

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 4 月 30 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01994

研究課題名(和文) 時間の知覚と再生の基盤となる高次脳の神経細胞活動

研究課題名(英文) Neuronal activity underlying time perception and time regeneration in the higher brain

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) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、外界の認知や行動制御に不可欠な時間情報処理の神経基盤を、神経細胞活動レベルで解明することを目的とした。視覚刺激の時間知覚と運動待機中の時間生成との二つの時間計測過程を含む行動課題を開発し、課題遂行中のサルの前頭連合野の神経細胞活動を記録した。その結果、異なる神経細胞群が、それぞれ視覚刺激の呈示期間と運動待機期間とに、時間計測に関連する活動を呈することを見出した。この結果は、時間知覚と時間生成とで異なる神経機構が関わることを示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、まず、時間情報の脳内処理機構の解明に寄与する。時間情報処理機構は、未だ神経科学分野の教科書にも明示的に記載されておらず、極めて有意義な知見である。さらに、薬物投与などにより主観的な時間を操作し、そのときの課題関連活動の変化を調べることで、主観的な時間を生成する神経機構の解明へと発展させることができる。また、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つ。

研究成果の概要(英文)：Interval timing is vitally important in sensory perception and motor control. In the research on interval timing, it has not been clarified whether duration perception and interval generation share a common neuronal mechanism. To investigate the possible shared neuronal mechanism, neuronal activity was recorded from monkey prefrontal cortex (PFC) during the task in which subjects estimated durations of a visual stimulus and produced intervals indicated by the duration of the visual stimulus in motor preparation. A group of PFC neurons exhibited timing-related activity during the stimulus presentation period when the subjects measured and judged stimulus duration. Another group of neurons showed build-up activity during the movement retention period when the subjects produced an interval for the movement start. These results suggest that different neuronal mechanisms might work for the duration perception of visual stimulus and for the interval generation in motor preparation in PFC.

研究分野：脳科学

キーワード：時間認知 時間再生 神経細胞活動 前頭連合野

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 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 (Allman & Meck 2012)。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、未だ十分には解明されていない。

これまでの神経細胞活動レベルの研究で、秒単位の時間間隔の生成時に、時間の経過に伴って漸増する活動が報告されている。たとえば、頭頂連合野では、手がかり刺激で呈示された時間だけ待機した後に急速眼球運動を行う課題で、待機期間中に運動開始のタイミングに向けて漸増する活動が見られた (Leon & Shadlen 2003)。また、内側運動前野でも、指示された時間だけ待機した後に上肢運動を行う課題で、待機期間中に運動開始のタイミングに向けて漸増する活動が見られた (Mita et al. 2009)。このような漸増活動は、適切なタイミングで運動を開始するための時間計測、すなわち内的に時間を生成していくことに関わると考えられている。

一方、我々の研究では、時間認知に関わる神経基盤を解明する目的で、視覚刺激の時間弁別課題を開発し、課題遂行中のサルの前頭連合野や線条体から神経細胞活動を記録し解析した。課題では、呈示時間の異なる赤と青の視覚刺激を、1秒間の遅延期間をはさんで連続して呈示し、それに続く2回目の遅延期間後に、長く呈示された色の視覚刺激を選択させた。刺激呈示時間は200~1600msとした。前頭連合野から、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 (Oshio et al. 2006, 2008)。一つは、視覚刺激呈示後の1回目と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に比した長短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、1番目に比した2番目の刺激の呈示時間の長短を表現する活動、すなわち、どちらの刺激が長く呈示されたか、の判別を表現する活動と考えられた。もう一種類の活動は、1番目の視覚刺激の呈示開始後に、刺激呈示時間によらず、呈示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、刺激呈示時間の推定や長短の判別が可能と考えられた (Oshio et al. 2008)。さらに、遅延期間に見出された2種類の神経細胞活動は、線条体においても見出されている (Chiba et al. 2015a)。

さらに、我々は、視覚刺激の呈示時間を三分類する課題を開発し、課題遂行中のサルの前頭連合野から神経細胞活動を記録し解析した。課題では、視覚刺激を800~4000ms間呈示し、呈示後に、視覚刺激の呈示時間を長、中、短に分類させた。前頭連合野では、時間弁別課題の遂行時と同様に、視覚刺激の呈示開始後、呈示開始から一定時間後に一過性に発射する神経細胞活動が見られた (Chiba et al. 2015b)。細胞集団でみると、この一過性活動の反応潜時が1000-3000msの間に数ピーク有して分布し、これらの活動を用いて視覚刺激をフィルタリングすることで、刺激呈示時間の推定や長・中・短の分類が可能と考えられた。

