

平成 22 年 5 月 6 日現在

研究種目：基盤研究 B

研究期間：2008～2010

課題番号：19390242

研究課題名（和文）脳の中の時計：時間知覚の神経基盤

研究課題名（英文）Clock in the brain: neural substrates of time perception

研究代表者

飛松 省三 (TOBIMATSU SHOZO)

九州大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：40164008

研究成果の概要（和文）：数十～数百ミリ秒(ms)の精度をもつ時間知覚は、会話、音楽、スポーツなどあらゆる日常生活の円滑な遂行に重要である。脳の中の時計には、自動的(無意識的)なものと同知過程を伴う意識的なものがある。脳の中の時計が、1)身の回りのイベントを時間的に正確に認知するメカニズムは何か？ 2)イベントの間隔、持続時間、配列はどのように認識されているのか？などの疑問点を最新の脳機能計測装置を用いて解析した。その結果、視覚と聴覚では、時間間隔の認知が若干異なるが、右の前頭葉が重要な役割を果たしている結果を得た。

研究成果の概要（英文）：Time is a fundamental dimension of life. It is now proposed that the brain represents time in a distributed manner and tells the time by detecting the coincidental activation of different neural populations. In this project, we used event-related potentials (ERPs) to explore the mechanisms of auditory and visual temporal assimilation as well as preattentive process. Our preliminary results suggest that right dorsolateral prefrontal cortex plays an important role of temporal assimilation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19年度	6,500,000	1,950,000	8,450,000
20年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
21年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
年度			
年度			
総計	14,100,000	4,230,000	18,330,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：脳の時計、時間知覚、時間縮小錯覚、非侵襲的脳機能計測法、神経・精神疾患

1. 研究開始当初の背景

数十～数百ミリ秒(ms)の精度をもつ時間知覚は、会話、運動知覚、音源定位、巧緻運動などの日常生活の円滑な遂行に重要である。「時が移ろう」ことをヒトは自覚するため、数分～数時間以上の時間知覚は作業記憶

との関連が指摘されている。サルの実験やヒトでの機能的MRI(fMRI)研究から、指のタッピング運動など連続的な1秒以下の時間知覚課題では、一次感覚・運動野、前運動野、補足運動野、小脳が自動的(無意識的)に活動する。ところが、時間認知を必要とする課題で

は、右背外側前頭前野、右頭頂葉後部が活動する。つまり、脳の中の時計には、自動的なものと認知過程を伴う能動的なものの2種類があると考えられている。

2. 研究の目的

脳の中の時計が、1) 時間的流れに関する情報をどのように符号化し、解読しているのか？ 2) 外界からの事象を時間的に正確に認知するメカニズムは何か？ 3) 事象の間隔、持続時間、配列はどのように符号化されているのか？ 4) 複数の感覚モダリティからの情報を統合するのに、どのように時間的順序付けをしているのか？ などの問題点を解決する。

3. 研究の方法

(1) 刺激と計測法

聴覚刺激は、1,000 Hzのトーンバースト音を両耳に与えた。視覚刺激は2つの異なる空間周波数のサイン波格子縞(0.5、2.0 cpd)を用いた(図1)。脳波は高密度脳波計(128 ch EEG)で測定し、脳磁図は306 chの全頭型脳磁計(306 ch MEG)を使用した(図2)。被検者に時間知覚に関連した課題遂行中の脳波の時系列的変化を事象関連電位(ERP)で評価した。

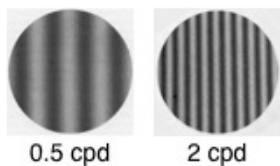


図1 視覚刺激 空間周波数 (cpd) が異なる2種類のパターンを用いた。

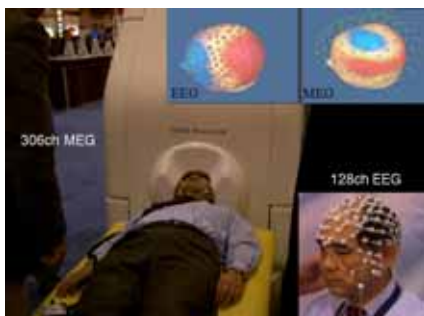


図2 128ch EEGと306ch MEG

(2) 実験課題:

a. 時間間隔の同化現象: これは隣接する2つの時間間隔 (t_1 と t_2)の異同判断を行うと、物理的に等間隔でなくても等しく見積もるという錯覚である(図3)。そこで、3つの連続する純音あるいは視覚パターンの区切り間隔を細かく変えて、そのときの心理学的な時間弁別の正答率、事象関連電位(ERP)を計測し、時間の同化現象に関連する電位成分の検

