

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 22 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350996

研究課題名(和文) 大脳皮質と基底核の機能連関による時間計測機構

研究課題名(英文) Neuronal mechanisms for interval timing in cerebral cortex and basal ganglia

## 研究代表者

稲瀬 正彦 (INASE, Masahiko)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：80249961

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：脳における時間情報の処理機構を解明するために、視覚刺激呈示時間の三分類課題を遂行中の動物から、大脳皮質前頭連合野と内側運動前野のニューロン活動を記録した。両領野で、刺激呈示期に刺激開始から一定時間後にピークを示す一過性活動と、刺激呈示終了後に刺激時間が長い、中間、短いかの分類に選択的な活動が見られた。これらの結果は、両領野がフィルタリング機構を活用して、協調して時間計測に関わり、時間情報の判断結果を表象していることを示唆する。

研究成果の概要(英文)：To clarify functional roles of prefrontal and medial premotor cortices in interval timing, neuronal activity was recorded from these areas of a monkey performing a duration classification task. A visual stimulus was presented to the animal from 0.8 to 4.8 sec. Following a delay period, the subject was required to classify the stimulus according to presented duration; long, middle or short. Two types of task-related activity were observed from both areas. First, phasic activity was found with constant peak times after the stimulus onset. This activity might function to filter current stimulus duration with the peak time for classification. Second, phasic activity was observed in the delay period, which changed according to the duration categories of the stimulus. This delay activity might represent temporal classification results of stimulus duration. These results suggest that prefrontal and medial premotor cortices share timing-related activity in duration classification.

研究分野：脳科学

キーワード：時間認知 前頭連合野 運動前野 神経細胞活動

## 1. 研究開始当初の背景

外界の認知や行動制御など、我々の日常の活動に、高次脳における時間情報の処理は欠かすことができない。また、パーキンソン病や統合失調症、注意欠陥多動障害などのヒトの精神神経疾患においても、時間認知や時限的な動作遂行の障害が認められ、時間情報処理の異常が上記疾患の行動障害の基盤をなすことが提唱されている。これまでのヒトの神経心理実験や脳機能イメージング研究などにより、大脳皮質前頭連合野や内側運動前野、頭頂連合野、大脳基底核、小脳などが、時間情報処理に関与していることが明らかにされてきた。しかし、時間の計測機構や時間情報の符号化様式などを含めて、これらの領域における時間情報処理のしくみの詳細については、未だ明らかにされていない。我々は、大脳皮質と大脳基底核の機能連関が時間情報処理の神経基盤であると考え、これらの領域の時間認知機構を、神経細胞活動レベルで解明することを目指して研究を進めている。

本研究を遂行するまでに、我々は、視覚刺激の時間弁別課題を開発して、課題遂行中のサルの前頭連合野と線条体から単一神経細胞活動を記録し解析してきた。課題では、呈示時間の異なる2種類の視覚刺激を、1秒間の遅延期間をはさんで呈示し、それに続く2回目の遅延期間後に、長く呈示された方の視覚刺激を選択させた。刺激呈示時間は200~1600msとした。前頭連合野では時間情報処理に関わる2種類の神経細胞活動を見出した(①、②)。一つは、視覚刺激呈示後の1回目、および2回目の遅延期間に、直前に呈示された刺激の呈示時間を、長短で二値的に表現する活動である。1回目の遅延期間の活動は、動物が自律的に設定した基準時間よりも、呈示時間が長いかわかりかを判別した結果を表現する活動と推測できた。2回目の遅延期間の活動は、二つの刺激の呈示時間を比較して、どちらの刺激が長く呈示されたか、の判断を表現する活動と考えられた。もう一種類の活動は、1番目の視覚刺激呈示開始後、刺激呈示時間によらず、開始から一定時間後に一過性に発射する活動である。この活動を用いて視覚刺激をフィルタリングすることで、呈示時間の推定や長短の判別が可能と考えられた(②)。

線条体からも時間情報処理に関わる遅延期の神経細胞活動を見出した(③)。2回目の遅延期には、前頭連合野と同じように、刺激呈示時間の弁別結果を表象する一過性活動が認められた。また、1回目の遅延期には、前頭連合野とは異なり、直前の視覚刺激の呈示時間により線形に増減する一過性活動が認められた。