このように、我々の研究では、時間認知に関わる視覚刺激の時間計測過程で、視覚刺激の呈示開始から一定時間後に一過性に発射する神経細胞活動が認められた。この活動を利用して視覚刺激をフィルタリングすることで、呈示時間を推定していると考えられた。一方、これまでの報告では、運動制御に関わる運動待機期間の時間生成過程において、運動待機期間中に運動開始のタイミングに向けて漸増する神経細胞活動が認められている。この一定レベルに向けて増加していく活動により、内的に時間を生成していると考えられている。このような二つの時間計測機構、フィルタリング機構と漸増活動機構が、どのように機能分担、あるいは機能連関しているのか、は明確ではない。すなわち、時間認知と運動制御という時間計測が必要とされる状況の違いが異なる神経機構を働かせているのか、前頭連合野と内側運動前野という領域の違いにより異なる神経機構が働いているのか、同一の神経基盤は異なる二つの神経機構を活性化できるのか、などの問題点が浮かび、本研究を着想するに至った。

### 2. 研究の目的

外界の認知や行動制御に不可欠な、時間情報処理に関わる神経基盤を、神経細胞活動レベルで解明することを目的として研究を進めている。本研究では、特に、我々が見出した時間認知における時間計測過程で機能するフィルタリング機構と、他者の報告にある運動制御における時間生成過程で機能する漸増活動機構との、機能連関や機能分担について、前頭連合野の神経細胞活動の解析により検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

視覚刺激の時間知覚と運動待機中の時間生成の、双方の時間計測過程を1試行に含有する課題を開発して、課題遂行中の二ホンザルの大脳皮質前頭連合野の単一神経細胞活動を記録し解析した。課題遂行のため、動物の眼前に、視覚刺激呈示用のモニターと、モニター下に押しボタンを上下に2個配置したパネルを配備した。この課題では、動物が下のボタンを押すと試行が開始し、まずモニター中央に白い小スポットが1秒間呈示される。その後モニター中央に緑の四角(C1)が異なる持続時間で呈示された。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、続いてモニターの中央に赤の四角が呈示された(C2)。このC2の呈示開始からC1の呈示時間に基づいて定められる待機期間が経過した後に、下のボタンを放して上のボタンを押すと正しい試行となる。C1呈示時間は、0.8秒、1.6秒、3.2秒のいずれかとし、それぞれで正試行となる運動待機時間を、感覚刺激の弁別に関するWeber比も考慮して、3.2~4.8秒、1.6~3.2秒、0.8~1.6秒と設定した。正試行では、報酬としてジュース1滴を与えた。この課題では、視覚刺激C1の呈示時間の計測と、C2呈示開始後の運動待機期に、C1呈示時間に基づいた時間の生成が要求される。この課題の制御には、TEMPO systemを用いた。

課題の制御システムを整備後、課題を遂行できるように2頭のニホンザルを訓練した。訓練により動物が高い正答率で安定して課題を遂行できるようになった後、神経細胞活動の記録実験を開始した。主な記録領域は、大脳皮質前頭連合野の主溝の背側部と腹側部とした。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検出、およびそれ以降の解析はオフラインで行った。記録実験と平行して、神経細胞活動の解析を進めた。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、まず課題関連活動の解析、特に時間計測期間中の一過性活動や漸増活動の有無に着目して解析を進めた。その結果に基づいて、同一の神経細胞集団が、視覚刺激の時間知覚と運動待機中の時間生成の双方に関わるのか、あるいはフィルタリング機構と漸増活動機構は、時間知覚と時間生成とで使い分けられているのか、などの問題を検討した。

#### 4. 研究成果

訓練により、2頭の動物は80%以上の正答率で課題を遂行できるようになった。C2呈示開始後から運動開始までの運動待機時間は、C1呈示時間が3.2秒のときには1.0~1.2秒に中央値があり、C1呈示時間が1.6秒、0.8秒のときには、それぞれ中央値が2.6~2.8秒、3.4~3.6秒であった。図1は、典型的な1セッションの運動待機時間の分布を、C1呈示時間毎に示す。C1に応じて運動待機時間の中央値が異なることに加えて、運動待機時間の分布様式も異なることから、動物がC1呈示時間の短・中・長に対応した運動待機時間を、それぞれC2提示開始から生成していることが示唆される。

