

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：63905

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25430022

研究課題名(和文) マカクザルによる盲視と半側空間無視の動物モデルを用いた気づきと注意の解明

研究課題名(英文) Awareness and attention in animal models of blindsight and spatial neglect

研究代表者

吉田 正俊 (Yoshida, Masatoshi)

生理学研究所・発達生理学研究室・助教

研究者番号：30370133

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は半側空間無視(損傷対側の環境、身体への応答の低下)の動物モデルを確立することを目的とする。この目的のためにマカクザル右上側頭回に損傷を加え、術後の行動を評価したところ、タッチパネルを用いた視覚選択課題、および自由視課題による視線計測の結果、空間無視の症状が1ヶ月以上持続することが明らかになった。以上によって半側空間無視のモデル動物の確立に成功した。またこの動物で機能的MRイメージングを行うことによって、麻酔下で安静時BOLD活動を記録した。機能障害と注意ネットワークの機能的結合が損傷後の障害と機能回復と関連していることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The aim of this research is to establish an animal model of spatial neglect. For this purpose, we made a lesion in the right superior temporal gyrus and evaluated their behavior with a target-selection task and eye-tracking. We found that neglect-like behavior was sustained for more than 1 month after the lesion. Thus we conclude that we established an animal model of spatial neglect. We also measured BOLD activity of the same monkeys before and after the lesion and found that the functional connectivity within the attention network is reduced and recovered, which was correlated with behavioral markers of spatial neglect after the lesion.

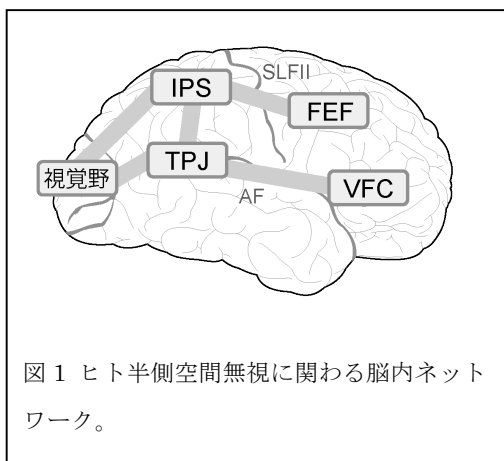
研究分野：神経生理学

キーワード：視覚的気づき 視覚的注意 盲視 サリエンシー

1. 研究開始当初の背景

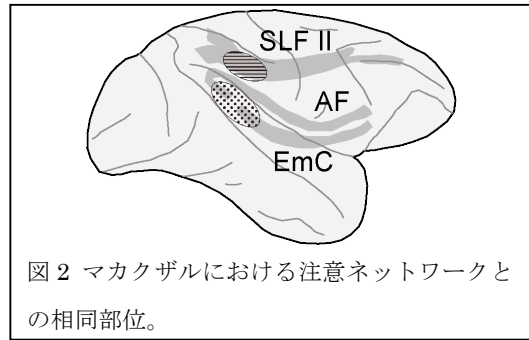
半側空間無視とは主に右大脳半球の損傷によって引き起こされる、損傷と反対側の空間の感覚刺激(視覚、聴覚、体性感覚)に対する反応が欠如・低下する現象のことを指し、感覚障害(同名半盲など)や運動障害(片麻痺など)によっては説明できない認知的障害である。半側空間無視とは「自分の体とその周りの世界が半分なくなる」ということであり、「空間、身体、病態の認知への気づきの障害」であって、環境世界の中に位置する自己とはなにか明らかにするための鍵となる。半側空間無視は日常生活において人や物との接触などの深刻な問題を起こしうるが治療法は確立していない。以上のことから、半側空間無視の疾患発現機序の解明とリハビリテーション法の開発は非常に重要であると言える。

半側空間無視の原因部位についてはいまでも論争があるが、近年では複数の経路が関わっていることが提唱されている(Corbetta and Shulman, 2011)。その中でも重要なのは以下の二つであるらしい(図1)。a) 注意の背側経路: 間頭頂溝(IPS)と前頭眼野(FEF)を繋ぐ経路(上縦束 SLFII など)、b) 注意の腹側経路: 側頭頭頂接合部(TPJ)と腹側前頭皮質(VFC)を繋ぐ経路(弓状束 AF など)。つまり、半側空間無視は脳の限局した部分の障害というよりは、脳内ネットワークの失調であると考えられるようになってきた。



