

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月 6日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2009～2011

課題番号：21240029

研究課題名（和文） 脳における時間表現の研究

研究課題名（英文） Representation of time in the brain

研究代表者

北澤 茂（KITAZAWA SHIGERU）

大阪大学・生命機能研究科・教授

研究者番号：00251231

研究成果の概要（和文）：本研究では、心理物理学的手法と非侵襲脳活動計測法を用いて「どんな順番で」出来事が起きたかを判断する時間順序判断の脳内メカニズムを調べた。また、すばやい眼球運動（サッカード）の直前に視覚刺激の順序判断が逆転するという現象がなぜ生じるのかを明らかにするために、サルの脳から神経活動を記録した。得られた結果は「何が」「どこで」起きたかという頭頂葉と前頭葉の情報と、2つの刺激の間の「動き」を表現する側頭葉の情報を統合して、脳が時間順序を再構成しているという仮説（動き投影仮説）を支持していた。

研究成果の概要（英文）：We studied how the brain orders events in time by applying methods in psychophysics and neuroimaging. We also recorded neural activities from behaving monkeys to elucidate why temporal order judgment is reversed when two successive visual stimuli are delivered just prior to the onset of saccadic eye movements. Results generally agreed with our hypothesis (motion projection hypothesis) that the temporal order of events is determined by combining spatial representations of stimuli in the parietal and prefrontal cortices with representations of "motion" or "changes" in the multisensory perisylvian cortex.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	19,900,000	5,970,000	25,870,000
2010年度	8,400,000	2,520,000	10,920,000
2011年度	8,100,000	2,430,000	10,530,000
年度			
年度			
総計	36,400,000	10,920,000	47,320,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：時間順序判断、サッカード、動き投影仮説、動き逆相関法、MT野、MST野

1. 研究開始当初の背景

2つの感覚信号の時間順序判断は、30ms程度の時間差があれば正確に行えるとされてきた（Poeppe, Trends Cogn Sci, 1997）。実際、右手と左手に与えた刺激の時間順序判断は、時間差30ms程度で7割、100msで95%以上の正解が可能である。しかし、腕を

交差させると、刺激時間差300ms程度の範囲で時間順序の判断の逆転が増え、極端な場合には判断曲線がN字型を示す。この腕交差に伴う時間順序の逆転現象は、皮膚からの信号が空間座標系に位置づけられてからはじめて順序付けられることを強く示唆する。我々はさらに予備的な非侵襲脳活動計測の

結果と心理物理実験の結果から、2つの信号は空間的な位置の情報と動きの情報に分解された後に統合されて時間順序が再構成されるという仮説（動き投影仮説、図1）を提唱した。

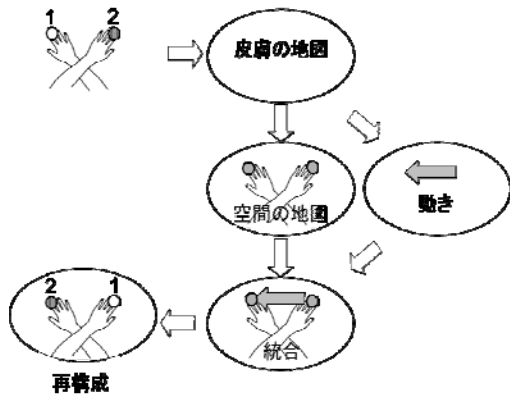


図1 「動き投影仮説」による腕交差時の時間順序判断逆転の説明

一方、Morroneら（2005）はサッカード眼球運動直前に時間順序判断が逆転することを報告した。水平方向のサッカード（図2上段の中央の2点間）を行う被験者に、スクリーンの上に順々に提示される緑の帯の順序を判断させる。サッカード開始直前（30-70ms前）に刺激を提示すると、刺激時間差50ms程度で主観的な時間順序が逆転したという（図2下段のN字型）。この驚くべき現象の説明としてMorroneらは時間長の知覚がサッカードに伴って変わることを使った説明を試みたが、そもそも時間長の知覚の変化が実験のアーチファクトであることが指摘されるに至り（Teraoら、2008）この説明は有効性を失った。