出を試みた。聴覚では、 t_1 を100-280 msの間を40 msで変化させたが、 t_2 は200 msに固定した。一方、視覚では t_1 を240-600 msの間を40 msで変化させたが、 t_2 は400 msとした。

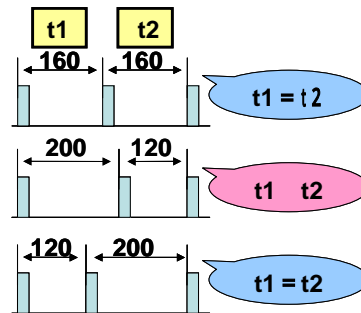


図3 時間的同化 (数字は ms)

75 dB SPL のトーンバースト音(持続 20 ms)をイヤフォンより両耳に与える。聴覚刺激では-80 t_1-t_2 +50msec の時間幅で t_1 と t_2 を等しく見積もる。

b. ミスマッチ陰性電位(MMN): MMN はヒトにおける感覚入力 of 自動的情報処理の指標である。入力情報は以前の記憶と比較照合され、変化があれば不一致(ミスマッチ)となり、MMN が出現する。MMN の記録は連続して同じ音刺激(標準刺激)を呈示してまれに別の音刺激(逸脱刺激)を呈示すると、逸脱刺激に対する反応が標準刺激に対する反応よりも潜伏時 100 ~ 200 ms で陰性に変位する(図4)。MMN は刺激に対して注意を向けなくても、また心理的に変化に気付かなくても記録される。MMN の主な発生部位は、聴覚皮質と前部帯状皮質であり、MMN が注意を切替えるタイミングとなる。

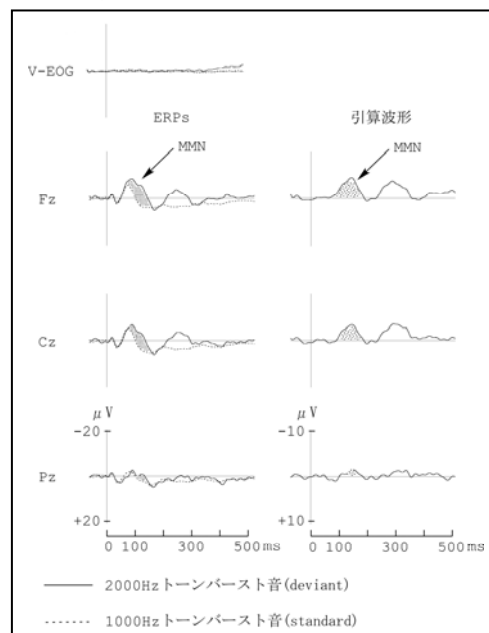


図4 MMN 逸脱刺激に対して出現する。

本研究では、よく研究されている聴覚 MMN ではなく我々が開発したウインドミルパターンを用いた視覚 MMN を検討した(図 5)。

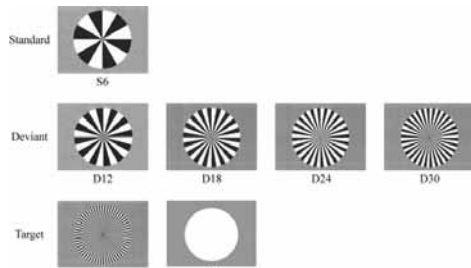


図 5 視覚 MMN 種々のウインドミルパターンを刺激に用いた(Maekawa et al., Clin Neurophysiol, 2005)

