

サル下側頭葉野（TE 野）の受容野形成メカニズムの解明

Mechanisms for shaping receptive field in monkey area TE

2018 年 2 月

小原 慶太郎

Keitaro OBARA

サル下側頭葉野（TE 野）の受容野形成メカニズムの解明
Mechanisms for shaping receptive field in monkey area TE

2018 年 2 月

早稲田大学大学院 先進理工学研究科
生命医科学専攻 神経生理学研究

小原 慶太郎

Keitaro OBARA

目次

緒言.....	1
第1章 研究の背景.....	2
1.1 視覚.....	2
1.1.1 原始的な光受容システム.....	2
1.1.2 眼.....	3
1.1.3 網膜.....	4
1.1.4 外側膝状体.....	6
1.1.5 初期視覚野 (V1)	7
1.1.6 背側視覚路.....	9
1.1.7 腹側視覚路.....	10
1.1.8 視知覚.....	11
1.2 注意.....	13
1.2.1 空間的注意.....	13
1.2.2 物体に対する注意.....	14
1.2.3 ボトムアップとトップダウンの注意.....	15
1.2.4 注意の理論.....	15
1.2.5 注意に関連する脳領域.....	17
1.2.6 視覚野と注意.....	18
1.3 本研究の目的.....	20
第2章 実験方法.....	22
2.1 実験動物・記録部位.....	22
2.2 行動実験.....	24
2.3 視覚刺激.....	27

2.3.1	TE 野からの記録に使用した視覚刺激.....	27
2.3.2	V4 からの記録に使用した視覚刺激.....	28
2.4	細胞外記録.....	28
2.5	解析.....	29
2.5.1	受容野の描画.....	29
2.5.2	応答潜時の解析.....	30
2.5.3	電流源密度解析.....	30
第3章	結果.....	33
3.1	視覚刺激提示位置による応答潜時の違い.....	33
3.2	空間的注意による受容野の形の変化.....	36
3.3	空間的注意を向ける視野内の位置に応じた反応選択性の変化.....	40
3.4	応答潜時の違いを生み出す神経回路メカニズムの探索.....	42
3.5	TE 野での応答潜時の差を生み出している領域の探索.....	46
第4章	考察.....	49
4.1	空間的注意による受容野の変化.....	49
4.2	応答潜時の違いを生み出すメカニズムの検討.....	52
謝辞	57
引用文献	58

緒言

霊長類 (primates) の脳内で、物体認識に関わる視覚情報は、腹側視覚路を通じて処理される。腹側視覚路の終端に位置する下側頭葉野 (TE 野) は、中程度に複雑な図形特徴の処理に関わり、大きな受容野を持つ。一般に、大きな受容野は腹側視覚路を通じて、複数の小さな受容野を持つ前段の細胞が、1つの大きな受容野を持つ後段の細胞に投射することを視野中の様々な位置で繰り返すことで形成されていると考えられているが、その実態を生理学的に明らかにした研究は無い。

本研究では TE 野の受容野形成メカニズムを明らかにするために、行動実験中のサル TE 野から細胞外記録を行い、異なる視野中の位置に提示された視覚刺激に対する応答潜時の計測と、受容野に対する空間的注意の影響を調べた。その結果、TE 野は中心視野、対側周辺視野、同側周辺視野の順に、提示された視覚刺激に対する応答潜時が短く、この順序に空間的注意は影響を与えないことが明らかになった。また、この視野中の位置に依存する応答潜時の差は、腹側視覚路において TE 野より前段の領野の V4 では見られないことが明らかになった。さらに、TE 野の受容野の形が、空間的注意を向けている視野中の位置により変化することが明らかになった。本研究は、霊長類下側頭葉野の受容野形成メカニズムの一端を示し、霊長類の物体認識のしくみを明らかにする手がかりになると考えられる。

この博士論文は以下の論文を基に作成されていることを記す。

Obara K., O'Hashi K., Tanifuji M. (2017) Mechanisms for shaping receptive field in monkey area TE. *Journal of Neurophysiology* 118: 2448-2457.

第1章 研究の背景

1.1 視覚

生物は外界の情報を感覚器官で受容し、それに応じて行動する。外界の情報を受容する方法には様々なものがあるが、視覚系 (visual system) は光の情報を光受容細胞で検知し、そこから外界の様子を推定するシステムである。視覚を使用する生物は動物界の中で広く見られ、処理されている視覚情報の複雑さにも多寡がある。

本節では、霊長類 (霊長目 : primates) の視覚系を中心に先行研究で示されてきたことを概説する。

1.1.1 原始的な光受容システム

まず、視覚系は生物の歴史の中でどのように進化してきたのかという問題について概説したい。前述した通り、視覚系は光刺激を処理するシステムであるが、最も単純な光刺激に対する生物の応答の例として、走行性 (phototaxis) と呼ばれる性質が挙げられる。走行性は、光を感受して、光に寄っていく正の走行性と、逆に光を避ける負の走行性があるが、どちらも光を感受し、その情報を処理するという点で視覚系の原型と言える。この走行性は、現在使用されている生物の分類 (Woese, et al., 1990; Adl, et al., 2012) において最初に分岐する3つのドメイン (domain), 真正細菌 (eubacteria), 古細菌 (archaeobacteria), 真核生物 (eukaryote) の全てで見られる。例えば、真正細菌の一種で、光合成を行う藍色細菌 (Cyanobacteria) や、古細菌の一種である *Halobacterium* 属は、走行性を示すことが知られている (Jekely, 2009)。真核生物の中で、かつて原生生物 (protist) としてまとめられていた生物群にも走行性を持つものが広い分類群に渡って存在する。例えば、ミドリムシ属 (*Euglena*) は、眼点 (eye spot) と呼ばれる光受容器を持っている (Foster and Smyth, 1980)。この眼点にはチャンネルロドプシン (channelrhodopsin: chR) と呼ばれる、光受容タンパクで

あるロドプシン (rhodopsin) の一種が含まれており、これは光活性化非選択的陽イオンチャンネルとして光刺激を膜電位の変化に変換することが可能である (Bear, et al., 2006; Lamb, et al., 2007). このロドプシンによる光から電気信号への変換メカニズムは、後述する多細胞生物の視覚においても共通して使われている。

1.1.2 眼

前述した走行性は、現生の霊長類のような高等な真核生物が持つ視覚系に比べると、極めて単純な、光の有無の情報を処理する光受容器によって支えられていた。一方で、高等真核生物（主に脊椎動物亜門や節足動物門に分類される生物群）では、光の情報から物体の色や形、その動き等の情報を処理できる視覚系を備えている。このような複雑な視覚系の獲得は、眼 (eye) と呼ばれる光受容器官の進化に始まる。最も古い眼を持った生物の化石は、約5億2千年前のカンブリア紀 (Cambrian period) の地層から発見された (Parker, 2011)。このような初期の眼は、前述した走行性の光受容システムと大きく変わらず、体表面にある光受容器で光の有無を判断する程度であったと考えられている (Land and Fernald, 1992)。この単純な初期の眼が持つ光受容器は、進化の過程で体表面に露出していた状態から陥没し、体表面にできたくぼみの底に位置するようになる。この時、くぼみの入り口が狭くなることで、入光路が絞られピンホールカメラのように入射光が光受容器に対して像を形成するようになった。この眼の形態を「ピンホール眼」と呼び、現生する動物でもオウムガイ属 (*Nautilus*) はこのタイプの眼を持つことが知られている (Land and Fernald, 1992)。さらに高等な眼は、水晶体 (lens) を持ち、そのレンズを筋肉によって伸縮させピント調節ができる「カメラ眼」となった (Land and Fernald, 1992; Yoshida and Ogura, 2011)。現生生物のカメラ眼には主に2種類あり、1つは前述のように光受容器を持つ表皮が陥没してできた頭足類の眼、もう1つは表皮でなく神経系を由来に持つ霊長類を含む脊椎動物の眼である (Yoshida and Ogura, 2011)。

霊長類の眼はいくつかの組織によって構成される (Bear, et al., 2006). 入射光は眼に入るとき最初に角膜 (cornea) を通過する. その後, 瞳孔 (pupil) から入射した光は前述した水晶体を通る. 水晶体の前には虹彩 (iris) と呼ばれる入射光の量を調節する膜がある. 眼球の中には硝子体 (vitreous body) と呼ばれる液体が充填されており, 光はここを通過した後, 眼球の最も奥にある網膜 (retina) と呼ばれる光受容器を持つ組織に至り, ここで光から電気信号へと情報が変換される.

1.1.3 網膜

網膜は, 眼の最も内側 (medial) に位置する光受容組織である. 脊椎動物の網膜は層構造になっており, 光受容器である視細胞 (photoreceptor cell) は, 網膜層の最も内側に位置する. 視細胞には杆体 (rod cell) と錐体 (cone cell) の2種類があり, それぞれ異なる性質を持つ (Bear, et al., 2006). ヒトの全視細胞約 1.2 億個の中で, 90% 以上を占める杆体は, 錐体より多くの視物質 (photopigment) を含有し, その光感受性は錐体の 1000 倍以上である (Bear, et al., 2006). つまり光の明暗の情報は, この杆体が担っている. 杆体に含まれるロドプシンが細胞内の G タンパクを活性化し, 下流分子を通じて細胞膜電位を変化させ光信号を電気信号に変換している (Bear, et al., 2006). 一方の錐体は, 視物質が杆体に比べ少ないが, 3つの異なる波長の光に応答するサブタイプがあり, それぞれ青い光 (430 nm), 緑の光 (530 nm), 赤い光 (560 nm) に応答する (Bear, et al., 2006). すなわち, 色覚はこの錐体によって支えられている. 杆体と錐体は網膜上に均等に分布しておらず, 網膜の中では中心窩 (fovea) と呼ばれる領域に錐体が多く, その周辺に杆体が分布している (Bear, et al., 2006). 中心窩は霊長類の網膜の中で, 最も解像度が高い部位である. これは, 中心窩とその近傍では, 錐体と網膜の情報を眼球の外に伝達する神経節細胞 (ganglion cell) との結合が1対1なのに対し, 周辺視野では, 複数対1で繋がっているためである (Bear, et al., 2006).

霊長類の神経節細胞は大別すると, midget ganglion cell, parasol ganglion cell, bistratified

ganglion cell の 3 種類に分類されるが、他のタイプの神経節細胞も発見されている (Callaway, 2005). また近年、齧歯目 (Rodentia) において数十種類の神経節細胞の存在が示唆されているが、その詳細については未だ不明な点も多い (Baden, et al., 2016). midget ganglion cell は神経節細胞の 80 % を占め、主に中心窩の視細胞から投射を受け、赤い光に応答する細胞と、緑の光に応答する細胞があることが明らかになっている (Callaway, 2005). 神経伝達速度は遅く、応答は持続的である. parasol ganglion cell は、神経節細胞の 10 % を占め、光の ON / OFF に応答する (Callaway, 2005). midget ganglion cell より、速い伝達速度を持ち、応答は一過的である. 残りの 10 % は bistratified ganglion cell を含む他の神経節細胞であるが、bistratified ganglion cell に関しては青い光に応答する細胞であることが示されている (Callaway, 2005), それ以外の役割については不明な点が多い. 網膜において、入射光の受容は視細胞が、出力は神経節細胞が担っているが、この 2 種類の細胞の間は、双極細胞 (bipolar cell) と呼ばれる細胞が繋いでいる (Bear, et al., 2006). さらに、複数の双極細胞をつなぐ水平細胞 (horizontal cell) とアマクリン細胞 (amacrine cell) が存在する (Bear, et al., 2006). 神経節細胞の軸索が眼球から脳に向かって伸びている関係で、網膜には視細胞を持たない領域が生じる. この領域すなわち視神経円板 (optic disk) は構造的に光を受容できず、視野におけるこの領域のことをマリオット盲点 (blind spot) と呼ぶ. しかし、実際には盲点に対応する領域も視野上で欠けているとは感じられない. これは、後述する高次視覚野における視覚情報処理の段階で盲点の場所に対応する視覚情報を補っているからだと考えられている (Ramachandran, 1992). また、この盲点は、脊椎動物の眼に固有で、頭足類の眼には存在しない. 前述した通り頭足類の眼は脊椎動物の眼と似たカメラ眼であるが、頭足類の眼の網膜は表皮由来の組織から作られる (Yoshida and Ogura, 2011). そのため、網膜において入力器である光受容細胞が最も角膜に近い外側 (lateral) に位置し、眼から情報の出力を行う細胞が最も内側に位置するという理にかなった構造になっている. 一方で、脊椎動物の網膜は神経系由来の組織から作られるため内側から表皮を囲むようにして作られる

(Yoshida and Ogura, 2011). この時、網膜の層構造は、視細胞が最も内側になるように形成されるため、入力器が最も内側にあり、出力器が最も外側にあるという一見すると非合理的な構造になっている。

1.1.4 外側膝状体

網膜の神経節細胞から出力された視覚情報は、視神経 (optic nerve) を経て中枢神経系へと投射される。この時、視神経は視交叉 (optic chiasm) と呼ばれる場所で、左視索 (left optic tract) と右視索 (right optic tract) に分岐する (Bear, et al., 2006)。左視索には右視野の視覚情報が投射され、右視索には左視野の視覚情報が投射される。このような視神経の投射の形態を半交叉と呼ぶ。この半交叉はヒトを含む霊長類で見られる視交叉の形態である (Petros, et al., 2008)。また、食肉目 (Carnivora) や齧歯目でも半交叉が見られるが、霊長類のように眼が顔の正面に完全には位置していないため、対側視野からの視覚情報入力は少ない (Petros, et al., 2008)。一方で、魚や鳥では右眼の視神経は全て左半球へ、左眼の視神経は全て右半球へと投射される、全交叉になっている (Petros, et al., 2008)。

それぞれの視索は左右の外側膝状体 (lateral geniculate nucleus: LGN) へと投射する。この時、視索の全ては LGN へと投射せず、一部は上丘 (superior colliculus) へと投射する (Bear, et al., 2006)。

1 つの LGN 細胞は特定の視野上の局所領域に対応する網膜上の視細胞から入力を受けるため、視野上の特定の局所領域内に提示された点状の光刺激に対して応答する。この視野上の特定の局所領域のことを、受容野 (receptive field) と呼ぶ (Bear, et al., 2006)。また、この網膜上 (視野上) の空間的な位置が、LGN の解剖学的な位置と 1 対 1 の関係を持ち、さらに視野上の空間的な連続性も解剖学的に保たれていることをレチノトピー (retinotopy) が保持されていると言う (Bear, et al., 2006)。LGN の受容野の大きさは $0.1^\circ - 1^\circ$ 程度である (Chapman, 1991)。この受容野の大きさを表す単位 ($^\circ$) は視角 (visual angle) と呼ばれる

る。これは視覚研究の慣例として、視覚刺激の大きさを表す際に、視覚刺激の絶対的な大きさではなく、眼との相対的な距離で大きさを表すために使われている。視角の定義として、視覚刺激の大きさを S 、視覚刺激と眼との距離を D とした時の視角 V は以下の式で表すことができる。

$$V = 2 \tan^{-1}\left(\frac{S}{2D}\right)$$

概算すると、約 57 cm 眼から離れた場所にある 1 cm の視覚刺激が 1° に当たる。例えば、57 cm 離れた場所にある 1 cm の視覚刺激と、114 cm 離れた場所にある 2 cm の視覚刺激は同じ 1° である。

LGN は 6 層構造になっており、2 層の大細胞層 (magnocellular LGN layer) と 4 層の小細胞層 (parvocellular LGN layer) から構成される (Bear, et al., 2006)。大細胞層は, parasol ganglion cell から入力を受け, 小細胞層は, midget ganglion cell からの入力を受ける (Callaway, 2005)。また、小顆粒細胞層 (koniocellular layer) と呼ばれる薄い層が、大細胞層と小細胞層の間にあり、ここへは bistratified ganglion cell が入力していると考えられている (Callaway, 2005)。

1.1.5 初期視覚野 (V1)

LGN からの出力は脳皮質の中で、後頭葉に位置する初期視覚野 (primary visual cortex: V1) と呼ばれる領域に投射される (Bear, et al., 2006)。V1 は 6 層からなり、LGN からの入力は IV 層に送られる (Callaway, 1998)。IV 層に投射された情報は、II/III 層、V 層に投射され、以後の視覚野へと送られていく (Callaway, 1998)。V1 の細胞は特定の線分の傾きやコントラストに応答することが知られる (Hubel and Wiesel, 1962)。このように特定の刺激の特徴に神経細胞が応答する性質を、反応選択性 (response selectivity) と呼び、細胞を発火させる特性を持つ刺激を適刺激 (optimal stimulus) と呼ぶ。

V1 は解剖学的に特徴的な構造を有する。まず、前述したレチノトピーが保存されているため、視野上の空間的な連続性が V1 皮質上に表現されている。また、似た反応選択性を持つ V1 の細胞が、大脳皮質に対して垂直方向に並んでいることも明らかになっており、このような構造のことをコラム構造 (column) と呼ぶ (Hubel and Wiesel, 1962)。このコラム構造は、視覚野以外にもネコや霊長類の大脳皮質の様々な領域に存在している (Mountcastle, 1997)。さらに、1 つの V1 のコラムが左右眼のどちらから投射を受けたのかも保存されており、このような構造のことを眼優位円柱 (ocular dominance column) と呼ぶ (Bear, et al., 2006)。つまり、視野のどの領域の情報が、どちらの眼を経由して V1 に投射されたのかが V1 内に解剖学的なマップとして存在していることになる。一方で、ラットの V1 にはコラム構造が無く、異なる反応選択性を持つ細胞がランダムに配置されている事が、二光子励起顕微鏡を使った先行研究で示されている (Ohki, et al., 2005)。このコラム構造が、脳内での情報処理にどのような役割を持っているのかについては未だに明らかになっていない。