この現象も「動き投影仮説」で説明できないだろうか。

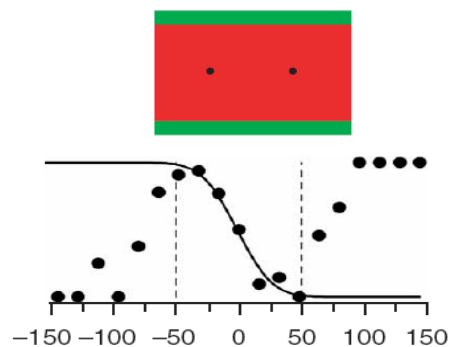


図2 サッカード直前の時間順序逆転 (Morroneら、2005に基づく)

動きの中枢である大脳皮質のMT, MST野

のニューロンの中にはサッカード中に適方向（好んで反応する視覚刺激の方向）が逆転するものと報告されている（Thiele et al., Science, 2002）。丁度半数のニューロンの適方向が逆転すると、サッカード中の動きの情報に中和されることになるので、サッカードに伴う網膜像のずれを遮断するには合理的な方法である。われわれはサッカードの直前には半数を超えるニューロンの適方向が逆転するために時間順序の逆転が生じるのではないかと予想した（図3、直前）。

サッカード直前には反転が行き過ぎるのではないか

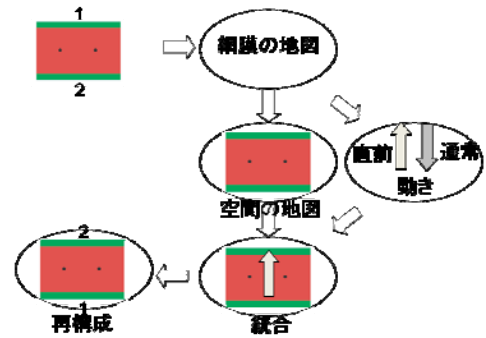


図3 「動き投影仮説」からの予測

2. 研究の目的

時間順序判断の「動き投影仮説」の妥当性を、左右の手に加えた刺激の順序を判断する触覚の実験系と、上下に出現する帯の順序を判断する視覚の実験系のそれぞれについて検証するのが本研究の目的である。

視覚の実験系に関しては、特に、動き投影仮説から導かれた「サッカードの直前には半数を超えるニューロンの適方向が逆転するのではないか」という予想をサル脳から神経活動を計測することによって検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 心理物理学的研究

①サッカード直前に時間順序判断が逆転するかどうかを10名の被験者で検討した。さらに、上下の帯の距離を変え、「動き」を検出するニューロンの中でもどの程度の受容野の大きさを持つニューロンが逆転現象に関与しているのかを推測した。

②時間長知覚に対する「動き」の影響を調べた。自分に向かって近づくような知覚を生じる2枚の絵（たとえば小さい丸と大きい丸）で挟まれた空白期間の時間長と、離れていく知覚を生じる2枚の絵を用いた場合の時間長を1（最短）から4（最長）の段階評価法を用いて検討した。

(2) 磁気共鳴画像法(fMRI法)を用いた動き投影仮説の検証

我々が開発した非磁性の点字刺激装置を用いて、左右の示指に加えた刺激の時間順序を判断する際の脳活動と、点字の点の数の大きさを判断する際の脳活動を比較した。

(3) 経頭蓋磁気刺激(TMS)を用いた研究

fMRI法で示唆される脳の領域に0.9 Hz, 7分(110%運動閾値)のTMSを加えて活動を抑制し、時間順序判断に対する効果を調べた。

(4) マウスを用いた免疫組織学的脳活動計測

左右のひげに加えたエアパフ刺激の順序を判断するように訓練したマウスと、刺激側に顔を向けるように訓練した対照群のマウスの脳活動を、神経活動のマーカータンパク(c-Fos)を発現した細胞密度を比較することで検討した。

(5) サルを用いた神経生理学的研究

サルのMT野やMST野などのニューロンの動き選択性がサッカード前から後のタイミングでどのように変化するかを動き逆相関法を使って調べた。

ニホンザルを固視点の移動に従ってサッカードを行うよう訓練し、対象領域のニューロンから神経活動を記録した。画面を分割したそれぞれの小領域に適方向または反適方向の動き刺激をランダムに提示した。サッカードは適方向と直交する方向に行わせた(図4:黒丸は交互に提示する固視点)。

