

## 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 3月31日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21500376

研究課題名（和文） 異種感覚刺激の時間弁別に関わる神経基盤

研究課題名（英文） Neural mechanism for temporal discrimination of visual and auditory sensory stimuli

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

研究成果の概要（和文）：時間認知、特に異なる種類の感覚刺激の呈示時間を識別する脳内機構を解明する目的で、視覚と聴覚の刺激を用いた時間弁別課題を遂行中の動物から、大脳皮質前頭連合野の神経細胞活動を記録した。刺激呈示期には各感覚モダリティに選択的に応答する細胞が多く、時間識別期には感覚種を統合して呈示時間の長短を表現する細胞が見られた。この結果は、異なる感覚種の時間情報が、前頭連合野において、部分的に異なる神経回路で処理されることを示唆する。

研究成果の概要（英文）：To investigate neuronal mechanism for interval timing, especially for temporal discrimination of sensory stimuli with different modality, we recorded neuronal activity from prefrontal cortex of animals performing a temporal discrimination task using visual and auditory stimuli. Many prefrontal neurons selectively responded to visual and auditory stimuli during stimulus presentation periods while a group of neurons represented relative duration for visual and auditory stimuli in a discrimination decision phase. These results suggest temporal information of visual and auditory stimuli is processed partially in different neuronal networks in prefrontal cortex.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学、神経・筋肉生理学

キーワード：認知、時間、大脳皮質、大脳基底核、神経細胞活動

## 1. 研究開始当初の背景

時間情報は、外界の認知や行動の制御など、我々の日常生活において極めて重要な役割を果たしている。しかし、脳における時間情報処理機構は、未だ十分には明らかにされていない。脳機能イメージング研究により、時間情報処理に関わる脳領域として、大脳皮質前頭連合野と頭頂連合野、大脳基底核、小脳などが明らかにされてきた。また神経心理学的研究や動物の損傷実験では、大脳基底核の障害により、内部時計のスピードや時間情報の記憶が乱れることが報告されている。これらの結果をふまえて、Matell と Meck (2004) は、時間認知過程が、黒質ドパミン系を含めた大脳皮質-大脳基底核回路で実行される、という仮説を提唱した。

我々は、その仮説に基づき、大脳皮質前頭連合野と大脳基底核との機能連関による時間認知の仕組みを、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。これまでに、視覚刺激の時間弁別課題を遂行中に、サルの前頭連合野から単一神経細胞活動を記録・解析し、時間情報処理機構の解明を進めてきた。前頭連合野では2種類の時間情報処理に関わる神経細胞活動が見出された。一つは、視覚刺激呈示後に、刺激の呈示時間を、相対的な長短で表現する活動である。もう一つは、視覚刺激呈示中に、開始から一定時間後に一過性に発射する神経細胞活動である。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、自律的な基準時間に対する長短の判別が可能と考えられた。

このように時間認知機構の解明は進んでいるが、まだ解明すべき大きな問題点が残っている。一つは、感覚モダリティの特異性についてである。これまでの実験では、我々の研究を含めて、視覚刺激の呈示時間を対象と

してきた。しかし、時間情報処理機構を解明するためには、視覚だけではなく、聴覚など他の感覚モダリティを考慮しなければならない。時間認知に関して、感覚モダリティにかかわらず一つの中枢が存在するという考え方と、感覚モダリティにより関与する脳システムが異なるという考え方が対立している。これまでに見出してきた時間情報処理に関する神経細胞活動が、視覚刺激に関して特異的なのか、他の感覚モダリティの刺激に対しても同様に認められるか、について明らかにする必要がある。

## 2. 研究の目的

本研究では、時間認知の神経機構について、特に前頭連合野内の神経ネットワークでの、あるいは前頭連合野と大脳基底核とを結ぶ神経回路での時間計測システムについて、検討する。解明すべき点の一つは、感覚モダリティの特異性についてであり、視覚刺激と聴覚刺激の時間情報処理に、共通の神経機構が関わるのか、あるいはそれぞれに異なる神経回路が関与するのか、という点である。もう一つは、1秒前後の時間計測システムそのものについてであり、特に皮質基底核ループが時間の計測過程を担うという仮説の検証である。異なる領域から神経細胞活動を同時記録し、同時記録された多数の神経細胞活動を解析することにより、皮質基底核ループの動作原理を検討する。

## 3. 研究の方法

実験には2頭のニホンザルを用いた。まず視覚刺激と聴覚刺激を用いた時間弁別課題を遂行できるように動物を訓練した。まず、視覚刺激のみの課題では、動物が中央下のホールボタンを押すと試行が開始し、眼前正面のモニターの中央に白い小スポットが呈

示された。1秒後にモニター中央に緑の四角(C1)が呈示された。続く遅延期間に再び白い小スポットが1秒間呈示され、その後に再びモニター中央に緑の四角(C2)が呈示された。続く1秒間の遅延期間後に、モニターの左右に青と赤の四角が同時に呈示された(C3)。C1とC2を比較し、C1が長く呈示された場合は青の下にあるボタンを、C2が長かった場合は赤の下にあるボタンを選択すると正答で、動物は報酬として果物ジュースを与えられた。C1とC2の長短の順序およびC3における赤青の配置は、ランダムに定めた。刺激の呈示時間は、0.2~1.8秒間(0.2秒間隔)の間で適宜定めた。視覚刺激と聴覚刺激を用いた時間弁別課題では、C1あるいはC2期間に、視覚刺激に替わって聴覚刺激を与えた。聴覚刺激は、視覚刺激と同様の呈示時間の1000Hzの音刺激とした。聴覚刺激呈示時には、モニター上に遅延期間に呈示される白い小スポットがそのまま表示された。C1とC2の組み合わせとして、視覚-視覚、視覚-聴覚、聴覚-視覚、聴覚-聴覚が可能となり、これを試行毎にランダムに用いた。