(3) 被検者

健常被検者(延べ 100 名)では、ERP と MMN、精神疾患(統合失調症、うつ病など 40 名)においては MMN を計測した。

4. 研究成果

(1) 時間知覚の同化現象

a. 聴覚：心理物理学的測定では、 $-80 \text{ t1-t2 } 0 \text{ ms}$ で、時間間隔を等しく見積もった。聴覚 ERP では物理的等間隔のときのみ、右前頭部に緩徐に持続する陰性成分が出現し、この成分は課題遂行に関わる刺激予期と時間判断の複合成分と考えられた(図 6)。この成分は、物理的等間隔の時は小さく、錯覚が起こる時は大きく変化するので、時間間隔の弁別をしていると考えられた。

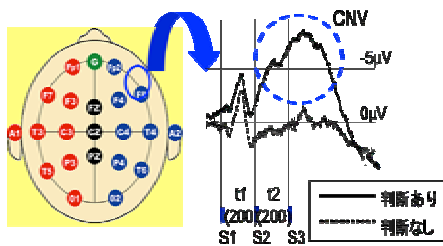


図 6 時間認知電位 第 3 音(S3)終了後、時間判断をさせると、刺激終了後 500 ms までの時間帯において右前頭部に緩徐な陰性成分が出現する(業績 7)。

次に時間空間分解能に優れた MEG を用いて時系列的解析を行った。ここでは最小ノルム法により、脳の時系列的反応変化を定量的に解析した。最近、注目されている When 経路(後頭・側頭接合部 右前頭前野)の活動が可視化された(図 7)。この所見が多数例で再現されるかどうか現在検討している。

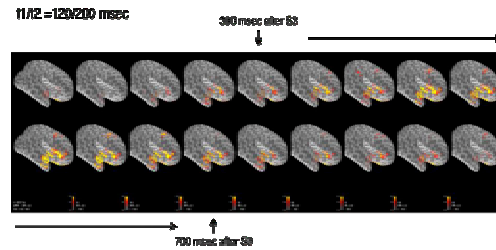


図 7 聴覚時間縮小錯覚時の MEG 解析 第 3 音(S3)終了後、時間判断をさせると、300 ~ 700 ms 経って前頭・側頭部が活性化される。

b. 視覚：心理物理学的測定では、 $-80 \text{ t2-t1 } 40 \text{ ms}$ の範囲で時間間隔を等しく見積もった。この結果は時間間隔の同化現象が聴覚と視覚で異なることを示唆する。また、時間弁別能は、空間周波数に依存し、細かいパターン(2 cpd)の方が粗いパターン(0.5 cpd)より高いことが分かった。現在、そのメカニズムを明らかにするために ERP を記録し、解析中である。予備的な結果では、右前頭部よりも右中心・前頭部に活動が見られたので、再現性を確認中である。また、脳磁図を用いてさらに解析を進める予定である。

c. 総括：この研究成果の一部、すなわち、聴覚の時間縮小錯覚課題により右前頭部が時間間隔の作業記憶と異同判断を行っているという結果(業績 7)は、Attention, Perception & Psychophysics (71(5):986)のニュースに「Time Perception: ERP analysis of Temporal Assimilation」として取り上げられた。今後、解析を進め、右前頭部の時計の働きを解明したい。また、視覚系と聴覚系の時間知覚は異なることが示唆された。最小ノルム法により、視覚の脳の時計を可視化したい。

(2) ミスマッチ陰性電位

a. 健常者：視覚 MMN の記録精度を向上させるために、定量的な波形解析を試みた。ウインドミルパターンを用いると安定した視覚 MMN を記録できる。後頭部から記録された視覚 MMN の波形の特徴パラメータを工学的に抽出し、健常者群と統合失調症群を判別する線形回帰式を考案した。

b. 臨床応用：聴覚 MMN に比べて、臨床応用が少ない視覚 MMN を統合失調症、うつ病、自閉症に応用した。視覚 MMN の異常が両群で認められ、自動的処理過程の異常が聴覚のみならず視覚においても存在することを報告した。

c. 総括：統合失調症では外界の刺激に対して無関心であるが、視覚 MMN の異常は前注意処理過程にも障害があることを示唆された。うつ病においても自動処理の障害があり、今後、その脳内基盤を研究する必要がある。

