

## 注意の脳内表現へのボトムアップ的アプローチ

伊 佐 正

岡崎国立共同研究機構 生理学研究所 統合生理研究施設

総合研究大学院大学 生命科学研究所 生理科学専攻

〒444-8585 愛知県岡崎市明大寺字西郷中 38

### 1. 注意に対する神経生理学的実験アプローチ：研究のフレームワーク

古今東西、「注意」の研究には枚挙の暇がない。多くの研究が「注意」の様々な側面に関して行われている。だが、その中で「注意のメカニズム」を「脳の動的制御システム」として理解するためにはどのような戦略をとることが有効だろうか？

「注意」のシステムがなぜ我々にとって重要なのかを端的に表現すれば、我々の脳に同時に処理できる情報量には限界があり、外界からの刺激すべてを高い解像度で受け入れることができない。従って自己を取り巻く環境の中でより適切な判断、行動をとるためには特定の対象に知覚を集中させることでより詳細な情報を得る必要があるということになる。そしてこのような focusing を行っていることを我々自身、日常において身近に実感することができる。

しかし、このような現象を実際に研究の対象とする場合の問題は、当然ながら、いかにして「注意」を定義し、どのような定量的な指標で計測するか、そして注意のシステムによって制御される対象が何かを知ることである。「注意」を研究する研究者はすべてそれぞれ独自の「注意」の定義を持っている。従来「注意」の脳内機構に関してなされてきた多くの研究は、ヒトないしはサルに空間内の特定の場所に注意を向けるように指示し、そ

のときに起きる脳内の活動変化を記録し、注意のプロセスに「関連する」部位はどこか？を探るという手法を採用している。このような研究はまずは「注意ありき」というトップダウン的アプローチといえる。そして実際に被験者がどの程度注意を向けていたかは、被験者が注意を向けるべき対象に起きた変化（明るさが変化するなど）を検出できるか、という程度の条件を設けていることもあるが、定量的な検討が必ずしも十分なされていない場合も多い。またその「検出できた」という「行動指標」に現れる変化の原因を脳のどの領域のどのような活動の変化に求めるべきなのか？という点が必ずしも自明でない。従って、このような研究は注意に関連して活動を変化させる領域がどこであるかを知ることには有用であるが、それらをひとつの「システム」の中でどのように位置付ければよいか問題として残る。それに対し、私たちが取ろうとするアプローチは、「注意」によって行動がどのように変化するかを出発点として、「注意」をそのような行動指標の変化を引き起こす制御システムとして定義し直し、メカニズムをその行動指標を用いて解析していこうとする、いわば「注意のボトムアップ的アプローチ」の試みである。このようなアプローチは、それによって「注意のシステム」の本体に果たしてたどりつけるのかどうかという問題はあるが、「結局は行動を見る

ことによってしか、被験者が何を考えているのかについて知る術はない」という実験的研究者としての戦略的観点からはやむを得ない（また当然の）「行動主義的立場」に因っている。

具体的には、眼球のサッケード運動の反応

時間を行動指標として用いる。注意が行動の反応時間に影響するという事は、Posner らり多くの研究者により古くから指摘されている。以下に述べるようにサッケードの反応時間も注意の状態によって顕著な影響を受ける。そして、サッケードの反応時間の短縮機

