

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 23 日現在

機関番号：10101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2015～2016

課題番号：15H05985

研究課題名(和文)注意の時空間配分の神経メカニズム

研究課題名(英文)Neural mechanisms of distribution of spatio-temporal attention

研究代表者

竹谷 隆司 (Takeya, Ryuji)

北海道大学・医学研究科・助教

研究者番号：00756322

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は選択的注意において注意リソースを空間・時間上に配分する際の神経メカニズムを、課題遂行中のサル( monkey )の神経活動を記録することで明らかにすることだった。この目的を達成するためには、サルによる時間計測課題の開発や、内的な時間計測の神経メカニズムの同定が必要であった。申請者はサルに、左右視野に一定間隔で交互に現れる視覚刺激に対して眼球運動を同期させる課題(同期サッカド課題)を訓練した。結果としてサルは刺激に対する同期運動を学習することができた。また同課題中のサルから、同期運動の神経基盤の一つとして数えられる小脳の単一細胞記録を行い、同期運動時の運動間隔の調整に関わる神経活動を見出した。

研究成果の概要(英文)：The objective of the present study is to uncover neural mechanisms of deployment of spatio-temporal attention by single cell recording from monkeys. To achieve the task, it is necessary to develop cognitive task for monkeys and identify neural mechanisms of internal time estimation. The applicant trained monkeys synchronized saccade task in which they synchronize their eye movement with isochronously and alternatively presented left or right side targets. As results, monkeys learned the task. Moreover, the applicant recorded from cerebellum where have been considered as a part of neural mechanisms of synchronized movement, and found neural activation for adjustment of movement interval for synchronized movement.

研究分野：神経生理学

キーワード：同期運動 小脳 神経生理学 事象関連電位 脳波

### 1. 研究開始当初の背景

脳が一度に処理できる情報量には限りがあるため、重要なイベントがいつ起きるかを予測し、その時点において情報の取捨選択をする機能は非常に重要である。研究開始当初の目的はこのような時間予測に基づく選択的注意の神経メカニズムを、行動、脳波、単一細胞記録の複数の方法を用いて多角的に検討することであった。具体的にはヒトを対象とした脳波実験、サルを対象とした神経生理学的実験を行う予定だった。また、現在までに知見が蓄積されている空間的注意とは異なる神経伝達物質が関わることが示唆されていることなどから、時間的注意に選択的に関わる脳部位や伝達物質の同定、それらの選択的な機能低下による行動指標の変化の分析も計画していた。

### 2. 研究の目的

当初の目的を達成するために、まずはサルがどのように未来の時間を予測しているか、あるいはそのような予測が可能なのかどうかを明らかにする必要がある。また同様に、サルにおける時間処理についてヒトとの異同についても検討の余地があった。そこで研究の目的を時間処理そのものについてサルとヒトの違いを明らかにすることとし、実験的検討を行った。

具体的には、①サルとヒトの自動的な時間長処理の異同、②同期運動におけるサルとヒトの異同、および③同期運動における小脳の役割、この3つの研究を行った。①についてはヒト及びサルで脳派を計測した。②についてはヒト及びサルの行動課題を、③についてはサルより単一神経細胞記録を行った。

### 3. 研究の方法

#### (1)サルとヒトの自動的な時間長処理の異同

事象関連電位 (event-related potential, ERP) は、脳波を特定の事象のタイミングに合わせて加算平均することで、自発的な脳活動などの影響を小さくし事象に関する脳波変化を抽出したものであり、これまでこの指標を用いた実験研究により様々な情報処理に関する脳活動が同定されてきた。ERP は、必ずしも行動に現れない情報処理過程や、課題に関連しない刺激に対する脳活動などを比較的簡便に計測することができる。①では、このERPを用いて自動的な時間長の処理がサルとヒトで異なるかどうかを調べた。