記録されたスパイク1個1個をトリガーにして、過去の刺激を平均加算すると(適方向を1、反適方向を-1として加算)適方向刺激が多い時間帯と領域は正に、反適方向刺激が多い時間帯と領域は負の値になる(図5)。

正の領域(図5の下段の白い領域)がいわゆる受容野で、その時間帯は適方向刺激からスパイク発生までの潜時を反映する。一方、負の領域(黒い領域)は反適方向刺激がスパイク発生に貢献する時間帯があることを示す。このような動き逆相関の計算を、サッカードの前後の様々な時間帯のスパイク群に対して行い、受容野の相関時間図のピークがサッカードの前後でどのように変わるかを調べた。

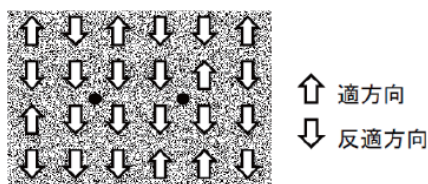


図4 提示した刺激の例

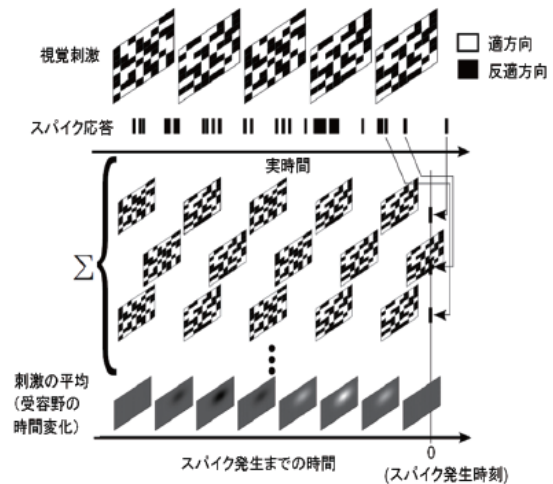


図5 動き逆相関法

4. 研究成果

(1) 心理物理学的研究

① サッカード直前の時間順序逆転(学会①等)

Teraoら(Nat Neurosci, 2008)は2名の被験者でMorroneの結果が再現しなかったと報告した。Morroneの報告も2名のみの被験者に基づく。我々は10名の被験者を用いて詳細に検討し、8名で有意な逆転が生じることを見出した。少数の被験者では逆転を生じない可能性があるが、基本的にMorroneらの報告を指示する結果が得られた。また、サッカード直前の時間順序判断の逆転は6度離れた視覚刺激では生じず、24度離れた刺激のみで生じることが明らかになった。サッカードの影響を受けるのは、6度よりも大きい受容野を持つ領域、すなわちMT野ではなくMST野以降であることを示唆する結果である。

② 時間知覚に対する「動き」の影響(論文⑤)

自分に向かって近づくような知覚を生じる2枚の絵(たとえば小さい丸と大きい丸)で挟まれた空白期間の時間は、離れていく知覚を生じる場合よりも短く知覚されることを発見した。「動き」の情報が時間長の知覚にも影響を与えることを示す成果である。

(2) 非侵襲脳活動計測法を用いた動き投影仮説の検証(論文①)

時間順序判断課題で対照課題(数の大小判断課題)よりも有意に活動する領域には以下の領域が含まれていた(図6):両側の運動前野、両側の中前頭回、両側の下頭頂皮質と縁上回、両側の上・中側頭回の後方。シルビウス裂周囲の側頭葉の活動は視覚的な動きや生物の動きに応答する領域と重なっていた。実験は閉眼で行ったことから、この領域は視覚や触覚などの多様な感覚情報が収束

する領域と言える。また頭頂葉や運動前野には様々な空間を表現する体や手を原点とする座標系が存在することが知られている。以上の結果は、右手と左手に加えた触覚刺激の時間順序が、頭頂葉や運動前野の空間的な情報シルビウス裂周囲の多種感覚が収束する「動き」の領域の情報を総合して決定されるという「動き投影仮説」を支持している。