V1 には単純細胞 (simple cell) と複雑細胞 (complex cell) の 2 種類があることが知られており、受容野内に提示された適刺激に対する応答が異なる (Hubel and Wiesel, 1962)。単純細胞では受容野内に、適刺激提示によって発火する興奮性領域と、適刺激提示によって発火が減弱する抑制性領域が隣り合って存在している。一方の複雑細胞では、受容野内のどの位置に適刺激を提示しても発火する。これは、複数の単純細胞が 1 つの複雑細胞に投射しているためと考えられており、このような投射パターンによって複雑細胞は網膜上の微小な位置の違いによらず視覚刺激に対して応答できるようになるというモデルが考案されている (Hubel and Wiesel, 1962)。このように受容野内の適刺激の提示位置によらず一定の応答を示すことができる性質を位置不変性 (position invariance) と呼び、この性質は高次視覚野に進むほど強くなる。

この V1 の単純細胞と複雑細胞の関係性を基に考案されたニューラルネットワークにネオコグニトロンがある (Fukushima, 1980)。ネオコグニトロンは、パターン認識を行うニュー

ラルネットワークの一種で、S 細胞と C 細胞と呼ばれる 2 つの細胞の層を持つ。画面の文字や画像を弁別するに当たり、まず S 細胞が入力画像の局所的な特徴を抽出する。この時、異なる局所領域にある同様の特徴を処理する複数の S 細胞が用意されており、これらが 1 つの次の層の C 細胞に投射する。C 細胞はこの複数の S 細胞のうち、1 つから入力があれば応答するようにできている。これによって画像の位置が多少ずれても同じ画像であると判断できるような位置不変性を備えている。この S 細胞と C 細胞のセットを繰り返すことで、入力画像の位置ずれや、ゆがみの影響を受けにくいパターン認識が行えることが明らかになっている。

1.1.6 背側視覚路

V1 からの出力は、大別して背側視覚路 (dorsal pathway) と腹側視覚路 (ventral pathway) の 2 つの経路を通じて処理される (Ungerleider and Mishkin, 1982; Van Essen, et al., 1992)。背側視覚路では V1 から頭頂葉に向かって情報が伝達され、空間上の位置や視覚刺激の運動方向に応答する神経細胞が存在する。MT 野 (または V5) には、主に一方向に運動する物体に対して応答する細胞が存在し (Desimone and Ungerleider, 1986; Tanaka and Saito, 1989)、運動する物体の色や形にはよらず、方向のみに反応選択性を持つことが特徴である。先行研究でサルにランダムドットの運動方向を 2 択で答えさせる課題を課し、MT 野から細胞外記録を行うと、行動上の成功率と MT 野の神経活動の間に相関関係があることが明らかになった (Newsome, 1989)。また、MT 野にグルタミン酸受容体のアゴニストであるイボテン酸を投与して同様の課題を課した実験では、正答率が低下することが示された (Newsome, et al., 1988)。この時、静止画の弁別課題の成績は変わらなかった。

MT 野はさらに MST 野と呼ばれる領野に投射する (Desimone and Ungerleider, 1986)。MST 野では、回転運動や中心から同心円状に広がっていくような運動に対して応答することが知られており、奥行き等の表現がされているのではないかと考えられている (Tanaka and

Saito, 1989). 受容野は, MT 野, MST 野と順に大きくなっていく (Desimone and Ungerleider, 1986).

1.1.7 腹側視覚路

腹側視覚路は V1 から V2, V4 と呼ばれる領野を経て, 下側頭葉野 (inferior temporal cortex: IT 野) へと続く. 腹側視覚路は上側頭溝 (Superior temporal sulcus: STS) より下側にあり, 主に視覚刺激の色 (V4) や形 (IT 野) と言った特徴に応答する領域である (Zeki, 1980; Fujita, 1992).

V4 は, 色に応答する領域として発見された (Zeki, 1980) が, 他にも V1 が応答するような白黒の画像パターンや, 曲線にも応答し, これらの線分や色に応答する細胞がそれぞれ空間的に分かれて配置されていることが明らかになっている (Tanigawa, et al., 2010). 受容野の大きさは平均で 5° 程度であり, V1 と同様にレチノトピーが保持されている.

IT 野は腹側視覚路の終端に位置するが, その領域は広く, また解剖学的な領域によって反応選択性や受容野の大きさも異なる. 後下側頭葉 (posterior inferior temporal cortex: PIT 野) と, 前下側頭葉 (anterior inferior temporal cortex: AIT 野) では, PIT 野は比較的単純な図形特徴に応答し受容野も小さく, 一方の AIT 野は顔等を含むより複雑な図形特徴に応答し受容野も大きいことが知られている (Boussaoud, et al., 1991; Kobatake and Tanaka, 1994). また, マカクザルでは, 大まかに PIT 野に対応する領域が TEO 野, AIT 野に対応する領域が TE と呼ばれて区別されている (Boussaoud, et al., 1991). TEO 野では平均の受容野サイズは 6° 程度であるが, TE 野では平均の受容野の大きさは 10° 以上と大きくなり, レチノトピーも保存されていないことが知られている (Kobatake and Tanaka, 1994; Kravitz, et al., 2013). 基本的に受容野内の視覚刺激提示位置によって反応選択性は変わらず, 提示された視覚刺激に対しては受容野のピークを頂点に, 受容野の辺縁部に行くにしたがって減弱するように応答することが知られている (Op de Beeck and Vogels, 2000).

IT 野の特徴として、顔や顔に含まれる図形特徴に選択的に応答する神経細胞が存在することが挙げられる (Bruce, et al., 1981). 顔選択的な神経細胞は、細胞外記録によってサルから発見され (Bruce, et al., 1981), その解剖学的な詳細な配置が、後に functional magnetic resonance imaging (fMRI) を使った研究で明らかにされた (Tsao, et al., 2003; Tsao and Livingstone, 2008). ヒトの fMRI 研究でも顔に応答する脳領域が側頭葉の紡錘状回 (fusiform gyrus) に存在することが明らかになっており fusiform face area と呼ばれている (Kanwisher, et al., 1997).

腹側視覚路の各領野でも、V1 と同様にコラム構造が存在することが明らかになっている。また、複数のコラムで表現されている、別々の視覚刺激に含まれる図形特徴を組み合わせると 1 つの物体像を表現していると考えられている (Fujita, et al., 1992; Tsunoda, et al., 2001; Tamura, et al., 2005; Sato, et al., 2009).

1.1.8 視知覚

ここまで、網膜に投射された光が階層的に処理され、動きの情報は背側視覚路で、色や形の情報は腹側視覚路で処理されていることを概説してきた。しかし、ヒトが体験している視覚世界は、背側・腹側経路で別々に処理された情報が 1 つに統合された視知覚 (visual perception) として存在している。1 つの視知覚を作るためには、別々に処理されてきた視覚情報をどこかで統合しなければならない。この問題は統合問題 (binding problem) と呼ばれ、メカニズムについては未だに明らかになっていない。

先行研究では、特定の脳領域が破壊されてしまった患者や、意図的に特定の視覚野を破壊した動物において、1 つに統合された視知覚のうち、特定の視知覚のみが消失することが明らかになっている。例えば、相貌失認 (Prosopagnosia) と呼ばれる症状の患者は顔の弁別をすることができない (Schacter, 1992; Behrmann and Avidan, 2005)。しかし、相貌失認を持つ患者は、一般に他の視覚テストでは異常がなく、さらに目や鼻等の顔の個々のパーツは

見えていると報告することが知られている (Bukach, et al., 2008). つまり統合された顔としての知覚だけが失われてしまっているのである. この病気は先天性, 後天性の両方があり, 前述した側頭葉の顔領域が障害されることが原因ではないかと考えられているが, 詳細は未だに明らかになっていない (Behrmann and Avidan, 2005). また, 両側の lateral temporo-occipital cortex が障害された患者は, 10 %sec 以上の速さで運動する物体の動きが知覚できなくなることが報告されており, こちらは運動視知覚の障害の例として知られている (Zihl, et al., 1983).

一方で動物を使った先行研究では, 両眼視野闘争 (binocular rivalry) を使い, 視知覚と神経活動の相関を調べた例がある. 両眼視野闘争とは, 左右の眼に異なる 2 つの視覚刺激を独立して提示すると, その 2 つの視覚刺激は同時に知覚されず, 交互に視知覚に登るという現象である. これを利用して, 両眼視野闘争中に左右のどちらの視覚刺激が見えているかを報告させる課題をサルに課し, その際の複数の視覚野の活動を記録したところ, サルの行動上の報告と, 視覚野の神経活動が IT 野等の高次視覚野では強く相関しているが, V1 等の低次視覚野では相関が弱いことが明らかになった (Logothetis and Schall, 1989; Leopold, et al., 1996). この結果は, 視知覚は IT 野等の高次視覚野の活動によって生じており, V1 等の低次の視覚野は視知覚に登らない視覚情報処理を行っていることを示唆する. 一方で, Pascual-Leone らはヒト被験者の MT 野 (V5) に経頭蓋磁気刺激 (Transcranial magnetic stimulation: TMS) を用いて電気刺激を加え, 同時に V1 も TMS で刺激するという実験を行った (Pascual-Leone and Walsh, 2001). この時, MT 野のみの刺激では, 運動様の閃光 (phosphene) が知覚されたが, MT 野刺激後の 20 ~ 30 ms 後に TMS で V1 を刺激すると運動視知覚が消失することが発見された. この結果は, 低次視覚野の活動そのものは視知覚を生じないが, 高次から低次の視覚野へのフィードバックが, 視知覚には重要であるという仮説 (Lamme, 2000) と合致している.

1.2 注意

注意 (attention) とは、特定の対象 (空間上の位置、物体、音等) に注意を向けることで、その対象に対する検出力や弁別力を上げ、周辺的情報をカットすることができる現象を指す。視覚を例にとれば、ヒトは網膜に投射された情報の全てを利用しているわけではなく、その中から特定の情報を注意によって選択して利用している。以下では視覚的注意を中心に概説する。

1.2.1 空間的注意

空間的注意 (spatial attention) とは、注意の中でも特定の空間に対して向けられるものを指す。空間的注意の効果を定量的に示した実験に Posner 課題がある (Posner, 1980)。Posner 課題では、被験者に画面中央の点を固視させ、画面左右のどちらかに提示されるターゲットに対してできるだけ速くレバー押しで応答するよう指示した。この時、事前にターゲットが高確率で提示される側 (画面の左右のどちらか) を被験者に教示刺激 (固視点の上に矢印で提示される) を使って知らせた。この教示刺激はあくまで高確率でターゲットが提示される方向を教えるだけなので、低確率で反対側にもターゲットが提示されることがある。その結果、教示刺激と同じ側にターゲットが提示された際の被験者のレバー押しまでの反応時間が、教示刺激と反対側にターゲットが提示された際の反応時間より短くなることが明らかになった。さらに、事前に教示をせず、ターゲットの出現確率を左右で 50% ずつにした場合には、反応時間はターゲットが教示刺激側に提示された時と、教示刺激と反対側に提示された時の中間の値になった (Posner, 1980)。Posner はこの結果を、事前に高確率でターゲットが提示されることが予期された方向に対し、被験者が空間的注意を向けたことで、反応時間が短くなったと解釈した。逆に事前に教示された方向と反対側にターゲットが表示された際には、注意を反対方向に向けていたため、何も教示されず両方向に均等に注意を向けていた時よりも反応時間が遅くなったと解釈した。この Posner 課題のよう

に、被験者が自分の固視していない空間や物体に対して、周辺視を使って向ける注意のことを **covert attention** と呼ぶ。一方で、注意を向ける対象に対して、直接固視することで向けられる注意は **overt attention** と呼ばれる (Moore, et al., 2003)。サルやヒトのような社会性動物は注意を向きたい対象に対して直接目を向けることができないケースがあり、このようなケースで **covert attention** は使用される (Moore, et al., 2003)。

1.2.2 物体に対する注意

物体に対する注意 (**object-based attention**) は、注意の中でも特定の物体に対して向けられる注意のことを指す。しかし、物体は必ず空間の中に存在しているため、一見しただけでは空間的注意と物体に対する注意を分離することは難しい。この 2 つが分離していることを実験的に示した例に Egly らの実験がある (Egly, et al., 1994)。被験者に画面中央を固視させ、その左右に 1 つずつ同サイズの縦長の長方形の図形を平行に配置する。この時、長方形の長辺の長さ、2 つの長方形の端から端の長さが等距離になるように長方形を配置する。このように配置された 2 つの長方形の端点 (左の長方形の上下、右の長方形の上下の計 4 ヶ所) が光るようになっており、被験者の課題は、この 4 ヶ所の何れかに提示される光点に対してできるだけ速くレバーを押して反応することである。この時、Posner 課題と同様に事前に 4 ヶ所のどの場所に高確率で光点が提示されるかを、教示刺激を用いて示す。すると、Posner 課題と同様に、教示があった場所に提示された光点に対する反応時間が、それ以外の 3 つの場所に提示された光点に対する反応時間より短くなることが明らかになった。しかし、Posner 課題とは異なる効果も観察された。例えば、左上に対して教示刺激が出るケースにおいて、左下と、右上は、教示刺激が出た左上からの距離は同じであるため、反応時間は同程度になることが Posner 課題の結果から予想された。ところが、この場合には左下に光点が出た時の方が、右上に光点が出た時よりも反応時間が短くなった。これは、左上と左下は同じ長方形で囲まれた領域内にあるため、左の長方形という物体に対して注意

の効果が生じたと考えると説明ができる (Egly, et al., 1994). このような実験から, 空間的注意と物体に対する注意は異なることが明らかになった.

1.2.3 ボトムアップとトップダウンの注意

ここまで注意を向ける対象(空間 / 物体)と, 注意の向け方 (overt attention / covert attention) による分類を概説してきたが, よく使用される他の注意の分類に, ボトムアップの注意とトップダウンの注意がある. ボトムアップの注意は, 予期せぬ大きな音が突然したり, 何かが光ったりしたときに自然とそちらに向いてしまうような注意を指す. 一方でトップダウンの注意は自ら意図的に対象に向けている注意を指す (Buschman and Miller, 2007).

1.2.4 注意の理論

注意がどのような脳内メカニズムによって生じているかを説明するモデルが, 多くの心理学者によって提唱されてきた. 初期のモデルに Broadbend のフィルターモデル (Broadbend filter theory) がある (Broadbend, 1958). このモデルは, 両耳分離課題 (dichotic listening task) と呼ばれる実験の結果を基に作られた (Cherry, 1953). 両耳分離課題は, 左右の耳にヘッドホンで別々の音声を聞かせ, 片方の耳から聞こえる内容について報告させるというものである. この時, 報告している側の耳の音声については意味的な内容が理解できるが, 反対側の耳の音声については, 音の高さが大きく変わる等の音の物理的な変化については気づくことができたが, 何を話していたか等の意味的な情報について被験者は理解できなかった. Broadbend はこの実験結果から, 注意がフィルターのように働くと考えた. 先ず感覚器から感覚情報 (この場合は音声) が受容されると, この情報は脳内に一時的に蓄えられ, 注意によるフィルターをかけられる. その後, フィルターにかけられた情報の意味が脳内で処理され, 短期記憶に一時的にストックされることで, 理解や反応が生じる.

しかし, Broadbend のフィルターモデルでは説明できない現象があることが明らかになっ

た。それは、カクテルパーティ効果 (cocktail party effect) と呼ばれる現象で、騒がしい場所で目の前の人と話をしているような状況でも、自分の注意を引くような外部の音 (自分の名前や、興味のある話題等) は自然と耳に入ってくるというものである (Cherry, 1953)。もし、注意によってフィルターがかけられた後に情報の意味が処理されるとするならば、注意を向けていない外部の音の意味は理解できないだろうと考えられる。そこで、いくつかのモデルが提唱され、これらはまとめて後期選択モデルと呼ばれた。Deutsch らによる後期選択モデルは、受容された情報は全て短期記憶にストックされ、その後で注意によるフィルターにかけられると考える (Deutsch and Deutsch, 1963)。一方、Treisman による後期選択モデルは、感覚器に受容された情報は、注意のフィルターを通るが、この時注意されていない情報は全てカットオフされるわけではなく減弱された状態で、その後の情報の意味の処理や短期記憶へのストックが行われると考える (Treisman, 1964)。ここまでのモデルは細かい点では異なるが、注意をフィルターとしてとらえている点では共通している。

一方で、Treisman らは視覚探索の実験を基に、注意の特徴統合理論 (feature integration theory) を提唱した (Treisman and Gelade, 1980)。これは注意をサーチライトのように考えるモデルである。例えば、100 個の円を画面上に配置し、1 つだけ黒色に (ターゲット)、他の 99 個は全部白色に (妨害刺激) しておく。この中からターゲット (この場合黒い円) を探す視覚探索課題を課すと、被験者は容易にターゲットを発見することができる。この時、仮に妨害刺激 (この場合白い円) の数を増やしても被験者の反応時間はあまり変わらない。またこの課題を、複数の白い円の中から 1 つの白い四角を探すという、色ではなく形を変えた課題に変更しても同様の結果が見られる。一方で、例えば、5 個の白い円、5 個の黒い円、5 個の白い四角を妨害刺激として用意し、1 つだけターゲットとして黒い四角を用意しておく。この時、ターゲットを見つけるまでの反応時間は、妨害刺激の数が増えれば増えるほど長くなる。Treisman らはこれらの違いを特徴探索 (feature search) と結合探索 (conjunction search) の違いとして説明しようとした。簡単な視覚探索課題の場合、全刺激

の中で1つのパラメータについて（白い円の集団と1つの黒い円の場合、色というパラメータ）だけ異なる特徴を探せばよいので、特徴探索と呼ばれる低次の処理だけでよいと考える。特徴探索は並列処理が可能のため、妨害刺激がいくら増えても反応時間が変わらない。一方、2つ以上のパラメータが組み合わさっているような難しい視覚探索課題の場合（例えば、色と形の2つの特徴について処理しなければならない場合）、特徴探索のレベルでは処理できず、複数のパラメータを統合してターゲットを探す結合探索の過程が必要である。結合探索は、複数の特徴に対して逐次処理をする、すなわちサーチライトのように注意を移動させながら、特定の特徴探索の組み合わせの結果を探していくため、妨害刺激の数が増えるとサーチの時間も増え、結果として反応時間も遅くなる。特徴統合理論は後に、仮説に合わない現象も発見され修正が加えられている（Nakayama and Silverman, 1986）。

