

研究終了報告書

研究課題 「時間順序の脳内協調表現」

研究期間：平成 15 年 10 月 1 日～
平成 17 年 9 月 30 日

研究代表者氏名 北澤 茂
(順天堂大学医学部、教授)

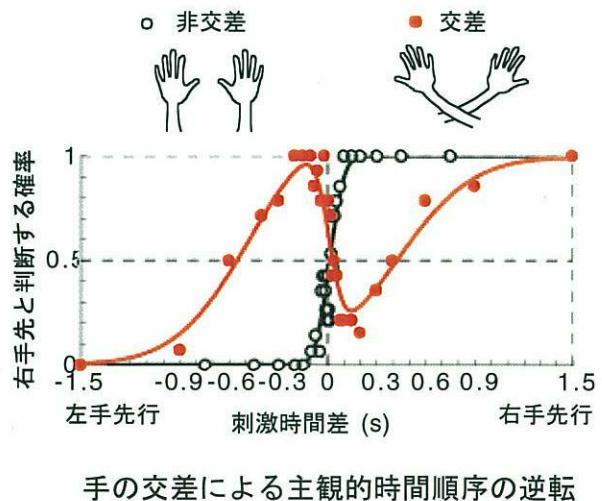
1. 研究実施の概要

脳のニューロン間の信号の伝達には時間がかかり、しかも多数のループがあるので、信号の前後関係は逆転しやすい。しかし、信号の順序の誤りは生存を脅かす可能性があるから、脳の中には、時間を安定に表現するための何らかの原理が隠されているはずだ。100-1000億のニューロンを協調させて高度な情報処理を実現している脳の中で信号の時間順序がいかに決定され、表現されているかを明らかにし、脳の中の時間情報処理の基本原理に迫ることが本研究の目標である。

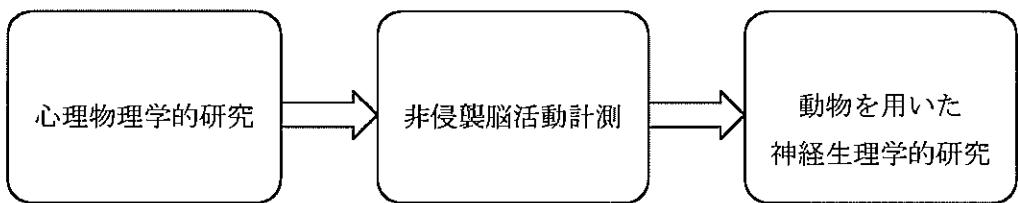
本継続研究課題の柱は、既推進事業中に発表した時間順序の錯覚現象(Yamamoto & Kitazawa, Nature Neuroscience, 2001)の脳内メカニズムを解明することである。右手と左手にそれぞれ刺激を与えて時間順序を判断させると、通常は時間差0.03秒程度で7割、0.1秒で95%以上の正解が可能である（下図白丸）。しかし、腕を交差させると、刺激時間差0.3秒程度の範囲で時間順序の判断の逆転が増え、極端な場合には判断曲線がN字型を示す（下図赤丸）。刺激時間差が1.5秒になると再び正解することから、本現象は単なる右手と左手の取り違えでは説明できない。

一方、手に持った棒の先端に与えた刺激の時間順序を判断させた場合は、手を交差することなく棒を交差するだけで時間順序が逆転した。皮膚受容器からの信号は、手あるいは手に持った棒など、その信号の原因が生じたと推定される「空間内の」適切な位置に関連付けられて初めて時間的に順序付けられると我々は推定した。

2年間の研究期間において我々は大きく分けて次の3個のテーマに取り組んだ。第一はヒトを被験者とした心理物理学的研究である。ここでは皮膚からの信号が空間座標系に位置づけられてから順序付けられるという知見をさらに確かなものとすると同時に、その空間座標系に視覚入力が収束するかどうかを調べた。第二はヒトを被験者とした非侵襲脳活動計測である。非磁性の



点字刺激装置を開発して時間順序判断課題と刺激点数の大小判断課題を対照させることによって時間順序判断に関する脳の領域を明らかにすることに取り組んだ。第三は動物を被験体とした研究である。マウスとサルに関して開発した時間順序判断の実験系を用いて細胞レベルの時間順序判断機構の解明を目指した。これらのテーマは、心理物理実験で時間順序の協調表現に関する大きなモデルを組み立て、非侵襲脳活動計測で脳領域との対応を解明し、動物に対する生理学的あるいは免疫組織化学的研究によりニューロンレベルの情報表現を解明するという研究構想を反映している。実施にあたっては、3者を並行して進め、相互の成果を参照しながら研究を行った。



以下はそれぞれの研究成果の概要である。

1) 心理物理学的研究

ヒトの心理物理実験では、まずL字型道具先端に加えた刺激の時間順序判断と先端位置の関係を調べた。その結果、道具の形状に関わらず、皮膚からの信号が刺激端の空間位置に定位されてから順序付けられることが示された(Yamamoto et al. 2005)。

また、仮想現実中に構成した作用点だけの道具に関しても同様の実験を行い、反力の方向を調整する必要はあるものの、仮想現実中の道具に対しても皮膚からの信号が関連付けられることを示した(Moizumi et al. 2004)。

さらに、片手3本指の刺激の時間順序判断に対して視覚刺激が極めて強い影響を及ぼすことを発見した。触覚刺激が視覚刺激と共通の空間座標系に位置付けられてから順序付けられるという我々の主張を支持する結果である(Shibuya et al. 2005)。

2) 非侵襲脳活動計測

非磁性の点字刺激装置とMRIスキャナーを用いて、時間順序判断に用いられ

る脳の領域を明らかにした。対照課題としては、左右の指に与えた点字刺激の点数の大小を判断する課題を用いた。その結果、時間順序判断課題で対象課題よりも有意に大きな活動を示した領域が、両側の中側頭回、運動前野、下前頭回、下部頭頂葉、左の2次体性感覚野に見出された。閉眼して計測下にもかかわらず、視覚的な動きに応じる中側頭回や、空間座標系が表現されている頭頂葉、運動前野、前頭回に時間順序判断特異的な活動が生じている点が注目される。皮膚からの刺激を空間に定位する過程に加え、「動き」の情報が順序の判断に用いられていることが示唆された。

3) 動物の実験系を用いた研究

さらに、左右の髭の刺激順序判断を訓練したマウス (Wada et al. 2005) の脳標本を用いて、cFOSに対する免疫抗体染色を行い、脳のどの領域が時間順序判断に伴って活性化されているかを検討した (Wada et al. 2004)。その結果、時間順序判断を経験したマウスでは、一次体性感覚野の2-3層や2次体性感覚野、2次聴覚野（体性感覚信号も収束することが知られている）にc-Fosの集積が多いことが明らかになった。対照課題を訓練した群とのc-Fos発現を客観的に比較するために、切片全域のc-Fos発現細胞の密度を統計的に比較して図示する手法を開発して用いた。

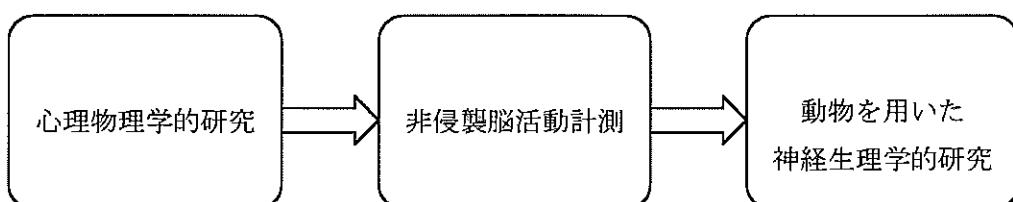
手に加えた刺激の時間順序判断を訓練したサルに対しては、一次体性感覚野のニューロン活動の記録と、電気刺激実験を行った。手の皮膚の刺激と、一次体性感覚野に加えた電気刺激の間の時間順序を時間差500msの場合は統計的に有意に判別する能力があることが明らかになった (Yamamoto and Kitazawa 2004)。