半側空間無視は高次脳機能障害の中では非常に多く見られる障害であり、医療的な重要性、緊急性は高い。それにも関わらず、半側空間無視の動物モデルは研究開始当初の段階で確立していなかった。近年のサル解剖学的研究(たとえば Schmahmann and Pandya 2006)によれば、前者の SLFII への損傷は注意の背側経路への損傷に対応し、後者の STG への損傷は注意の腹側経路を損傷に対応していると解釈できる(図2)。そこで本研究ではマカクザルの注意の背側経路または腹側経路の相同部位と考えられている上縦束または上側頭回の損傷によって半側空間無視が起

こるのではないかと考えた。



2. 研究の目的

申請者はこれまでに第一次視覚野に損傷を作成したニホンザルを盲視(視覚意識はないのに視覚情報が使える)の動物モデルとして研究してきた。本研究では、さらに半側空間無視(損傷対側の環境、身体への応答の低下)の動物モデルを確立することを目的とする。盲視と半側空間無視の動物モデルを行動学的、神経生理学的に比較することによって、盲視と半側空間無視で可能なことと不可能なことの違いを解明してゆく。これによって、両病態に関わる脳機能と脳領域を単離する。これによって意識と注意の過程を体系的に明らかにすることを目指す。

3. 研究の方法

(1) マカクザルにおける半側空間無視モデル作成のために、前頭連合野と頭頂連合野をつなぐ線維である上縦束または弓状束の起始点である上側頭回に損傷を加える。モデル動物で視覚及び他の感覚での無視症状が持続的(一ヶ月以上)に起きるかどうかを行動課題で評価する。(2) 視覚的顕著性(サリエンシー)の計算論的モデルを使って、盲視モデルザルおよび半側空間無視モデルザルでの視覚探索を予測し、利用できる特徴(輝度、色、動きなど)を定量化する。(3) 半側空間無視ザルで機能的MRイメージングを行うことによって、麻酔下で安静時 BOLD 活動を記録する。機能障害と脳内ネットワーク動態とが関連しているかどうかを検証する。

4. 研究成果

1 頭のニホンザルにおいて、SLFII への損傷手術を行い、ケージ内での行動評価を行った。その結果、SLFII の損傷によっては身体無視が強く見られ、空間無視は比較的弱いものの損傷後1ヶ月にわたって見られることが明らかになった。

3 頭のニホンザルにおいて右上側頭回への損傷手術を行った。空間無視の評価法としてタッチパネルを用いた視覚選択課題をおこなった。この課題は診断で用いられる線分抹消

課題をサル用に調整したものであり、点灯するアイテムの中から形状または色の異なる標的をタッチすると報酬が与えられる。術後の動物は頭と目を自由に動かして良いのにもかかわらず、損傷と対側にあるターゲットをタッチすることに失敗した。また損傷と対側にあるターゲットへの反応潜時も長くなった。これらの行動は損傷後1ヶ月以上持続して見られた。また、アイトラッカーを用いた視線計測も行った。モンキーチェアに座っているサルの眼前にディスプレイを設置して視覚刺激を提示した。術後の動物は頭と目を自由に動かして良いのにもかかわらず、視線が損傷と同側の画面に偏移することが明らかになった。以上のことから、右上側頭回への損傷によって、上縦束損傷よりも強い空間無視が起こることを明らかにした。以上によって半側空間無視のモデル動物の確立に成功した。本成果については第93回日本生理学会大会においてポスター発表を行った。

また、視覚的顕著性の計算論的モデルを神経生理学的知見に基づいたものとするために、スパイクング・ニューロン・ネットワークを用いた上丘のモデルを作成し、上丘脳切片での神経生理学的知見を再現することに成功した。本成果については IEEE Congress on Evolutionary Computation 2015 にて口頭発表を行い、CEC2015 Runner up Paper #1 を受賞した。

また、比較対照群として第一次視覚野を損傷したサルでの視覚検出に関する実験を行い、信号検出理論的解析によってこの動物が人盲視と同様な行動を示すことを明らかにした。本成果については Scientific Reports 誌に学術論文として発表を行った。

