

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07350

研究課題名(和文) 交流電気刺激を用いた眼球運動制御における神経オシレーション活動の因果的役割の検証

研究課題名(英文) Investigation of roles of neural oscillatory activity in the control of eye movements

研究代表者

横山 修 (YOKOYAMA, Osamu)

公益財団法人東京都医学総合研究所・脳・神経科学研究分野・主任研究員

研究者番号：60455409

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：大脳運動関連領域の神経オシレーション活動が運動開始および空間選択にどのような役割を果たしているかを検討した。2頭のニホンザルにおいて自発的な急速眼球運動は2～3秒おきに最も頻繁に生じ、その運動開始時、前頭眼野の2～3ヘルツおよび約10ヘルツのオシレーション活動が特定の位相に揃うことが判明した。手首運動の開始と複数の大脳皮質運動野と大脳基底核においても同様の位相同期が生じていることが判った。また、補足眼野への高周波電気刺激を行うことによってその効果が脳状態依存的事であること、その後の眼球運動標的の選択が影響を受け変化することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大脳皮質や大脳基底核で観察される周期的な神経活動のうち特定の周波数(2～3ヘルツ、および約10ヘルツ)の活動が眼球や手首の運動の開始と密接な関係を持っていることが判った。また電気刺激によってこうした活動を変化させることで、その時の脳の状態に応じて眼球運動やその標的の選択が変化することも判った。こうした知見を積み重ねていくことで、運動や認知を実現する神経基盤に関する理解が深まり、ひいてはこうした機能の障害に関わる神経疾患の予防法や治療法、機能をより向上させる技術など、電気刺激を応用した有用な手法の開発に繋がる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We investigated roles of neural oscillation activity in cerebral movement-related areas in motor initiation and spatial selection. We found that two Japanese macaques generated most spontaneous rapid eye movements every 2-3 seconds, and that around the time of movement initiation, 2-3 Hz and approximately 10 Hz oscillation activity in the frontal eye fields was in a certain phase. Similarly, phase synchronization occurred at the start of wrist movement in multiple cerebral cortical motor areas and basal ganglia with some phase lags among the areas. The effect of high-frequency electrical stimulation to the supplementary eye field was dependent on the brain state, and the subsequent selection of eye movement targets was also affected. These results indicated that neural oscillation activity in the cerebral motor-related areas plays a role in motor initiation and spatial selection.

研究分野：神経生理学

キーワード：神経オシレーション活動 眼球運動 サッカー 前頭眼野 補足眼野 局所場電位 脳電気刺激 サル

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

脳の表面あるいは深部から記録されるマクロな電位変化である電気的活動はその成分として複数の帯域の周期的(オシレーション)活動を主に含む。これらはそれぞれ細胞内・細胞間の異なる生物物理学的過程を反映しているため異なる機能に関連していると推測される。また、神経オシレーション活動の位相と機能との関連も推測される。実際に神経オシレーション活動の位相に応じて知覚や注意の効率が異なるという報告もある。眼球運動時・上肢運動時にも眼球運動関連領域・大脳皮質運動関連領域において複数の周波数帯域を含む特有の神経オシレーション活動パターンが観察される。しかし、運動開始と神経オシレーション活動の位相がどのような関係にあるのか、運動において神経オシレーション活動がどのような役割を持っているのかは明らかになっていなかった。

### 2. 研究の目的

本研究では、運動開始と神経オシレーション活動の位相がどのような関係にあるのか、運動において神経オシレーション活動がどのような役割を持っているのかを明らかにすることを目的とした。具体的には下記の4つの事柄を明らかにする。(1)急速眼球運動の開始と大脳皮質眼球運動関連領域の神経オシレーション活動の位相との関係。(2)手首運動の開始と複数の大脳運動関連領域の神経オシレーション活動の位相との関係。(3)高周波電気刺激による眼球運動への影響の脳状態(神経オシレーション活動)依存性。(4)眼球運動関連脳部位への高周波電気刺激による眼球運動ターゲットの選択への影響。