3段階の研究構想のうち心理物理実験と非侵襲脳活動計測に関しては十分な成果を挙げることができた。これらの研究を通じて、皮膚からの信号は視覚入力が収束する空間表現領域に定位された後に順序付けられることが明らかになった。マウスを用いたc-Fos発現領域の探索に関しては、fMRIに用いられている統計的手法を免疫組織化学の標本に適用することに世界で初めて成功し、2次感覚野での有意な発現の検出に結びつけることができた。サルを用いた神経生理学的研究に関しては残念ながら本格的な記録実験に取り組む前に研究期間の終了を迎えた。ニューロンレベルでの時間順序の協調表現に関する研究は今後の課題として取り組んで行きたい。

2. 研究構想

本継続研究課題では、既推進事業中に発表した時間順序の錯覚現象(Yamamoto & Kitazawa, *Nature Neuroscience*, 2001)を手がかりとして時間順序判断の脳内メカニズムを解明することを目指した。右手と左手にそれぞれ刺激を与えて時間順序を判断させる際に、腕を交差すると時間順序の判断が逆転した。手に持った棒の先端に与えた刺激の時間順序を判断させた場合は、手を交差すことなく棒を交差するだけで時間順序が逆転した。これらの結果から皮膚受容器からの信号は、手あるいは手に持った棒など、「空間内の」適切な位置に関連付けられて初めて時間的に順序付けられるという作業仮説を提案した。本研究では3段階の研究により、この作業仮説の検証に取り組んだ。

第一はヒトを被験者とした心理物理学的研究である。ここでは皮膚からの信号が空間座標系に位置づけられてから順序付けられるという知見をさらに確かなものとすると同時に、その空間座標系に視覚入力が収束するかどうかを調べた。第二はヒトを被験者とした非侵襲脳活動計測である。非磁性の点字刺激装置を開発して時間順序判断課題と刺激点数の大小判断課題を対照させることによって時間順序判断に関する脳の領域を明らかにすることに取り組んだ。第三は動物を被験体とした研究である。マウスとサルに関して開発した時間順序判断の実験系を用いて細胞レベルの時間順序判断機構の解明を目指した。これらのテーマは、心理物理実験で時間順序の協調表現に関する大きなモデルを組み立て、非侵襲脳活動計測で脳領域との対応を解明し、動物に対する生理学的あるいは免疫組織化学的研究によりニューロンレベルの情報表現を解明するという構想である。



3. 研究内容

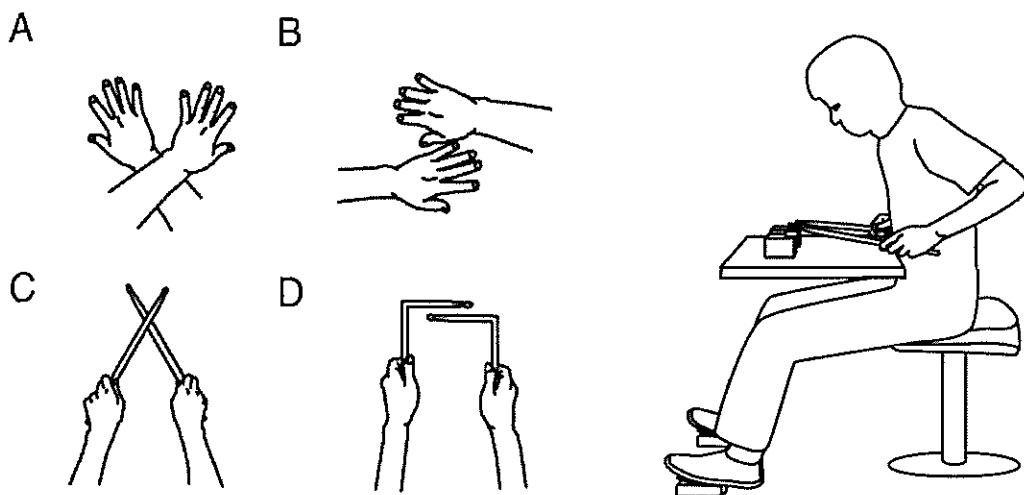
3. 1 “心理物理学的研究”

(1) 実施の内容

① ヒトの心理物理実験では、まずL字型道具先端に加えた刺激の時間順序判断と先端位置の関係を調べた。その結果、道具の形状に関わらず、皮膚からの信号が刺激端の空間位置に定位されてから順序付けられることが示された(Yamamoto et al. 2005)。

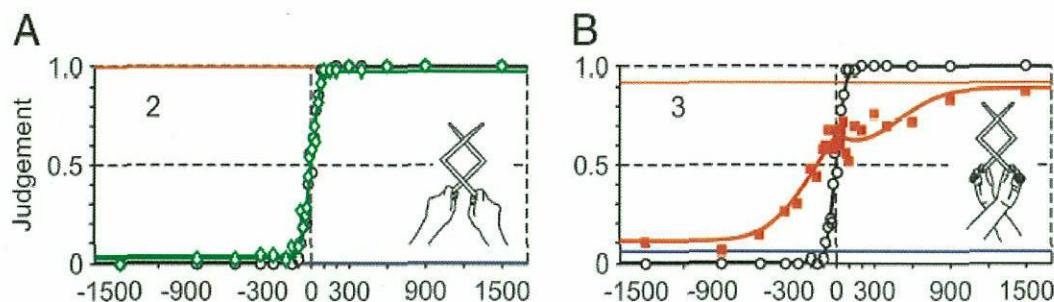
目的：道具で対象に触れるとき、我々は手の皮膚というよりもむしろ道具の先端で触れているように感じる。我々はこれまでに、右手と左手に持った棒の先端に加えた刺激の時間順序判断が、棒を交差する(下図C)だけで変化することを報告した。これは手の受容器で生じた信号が交差した棒の先に関連付けられていることを示す客観的な証拠である。本研究では、直線状の棒の代わりに、使い慣れない道具としてL字型に折れ曲がった棒(D)を用いて、その先端にも触知覚の移動が生じるかを調べた。

対象および方法：被験者（17名：右利き）は両手に持ったL字型棒の先端を刺激装置に置き、左右の棒先端に加えられた刺激の順序を判断した。L字型棒はその形状により、先端位置を同じ半空間に置きつつ交差回数を変化させることができる。そこで、数種の棒交差と腕の交差、非交差による各配置について、それぞれ時間順序判断実験を行った。



結果：

L字棒の先端が、手の解剖学的位置に対して同側空間にある場合、被験者は時間順序を正確に判断することができた(A)。一方、L字棒の先端位置が反側空間に位置する場合、300ms程度の刺激時間差でも判断の誤り（逆転）が生じた(B)。