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 16 件)

1. 飛松省三: 視覚認知に対するボトムアップ的アプローチ. 認知神経科学, 9: 182-188, 2007.
2. 前川敏彦, 平野昭吾, 大林長二, 平野羊嗣, 鬼塚俊明, 飛松省三, 神庭重信: ミスマッチ陰性電位を用いた統合失調症の視覚情報自動処理過程の検討. 臨床脳波, 50: 202-208, 2008.
3. Nakashima T, Goto Y, Abe T, Kaneko K, Saito T, Makinouchi A, Tobimatsu S: Electrophysiological evidence for sequential discrimination of positive and negative facial expressions. Clin Neurophysiol, 119: 1803-1811, 2008.
4. Nakashima T, Kaneko K, Goto Y, Abe T, Mitsudo T, Ogata K, Makinouchi A, Tobimatsu S: Early ERP components differentially extract facial features: Evidence for spatial frequency-and-contrast detectors. Neurosci Res, 62: 225-235, 2008.
5. 飛松省三: 非侵襲的脳機能検査法の進歩と臨床神経生理学. 福岡医誌, 99: 7-12, 2008.
6. 角田智哉, 前川敏彦, 織部直弥, 鬼塚俊明, 平野羊嗣, 平野昭吾, 大林長二, 飛松省三, 神庭重信: ミスマッチ陰性電位と P300 を用いた双極性障害の視覚情報自動処理過程の検討. 臨床神経生理学, 36: 607-614, 2009.
7. Mitsudo T, Nakajima Y, Remijn GB, Takeichi H, Goto Y, Tobimatsu S: Electrophysiological evidence of auditory temporal perception related to the assimilation between neighboring two time intervals. NeuroQuantology, 7:114-127, 2009.
8. Obayashi C, Nakashima T, Onitsuka T, Maekawa T, Hirano Y, Hirano S, Oribe N, Kaneko K, Kanba S, Tobimatsu S: Decreased spatial frequency sensitivities for processing faces in male patients with chronic schizophrenia. Clin Neurophysiol, 120: 1525-1533, 2009.
9. Maekawa T, Tobimatsu S, Ogata K, Onitsuka T, Kanba S: Preattentive visual change detection as reflected by the mismatch negativity (MMN) evidence for a memory-based process. Neurosci Res, 65: 107-112, 2009.
10. 杉 剛直, 後藤和彦, 前川敏彦, 緒方勝也, 後藤純信, 飛松省三, 中村政俊. 統合失調症患者と健常者における視覚刺激でのERPの定量解析. 臨床神経生理学, 37: 432-440, 2009.
11. 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: 視覚刺激のイノベーション. 臨床脳波, 51: 713-720, 2009.
12. Hagiwara K, Okamoto T, Shigeto H, Ogata K, Somehara Y, Matsushita T, Kira JI, Tobimatsu S: Oscillatory gamma synchronization binds the primary and secondary somatosensory areas in humans. Neuroimage, 51:412-420, 2010.
13. Takeichi H, Mitsudo T, Nakajima Y, Remijn GB, Goto Y, Tobimatsu S: A Neural Decoding Approach to Auditory Temporal Assimilation. Neural Comput Appl, in press.
14. Maekawa T, Tobimatsu S, Inada N, Oribe N, Onitsuka T, Kanba S, Yoko Kamio Y: Top-down and bottom-up visual information processing of non-social stimuli in high-functioning autism spectrum disorder. Research in Autism Spectrum Disorders. in press.
15. Fujita T, Yamasaki T, Kamio Y, Hirose S, Tobimatsu S: Parvocellular pathway impairment in autism spectrum disorder: Evidence from visual evoked potentials. Research in Autism Spectrum Disorders. in press.
16. Holder GE, Celesia GG, Miyake Y, Tobimatsu S, Weleber RG: International Federation for Clinical Neurophysiology: Recommendations for Visual System Testing. Clin Neurophysiol, in press.

