

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 7 日現在

機関番号：94305

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01617

研究課題名（和文）大脳基底核は α 波を介して脳内時計を変速するか

研究課題名（英文）Do the Basal ganglia modulate the neural clock speed through alpha and beta wave?

研究代表者

谷部 好子 (YABE, Yoshiko)

日本電信電話株式会社NTTコミュニケーション科学基礎研究所・柏野多様脳特別研究室・リサーチスペシャリスト

研究者番号：30582829

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究のテーマは身体運動が主観的時間を変調する効果にドパミン系が及ぼす影響とそのメカニズムの解明である。2015年に研究代表者が発見した身体運動準備がタイミング知覚の変調を生じる現象を測定の枠組みとして用いた。まずドパミン分泌異常を生じる運動疾患（パーキンソン病）の患者および統制群においてレボドパ投薬治療あり・なし両条件でタイミング知覚を測定し、疾患の早期発見につながる試験方法を提案した。次に同様の枠組みにおける心理物理実験と脳波測定・機能的磁気共鳴画像（fMRI）測定を組み合わせ、身体運動に関連する主観的時系列が皮質・大脳基底核サーキットおよび他の運動関連部位で形成されることを示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義：四肢の障害があっても測定可能な汎用的な反応時間タスクを考案し、患者及び統制群で薬剤の統制を行うことで脳内ドパミン量の影響を心理物理実験で測定することに成功した。さらに脳波測定・fMRIを用いることで大脳基底核の活動の脳波への影響を間接的に推定し、主観的時間が身体運動の中でどのように形成されるのか示唆しつつある。

社会的意義：パーキンソン病の発見は転倒がきっかけになることが多いが、本研究は患者が歩行障害発生より前に脳内ドパミン量の減少を発見できる可能性を示した。また、患者の運動の質を下げる動作の早まりについて、時間知覚の変調を用いた介入を考案した。

研究成果の概要（英文）：The goal of this project is to understand the underlying mechanism how the dopaminergic system affects the effect of action on timing perception. I used a framework of the 'imperative temporal binding' found by Yabe and Goodale (2015) to measure the effect of action on subjective timing of sensory events. I first investigated this effect in the patients with Parkinson's disease which causes motor abnormalities as an outcome of dopamine depletion in the brain. The psychological experiments were conducted under on and off levodopa conditions to propose a new method which could find the sign of irregular brain dopamine level before motor impairments come out. Next, I conducted experiments in healthy participants to interpret the individual difference in the effect of action on timing perception using the data measured by EEG and fMRI techniques. We found the contribution of the cortico-striatal circuits and other motor related circuits to the perceptual timing.

研究分野：認知神経科学

キーワード：時間知覚 脳波 fMRI 身体運動 パーキンソン病 ドパミン

1. 研究開始当初の背景

(A) 自発的身体運動は時間知覚を変調する

ヒトは身体運動中に刻々生じる外界の多様な感覚イベントを自己の運動と統合し、まとまりのある時系列として意識する。神経系の疾患においてはこの統合に異常を来す。例えば、統合失調症では自己の身体運動が何者かにコントロールされている妄想が生じる。自己の運動との統合において、感覚イベントの生じたタイミングは変調されて知覚される。谷部(研究代表者)らは本プロジェクトに先立ち、刺激に素早く反応する身体運動で時間知覚が変調する現象を確認した。この現象において、音提示や視覚的变化といった感覚イベントに眼球運動や手運動で反応する条件では感覚イベントのタイミングが遅延して知覚される(Yabe and Goodale, *J. Neurosci.* 2015)。すなわち、感覚イベントは身体運動と時間的に接近して知覚される。準備した反応をキャンセルする条件(No-go条件)でも同様の遅延が観察されたことより、運動実行やそれに伴う感覚フィードバックではなく運動準備や運動に関連を実行するかの判断が影響していることが明らかになった。

運動と感覚イベントとの時間的結合は「身体運動が感覚イベントを誘発する」という枠組みで研究されてきた(Haggard et al., *Nat Neurosci* 2002 等[1])。この枠組みでも感覚イベントは身体運動と時間的に接近して知覚される。申請者らの研究は従来とは逆の枠組みで感覚イベントと身体運動との時間的結合を示し、さらに No-go 条件の導入により脳内の身体運動準備の寄与を明らかにしたため、Merchant and Yarrow (2016) [2] など注目を集めた。