これらの活動は、時間計測の神経機構を考える上で興味深い。これらの活動だけでは、時間計測機構の解明には不十分であり、さらなる検討が必要である。

## 2. 研究の目的

本研究では、より精緻な時間計測が必要な、視覚刺激の呈示時間を三分類する課題を開発した。この課題を遂行中のサルの前頭連合野や内側運動前野から神経細胞活動を記録して、時間情報処理の神経基盤、特に時間計測の神経機構や時間情報の符号化様式などを明らかにすることを目的とした。特に、前述した時間弁別課題で認められた、前頭連合野におけるフィルタリング機構がこの時間分類課題でも同様に働いている可能性があるのか、時間弁別の結果と同じように時間分類の結果も前頭連合野に表象されているのか、他の研究で示されているような、時間計測時に認められる漸増活動が、前頭連合野あるいは他の皮質領域に認められるか、などを検討した。これらにより、視覚刺激の時間情報処理に関わる神経機構の解明を企図した。

## 3. 研究の方法

視覚刺激の呈示時間を三分類する課題を開発し、その課題を遂行中のサルの大脳皮質前頭連合野と内側運動前野から神経細胞活動を記録した。神経細胞活動を解析し、時間計測の神経機構の解明を試みた。

課題遂行のため、サルの眼前に、視覚刺激呈示用のモニターと、左・中・右と中央下に押しボタンを計4個配置したパネルを配備した。この課題では、まず動物が中央下のボタンを押すと試行が開始し、モニター中央に白い小スポットが1秒間呈示された。その後モニター中央に緑の四角(C1)が0.8~4.8秒間呈示された。続く1秒間の遅延期間中には再び白い小スポットがモニター中央に呈示され、続いてモニターの左・中・右に緑の四角が三つ同時に呈示された。この呈示が反応を誘発するトリガー刺激となり、動物が、C1の呈示時間に応じて、左・中・右のいずれかの適切な押しボタンを、1.5秒以内に押すと正答とした。正答には報酬としてジュース1滴を与えた。正答となる適切な押しボタンは、C1の呈示時間が短い(0.8, 1.0, 1.2秒)場合には左ボタン、中間(1.6, 2.0, 2.4秒)の場合には中ボタン、長い(3.2, 4.0, 4.8秒)場合には右ボタンとした。呈示時間は、感覚刺激の弁別に関するWeber比を考慮して、上記のように割り当て、これらの中から試行毎にランダムに定めた。課題の制御にはTEMPO systemを用いた。このような課題制御システムを整備後、課題を遂行できるように2頭のサルの訓練を実施した。

訓練により動物が十分に課題を遂行できるようになった後、1頭のサルで、神経細胞活動の細胞外記録実験を実施した。記録にはパレン被覆タングステン電極 (FHC 社製) を用い、記録領域は両側の大脳皮質前頭連合野と内側運動前野とした。前頭連合野では主溝の背側部と腹側部から、内側運動前野では補足運動野と前補足運動野を含む領域から記録した。記録領域は、開頭時の脳溝の走行や視覚や体性感覚刺激への応答、微小電流刺激への反応などにより推定した。電極からの信号は増幅して、いったんハードディスクに保存し、単一神経細胞からのスパイクの同定、およびそれ以降の解析は、オフラインで行った。解析では、保存したデータから単一神経細胞活動を検出した後に、単一神経細胞における課題関連活動の解析、特に課題中の刺激呈示時間、あるいは時間分類の結果との関連について解析した。

#### 4. 研究成果

(1) 2頭のサルを訓練し、上述した課題を安定して遂行できるようになった。2頭のサルとも、同じような傾向の課題正答率を示した。時間分類課題においては、最も短い 0.8 秒と最も長い 4.8 秒では正答率が高く、時間カテゴリーの境界に近い 1.2, 1.6, 2.4, 3.2 秒では正答率が低かった。対照課題では、呈示時間による正答率の大きな違いはなかった。図 1 に 1頭の課題正答率を示す。

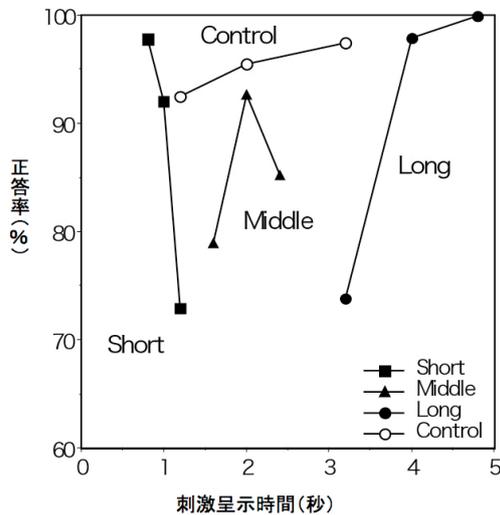


図 1 課題正答率

(2) 前頭連合野の背外側部から、484 個のニューロン活動を記録し、そのうち 124 個が時間分類課題で特異的な課題関連活動を示した。そのうち注目すべき活動の一つが、刺激呈示期の一過性活動である。刺激呈示時間によらず、刺激開始から一定の潜時で一過性に応答した。活動のピークが 1.2~1.8 秒付近にあり、視覚刺激に対する単純な on 反応ではない。この活動を生かして、呈示された