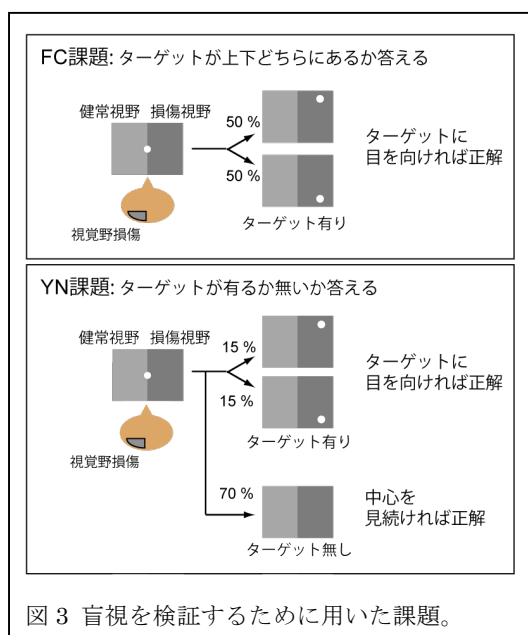


図3 盲視を検証するために用いた課題。

行動課題としてはFC課題とYN課題の二種類を用いた(図3)。FC課題ではサルは上下どちらかにランダムに提示されるターゲット(白い丸)の位置に目を向けると報酬のジュースがもらえる。YN課題ではこれらの条件に加えて、ターゲットが出ない試行がランダムに混ざる。ターゲットが出ない試行では目を動かさずに注視を続けると報酬のジュースがもらえる。よってFC課題では視覚刺激が「どこにあるか」を強制選択で答えなくてはならないが、YN課題では全く同じ視覚刺激について、それが「あるかないか」を答える必要がある。

この課題を用いた結果、FC課題では上下どちらかにあるターゲットに目を向けると正解だが、正答率は90%と高成績であった(図4)。一方でYN課題(ターゲット有り条件)の正答率は50%に留まった(図4)。残りの50%(黄色のバー)では視線は注視点のあった位置に留まっていた。この行動はYN課題でターゲットがないときに正解となる行動である。つまり、ターゲットが提示されているにもかかわらず、サルはこのターゲットがないと判断したということになる。つまり視覚野損傷のサルでは「視覚刺激を見えていると意識できないにもかかわらず(YN課題)、あてずっぽうに選ぶと正解する(FC課題)」ことがこの実験から明らかになった。

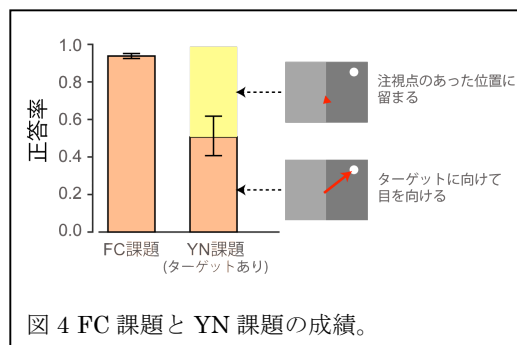


図4 FC課題とYN課題の成績。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計9件)

- (査読あり) A microsaccadic account of attentional capture and inhibition of return in Posner cueing. Tian X, Yoshida M, Hafed ZM. Front Syst Neurosci. 2016 Mar 7;10:23. doi: 10.3389/fnsys.2016.00023.
- (査読あり) Signal detection analysis of blindsight in monkeys. Yoshida M, Isa T. Sci Rep. 2015 May 29;5:10755. doi: 10.1038/srep10755.
- (査読あり) Applying Differential Evolution MCMC to Parameterize Large-scale Spiking Neural Simulations. Veale R.E., and Isa T., Yoshida, M. (2015). Proceedings of IEEE

- Congress on Evolutionary Computation 2015: 1620-1627.
4. (査読あり) Spatiotemporal dynamics in spiking simulations of superior colliculus fit via MCMC suggest disinhibition responsible for superlinear summation. Veale R.E., Isa T., Yoshida, M. (2015) BMC Neuroscience 2015, 16(Suppl 1):P293 doi:10.1186/1471-2202-16-S1-P293
 5. (査読なし) 吉田 正俊、「視覚顕著性 (視覚サリエンシー) の神経ネットワーク」、神経心理学 30(4): 268-276、2014年12月
 6. (査読なし) 吉田 正俊、「意識の神経相関」、Clinical Neuroscience 32(8) 856-860、2014年8月
 7. (査読なし) 吉田 正俊、「サリエンシー・マップの視覚探索解析への応用」、日本神経回路学会誌 21(1): 3-12、2014年3月
 8. (査読なし) 吉田 正俊、「盲視の神経機構」、BRAIN and NERVE 65(6) 671-677 2013年6月
 9. (査読あり) Yoshida M., Veale R. "Saliency-guided neural prosthesis for visual attention: Design and simulation." 10.1016/j.neures.2013.07.007