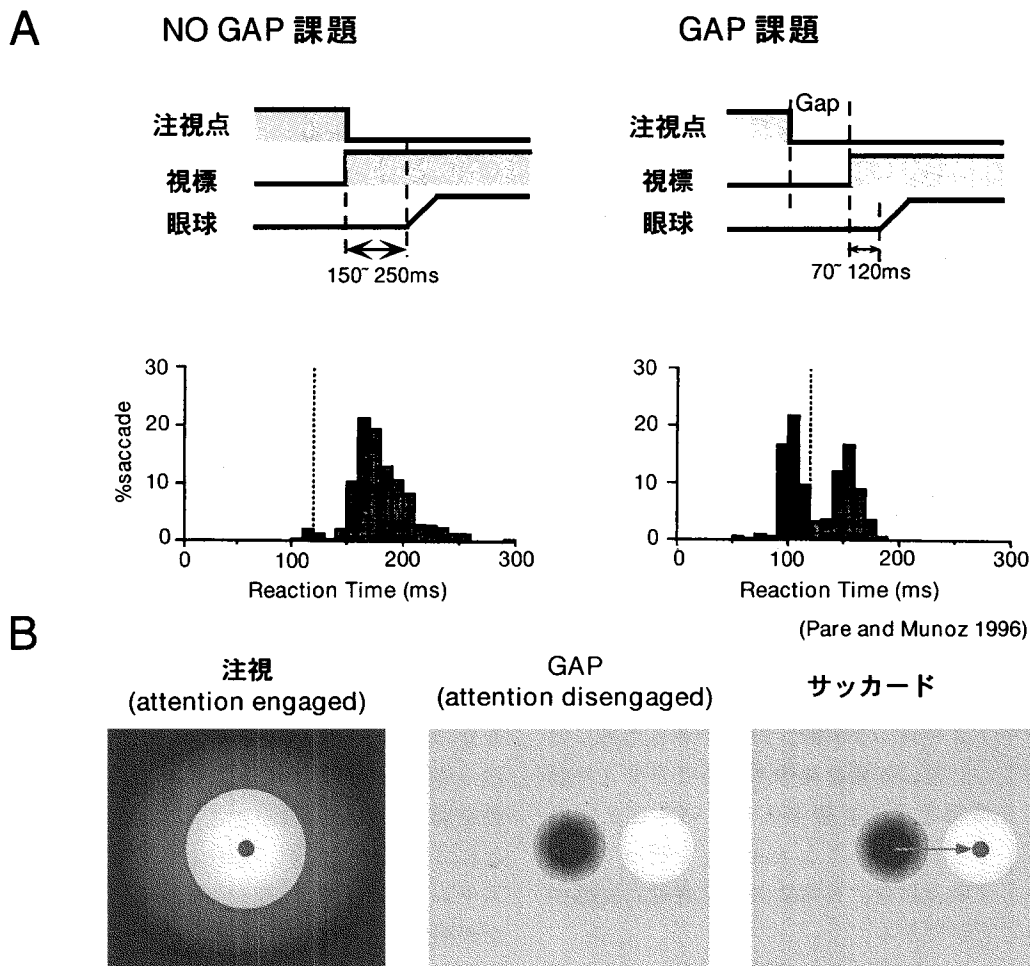


図1 GAP, NO GAP サッケード課題におけるサッケード反応時間 (Paré and Munoz (1996)<sup>9)</sup>より) (A) . サッケードの反応時間は明らかな2峰性の分布を示す。NO GAP 課題の場合には150 - 250 ミリ秒程度の regular saccade が大部分であるが、GAP 課題では、100 ミリ秒前後にまったく別の分布のピークを形成する express saccade がより頻繁に起きるようになる。この express saccade の出現頻度は被験者が指標の位置に対して持っている「確信」や「予測」の強さに応じて増加する。そしてこれをもととして考えられる、Fixation 中から GAP 期間中を経て視標提示に至るまでの注意の移動についてBに示す。注視中(左)においては注意は注視点に集中しているため、周辺に指標がいきなり提示されてもサッケードの遂行には長い反応時間を要する。そしてGAP 期間が開始すると注意の集中は解除され(attention disengagement)、注意は周辺に拡散する。それと同時に被験者が視標に対して持つ「確信」「予測」の強さに応じて周辺の特定位置に対する注意の程度が高まる(中央)。そしてその位置にまさしく視標が現れると express saccade が起きやすい(右)。

構は、脳のどの部位の活動にその原因を求めれば良いかが明確で、その点でも実験的・戦略的観点から大変扱いやすいという利点がある。Fishcerら<sup>2)</sup>が最初に示したように、眼球サッケード運動課題において、最初の注視点に注意が集中(engage)している状況で周辺にターゲットが提示された場合には、サッケード運動の反応時間は通常150-250ミリ秒を要し、いわゆるregular saccadeの範囲に入るサッケードが主となる。それに対し、注視点の消灯後、数百ミリ秒の何も点灯していない“ギャップ期間”の後にターゲットを点灯すると、反応時間が70-120ミリ秒と極端に短いexpress saccadeがより頻繁に起きようになる。このようなexpress saccadeの発現を促進する機構が“ギャップ期間”中に作用していると考えられるが、これまでの研究から、以下の2つの異なる脳の働きが“ギャップ期間”中に作用していると考えられている(図1)。

