

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：63905

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2010～2014

課題番号：22220006

研究課題名(和文)「無意識の視覚運動系」によるサリエンシー検出機構の全貌

研究課題名(英文) Saliency detection by the "unconscious" visuo-motor system

研究代表者

伊佐 正 (Isa, Tadashi)

生理学研究所・発達生理学研究系・教授

研究者番号：20212805

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 142,000,000円

研究成果の概要(和文)：一次視覚野が損傷されると反対側視野の視覚的意識が失われるが、障害視野の対象に対して眼球や手を動かすことが可能であるという「盲視」という現象が知られている。本研究では、片側一次視覚野損傷サル、ヒト症例、及びマウス個体、脳スライス標本、大規模計算機シミュレーションなどを用いた研究を組み合わせ、「盲視」が外界の「サリエントな」視覚刺激を検出できるメカニズムを解析した。その結果、中脳上丘から視床枕、頭頂連合野、前頭連合野にいたる回路が「盲視」を担っており、中でも入力部にあたる上丘の空間マップには顕著なメキシカンハット型の中心興奮・周辺抑制回路が内在していることが鍵となっていることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：It is known that damage to the primary visual cortex (V1) impairs visual awareness in the contralesional visual field, but some patients show residual vision which guides eye or hand movements to the objects presented in the impaired visual field. This ability is called "blindsight". In this study, we combined studies on monkeys with unilateral V1 lesion, a human blindsight subject, in-vitro or in-vivo recording in the mouse superior colliculus and large-scaled network simulations, we investigated the neuronal mechanism of saliency detection by the blindsight. The results showed that the neural pathways from the retina to the superior colliculus, pulvinar, to the fronto-parietal cortical network are involved in the blindsight, and among them, the typical Mexican-hat like center excitation-surround inhibition local circuit structure extending in the spatial map of the midbrain superior colliculus, the input structure of the network, plays a key role in the saliency detection.

研究分野：神経科学

キーワード：意識 上丘 注意 サッケード運動 盲視 2光子レーザー顕微鏡 大規模シミュレーション 霊長類

1. 研究開始当初の背景

一次視覚野が損傷を受けると反対側視野が盲となり、視覚的意識が失われるが、一部の患者では、障害視野にある視覚対象に対して目を向ける、手を伸ばすという行動を強制されると「見えない」にも関わらずそれが可能であるという「盲視」という興味深い現象が起きることが知られていた。しかし、盲視に関係する神経回路基盤、特に、外界で目立つ(サリエントな)刺激を無意識のうちに検出するメカニズム、盲視によって何が可能で何が可能か?また実験室条件下でない、より自然な視覚環境下で盲視がどのように機能するかといった問題については、特定のヒトの患者に関する研究はなされていたが、動物モデルを用いた系統的な研究はなされていなかった。

2. 研究の目的

盲視に関係する神経回路基盤、特に、外界で目立つ(サリエントな)刺激を無意識のうちに検出するメカニズム、盲視によって何が可能で何が可能で何が可能でないかという問題を盲視モデルのマカクザルを用いて解明する。

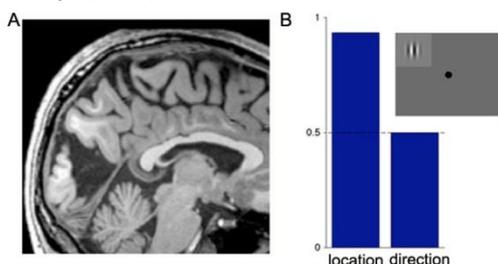
3. 研究の方法

片側一次視覚野を吸引除去したサルにおいて脳機能イメージングや認知行動課題、ニューロン活動記録や薬物による神経活動阻害法を組み合わせる解析した。また、一部の局所回路研究では、マウス中脳上丘のスライス標本での電気生理学敵解析、麻酔下マウスの上丘の2光子レーザー顕微鏡によるイメージング、それらをもとに super computer を用いた大規模な spiking neuron network のシミュレーションを行った。