(B) 《脳内ドパミンと時間知覚との関連》ドパミン減少は秒単位の時間間隔知覚を加速させるパーキンソン病では大脳基底核の活動を調整する神経伝達物質ドパミンが減少する。本間(研究分担者)は、パーキンソン病患者が数十秒を数える際にはカウントが加速することを示した。さらに、ドパミントランスポーターレベルを測定する技術(DaT スキャン)を用い、線条体ドパミンレベルがカウントの加速に相関することを突き止めた(Honma et al., *Sci Rep* 2016)。

(C) 《脳波と時間知覚との関連》脳波は脳内時計のスピードを示す

近年、脳波が脳内の時間解像度の決定要因である可能性が示されている。Samaha & Postle (2016)[3]は後頭から取得された帯域のピーク振幅で視覚刺激の時間弁別個人差を説明した。Cecere et al. (2016) [4]は後頭から取得された帯域のピーク振幅が視聴覚刺激の統合の時間窓になっていることを示した。一方、Chakravarthi & VanRullen (2012) [5]は感覚イベントが知覚されるまでの時間は刺激提示直前の波および直後の波の位相に影響されることを示した。本研究が対象とする運動障害に関わる大脳基底核は脳深部にあり、活動を脳波として測定することは困難である。ただ、レボドパ(脳内ドパミンを増す薬剤)の服用によりパーキンソン病患者で波成分が上昇するという報告[6]があり、大脳基底核の活動は脳波に反映されていると考えられる。

《文献》

[1] P. Haggard, S. Clark, J. Kalogeras, *Nature neuroscience* 5, 382 (2002). [2] H. Merchant, K. Yarrow, *Current Opinion in Behavioral Sciences* (2016). [3] J. Samaha, B. R. Postle, *Current biology : CB* 25, 2985 (2015). [4] R. Cecere, G. Rees, V. Romei, *Current biology : CB* 25, 231 (2015). [5] R. Chakravarthi, R. VanRullen, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109, 10599 (2012). [6] J.-M. M. Melgari, et al., *Frontiers in aging neuroscience* 6 (2014).

2. 研究の目的

本研究のテーマは身体運動が主観的時間を変調する効果にドパミン系が及ぼす影響とそのメカニズムの解明である。2015年に研究代表者が発見した身体運動準備がタイミング知覚の変調を生じる現象を測定の枠組みとして用いることとした。内容は下記2つに大別できる。

ドパミン分泌異常が関与するパーキンソン病の患者に対して、投薬治療あり・なし両条件で主観的時間を測定し、症状および療法の効果を示す新たな尺度を検討する。

心理物理実験と健常者へのレボドパ投与・脳波測定・fMRI測定を組み合わせ、大脳基底核-ドパミン系疾患における主観的時間の時系列の定量化を行う。

本研究は、ドパミン治療が患者の認知機能に与える影響の基礎的理解、効果的リハビリや診断手法の開発等につながる。

3. 研究の方法

「大脳基底核が脳波(帯域)を介して脳内時計を変速する」という作業仮説を立て、これを検証することとした。この仮説に基づき、「感覚イベントが身体運動を誘発する」現象の心理物理実験にパーキンソン病患者及び健常者へのレボドパ投与・脳波測定・機能的磁気共鳴画像(fMRI)を組み合わせ、下記を推進した。

- a. パーキンソン病患者・健常高齢者・健常若年者における主観的タイミング定量化
- b. 主観的タイミングタスクでの脳波測定
- c. レスティングステート fMRI による主観的タイミング個人差の説明

4. 研究成果

- a. パーキンソン病患者・健常高齢者・健常若年者における主観的タイミング定量化

パーキンソン病患者 18 名・健常高齢者 18 名・健常若年者 20 名において身体運動（反応時間タスク）による主観的タイミングへの効果を測定した。パラダイムは図 1 に示す。通常、反応時間タスクではボタン押しなど手の運動での反応を測定するが、パーキンソン病においては運動障害の度合いが片方の手で重いことが多く、また、手の震え（トレモア）と刺激に反応する手運動との弁別も困難である。そこで本研究では手の運動ではなくマイクロフォンに息を吹きかける運動をタスクとして用いた。

すべての参加者はレボドパ投薬あり・なしの日に分けた 2 セッションに参加した。投薬有無の順序の効果を除くため、参加者の半数が先に投薬ありセッションに、他の半数が先に投薬なしセッションに参加するよう、参加者を振り分けた。