ERPで観察される波形からは、その潜時、頭皮上分布、実験状況などから特定の「成分」が同定され、その振幅や潜時などが分析される。ERP成分のひとつであるミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity, MMN) は、自動的な刺激文脈の生成や逸脱した刺激の検出などを反映する。例えば、特定の周波数の音 (1000Hz) を連続して提示し (標準刺激)、突然それまでとは異なる音高の音 (1500Hz) を提示すると (逸脱刺激)、逸脱刺激に対し

て陰性の電位が刺激提示後 150ms 程度から出現する。これは刺激に注意を向けていなくても出現するばかりか、入眠期にさえ出現することから、自動的な逸脱検出機能を反映すると考えられている。

本研究ではサル及びヒトに対して、刺激の音高、刺激の色、刺激の持続時間の3種類の実験を行った。これまで刺激の音高に対するMMNは繰り返し報告されているが、時間長に関してはサルでは検討されていない。もしもサルでも時間長に対する自動的な逸脱処理が生じているならば、ヒトと同様に時間長のMMNが観察されると考え実験を行った。

脳波はサルの頭皮上に銀-塩化銀の電極を貼り付け、鼻尖あるいは耳朶あるいは後頭部を基準として記録した。しかしノイズが大きく設置に時間もかかることから、サルの硬膜上に直径 5 mm のプラチナ電極を 12 個留置し、そこから記録を行った。これにより安定した脳波計測が可能になった。全ての実験で、ある特徴を持った刺激が標準刺激として提示された場合と、逸脱刺激として提示された場合で波形を比較した。

#### (2)同期運動におけるサルとヒトの異同

サルとヒトに、左右視野に一定間隔で交互に現れる視覚刺激に対して眼球運動を同期させる課題 (同期サッカード課題) を課し、その行動成績を分析した (図 1)。これまでヒトや一部の鳥類など限られた生物種のみが、自発的に一定間隔の刺激に自身の運動を同期させることが示されていた。しかし、サルではこうした自発的な同期は見られておらず、その理由として同期運動能力自体がサルには備わっていないか、あるいは能力はあるが自発的には同期しないかの2つの可能性が考えられた。そこでサルに同期運動をした場合にのみ報酬を与えることでその能力を獲得できるかどうかを調べた。また、同期運動するかどうかを報酬によって変えられるかを調べるために、刺激の出現に対して反応性の眼球運動をした場合にのみ報酬を与えることも行った。これらの操作はヒト被験者にも行い、サルとヒトの違いを比較した。

#### (3)同期運動における小脳の役割

上記の同期サッカード課題遂行中のサルより神経活動記録を行った。小脳歯状核にタングステン電極を挿入し、単一細胞記録実験を行った。

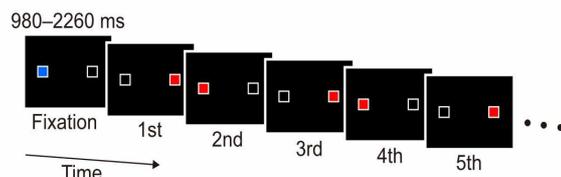


図 1 同期サッカード課題。サルは予測的に眼球運動を行った場合のみ報酬を獲得する。

#### 4. 研究成果

##### ①サルとヒトの自動的な時間長処理の異同

サル2頭、ヒト2名より頭皮上脳波を記録した。ヒトでは、音高 (1000 v. s. 1500 Hz)、色 (赤 v. s. 青)、時間長 (50 ms v. s. 200 ms、視覚・聴覚)のいずれの実験においても明瞭なMMNが記録された。特に時間長については視覚刺激、聴覚刺激いずれでも頭頂—中心部を中心とした分布で、刺激提示後 200 ms程度から明瞭なMMNが見られた。

一方でサル頭皮上分布では、音高によるMMNは刺激に対する誘発電位の変化に重畳して観察された。一方で刺激色と時間長に関しては、電極を設置するスペースの問題から波形が安定せず、明瞭なMMNが観察されなかった。そこで1頭のサルで硬膜上にプラチナ電極を埋設するオペを行い、硬膜上電位でのMMNを計測した。結果として明瞭な音高および色のMMNが観察された。しかし一方で時間長MMNは、刺激のパラメータや刺激間隔などを複数種類操作したが、聴覚・視覚ともに観察されなかった。このことから、サルでは少なくともヒトと同様の時間長逸脱処理はされないことが示された。