1.2.5 注意に関連する脳領域

注意は脳内のどのような領域の神経活動によって支えられているのだろうか。先行研究では、主に霊長類の前頭葉から頭頂葉にかけての領域において、注意に関連する領域が同定されている。Corbetta らの fMRI を使った実験では、ヒト被験者にターゲットに向かって眼球運動をさせた場合と、眼球は動かさず covert attention によって注意を向けさせた場合の脳活動を記録し、前頭葉の内側前頭回 (medial frontal gyrus)、右中心前溝 (right precentral sulcus)、右上前頭溝 (right superior frontal sulcus)、頭頂葉の右頭頂間溝 (right intraparietal sulcus)、また側頭葉の右上側頭溝 (right superior temporal sulcus) といった領域が活動することを発見した (Corbetta, et al., 1998)。Buschman らは、サルの前頭葉と頭頂葉から細胞外記録を行い、前頭葉は主にトップダウンの注意に関与し、頭頂葉はボトムアップの注意に関与することを示した (Buschman and Miller, 2007)。トップダウンとボトムアップが異なる脳内ネットワークで処理されていることはヒトの fMRI 研究でも示唆されている (Corbetta and Shulman, 2002; Corbetta, et al., 2008)。

注意関連領域に対して、電気刺激や、光遺伝学的手法 (optogenetics) による光刺激を行った際に、行動にどのような影響があるかを調べた研究もある。Moore らは、注意によってターゲットの変化を検出し、サッケードするよう指示したサルの前頭眼野 (frontal eye field) を電気刺激した時、より微小なターゲットの変化を検出できるようになることを示した (Moore and Fallah, 2001)。さらに近年、マウスの内側前頭前皮質 (medial prefrontal cortex) のパルブアルブミン介在ニューロン (parvalbumin interneurons) を特異的に光遺伝学的手法で抑制した際に、注意課題の成績が低下することが示された (Kim, et al., 2016)。

注意に関連する脳領域は大腦皮質以外の脳領域にもある。中脳に位置する上丘は、主に眼球運動に関わる脳領域であるが (Krauzlis, et al., 2017)、上丘に対する電気刺激によってサルの空間的注意課題の成績が向上することが示されている (Müller, et al., 2005; Krauzlis, et al., 2013)。

1.2.6 視覚野と注意

視覚野の神経活動は、注意によって様々な調節を受けることが知られている。今までに明らかになってきた主な調節として、視覚受容野に対する調節、自発発火のベースラインの増強、異なる神経細胞間の活動の同期の増強等がある (Bundesen and Habekost, 2008)。このような調節は、前述した前頭葉等の神経細胞からの投射によって生じていると考えられている (Noudoost, et al., 2010)。

視覚受容野が注意によって調節を受けることを発見した初期の研究に、Moran らの実験がある (Moran and Desimone, 1985)。彼らはサルに固視課題を課し、腹側視覚路の V4 と IT 野の細胞からそれぞれ神経活動を記録した。サルの課題は、視覚受容野内に提示された 2 つの視覚刺激 (片方は記録細胞の適刺激、もう一方は不適刺激) の一方の色の変化を検出し報告する、すなわち注意を向けることであった。この時、サルが不適刺激に対して注意を向けると適刺激に対する応答が減弱することが明らかになった。Reynolds らは、これと同

様の課題を使用し、V2 と V4 の神経細胞からそれぞれ記録を行い以下のような実験を行った。実験条件を 5 つに分け、記録細胞の受容野内に、①適刺激を 1 つ提示したとき、②不適刺激を 1 つ提示したとき、③適刺激と不適刺激を同時に提示した時、④適刺激と不適刺激を同時に提示し適刺激に注意を向けさせた時、⑤適刺激と不適刺激を同時に提示し不適刺激に注意を向けさせた時、の条件間で記録細胞の神経活動を比較した。この時、①適刺激 1 つでは神経細胞が強く発火し、②不適刺激 1 つでは発火しないことは予想された通りであった。また、③適刺激と不適刺激を同時に提示すると、細胞の発火頻度は、①と②の中間の値になった。一方で、④適刺激と不適刺激を同時に提示し適刺激に注意が向いたときは、③よりも発火頻度が上がり、⑤適刺激と不適刺激を同時に提示し不適刺激に注意が向いたときは、③よりも発火頻度が下がった（まとめると、5 つの条件で①≧④>③>⑤≧②の順の発火頻度）。これは一方の視覚刺激に対して注意を向けると、視覚野の細胞はもう一方の視覚刺激が受容野内に提示されていないかのようなふるまいを見せるということである（Reynolds, et al., 1999; Anton-Erxleben and Carrasco, 2013）。

注意は受容野そのものの位置をシフトさせることも知られている。Connor らはサル V4 の神経細胞から、受容野内の複数の位置に視覚刺激を提示した時の神経応答を調べた。すると、受容野の周辺に行くほど応答が減弱することが明らかになった。次に、サルに受容野の外側の特定の位置に空間的な注意を向けさせるようにすると、注意を向けさせた空間の方向へ受容野全体がシフトすることが明らかになった（Conner, et al., 1997）。同様の現象は、MT 野からの記録でも示されている（Womelsdorf, et al., 2006a）。

注意は視覚野細胞のベースライン（視覚刺激の提示がない自発発火の状態）の発火頻度増強も起こすことが様々な研究によって示されている（Miller, et al., 1993; 1996; Luck, et al., 1997; Chelazzi, et al., 1998; 2001）。

注意により、異なる神経細胞間の活動の同期が増強することも知られている（Fries, et al., 2001; Womelsdorf, et al., 2006b）。特に注意課題中に異なる細胞間のガンマ波の同期

(gamma-frequency synchronization; 35-90 Hz) が起きることが示されている。

1.3 本研究の目的

本研究の目的は、TE 野の受容野形成メカニズムを明らかにすることにある。TE 野は腹側視覚路の終端に位置し、網膜に入った視覚情報は LGN, V1, V2, V4, TEO 野を経て TE 野に投射される。この過程で、視覚刺激のコントラスト、色、形と言った特徴が順に処理されていく。また、その経路に伴って視覚受容野も拡大し、その大きさは、初期視覚野では 1° 程度であるが、TE 野では 10° 以上になる (Kobatake and Tanaka, 1994; Op de Beeck and Vogels, 2000; Kravitz, et al., 2013)。Hubel と Wiesel は、V1 の複数の単純細胞が 1 つの V1 の複雑細胞に投射することで、複雑細胞は位置不変性を獲得し受容野が大きくなるというモデルを考えた (Hubel and Wiesel, 1962)。これと同様に、腹側視覚路でも低次処理領域の複数の細胞が、次の段階の 1 つの細胞に投射することを繰り返すことで、高次視覚野に行くに従い次第に受容野が拡大していくと考えられている。しかし、高次視覚野である TE 野の大きな受容野が、実際にこのような過程を経て形成されているのかを生理学的実験によって示した例は無い。これを示そうとした場合、1 つの TE 野細胞に対して投射している全ての細胞の受容野を記録し、それが 1 つの TE 野細胞の受容野をどのように形成しているのかを調べる必要があるだろう。しかし、それは現実的に不可能である。TE 野は様々な領野から投射を受けており (Saleem, et al., 1993; 1996; Ungerleider, et al., 2008)、その全てを記録することは現在の技術では困難である。間接的ではあるが、受容野形成が時系列的にどのように行われているかを調べる方法に、TE 野受容野内の様々な位置に提示される視覚刺激に対する応答潜時を記録し比較することが考えられる。例えば、ニューラルネットワークの 1 つであるネオコグニトロンは、V1 の単純細胞と複雑細胞を模して、局所領域の特徴抽出と、位置不変性の獲得を繰り返して、パターン認識を可能にするメカニズムが機械的に実装されている (Fukushima, 1980)。近年のニューラルネットワークは物体認識に高い精度を持つが、

一般にこのような機械による物体認識では視野中の入力画像を均等に等分し処理していくため、視野中のどの位置でも同様の演算を繰り返していくことが仮定されている。もし実際の霊長類の視覚情報処理でも機械による物体認識と同じように、視野中のどの位置でも同様の処理が繰り返されているならば、TE野の神経細胞は視覚刺激の提示位置によらず同じ応答潜時で活動すると考えられる。そこで、本研究ではサルTE野から細胞外記録を行い、異なる視野中の位置に提示された視覚刺激に対する応答潜時を比較することを試みた。

TE野の受容野形成には、注意のような動物の内的状態も関わっている可能性がある。前述した通り、視覚野の細胞の受容野は注意によって調節を受ける。例えば腹側視覚路にあるV4では、受容野内に提示された複数の視覚刺激の中から、特定の1つに注意を向けると、他の視覚刺激に対する神経応答が下がり、注意を向けた1つの視覚刺激に対する神経応答が上がるということが知られている(Reynolds, et al., 1999)。また、V4や物体の動きの情報を処理する背側視覚路にあるMT野では、注意を向けた視野中の位置に向かって受容野がシフトすることも知られている(Conner, et al., 1997; Womelsdorf, et al., 2006a)。しかしTE野においては、注意が受容野に与える影響には未だに不明な点が多い。

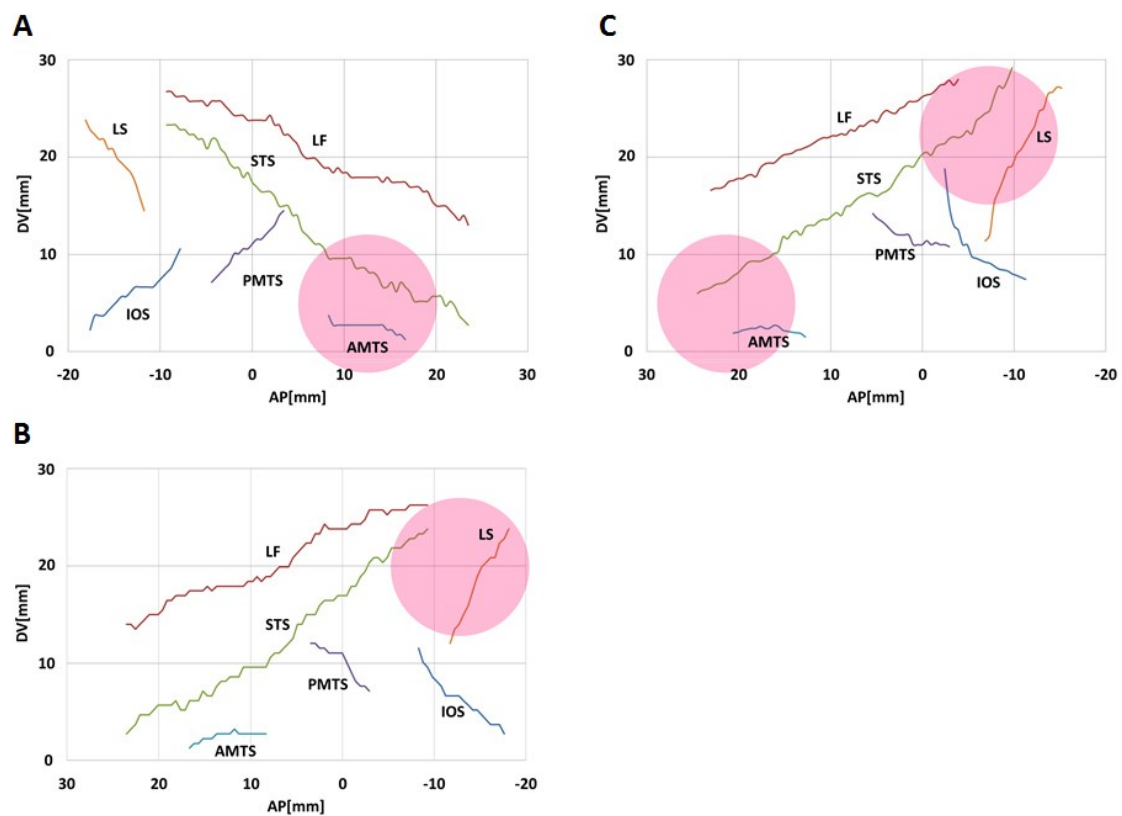
本研究では、サルTE野の受容野形成メカニズムを、異なる視野中の位置に提示された視覚刺激に対する応答潜時の比較、空間的注意の効果の計測という2つの観点から明らかにする。さらに、腹側視覚路の中でTE野の前に位置するV4の受容野からも、応答潜時の計測を行い、腹側視覚路を通して、受容野がどのように形成されているのかを明らかにする。

第2章 実験方法

2.1 実験動物・記録部位

本研究における動物実験は全て、国立研究開発法人理化学研究所の定める動物実験実施規定第19条第5項に基づき実施した。なお、この規定は「動物の愛護及び管理に関する法律」（昭和48年10月1日法律第105号）及び「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本方針」（平成18年6月1日文科科学省告示第71号）に基づき、科学的観点、動物福祉の観点及び動物実験を実施する研究者等の安全確保の観点から、適正かつ円滑に実施するにあたり必要な事項を定めている。本研究はマカクザルを実験動物として用いることを計画しているが、この実験計画は理化学研究所の動物実験審査委員会の審査、承認を得た後に行った。

実験には2頭のニホンザル (*Macaca fuscata*)、M1 (♀)、M2 (♂) を被験体として使用した。実験の前に、両被験体の脳をMRI撮像し、記録野の特定を行った。MRI撮像の後、麻酔下外科手術にて、頭部固定用のヘッドポストと記録用のステンレスチェンバーを装着した。チェンバー内の頭蓋骨と硬膜を除去し、代わりにシリコン製の人工硬膜を装着した (Arieli, et al., 2002)。使用薬剤を含む、麻酔下外科手術の手技は先行研究 (Sato, et al., 2009; 2013) に従った。M1からは、Attention task 中の右 TE 野からの記録と、Fixation task 中の左 V4 から記録が行われ、M2からは、Fixation task 及び Attention task 中の左 TE 野からの記録と、Fixation task 中の左 V4 から記録が行われた。記録された TE 野は2頭の被験体のどちらも、Anterior medial temporal sulcus (AMTS) と Superior temporal sulcus (STS) に挟まれた領域であった (Fig. 1)。記録された V4 は2頭の被験体のどちらも以下の3つの脳溝、Lunate sulcus (LS)、Inferior occipital sulcus (IOS)、そして STS に囲まれた領域であった (Fig. 1)。



Obara K., O'Hashi K., Tanifuji M. (2017) より図引用

Figure 1. 脳記録部位の解剖学的位置

(A) M1: 右半球側頭葉脳溝図 (B) M1: 左半球側頭葉脳溝図 (C) M2: 左半球側頭葉脳溝図

縦軸は DV 軸, 横軸は AP 軸を示す. 各色の線は MRI 画像を基に再現された脳溝を示す.

ピンクの円は記録用チェンバーの場所を示す. 略語は以下の通り.

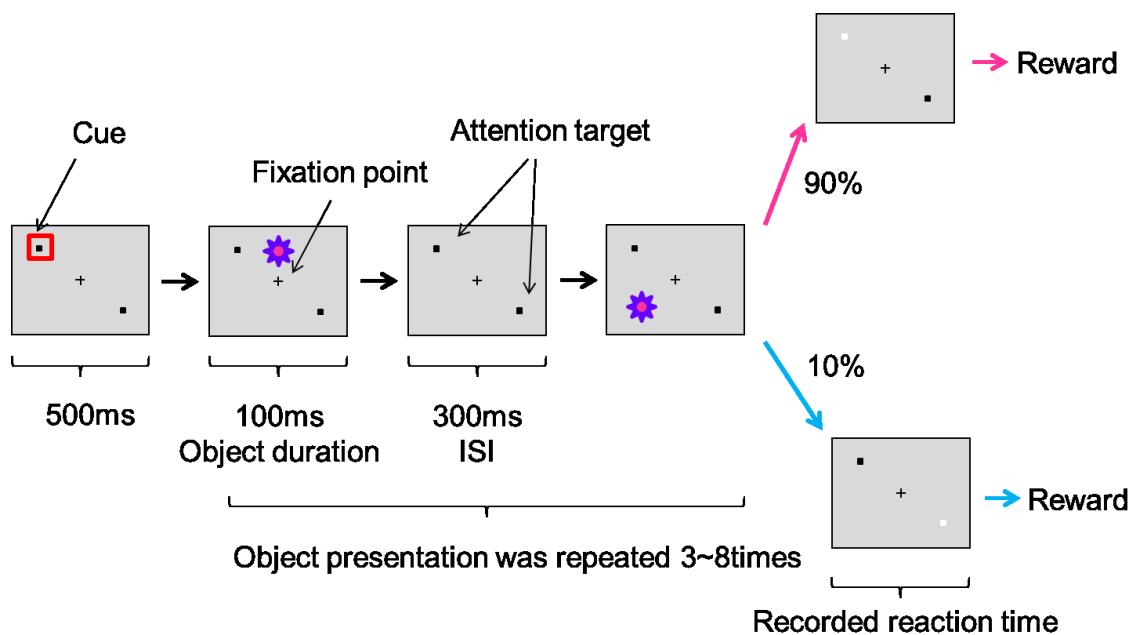
AMTS: anterior medial temporal sulcus, IOS: inferior occipital sulcus, LF: lateral fissure, LS: lunate sulcus, PMTS: posterior medial temporal sulcus, STS: superior temporal sulcus

2.2 行動実験

行動実験の間、被験体はレバー付のモンキーチェアに座り、頭部はヘッドポストで固定されていた。眼球位置は CCD カメラ (Grasshopper3; Point Grey, Wilsonville, OR) で記録され、眼球運動測定装置 (i_rec; <https://staff.aist.go.jp/k.matsuda/iRecHS2/>, 国立研究開発法人産業技術総合研究所) によってモニタリングされた。

