

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔平成29年度研究進捗評価用〕

平成26年度採択分
平成29年3月22日現在

霊長類の大規模神経回路活動記録・操作法による部分的意識の生成機構の解明

Elucidating the neural mechanism to generate the “partial awareness” by large-scaled neuron network analysis and circuit manipulation techniques in non-human primates

課題番号：26221003

伊佐 正 (ISA TADASHI)

京都大学・大学院・医学研究科・教授



研究の概要

一次視覚野損傷後に生じる「盲視」患者にみられる「何かがある感じ」という「部分的意識」の神経回路メカニズムを、一次視覚野損傷の「盲視ザル」に、メタ認知課題の一種である YES-NO 検出課題を課し、「見えた」と回答したときと「見えなかった」と回答したときの脳活動の違いを皮質脳波などを用いた大規模活動の解析と回路操作技術を組み合わせて明らかにする。

研究分野：神経科学

キーワード：神経回路、意識、霊長類、皮質脳波

1. 研究開始当初の背景

第一次視覚野 (V1) を損傷すると視覚的意識は失われるにもかかわらず、障害視野に提示された視覚対象に対し定位運動ができるという「盲視」と呼ばれる現象が起こる。我々は、一次視覚野を損傷したサルを作成しこの「盲視」のメカニズムを調べてきた。

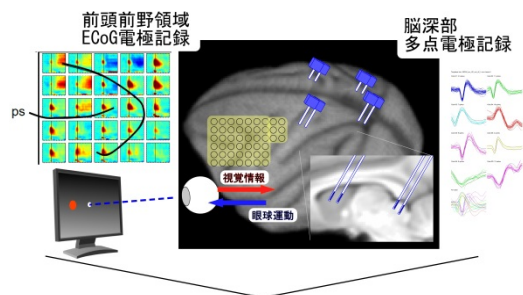
2. 研究の目的

盲視ザルにメタ認知課題 (YES-NO 検出課題) を行わせた結果、部分的に「見えている」と回答する「感受性」が残存しており、これが一部の盲視患者で報告されている「何かがある感じ」という「部分的意識」に相当する可能性がある。我々は、この「部分的意識」の脳内機構を大規模回路の動態として理解することを目指す。

3. 研究の方法

上記の目的のために、盲視ザルを作成し、その前頭前野の広範囲を覆うように多数の皮質脳波 (ECoG) 電極を配置、また頭頂間溝野および脳深部 (上丘、視床枕など) には単一ニューロンのスパイク活動および LFP の記録用の多点電極の埋め込みを行う。これらの電極より、サルによる視覚誘導性運動およびメタ認知課題遂行中の脳活動を記録し、広範囲の脳領域間の信号処理の関係性の時間的変化を抽出する。この信号処理に重要な脳部位へのムシモル注入による可逆的活動阻害およびウイルスベクターによる経路選択的・可逆的伝達阻害を行う。そして行動および大規模回路の動態の変容により、「部分的意識」の基盤となる大規模回路機構を明らか

にする。



「部分的意識」の基盤となる大規模回路の動態の抽出
4. これまでの成果

1) ECoG 電極による前頭前野領域の活動記録

前頭前野領域を含む大規模回路の動態を確認するために、マカクサルの前頭前野の広範囲の領域を覆うように 48 チャンネルの ECoG 電極を留置、眼球サッケード課題遂行中の活動を長期間安定的に記録・解析するシステムの構築に成功した。その結果、前頭眼野を含む広範な領域において、サッケード時に、 β 帯域および高 γ 帯域の信号変化が顕著に観察された。一方で、背外側前頭前野においてはそれと異なり、サッケード終了後の持続的活動が観察された。この活動は安定して記録できており、大規模回路記録解析の技術的基盤が整備された。また、3 頭の健常ザルで麻酔下安静時脳活動を fMRI によって記録したところ、FEF-LIP 間に高い機能的結合があることを見出した。

2) 盲視ザルの LIP 野のスパイク活動様式とムシモル注入による可逆的活動抑制の影響

2 頭の盲視ザルによる視覚誘導性サッケード遂行中の LIP のニューロンスパイク活動を微小タングステン電極で記録した。V1 損傷側の LIP ニューロンは、対側視野(障害視野)への視覚提示後、約 120ms から活動が上昇し、視覚応答を示した。この活動上昇は、サッケード終了まで持続した。また、損傷側 LIP へのムシモル注入により視覚誘導性サッケードのパフォーマンスに明らかな低下が見られ、LIP が盲視において重要な役割を果たしていることが証明された。