聴覚刺激の時間長の処理は、例えば音声のフォルマント遷移など、言語的なコミュニケーションに重要である。ヒトは他者の模倣から言語的なコミュニケーション能力を獲得するいわゆる言語学習者 (Vocal learner) であり、サルはそうではない。このように、受動的な脳活動を計測でき、かつヒトとサルで同様の指標を得られるERPを用いることで、ヒトでは自動的に時間長処理がされるにも関わらずサルではされないことが示唆された。

##### ②同期運動におけるサルとヒトの異同

これまでヒトや一部の鳥類など限られた生物種のみが、自発的に一定間隔の刺激に自身の運動を同期させることが示されていた。しかし、サルではこうした自発的な同期は見られておらず、その理由として同期運動能力自体がサルには備わっていないか、あるいは能力はあるが自発的には同期しないかの2つの可能性が考えられた。課題は左右に交互に現れる刺激に対して眼球運動を合わせることであった。重要なことに、サルには300, 400, 800, 900msの間隔の刺激系列への同期を訓練し、テストフェイズに初めて500, 600, 700msの刺激系列に同期できるかを試した。サルが同期運動自体を学習できるならば、初めての刺激間隔の刺激にも同期できるはずである。またいずれの間隔で刺激が現れるかはランダムであった。結果として、サルはすべての時間間隔に同期する、すなわち刺激提示のタイミングに合わせて (予測的に) サッカードすることができた (図2)。加えて、テストフェイズには左右に提示されていた刺激を斜めに配置した条件も行ったが、これにも同期できた。このように、サルは学習し

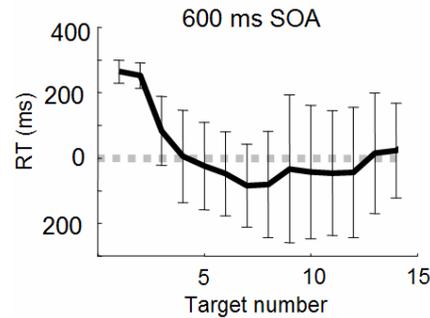


図2 各標的の刺激に対する平均サッカーダ潜時。数回の刺激提示後、サルは予測的に眼球運動を行う。

た同期運動を、未学習の時間および運動方向にも般化できることが明らかになり、サルによる視覚刺激への同期運動を初めて示した。

しかし一方で、これまでの研究ではサルが自発的には同期しないことが繰り返し示されている。そこで報酬のスケジュールの影響を調べるために、サルが刺激に対して反応性のサッカーダをしたときのみ (>100ms) 報酬を与えた。するとサルは反応性サッカーダを学習することができた (図3)。このように、サルは報酬によって同期・非同期運動を切り替えられることがわかった。

同様の課題をヒトで行うと、興味深いサルとの違いが示された。ヒトでは同期課題と反応性サッカーダ課題は口頭で指示した。ヒトとサルでは予測性サッカーダ条件の成績はほぼ同じだったが、ヒトでは反応性サッカーダ課題での平均反応潜時が小さく、またそのばらつきが大きかった。これはヒトが反応性サッカーダを課されているにも関わらず不随意的に同期してしまうことを意味する。実際、ほぼすべての参加者が反応性サッカーダ課題において刺激に引き込まれる感覚を報告した。このようにヒトはサルとは異なり不随意的に同期してしまうことが示され、これはヒトでは同期運動中に脳内の報酬系が活性化することと矛盾しない。結論として、本研究はサルでも同期運動自体が外的報酬に結びついていれば同期運動を学習できることを明らかにした。このような運動がどのような神経活動により実現しているのかを研究③で調べた。