結論：

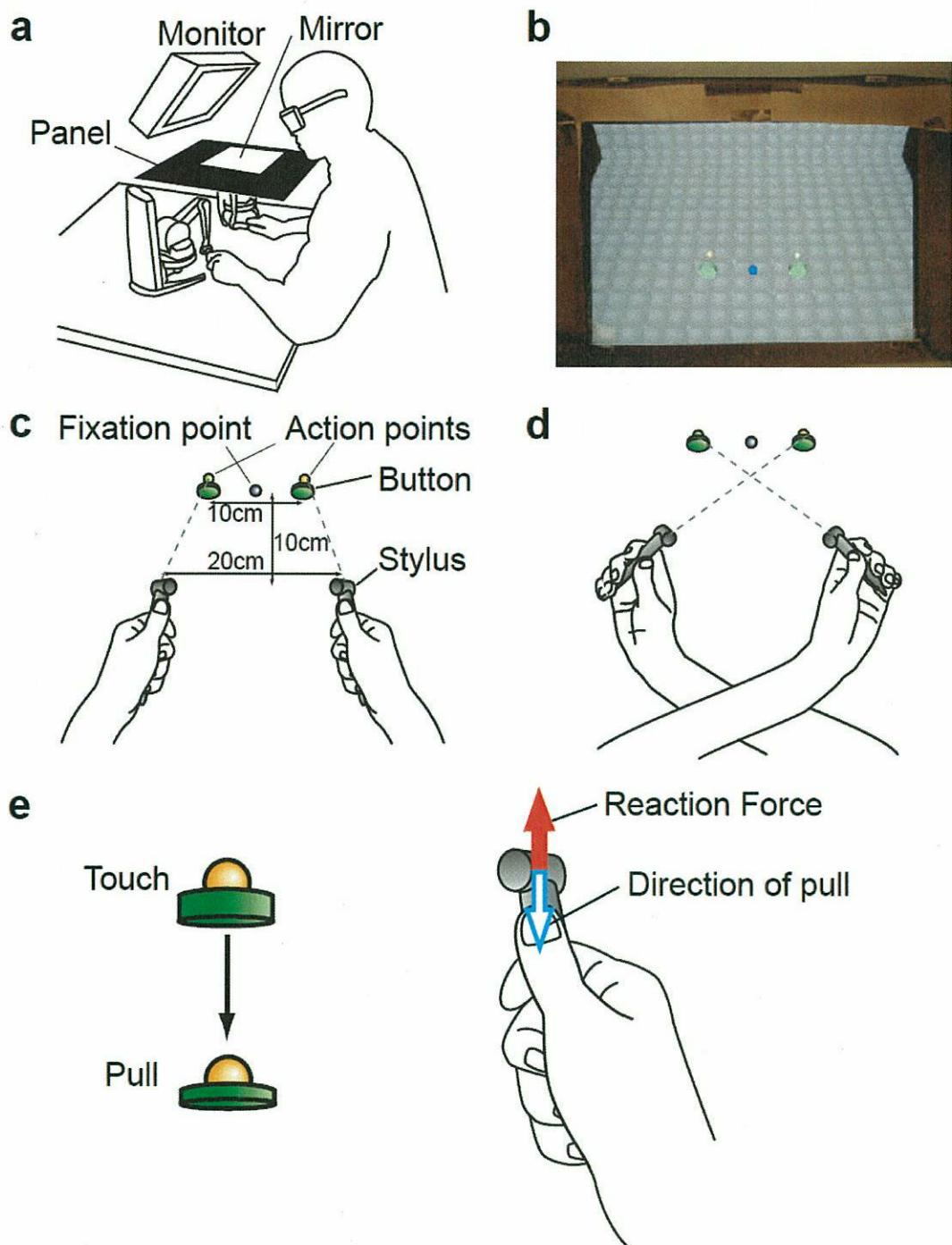
手の皮膚に由来する体性感覚信号は、使い慣れない形状であるL字型の棒先端にも関連付けられることが示された。また、棒先端を反側空間に置いたときの時間順序判断の逆転は、棒の物理的交差回数によらないことが示された。

② また、仮想現実中に構成した作用点だけの道具に関する実験を行い、反力の方向を調整する必要はあるものの、仮想現実中の道具に対しても皮膚からの信号が関連付けられることを示した(Moizumi et al. 2004)。

目的：本研究では、仮想現実の技術を用いて手と作用点の間に一切なにもない、作用点だけの「仮想道具」を作り出し、仮想道具の作用点にも触知覚の移動が生じるかを調べた。

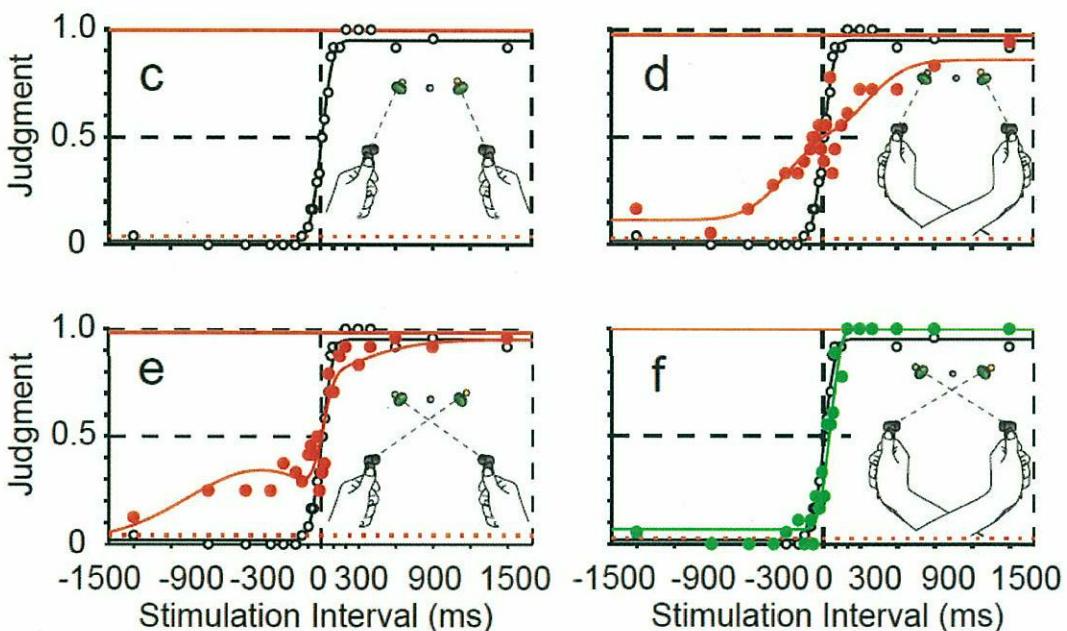
対象および方法：

被験者（30名）は、右手と左手に1個ずつ仮想道具を操作するための棒状のスタイラスを持ち、左右のスタイラスに加えた刺激の順序を判断した(次のページ図a)。仮想道具は球状の作用点1個から成り、スタイラスで3次元の仮想現実中(b)を移動させることができる。仮想現実中にはボタンを左右各1個配置した。作用点がボタンに触れると、反力が手にフィードバックされる(e:reaction force)。作用点とボタンは見えるが、スタイラスと手は見えない条件で実験を行った。



結果：

右手で操作する作用点を右のボタン、左手で操作する作用点を左のボタンに合わせた非交差条件では、被験者は時間順序を時間差70ms程度まで正確に判断することができた(下図C)。一方、右手操作の作用点を左ボタン、左手操作の作用点を右ボタンに合わせた交差条件では、300ms程度の刺激時間差でも判断の誤り(逆転)が生じた(d, e)。すなわち、手とスタイラスの位置を変えることなく、作用点の位置を変えるだけで皮膚由来の信号の時間順序判断に変化が生じた。



