

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2013～2016

課題番号：25700014

研究課題名(和文) 自発性瞬目の機能的役割とその神経機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of functional role and neural mechanisms of spontaneous eyeblinks

研究代表者

中野 珠実 (NAKANO, Tamami)

大阪大学・生命機能研究科・准教授

研究者番号：90589201

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々ヒトはおよそ3秒に1回瞬きをする。眼球湿潤に必要な数の5倍にも上ることから、何のために頻回に自発的に瞬きをしているのかは不明である。本研究では、自発性瞬目の機能的役割とその神経機構の解明を目的に研究を行った。映像観察時に自発的に発生した瞬きに伴う脳活動の変化を調べたところ、デフォルト・モード・ネットワークに加えて海馬や前頭眼窩野などの領域が活動を一過性に上昇させる一方、背側と腹側の注意のネットワークの活動が一過性に減少することを発見した。さらに、ニコチン性アセチルコリン受容体の遺伝子多型により瞬目率に違いがあること、また、右の角回が瞬目率に影響を与えていることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：People spontaneously blink 20 times per min, much more than necessary for ocular lubrication. However, functional role of spontaneous eyeblinks remains unknown. The present study aimed to explore the functional role and the neural mechanisms of the spontaneous eyeblinks. We found that the default mode network, the hippocampus and the orbitofrontal cortex transiently increased the neural activity in associated with eyeblinks, while the dorsal and ventral attention networks decreased their neural activity. Moreover, the genetic variation of nicotinic cholinergic receptor affected the spontaneous eyeblink rate. We also revealed that the right angular gyrus is involved in generation of the spontaneous eyeblinks.

研究分野：認知神経科学

キーワード：瞬目 アセチルコリン VBM TMS fMRI

1. 研究開始当初の背景

我々は恒常的な視覚世界を認識しているが、実は瞬目により1分間におよそ20回も入力が遮断されている。瞬目により、眼瞼は数百ミリ秒間も閉じられているので、自発性瞬目による視覚遮断は起きている時間の1割にも及ぶ。この自発性瞬目の機能は、眼球湿潤という生理的な役割が一般的に認識されているが、実は眼球湿潤のためには1分間に3回程度瞬目をすれば十分であることから、何のために多大な視覚入力を犠牲にしてまでも、頻回に瞬目を行うのか、大きな謎である。

我々はストーリーのある映像を観察している時の瞬目のタイミングを詳細に調べたところ、同じ映像を見た参加者同士で、瞬目のタイミングが同期していることを発見した(引用文献)。この瞬目の同期は、映像内容の非明示的な切れ目で選択的に生じていることが明らかになった。さらに、このような瞬目の同期が対面会話時の二者間で生じるかを調べたところ、話の切れ目で生じた話者の瞬目に合わせて、聞き手も無意識に瞬目をしていることが明らかになった(引用文献)。つまり、我々は無意識に環境の中から情報のまとまりを見つけ、その切れ目で瞬目を行っており、またその瞬目のタイミングが人々の間で共通しているのである。これらの知見を考え合わせると、瞬目は情報の切れ目での内因的な注意状態の変化に関連して生じている可能性が考えられる。

そこで、我々は、ストーリーのある映像を見ている時の瞬目に関連して、脳内にどのような変化が生じているかを磁気共鳴機能画像法(fMRI法)を用いて調べた。すると、瞬目に応じて、注意ネットワークの主要な領域である前頭眼野と上頭頂小葉の脳活動が一過性に減少していた。一方、課題時よりも安静時で活動が上昇し、内的な情報の処理に関連しているとされ、近年多大な関心を集めているデフォルト・モード・ネットワークの脳領域の活動が、瞬目に関連して一過性に上昇していたのである(引用文献)。このデフォルト・モード・ネットワークと注意の神経ネットワークが安静状態では数十秒の時間オーダーで自発的に逆相関した活動を示すことは知られていたが、驚くべきことに、課題中でも、数秒に1回生じている瞬目の度に、両者のネットワークの活動の交替が生じているのである。

2. 研究の目的

研究代表者らが発見した一連の研究に基づき、「自発性瞬目は、拮抗する神経ネットワークの状態を一過性に変動させることで、注意を内的に解除し、情報の文節化を行う機能的役割がある」という仮説をたて、本研究ではその仮説を検証することを大きな目的とした。

そこで、(1)自発的な瞬目に関連した脳幹

や辺縁系の活動変化が生じるか、(2)ドーパミンなどの神経伝達物質が瞬きの発生を制御しているのか、(3)脳のどの領域が瞬きの発生頻度を制御しているのか、を明らかにすることで、自発性瞬目の機能的役割とその神経機序の解明を目指した。