[学会発表](計 26 件)

1. Maekawa T, Kanba S, Tobimatsu S: Evidence for Visual Analogue of Auditory Mismatch Negativity. 2007 IEEE/ICME, May 23-27, Beijing, China, 2007.
2. 飛松省三: 視覚認知に対するボトムアップ的アプローチ. 第 12 回認知神経科学会学術集会 2007 年 7 月 21 日, 福岡.
3. Tobimatsu S: Visual ERPs and cortical functions. International Workshop on "Event Related Potentials in Patients with Epilepsy". Oct. 12, 13, 2007, Kyoto.
4. 齋藤崇子, 中島祥好, Remijn Gerard B, 後藤純信, 飛松省三: 時間縮小錯覚による聴覚時間知覚機構. 第 37 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2007 年 11 月 22

- 日, 宇都宮.
5. 前川俊彦, 角田智哉, 平野羊嗣, 平野昭吾, 大林長二, 吉田 猛, 鬼塚俊明, 神庭重信, 飛松省三: 統合失調症における視覚性 P300 とミスマッチ陰性電位の検討. 第 37 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2007 年 11 月 22 日, 宇都宮.
 6. Saito T, Nakajima Y, Remijn GB, Goto Y, Tobimatsu S: Neural correlates of asymmetrical auditory temporal assimilation. The Second International Symposium on Design of Artificial Environments. Dec. 1, 2007, Fukuoka.
 7. Nakashima T, Yamasaki T, Goto Y, Kaneko K, Tobimatsu S: Effects of spatial frequency on recognition of facial expressions: An ERP study. The Second International Symposium on Design of Artificial Environments. Dec. 1, 2007, Fukuoka.
 8. 飛松省三: 脳は騙されない-特にボトムアップ的情報検出について. 第 7 回京都脳機能研究会. 2008 年 2 月 7 日, 京都.
 9. 長池淳, 齋藤崇子, 中島祥好, 緒方勝也, 山崎貴男, 飛松省三: 視覚における 2 つの隣接する時間感覚の知覚について. 平成 19 年度日本生体医工学会九州支部講演会, 2008 年 3 月 1 日
 10. 長池淳, 光藤崇子, 中島祥好, 緒方勝也, 山崎貴男, 後藤純信, 飛松省三: 視覚における時間知覚の同化現象. 第 13 回認知神経科学会学術集会. 2008 年 7 月 12 日, 東京.
 11. Mitsudo T, Nakajima Y, Remijn GB, Goto Y, Tobimatsu S: A psychophysiological approach to auditory temporal assimilation. The 10th International Conference on Music Perception and Cognition. Aug. 27, 2008, Sapporo.
 12. 飛松省三: 無意識と意識の中の時間: 心理的、電気生理学的アプローチ. 第 38 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2008 年 11 月 13 日, 神戸
 13. 光藤崇子, 中島祥好, Gerard Remijn, 後藤純信, 飛松省三: 聴覚における時間的同化現象の脳内メカニズム. 第 38 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2008 年 11 月 12 日, 神戸.
 14. 長池 淳, 光藤崇子, 中島祥好, 緒方勝也, 山崎貴男, 後藤純信, 飛松省三: 視覚刺激を用いた「時間知覚の同化現象」に関する研究. 第 38 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2008 年 11 月 13 日, 神戸
 15. 後藤純信, 山崎貴男, 飛松省三: 視覚刺激のイノベーション. 第 38 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2008 年 11 月 14 日, 神戸
 16. Maekawa T, Tobimatsu S, Ogata K, T Onitsuka T, S Kanba S: Memory trace formation underlies preattentive visual change detection. Fifth Conference on Mismatch Negativity (MMN) and its Clinical and Scientific Applications. April 4, 2009, Budapest.
 17. Maekawa T, Tsunoda T, Oribe N, Fukushima N, Onitsuka T, Tobimatsu S, Kanba S: An ERP study about altered visual attentional system in bipolar disorder. Fifth Conference on Mismatch Negativity (MMN) and its Clinical and Scientific Applications. April 4, 2009, Budapest.
 18. Maekawa T, Tsunoda T, Fukushima N, Onitsuka T, Tobimatsu S, Kanba S: Visual mismatch negativity and P300 to a windmill stimulus in schizophrenia. Fifth Conference on Mismatch Negativity (MMN) and its Clinical and Scientific Applications. April 4, 2009, Budapest.
 19. Mitsudo T, Nakajima Y, Remijn GB, Takeichi H, Goto Y, Tobimatsu S: Electrophysiological Substrates of Auditory Temporal Assimilation Between Two Neighboring Time Intervals. The Rhythm Perception and Production Workshop (RPPW 2009), July 16, 2009, Lille, France.
 20. Takeichi H, Mitsudo T, Nakajima Y, Remijn GB, Goto Y, Tobimatsu S: A classifier analysis of electrophysiological evidence of auditory temporal assimilation. International Conference of Asia Pacific Psychology (ICAPP 2009), Aug. 25, 2009, Seoul, Korea.
 21. Mitsudo T, Nakajima Y, Remijn GB, Nagaike Y, Goto Y, Tobimatsu S: EEG/MEG exploration on human auditory temporal assimilation. The 18th International Congress on Brain Electromagnetic Topography (ISBET 2009), Sept. 1, 2009, Kyoto.
 22. Hagiwara K, Okamoto T, Shigeto H, Somehara Y, Ogata K, Kira J, Tobimatsu S: Magnetoencephalographic evidence for parallel somatosensory processing in humans. International Society for the Advancement of Clinical Magnetoencephalography (ISACM 2009). Sept. 4, 2009, Athens, Greece.