行動実験は、Fixation task と Attention task の 2 つが行われた。Fixation task では、被験体がレバーを押すと灰色の背景 (27 cd/m^2) の中央に、Fixation point (0.4° の黒い正方形) が提示された。被験体のタスクはレバーを押し続けると同時に、中央の Fixation point を固視し続けることであった。Fixation point の中央から直径 1° の範囲を Fixation window とし、固視位置がこの範囲を外れてしまうとタスク失敗とみなされた。被験体がレバー押しと固視を続けている間、背景画面には 3~8 個の視覚刺激が 1 つずつ提示された。視覚刺激は 100 ms 提示され、2 つの視覚刺激間隔 (inter stimulus interval: ISI) は 300 ms であった。被験体がタスクに成功した場合は数滴のジュースが報酬として与えられた。Fixation task は、TE 野からの記録と V4 からの記録の両方で行った。その際、どちらからの記録の場合でも、視覚刺激以外のパラダイムは同様であった。Attention task では、被験体がレバーを押すと、画面中心に Fixation point (0.4° の黒い正方形) が提示されると同時に、画面側方に 2 つの Attention target (0.6° の黒い正方形) が提示された (Fig. 2)。2 つの Attention target は Fixation point を中心に対称に配置され、1 つの Attention target から Fixation point までは 8.4° の長さであった。この Attention target の配置には、右上・左下配置と、右下・左上配置の 2 つがあった。Attention task では、被験体は Fixation task 同様、タスク開始後にレバー押しと Fixation point の固視を続けなければならない (Fixation window は Fixation task と同じ直径 1°)、さらに、Attention target の輝度の変化を周辺視野で検出し、変化から 800 ms 以内にレバーを放すことで報告しなければならなかった。被験体がタスクに成功した場合は数滴のジュースが報酬として与えられた。以上の一連の流れを 1 トライアルとし、これが 400~500 回繰り返され

た. Attention target の輝度の変化 (16 % のコントラスト減少) は 1 トライアルの中で 2 つの Attention target の内のどちらか 1 つのみに起こり, また, 2 つの点のどちらがどれくらいの確率で変化するかは固定されていた. この確率は 1 ブロック (400 ~ 500 トライアル) の中で共通で, 2 つの Attention target はそれぞれ 90 % と 10 % の確率で変調した. 1 つのブロックが終わると, 2 つの Attention target の変調確率が逆転し, 新しいブロックが行われた. これを繰り返して, 画面上の計 4 ヶ所に空間的注意を向けさせた条件での神経活動が記録された. 90 % の確率で輝度が増加する Attention target に対する反応時間 (474 ± 99 ms) が 10 % の確率で輝度が増加する Attention target に対する反応時間 (585 ± 125 ms) より統計的に短くなっているブロック (全ブロックの 85%) を選び, 後の解析に使用した (unpaired t-test, $p < 0.05$). Fixation task と同様に, 被験体がレバー押しと固視を続けている間, 背景画面には 3 ~ 8 個の視覚刺激が 1 つずつ提示された. 視覚刺激は 100 ms 提示され, 2 つの視覚刺激間の時間は 300 ms であった. 全てのタスクは視覚刺激提示システム (TEMPO; Reflective Computing, St. Louis, MO) によって制御された.



Obara K., O'Hashi K., Tanifuji M. (2017) より図引用

Figure 2. Attention task の手続き図

被験体がレバーを押すと、1つの Fixation point と 2つの Attention target が画面に提示された。この時 Attention target の内、後に高確率で輝度に変化する側が赤い四角で教示された。被験体はタスクの間 Fixation point を固視し、Attention target の輝度の変化をレバーを放すことで報告しなければならない。タスクに成功すると報酬としてジュースが数滴与えられた。タスクの間、背景画面に受容野計測用の視覚刺激が提示された。提示期間は 100 ms、刺激間隔は 300 ms あった。視覚刺激は 1 トライアルの間 3 個から 8 個ランダムに提示された。

2.3 視覚刺激

視覚刺激提示画面には 21-inch CRT モニター (Iiyama, Tokyo) が使用され, 被験体の眼から 57 cm 離れた場所に設置された. 実験に使用された視覚刺激は記録野に応じて異なるものを使用した.

2.3.1 TE 野からの記録に使用した視覚刺激

TE 野用の視覚刺激の各パラメータは全て Fixation task, Attention task の両方で統一して使用された. 記録用視覚刺激は, 先行研究で使用された物体画像セットから 80 枚の画像を選んだ (Sato, et al., 2013). 視覚刺激の大きさは 3° であった. 視覚刺激提示領域は画面を 7×7 に分割した 49 ヲ所のうちの 1 つが毎回ランダムに選ばれた. 各領域は, 中心が 4° 離れていた. すなわち, 隣接する視覚刺激の間隔は, 1° であった (複数の視覚刺激が同時に提示されることは無い). また, 同じ場所に同じ視覚刺激が 2 回以上連続して提示されることは無かった. 記録野内での電極挿入位置は毎回の記録で異なるため, その時記録している細胞群に適した視覚刺激を選ぶ必要があった. そこで, Fixation task, Attention task を行う前に, 視覚刺激選択テストを行った. この視覚刺激選択テストでは, 画面中心に Fixation point (0.4°) を提示し, 被験体に固視させ, 画面中心に 80 種類の視覚刺激をランダムに提示していった. 視覚刺激は 100 ms 提示され, 2 つの視覚刺激間の時間は 300 ms であった. この視覚刺激選択テストでは 1 トライアルに 10 個の視覚刺激が提示され, 被験体が固視を続けた場合にはジュース数滴が, トライアルの最後に報酬として与えられた. このテストで, 記録されている細胞群に最もよく応答した 80 個の視覚刺激から上位 3 つを選び, 実験に使用した. ただし, 「空間的注意を向ける視野内の位置に応じた反応選択性の変化」(3.3 節)の実験では, 3 つの視覚刺激は, 最もよく応答した視覚刺激 1 つ, 最もよく応答したものの 50% の発火頻度の視覚刺激を 1 つ, 最もよく応答したものの 33% の発火頻度の視覚刺激を 1 つ選び実験に使用した.

2.3.2 V4 からの記録に使用した視覚刺激

V4 からの記録では、白黒のパターン図形が視覚刺激に用いられた (Fig. 9D). 視覚刺激の大きさは 1° であった. TE 野からの記録と異なり, V4 は受容野が小さいため, 視覚刺激提示領域は, 受容野の視野上での位置の特定を行ってからでないと決めることができない. そこで先ず, Fixation task の前に, 白黒の 4 方位 ($0^\circ, 45^\circ, 90^\circ, 135^\circ$) グレーティングパターン (4.5 cycle/deg ; 刺激サイズ, $4^\circ \times 4^\circ$) を使用し, 受容野の位置を特定した. この受容野の位置の特定は, TE 野での Fixation task と同様のパラダイムを使用し, 背景画面の 7×7 (49 カ所) の場所にランダムに 1 つずつ各グレーティングパターンを提示した. これによって, その時記録されている V4 の細胞群の受容野のピーク (背景画面 7×7 の中で最もよく応答した場所) と, 最もよく反応する方位 (4 方位の内の 1 つ) が特定された. V4 での Fixation task では, この受容野のピークを中心とした 7×7 の区画内 49 カ所に, 事前に選ばれた最もよく反応する方位の白黒のパターン図形 (Fig. 9D) が 1 つずつランダムに提示された.

2.4 細胞外記録

神経活動は全て 16-channel Pt / Ir 電極 (Plextrode U-Probe; Plexon, Dallas, TX) で記録された. 各電極間隔は $150 \mu\text{m}$ であった. この電極を, 電極マニピュレーター (Narishige, Tokyo; S, Tokyo) を使用して, 記録野に対して垂直に挿入した. 記録された電気信号は神経活動記録用アンプ (RZ2; Tucker-Davis Technologies, Alachua, FL) を通して処理され保存された. この際, 記録周波数を分け, 16 個の各チャンネルで記録された神経活動は, 高周波成分 ($200\text{-}4,000 \text{ Hz}$), 低周波成分 ($1\text{-}500 \text{ Hz}$), の 2 つに弁別された. これ以後本論文では, 16 ch で平均加算された高周波成分を multiunit activity (MUA), 各 ch から記録された低周波成分を local field potential (LFP) と呼ぶことにする. また, 記録が行われたチェンバー内の各記録場所をサイトと呼ぶ. ネコや霊長類 (マカクザル, ヒト) の視覚野には, 前述した通り

コラム構造と呼ばれる似た反応選択性を持つ細胞群が大脳皮質の垂直方向に並んでいることが明らかになっている (Mountcastle, 1997; Fujita, et al., 1992; Tamura, et al., 2005; Kreiman, et al., 2006; Sato, et al., 2009). よって, 16 ch を平均加算した信号は, このコラムの活動を反映することになる.

2.5 解析

全ての記録データは MATLAB (The MathWorks, Natick, MA) を用いて解析された. 2 頭の被験体の内, TE 野からは計 65 サイト (M1, 27 サイト ; M2, 38 サイト) の記録が行われた (1 サイトは 16 ch を平均した 1 つのコラムのこと). このうち, MUA の解析では記録に使用された 3 つの視覚刺激に有意な応答を示した 54 サイト (M1, 20 サイト ; M2, 34 サイト) が解析に使用された. LFP の解析では, 記録電極全てで神経応答が記録された 33 サイト (M1, 12 サイト ; M2, 21 サイト) が解析に使用された. V4 からは, 計 49 サイト (M1, 29 サイト ; M2, 20 サイト) の記録が行われ, 記録に使用された視覚刺激に有意な応答を示した 42 サイト (M1, 27 サイト ; M2, 15 サイト) が解析に使用された.

2.5.1 受容野の描画

TE 野及び V4 から記録された MUA を基に受容野を描画した. 描画は, 視覚刺激が提示された 7×7 カ所のそれぞれの場所に対する平均発火頻度を基に, MATLAB の `contour plot function` で行った. TE 野において視覚刺激に対する平均発火頻度は, 0 ms を視覚刺激提示のオンセットとした時, 視覚刺激提示後の平均発火頻度 (70 ms ~ 220 ms) から, 視覚刺激提示前の平均発火頻度 (-50 ms ~ 50 ms) を引いた値として定義された. V4 において視覚刺激に対する平均発火頻度は, 視覚刺激提示後の平均発火頻度 (50 ms ~ 200 ms) から, 視覚刺激提示前の平均発火頻度 (-50 ms ~ 20 ms) を引いた値として定義された. 受容野の描画には, 記録に使用された 3 種類の視覚刺激に対する応答の平均が使用された. 受容野の範

囲は，先行研究に従い提示された視覚刺激に対して最大の発火頻度を示した位置の値の 50 % までの範囲を受容野と定義し，受容野の大きさは，この範囲の面積の平方根の値とした (Op de Beeck and Vogels, 2000)．受容野の角度は，受容野の外形を最小二乗法を用いて楕円でフィッティングし，その楕円の長軸と画面水平線が作る角度として定義された (Fig. 4)．

2.5.2 応答潜時の解析

記録された MUA を Peristimulus time histogram (PSTH) として時系列順に並べ，ガウスフィルター ($\sigma = 3$ ms) を使用し，Spike density function を得た (Richmond, et al., 1987)．この Spike density function の応答潜時の定義は，視覚刺激提示前の区間の平均発火頻度を計算し，その標準偏差の 3 倍以上の値を 3 記録点以上連続で超えた最初の時点とした．電流源密度 (後述) の潜時の定義は，最初の Sink の最も値が小さい時点とした．

2.5.3 電流源密度解析

記録された LFP を基に，電流源密度 (Current Source-Density: CSD) 解析を行った．CSD 解析は細胞外電位から神経細胞の細胞膜に流入出する電流を推定する解析方法である (Mitzdorf, 1985)．ある 1 つの神経細胞に対して入ってくる電流とその神経細胞が出す電流の総和を I_m とする．この時その神経細胞から r だけ離れた電極が記録できる細胞外電位 φ は

$$\varphi = \frac{1}{4\pi\sigma} \sum_{i=1}^n \frac{I_m(i)}{r(i)} \quad (1)$$

によって近似できる．この時 φ の値だけを基に I_m を推定するには以下のポアソン方程式を用いる．

$$\nabla \cdot \sigma \cdot \nabla \varphi = -I_m \quad (2)$$

(2) を計算すると以下の式が導出できる.

$$\sigma\left(\frac{\partial^2\varphi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2\varphi}{\partial y^2} + \frac{\partial^2\varphi}{\partial z^2}\right) = -I_m \quad (3)$$

この式を実際の CSD 解析に用いるためにはいくつかの生理学的な条件を加えた制約が必要である. まず, CSD 解析は基本的には大脳皮質の層に対して垂直方向に行うものとする. 大脳皮質は 6 つの層が縦に積み重なった構造をしており, 縦方向に局所的な神経回路が形成されている. 特に視覚野においては IV 層から上下の層に対して情報が流れる局所神経回路の構造 (コラム構造) が確認されている (Thomson and Bannister, 2003). この縦方向の情報の流れを解析する際に, XY 方向には電位の差が無いと仮定し, Z 方向の電流の流れだけに着目すると, (3) を以下のように変換できる.

$$\sigma\left(\frac{\partial^2\varphi}{\partial z^2}\right) = -I_m \quad (4)$$

この 2 階微分は差分法により以下のように近似できる.

$$\frac{\partial^2\varphi}{\partial z^2} \approx \frac{\varphi(z+n\Delta z) + \varphi(z-n\Delta z) - 2\varphi(z)}{(n\Delta z)^2} \quad (5)$$

式によれば, 記録点 z での電位 φ と, 記録点間の距離 n , そして大脳皮質のコンダクタンス σ が分かれば, その記録点に対して電流が流入してくるか流出していくかを求めることができる. この時コンダクタンス σ は大脳皮質の層間で一定であると仮定する.

実際に CSD 解析を行う際には, 縦方向に一定の間隔で並んだ電極を大脳皮質に垂直に刺して LFP (細胞外電位 φ に相当) を記録する. この時, 電極から細胞に向かって流れる電

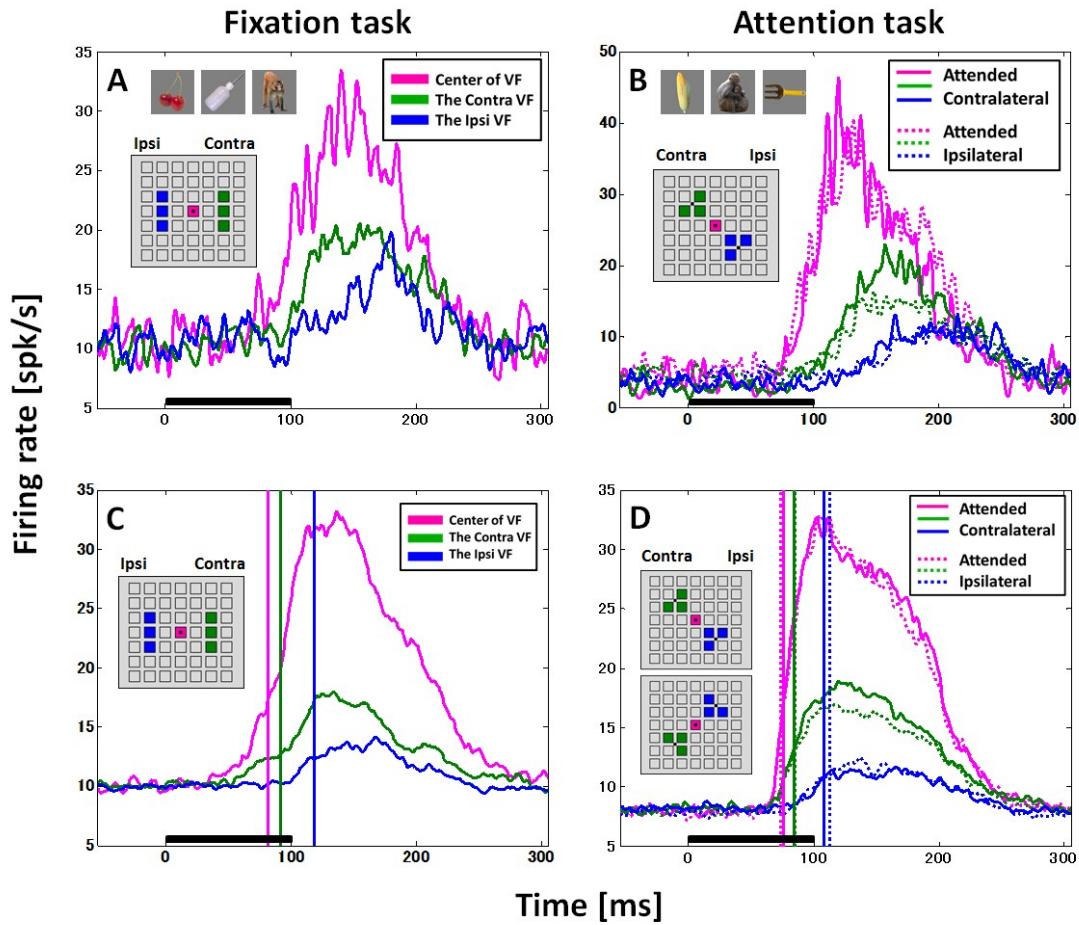
流を吸い込み (sink), 逆向きの電流を湧き出し (source) と呼び, 記録点周辺の細胞に電流が流れ込んでいるのか, 細胞から電流が流れ出しているのかを推定する. 本研究では CSD の計算には, iCSD plotter toolbox (Pettersen et al., 2006) が使用された. 計算に使用された記録点間の距離 n (グリッドサイズと呼ばれる) は 2 電極分 (300 μm) であった. 記録された CSD の中から, 最初に生じた sink を IV 層に対する入力と定義した (Mitzdorf, 1985; Kajikawa and Schroeder, 2011; Takeuchi, et al., 2011).