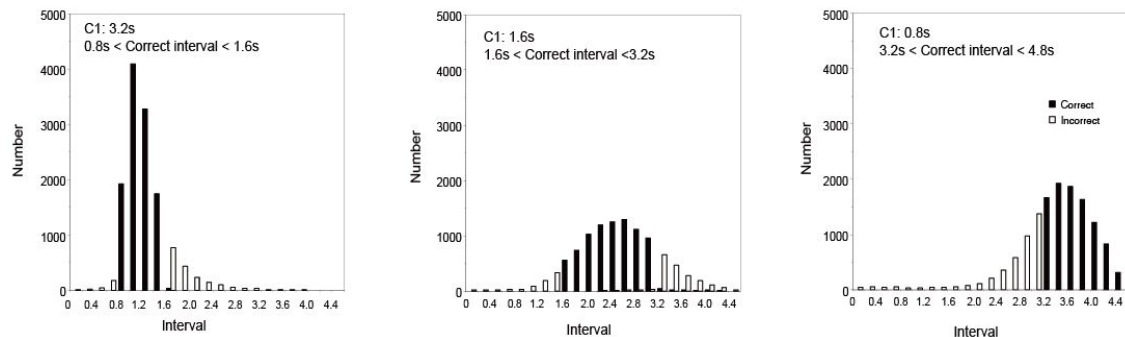


図1. 各C1呈示時間における運動待機時間の分布

大脳皮質前頭連合野から、297個の単一神経細胞活動を無作為に記録し、課題との関連を解析した。C1呈示期間、C1に続く遅延期間、C2呈示期間(運動待機期間)に、それぞれ10個、20個、65個の神経細胞から時間計測に関連する活動が見出された。C1呈示期間では、呈示開始から一定時間後に一過性に発射する活動と、呈示の途中から終了に向けて漸増する活動が見出された。図2に漸増する神経細胞活動の1例を示す。この神経細胞は、長いC1呈示期間の後半から終了にかけて漸増する活動を示した。この活動は、C1呈示時間の計測と「長い」の分類に関連すると考えられる。遅延期間には、直前に呈示されたC1呈示時間の短・中・長に応じて、選択的に、一過性に発射する活動が見出された。呈示時間の分類結果の表象、さらにその記憶に関連する活動と考えられる。運動待機期間には、待機期間の終了に向けて漸増する活動が見出された。図3にその1例を示す。この神経細胞は、長・中・短の運動待機期間に、それぞれ異なる傾斜で、期間の終了に向けて漸増する活動を示した。また、実際の運動開始直前には増加活動は消失していた。運動の開始そのものに関連するのではなく、運動待機中の長・中・短それぞれの時間生成に関連すると考えられた。

上述したC1呈示期間、遅延期間、及び運動待機期間の活動は、それぞれ異なる神経細胞で見出された。このような結果は、前頭連合野の異なる細胞群が、それぞれ視覚刺激の時間知覚と運動待機中の時間生成とに関与することを示唆する。