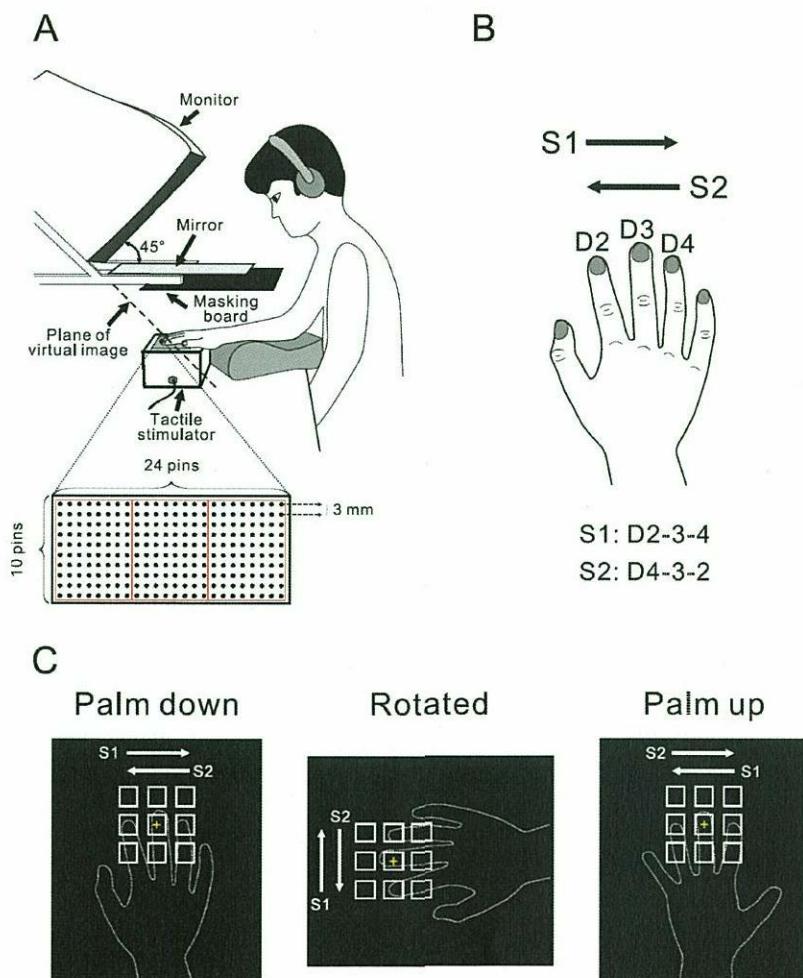
結論：

手の皮膚に由来する体性感覚信号は、手と作用点の間をつなぐ実体のない仮想道具の作用点にも関連付けられることが示された。

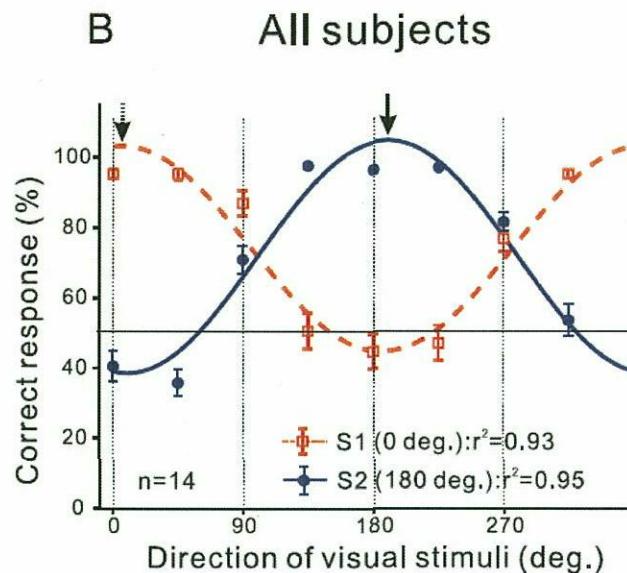
- ② さらに、片手3本指の刺激の時間順序判断に対して視覚刺激が極めて強い影響を及ぼすことを発見した。触覚刺激が視覚刺激と共に空間座標系に位置付けられてから順序付けられるという我々の主張を支持する結果である(Shibuya et al. 2005)。

目的：触覚刺激の時間順序判断は、皮膚上で生じた刺激を空間座標に位置づけた後に行われるすることが示唆されてきた。この触覚刺激が定位される空間が視覚刺激が定位される空間と共通であるかどうかを調べることを目的として、視覚刺激が片手3本指の触覚時間順序判断に及ぼす影響を調べた。

方法：健常右利き被験者14名（男性9名、女性5名：平均年齢26.4歳）が実験に参加した。着座した被験者の右手第2指（示指）、第3指（中指）、第4指（薬指）に1回ずつ、100 msの刺激間隔で触覚刺激を加えた。触覚刺激は2-3-4指（左から右）と4-3-2指（右から左）の2通りであった（下図B）。同時に、触覚刺激と同期した視覚刺激を、モニターと鏡（A）を用いて3本指の上を通過するように呈示した（C）。被験者は視覚刺激を無視して触覚刺激の順序を判断することを求められた。



結果： 正判断率は顕著に視覚刺激の方向に依存していた。視覚刺激と触覚刺激の方向が空間的に一致する場合、正判断率は最も高くなった（>90%）。一方、視覚刺激と触覚刺激の方向が一致しない場合、正判断率は著しく低下した（<50%）。触覚刺激に対して中立的な方向の視覚刺激（上から下あるいは下から上）が呈示された場合、正判断率は中間的な値を示した（70–80%）。



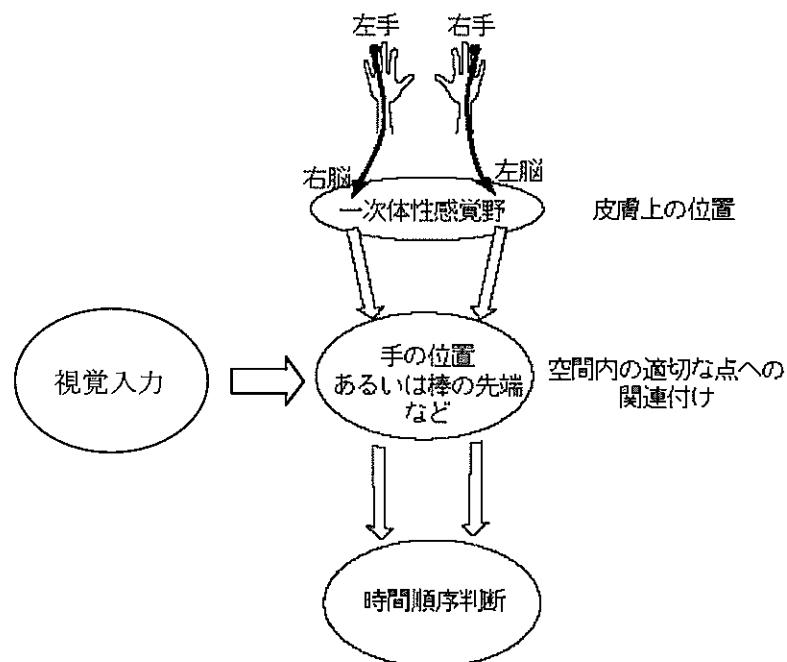
結論： 右手3本指で生じた3箇所の皮膚刺激は、空間内に位置づけられた後に順序づけられること、またこの空間は視覚刺激が定位される空間と共通である可能性が示唆された。

(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

我々は、今回の研究によって、手やまっすぐな棒だけではなく、日常使い慣れない90度に曲がったL字型の棒を持った場合(Yamamoto et al. 2005)や、仮想現実の中で作用点だけの「道具」を操作する場合(Moizumi et al. 2004)にも作用点の交差によって時間順序の逆転現象が生じることを示した。

これら手の交差、棒の交差、仮想棒の交差に伴う時間順序判断の逆転現象は、左右の手の皮膚受容器に由来する信号が、手であれ、棒の先端であれ、脳が適切と考える空間内の位置に関連付けられてから順序付けされることを示している。

脳が時間順序をつけるべき対象は皮膚からの信号に限らない。空間座標系には、全ての感覚入力を位置付けることができるから、異種感覚由来の情報に時間順序を付与するには適した方法であると言えよう。実際、手に加えた刺激の時間順序判断は、同時に与える視覚刺激の影響を強く受けることも示した(Shibuya et al. 2005)。つまり、今回の研究によって、視覚と触覚が収束するような空間座標系を通過してから触覚の時間順序が決まることが確かとなつた。



我々が世界に先駆けて発見した時間順序の逆転現象はイギリスのグループもやや遅れて報告した(Shore et al. 2002)。さらに、Röderら(2004)(Röder et al. 2004)は同様の課題を、先天盲、中途失明、正常視の3群の被験者に適用し次の2つの大きな発見を収めた。

一つは、手を交差しない条件での時間順序の弁別閾値に関する発見である。先天盲の被験者群の弁別閾値（75%正解閾値が約20ms）は正常視対照群（約50ms）のおよそ半分であった。中途失明群は正常視群よりもむしろ閾値が大きかった。