刺激をフィルタリングすることで、刺激呈示時間を分類することができると考えられる。図 2 に刺激呈示期の一過性活動の一例を示す。このニューロンでは、活動のピークが刺激開始から 1.6 秒だった。

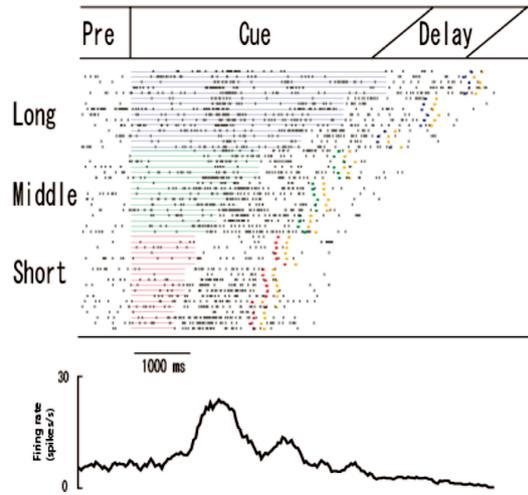


図 2 刺激呈示期の一過性活動

もう一つの注目すべき活動は、刺激呈示後の遅延期の一過性活動である。直前に呈示された刺激が長い、中間、あるいは短いにより、選択的な応答を示した。対照課題では刺激が反応ボタンの位置を示すことになるが、対照課題で応答したニューロンは除外しており、時間分類課題のこの遅延期応答は直後に実行する運動に関連する応答ではない。刺激の呈示時間を、長い、中間、あるいは短かに、分類した結果を表象する活動と考えられる。図 3 に遅延期の選択的一過性活動の一例を示す。このニューロンは、上に示す時間分類課題においては、刺激時間が中間に分類されたときにのみ一過性に応答し、長い、あるいは短いと分類されたときには応答しなかった。さらに、下に示す対照課題でも応答しなかったことから、この活動は、単に真ん中のボタンを押すという反応に関連する活動ではない。刺激時間の分類結果を表象する活動と考えられる。

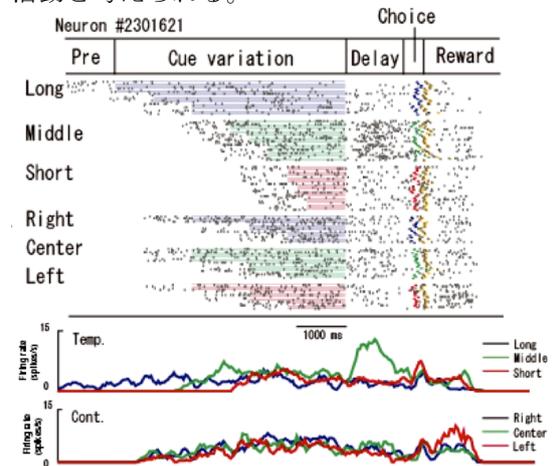


図 3 遅延期の選択的一過性活動

(3) 内側運動前野から、364 個のニューロン活動を記録し、そのうち 103 個が時間分類課題で特異的な課題関連活動を示した。前頭連合野の活動と同じような特徴を持つ、刺激呈示期の一過性活動と遅延期の一過性活動が見られた。加えて、内側運動前野では、刺激呈示期に漸増する持続性活動も記録された。刺激の途中から刺激終了にかけて漸増していく活動である。遅延期に減弱することや対照課題では活動が見られないことから、運動の準備に関わる活動ではない。一過性活動と同様にフィルタリングに関わるとも考えられるが、刺激呈示時間を計測する累算器として作用するとも考えられる。図 4 に刺激呈示期の持続性活動の一例を示す。このニューロンは、長い刺激の途中から活動を開始し、その活動は刺激終了にかけて漸増していった。中間や短い刺激、あるいは対照課題では、活動が見られなかった。累算器として作用して、刺激を長いと分類する過程に関わると考えられた。