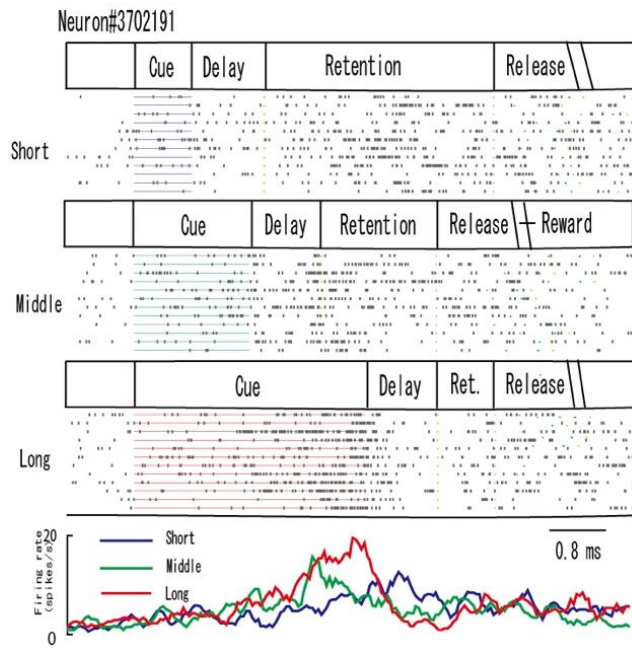


図2 . 視覚刺激の呈示時間計測中の神経細胞活動

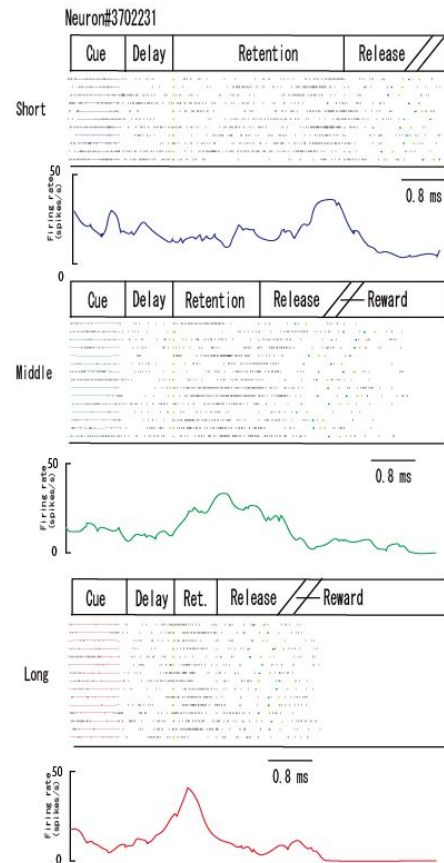


図3 . 運動待機期間中の神経細胞活動

本研究成果は、まず、今後の高次脳内での時間情報処理機構の解明に寄与する。時間情報処理機構は、未だ神経科学分野の大冊の教科書にも明示的に記載されておらず、極めて有意義な知見である。さらに、視覚刺激の呈示法や薬物投与などにより主観的な時間を操作することができ、主観的な時間が変化したときに上述した課題関連活動がどう変化するかを調べることで、主観的な時間を生成する神経機構の解明へと発展させることができる。また、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とその治療戦略の開発に役立つ。

<引用文献>

Allman MJ, Meck WH (2012) Pathophysiological distortions in time perception and timed performance. *Brain* 135: 656-677.

Chiba A, Oshio K, Inase M (2015a) Neuronal representation of duration discrimination in the monkey striatum. *Physiol Rep* 3: e12283.

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

Leon MI, Shadlen MN (2003) Representation of time by neurons in the posterior parietal cortex of the macaque. *Neuron* 38: 317-327.

Mita A, Mushiake H, Shima K, Matsuzaka Y, Tanji J. Interval time coding by neurons in the presupplementary and supplementary motor areas. *Nat Neurosci* 12: 502-507.

Oshio K, Chiba A, Inase M (2006) Delay period activity of monkey prefrontal neurons during duration-discrimination task. *Eur J Neurosci* 23:2779-2790.

Oshio K, Chiba A, Inase M (2008) Temporal filtering by prefrontal neurons induration discrimination. *Eur J Neurosci* 28:2333-2343.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Higurashi Y, Maier MA, Nakajima K, Morita K, Fujiki S, Aoi S, Mori F, Murata A, Inase M	4. 巻 122
2. 論文標題 Locomotor kinematics and EMG activity during quadrupedal versus bipedal gait in the Japanese macaque.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Neurophysiol	6. 最初と最後の頁 398-412
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/jn.00803.2018	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 Chiba A, Morita K, Oshio K, Inase M	4. 巻 70
2. 論文標題 Neuronal activity of the monkey prefrontal cortex in a duration estimation and production task.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Physiol Sci	6. 最初と最後の頁 S141
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Chiba A., Oshio K., Inase M.	4. 巻 68
2. 論文標題 Neuronal activity involved in temporal classification in the monkey medial premotor areas.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Physiol Sci	6. 最初と最後の頁 s158
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Chiba A, Morita K, Oshio K, Inase M
2. 発表標題 Temporal information representation of different modes of sensory stimuli for duration discrimination in monkey medial premotor areas
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 A. Chiba, K. Oshio, M. Inase
2. 発表標題 Neuronal mechanisms of interval timing in the monkey dorsomedial frontal cortex
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会（神戸）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 A. Chiba, K. Morita, K. Oshio, M. Inase
2. 発表標題 Interval timing of visual and auditory cues for duration discrimination in monkey prefrontal cortex
3. 学会等名 9th FAOPS Congress（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 千葉惇、生塩研一、稲瀬正彦
2. 発表標題 サル前頭前野と内側運動前野における特徴的な時間計測関連活動
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会（神戸）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 千葉惇、生塩研一、稲瀬正彦
2. 発表標題 サル内側運動野における時間3分類課題の神経細胞活動
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会（高松）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

なし

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