第3章 結果

3.1 視覚刺激提示位置による応答潜時の違い

TE 野から記録された MUA を基に、視野中の異なる位置に提示された視覚刺激に対する応答潜時を比較した。Fixation task 中の 1 サイトからの記録例を見ると、(1) 中心視野、(2) 対側周辺視野、(3) 同側周辺視野の順に、提示された視覚刺激に対する応答潜時が短いことが示された (Fig. 3A)。この順序は、Fixation task 中の全記録を平均加算した場合でも同様であり (Fig. 3C)、応答潜時の中央値は、中心視野では、81.5 ms (IQR 74-91 ms; n = 34)、対側周辺視野では、91.5 ms (IQR 74-109 ms; n = 34)、同側周辺視野では、118.5ms (IQR 101-141 ms; n = 34) であった。また、それぞれの応答潜時の中央値間には統計的有意な差が見られた (中心視野 対 対側周辺視野 : $p = 0.017$; 対側周辺視野 対 同側周辺視野 : $p = 7.8 \times 10^{-6}$; 中心視野 対 同側周辺視野 : $p = 6.9 \times 10^{-6}$; Wilcoxon signed rank test with Bonferroni correction)。この応答潜時の差を引き起こす要因の一つに、被験体の注意の影響が考えられる。そこで、次に被験体が Attention task を行っている際の応答潜時を視覚刺激が提示された視野毎に比較した。Attention task での 1 サイトからの記録例を見ると、Fixation task の時と同様に、応答潜時は視覚刺激が提示された視野上の位置が (1) 中心視野、(2) 対側周辺視野、(3) 同側周辺視野の順に短く、潜時は注意を視野中のどこに向けているかに影響を受けなかった (Fig. 3B)。この傾向は Attention task 中の全記録を平均加算した場合でも同様であった (Fig. 3D)。応答潜時の中央値は、順に<視覚刺激提示中心視野 ; 対側注意条件> : 75.5 ms (IQR 68-81 ms; n = 30)、<視覚刺激提示中心視野 ; 同側注意条件> : 73 ms (IQR 70-86 ms; n = 29)、<視覚刺激提示対側周辺視野 ; 対側注意条件> : 84 ms (IQR 75-95 ms; n = 30)、<視覚刺激提示対側周辺視野 ; 同側注意条件> : 85 ms (IQR 75-100 ms; n = 29)、<視覚刺激提示同側周辺視野 ; 対側注意条件> : 108 ms (IQR 90-131 ms; n = 30)、<視覚刺激提示同側周辺視野 ; 同側注意条件> : 113 ms (IQR 95.5-140.5 ms; n = 29) であった。注意の効果に

注目すると、各視覚刺激提示視野内で、注意の条件によって統計的な有意差は見られなかった（＜視覚刺激提示中心視野；対側注意条件＞ 対 ＜視覚刺激提示中心視野；同側注意条件＞： $p = 0.64$ ；＜視覚刺激提示対側周辺視野；対側注意条件＞ 対 ＜視覚刺激提示対側周辺視野；同側注意条件＞： $p = 0.56$ ；＜視覚刺激提示同側周辺視野；対側注意条件＞ 対 ＜視覚刺激提示同側周辺視野；同側注意条件＞： $p = 0.61$ ；Wilcoxon rank sum test）。一方で、Fixation task の時と同様に視覚刺激が提示された視野上の位置に注目すると、各条件の間で応答潜時の中央値間に有意差が見られた（＜視覚刺激提示中心視野；対側注意条件＞ 対 ＜視覚刺激提示対側周辺視野；対側注意条件＞： $p = 0.019$ ；＜視覚刺激提示対側周辺視野；対側注意条件＞ 対 ＜視覚刺激提示同側周辺視野；対側注意条件＞： $p = 1.7 \times 10^{-5}$ ；＜視覚刺激提示中心視野；対側注意条件＞ 対 ＜視覚刺激提示同側周辺視野；対側注意条件＞： $p = 7.4 \times 10^{-6}$ ；＜視覚刺激提示中心視野；同側注意条件＞ 対 ＜視覚刺激提示対側周辺視野；同側注意条件＞： $p = 2.2 \times 10^{-4}$ ；＜視覚刺激提示対側周辺視野；同側注意条件＞ 対 ＜視覚刺激提示同側周辺視野；同側注意条件＞： $p = 8.5 \times 10^{-6}$ ；＜視覚刺激提示中心視野；同側注意条件＞ 対 ＜視覚刺激提示同側周辺視野；同側注意条件＞： $p = 9.5 \times 10^{-6}$ ；Wilcoxon signed rank test with Bonferroni correction）。また、Fixation task と Attention task のそれぞれの応答潜時の中央値では Attention task の方が短くなっているが、両方のタスクを行ったサイト（ $n = 11$ ）からの記録を比較するとその間に有意差は見られなかった（ $p = 0.62$, $p = 0.97$, $p = 0.83$ ；それぞれ2つのタスク間で、中心視野、対側周辺視野、同側周辺視野に提示された視覚刺激に対する応答潜時を比較；Wilcoxon signed rank test）。



Obara K., O'Hashi K., Tanifuji M. (2017) より図引用

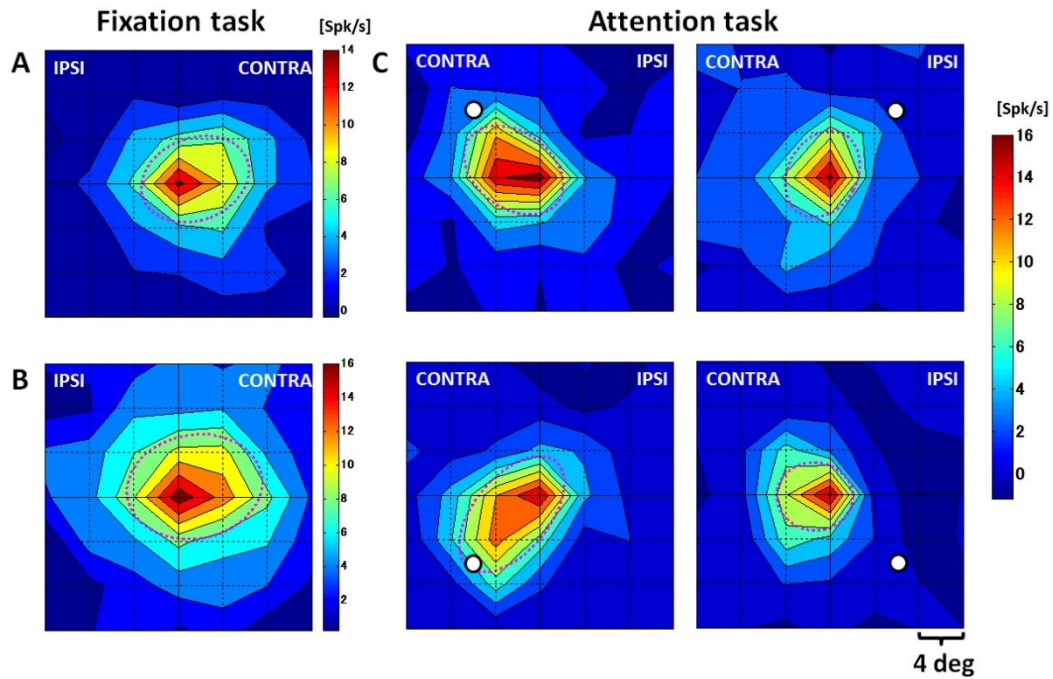
Figure 3. TE 野の神経活動の時系列プロット

(A) Fixation task 時の記録例 (B) Attention task 時の記録例 (C) Fixation task 時の全記録サイト平均の時系列プロット (D) Attention task 時の全記録サイト平均の時系列プロット

各色はそれぞれの視野上の位置 (Visual field: VF) に対応しており、各図の左にどこに提示された視覚刺激を平均加算したかが示されている (D に関しては、左半球からの記録の場合、対側・同側が左右反転している)。A, B に示されている物体は実際に提示された視覚刺激の例を示す。視覚刺激の提示期間は横軸の黒いバーで示されている。B, D に関しては、実線は被験体が空間的注意を対側視野に向けていたケース、破線は被験体が空間的注意を同側視野に向けていたケースを示す。

3.2 空間的注意による受容野の形の変化

空間的注意は、TE 野から記録された MUA の応答潜時に影響を与えないことが示唆されたが、空間的注意は TE 野の受容野形成に何も影響を与えないのだろうか。空間的注意の受容野形成への影響を検証するため、MUA の平均発火頻度を基に受容野を描画し、タスクの条件毎に比較した。タスク毎に記録された受容野の大きさの中央値は、Fixation task では 6.9° (IQR $6.2-7.7^{\circ}$; $n = 34$)、Attention task では、対側注意条件と同側注意条件でそれぞれ 8.0° (IQR $7.3-8.9^{\circ}$; $n = 42$)、 7.7° (IQR $6.5-9.2^{\circ}$; $n = 41$) であった。この中で、Fixation task と Attention task <対側注意条件>の間で、受容野の大きさに統計的有意差が見られた ($p = 7.2 \times 10^{-4}$; Wilcoxon rank sum test with Bonferroni correction)。しかし、その差は 1.1° であり、今回の実験で設定していた Fixation window の大きさが 1° であったことを考えると、意味のある差であると断定することは難しいと考えられる。また、Fixation task と Attention task <同側注意条件>、Attention task <対側注意条件>と Attention task <同側注意条件>の間では有意差が見られなかった ($p = 0.16$, $p = 0.94$; Wilcoxon rank sum test with Bonferroni correction)。次に、受容野の形に注目すると、Fixation task では対側にやや偏った楕円形をしており (Fig. 4A, B)、これは先行研究において、本研究の Fixation task と似た実験条件で記録された TE 野受容野の形と一致していた (Op de Beeck and Vogels, 2000)。一方で、Attention task では、注意の条件によって受容野の形が大きく異なっていた。被験体が対側に注意をしている条件では、受容野が Attention target のある視野上の位置に向かって変化していることが定性的に確認された (Fig. 4C 左)。一方で被験体が同側に注意をしている条件では、Attention target に向かうような変化は観察されないが、受容野の全体の角度に僅かな変化が定性的に確認された (Fig. 4C 右)。これらの変化を定量的に評価するため、受容野の外形を最小二乗法によって楕円でフィッティングし、その楕円の長軸と画面水平線の間角度の差を各条件で比較した。

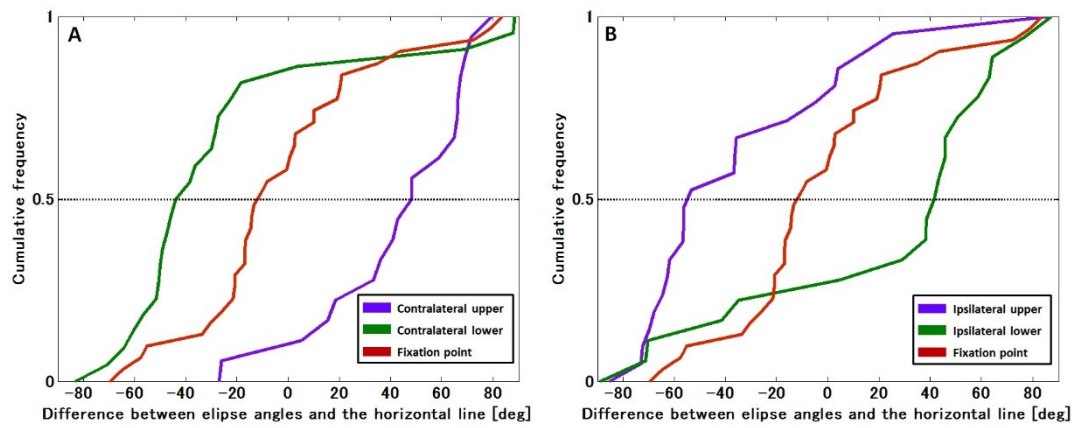


Obara K., O'Hashi K., Tanifuji M. (2017) より図引用

Figure 4. TE 野受容野の記録例

(A, B) Fixation task 時に左半球から記録された受容野例 (C) Attention task 時に右半球から記録された受容野例 それぞれのパネルの中心は Fixation point に対応する. 各パネルのピンクの破線はフィッティングされた受容野の外形を示す. カラーチャートは発火頻度を示す. C の白い円は高確率で輝度が変化する Attention target の位置を示す.

Fixation task の際に記録された受容野の角度 ($n = 32$; 2 サイトのデータは受容野が小さく角度を定量できなかったのが除外された) を累積度数分布として描画した (Fig. 5A, B; 赤線). 受容野の角度は 0° を中心に分布しており, これは受容野が主に水平方向に伸びていることを意味する. 次に, Attention task の対側上方に注意を向けている条件 ($n = 19$) と対側下方に注意を向けている条件 ($n = 23$) の受容野の角度を描画すると (Fig. 5A; 紫線, 緑線), それぞれ Attention target がある方向に向かって角度が変化していた. また, Fixation task と Attention task の間で角度の分布に統計的有意差があった (Fixation task 対 Attention task <対側上方注意条件> : $p = 0.0013$, Fixation task 対 Attention task <対側下方注意条件> : $p = 0.0087$). 次に, Attention task の同側上方に注意を向けている条件 ($n = 22$) と, 同側下方に注意を向けている条件 ($n = 19$) の受容野の角度を描画すると (Fig. 5B; 紫線, 緑線), 対側注意条件と同様に Attention target がある方向に向かう角度の変化が観察された. また, Fixation task と Attention task <同側上方注意条件> の間で角度の分布に統計的有意差が見られた (Fixation task 対 Attention task <同側上方注意条件> : $p = 0.0142$, Fixation task 対 Attention task <同側下方注意条件> : $p = 0.1507$). Fixation task と Attention task <同側下方注意条件> の間では受容野の角度に統計的有意差が見られなかったが, TE 野の受容野は元々対側に偏った形をしており, 同側方向への変化は対側方向に比べて小さいためと推察される.



Obara K., O'Hashi K., Tanifuji M. (2017) より図引用

Figure 5. TE 野受容野の角度の累積度数分布

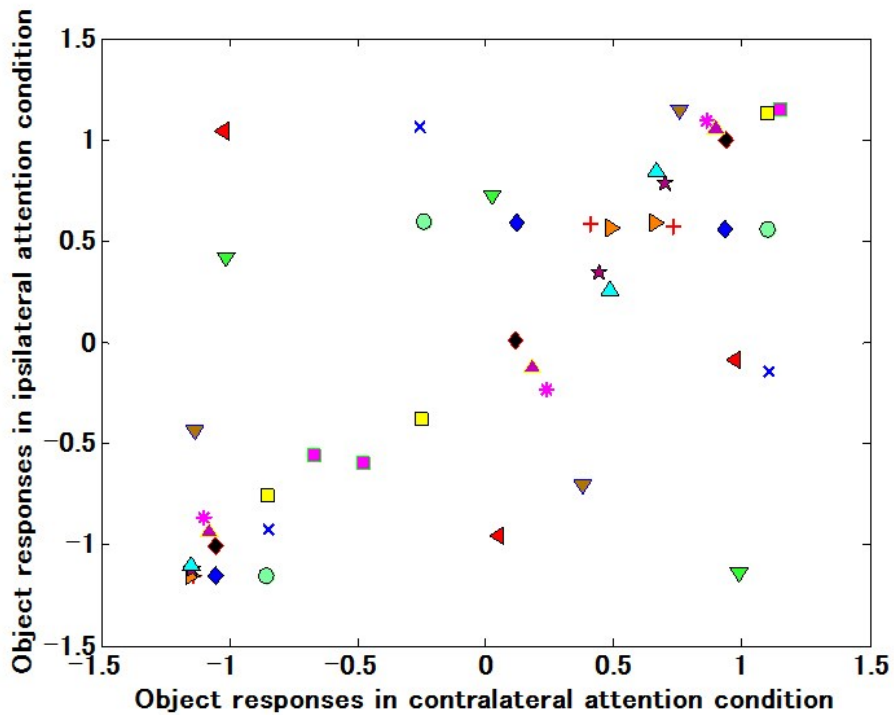
(A) Fixation task 及び, Attention task の対側注意条件の際の累積度数分布

(B) Fixation task 及び, Attention task の同側注意条件の際の累積度数分布

A, B 両分布の Fixation task のデータ (赤線) は同じものである.