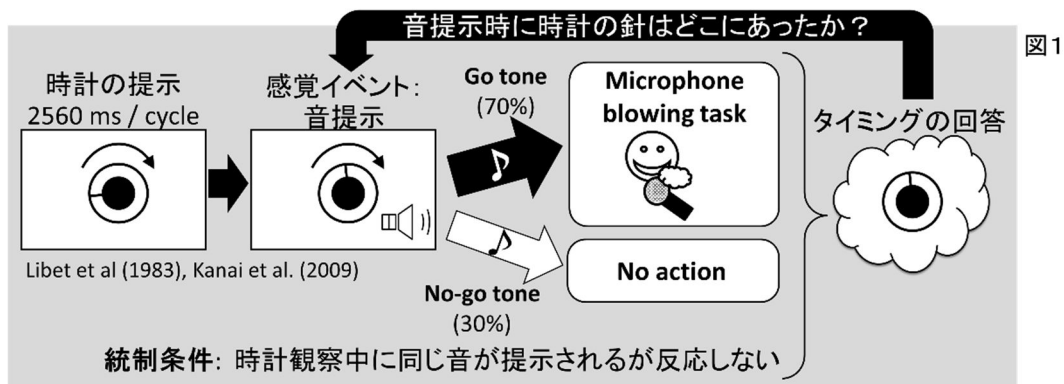


図 1

パーキンソン病においては脳内ドパミンが病的に減少し、それが運動障害をはじめとする諸症状をもたらすと考えられている。レボドパはパーキンソン病患者の脳内ドパミンレベルを上げるために広く用いられている。脳内ドパミンレベルは加齢とともに低下するため、レボドパ投与は健常高齢者群においてはそのレベルを健常若年者群のそれに近づけ、健常若年者群においては脳内ドパミンの飽和・過剰をもたらすと考えられる。

実験の結果、身体運動によるタイミング知覚への影響は脳内ドパミンレベルを反映することが分かった(図 2)。すなわち、健常若年者群においては身体運動実行の準備および判断を要する条件 (Action 条件) ではその判断のトリガーとなった感覚イベントを統制 (Control) 条件においてより遅く知覚する。健常高齢者群においても同様の遅延傾向は観察されたが、レボドパ投与なし条件においては個人差が大きく統計的に有意な遅延とはならなかった。パーキンソン病患者群の投薬なし条件においては驚くべきことに、遅延ではなく有意な早まりが観察された。投薬あり条件においては有意な早まりは消失したが、有意な遅延を示すには至らなかった。以上より、大脳基底核が身体運動に関連した感覚イベントのタイミングの知覚に影響を与えていると考えられる。本研究は Cortex より 2019 年に公開された。

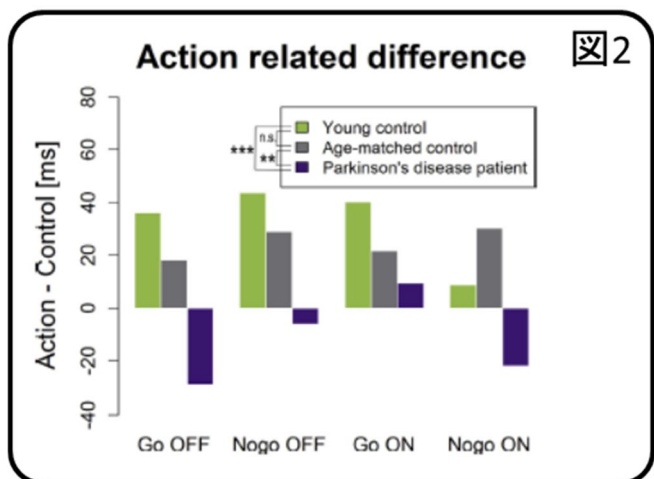


図 2

健常者においては自身の運動のトリガーとなった刺激を主観的に遅延したタイミングで知覚するため、主観的なトリガー時間から運動実行時間までの間隔（主観的反応時間）は短縮すると考えられる。逆にパーキンソン病の患者においては主観的反応時間が延長する可能性がある。パ
[ここを入力]

ーキンソン病においては動作の質の低下がしばしば観察されるが、延長した主観的反応時間を補うため運動に関連する判断や計画にかかる時間が短縮されている可能性がある（投稿中）。