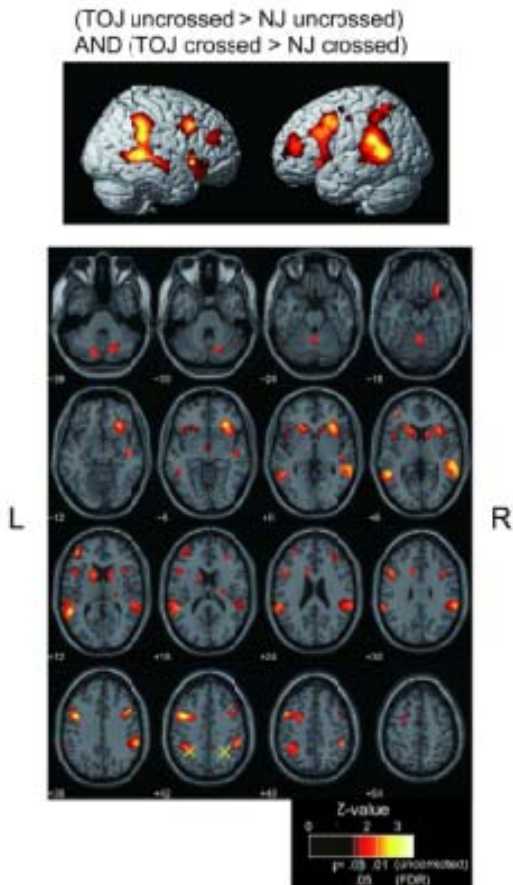


図6 時間順序判断に貢献する脳の領域 (論文①より転載)

(3) 経頭蓋磁気刺激(TMS)を用いた研究 (学会②)

腕交差に伴う右手と左手刺激の時間順序逆転には脳のどの領域が関与しているのだろうか。この点を明らかにするため、時間順序判断課題で活動が生じる側頭頭頂接合部にTMS刺激を一側性に加えて(0.9 Hz, 7分, 110% 運動閾値)活動を抑制し、逆転に対する効果を調べた。その結果、刺激と反対側の手を先行して刺激した場合のみ、逆転が回復することが明らかとなった。側頭頭頂接合部が時間順序判断の逆転現象に関与していることが示唆された。

(4) マウスを用いた免疫組織学的脳活動計測 (論文④)

時間順序判断群のc-Fosを発現する細胞密度は、両側大脳皮質を結ぶ交連線維が起こる一次体性感覚野(パレル野)のII-III層に加え、多種感覚が収束する2次感覚野において対照群と比較して有意に増加していた。マウスの脳で動きや空間の情報がどのように表現されているかに関しては未知の点が多いので直接動き投影仮説と比較することは難しい。しかし、多種感覚が収束する領域が関与する点はヒトの非侵襲脳活動計測の結果と矛盾しない。

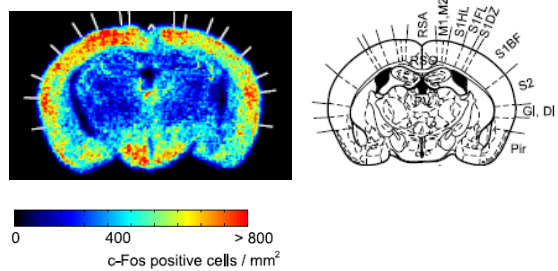


図7: 時間順序判断を行ったマウスのc-Fos発現細胞密度。課題遂行時の脳活動を反映する。(論文④より転載)

(5) サルを用いた神経生理学的研究 (論文③、学会③)

① MT野ニューロンの受容野の性質 (論文③)

本研究で注目しているMT野のニューロンの刺激位置-応答特性が、対数軸で表現した視覚座標にガウス分布を適用してできる関数形で近似できることが明らかになった。

② サッカー直前の適方向の変化 (学会③)

MT野やMST野など動く視覚刺激に反応する領域のニューロンには、好んで反応する視覚刺激の方向(適方向)を持つものが多い。我々の作業仮説が正しいとすれば、サッカー直前に「動き」の領域のニューロンの適方向が半数以上のニューロンで逆転するはずである。動き逆相関法を使って、2頭のサルのMT野、MST野とその周辺領域から神経活動計測を行った。その結果、サッカー開始前60-100msの時間帯に適方向が逆転するニューロンがMST野やV4t野に存在することを見出した(図8)。サッカー直前の視覚刺激の時間順序判断が逆転するのはこの時間帯に適方向が逆転するニューロンが存在するためである、という我々の仮説と矛盾しない結果が得られた。