3.3 空間的注意を向ける視野内の位置に応じた反応選択性の変化

空間的注意によって受容野の形が変わることを示したが、この受容野は提示された 3 種類の視覚刺激に対する平均の応答を用いて描画されていた。この注意による受容野の形の変化は、3 種類の視覚刺激に対する反応選択性が注意を向ける空間的な位置の条件によって変わった結果を反映しているのだろうか。それを検証するため、反応選択性が異なる 3 種類の視覚刺激が選ばれた 15 サイトに関して、3 種類の視覚刺激に対する平均発火頻度を Z-score 化し、対側に注意を向けている条件と同側に注意を向けている条件の間で、視覚刺激が提示された位置毎に相関係数を計算した。すると、中心視野、対側周辺視野、同側周辺視野の全ての視野上の位置において、2 つの注意の条件間で有意な相関関係が見られた ($r = 0.70, p = 8.6 \times 10^{-8}; r = 0.65, p = 1.1 \times 10^{-6}; r = 0.59, p = 2.2 \times 10^{-5}$)。特に、対側周辺視野に提示された視覚刺激に対しては、注意による発火頻度の増強が見られていたが (Fig. 4C)、この変化は反応選択性を変えるような視覚刺激選択的な注意の効果ではなく、視覚刺激の種類によらず注意が発火頻度を増強した結果であると考えられる (Fig. 6)。



Obara K., O'Hashi K., Tanifuji M. (2017) より図引用

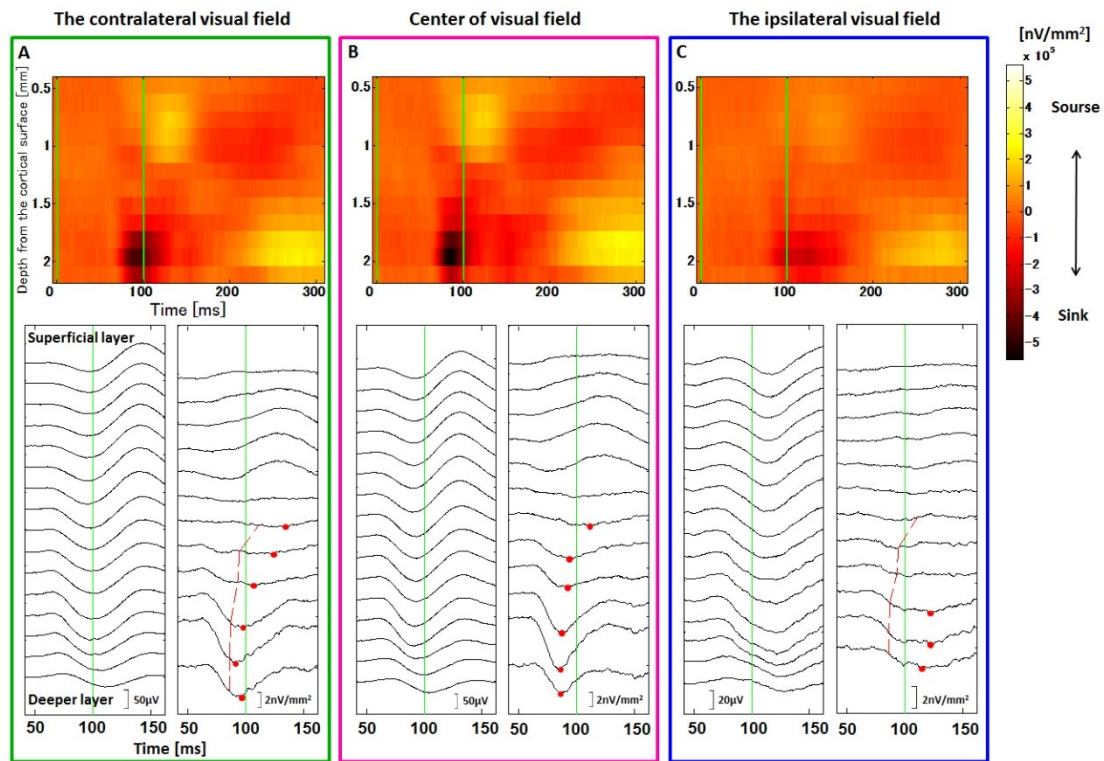
Figure 6. 視覚刺激が対側周辺視野に提示されていた際の各注意条件下における TE 野の反応選択性

横軸は対側に注意をしていた際の発火頻度を Z-score 化した値, 縦軸は同側に注意をしていた際の発火頻度を Z-score 化した値を表す. 各色 / 形のシンボルは, 記録されたサイトを示し, 同じシンボルの 3 つはそれぞれ 3 つの視覚刺激に対する発火頻度を示す.

3.4 応答潜時の違いを生み出す神経回路メカニズムの探索

TE 野の受容野形成には、空間的注意による受容野の形の変化と、視覚刺激が提示される視野上の位置によって、異なる応答潜時で受容野が形成されることの 2 つが関わっていることが明らかになった。特に後者は、空間的注意の影響を受けないことが示唆された。この TE 野で見られた応答潜時の違いはどのように生み出されているだろうか。先行研究において、高周波成分である MUA は細胞からの出力信号を反映し、低周波成分である LFP は主に入力信号を反映すると考えられている (Logothetis and Wandell, 2004)。もし、MUA ではなく、記録された LFP にも視覚刺激提示位置に依存した応答潜時の違いがあるとするならば、この違いは TE 野内の神経回路によって作られたものではなく、TE 野以前の領野で既に存在した違いということになる。LFP は広い範囲の神経活動を反映しているが、そこから計算された CSD は電極近傍の電流の入出力を反映しているため (Kajikawa and Schroeder, 2011)、CSD の最初の current sink に MUA と同様の視覚刺激提示位置に依存した応答潜時の違いがあるのかを検証した。

視覚刺激が提示された視野毎に、記録された LFP とそこから計算された CSD の例を示す (Fig. 7)。TE 野から記録される CSD のパターンは、IV 層から浅層に向かって current sink が続いていくことが知られている (Takeuchi, et al., 2011)。それぞれの CSD トレースの current sink のピークを赤い点で示すと、IV 層に対応していると考えられる下側のトレースから、次第に浅層にピークが移っていく様子が確認される (Fig. 7; 下段図)。また、中心視野に提示された視覚刺激に対する LFP から計算された CSD (Fig. 7; 赤枠) の current sink のピークのタイミングを対側周辺視野 (Fig. 7; 緑枠)、同側周辺視野 (Fig. 7; 青枠) のトレースに重ねてみると (Fig. 7 下; 赤点線)、各周辺視野のトレースで生じる current sink のピークのタイミングより短い潜時であることが確認される。これは、CSD においても中心視野が周辺視野に比べて応答潜時が短いことを示唆している。



Obara K., O'Hashi K., Tanifuji M. (2017) より図引用

Figure 7. TE 野から記録された LFP とそれを基に計算された CSD の時系列プロット例

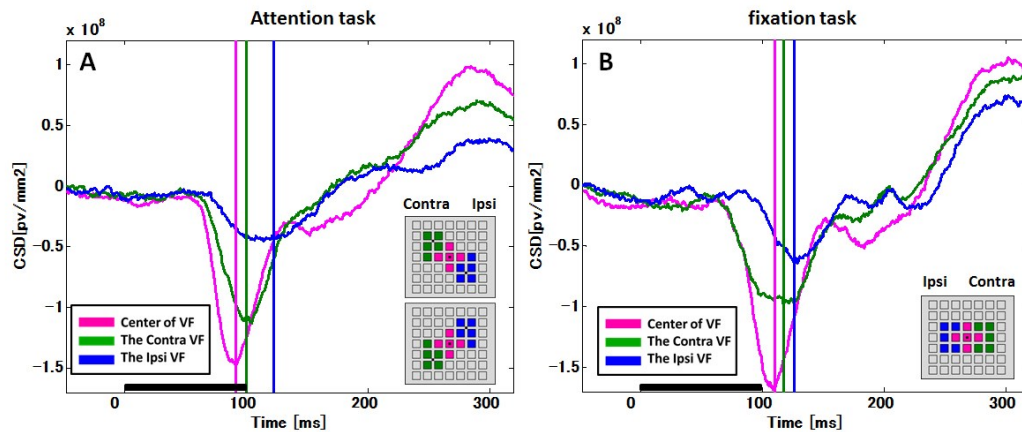
(A) 対側周辺視野に視覚刺激が提示された際の LFP (下段左) 及び CSD (下段右, 上段)

(B) 中心視野に視覚刺激が提示された際の LFP (下段左) 及び CSD (下段右, 上段)

(C) 同側周辺視野に視覚刺激が提示された際の LFP (下段左) 及び CSD (下段右, 上段)

A, B, C 各図の CSD を線でトレースした図 (各図下段右) とヒートマップで描画した図 (各段上図) は同じデータを別の表記方法で示している. 上段のヒートマップの縦軸は大脳皮質の深さ, 横軸は時間を示し, 緑の縦線は視覚刺激のオンセットとオフセットのタイミングを示す. 下段のプロットは視覚刺激提示後周辺の一部を抜き出し拡大した図である. 緑の縦線は視覚刺激のオフセットを示す. A, B, C 各図下右段の赤丸は CSD の current sink のピークを示す. A, C 各図下右段の点線は, B 図下右段の赤丸のタイミングをトレースしたものを示す.

次に、LFP が記録された全サイトから CSD をそれぞれ計算し、最初の current sink のピークのタイミングを視野毎に比較した (Fig. 8). Attention task 中に記録された CSD (n = 20) では current sink のピークの中央値はそれぞれ、中心視野では、91.5 ms (IQR 84.2-109.3 ms), 対側周辺視野では、100.0 ms (IQR 89.4-112.7 ms), 同側周辺視野では、123.1 ms (IQR 99.2-141.3 ms) で、この3つの間にはそれぞれ有意差が見られた (中心視野 対 対側周辺視野 : $p = 0.016$; 対側周辺視野 対 同側周辺視野 : $p = 0.0025$; 中心視野 対 同側周辺視野 : $p = 4.6 \times 10^{-4}$; Wilcoxon signed rank test with Bonferroni correction). Fixation task 中に記録された CSD (n = 19) の current sink のピークの中央値も同様に、中心視野では、110.7 ms (IQR 99.9-123.8 ms), 対側周辺視野では、118.2 ms (IQR 106.1-133.3 ms), 同側周辺視野では、126.4 ms (IQR 114.0-137.2 ms) の順に短く、この3つの間にはそれぞれ有意差が見られた (中心視野 対 対側周辺視野 : $p = 0.017$; 対側周辺視野 対 同側周辺視野 : $p = 0.0044$; 中心視野 対 同側周辺視野 : $p = 5.8 \times 10^{-4}$; Wilcoxon signed rank test with Bonferroni correction). この視野毎の応答潜時の順序は、MUA の結果と同様である。以上の結果は、視覚刺激提示位置による応答潜時の差は TE 野内の神経回路ではなく、TE 野より以前の領野で既に作られていることを示唆する。



Obara K., O'Hashi K., Tanifuji M. (2017) より図引用

Figure 8. CSD の時系列プロット

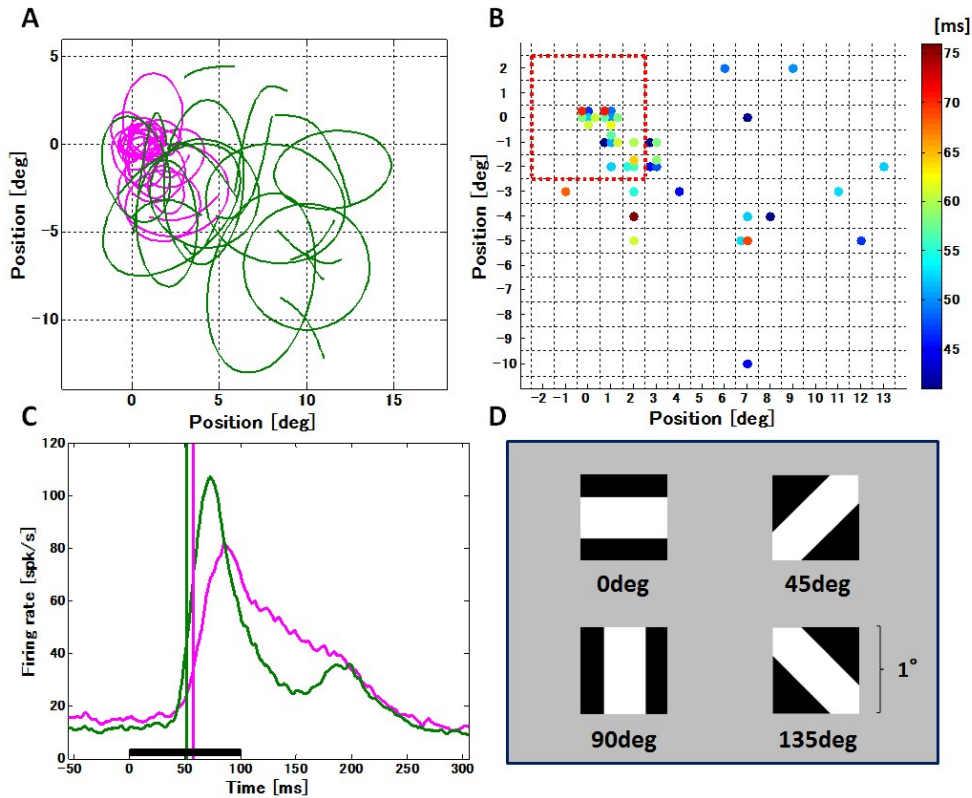
(A) Attention task 時の CSD (B) Fixation task 時の CSD

各色は視覚刺激が提示された視野中の位置を示す。各色の縦線は、各視野中の位置における sink のピークの中央値を示す。横軸の黒いバーは視覚刺激の提示期間を示す。各図の右にどこに提示された視覚刺激を平均加算したかが示されている (A に関しては、左半球からの記録の場合、対側・同側が左右反転している)。

3.5 TE 野での応答潜時の差を生み出している領域の探索

TE 野受容野を、中心視野から順に対側周辺視野、同側周辺視野と形成するメカニズムは TE 野より以前の領野にあることが示唆された。そこで、腹側視覚路において TE 野より前段に位置する領野の V4 において、視覚刺激に対する応答潜時が視覚刺激提示視野によって異なるかを検証した。V4 は TE 野より受容野が小さく、1 つの受容野が中心視野領域と周辺視野領域を含まないため (Kobatake and Tanaka, 1994)、中心視野に受容野を持つ V4 細胞群と、周辺視野に受容野を持つ V4 細胞群のそれぞれの応答潜時を別々に計測し比較した。

Figure. 9A は V4 から記録された全受容野の視野上の位置と形を示したものである。この時、TE 野からの MUA 記録で中心視野として扱われていた領域(視野中心の点から片側 2.5° の正方形内)の中に受容野のピークを含むものを、中心視野の V4 受容野 (Fig. 9A; ピンク線)、それより外に受容野のピークがあるものを周辺視野の V4 受容野 (Fig. 9A; 緑線) と本研究では定義した。それぞれの受容野内のピークの位置に提示された視覚刺激に対する応答潜時を視野上の位置毎に描画すると、中心視野では短い応答潜時を持つ細胞群と長い応答潜時を持つ細胞群が混ざっているが、周辺視野では全体的に短い応答潜時を持つ細胞群が多いことが定性的に見受けられた (Fig. 9B)。応答潜時の中央値を中心視野と周辺視野で比較すると、中心視野では、57 ms (IQR 51.5-61 ms; n = 21)、周辺視野では、52 ms (IQR 45-58.5 ms; n = 21) と周辺視野の方が 5 ms 短いことが明らかになった。しかし、この 2 群の間に有意差は無かった ($p = 0.070$; Wilcoxon rank sum test)。この結果は、TE 野で見られた応答潜時の違いは、腹側視覚路の中で V4 以降に作られたことを示唆する。



Obara K., O'Hashi K., Tanifuji M. (2017) より図引用

Figure 9. V4 からの記録

(A) V4 から記録された受容野の外形. 図の (0, 0) は Fixation point の場所を示す. 赤い線で描画されたものは, 中心視野に受容野を持つと定義されたグループ, 緑の線で描画されたものは, 周辺視野に受容野を持つと定義されたグループを示す. 受容野全体の形が楕円で推定できなかったものは受容野の縁に当たる線が示されている.

(B) V4 から記録された受容野内のピークの位置に提示された視覚刺激に対する応答潜時. 図の (0, 0) は Fixation point の場所を示す. 図中の赤い破線は中心視野と周辺視野の定義を分ける線. 各円は, 各受容野のピークの位置を示す. カラーマップは潜時 (ms) を示す. なお, 1つの格子の中での位置のずれ (例えば, (0, 0) の中にある6つの点の場所) には意味は無く, 全て同じ座標に中心を持っている.

(C) 中心視野に受容野を持つ V4 の細胞群 (赤線) と, 周辺視野に受容野を持つ V4 の細胞群 (緑線) の神経活動の時系列プロット. 各色は受容野を持つ視野中の位置を示す. 縦線は応答潜時の中央値を示す. 横軸の黒いバーは視覚刺激の提示期間を示す

(D) V4 からの記録で使用された視覚刺激

第4章 考察

本研究では、サル TE 野の受容野形成メカニズムを検討するため、視野中の異なる位置に提示された視覚刺激に対する応答潜時と、空間的注意の効果の計測を行った。さらに、腹側視覚路の中で TE 野の前段に位置する V4 から応答潜時の計測を行った。

実験の結果、以下の3点が明らかになった。まず、TE 野の受容野の形が、空間的注意を向けている視野中の位置により変化した。次に、TE 野の受容野では (1) 中心視野、(2) 対側周辺視野、(3) 同側周辺視野の順に、提示された視覚刺激に対する応答潜時が短く、この順序に空間的注意は影響を与えなかった。一方で、V4 では中心視野と周辺視野にそれぞれ受容野を持つ細胞群間で、視野内に提示された視覚刺激に対する応答潜時に統計的有意差が無かった。

本章では、これらの本研究から得られた知見について、先行研究を踏まえて考察を行う。

4.1 空間的注意による受容野の変化

ヒトは、ある特定の物体が視野内で位置を変えても、それが同じ物体であると認識できる。また、複数の物体の集まりの中から特定の物体を容易に弁別できる。これらを適えるためには、まず様々な物体像を脳内で表現できる視覚野の細胞が必要である。これにはすでに多くの先行研究によって下側頭葉野 (IT 野, TE 野) が関わっていることが明らかになっていることは、第1章で述べたとおりである。TE 野の細胞は大きな受容野を持ち、視野内での物体の提示位置によらない位置不変的な応答をする。この性質が、特定の物体が視野内で位置を変えても、それが同じ物体であると不変的に認識できるメカニズムになっていると考えられている。一方で、大きな受容野の中に複数の物体が入るケースでは、複数の物体の中から特定の物体だけを選択して応答するようなメカニズムが必要であろう。TE 野はこれをどのように適えているのだろうか。まず考えられるメカニズムは、物体認識用

に元々大きい受容野と小さい受容野を持つ細胞をそれぞれ用意しておくというものである。事実、TE野の受容野は細胞によって大きさが異なることが知られており、 2° ~ 26° ほどのバラつきがあることが示されている (Op de Beeck and Vogels, 2000)。さらに、大きい受容野を持つTE野の細胞群は反応選択性が弱く、小さい受容野を持つTE野の細胞群は反応選択性が強いことも示唆されている (Zoccolan, et al., 2007)。これらを実際に状況に応じて使い分けているという証拠はまだないが、このように受容野の大きさと反応選択性の異なる細胞がTE野の中にあることは、上記の問題を解く1つの手がかりになるだろう。今回の実験では先行研究で示されたほどの受容野の大きさのバラつきは観察されなかったが、これは本研究ではコラム内の複数の細胞の応答を平均して受容野を計算しているためであると考えられる。