3. 研究の方法

(1) 脳幹・大脳辺縁系のイメージング

先行研究で明らかとなった、瞬きに伴う脳内ネットワークの活動交替を引き起こしている領域がどこなのか、を明らかにするために、自発的な瞬きに伴う脳活動の変化を、これまでの大脳皮質に加えて、さらに、脳幹・小脳・大脳辺縁系を対象として調べた。具体的には、参加者にMRIの中で横になって、鏡越しに映像を見てもらい、その時の脳活動をfMRIを用いて計測した。同時に、瞳孔径を近赤外光カメラにより計測し、瞬きの開始時刻を同定した。

(2) 自発性瞬目の発生頻度と神経伝達物質関連の遺伝子多型の相関

パーキンソン病の患者で、瞬きの発生頻度が低いこと、また、ドーパミンを投与すると瞬きの発生頻度が上昇することから、ドーパミンが自発性瞬目の発生に関与している可能性が示唆されている。しかし、これまで、ドーパミン関連遺伝子多型と自発性瞬目の頻度の間に有意な相関報告はない。そこで、ドーパミンに加えて、アセチルコリンやセロトニンなどの主要な神経伝達物質に関連した遺伝子多型と自発性瞬目の頻度の間に相関があるかを調べた。遺伝子多型との相関は大規模な人数を集めることでデータの信頼性を上げることが求められている。そこで、104名の健常な成人男女に参加してもらい、頬の内側の細胞を採取して、遺伝子多型を調べた。さらに、8分間の映像を自由に視聴してもらい、その時に発生した瞬目の頻度を計測した。そして、遺伝子タイプ別に瞬きの頻度が有意に異なるかを解析した。

(3) 自発性瞬目の発生頻度の個人差を生み出す脳領域の特定

自発性の瞬きは、1分間に数回しかしない人もいれば、50回以上する人もいるように、非常に個人差が大きい。その特徴に着目し、自発性瞬目率と相関する脳の構造特徴を特定することで、自発性瞬目の発生制御に関わる神経機序を明らかにすることを試みた。

具体的には、54名の健常な成人男女の脳の3D構造画像をMRIにより計測し、それを標準脳に合わせて正規化した。次に、灰白質・白質・脳髄液の容積を各ボクセルで計算し、ボクセル毎に54人の脳の容積を算出した(voxel based morphometry: VBM法)。そして、映像視聴時の自発性瞬目率と正あるいは負の相関を示すボクセルを探した。

このVBM法では、脳の領域と特定の行動指

標との間の相関関係を明らかにすることができるが、因果関係までは不明である。そこで、VBM法により特定された脳領域が本当に自発性瞬目の発生制御に関与しているのかを明らかにするために、経頭蓋磁気刺激法（Transcranial Magnetic Stimulation: TMS）を用いて、その脳領域の活動を一時的に阻害することで、瞬目率が減少するかを調べた。参加者には2日間にわたり実験に参加してもらい、TMSを当該脳領域に行う条件（実験条件）と、参加者にはわからないようにして、実際にはTMSを加えていない条件（コントロール条件）で、瞬きの発生頻度の低下率に違いがあるかを調べた。

4. 研究成果

(1) 脳幹・大脳辺縁系のイメージング

これまで調べていなかった脳の下部（脳幹・視床・小脳・大脳辺縁系）を対象領域として、自発性瞬目に伴う活動変化を示す領域を探したところ、図1に示したように、海馬、前頭眼窩野（OFC）、前帯状回、線条体、尾状核、小脳が瞬きに伴い脳活動を一過性に上昇させていることがわかった。特に海馬は、デフォルト・モード・ネットワークの後部帯状回と密接な接続があることから、瞬きに伴い、デフォルト・モード・ネットワークに加えて記憶処理に関わる活動が一過性に亢進していると推察される。また、大脳基底核や小脳は瞬きの運動発生制御に関与していると考えられる。

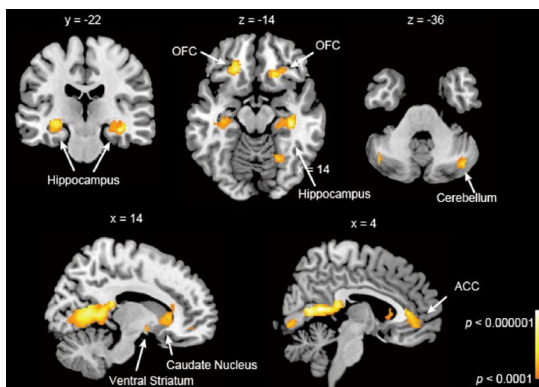


図1：瞬きに伴い活動が増加した脳領域

つぎに、瞬きに伴い活動が低下した領域を調べたところ、背側注意ネットワークの一つであるMTG野や、腹側注意ネットワークの一つであるIFG野が活動低下を示した。先行研究でも背側注意ネットワークの頭頂葉や前頭眼窩野が瞬きに伴い活動低下を示した（引用文献）ことと考え合わせると、瞬きに伴い、脳の注意に関連したネットワークがいずれも活動を一過性に低下させることが明らかとなった。