### 3. 研究の方法

(1)急速眼球運動の開始と大脳皮質眼球運動関連領域の神経オシレーション活動の位相の関係

2頭のニホンザルをチェアに座らせ、照度を落とした防音室内で頭部を固定した。感覚刺激や行動課題は与えず、自発的かつ自由な眼球運動を許容した。この時、赤外光と画像処理に基づいた方法を用いて眼球位置を継続的に記録した。同時に、大脳皮質前頭眼野に刺入した多チャンネル電極から局所場電位を継続的に記録した。1回の記録セッションは約40分間とし、1日あたり1回、1頭あたり平均8回の記録セッションを実施した。眼球位置データから眼球位置変化の方向と速さを算出し、急速眼球運動(>30度/秒)を抽出した。

(2)手首運動の開始と複数の大脳運動関連領域の神経オシレーション活動の位相の関係

2頭のサルに手首運動課題を訓練し習得させた。この課題では、まず左右の手をボタンの上に置いておき、正面に置かれたモニタの右側または左側に視覚刺激が提示され、その位置に応じて右手または左手の手首を屈曲させてボタンを押すと報酬が与えられた。課題を習得後、一次運動野、補足運動野、帯状回運動野尾側部、淡蒼球に多チャンネル電極を刺入し、課題遂行中の局所場電位を記録した。

(3)高周波電気刺激による眼球運動への影響の脳状態(神経オシレーション活動)依存性

2頭のサルに固視課題を訓練し習得させた。この課題では、各試行において、正面のモニタ中央に提示された固視点を1秒間、続けて固視点上に提示された図形を0.12秒間、その図形が消えたあとに同じ位置に提示された固視点をさらに0.5秒間、の計1.62秒間固視し続けると報酬が与えられた。(1)と同じ方法を用いて眼球運動位置を計測することによって、固視しているかをリアルタイムで判定し、記録した眼球運動位置をオフライン解析に供した。課題を習得後、サルの補足眼野にタングステン電極を刺入し、課題遂行中、50%の試行において、図形の提示と同時に電気刺激を開始し、その後の固視時間と合わせて0.62秒間行った。電気刺激は双極性のパルス(各相0.3ミリ秒)を333ヘルツで行った。

(4)眼球運動関連脳部位への高周波電気刺激による眼球運動ターゲットの選択への影響

2頭のサルに眼球運動ターゲットを選択させる課題を訓練し習得させた。この課題では、最初に視覚提示された手がかり刺激に従って、その後左右の半視野に1つずつ提示される2つの選択肢刺激のうち、どちらかを眼球運動によって選択することが要求された。この課題遂行中、手がかり刺激の提示期間に(3)と同じパラメータを用いて電気刺激を行った。

### 4. 研究成果

(1)急速眼球運動の開始と大脳皮質眼球運動関連領域の神経オシレーション活動の位相の関係

自発的な急速眼球運動(サッカド)は約3ヘルツの周期で最も高い確率で生じたことが判った(図1)。こうしたサッカドの多くは前頭眼野の約2ヘルツおよび約10ヘルツのオシレーション活動の特定の位相において高い確率で生じていたことが明らかとなった(図2)。サッカドの周期と、位相がロックしているオシレーション活動の周期が異なることは、サッカド間でオシレーション活動のリセットが起きていることを示唆する。約2ヘルツの活動はサッカドの方向にかかわらずサッカドの開始タイミングと強い関連があった一方、約10ヘルツの活動は上方向のサッカドとの関連の方が下方向のサッカドとの関連よりも強かった。こうした神経オシレーション活動の同期はサッカド開始から0.1~0.2秒後に最も強かった。これらの結果は、前頭眼野の神経オシレーション活動の位相とサッカドの開始との間に強い関連があることを示したが、サッカドの開始によって前頭眼野の神経オシレーション活動が誘発された可能性を示唆した。