一方で、上記の問題に対して注意の効果を検討した別のメカニズムも挙げられる。例えば、第1章では、受容野内の複数の視覚刺激に対して、特定の1つの視覚刺激に注意を向けると、他の視覚刺激に対する応答を下げ、注意を向けた視覚刺激に対する応答が上がるという先行研究を紹介したが、これが受容野内の複数の視覚刺激を弁別するメカニズムとなっている可能性がある (Moran and Desimone, 1985; Chelazzi, et al., 1998)。また、V4やMT野では、受容野そのものが注意を向けた空間へ向けてシフトすることも知られており、これと同様のメカニズムによっても、複数の物体の中から特定の物体を弁別できる可能性がある (Conner, et al., 1997; Womelsdorf, et al., 2006a; Anton-Erxleben and Carrasco, 2013)。本研究では、空間的注意がTE野の受容野の形を変化させることを明らかにした。これは受容野が注意を向けた空間へシフトするという先行研究に類似した結果である。しかし、TE野ではV4やMT野のように受容野全体のシフトではなく、受容野の周辺部において形の変化が生じただけであった。この相違にはいくつかの理由があると考えられる。まず、V4やMT野と、TE野で受容野を記録する上での大きな違いは、受容野に固視点を含むか含まないかという点である。V4やMT野ではレチノトピーが保持され、視野中の様々な位置に受容野

を持つ細胞が領野内に存在する。V4 や MT 野の受容野シフトを観察した先行研究では、タスク中の固視点の位置と、計測された受容野の位置が重ならないような細胞が選ばれていた (Conner, et al., 1997; Womelsdorf, et al., 2006a)。一方で、TE 野ではレチノトピーは保持されておらず、受容野の大半は固視点の位置にピークを持つ形状をしていることが本研究でも先行研究でも一貫して示されている (Op de Beeck and Vogels, 2000)。また、固視点と受容野のピークが重なる場合、固視点に対する動物の overt attention の効果も影響する可能性がある。これらの要因によって、受容野全体が側方の空間的注意を向けている位置に向かってシフトせず、周辺部が形を変えるという現象が観察されたと考えられる。TE 野の周辺部の形が注意によって変わることを示したことは、先行研究 (Moran and Desimone, 1985; Chelazzi, et al., 1998) で報告された以下の結果を説明することができる。例えば、Chelazzi らの研究では、IT 野の受容野内の対側周辺部の上と下に別々の物体を出し、片方に注意をさせると、注意を向けた物体に対する神経応答が上がり、そうでない方の応答が下がることを示した (Chelazzi, et al., 1998)。これは受容野周辺部の形の変化が注意によって生じたためと考えられる。

本研究では、受容野の大きさに意味のある変化は認められなかった。先行研究では、MT 野において受容野のシフトに伴う有意な受容野の大きさの縮小が観察されている (Womelsdorf, et al., 2006a)。もし受容野が注意を向けた空間上の位置に向かって小さくなるのであれば、これも複数の物体の中から特定の 1 つにフォーカスして処理するメカニズムになるだろう。しかし、本研究では実験条件により受容野の大きさの変化を検出することができなかった可能性がある。その原因として最も考えられる可能性は Attention target の配置である。本研究では Attention target と Fixation point の間の距離は 8.4° であったが、TE 野受容野の平均的な大きさを考えると、ちょうど受容野の縁に Attention target が来るような配置になっていた。もしこれが Fixation point よりもっと極端に遠かったり、近かったりした場合では受容野の大きさに変化が生じる可能性がある。事実、先行研究では、

固視点から僅か数度離れた位置に提示された小さな視覚刺激の弁別課題中に、AIT 野受容野の平均の大きさが約 2° という極端に小さなものになったという報告がある (DiCarlo and Maunsell, 2003). この結果は、タスクの条件により固視点付近に対して強い注意が働き、受容野の大きさが小さくなったと解釈することができるかもしれない. このように本研究では示されなかったものの、TE 野の受容野が注意によってその大きさを変える可能性はあると考えられる.

4.2 応答潜時の違いを生み出すメカニズムの検討

本研究では、視野中の異なる位置に提示された視覚刺激に対する応答潜時の違いが観察されたが、これを生むメカニズムとしてどのようなものが考えられるだろうか. 先ず考えられたのは、今回使用されたタスクの条件により、注意が中心視野の応答潜時を短くした可能性であった. 被験体は Fixation task と Attention task の両タスクの間、中心の Fixation point を固視していた. よって被験体の overt attention は Fixation point に向いていたと考えられる. 第 1 章に記述した通り、注意は行動上の反応時間の短縮や、神経応答の増強といった効果を示すことが知られている. しかし、第 3 章で示した通り、Attention task において注意による応答潜時への影響は認められなかった. また、多くの先行研究で注意は行動上の反応時間は短くするが、視覚野の神経応答の潜時は変化させないことが示されている (Reynolds, et al., 2000; Bisley, et al., 2004; Cook and Maunsell, 2004; McAdams and Reid, 2005; Lee, et al., 2007). 一方で、視覚野の応答潜時に注意が影響を与えると報告した例もあるが、V4 において、注意によって応答潜時が僅か $1 \sim 2$ ms 速くなったという例 (Sundberg, et al., 2012) や、MT 野で行動上の反応時間と神経応答の潜時の間に相関があったことを示す例 (Galashan, et al., 2013) に留まり、本研究で見られた中心視野と周辺視野間の応答潜時の差は説明できないと考えられる. よって、TE 野で見られる視野上の視覚刺激の提示位置に応じた応答潜時の差は、注意のような内的状態によらない、元々の神経回路が持つ性質であることが示唆

される。では、どのようなメカニズムによって応答潜時が変わったのだろうか。以下に大きく分けて3つの仮説について考えたい。

第一の仮説は、中心視野と周辺視野を処理している神経細胞の数が異なるため、応答潜時に差が生じるというものである (Fig. 10A)。一般に、神経細胞は多くの入力を受けるほどより早く閾値に達して発火する。よって、TE野に対して前段の中心視野領域を処理する神経細胞群からの投射が、周辺視野領域を処理する神経細胞群からの投射よりも多ければ、応答潜時は短くなり、かつ発火頻度も高くなると考えられる。例えば、本研究では、TE野の受容野では中心視野に対応する領域の方が周辺視野に対応する領域より提示された視覚刺激に対する発火頻度が高いという結果が得られ、先行研究でも同じ傾向が示されている (Op de Beeck and Vogels, 2000)。さらに、TE野において発火頻度と応答潜時の間に負の相関関係があることも示されている (Tamura and Tanaka, 2001)。これらの結果は前段の領野の中心視野領域を処理する細胞群からの投射が、周辺視野領域を処理する細胞群からの投射に比べて多いことを支持している。では、この投射元の前段の領野はどこに当たるのだろうか。例えば、網膜では中心視野に対応する中心窩付近に多くの錐体細胞が集中しており、TE野での応答潜時の違いは、この網膜の錐体細胞の密度に由来するのではないかという仮説が立てられる。しかし、本研究ではV4の段階で、中心視野に受容野を持つ細胞群と、周辺視野に受容野を持つ細胞群の間の応答潜時には、統計的有意差が無いことを示した。もし網膜の錐体細胞の密度にTE野で見られる応答潜時の違いが依存するならば、V4でもTE野と同様の傾向が観察されると考えられるため、TE野での応答潜時の違いは少なくともV4以降に生じており、それ以前の視覚処理段階に由来するものではないことが示唆される。

第二の仮説は、V4以降TE野以前の領域で、中心視野と周辺視野の視覚情報を別個に処理する異なった神経回路が存在しており、それぞれの回路によってTE野の受容野は異なる潜時で形成される、つまり、解剖学的に異なる場所を経由することで、応答潜時に時間差が生まれるというものである (Fig. 10B)。この仮説に関連した解剖学の先行研究として、

V4 と TE 野の間には TEO 野を介する経路と、TEO 野を介さない経路の 2 つがあることが示されており (Saleem, et al., 1993), これは 1 つの候補として考えることができるだろう。

Ungerleider らは, 中心視野に受容野を持つ V4 の細胞群と, 周辺視野に受容野を持つ V4 の細胞群の両方に順行性トレーサーを注入し投射先を調べた (Ungerleider, et al., 2008). すると, 全体的な傾向としては中心視野に受容野を持つ V4 細胞群は腹側視覚路の下流に投射し, 周辺視野に受容野を持つ V4 細胞群は背側視覚路へと投射していることが明らかになった。

しかし, 腹側視覚路への投射のみを詳細に見ると, 中心視野に受容野を持つ V4 細胞群の方が, より TE 野に直接投射しており, 周辺視野に受容野を持つ V4 細胞群は TE 野への直接投射は少なかった。一方で, TEO 野に対しては中心・周辺のどちらの V4 細胞群も投射をしていた。これは, 上記の V4 と TE 野の間の, TEO 野を介する経路と直接投射の経路に対応している可能性がある。中心視野の情報は V4 から直接 TE 野に投射されるため, TE 野では受容野の中心領域で応答潜時が短くなり, 周辺領域は TEO 野を介して投射されてくるため, 応答潜時が長くなるという可能性が考えられる。他の先行研究では, TEO 野には主に中心視野に対応する小さな受容野をもつ細胞群と, 周辺視野に対応する大きな受容野を持つ細胞群が, 後中側頭溝 (posterior medial temporal sulcus: PMTS) を跨いで分布していることが知られており (Banno, et al., 2010), このような, 脳溝を跨ぐ分布の違いも応答潜時の差に寄与する可能性がある。一方で, 中心視野と同側周辺視野の間に応答潜時の差があることに関しては, 同側周辺視野の視覚情報は, 脳梁を介して対側の大脳半球から投射されてくるため, 時間が余計にかかり, 最も遅い応答潜時を示すというメカニズムが考えられる。

現段階では V4 以降 TE 野以前にあると考えられる神経回路がどこにありどのように応答潜時の違いを生み出しているのかという問題について詳細は不明である。

第三に考えられる仮説として, TE 野とそれ以前の領野間のフィードバック回路の関与が挙げられる (Fig. 10C)。例えば, 先行研究によれば V1 での平均の応答潜時は 40 ~ 60 ms, TE 野での応答潜時は 80 ~ 100 ms であるが (Kravitz, et al., 2013), V1 から TE 野までは最短

で数個の神経細胞を介すれば至ると考えられる。数個の神経細胞間の神経伝達に、約 40 ms もかかるのは長いように考えられるが、これは情報を受け取った下流の神経細胞と上流の神経細胞との間のフィードバック回路によって神経活動が増幅されて、初めて応答潜時として記録されるような有意な視覚応答が生じるためかもしれない。これに基づくならば、応答潜時の違いを中心視野と周辺視野で生み出すメカニズムとして、このフィードバック回路の数が関与している可能性があるだろう。Zhaoping による先行研究では、低次視覚野においては中心視野領域のほうが周辺視野領域よりも多くのフィードバック回路を持つというモデルが示されており (Zhaoping, 2017)、高次視覚野でも同様の傾向がある可能性はある。ただしこの第三の仮説は前述の 2 つの説に比べ、現段階では生理学的、解剖学的両方の根拠が少ない仮説である。

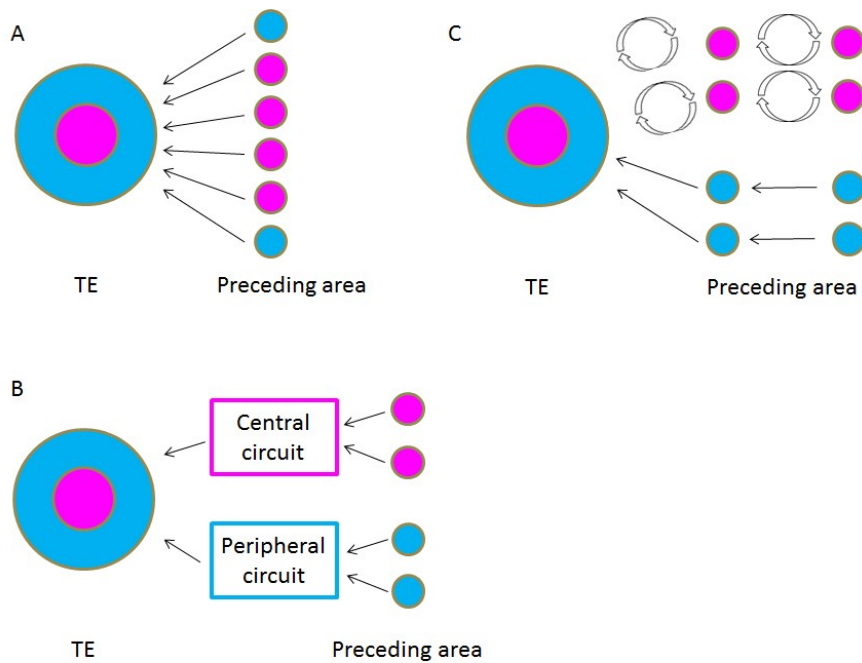


Figure 10. TE 野で応答潜時の違いを生むメカニズムの仮説

各図において左側の大きい円が TE 野の受容野，右側の小さい円が TE 野より前段の領野の受容野を示す．右側の小さな円は赤と青の 2 色があり，赤は中心視野に対応する細胞の受容野，青は周辺視野に対応する細胞の受容野を示す．TE 野の受容野は大きいため，1 つの受容野が中心視野に対応する領域（赤）と周辺視野に対応する領域（青）を含む．

(A) TE 野に対して中心視野に対応する前段の細胞からの投射が，周辺視野に対応する前段の細胞からの投射より多いため，TE 野において受容野の中心視野領域の応答潜時が短くなる．

(B) TE 野と前段の領野の間に，中心視野と周辺視野の視覚情報を別個に処理する神経回路があり，中心視野を処理する神経回路の方が，周辺視野を処理する神経回路より短い潜時で TE 野に情報を送る．

(C) TE 野と前段の領野の間で，中心視野ではフィードバック回路が多いが，周辺視野ではフィードバック回路が少ない．

謝辞

本学位論文を作成するに際し、ご指導頂いた理化学研究所脳科学総合研究センター脳統合機能研究チーム、チームリーダーの谷藤学博士に感謝の意を表します。また、本研究の共同研究者である理化学研究所脳科学総合研究センター脳統合機能研究チームの大橋一徳博士に感謝の意を表します。

早稲田大学大学院博士後期課程の学生として研究を行うに当たり、ご指導、ご支援をいただいた早稲田大学大学院先進理工学研究科生命医科学専攻の井上貴文教授、並びに大島登志男教授に感謝の意を表します。

本研究の補助に当たって頂いた細谷早苗氏を始めとする理化学研究所脳科学総合研究センター脳統合機能研究チームの皆様に感謝いたします。

本研究は、理化学研究所大学院生リサーチ・アソシエイト（JRA）の助成を受けたものです。

本研究はJSPS 科研費 JP22300137, JP 24700270, JP 25120004, JP26240021 の助成を受けたものです。

参考文献

Adl SM., Simpson AG., Lane CE., Lukeš J., Bass D., Bowser SS., Brown MW., Burki F., Dunthorn M., Hampl V., Heiss A., Hoppenrath M., Lara E., Le Gall L., Lynn DH., McManus H., Mitchell EA., Mozley-Stanridge SE., Parfrey LW., Pawlowski J., Rueckert S., Shadwick L., Schoch CL., Smirnov A., Spiegel FW. (2012) The revised classification of eukaryotes. *Journal of Eukaryotic Microbiology* 59: 429-493.

Anton-Erxleben K., Carrasco M. (2013) Attentional enhancement of spatial resolution: linking behavioural and neurophysiological evidence. *Nature Reviews Neuroscience* 14: 188-200.

Arieli A., Grinvald A., Slovin H. (2002) Dural substitute for long-term imaging of cortical activity in behaving monkeys and its clinical implications. *Journal of Neuroscience Methods* 114: 119-133.

Baden T., Berens P., Franke K., Román Rosón M., Bethge M., Euler T. (2016) The functional diversity of retinal ganglion cells in the mouse. *Nature* 529: 345-350.

Banno T., Ichinohe N., Rockland KS., Komatsu H. (2010) Reciprocal connectivity of identified color-processing modules in the monkey inferior temporal cortex. *Cerebral Cortex* 21:1295-1310.

Bear MF., Connors BW., Paradiso MA. (2006) *Neuroscience: Exploring the Brain*, 3rd Edition, Lippincott Williams & Wilkins.

Behrmann M., Avidan G. (2005) Congenital prosopagnosia: face-blind from birth. *Trends in Cognitive Sciences* 9:180-187.

Bisley JW., Krishna BS., Goldberg ME. (2004) A rapid and precise on response in posterior parietal cortex. *Journal of Neuroscience* 24: 1833-1838.

Boussaoud D., Desimone R., Ungerleider LG. (1991) Visual topography of area TEO in the macaque. *Journal of Comparative Neurology* 306: 554-575.

Broadbent D. (1958) *Perception and Communication*. London: Pergamon Press.

Bruce C., Desimone R., Gross CG. (1981) Visual properties of neurons in a polysensory area in superior temporal sulcus of the macaque. *Journal of Neurophysiology* 46: 369-384.

Bukach CM., Le Grand R., Kaiser MD., Bub DN., Tanaka JW. (2008) Preservation of mouth region processing in two cases of prosopagnosia. *Journal of Neuropsychology* 2: 227-244.

Bundesen C., Habekost T. (2008) *Principles of Visual Attention*. Oxford University Press.

Buschman TJ., Miller EK. (2007) Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science* 315: 1860-1862.

Callaway EM. (1998) Local circuits in primary visual cortex of the macaque monkey. *Annual Review of Neuroscience* 21: 47-74.

Callaway EM. (2005) Structure and function of parallel pathways in the primate early visual system. *Journal of Physiology* 566: 13-19.