上記の結果から、自発的な瞬きに伴い、記憶や内省に関わる脳の領域の活動上昇と注意を司る脳領域のダイナミックな活動交替が一過性に生じていることが明確になった。

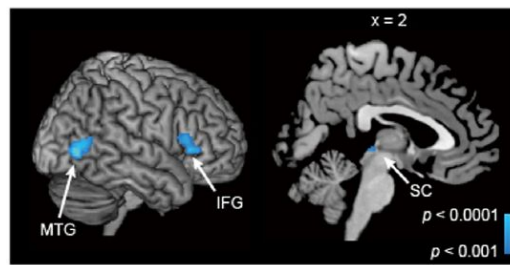


図2：瞬きに伴い活動低下を示した領域

(2) 自発性瞬目の発生頻度と神経伝達物質関連の遺伝子多型の相関

104名のアジア人の遺伝子多型のタイプ別に瞬きの発生頻度と有意な相関を示す遺伝子領域を調べたところ、ニコチン性アセチルコリン受容体42をコードしているCHRNA4という領域の遺伝子多型が有意な違いを示すことを発見した。104名のうち、約半数は遺伝子変異が起きていないが、残り半数はCがTに一つないし両方置換していた。C->T置換がある群は、置換のない群に比べて2割も瞬きの発生頻度が有意に高くなっていた。アセチルコリン受容体は、注意・覚醒と深い関係のある神経伝達機構であり、また、黒質のドーパミン細胞のプレシナプス受容体である。これまでドーパミンが自発性瞬目の発生と深い関係があることが指摘されてきたが、本研究により、実はドーパミンではなく、アセチルコリンへの感受性の違いが瞬きの発生頻度を大きく変えるという新しい知見を得ることができた。

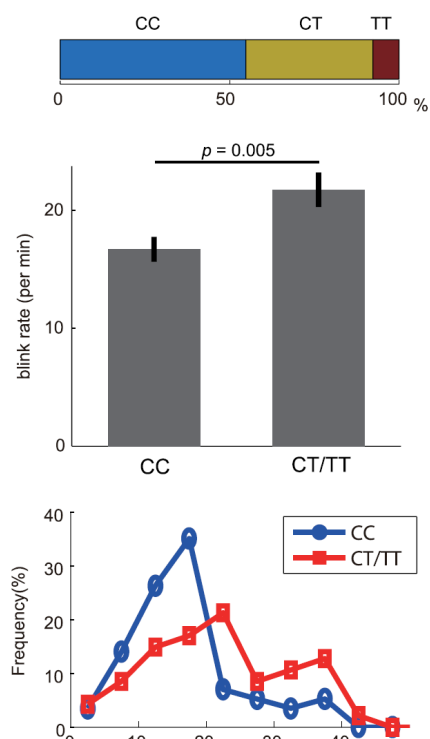


図3：(上)参加者の遺伝子多型タイプの割合 (中)置換のない群とある群での平均瞬目率 (下)瞬目率の分布の比較

(3) 自発性瞬目の発生頻度の個人差を生み出す脳領域の特定

つぎに、瞬きの頻度と脳の容積の大きさが相関する脳領域がないかを VBM 法を用いて調べた結果、右の角回で、瞬きの頻度が高い人ほど、灰白質の容積が大きいことを明らかにした。猿の電気生理学的研究でも、角回に相当する領域を微弱電気刺激すると瞬きが誘発されることが報告されている。また、この領域のみ障害を受けた患者が全く自発性瞬目をしないという症例報告もある。このことから、角回が自発性瞬目の発生を制御している可能性が考えられる。

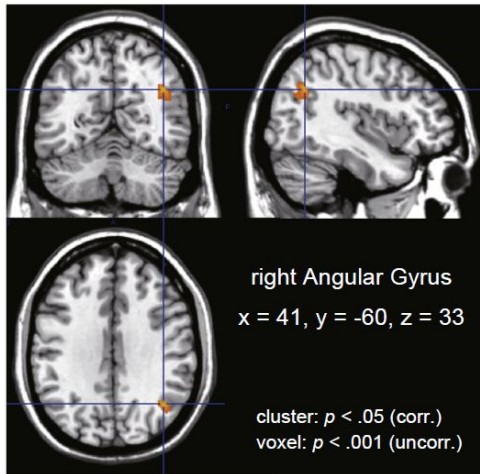


図4：瞬きの頻度と灰白質の容積が正の相関を示した脳領域

そこで、この角回が瞬きの発生に制御しているかを因果的な方法である TMS を用いて調べた。シーターバースト法により 40 秒間右の大脳皮質を刺激すると、その後、数十分間程、一過性に活動が阻害される。この方法を用いて右の角回を刺激し、その前後で映像を自由に見ているときの瞬目率を比較したところ、TMS を受ける前と比べて 8%ほど瞬きの発生率が減少した。一方、Sham 刺激を加えた条件では、瞬目率の変化がほとんど見られなかった。両者を比較すると、有意に TMS を加えた群で瞬きの発生が減少していることがわかった。このことから、右の角回が瞬目の発生に関与していることが実証された。

