

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07359

研究課題名(和文)サル半側空間無視モデルにおける視覚的注意と視覚的気づき

研究課題名(英文) Visual attention and visual awareness in a monkey model of unilateral spatial neglect

研究代表者

吉田 正俊 (Yoshida, Masatoshi)

北海道大学・人間知・脳・AI研究教育センター・特任准教授

研究者番号：30370133

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)：本研究では半側空間無視の症状のメカニズムと機能回復法の開発を目指して、霊長類であるマカクザルおよびマーモセットにおいても脳損傷で半側空間無視の症状が再現されるかを検証するとともに、無視症状と関連する脳内メカニズムを明らかにすることを旨とした。マカクザルにおいては、視覚的注意を定量化するボズナー課題を開発するとともに、視覚的気づきを検証する視覚検出課題を開発した。核磁気共鳴イメージングによる自発的活動の計測からヒトの半側空間無視に関わると言われている注意経路の相同回路を同定した。マーモセットにおいては視線計測によって視覚的注意の定量化をする課題を開発するとともに大脳表面電極で注意経路を同定した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

半側空間無視とは脳梗塞などで主に右大脳半球が損傷したときにしばしば起こる、損傷と反対側の空間の感覚刺激に対する反応が欠如・低下する現象のことを指す。半側空間無視では体の半分側の空間に注意が向かないためにリハビリテーションが困難であるという問題がある。本研究課題は霊長類でのモデル動物を作ることで、ヒトを対象とした研究だけでは不可能な神経活動のレベルでの症状の解明を行うことで、あらたな介入方法や機能回復方法を開発することを目指した。その結果、これまでは解剖学的な相同性しかわかっていなかった注意ネットワークがマカクザル、マーモセットでも機能していることを示唆する結果を得た。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to understand the mechanisms of the symptoms and recovery from unilateral spatial neglect. For this purpose, we examined whether the damage in the brain replicate the symptoms of unilateral spatial neglect in macaque and marmoset monkeys and investigated the mechanism of the symptoms. We developed behavioral methods for testing visual attention and visual awareness. We also identified attention networks using resting-state functional magnetic resonance imaging in macaque monkeys. We also developed behavioral methods for testing visual attention with free-viewing and identified attention networks using electrocorticograms in marmoset monkeys.

研究分野：システム神経生理学

キーワード：サリエンス

## 1. 研究開始当初の背景

[半側空間無視とはなにか]: 半側空間無視とは主に右大脳半球の損傷によって損傷と反対側の空間の感覚刺激に対する反応が欠如・低下する現象のことを指す。また、感覚障害や運動障害によっては説明できない認知的障害である。半側空間無視の原因部位にかんする近年の有力な説では、大脳を前後に走る二つの注意経路の関与が提唱されている。半側空間無視は右半球にある注意の腹側経路の損傷によって注意の背側経路の左右バランスが崩れるという、脳内ネットワークの失調として説明されるようになってきた。

[半側空間無視の動物モデルの確立]: 半側空間無視の症状を十分に反映した動物モデルは存在しなかった。しかし近年の半側空間無視の原因部位についての研究およびヒトとサルと比較解剖学的研究から、マカクザルの注意の腹側経路に相同な神経線維(弓状束 AF)の損傷によって半側空間無視が起こるのではないかと申請者は着想した。そこで申請者はこれまでに3頭のマカクザルで弓状束 AF の側頭側起始部である右上側頭回への損傷を行い、無視症状を反映した行動が見られること、背側注意経路の機能的結合の低下といった半側空間無視の動物モデルの確立に有望な予備的データを得ることができた。

## 2. 研究の目的

そこで本研究が目的とするのは、サルによる半側空間無視の動物モデルを確立すること、そしてこの動物モデルの視覚的注意と視覚的気づきを定量的に評価することである。具体的には、申請者がこれまでサルの盲視研究で用いた方法論を援用して、視覚的注意を定量化するために、手掛かり刺激を提示する注意課題(ポズナー課題)を用いる。また、視覚的気づきを定量化するために、視覚検出課題を用いる。さらに半側空間無視に関わる脳回路、とくにヒト研究から示唆されている注意の背側経路と腹側経路の同定を脳機能イメージングによって行う。

## 3. 研究の方法

[対象とする動物]: 旧世界ザルに属するマカクザルと新世界ザルに属するマーモセットを用いる。マカクザルを用いた研究はこれまで研究代表者が半側空間無視の症状を再現することがすでにできているという点でアドバンテージがあるが、設備上、脳活動記録が麻酔下の核磁気共鳴イメージングしかできないという制限があった。マーモセットを用いた研究では、行動課題中の大脳表面電極を用いた網羅的な神経活動を記録すること、そして内視鏡型 Ca イメージング装置を用いて行動課題中の局所脳部位からの多数の神経活動の同時計測ができること、これらのメリットがある。このことから、マーモセットを対象とした半側空間無視の動物モデルの開発を進めた。