##### ③同期運動における小脳の役割

②よりサルが同期運動を学習できることが明らかになった。そこで同課題遂行中のサル小脳歯状核から単一神経細胞記録を行い、小脳における同期運動時の信号を調べた。

十数個の神経細胞を記録した。神経細胞の活動パターンには大きく分けて2種類があった。1つ目はサッカーダ方向とは無関係に、サッカーダのタイミングに発火頻度の頂点があるタイプである。また、サッカーダのタイミングに最も活動を減弱させるタイプも存在した。これらの活動と行動の関連性を調

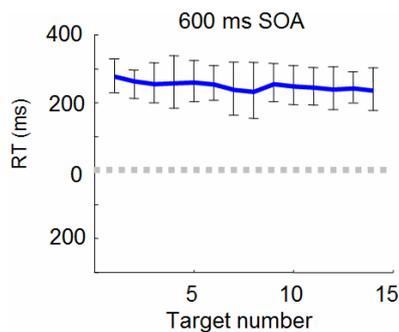


図3 反応性サッカード課題時の平均サッカード潜時。報酬に基づき、サルは同期・非同期を切り替えることができる。

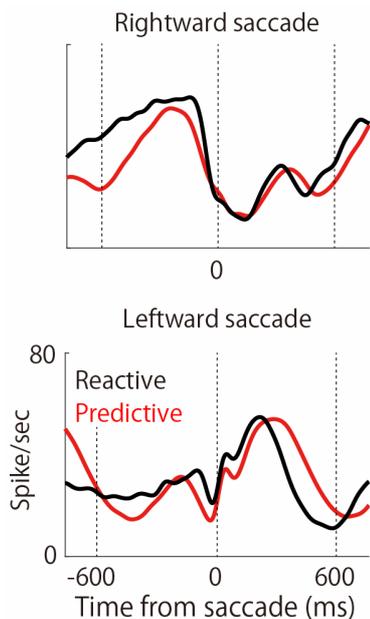


図4 同期運動時の小脳歯状核の活動。このニューロンは眼球運動の種類（予測性・反応性）によらず、右方向へのサッカード直前まで活動を増強させ、サッカードのタイミングに活動を減弱させる。

べるために、予測性の眼球運動をした場合と、反応性の眼球運動をした場合で神経活動を比較した。するとサッカードのタイミングでは両者に差がなかったのに対し、その次のサッカードに対する活動は反応性眼球運動の場合でより大きかった。すなわち、刺激に対して遅れてサッカードした場合、そうでない場合に比べて次のサッカードに対する活動を増大させることが示唆された。これは、リズムに乗っている際はリズムを変える必要がないのに対し、リズムに乗り遅れた場合は自身の運動タイミングを変えなければならないためかもしれない。これらの解析は現在進行中であるが、以上の特徴は小脳の活動が運動間隔の調整を反映することを示唆する。

2つ目は、左右のサッカードに明瞭な左右差が認められるタイプで、一方の方向のサッ

カードの直前あるいは直後に活動を増大させた（図4）。ただしこの活動はサッカードの種類によって変わらなかった。しかし、サッカード前の神経活動の立ち上がりの傾きは、次のサッカードタイミングを予測しているかのように観察される。このように、特定の方向の眼球運動のタイミングに関連した活動も記録された。

以上のように、本研究は同期運動課題中のサルの小脳から課題に関連した神経活動を記録・分類した。今後は記録実験を進めつつ、小脳の不活性化による行動成績への影響を検討する。

## 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 0 件）

〔学会発表〕（計 2 件）

①竹谷隆司・亀田将司・田中真樹 サルとヒトの同期運動. 第96回北海道医学大会生理系分科会・日本生理学会北海道地方会, 2016年9月10日, 札幌医科大学（北海道・札幌市）

②竹谷隆司・亀田将司・田中真樹 Synchronized saccades to isochronously alternating visual stimuli in monkeys. 第93回日本生理学会大会, 2016年3月23日, 札幌コンベンションセンター（北海道・札幌市）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

〔その他〕 なし

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹谷 隆司 (TAKEYA, Ryuji)  
北海道大学・大学院医学研究科・助教  
研究者番号：00756322

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者

田中 真樹 (TANAKA, Masaki)  
北海道大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号：90301887