4. 研究成果

(1) 一次視覚野損傷ヒト被験者の観察

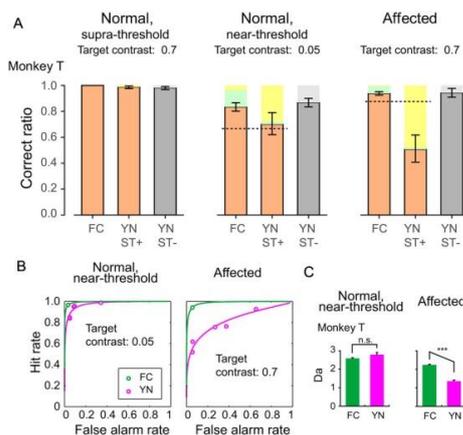
出生期前後に片側一次視覚野がほぼ選択的かつ完全に損傷されると推定される1名のヒト被験者において視覚誘導性サッケード運動遂行能力と視覚的意識と視覚認知とを調べたところ、障害視野において静止している視覚刺激に対して、健常視野と同様にサッケード運動を遂行できること。動く刺激に対してはその位置を報告できるが、動きの方向はわからないなど、既に Weiskrantz らによって報告されている盲視患者 GY と極めて類似している症状を示していることを確認した。(図1)



(図1) A. 片側一次視覚野損傷被験者の MRI 画像。B. ガボールパッチの刺激の位置をあてる場合の正解率と動きの向きをあてる場合の正解率。

(2) 一次視覚野損傷サルの視覚的意識

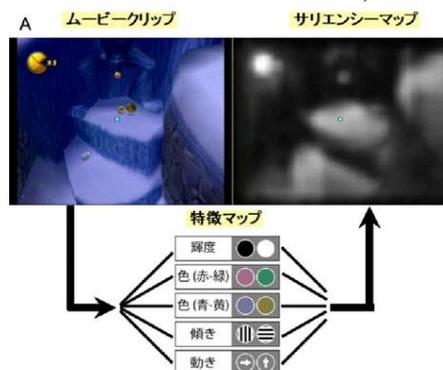
片側一次視覚野損傷サルは、障害視野において、検出報告(YN)課題での成績が強制選択(FC)課題より明確に低下しているが、信号検出理論により、YN課題では、FC課題より感度が低下していた。これは盲視の患者と同様で、健常視野での近閾値刺激に対する行動と明確に異なることから、一次視覚野損傷サルはヒトの盲視と同様に視覚的意識を喪失していると考えられた。つまり一次視覚野損傷サルは「盲視」モデルになっていると言って差し支えないと結論された(Yoshida and Isa, Sci Rep, 2015) (図2)。

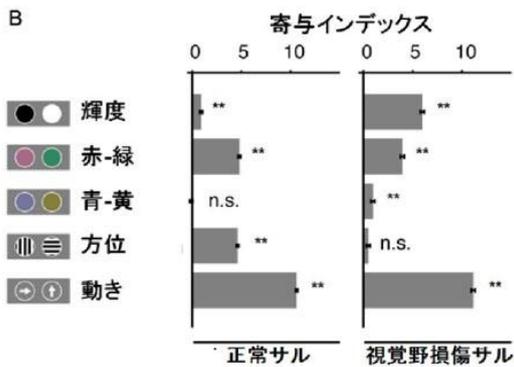


(図2) A. 健常視野の閾値を超える刺激、閾値付近刺激、損傷視野への視覚刺激に対する FC 課題、及び YN 課題で刺激あり(ST+)及び刺激なし(ST-)の場合の正解率。B 及び C. 信号検出理論によって健常視野及び損傷視野での YN 及び FC 課題に対する ROC 曲線。損傷視野では YN 課題において感度が低下している。

(3) 盲視モデルサルの free viewing 中のサリエンシー検出能力

Itti & Koch (2001)のサリエンシーマップ計算論モデルを用いて、実験室環境と比較して、より自然な画像(ビデオクリップ)を自由に見ている時の盲視モデルサルの数万回のサッケードを解析した。その結果、障害視野においてもサリエンシーの高い部位に自発的に眼球を向けていること、さらにその際に、動き、明るさ、色、方位などの特徴がそれぞれの程度寄与しているかを計算する手法を開発して調べたところ、障害視野においては、動き、明るさ、色は検出できているが、方位は検出できていないことが明らかになった(Yoshida et al. Curr Biol, 2012) (図3)