さらに驚いたことには、先天盲の被験者群では非交差条件と交差条件の時間順序判断に全く差が出なかった。つまり交差による逆転傾向は一切認められなかった。一方、中途失明者群は正常視群とほぼ同様の結果で、非交差

条件に比べ、交差条件で逆転傾向が生じた。

この結果は、先天盲の被験者は手の皮膚からの信号を空間に位置づけることなく、皮膚座標系で表現されたままで順序付けているということを意味する。

最近、Morroneら(2005) (Morrone et al. 2005)はサッケードに伴う時間順序判断の逆転を発見した。被験者は水平方向のサッケード（左右2点間、振幅30度）を行う。サッケード前後の様々なタイミングで、スクリーンの上下に緑の帯を短時間（8ms）提示して、その順序を判断させるのが課題である。サッケードの終了後100ms経過した後に帯を提示した場合の判断は通常のシグモイドで、図の被験者では25msの差があればほぼ100%正解した。しかし、サッケード開始直前の時間帯（-70msから-30ms）に刺激を提示した場合は、約50msの時間差の刺激をほとんどすべて逆順に判断し、応答曲線が腕交差の場合と似たN字型に変化した。

さらに驚いたことには、サッケードの直前に提示した刺激の時間差を100msに固定して、サッケード後に与えた刺激の時間差と時間長の大小の判断を行わせたところ、サッケード直前の100msはサッケード後の50msに相当することが明らかになった。つまり、サッケード直前には主観的な時間の進みが通常の約半分に遅くなっていた。

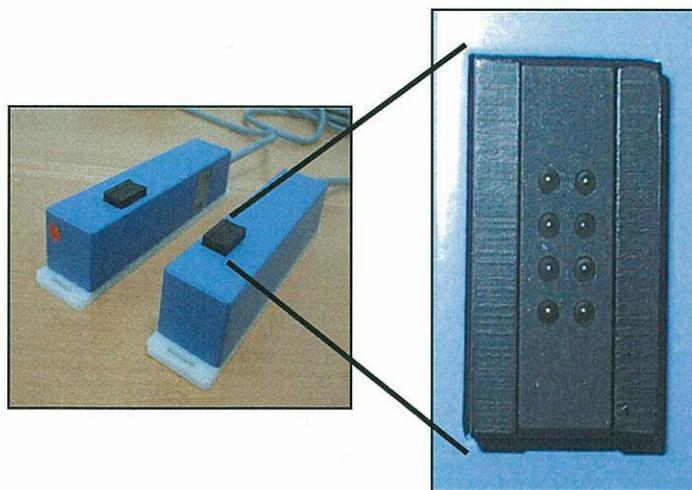
ある特定の時間差の刺激の順序だけが逆転するという現象が、2つ発見されたことになる。一つは手の交差時の皮膚刺激の逆転であり、もう一つはサッケード直前の視覚刺激の逆転である。今後、これらの現象を比較研究することによって急速に時間順序判断の脳内機構の解明が進んでいくだろう。競争はますます激しくなるものと予想される。

3. 2 “非侵襲脳活動計測”

(1) 実施の内容

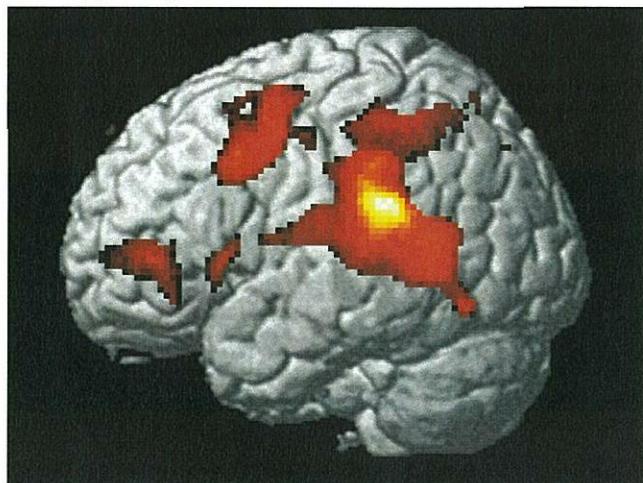
目的：第一段階の心理物理学的研究によって、左右の手の皮膚からの信号は、視覚と触覚が収束するような空間座標系を通過してから順序が決まることが明らかになった。しかし、具体的に脳のどの領域が貢献したのかは心理物理実験では明らかにすることはできない。そこで我々は機能的磁気共鳴画像法を用いて脳のどの領域が貢献しているのか明らかにすることを目的として研究を行った (Takahashi et al. 2004)。

対象および方法：時間順序判断に固有の脳内活動部位を検出するには、時間順序判断課題と刺激と反応の仕方は同一だが、別種な判断をさせる、難易度が同等の対象課題が必要である。そこで、左右の手指に与える刺激点数を試行毎に変えられる点字刺激装置（次ページ写真）を開発し、これを用いて左右の手指に加えた点字刺激の時間順序が遅い方を判断させる時間順序判断課題と、左右の点字刺激の点数が多い方を判断させる刺激点数判断課題の2種類の課題を遂行中の4名の被験者の脳内活動をfMRIを用いて計測した。



結果：刺激点数判断課題における活動が時間順序判断課題におけるそれよりも有意に強かった部位は殆ど見られなかった ($p < 0.001$) のに対し、時間順序判断課題時の方が刺激点数判断課題時よりも有意に強く活動した部位は、左大

脳半球の中下前頭回（BA6, BA44-47）、および中側頭回（BA21）であった（下図、 $p < 0.001$ ）。



結論： BA6は手中心の空間座標系を、BA44, 45は体中心座標系を司るとされる報告があり、また、BA21の活動領域は動きの視覚野のMT/V5と一部重なり、また生物学的な動きに反応する領域として知られている。これらの結果は皮膚刺激が順序付けられる前に、空間内に定位されるという心理学的研究の結果を支持し、さらに動きの情報が用いられていることを示唆する。

(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

非侵襲脳活動計測を行うことによって、心理実験で予想された空間座標系の時間順序判断への関与が確認されただけでなく、動きの領域が貢献していることが示唆された。

次の段階として、今回明らかになった領域を経頭蓋磁気刺激法を用いて短期的に抑制して順序判断にどのような効果が現れるかを調べるという研究が考えられる。

3. 3 “動物を用いた研究”