[学会発表] (計 18 件)

1. Animal model of spatial neglect in macaque monkeys, ポスター, Kengo Tsujimoto, Masahiro Sawada, Masaki Fukunaga, Masatoshi Yoshida, 第93回日本生理学会大会, 札幌コンベンションセンター (北海道札幌市), 2016/3/23
2. Awareness in Blindsight in Man and Monkey, 口頭, 吉田 正俊, Symposium "The Visual Brain: Order and Disorder" at 8th Annual meeting of The UK Neuro-Ophthalmology Special Interest Group, 2016.3.15, ロンドン (英国)
3. Awareness and saliency in blindsight, 口頭, 吉田 正俊, International Symposium on Consciousness and Intention in Economics and Philosophy, 2015.12.12, 京都産業大学 (京都府京都市)
4. Parameter estimation of large-scale spiking simulations of superficial superior colliculus, ポスター, Richard Veale, Tadashi Isa, Masatoshi Yoshida, SfN 2015, 2015.10.20, Chicago (米国)
5. Technical Implementation of a Visual Attention Neuro-Prosthesis, 口頭, Richard Veale, Tadashi Isa, Masatoshi Yoshida, IEEE SMC 2015, Kowloon (Hong Kong), 2015.10.10.
6. Awareness in Blindsight in Man and Monkey, 口頭, 吉田 正俊, Symposium on Memory and Mind, 2015.9.29, 東北大学 (宮城県仙台市)
7. Vision and eye movements in blindsight, 口頭, 吉田 正俊, JSPS Symposium at the 31st International Pupil Colloquium 2015, 2015.9.15, Oxford (英国)
8. Spatiotemporal dynamics in spiking simulations of superior colliculus fit via MCMC suggest disinhibition responsible for superlinear summation, ポスター, Richard Veale, Tadashi Isa, Masatoshi Yoshida, Organization for Computational Neuroscience, Prague (Czech Republic), 2015.7.21
9. Applying differential evolution MCMC to parameterize large-scale spiking neural simulations, 口頭, Richard Veale, Tadashi Isa, Masatoshi Yoshida, IEEE CEC, 2015.5.25, 仙台国際センター (宮城県仙台市)
10. Saliency-guided eye movement during free-viewing in schizophrenic patients, ポスター, 吉田正俊, 2015 Annual Meeting of Vision Sciences Society, 2015.5.15-20, St. Petersburg (米国)
11. Veale R, Isa T, Yoshida M., "Large-scale spiking neuron simulations of spatio-temporal dynamics in superior colliculus", Society for Neuroscience 2014, Washington D.C. (米国), 15-19 Nov 2014
12. 吉田 正俊, 「Brain Network for Visual Saliency」第37回日本神経科学大会 シンポジウム「注意の脳内ネットワーク」, 横浜パシフィコ (神奈川県横浜市), 2014年9月11-13日
13. Veale R, Isa T, Yoshida M., "Computer simulation of superior colliculus dynamics using spiking neural circuit models", 日本神経科学大会, 横浜パシフィコ (神奈川県横浜市), 2014年9月11-13日
14. Veale R, Isa T, Yoshida M., "Large-scale spiking circuit simulation of spatio-temporal dynamics in superior colliculus", Organization for Computational Neuroscience Society (OCNS) 2014, Quebec (カナダ), 26-31 July, 2014
15. Veale R, Isa T, Yoshida M., "Large Scale Spiking Neuron Models of Superior Colliculus", Neural Control of Movement (NCM) 2014, Amsterdam (オランダ), 22-25 April 2014
16. 吉田 正俊, 「ヒト及びマカクザルにおける盲視」, 日本視覚学会 2014年冬季大会, 工学院大学(東京都新宿区), 2014年1月23日
17. Yoshida M., Veale R. "A saliency-guided neural prosthesis for recovery of visual attention: design and simulation", Annual meeting of the Society for Neuroscience, San Diego (米国), 2013年11月11日
18. 吉田 正俊, 「サリエンシー・マップに基づいた視覚補綴を目指して」日本神経科学大会, 国立京都国際会館(京都府京都

市), 2013 年 6 月 22 日

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.nips.ac.jp/%7Emyoshi/>

<http://researchmap.jp/masatoshiyoshida/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 正俊 (Yoshida, Masatoshi)
生理学研究所・発達生理学研究室・助教
研究者番号 : 30370133