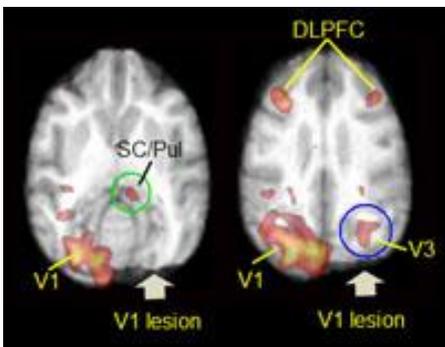




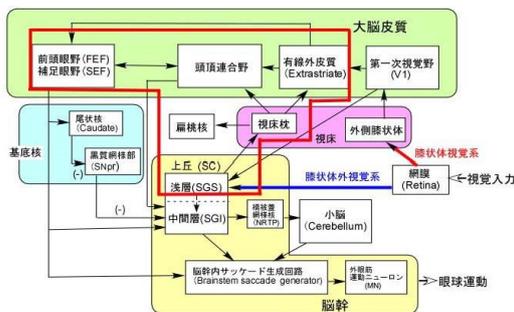
(図3) A. サルに見せるビデオクリップの各画像フレームのサリエンシーマップの計算手法。B. 正常サルと視覚野損傷サルの各視覚特徴の自発サッケード誘引への寄与度の比較。

(4) 陽電子断層撮影装置により盲視における視覚運動変換回路

陽電子断層撮影装置(PET)を用いて一次視覚野損傷サルにおいて視覚誘導性サッケード運動の遂行に関連する部位を抽出したところ、損傷前はV1, V2/V3, MT, STP, FEFなどが重要と考えられるのに対し、損傷後は上丘、視床枕、V3, MT, LIP, FEF/DLPFCなどに活動増加が見られた。そのうち、上丘及びLIPにムシモルを注入するとサッケードが障害されたことから、上丘—視床枕—LIP—FEF/DLPFCという回路が盲視に重要であると考えられた。(Kato et al. Eur J Neurosci, 2011, 及び投稿準備中) (図4、5)



(図4) PETによる片側一次視覚野サルにおける視覚誘導性サッケードに関連する活動。

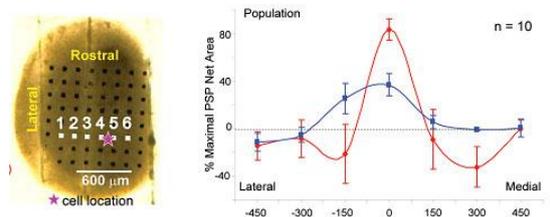


(図5) 盲視に関わると考えられる視覚運動変換回路 (赤枠部)

(5) 盲視サルの認知機能

盲視にどのような認知機能が備わっているのかを調べる一連の研究の中で、盲視モデルサルは、障害視野に提示された視覚の手がかりを短期記憶できること、手がかり刺激に対するボトムアップ的注意のうち、刺激提示直後に刺激に対する注意は亢進する attention capture は損なわれないが、その後抑制が起きる inhibition of return は損なわれること、さらに手がかり刺激を用いた連合学習、すなわち古典的条件づけ、オペラント条件づけのいずれもが可能であることが明らかになった。(Takaura et al. J Neurosci, 2011; Ikeda et al. J Cogn Neurosci, 2011; Kato et al. Nat Comm, revision under review)

(6) 上丘浅層における側方抑制回路 I. (脳スライス標本での実験)

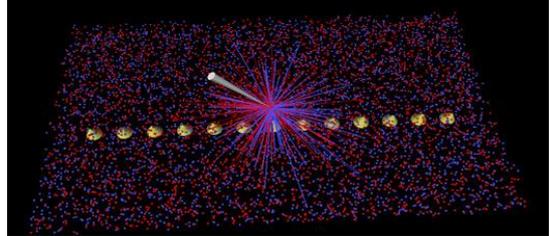


(図6) マウス上丘の水平断切片 (左) で明らかになった中心興奮—周辺抑制の神経機構

盲視の関与する視覚情報処理の入力部である上丘におけるサリエンシー検出機構を解析するため、マウス上丘の水平断切片を作成し、視野マップの異なる部位の間の相互作用を解析したところ、近傍同士は相互に非線形的に興奮、離れた部位同士は相互に抑制しあうというメキシカンハット型の構造があることがわかった(Phongphanphane et al. Eur J Neurosci, 2014) (図6)。

(7) 上丘浅層における側方抑制回路 II. (大規模回路シミュレーション)

このような局所回路における側方性の相



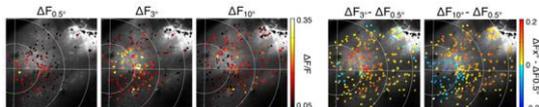
(図7) 上丘の「人工スライス」興奮性ニューロン (赤) と抑制性ニューロン (青) はほぼ半ずつ。1万個のニューロンと150万個のシナプスを想定している。

相互作用を、1万個のニューロンと150万個のシナプスを有する spiking neuron network による「人工脳スライス」においてスーパーコンピュータを用いて大規模シミュレーションすることに成功した。そこでは、抑制性ニューロンの方が興奮性ニューロ