(1) 実施の内容

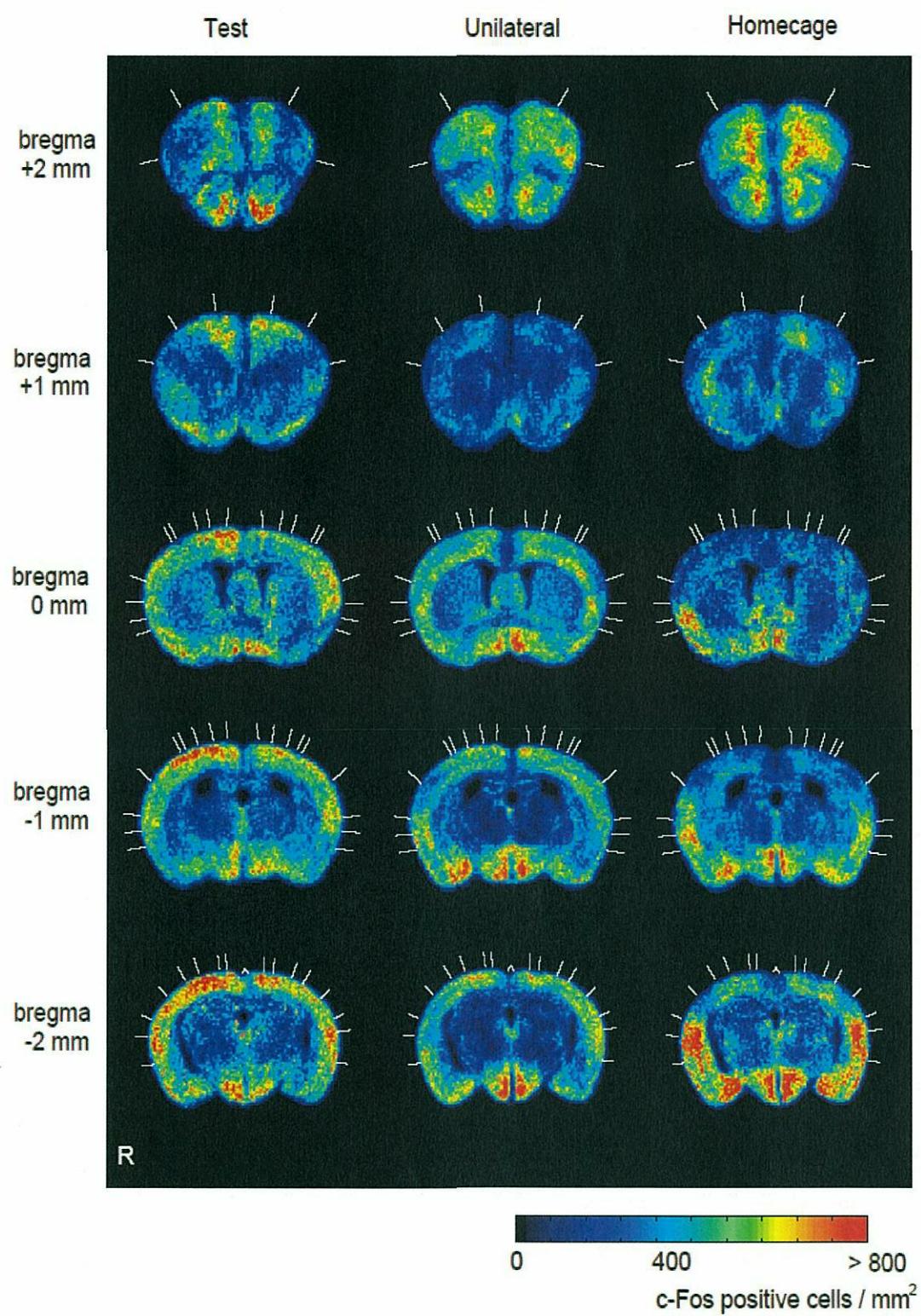
- ① マウスの時間順序判断に伴うcFOS発現(Wada et al. 2004; Wada et al. 2005)

目的：本研究では、信号の順序が脳のどこで表現されているかを明らかにする事を目的として、左右のヒゲに加えた刺激の順序を判断する課題を行ったマウスの脳標本にcFOSに対する免疫抗体染色を行い、脳のどの領域が活性化されているかを検討した。

対象および方法：マウス23匹を実験に用いた。13匹に対し、左右のヒゲに連続したエアパフを与え、先又は後に刺激された側に顔を向ける事を正反応とした時間順序判断課題を実施した(Wada et al. 2005)。訓練に成功した5匹のマウスに対し、課題を行わせた直後に灌流し、cFOSに対する免疫抗体染色を行い、皮質のどの領域で陽性細胞が多く見られるかを検索した。一方、ヒゲ刺激側を定位する左右弁別訓練を経験する群（n=5）とホームケージ群（n=5）を対照とし、同様の解析を行った。

結果：時間順序判断を経験したマウスでは、一次体性感覚野の2-3層や2次体性感覚野、2次聴覚野（体性感覚信号も収束することが知られている）にc-Fosの集積が多いことが明らかになった。さらにbarrel cortexに注目し、詳細な解析を行った結果c-Fos陽性細胞は特にII-III層に多く分布していた。

結論：皮質のII-III層から左右半球をつなぐ交連線維が起始する。cFOS陽性細胞が実験群のbarrel cortex II-III層に多く認められたことから、時間順序判断に必要な半球間の情報伝達がbarrel cortexの段階ですでに行われている可能性が示唆される。



② サルの大脳皮質微小電気刺激による触知覚の時間順序判断 (Yamamoto and Kitazawa 2004)

目的：大脳皮質の一次体性感覚野を刺激すると触知覚が生じることが知られているが、刺激が知覚されるまでにかかる時間については論争が続いている。自然な皮膚刺激と電気刺激で誘発された知覚の時間順序判断を行うことによって、この論争に終止符を打つことができる。本研究ではその前段階として、自然刺激と時間順序を比較することができる電気刺激の条件をサルを用いて明らかにすることを目的とした。

対象および方法：サル1頭に対し、左右の手に機械的な刺激を与え、後に刺激された手で回答する事を正反応とした時間順序判断課題を実施した。訓練に成功した後、右の一次体性感覚野で左手の皮膚刺激に対して応答するニューロンが存在する領域に刺激電極を置き、皮質の微小電気刺激を行った。微小電気刺激は左手の機械刺激と500msの時間差で与え、サルの反応を記録した。刺激周波数は50または100Hz、刺激電流は100マイクロアンペア、刺激時間は50—200msの範囲を用いた。

結果と結論：統計的に有意な正反応 ($p < 0.05$) が観察された最低の刺激パラメータは100Hzでは100 ms、50 Hzでは140 msだった。電気刺激と手の皮膚刺激の間の時間順序をサルが判断できることが明らかになった。

(2) 得られた研究成果の状況及び今後期待される効果

c-Fosの発現に関する研究では、fMRIのStatistical Parametric Mappingの手法を応用して、切片を標準脳の形に標準化した上で、切片の全域にわたって統計的にc-Fos陽性細胞の密度を比較するという手法を開発して用いた。この手法は学会で発表した段階で反響を呼び、多数の問い合わせを受けている。

また、マウスの時間順序判断の実験系は、発達性の難読症の原因究明に役立つことが期待される。発達性の難読症では、一般的な知的機能に障害がないにもかかわらず、幼少期を中心に難読が生じることが知られている。心理物理学的な研究に基づいて、発達性の難読症の背景には音韻処理の過程における時系列情報処理の障害があるのではないかという仮説が提唱されている (Hari and Renvall 2001)。時間順序判断課題を用いた研究では、難読症の被

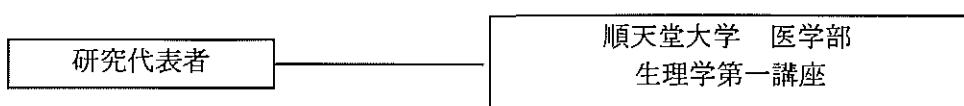
験者では、「BOX」と「FOX」という文字視覚刺激の時間順序判断の弁別閾値が、健常被験者に比べて有意に高い（長い）ことが示された(May et al. 1988)。その後の研究の結果、難読症の被験者で見られる時間分解能の低下は文字刺激にとどまるものではなく、より単純な視覚刺激そして触覚、聴覚といった様々な種類の刺激でも認められることが明らかになってきた(Laasonen et al. 2002, 2001; Virsu et al. 2003)。従って、発達性の難読症は時間順序弁別システムの障害の結果として生じている可能性がある。

難読症の症例の中には、遺伝性がはっきりとしている例もある。このような家族性の難読症に対して連鎖解析等の遺伝学的な研究が盛んに行われている。候補の遺伝子が突き止められた場合、マウス等の実験動物に対しても相同遺伝子の検索が行われ、速やかにこの候補遺伝子に対する遺伝子改変動物が誕生することになるだろう。その表現形を評価する際には、マウスに対して言語課題を課すことはできないので、時間順序判断課題を課すことが現実的な選択だろう。マウスの時間順序判断課題は、今後、難読症の候補遺伝子の表現形を解析するにあたって、有効なツールとなることが期待される。