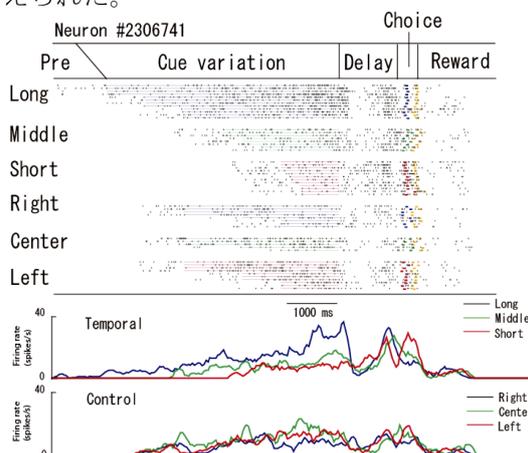


図 4 刺激呈示期の持続性応答

(4) 視覚刺激呈示時間の分類課題中に、前頭連合野と内側運動前野のニューロン活動を記録した。両領域で、刺激呈示期の一過性活動と遅延期の一過性活動が見られた。前者は刺激時間によらず刺激開始から一定時間後にピークを示す活動で、刺激時間のフィルタリングに関わると考えられた。後者は、刺激時間が長い、中間、短いかで選択的な応答を示し、刺激時間の分類結果を表象する活動と考えられた。加えて、内側運動前野では、刺激呈示期の後半に、漸増する持続性活動が見られた。この活動は、累算器として作用して時間計測に関わると考えられた。

時間計測のコアシステムを形成すると考えられている前頭連合野と内側運動前野とは、神経細胞活動の特性が共有されていた。両領域が協調して時間計測に関わっていることと、視覚刺激の呈示時間の計測にはフィルタリング機構に関わっていること、そして時間の弁別や分類という時間情報の判断の

結果が、両領域に表現されていることが示唆された。これらの活動が、視覚刺激の時間情報処理に関わる神経基盤となっていると考えられる。加えて、内側運動前野が、累算器の機構で、視覚刺激の時間計測に関わることも示唆された。

本研究の第一の意義は、時間情報処理の神経基盤、特に時間計測に関わる神経機構の解明への貢献である。感覚刺激の強さや場所、種類などと異なり、刺激の時間に関しては神経科学分野の大冊の教科書でも、脳内表象などが未だ明示的には記載されていない。時間情報の脳内処理機構の解明は、神経科学領域の教科書に加筆を迫る、極めて有意義な知見である。さらに、このような神経機構の解明は、注意欠陥多動障害や統合失調症など、時間情報処理の異常が行動障害の基盤をなす、と考えられている精神神経疾患のシステム脳科学的な病態解明に役立ち、新たな治療法や対処法の開発に貢献できる。

今後、これまで別々の課題で検討されてきた、視覚刺激の時間知覚と運動待機中の時間再生に関して、同一ニューロンがどのように関わるのかを検討していき、二つの時間計測過程を 1 試行に含有する課題を開発して、課題遂行中のサル前頭連合野や内側運動前野の神経細胞活動を解析していく必要がある。その結果は、時間知覚と時間再生とで、フィルタリング機構と漸増活動機構が使い分けされているのか、あるいは、前頭連合野と内側運動前野とは、フィルタリング機構と漸増活動機構を使い分けしているのか、さらに時間知覚と時間再生の双方に関わる、時間情報処理の中核的な神経基盤となるのはどこか、などの解明に結びつく。

#### <引用文献>

- ① Oshio K, Chiba A, Inase M (2006) Delay period activity of monkey prefrontal neurons during duration-discrimination task. *Eur J Neurosci*, 23: 2779-2790
- ② Oshio K, Chiba A, Inase M (2008) Temporal filtering by prefrontal neurons in duration discrimination. *Eur J Neurosci* 28: 2333-2343
- ③ Chiba A, Oshio K, Inase M (2008) Striatal neurons encoded temporal information in duration discrimination task. *Exp Brain Res*, 186: 671-676

## 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 4 件)

① Chiba A, Oshio K, Inase M (2016)  
Neuronal activity in the monkey medial premotor areas during a duration classification task. J Physiol Sci, 66: S173 査読無

② Chiba A, Oshio K, Inase M (2015)  
Neuronal representation of duration discrimination in the monkey striatum. Physiological Reports 3: e12283 査読有  
DOI: 10.14814/phy2.12283

③ Chiba A, Oshio K, Inase M (2015)  
Neuronal activity in the monkey prefrontal cortex during a duration classification task. J Physiol Sci, 65: S260 査読無

④ Chiba A, Oshio K, Inase M (2014)  
Temporal information processing of visual and auditory cues in monkey prefrontal cortex during a duration discrimination task. J Physiol Sci, 64: S250 査読無

[学会発表] (計 6 件)

① Chiba A, Oshio K, Inase M. Neuronal responses engaged in temporal classification in the monkey medial premotor areas. 第39回日本神経科学大会、2016年7月20日、パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

② Chiba A, Oshio K, Inase M. Prefrontal neuronal responses in duration classification. 第38回日本神経科学大会、2015年7月30日、神戸国際会議場 (兵庫県・神戸市)

③ Chiba A, Oshio K, Inase M. Information processing for duration discrimination of different sensory stimuli in monkey prefrontal cortex. 第37回日本神経科学大会、2014年9月11日、パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

稲瀬 正彦 (INASE, Masahiko)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号: 80249961