[行動課題]: トップダウン性の視覚的注意の定量化には心理学の場で広く用いられているポズナー課題を用いる。課題の基本的な構造は視覚誘導性眼球運動課題であり、動物は画面の中心に提示された注視点を注視した後に出現する標的刺激に目を向けることで報酬を得る。これに加えて、左右のどちらに標的刺激が出るのか、手掛かり刺激の矢印によって予告をする。矢印の向いた方向に標的刺激が出現する場合(整合条件)と矢印の向いた方向とは逆方向に標的刺激が出現する場合(不整合条件)をランダムに提示する。同じ標的刺激に対する整合条件と不整合条件の成績を比較することによって、トップダウン性の視覚的注意の能力を定量化する。ボトムアップ性の視覚的注意の定量化には、フリービューイング中の視線計測を用いる。静止画もしくは動画を提示中の視線を CCD カメラ型視線計測装置(EyeLink)によって計測したうえで、視線の分布および視線と視覚サリエンスの関係を解析する。視覚的気づきの定量化には、これまでに申請者がサル盲視モデル動物の研究で用いた検出課題を用いる。この課題では、損傷視野に標的刺激が現れたときにはそこへ目を向ければ報酬が与えられ、標的刺激が現れなかったときは画面の中心を注視することによって報酬が与えられる。両条件の出現確率を操作することによって動物の意思決定のバイアスを操作し、信号検出理論を用いて解析することによって、標的刺激の有無の報告能力つまり視覚的気づきを定量化する。

[半側空間無視に関わる回路の同定]: マカクザルにおいては、麻酔下での安静時脳活動を、機能的 MR イメージング法を用いて計測を行うことで、ヒトで知られている注意ネットワークとの相同部位を同定する。これまでの予備的実験では生理学研究所が保有する 3T の MR マシンを用いて、右上側頭回損傷後に注意の背側経路の相同部位である前頭連合野の FEF と頭頂連合野に属する LIP 間の MR 信号の時間的相関(機能的結合)の低下が起きるといった結果を得ている。生理

学研究所で新しく稼働した 7T の MR マシンを用いた計測を行うことによって、高空間解像度での機能的結合および解剖学的結合を明らかにしてゆく。

#### 4 . 研究成果

[マカクザルでの研究] マカクザルで弓状束 AF の側頭側起始部である右上側頭回への損傷を行った動物で、フリービューイング中の視線計測のデータの解析を行った。その結果、無視症状を反映した行動が見られることを示唆する結果をさらに得ることができた。また、トップダウン性の視覚的注意を定量化するために、手掛かり刺激を提示する注意課題(ポズナー課題)の開発を行った。また、視覚的気づきを定量化するために、視覚検出課題の開発を行った。視線計測の解析法については、視野角 1 度以下の微小なサッケード(マイクロサッケード)の解析によって注意の状態を定量化する方法を開発した。その結果、盲視のモデル動物において、ポズナー課題における手がかり刺激の提示時に、注意状態の変動を反映するようにマイクロサッケードの頻度と方向が変化することを明らかにした。また、手がかり刺激の向きに 100ms 以下の短潜時でのマイクロサッケードが見られることからこれを express microsaccade として報告した(2019 年 4 月 neural control of movement 学会にて発表)。以上のようにして、トップダウン性の視覚的注意の定量化の方法、ボトムアップ性の視覚的注意の定量化の方法の開発を行うことができた。

健常動物および損傷動物での機能イメージングを用いた安静時脳活動計測に関しては、これまでに行ってきた 3 テスラマシンでの計測データとその解析に加えて、2018 年度より生理学研究所で稼働を始めた 7 テスラマシンでの計測を行った。3 頭の健常マカクザルにおいて、イソフルレン(1-1.5%)またはプロポフォルによる麻酔下で 24ch ヘッドコイルを用いて全脳からの計測を行った。T1, T2 強調画像による構造画像の計測に加えて、T2\*シークエンスを用いた EPI 画像の計測を行い、3 テスラマシンでの計測時よりもより高解像度での全脳での安静時脳活動計測データを取得して、機能的結合を定量化することに成功した。