サルの実験系は今後の詳細な神経生理学的な時間順序判断メカニズムの究明に用いる予定である。また、電気刺激を自然刺激と比較して時間順序を判断できることが明らかになったので、電気刺激による「感覚」が生じるタイミングを自然刺激によって感覚が生じるタイミングと詳細に比較することが可能となった。電気刺激による感覚が生じるタイミングに関してはLibetとその共同研究者達(Libet et al. 1979)が500msも遅れるという主張を繰り返しており、神経科学以外の哲学者や物理学者まで巻き込んだ論争が続いている。われわれの研究成果は、この論争に決着をつける実験系を完成したという意味を持つ。

4. 研究実施体制

(1) 体制



心理物理、非侵襲脳活動計測、動物を用いた研究を担当。サルの実験は産総研で実施。

(2) メンバー表

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
北澤 茂	順天堂医	教授	研究統括	H15.10.1～H17.9.30
高橋 俊光	順天堂医	助手	ヒト非侵襲脳活動計測	H15.10.1～H17.9.30
渋谷 賢	SORST	研究員	ヒト脳活動計測、心理	H15.10.1～H17.3.31
山本 三幸	産総研	客員研究員	ヒトfMRI、心理	H15.10.1～H17.3.31
小渡 康行	産総研	客員研究員	ヒトfMRI、心理	H15.10.1～H17.3.31
宮崎 真	早大	助手	ヒト心理	H15.10.1～H17.3.31
山本 慎也	産総研	特別研究員	サル生理、ヒト心理	H15.10.1～H17.9.30
落合 哲治	SORST	研究員	サル電気生理	H17.4.1～H18.3.31
陸 晓峰	順天堂医	助手	サル電気生理	H15.10.1～H16.9.30
滝川 順子	順天堂医	助手	サル電気生理	H15.10.1～H17.9.30
宇賀 貴紀	順天堂医	講師	サル電気生理	H15.10.1～H17.9.30
高田 英俊	SORST	研究補助員	サル電気生理	H15.10.1～H17.9.30
内田 雄介	SORST	研究補助員	サル電気生理	H16.6.1～H17.9.30
大前 彰吾	SORST	研究補助員	サル電気生理	H16.6.1～H17.9.30
佐々木 亮	SORST	研究補助員	サル電気生理	H17.4.1～H17.9.30
中里 泰三	順天堂医	講師	げっ歯類の実験	H15.10.1～H17.9.30
和田 真	順天堂医	助手	げっ歯類の実験	H15.10.1～H17.9.30
茂泉俊次郎	SORST	研究補助員	げっ歯類、ヒト心理	H15.10.1～H17.3.31
籠橋 麻紀	SORST	研究補助員	げっ歯類の実験	H16.11.1～H17.3.31

5. 研究期間中の主な活動

(1) ワークショップ・シンポジウム等

なし

(2) 招聘した研究者等

なし

6. 主な研究成果

(1)論文発表 (国内 1件、海外 8件)

1. Kitazawa S., Wolpert D. M. Rhythmicity, randomness and synchrony in climbing fiber signals. *Trends Neurosci* 2005; 28(11): 611-619.
2. Kitazawa S., Kansaku K. Sex difference in language lateralization may be task-dependent. *Brain* 2005; 128(5): E30.
3. Kansaku K., Muraki S., Umeyama S., Nishimori Y., Kochiyama T., Yamane S., Kitazawa S. Cortical activity in multiple motor areas during sequential finger movements: An application of independent component analysis. *Neuroimage* 2005.
4. Yamamoto S., Moizumi S., Kitazawa S. Referral of tactile sensation to the tips of L-shaped sticks. *J Neurophysiol* 2005; 93(5): 2856-63.
5. Wada M., Moizumi S., Kitazawa S. Temporal order judgment in mice. *Behav Brain Res* 2005; 157(1): 167-175.
6. Yamamoto M., Kowatari Y., Ueno S., Yamane S., Kitazawa S. Accelerated recognition of left oblique views of faces. *Exp Brain Res* 2005; 161(1): 27-33.
7. Wada M., Yamamoto S., Kitazawa S. Effects of handedness on tactile temporal order judgment. *Neuropsychologia* 2004; 42(14): 1887-95.
8. Kowatari Y., Yamamoto M., Takahashi T., Kansaku K., Kitazawa S., Ueno S., Yamane S. Dominance of the left oblique view in activating the cortical network for face recognition. *Neurosci Res* 2004; 50(4): 475-480.
9. 北澤 茂. 小脳における運動の最適化. 順天堂医学 2004; 50(1): 26—33.

(2) 口頭発表

①招待、口頭講演 (国内 8件、海外 3件)

1. 北澤茂 (順天堂大医生理1/科技構/産総研) : 触覚の生じる場所と時間～時間順序判断からの示唆～. 日本基礎心理学会 22回大会、茨城県つくば市、2003.11.1
2. Kitazawa S, Yamamoto S, Wada M, Shibuya S, Moizumi S, Takahashi T. Where tactile stimuli are ordered in time. Tamagawa- COE International Symposium on Attention and Decision. (Tamagawa University, Machida, Tokyo, Japan) 2004年 5月 19日
3. 北澤 茂. 運動制御から時間順序へ. 計測制御自動学会第4回制御部門大会 (北九州ひびきの) 2004.5.26
4. 北澤 茂. 脳の中の時間. 女子医大生理学セミナー. 2004年 6月 28日
5. Kitazawa S. Optimization of voluntary movements in the cerebellum. An invited lecture at 20th Annual general meeting 2004, International Bobath Instructors Training Association.

- (Hotel Grand Palace, Tokyo, Japan) 2004 年 9 月 11 日
6. 北澤 茂. 物語を聞く時の脳活動. 脳と心のメカニズム・第 5 回冬のワークショップ, ルスツリゾート (北海道蛇田郡留寿都村) 2005 年 1 月 12 日
 7. 北澤茂. 脳の中の時間順序. 公開シンポジウム「近未来の医学・医療を考える」(熊本大学、熊本) 2005 年 3 月 26 日
 8. Kitazawa, S. Where tactile stimuli are ordered in time. Neuroscience Seminar Series 2005. (Department of Neuroscience, Erasmus MC, Rotterdam, Netherland) 2005 年 7 月 4 日
 9. Kitazawa, S. Inferring the level of language comprehension during story listening. Neuroethics of Nurturing the Brain, Annual Meeting 2005, Japanese Society for Neuroscience (Hotel Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan) 2005 年 7 月 26 日
 10. Kitazawa, S. Frames of reference for tactile perception. Cognition and Action, JSPS-UCL Symposium. (Kennedy Center, University Colledge of London, London, UK) 2005.9.8
 11. Kitazawa, S. Where tactile stimuli are ordered in time. "Probabilistic mechanisms of learning and development in sensorimotor systems" ESF-EMBO symposia on "Three-Dimensional Sensory and Motor Space". (Hotel Eden Roc, San Feliu de Guixols, Spain) 2005 年 10 月 11 日

②ポスター発表 (国内 11 件、海外 6 件)

1. 和田真 (順天堂大生理 1 / 科技団/産総研/筑波大) 北澤茂 (順天堂大生理 1 / 科技団/産総研) : マウスの時間順序判断の閾値. 日本動物心理学会第 63 回大会、茨城県つくば市、2003 年 11 月 1 日
2. Wada M, Kitazawa S. Temporal order judgment in mice. Society for Neuroscience, 33rd Annual Meeting, New Orleans LA, U.S.A. Nov. 9, 2003.
3. 渋谷 賢 (順天堂大生理 1 / 科技構/)、高橋 俊光 (順天堂大生理 1 / 科技構/)、北澤 茂 (順天堂大生理 1 / 科技構) : 片手 3 本指刺激の時間順序判断. 「脳と心のメカニズム・第 4 回冬のワークショップ」ルスツ, 2004 年 1 月 8 日
4. 高橋俊光 (順天堂大生理 1 / 科技構/産総研)、渋谷賢 (順天堂大生理 1 / 科技構/産総研)、小渡康行 (産総研、東大)、山本三幸 (産総研、筑波大)、北澤茂 (順天堂大生理 1 / 科技構) : 時間順序判断の神経基盤_fMRI を用いた研究「脳と心のメカニズム・第 4 回冬のワークショップ」ルスツ, 2004 年 1 月 8 日
5. 和田真 (順天堂大生理 1 / 科技構/筑波大)、茂泉俊次郎 (順天堂大生理 1 / 科技構/筑波大)、北澤茂 (順天堂大生理 1 / 科技構) : マウスの時間順序判断. 「脳と心のメカニズム・第 4 回冬のワークショップ」ルスツ, 2004 年 1 月 8 日
6. 和田 真、茂泉俊次郎、北澤茂. マウスとヒトの時間順序判断. 日本動物心理学会第 64 回大会、大阪, 2004 年 8 月 31 日