Chapman B., Zahs KR., Stryker MP. (1991) Relation of cortical cell orientation selectivity to alignment of receptive fields of the geniculocortical afferents that arborize within a single orientation column in ferret visual cortex. *Journal of Neuroscience* 11: 1347-1358.

Chelazzi L., Duncan J., Miller EK., Desimone R. (1998) Responses of neurons in inferior temporal cortex during memory-guided visual search. *Journal of Neurophysiology* 80: 2918-2940.

Chelazzi L., Miller EK., Duncan J., Desimone R. (2001) Responses of neurons in macaque area V4 during memory-guided visual search. *Cerebral Cortex* 11: 761-772.

Cherry EC. (1953) Some experiments on the recognition of speech, with one and with two ears. *Journal of the Acoustical Society of America* 25: 975-979.

Connor CE., Preddie DC., Gallant JL., Van Essen DC. (1997) Spatial Attention Effects in Macaque Area V4. *Journal of Neuroscience* 17: 3201-3214.

Cook EP., Maunsell JH. (2004) Attentional modulation of motion integration of individual neurons in the middle temporal visual area. *Journal of Neuroscience* 24: 7964-7977.

Corbetta M., Akbudak E., Conturo TE., Snyder AZ., Ollinger JM., Drury HA., Linenweber MR., Petersen SE., Raichle ME., Van Essen DC., Shulman GL. (1998) A common network of functional areas for attention and eye movements. *Neuron* 21: 761-773.

Corbetta M., Shulman GL. (2002) Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience* 3: 201-215.

Corbetta M., Patel G., Shulman GL. (2008) The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron* 58: 306-324.

Desimone R., Ungerleider LG. (1986) Multiple visual areas in the caudal superior temporal sulcus of the macaque. *Journal of Comparative Neurology* 248: 164-189.

Deutsch JA., Deutsch D. (1963) Attention: some theoretical considerations. *Psychological Review* 70: 80-90.

DiCarlo JJ., Maunsell JH. (2003) Anterior inferotemporal neurons of monkeys engaged in object recognition can be highly sensitive to object retinal position. *Journal of Neurophysiology* 89: 3264-3278.

Egley R., Driver J., Rafal RD. (1994) Shifting visual attention between objects and locations: evidence from normal and parietal lesion subjects. *Journal of Experimental Psychology: General* 123: 161-177.

Foster KW., Smyth RD. (1980) Light Antennas in phototactic algae. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 44: 572-630.

Fries P., Reynolds JH., Rorie AE., Desimone R. (2001) Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science* 23: 1560-1563.

Fujita I., Tanaka K., Ito M., Cheng K. (1992) Columns for visual features of objects in monkey inferotemporal cortex. *Nature* 360: 343-346.

Fukushima K. (1980) Neocognitron: A self-organizing neural network model for a mechanism of pattern recognition unaffected by shift in position. *Biological Cybernetics* 36: 193-202.

Galashan FO., Saßen HC., Kreiter AK., Wegener D. (2013) Monkey Area MT Latencies to Speed Changes Depend on Attention and Correlate with Behavioral Reaction Times. *Neuron* 78: 740-750.

Hubel DH., Wiesel TN. (1962) Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *Journal of Physiology* 160: 106-154.

Jékely G. (2009) Evolution of phototaxis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 364: 2795-2808.

Kajikawa Y., Schroeder CE. (2011) How local is the local field potential? *Neuron* 72: 847-858.

Kanwisher N., McDermott J., Chun MM. (1997) The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *Journal of Neuroscience* 17: 4302-4311.

Kim H., Åhrlund-Richter S., Wang X., Deisseroth K., Carlén M. (2016) Prefrontal Parvalbumin Neurons in Control of Attention. *Cell* 164: 208-218.

Kobatake E., Tanaka K. (1994) Neuronal selectivities to complex object features in the ventral visual pathway of the macaque cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology* 71: 856-867.

Krauzlis RJ., Lovejoy LP., Zénon A. (2013) Superior colliculus and visual spatial attention. *Annual Review of Neuroscience* 36: 165-182.

Krauzlis RJ., Goffart L., Hafed ZM. (2017) Neuronal control of fixation and fixational eye movements. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 372: 1718

Kravitz DJ., Saleem KS., Baker CI., Ungerleider LG., Mishkin M. (2013) The ventral visual pathway: an expanded neural framework for the processing of object quality. *Trends in Cognitive Sciences* 17: 26-49.

Kreiman G., Hung CP., Kraskov A., Quiroga RQ., Poggio T., DiCarlo JJ. (2006) Object selectivity of local field potentials and spikes in the macaque inferior temporal cortex. *Neuron* 49: 433-445.

Lamb TD., Collin SP., Pugh EN Jr. (2007) Evolution of the vertebrate eye: opsins, photoreceptors, retina and eye cup. *Nature Reviews Neuroscience* 8: 960-976.

Lamme VA. (2000) Neural Mechanisms of Visual Awareness: A Linking Proposition. *Brain and Mind* 1: 385-406.

Land MF., Fernald RD. (1992) The evolution of eyes. *Annual Review of Neuroscience* 15: 1-29.

Lee J., Williford T., Maunsell JH. (2007) Spatial attention and the latency of neuronal responses in macaque area V4. *Journal of Neuroscience* 27: 9632-9637.

Leopold DA., Logothetis NK. (1996) Activity changes in early visual cortex reflect monkeys' percepts during binocular rivalry. *Nature* 379: 549-553.

Logothetis NK., Schall JD. (1989) Neuronal correlates of subjective visual perception. *Science* 245: 761-763.

Logothetis NK., Wandell BA. (2004) Interpreting the BOLD signal. *Annual Review of Physiology* 66: 735-769.

Luck SJ., Chelazzi L., Hillyard SA., Desimone R. (1997) Neural mechanisms of spatial selective attention in areas VI, V2 and V4 of macaque visual cortex. *Journal of Neurophysiology* 77: 24-42.

McAdams CJ., Reid RC. (2005) Attention modulates the responses of simple cells in monkey primary visual cortex. *Journal of Neuroscience* 25: 11023-11033.

Miller EK., Li L., Desimone R. (1993) Activity of neurons in anterior inferior temporal cortex during a short-term memory task. *Journal of Neuroscience* 13: 1460-1478.

Miller EK., Erickson CA., Desimone R. (1996) Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque. *Journal of Neuroscience* 16: 5154-5167.

Mitzdorf U. (1985) Current source density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena. *Physiological Reviews* 65: 37-100.

Moore T., Fallah M. (2001) Control of eye movements and spatial attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98: 1273-1276.

Moore T., Armstrong KM., Fallah M. (2003) Visuomotor origins of covert spatial attention. *Neuron* 40: 671-683.

Moran J., Desimone R. (1985) Selective Attention Gates Visual Processing in the Extrastriate Cortex. *Science* 229: 782-784.

Mountcastle VB. (1997) The columnar organization of the neocortex. *Brain* 120: 701-22.

Müller JR., Philiastides MG., Newsome WT. (2005) Microstimulation of the superior colliculus focuses attention without moving the eyes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102: 524-529.

Nakayama K., Silverman GH. (1986) Serial and parallel processing of visual feature conjunctions. *Nature* 320: 264-265.

Newsome WT., Paré EB. (1988) A selective impairment of motion perception following lesions of the middle temporal visual area (MT). *Journal of Neuroscience* 8: 2201-2211.

Newsome WT., Britten KH., Movshon JA. (1989) Neuronal correlates of a perceptual decision. *Nature* 341: 52-54.

Noudoost B., Chang MH., Steinmetz NA., Moore T. (2010) Top-down control of visual attention. *Current Opinion in Neurobiology* 20: 183-190.

Obara K., O'Hashi K., Tanifuji M. (2017) Mechanisms for shaping receptive field in monkey area TE. *Journal of Neurophysiology* 118: 2448-2457.

Ohki K., Chung S., Ch'ng YH., Kara P., Reid RC. (2005) Functional imaging with cellular resolution reveals precise micro-architecture in visual cortex. *Nature* 433: 597-603.

Op de Beeck H., Vogels R. (2000) Spatial sensitivity of macaque inferior temporal neurons. *Journal of Comparative Neurology* 426: 505-518.

Parker AR. (2011) On the origin of optics. *Optics & Laser Technology* 43: 323-329.

Pascual-Leone A., Walsh V. (2001) Fast backprojections from the motion to the primary visual area necessary for visual awareness. *Science* 292: 510-512.

Petros TJ., Rebsam A., Mason CA. (2008) Retinal axon growth at the optic chiasm: to cross or not to cross. *Annual Review of Neuroscience* 31: 295-315.

Pettersen KH., Devor A., Ulbert I., Dale AM., Einevoll GT. (2006) Current-source density estimation based on inversion of electrostatic forward solution: effects of finite extent of neuronal activity and conductivity discontinuities. *Journal of Neuroscience Methods* 154: 116-133.

Posner MI. (1980) Orienting of attention. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology* 32: 3-25.

Ramachandran VS. (1992) Filling in the blind spot. *Nature*: 356: 115.

Reynolds JH., Chelazzi L., Desimone R. (1999) Competitive mechanisms subserve attention in macaque areas V2 and V4. *Journal of Neuroscience* 19: 1736-1753.

Reynolds JH., Pasternak T., Desimone R. (2000) Attention increases sensitivity of V4 neurons. *Neuron* 26: 703-714.

Richmond BJ., Optican LM., Podell M., Spitzer H. (1987) Temporal encoding of two-dimensional patterns by single units in primate inferior temporal cortex. I. Response characteristics. *Journal of Neurophysiology* 57: 132-146.

Saleem KS., Tanaka K., Rockland KS. (1993) Specific and columnar projection from area TEO to TE in the macaque inferotemporal cortex. *Cerebral Cortex* 3: 454-464.

Saleem KS., Tanaka K. (1996) Divergent projections from the anterior inferotemporal area TE to the perirhinal and entorhinal cortices in the macaque monkey. *Journal of Neuroscience* 16: 4757-4775.

Sato T., Uchida G., Tanifuji M. (2009) Cortical columnar organization is reconsidered in inferior temporal cortex. *Cerebral Cortex* 19: 1870-1888.

Sato T., Uchida G., Lescroart MD., Kitazono J., Okada M., Tanifuji M. (2013) Object representation in inferior temporal cortex is organized hierarchically in a mosaic-like structure. *Journal of Neuroscience* 33: 16642-16656.

Schacter DL. (1992) Implicit knowledge: new perspectives on unconscious processes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 89: 11113-11117.

Sundberg KA., Mitchell JF., Gawne TJ., Reynolds JH. (2012) Attention influences single unit and local field potential response latencies in visual cortical area V4. *Journal of Neuroscience* 32: 16040-16050.

Takeuchi D., Hirabayashi T., Tamura K., Miyashita Y. (2011) Reversal of interlaminar signal between sensory and memory processing in monkey temporal cortex. *Science* 331: 1443-1447.

Tamura H., Tanaka K. (2001) Visual response properties of cells in the ventral and dorsal parts of the macaque inferotemporal cortex. *Cerebral Cortex* 11: 384-399.

Tamura H., Kaneko H., Fujita I. (2005) Quantitative analysis of functional clustering of neurons in the macaque inferior temporal cortex. *Neuroscience Research* 52: 311-322.

Tanaka K., Saito H. (1989) Analysis of motion of the visual field by direction, expansion/contraction, and rotation cells clustered in the dorsal part of the medial superior temporal area of the macaque monkey. *Journal of Neurophysiology* 62: 626-641.

Tanigawa H., Lu HD., Roe AW. (2010) Functional organization for color and orientation in macaque V4. *Nature Neuroscience* 13: 1542 – 1548.

Thomson AM., Bannister AP. (2003) Interlaminar connections in the neocortex. *Cerebral Cortex* 13: 5-14.

Treisman AM. (1964) The effect of irrelevant material on the efficiency of selective listening. *American Journal of Psychology* 77: 533-546.

Treisman AM., Gelade G. (1980) A feature-integration theory of attention. *Cognitive Psychology* 12: 97-136.

Tsao DY., Freiwald WA., Knutsen TA., Mandeville JB., Tootell RB. (2003) Faces and objects in macaque cerebral cortex. *Nature Neuroscience* 6: 989-995.

Tsao DY., Livingstone MS. (2008) Mechanisms of face perception. *Annual Review of Neuroscience* 31: 411-437.

Tsunoda K., Yamane Y., Nishizaki M., Tanifuji M. (2001) Complex objects are represented in macaque inferotemporal cortex by the combination of feature columns. *Nature Neuroscience* 4: 832-838.

Ungerleider LG., Mishkin M. (1982) Two cortical visual systems. in "The Analysis of Visual Behavior", MIT Press, Cambridge, 549-586.

Ungerleider LG., Galkin TW., Desimone R., Gattass R. (2008) Cortical connections of area V4 in the macaque. *Cerebral Cortex* 18: 477-499.

Van Essen DC., Anderson CH., Felleman DJ. (1992) Information processing in the primate visual system: an integrated systems perspective. *Science* 255: 419-423.

Woese C., Kandler O., Wheelis M. (1990) Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 87: 4576-4579.

Womelsdorf T., Anton-Erxleben K., Pieper F., Treue S. (2006a) Dynamic shifts of visual receptive fields in cortical area MT by spatial attention. *Nature Neuroscience* 9: 1156-1160.

Womelsdorf T., Fries P., Mitra PP., Desimone R. (2006b) Gamma-band synchronization in visual cortex predicts speed of change detection. *Nature* 9: 733-736.

Yoshida MA., Ogura A. (2011) Genetic mechanisms involved in the evolution of the cephalopod camera eye revealed by transcriptomic and developmental studies. *BMC Evolutionary Biology* 11: 180.

Zeki S. (1980) The representation of colours in the cerebral cortex. *Nature* 284: 412-418.

Zhaoping L. (2017) Feedback from higher to lower visual areas for visual recognition may be weaker in the periphery: glimpses from the perception of brief dichoptic stimuli. *Vision Research* 136: 32-49.

Zihl J., von Cramon D., Mai N. (1983) Selective disturbance of movement vision after bilateral brain damage. *Brain* 106: 313-340.

Zoccolan D., Kouh M., Poggio T., DiCarlo JJ. (2007) Trade-off between object selectivity and tolerance in monkey inferotemporal cortex. *Journal of Neuroscience* 27: 12292-12307.

早稲田大学 博士（理学） 学位申請 研究業績書

種 類 別	題名、 発表・発行掲載誌名、 発表・発行年月、 連名者（申請者含む）
論文	(1) K.Obara, K.O'Hashi, M.Tanifuji, 「Mechanisms for shaping receptive field in monkey area TE」, Journal of Neurophysiology, (2017) 118: 2448-2457.
講演 (国際)	(1) K.Obara, K.O'hashi, M.Tanifuji, 「EFFECT OF ATTENTION ON SHAPING RECEPTIVE FIELDS OF NEURONS IN INFEROTEMPORAL CORTEX AND INVOLVEMENT OF INTER-LAMINAR INTERACTION IN THE EFFECT」, 9th FENS Forum of Neuroscience, FENS-2615 (D008), Milan, July 5-9, 2014. (2) K.Obara, K.O'Hashi, M.Tanifuji, 「Mechanisms for shaping receptive field in monkey anterior inferior temporal cortex」, Vision, Memory, Thought: how cognition emerges from neural network (VMT2014), Tokyo, D-2, Dec 6-7, 2014. (3) K.Obara, K.O'Hashi, M.Tanifuji, 「Mechanisms for shaping receptive field in monkey anterior inferior temporal cortex」, Computational and Systems Neuroscience (Cosyne) 2015, III-78, Salt Lake City, March 5-8, 2015. (4) K.Obara, K.O'Hashi, M.Tanifuji, 「Distinct computational modules for forming central and peripheral parts of a receptive field in monkey anterior inferior temporal cortex」 Neuroscience2015,S3 333.05,Chicago,Oct 16-21,2015.
講演 (国内)	(1) 小原慶太郎, 「空間的注意がサル下側頭葉野層間神経回路および受容野特性に与える影響の研究」, Young Perceptionist's Seminar 2013, S5-3, 日光市, 2013年9月 (2) 小原慶太郎, 大橋一徳, 谷藤学, 「サル下側頭葉視覚連合野 (IT) において空間的注意が受容野の変化を引き起こすメカニズムの解明」, Young Perceptionist's Seminar 2014, S8-2, 福岡市, 2014年9月 (3) 小原慶太郎, 大橋一徳, 谷藤学, 「Spatial attention modulates size and shape of receptive fields of neurons in monkey inferotemporal cortex differently in supra- and infra-granular layers」, 第37回日本神経科学大会, P2-142, 横浜市, 2014年9月 (4) 大橋一徳, 小原慶太郎, 谷藤学, 「下側頭葉神経活動の刺激選択性は行動タスクに応じて変化する」, 第37回日本神経科学大会, P2-143, 横浜市, 2014年9月 (5) 小原慶太郎, 大橋一徳, 谷藤学, ショートトーク 「Spatial attention modulates size and shape of receptive fields of neurons in monkey inferotemporal cortex differently in supra- and infra-granular layers」, 第37回日本神経科学大会, ST-4-18, 横浜市, 2014年9月 (6) 小原慶太郎, 大橋一徳, 谷藤学, 「小さな受容野から高次視覚野の大きな受容野がどのように形成されているか」, 視覚科学フォーラム第19回研究会, O3-4, 福島市, 2015年8月 (7) 小原慶太郎, 大橋一徳, 谷藤学, 「サル高次視覚野の受容野はどのような神経回路によって形成されるか」, Young Perceptionist's Seminar 2015, S4-1, 多摩市, 2015年9月 (8) 小原慶太郎, 「視覚的注意が下側頭葉野の神経応答に与える影響の解明」, Cognitive Science Meeting, 千葉市, 2016年4月 (9) 小原慶太郎, 大橋一徳, 谷藤学, 「Central and peripheral part of receptive field of TE neurons may be formed through different cortical pathways between V4 and area TE」, 第39回日本神経科学大会, O3-I-1-2, 横浜市, 2016年7月