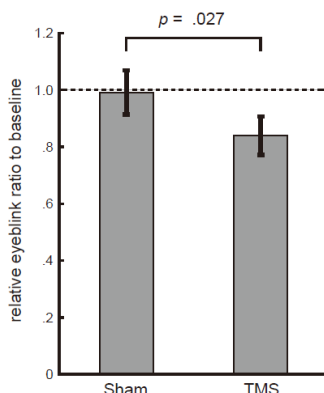


図5：瞬目率の減少度の比較

<引用文献>

Nakano T, Yamamoto Y, Kitajo K, Takahashi T, Kitazawa S., "Synchronization of spontaneous eye blinks while viewing video stories." Proceeding of Royal Society B, 276:3635-44, (2009).

Nakano T, Kitazawa S., "Eyeblink entrainment at breakpoints of speech." Experimental Brain Research, 205(4):577-581, (2010).

Nakano T, Kato M, Morito Y, Itoi S, Kitazawa S., "Blink-related momentary activation of the default mode network while viewing videos." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 110(2):702-706 (2013).

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計15件)

Nakano T., "The Right Angular Gyrus Controls Spontaneous Eyeblink Rate: A Combined Structural MRI and TMS Study" Cortex, 査読有, 88 巻, 2017, 186-191 DOI:10.1016/j.cortex.2016.12.022

Tatsukawa K, Nakano T, Ishiguro H & Yoshikawa Y., "Eyeblink Synchrony in Multimodal Human-Android Interaction" Scientific reports 6, 査読有, 2016, 39718 DOI: 10.1038/srep39718

Wiseman R.J. & Nakano T., "Blink and you'll miss it: the role of blinking in the perception of magic tricks" PeerJ, 査読有, 2016, e1873 DOI:10.7717/peerj.1873, 2016

Nakano T, Kuriyama C, Himichi T & Nomura M., "Association of a nicotinic receptor gene polymorphism with spontaneous eyeblink rates." Scientific Reports, 5, 査読有, 2015, 8658 DOI: 10.1038/srep08658

Nakano T., "Blink-related dynamic switching between internal and external orienting networks while viewing videos." Neuroscience Research, 査読有, 2014, 96 巻, 54-58 DOI: 10.1016/j.neures.2015.02.010

[学会発表](計8件)

中野珠実, "The neural mechanisms underlying interpersonal blink synchrony.", 日本神経科学学会, 2016年7月22日, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

中野珠実, "Association of a nicotinic receptor gene polymorphism with spontaneous eyeblink rates", 日本生理学会, 2015年3月22日, 神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)

中野珠実, 「自発性瞬目の機能的役割とその神経機構」, 電機情報通信学会HIP, 2014年9月26日, 奈良国際会館(奈良県・奈良市)

中野珠実, 「瞬きの同期現象とその神経メカニズム」, 日本心理学会第78回大会, 2014年9月12日, 同志社大学(京都府・京都市)

〔図書〕(計2件)

中野珠実, 新曜社, 「生命誌 うつる」, 中村桂子編, 2015年刊行, 「まばたきは何のためにするのか 脳の情報処理とまばたきの関係を見る」 249(109-115)ページ

中野珠実, 東京大学出版会, 「顔を科学する」, 山口真美・柿木隆介編, 2013年刊行 第2章「視線・瞬目パターンから迫る顔認知」 343(21-44)ページ

〔その他〕

・新聞報道

「映像に句読点, 脳をリセット」朝日新聞 2016年9月10日朝刊

「An auditory component to autism」米雑誌 Scientific American, 2016年9月1日

「まばたきに, 脳に休息効果」日本経済新聞 2016年6月12日朝刊

「手品トリック, いつ仕込んでいる?」朝日新聞 2016年4月5日朝刊

「Magicians trick you in the blink of an eye」英新聞 The Times, 2016年4月5日

「ニコチン依存症体質 まばたき回数で推測」日本経済新聞 2015年3月3日

「まばたきでニコチン依存症体質判明」NHK放送 関西ニュース 2015年3月3日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中野 珠実 (NAKANO, Tamami)
大阪大学・生命機能研究科・准教授
研究者番号: 90589201

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者

北澤 茂 (KITAZAWA, Shigeru)
大阪大学・生命機能研究科・教授
研究者番号: 00251231