7. Takahashi T, Kitazawa S. Temporal order judgment of three tactile stimuli to fingers. Society of Neuroscience, 34th annual meeting, San Diego, CA. 2004年10月23日
8. Moizumi S, Yamamoto S, Kitazawa S. Sensation at the tips of tools in the virtual reality. Society of Neuroscience, 34th annual meeting, San Diego, CA. 2004年10月23日
9. Yamamoto S, Kitazawa S. Tactile sensation induced by cortical microstimulation during temporal order judgment in the monkey. Society of Neuroscience, 34th annual meeting, San Diego, CA. 2004年10月23日
10. 渋谷 賢、高橋未来、宇賀貴紀、北澤 茂. 視覚刺激が触覚時間順序判断に及ぼす影響. 脳と心のメカニズム・第5回冬のワークショップ, ルスツリゾート(北海道蛇田郡留寿都村) 2005年1月12日
11. 大前彰吾、北澤茂. ランダムウォーク仮説に基づく2関節腕運動の制御. 脳と心のメカニズム・第5回冬のワークショップ, ルスツリゾート(北海道蛇田郡留寿都村) 2005年1月12日
12. 和田 真、肥後範行、茂泉俊次郎、北澤茂. マウスの時間順序判断に伴うcFOS発現. 脳と心のメカニズム・第5回冬のワークショップ, ルスツリゾート(北海道蛇田郡留寿都村) 2005年1月12日
13. 渋谷 賢、高橋俊光、高橋未来、宇賀貴紀、北澤 茂. 視覚刺激が触覚時間順序判断に及ぼす影響. 第28回日本神経科学大会(横浜) 2005年7月26日
14. 渋谷 賢、高橋俊光、高橋未来、宇賀貴紀、北澤 茂. Effects of visual stimuli on tactile temporal order judgment. 第28回日本神経科学大会(横浜) 2005年7月26日
15. 和田 真、肥後範行、茂泉俊次郎、北澤茂. c-Fos expression in the cerebral cortex of mice during temporal order judgment. (横浜) 2005年7月26日
16. Miyazaki M, Nozaki D, Nakjima Y, Uchida S, Kitazawa S. Bayesian Modeling of human time estimation. "Probabilistic mechanisms of learning and development in sensorimotor systems" ESF-EMBO symposia on "Three-Dimensional Sensory and Motor Space". (Hotel Eden Roc, San Feliu de Guixols, Spain) 2005年10月9日
17. Wada M, Higo N, Moizumi S, Kitazawa S. Statistical mappings of C-Fos expression during temporal order judgment in mice. "Probabilistic mechanisms of learning and development in sensorimotor systems" ESF-EMBO symposia on "Three-Dimensional Sensory and Motor Space". (Hotel Eden Roc, San Feliu de Guixols, Spain) 2005年10月10日

(3)特許出願（国内 0件、海外 0件）

(4)新聞報道等

③その他

本研究課題の成果に関連して、海外での招待講演 3 件（オランダ、イギリス、スペイン）を行った。

1. Kitazawa, S. Where tactile stimuli are ordered in time. Neuroscience Seminar Series 2005. (Department of Neuroscience, Erasmus MC, Rotterdam, Netherland) 2005 年 7 月 4 日
2. Kitazawa, S. Frames of reference for tactile perception. Cognition and Action, JSPS-UCL Large-Scale Symposium. (Kennedy Center, University College of London, London, UK) 2005 年 9 月 8 日
3. Kitazawa, S. Where tactile stimuli are ordered in time. "Probabilistic mechanisms of learning and development in sensorimotor systems" ESF-EMBO symposia on Three-Dimensional Sensory and Motor Space. (Hotel Eden Roc, San Feliu de Guixols, Spain) 2005 年 10 月 11 日

また、2004 年に The international association for the study of attention and performance の評議員を依頼され受諾した。2006 年の the 22th International Symposium on Attention and Performance(フランス)にも招待されている。

(5) その他特記事項

特記事項なし。

7. 結び

三段階の研究構想（心理物理、非侵襲脳活動計測、動物を用いた研究）のうち、ヒトを被験者とした心理物理研究では極めて独創的な成果を挙げることができたと自負している。しかし、2001年の腕交差による時間順序逆転の発見では世界に先んじることができたが、本研究間際にイタリアのグループにサッケードに伴う時間順序逆転の発見では遅れをとった（研究構想には記載しなかったが、実はサッケードが時間順序判断に大きな影響を与えるものと予想して、実験の準備は進めていたのできわめて悔しい結果となった）。時間順序判断を用いた研究は我々の2001年の2本のNature Neuroscience の論文を皮切りとして、Sugita & Suzuki (Nature, 2003), Fujisaki et al. (Nat Neurosci, 2004), Roder et al. (Curr Biol, 2004), Morrone et al. (Nat Neurosci, 2005) など一流誌に続々と論文が掲載されており、競争が激しくなっている。アイデアをすぐに実行に移し発表する速さがシステム脳

科学の分野でも要求されるようになってきたことを肝に銘じなければならぬ。

また、ヒトを被験者とした非侵襲脳活動計測でもfMRIでは着実なデータを生み出した。しかし、研究期間内に出版することができなかつたことは反省を要する。脳磁図、脳波の計測では、驚くような予備的データを得ているので今後さらにデータの再現性を確認して発表につなげて行きたい。

動物を被験体としたニューロンレベルでの研究ではc-Fosの発現を調べ、statistical parametric mappingの手法を世界で始めて免疫染色標本に適用して時間順序判断に関わる領域を客観的に抽出することに成功した。単一ニューロンの活動を計測することによって時間順序がどのように表現されているか、を調べる計画については、サルの実験系を完成したにとどまった。最も心残りな点である。

今後はMorroneらが発見したサッケードによる時間順序逆転と、われわれの腕交差による時間順序逆転のメカニズムを両者で対比しながら解明していくと考えている。我々が提唱している「動き投影仮説」とMorroneらが提案している「クロック仮説」を用がかりとして、心理物理実験、非侵襲脳活動計測、経頭蓋磁気刺激法を組み合わせた研究を構想している。

本継続研究課題に先行するさきがけ研究のころから含めると、本課題で2名の博士号取得者（山本慎也、和田真）を生み、それぞれ若手研究者としてポジションを得ている。また、本研究に参加した3名のポスドク研究員のうち2名（高橋俊光、渋谷賢）はそれぞれ大学にポジションを得た。その意味では若手研究者の育成にも貢献したといえるだろう。しかし、私の異動（つくばから東京）に伴い、サルの研究のセットアップを行っていたつくばが遠隔地となつたため、サルの研究に関しては十分なリーダーシップを發揮することができなかつた。距離の問題の克服は今後の大きな課題である。

私はこれまで2回のさきがけ研究（知と構成、協調と制御）と本継続研究の支援を受け、きわめて恵まれた環境の中で研究を進めさせていただいた。

「恵まれた環境」は資金の額だけを意味するものではない。研究者が創造性を發揮するのに重要な「自由」を享受させていただいた。今後ともその良さが維持されますように。また心からの感謝をこめて本報告の結びとしたい。