套尖頂部 (HA) からのトップダウン信号の双方を受けることがわかっているが、大脳からのトップダウン信号が向網膜信号の生成にどのように関与しているか不明である。HAを冷却して視覚探索での標的選択の精度にどのような影響があるかを検討した。視蓋に逆行性トレーサーを注入して、高外套尖頂部の視蓋への下行性投射ニューロンを標識し、その分布領域に冷却パッドを接触させた。その結果、ION損傷、IONへのムシモール注入と同様に、HA冷却によって標的選択の精度低下が見られた。このことから、HAからの向網膜系へのトップダウン信号は、向網膜信号の生成に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

(4) 向網膜系の網膜内神経回路

向網膜系の3次ニューロンであるIO標的細胞は、パルブアルブミン(PV)免疫養成であることが分かっているため、IO標的細胞の軸索終末を抗PV抗体で標識した。またIO標的細胞の軸索終末層である内網状層 (IPL) 第1亜層 (S1)に水平突起を持つプロテインキナーゼC (PKC)免疫陽性双極細胞 (PKC-BC)を抗PKC抗体で標識した。少なくとも、光学顕微鏡レベルでは、IO標的細胞の軸索終末と思われるPV陽性終末とPKC-BCの水平突起と思われるPKC陽性突起が密接に向かい合っている像が多数見られた。このように、向網膜系はPKC-BCを介して網

膜神経節細胞の視覚応答を一過的且つ局所的に増強している可能性がある。

5. 主な発表論文等

[学術論文] (計2件)

- 1) 竹内祐樹, 鶴丸怜, 大野裕史, 内山博之, 視覚探索における鳥類視覚皮質から向網膜系へのトップダウン信号の役割. 信学技報, 査読無 vol. 113, no. 409, MBE2013-106, pp. 61-64, 2014年1月.
- 2) H. Uchiyama, H. Ohno, R. Kodama, Lesion of the isthmo-optic nucleus impairs target selection for visually guided reaching. Behavioural Brain Research. 査読有 17;233(2):359-66, 2012年5月.

[学会発表] (計6件)

- 1) H. Uchiyama, S. Matsutani, H. Ohno, S. Yamaoka, T. Mizokami, Neuronal circuit for topographically focal facilitation of visual response in the avian retina. The 91st Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 1S8H1-1, 2014年3月16日, 鹿児島.
- 2) 鶴丸怜, 竹内祐樹, 大野裕史, 内山博之, 視覚探索行動における鳥類視覚皮質冷却の効果, 第66回電気関係学会九州支部連合大会, 2013年9月25日, 熊本.
- 3) 猪崎俊, 田口久, 大野裕史, 内山博之, ムシモールによる向網膜ニューロンの不活性化の視覚探索に対する効果. 第66回電気関係学会九州支部連合大会, 2013年9月25日, 熊本.
- 4) 溝上拓弥, 山岡聖也, 大野裕史, 内山博之, 向網膜系の網膜内神経回路の形態学的解析. 第66回電気関係学会九州支部連合大会, 2013年9月25日, 熊本.
- 5) 久川大地, 大野裕史, 内山博之, 大脳外套による鳥類向網膜系のトップダウン制御の形態学的解析. 第66回電気関係学会九州支部連合大会, 2013年9月25日, 熊本.
- 6) H. Uchiyama, H. Ohno, H. Taguchi, T. Izaki, Pharmacological inactivation of the neurons centrifugally projecting to the retina reversibly impairs target selection for visually guided reaching, Neuro2013, P2-2-168, 2013年6月21日, 京都.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

内山 博之 (Uchiyama, Hiroyuki)
鹿児島大学・理工学研究科・教授
研究者番号: 70223576

(2) 研究分担者

大野 裕史 (Ohno, Hiroshi)
鹿児島大学・理工学研究科・助教
研究者番号：00363606

松谷 伸二 (Matsutani, Shinji)
北里大学・看護学部・教授
研究者番号：60219433