一方で、当研究室で開発されたウィルスベクター 2 重感染法を用い、盲視サルの上丘から視床枕に至る経路を選択的に遮断したところ、サッケードが障害されたことから、上丘一視床枕経路も重要であることが証明された。以上の結果から、上丘一視床枕一LIP に至る経路が盲視において鍵を握る経路であることが確定できた。

3) メタ認知 (Yes-No) 課題における行動結果の信号検出理論を用いた解析

以上の回路の解析、ECoG による大規模記録技術が確立した上で、重要なことはメタ認知を定量的に解析するフレームワークである。我々は、2 頭の盲視ザルにメタ認知 (Yes-No) 課題を行わせ、信号検出理論による「意識的気づき」を解析した。メタ認知 (Yes-No) 課題の成績は、行動選択のバイアスに依存する可能性もある。そこで、刺激(信号)の提示確率を変化させ、信号検出理論を用い、バイアスによる影響を省いた刺激提示に対する感度の測定を行ったところ、V1 損傷後も障害視野に提示された視覚刺激に対する感度は、健常側に提示された刺激に比べ、著しく低下しているが、ゼロではないことが明らかになった。このことは、盲視ザルが、意識的気づきが障害されている「部分的意識」状態にあることを示している。以上のように、言語的コミュニケーションができないサルにおいて、信号検出理論を用いて意識的気づきを定量的に記述するパラダイムを確立できたことは画期的な成果である。

4) 大規模脳活動データの次元圧縮法による主要回路抽出手法の確立

両側の運動前野、一次運動野、一次体性感覚野にそれぞれ 15 チャネルの ECoG 電極を装着し、上肢の到達一保持運動中の活動を健常時、頸髄部分損傷後の回復過程を通じて数か月にわたって記録し、それらの電極での神経活動と相互の間の Granger causality の大規模データに次元を圧縮する手法を適用し、損傷反対側運動前野から一時運動野、反対側運動前野から同側運動前野という 2 つの経路が主要な回路として抽出された(Chao et al. 投稿中)。

5. 今後の計画

前頭前野を含む広範な領域に多チャンネル

ECoG 電極を埋めた 1 頭のサルに、現在、メタ認知課題を訓練している。また、もう一頭も準備中である。さらにこれらのサルにおいて多点電極を脳深部にも慢性留置し記録を行う。これにより、盲視ザルにおけるメタ認知課題における「部分的意識」に対応する神経活動を記録する。このデータに 4) で開発した大規模回路解析手法を適用し、皮質領域と皮質下の領域間の時々刻々と変わる信号の関係性を明らかにする。またその中で浮かび上がってきた重要と考えられる脳領域および神経経路に対して、ムシモルおよびウィルスベクターを用いて、可逆的活動抑制および特異的神経経路の遮断を行う。その影響の確認を行う。これらの実験により、無意識下での視覚運動変換の信号処理を担う神経機構と「部分的意識」を生み出す神経機構を、大規模な神経回路における信号処理の動態として捉える。

既に記録・解析に関する技術的課題は全てクリアされており、残り 2 年間で、上記の研究を完成させる。

6. これまでの発表論文等

1. **Yoshida M., Hafed Z. M., Isa T** (2017). "Informative Cues Facilitate Saccadic Localization in Blindsight Monkeys." *Front Syst Neurosci* 11: 5.
2. **Veale R, Ziad MH., Yoshida M** (2016) How is visual salience computed in the brain? Insights from behaviour, neurobiology and modelling *Phil. Phil. Trans. R. Soc. B* 372: 20160113
3. **Sawada, M., Kato K, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Onoe H, Isa T and Nishimura Y** (2015). "Function of the nucleus accumbens in motor control during recovery after spinal cord injury." *Science* 350(6256): 98-101.
4. **Yoshida M, Isa T** (2015). "Signal detection analysis of blindsight in monkeys." *Sci Rep* 5: 10755.

ホームページ等

http://www.med.kyoto-u.ac.jp/organization-staff/research/doctoral_course/r-019/