[マーモセットでの研究] これまで研究代表者がマカクザルでの実験で確立してきた知見を元に、ヒト大脳腹側注意システムの相同部位である、弓状束 AF の側頭側起始部への損傷を行い、無視症状をフリービューイング中の視線計測のデータの解析によって評価する実験系の確立を進めた。この目的のため、マーモセットのフリービューイング中の視線計測を行い、マカクザルと同様に視覚サリエンスの高いところに視線が誘引されることを明らかにした。京都大学との共同研究により、マーモセット、マカクザル、ヒトでのフリービューイング中の視線計測データを解析することで、マーモセット、マカクザル、ヒトが同様な視線移動パターンを示すこと、とくに視覚サリエンスの高いところに視線が誘引されるという点でもよく似ていることを明らかにして Journal of Neurophysiology 誌に論文として発表した(Chen et al 2020)。また、機能的変化に対応して、ヒト大脳背側注意システムの相同部位である、上縦束 SLFII での結合性の変化を定量化するための実験系の立ち上げを行った。マーモセットにおける皮質注意経路との相同部位を見つけるため、96ch の表面電極を用いた大脳全表面からの皮質脳波 ECoG の計測を行い、視覚性ミスマッチ課題を用いて、視覚的サプライズに関連する脳部位を探索した。その結果、ヒト、マカクザルの大脳腹側注意システムに相当する側頭連合野の領域(TPO)および大脳背側注意システムに相当する前頭眼野の領域(FEF)および頭頂連合野の領域(LIP)を同定することに成功した。また、FEF と LIP の間での機能的結合を Granger causality によって定量化し、視覚的サプライズの情報がこの領域で伝達されていることを示唆するデータを得た。さらにフリービューイング課題を用いて、眼球運動に関連する脳領域を探索したところ、これらの大脳背側注意システム、大脳腹側注意システムに相当する部位でサッケード関連電位が見つかり、サッケードの向きによる選択性もあることが明らかになった。これらの知見については 2021 年 1 月の第 10 回日本マーモセット研究大会においてポスター発表を行った。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Michel Matthias, Beck Diane, Yoshida Masatoshi, 他55名	4. 巻 3
2. 論文標題 Opportunities and challenges for a maturing science of consciousness	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Human Behaviour	6. 最初と最後の頁 104 ~ 107
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41562-019-0531-8	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 該当する
1. 著者名 Chen Chih-Yang, Matrov Denis, Veale Richard, Onoe Hiroataka, Yoshida Masatoshi, Miura Kenichiro, Isa Tadashi	4. 巻 125
2. 論文標題 Properties of visually guided saccadic behavior and bottom-up attention in marmoset, macaque, and human	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 437 ~ 457
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/jn.00312.2020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Okada Ken-ichi, Miura Kenichiro, Fujimoto Michiko, Morita Kentaro, Yoshida Masatoshi, Yamamori Hidenaga, Yasuda Yuka, Iwase Masao, Inagaki Mikio, Shinozaki Takashi, Fujita Ichiro, Hashimoto Ryota	4. 巻 11
2. 論文標題 Impaired inhibition of return during free-viewing behaviour in patients with schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3237
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-82253-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kato Rikako, Hayashi Takuya, Onoe Kayo, Yoshida Masatoshi, Tsukada Hideo, Onoe Hiroataka, Isa Tadashi, Ikeda Takuro	4. 巻 4
2. 論文標題 The posterior parietal cortex contributes to visuomotor processing for saccades in blindsight macaques	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 278
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-021-01804-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hafed Ziad M., Yoshida Masatoshi, Tian Xiaoguang, Buonocore Antimo, Malevich Tatiana	4. 巻 15
2. 論文標題 Dissociable Cortical and Subcortical Mechanisms for Mediating the Influences of Visual Cues on Microsaccadic Eye Movements	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neural Circuits	6. 最初と最後の頁 638429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncir.2021.638429	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Masatoshi Yoshida
2. 発表標題 Microsaccades in blindsight monkeys
3. 学会等名 Neural Control of Movements (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田正俊
2. 発表標題 Visual mismatch negativity measured from whole-cortical electrocorticographic arrays in common marmosets
3. 学会等名 日本神経科学学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田正俊
2. 発表標題 自由エネルギー原理と視覚的意識
3. 学会等名 生物基礎論学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Chih-Yang Chen, Denis Matrov, Richard Veale, Masatoshi Yoshida, Kenichiro Miura, Tadashi Isa
2. 発表標題 Comparison of saccadic behavior between common marmosets, macaque monkeys, and humans
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshida M
2. 発表標題 Microsaccades in blindsight monkeys
3. 学会等名 Annual meeting of Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田正俊
2. 発表標題 フリービューイングおよび視覚性ミスマッチ課題中のマーモセット頭頂連合野からのCaイメージング
3. 学会等名 第9回日本マーモセット研究会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Polyakova Zlata, Misako Komatsu, Tetsuo Yamamori, Masatoshi Yoshida
2. 発表標題 Ketamine affects saccadic eye movements during free-viewing, peri-saccadic activity measured from whole-cortical electrocorticogram (ECoG) arrays, and Ca signals in posterior parietal cortex (PPC) in common marmosets
3. 学会等名 第10回日本マーモセット研究会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroshi Matsui, Misako Komatsu, Takaaki Kaneko, Hideyuki Okano, Noritaka Ichinohe, Masatoshi Yoshida
2. 発表標題 Deviance detection in visual mismatch negativity (MMN) measured from whole-cortical electrocorticogram (ECoG) arrays in common marmosets
3. 学会等名 第10回日本マーモセット研究会大会
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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