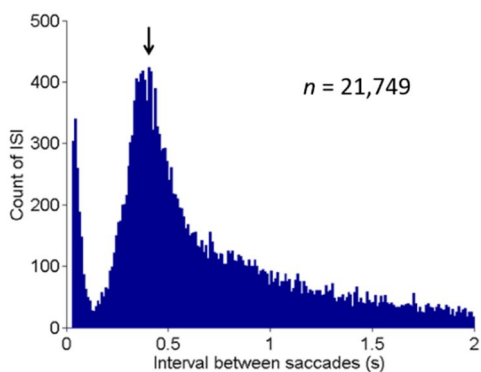


図1. 自発的なサッカドが生じた間隔

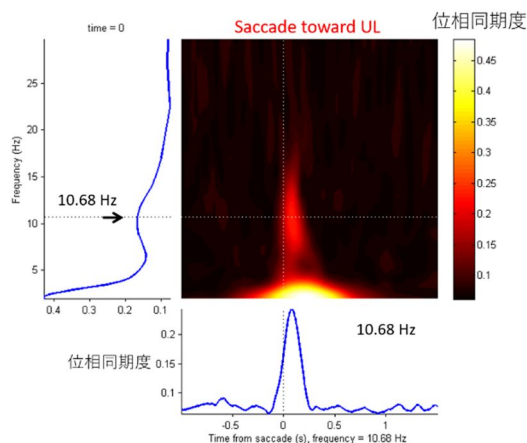


図2. サッカド開始時に約2ヘルツと約10ヘルツのオシレーション活動の位相が揃っていた

(2) 手首運動の開始と複数の大脳運動関連領域の神経オシレーション活動の位相の関係  
ニホンザルが手首の運動を行ったタイミングは、調べた複数の大脳運動関連領域(一次運動野、補足運動野、帯状回運動野尾側部、淡蒼球)の局所場電位について、いずれもシータ帯域とベータ帯域の特定の位相に集中していた。ただし、その位相は領域によって異なっていた。これらの結果から、運動を実行する時、それに関与する相互に結合のある脳領域群がそれぞれ特定の状態にあり、特定の相対的関係を形成していることが示された。こうした帯域のオシレーション活動を介して複数の脳領域の状態が調整されている可能性がある。関与する複数の脳領域が相対的に特定の位相差で表される状態にあることが運動の出力に重要であるのかもしれない。

(1)と(2)の結果によって、大脳の眼球運動関連領域、および複数の運動関連領域特定の周波数帯域の神経オシレーション活動の位相が眼球運動および上肢運動の開始に関わることを示した。最も強い関連があった周波数帯域(シータ帯域)は眼球運動と上肢運動で共通であり、次いで強い関連があった周波数帯域は眼球運動と上肢運動で異なっていた(アルファまたはベータ帯域)。これは眼球運動制御系と四肢運動制御系の神経基盤が異なる特性を持つことを示唆している。しかし、それがどのような違いに由来しており、機能のどのような違いに関与しているのかについては現時点では不明である。本研究において対象とした領域は全て大脳レベルであり、運動が実際に生じる筋肉を直接は支配していない。今後は、大脳と筋肉の間に存在する、より運動に近い領域(眼球運動であれば中脳に存在する上丘や眼球運動関連神経核、四肢運動であれば脊髄)の活動を調べることにより、大脳と筋肉の間に存在する神経機序が明らかになり、大脳で観察される神経オシレーション活動の役割に関する理解が深まると考えられる。