また、パーキンソン病の症状の測定には運動障害を測定する指標等が用いられるが、「健常」高齢群と健常若年群との違いはそれらの指標に現れにくい。本測定は健常と思われる高齢者において非侵襲かつ安価に脳内ドパミンレベルの低下の兆しを捉える指標の開発につながる。

b. 主観的タイミングタスクでの脳波測定

若年健常者 20 名において身体運動による主観的タイミングへの効果を測定する心理物理実験を実施した。用いたパラダイムは a. とほぼ同じものであるが、タスクとしては通常の反応時間測定と同様手の運動を用いた。このとき脳波測定をあわせて実施し、特にアルファ（8 から 13 ヘルツ）・ベータ（14 から 30 ヘルツ）周波数帯域に着目した。身体運動準備中にはアルファ・ベータ周波数帯域でディシンクロナイゼーションが生じることが知られている。また、先行研究によると、パーキンソン病患者では脳波のベータ帯域でこの運動準備にともなう変動が減少する。

パーキンソン病患者脳波についての先行研究で解析の対象とされた運動準備に関連する電極に特に着目し解析したところ、感覚イベント直後かつ運動実行直前のベータ帯域の特に高周波部分（22 から 30 ヘルツ）において、振幅と主観的タイミング遅延の負の相関が見つかった。感覚イベントより前のアルファ・ベータ成分は主観的タイミング遅延と正の相関を示した。この帯域の成分があたかも綱引きをするように主観的タイミングを決めていると解釈できる。本実験の結果はタイミング知覚が運動野・大脳基底核回路において変調を受けることを強く支持する（投稿準備中）。

c. レスティングステート fMRI による主観的タイミング個人差の説明

b. の結果を受け、機能的核磁気共鳴画像法（fMRI）を用いた実験を健常成人 9 名で実施した。本実験は脳の各領域間結合を計測するレスティングステート fMRI セッションと、身体運動による主観的タイミング遅延を測定する心理物理実験セッションに分かれる。心理物理実験では実験 a および b と同様の枠組みを用いた。身体運動による主観的タイミングへの効果と、各部位とのコネクティビティについて 2 変量の相関を解析したところ、運動野・大脳基底核回路の出力先である脳幹をシード ROI とすると下前頭回弁蓋部近辺の部位との結合、感覚・運動系をシード ROI とすると中心溝近辺との結合について、主観的タイミングへの効果が観測された（投稿準備中）。

d. まとめ

本研究は「大脳基底核が脳波（ α ・ β 帯域）を介して脳内時計を変速する」という作業仮説に基づき、身体運動に関連する刺激の主観的タイミングを測定する心理物理実験と患者研究・投薬・脳波測定・fMRI 測定を組み合わせ、ヒトが身体運動の中でどのように感覚刺激のタイミングを知覚するのかの機序に迫ってきた。3 つの実験より、運動野・大脳基底核回路にて生じる活動の綱引きで身体運動とそれに関連する感覚イベントとが時間的に連合され知覚されることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1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 0件）

1. 著者名 Yabe Yoshiko, Goodale Melvyn A., MacDonald Penny A.	4. 巻 115
2. 論文標題 Investigating the perceived timing of sensory events triggering actions in patients with Parkinson's disease and the effects of dopaminergic therapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cortex	6. 最初と最後の頁 309 ~ 323
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.02.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yoshiko Yabe, Melvyn Goodale, & Damian Cruse
2. 発表標題 EEG correlates of the perceived timing of events that trigger actions
3. 学会等名 CAPnet/CPS, 12th Annual Canadian Neuroscience Meeting
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yabe, Y., MacDonald, P. & Goodale, M.
2. 発表標題 Perceived timing of sensory events triggering actions in Parkinson's disease
3. 学会等名 The 1st Conference of the Timing Research Forum（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 谷部ヨシコ
2. 発表標題 主観的時間を騙す
3. 学会等名 第186回ヒューマンコンピュータインタラクション研究会（招待講演）
4. 発表年 2020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
研究 分担者	本間 元康 (HONMA Motoyasu) (20434194)	昭和大学・医学部・講師 (32622)	
研究 協力者	グッデイル メルヴィン (Goodale Melvyn)	教授	Brain and Mind Institute, Western University, Canada
研究 協力者	マクドナルド ペニー (MacDonald Penny)	教授	Brain and Mind Institute, Western University, Canada
研究 協力者	クルス デイミアン (Cruse Damian)		School of Psychology, University of Birmingham, United Kingdom