23. 飛松省三: 多モダリテイー視覚刺激による脳機能推定と臨床応用の現状. 平成21年度統計数理研究所 共同利用共同研究集会, 医用診断のための応用統計数理の新发展. 2009年12月3日
24. Tobimatsu S: Visual gnosis and face perception. 2009 International Symposium on Early Detection and rehabilitation Technology, Dec. 19, 2009, Okayama, Japan.
25. 飛松省三: 視覚情報処理: What, Where, When. 札幌医科大学シンポジウム「脳機能検索法の未来」, 2010年2月6日, 札幌.
26. Tobimatsu S: Visual information processing of face perception. Workshop on Microwave Devices, Systems and their Applications. KASTEC, Kyushu University, March 16, 2010.

〔図書〕(計3件)

1. Tobimatsu S, Goto Y, Yamasaki T, Nakashima T, Tomoda Y, Mitsudome A: Visual ERPs and cortical function. In: Ikeda A, Inoue Y (eds), Progress in epileptic disorders Vol. 5, Event-related potentials in patients with epilepsy: from current state to future prospects. pp.37-48, 2008, John Libbey Eurotext, Paris.
2. Mitsudo T, Nakajima Y, Remijn GB, Nagaike Y, Goto Y, Tobimatsu S: EEG/MEG exploration on human auditory temporal assimilation. In: Kobayashi T, Ozaki I, Nagata K (eds), Brain Topography and Multimodal Imaging. pp. 103-108, 2009, Kyoto University Press, Kyoto, Japan.
3. 飛松省三: 認知神経科学と神経学. 呉景龍, 津本周作(編), 神経医工学, オーム社(株), pp. 211-258, 2009.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:
 発明者:
 権利者:
 種類:
 番号:
 出願年月日:
 国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
 発明者:

権利者:
 種類:
 番号:
 取得年月日:
 国内外の別:

〔その他〕
 ホームページ等
<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/neurophy/>

6. 研究組織
- (1) 研究代表者
 飛松 省三 (TOBIMATSU SHOZO)
 九州大学・大学院医学研究院・教授
 研究者番号: 40164008
 - (2) 研究分担者
 中島 祥好 (NAKAJIMA YOSHITAKA)
 九州大学・大学院芸術工学研究院・教授
 研究者番号: 901127267
 重藤 寛史 (SHIGETOU HIROSHI)
 九州大学病院・講師
 研究者番号: 50335965
 緒方 勝也 (OGATA KATSUYA)
 九州大学・大学院医学研究院・助教
 研究者番号: 50380613
 前川敏彦 (MAEKAWA TOSHIHIKO)
 九州大学病院・助教
 研究者番号: 40448436

(3) 連携研究者
 なし