(3) 高周波電気刺激による眼球運動への影響の脳状態(神経オシレーション活動)依存性  
行動課題を課さず、自由に眼球運動を行っている最中に刺激強度が約200ミリアンペアで刺激をした場合には、補足眼野内の刺激位置によらず、刺激した脳半球と反対側方向にサッカドが誘発されることを確認した。しかし、行動課題の固視中に同じ強度で刺激した場合にはサッカドは誘発されなかった。眼球位置データを詳細に解析すると、平均0.1度程度の眼球の微小な変位が認められた。この変位は刺激開始後約0.2秒後から始まる緩やかな変位であった。この結果より、眼球関連脳領域の電気刺激によるサッカド誘発効果は固視中に抑制されたが、高周波電気刺激によって眼球の緩やかな変位が誘導されることを示した。固視中はベータ帯域(20~30ヘルツ)の神経オシレーション活動が増大することから、ベータ活動と高周波電気刺激の相互作用が眼球の緩やかな変位とサッカドの生成に異なる影響を及ぼすと考えられた。

(4) 眼球運動関連脳部位への高周波電気刺激による眼球運動ターゲットの選択への影響

選択課題遂行中、手がかり刺激提示期間に補足視野に高周波の電気刺激を行うことによって、その後の眼球運動ターゲットの選択が影響を受けることを見出した。具体的には、電気刺激をした脳部位と同側視野に提示された眼球運動ターゲットの選択が正解である試行において、電気刺激をしなかった試行と比較して、反対側視野の選択肢刺激に眼球運動をしてしまう試行が増加した。この傾向は、(3)で見出した、電気刺激による眼球の反対側への微小な偏位と一致する。これらの結果は補足視野への高周波電気刺激が刺激中の眼球位置だけでなくその後の眼球運動ターゲットの選択にも影響を与えることを明らかにし、補足視野が左右の半視野といった空間の選択に関与することを示唆した。刺激中の眼球の微小な偏位は空間的注意の偏位を反映し、それがターゲット選択の偏りに繋がっているのかもしれない。補足視野への電気刺激が空間性注意を介する空間の選択に介入する方法として有用な可能性がある。電気刺激中はそれがノイズとなって神経オシレーション活動を計測することができないため、高周波電気刺激が補足視野の神経オシレーション活動にどのような影響を与え、どのような過程を経て空間選択に影響を及ぼしたのかは本研究結果からは判らない。空間性注意にはガンマ活動(約50ヘルツ)のオシレーション活動が関与しているという先行研究結果があり、高周波電気刺激がそのようなガンマ活動を増強した可能性が考えられるが、今後の検証が必要である。

(1)~(4)より、大脳皮質と大脳基底核のオシレーション活動と運動との関連、および電気刺激とオシレーション活動との相互作用、電気刺激による神経活動変化が行動に与える影響を明らかにすることができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 横山修、田添歳樹、西村幸男	4. 巻 71
2. 論文標題 アスリート脳理解に向けて	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Brain and Nerve	6. 最初と最後の頁 99-103
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 横山修、西村幸男
2. 発表標題 Top-down control of distributed attention by the supplementary eye field in monkeys
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横山修、西村幸男
2. 発表標題 Control of visual spatial attention in the frontal eye field and supplementary eye field of monkeys
3. 学会等名 NEURO2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中山義久、横山修、星英司
2. 発表標題 Representations of hand movements by neurons and local field potentials in the primary motor cortex and medial motor areas in monkeys
3. 学会等名 NEURO2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横山修、星英司、西村幸男
2. 発表標題 補足眼野ニューロンは動的に変化する空間性注意の広がりコードする
3. 学会等名 2018年度 次世代脳プロジェクト冬のシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshihisa Nakayama, Osamu Yokoyama, Eiji Hoshi
2. 発表標題 Encoding of contralateral and ipsilateral hand movements by neurons and local field potentials in the primary motor cortex in monkeys
3. 学会等名 The 48th annual meeting of the Society of Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Osamu Yokoyama, Eiji Hoshi, Yukio Nishimura
2. 発表標題 Encoding of varying spatial extent of visual attention in supplementary eye field
3. 学会等名 11th FENS Forum of Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

公益財団法人 東京都医学総合研究所 脳機能再建プロジェクト <a href="https://neural-prosthetics.jp/">https://neural-prosthetics.jp/</a>
--

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------