ンより時間経過が遅く、広い範囲に作用があることが統計的に最もよく近似することが明らかになった(Veale et al. IEEE, 2015) (図7)。

(8) 上丘浅層における側方抑制回路 III. (2光子レーザー顕微鏡による実験)

(7)の回路モデルが予測する局所回路機構が実際に存在するかどうかを明らかにす



(図8) 2光子顕微鏡による上丘浅層ニューロンの集団的活動。左は刺激の直径を0.5度、3度、15度の刺激に対する応答。右は3度、15度の光への応答から0.5度への応答を差し引いたもので、中心部が減弱している。

るために、麻酔下マウスの上丘浅層ニューロン集団の視覚刺激応答を解析したところ、メキシカンハット型の中心興奮一周辺抑制構造が確認された。さらに、側方抑制に際して、近傍の興奮性ニューロンと抑制性ニューロンは同様な振る舞いをする事から、側方抑制は長い軸索投射を有する抑制性ニューロンによって担われていることが示唆された(Kasai and Isa, Nat Comm, in revision) (図8)。

上記のように multidisciplinary な研究手法を組み合わせ、中脳上丘を中核とする「無意識の視覚系」におけるサリエンス検出機構の全貌に迫ることができた。

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 38 件中代表的なもの 10 件)

- ① Yoshida M, Isa T (2015) Signal detection analysis of blindsight in monkeys. *Scientific Reports*, 5:10755. doi: 10.1038/srep10755. 査読有
- ② Phongphanphanee P, Marino R, Kaneda K, Yanagawa Y, Munoz DP, Isa T (2014) Distinct local circuit properties of the superficial and intermediate layers of the rodent superior colliculus. *European Journal of Neuroscience*, 40: 2329-2343. doi: 10.1111/ejn.12579. Epub 2014 Apr 8. 査読有
- ③ Yoshida M, Itti L, Berg D, Ikeda T, Kato R, Takaura K, White B, Munoz D, Isa T. (2012) Residual attention guidance in blindsight monkeys watching complex natural scenes. *Current Biology*, 22: 1429-1434. doi: 10.1016/j.cub.2012.05.046. Epub 2012 Jun 28. 査読有
- ④ Kinoshita M, Matsui R, Kato S, Hasegawa T, Kasahara H, Isa K, Watakabe A, Yamamori T, Nishimura Y, Alstermark B., Watanabe D, Kobayashi K, Isa T (2012) Genetic dissection of the circuit for hand dexterity in

primates. *Nature*, 487: 235-238. doi: 10.1038/nature11206. 査読有

- ⑤ Kaneda K, Yanagawa Y, Isa T (2012) Transient enhancement of inhibition following visual cortical lesions in the mouse superior colliculus. *European Journal of Neuroscience*, 36: 3066-3076. doi: 10.1111/j.1460-9568.2012.08224.x. Epub 2012 Jul 9. 査読有
 - ⑥ Phongphanphanee P, Mizuno F, Lee PH, Yanagawa Y, Isa T, Hall WC (2011) A circuit model for saccadic suppression in the superior colliculus. *Journal of Neuroscience*, 31: 1949-1954. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2305-10.2011. 査読有
 - ⑦ Takaura K, Yoshida M, Isa T (2011) Neural substrate of spatial memory in the superior colliculus after damage to the primary visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 31: 4233-4241. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5143-10.2011. 査読有
 - ⑧ Kato R, Takaura K, Ikeda T, Yoshida M, Isa T (2011) Contribution of the retino-tecal pathway to saccade control after lesion of the primary visual cortex in monkeys. *European Journal of Neuroscience*, 33: 1952-1960. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07729.x. 査読有
 - ⑨ Kaneda K, Kasahara H, Matsui M, Katoh T, Mizukami H, Ozawa K, Watanabe D, Isa T (2011) Selective optical control of synaptic transmission in the subcortical visual pathway by activation of viral vector-expressed halorhodopsin. *PLoS One*, 6: e18452. doi: 10.1371/journal.pone.0018452. 査読有
 - ⑩ Ikeda T, Yoshida M, Isa T. (2011) Lesion of Primary Visual Cortex in Monkey Impairs the Inhibitory but Not the Facilitatory Cueing Effect on Saccade. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23: 1160-1169. doi: 10.1162/jocn.2010.21529. Epub 2010 Jun 3. 査読有
- [学会発表] (招待講演のみ計 64 件のうち、以下代表的な 11 件)
- ① Isa T, “The brain is needed to cure spinal cord injury.” Special Lecture, the Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Nov 17, 2014, Washington DC, USA.
 - ② Isa T, “Large-scaled network reorganization through functional recovery after partial spinal cord injury; spinal cord, cortex and beyond” Keynote Lecture at the 100th Years Anniversary Symposium of Hong Kong University Department of Physiology, June 12, 2014, Hong Kong.
 - ③ Isa T, “Pathway-selective blocking technique with double viral vectors for dissecting large-scaled neural network.”