但し、細胞群全体として半数以上のニューロンで逆転が生じるかどうかは領域に依存する可能性がある。今後の研究でさらに検討しなければならない。

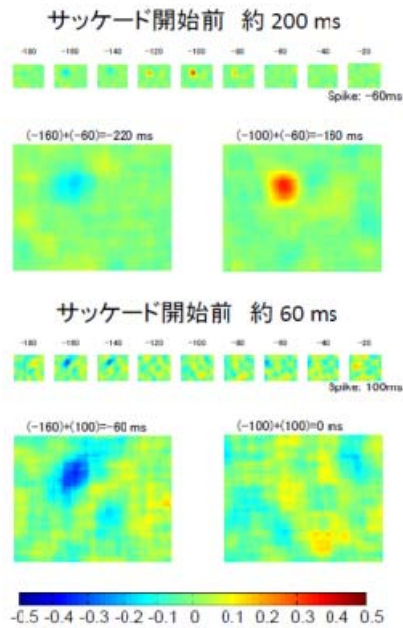


図8 サッケード直前の適方向の逆転
V4t から記録したニューロンの活動に動き逆相関法を適用して、受容野を求めた。サッケード開始前 160 ms の適方向の動きに対しては、潜時約 100 ms でスパイクを発生した（上段：赤のスポット）。一方、サッケード開始前 60 ms においては反適方向の刺激から潜時約 160 ms でスパイクを発生した（下段：青のスポット）。カラーバーは相関係数を示す。

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 21 件）

- ① Takahashi, T., Kansaku, K., Wada, M., Shibuya, S. & Kitazawa, S. Neural correlates of tactile temporal-order judgment in humans: an fMRI study. *Cereb Cortex*, in press, 査読有.
- ② Yamamoto, S., Miyazaki, M., Iwano, T. & Kitazawa, S. Bayesian calibration of simultaneity in audiovisual temporal order judgments. *Plos One*, in press, 査読有.
- ③ Kumano, H. & Uka, T. The spatial profile of macaque MT neurons is consistent with Gaussian sampling of logarithmically coordinated visual representation. *J Neurophysiol* 104, 61-75, (2010), 査読有.
- ④ Wada, M., Higo, N., Moizumi, S. & Kitazawa, S. c-Fos expression during temporal order judgment in mice. *PLoS One*

5, e10483, (2010), 査読有.

- ⑤ Ono, F. & Kitazawa, S. The effect of perceived motion-in-depth on time perception. *Cognition* 115, 140-146, (2010), 査読有.

〔学会発表〕（計 22 件）

- ① Saruwatari, M., Uka, T., Kitazawa, S.: Temporo-spatial dynamics of perisaccadic directional selectivity in areas MT and MST of the macaque monkey revealed by motion reverse correlation. The 41th Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2011.11.15, Washington DC, USA.
- ② Kitazawa, S.: Adaptations and illusions in conscious time perception. Rahmen des Schwerpunktkolloquiums Neurowissenschaften der Universität Hamburg, 2010.2.16, Hamburg, Germany.
- ③ Kansaku, K., Takano, T., Takahashi, T., Kitazawa, S.: Reciprocal roles for the right and left hemispheres in reversal of subjective temporal order due to arm crossing. The 39th Annual meeting of the Society for Neuroscience, 2009.10.17, Chicago, USA.

〔図書〕（計 1 件）

- ① Fujisaki, W., Kitazawa, S. & Nishida, S. Multisensory timing. in *The New Handbook of Multisensory Processes* (ed B Stein) (MIT Press, 2012). 査読有

〔その他〕

<http://www.fbs.osaka-u.ac.jp/jpn/general/lab/181/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北澤 茂 (KITAZAWA SHIGERU)
大阪大学・生命機能研究科・教授
研究者番号：00251231

(2) 研究分担者

宇賀 貴紀 (UKA TAKANORI)
順天堂大学・医学研究科・准教授
研究者番号：50372933

(3) 研究分担者

神作 憲司 (KANSAKU KENJI)
国立障害者リハビリテーションセンター
(研究所)・脳機能系障害研究部・室長
研究者番号：60399318