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、記録実験を開始した。まずネブタール全身麻酔下で、無菌的に、頭部固定用装置と電極刺入のためのチェンバー等を取り付ける手術を行った。十分な術後回復期間をおいた後に、課題遂行中の動物からの神経細胞活動記録を開始した。記録には主にエポキシ被覆タングステン電極(FHC社製)を用いた。大脳皮質前頭連合野の主な記録領域は、これまでの結果に基づき、前頭葉の主溝の背側部と腹側部とした。大脳基底核線条体からの記録領域は、前頭連合野が主に投射している線条体吻側部を中心とした。電極からの信号はアンプで増幅し、保存した。

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、まず視覚刺激と聴覚刺激の時間情報処理における共通性について検討した。これまでに我々が見出してきた、視覚刺激の時間情報処理に関わる前頭連合野の神経細胞活動が、聴覚刺激に対しても同様に見られるかどうか、という点である。

#### 4. 研究成果

神経細胞記録時には、2頭の動物とも、一定の正答率(平均86%)で課題を遂行できるようになっていた。ただし、正答率は呈示時間の長短の順序や刺激種類の組み合わせにより異なっていた。刺激の組みあわせに関しては、2頭とも聴覚-聴覚の試行で他の試行よりも正答率が低かった。また全体としては、長-短の順序の試行の方が短-長の試行よりも正答率が低かった。さらに、聴覚-聴覚の組み合わせで長-短の順序の試行で、特に正答率が低かった。また、長-短試行では2つの呈示時間の比により正答率が変動する傾向がみられたが、短-長試行では呈示時間の比の正答率への影響が小さかった。

2頭の動物の大脳皮質前頭連合野から860個の単一神経細胞活動を記録した。多くの神経細胞が感覚刺激呈示期(C1期、C2期)や刺激提示後の遅延期に、刺激呈示時間や感覚モダリティによって活動を変化させた。そのうち、64個の神経細胞がC1に、139個の神経細胞がC2に応答した。

C1応答細胞のうち47個が視覚刺激のみに、8個が聴覚刺激のみに反応しており、C1応答細胞の約85%が感覚モダリティに特異的な反応を示した。また視覚刺激に応答する細胞が聴覚刺激に応答する細胞よりもはるかに多かった。C1応答のピーク時間を調べてみると、視覚刺激に対する応答の方が聴覚刺激応答よりも早い傾向が認められた。

C2応答細胞のうち、72個が視覚刺激のみ

に、31個は聴覚刺激のみに、そして36個が両方の刺激に反応した。C1 反応細胞と同様に、視覚刺激に反応する細胞が聴覚刺激に反応する細胞よりもはるかに多かった。C2 反応のピーク時間を調べてみると、視覚刺激反応と聴覚刺激反応とが、全体としてほぼ同様の分布を示した。ただし C1 反応のピーク時間の分布と異なり、刺激呈示開始から1秒以上にピークが認められる非常に遅い反応も、視覚刺激反応と聴覚刺激反応の双方に存在した。また視覚刺激と聴覚刺激の両方に反応する細胞では、それぞれの刺激に対して異なるピーク時間で反応する例も多く、その場合、視覚刺激に対する反応が聴覚刺激反応よりも早い傾向が認められた。

2つの刺激呈示後の遅延期（D2 期）には266個の神経細胞が反応した。D2 反応細胞のうち、96個は長-短試行と短-長試行とで、活動が異なっていた。すなわち、呈示順序に基づいて相対的な呈示時間を表現していた。このような活動は、私たちの以前の研究で、視覚刺激のみを用いた時間弁別課題中にも見出されている。この相対的な呈示時間を表現する活動は、多くの神経細胞で、視覚刺激後でも聴覚刺激後でも同様に見られた。ただし、C2 の感覚モダリティに依存して反応を変化させる神経細胞も認められた。C2 が視覚刺激、あるいは聴覚刺激の試行のみで、長-短試行と短-長試行とを区別する活動である。

以上の結果は、大脳皮質前頭連合野においては、視覚刺激と聴覚刺激の時間情報が、少なくとも部分的に、異なる神経ネットワークにおいて、あるいは異なる様式で処理されていることを示唆する。

## 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3件)

- ① Wakayama A, Matsumoto C, Ohmure K, Inase M, Shimomura Y (2012) Influence of background complexity on visual sensitivity and binocular summation using patterns with and without noise. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 査読有 53:387-393.
- ② Wakayama A, Matsumoto C, Ohmure K, Inase M, Shimomura Y (2011) Influence of target size and eccentricity on binocular summation of reaction time in kinetic perimetry. Vision Res. 査読有 51:174-178.
- ③ Ishida H, Nakajima K, Inase M, Murata A (2010) Shared mapping of own and others' bodies in visuotactile bimodal area of monkey parietal cortex. J. Cogn. Neurosci. 査読有 22:83-96.

[学会発表] (計6件)

- ① Chiba A, Neuronal activity in monkey prefrontal cortex during a duration discrimination task with visual and auditory cues. 第89回日本生理学会大会、2012年3月31日、松本
- ② Chiba A, Response properties of monkey prefrontal neurons to visual and auditory cues in a duration discrimination task. 第34回日本神経科学大会、2011年9月16日、横浜
- ③ Chiba A, Cue response properties of monkey striatal neurons during duration discrimination task. 第33回日本神経科学大会、2011年9月3日、神戸

## 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