Invited talk, May 6, 2014, Emerging technologies for exploring the normal and epileptic brain --A Segerfalk -Pufendorf Symposium-Lund Univ, Lund, Sweden.

- ④ Isa T., “Horizontal interaction on the spatial map of the superior colliculus”, Symposium at the Annual Meeting of the Society for the Neural Control of Movement, April 23, 2014, Amsterdam, Netherland
- ⑤ Isa T., “Dissecting the circuit for functional recovery after neuronal damage.” Plenary Lecture, 10th Biennial Meeting of the Chinese Neuroscience Society, Sept 20, 2013, Beijing, China.
- ⑥ Isa T., “Key elements for functional recovery after partial spinal cord injury; spinal cord, cortex and beyond.” Invited Lecture, 15th Spinal Cord Research Network Meeting, Sept 6, 2013, London, UK.
- ⑦ Tadashi Isa., “Structure and function of “unconscious” visuo-motor system”, 第 17 回国際生物物理学学会シンポジウム, 2011 年 10 月 30 日, 北京、中国
- ⑧ Tadashi Isa., “Dissecting the spinal circuit for dexterous hand movements by a novel genetic tool in primates”, Hertie Institute for clinical Brain Research, 10th Anniversary Symposium “Perspective in Brain research”, 2011 年 10 月 8 日, Tübingen, Germany
- ⑨ Tadashi Isa., “Dissecting the superior colliculus on the dish” Gordon Research Conference on “Eye movement”, Invited Talk, 2011 年 8 月 4 日, University of New England, Biddeford, USA
- ⑩ Isa T., “Reorganization of cortical and subcortical networks during the functional recovery after the spinal cord injury in macaque monkeys” Invited Talk, The 4th Meeting for Motor Systems, 2010 年 11 月 12 日, Salk Institute, La Jolla, USA
- ⑪ Isa T., “Extrageniculate visual system in the control of visually guided saccades”, Special Lecture, the 7th FENS Forum (欧州神経科学学会連合定期大会) Special Lecture, 2010 年 7 月 5 日, アムステルダム、オランダ

[図書] (計 1 件)

- ① Kaneda K., Isa T. (2010) The Superior Colliculus. In “*Handbook of Microcircuits.*” eds G. Shepherd. S. Grillner. Oxford Univ Press, pp311-316

[その他]

ホームページ等 : <http://www.nips.ac.jp/hbfp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊佐 正 (ISA, Tadashi)
生理学研究所・発達生理学研究室・教授

研究者番号 : 20212805

(2) 研究分担者

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
(H22.4.1~H23.3.31)(H24.4.1~)

金田 勝幸 (KANEDA, Katsuyuki)
北海道大学・大学院薬学研究院・准教授
研究者番号 : 30421366
(H22.4.1~H23.3.31)

Penphimon Phongphanphanee
ノバルティス・タイ株式会社・
Medical Scientific Liaison
研究者番号 : 30608782
(H23.4.1~H24.3.31)

加藤 利佳子 (KATO, Rikako)
生理学研究所・発達生理学研究室・特別協
力研究員
研究者番号 : 20425424
(H23.4.1~H24.11.30)

笠井 昌俊 (KASAI, Masatoshi)
生理学研究所・発達生理学研究室・特別協
力研究員
研究者番号 : 70625269
(H24.4.1~H24.11.30)

(3) 研究協力者

尾上 浩隆 (ONOE, Hirotaka)
理化学研究所・分子イメージングセンター・
チームリーダー

Douglas Munoz
カナダ国クイーンズ大学・教授

Brian White
カナダ国クイーンズ大学・博士研究員

池田 琢朗 (IKEDA, Takuro)
京都大学霊長類研究所・研究員

高浦 加奈 (TAKAURA, Kana)
理化学研究所・研究員

Laurent Itti
米国南カリフォルニア大学・准教授

Peter Redgrave
英国シェフィールド大学・教授

Abdelhafid Zeghib
英国シェフィールド大学・研究員

Richard Veale
生理学研究所・発達生理学研究系・JSPS 外
国人研究員