1) それまでの注視点への注意の集中の解除(attention disengagement)。

2) 次に現れるターゲットの位置への確信や予測。

上記1)については、空間的特異性の低い系で、これによって視野周辺のあらゆる部位に対しての反応時間の短縮が見られる。これは“ギャップ”期間の導入後200-300ミリ秒で効果が最大になるというかなり自動的な機構である<sup>3)</sup>。この「注意の集中の解除」に伴うサッケードの閾値の低下には上丘最吻側部の注視ニューロン(fixation neuron)によるGABA系を介する持続的抑制からの脱抑制が関与すると考えられている<sup>4)</sup>。それに対して2)の過程には、指標がどれくらいの確率で空間内の特定の部位に出現するか、そしてそれがどれくらい繰り返されるかという「練習効果」も顕著に現れる。今回私達は特に2)の機構に注目し、その脳内機構を解明することを目的とした。

しかし、そのためにはまずサッケードの反

応時間の制御機構、特にexpress saccadeの発現機構を知ることがまずは重要である。

Express saccadeの発現にはサッケードの制御中枢である上丘の中間・深層における信号変換機構が鍵であることを示す証拠がMunoz<sup>5)</sup>や筆者らも含め複数の研究室で得られている(図2)。上丘中間層のBuildup cellと呼ばれる一群のニューロンは、regular saccadeの際には指標の提示後40-50ミリ秒後に視覚応答を示すが、それだけではサッケードは起きず、その後約100ミリ秒後により強いバースト活動が起こり、それによってサッケードが開始される。それに対してギャップ課題でexpress saccadeが起きる際には、視標の出現位置に対する予測を反映してギャップ期間中に漸増する活動(buildup activity)を示す。それによって視標提示時には既にある程度活動が上昇しており、そのため、本来弱い潜時40-50ミリ秒の視覚応答が一気に強いバースト活動を引き起こし、それによってサッケードが開始されるために反応時間70-120ミリ秒のexpress saccadeとなる。私達は、このことから、express saccadeの発現には上丘の視覚入力層である浅層から運動出力層への直接の信号伝達が始まるのが原因であると考えた。私たちは、このような働きを理解するための重要なポイントは以下の2点であると考えた。

(1) 上丘浅層-中間層間結合と中間層の神経回路における非線形的なゲート機構

(2) 上丘中間層ニューロンのbuildup活動の起源。

## 2. 上丘局所神経回路の信号伝達調節機構

上記(1)のような局所神経回路レベルでのメカニズムをニューロン、シナプスレベルで理解するためには脳スライス標本が適している。私たちは上丘の局所回路の細胞構築が基本的にサルとほぼ同等であるとされているラットの上丘スライス標本で電気生理学的実験を行い、A)上丘浅層から中間層への興奮性結合はグルタミン酸を伝達物質として行われ

ている。B) 中間層には GABA を伝達物質とする抑制系からの脱抑制によって、NMDA 型グルタミン酸受容体に依存して非線形的に活性化するゲートが存在している<sup>6)</sup>。さらには C) 中間層へ入力する脚橋被蓋核由来のアセチルコリン作動性入力が入力する中間層ニューロンのニコチン受容体の活性化することで NMDA 受容体の応答が増大し、ゲートの閾値が下がるということを示した<sup>7,8)</sup> (図 3)。この B) は上記の fixation neuron による持続的抑制からの脱抑制に対応すると考えられる。そこでさらに C) の脚橋被蓋核由来のアセチルコリン作動性入力が入力する上記 (2) の buildup 活動に関連して express saccade を引き起こすのではないかと考えて、

ニホンザルを用いた行動実験で検討することを試みた。

### 3. アセチルコリン系によるサッケードの反応時間制御機構

サッケード運動課題遂行中のサルの上丘にニコチンを注入すると express saccade が頻発するようになった<sup>9)</sup> (図 4 A, B)。このとき、ニコチンの注入は反応時間を劇的に短縮させるが、サッケードの速度などの運動のダイナミクスには大きな変化を与えなかった。そこでさらに上丘中間層へのアセチルコリン入力の起源である中脳の脚橋被蓋核 (図 4 E) から単一ニューロン活動記録を行なう

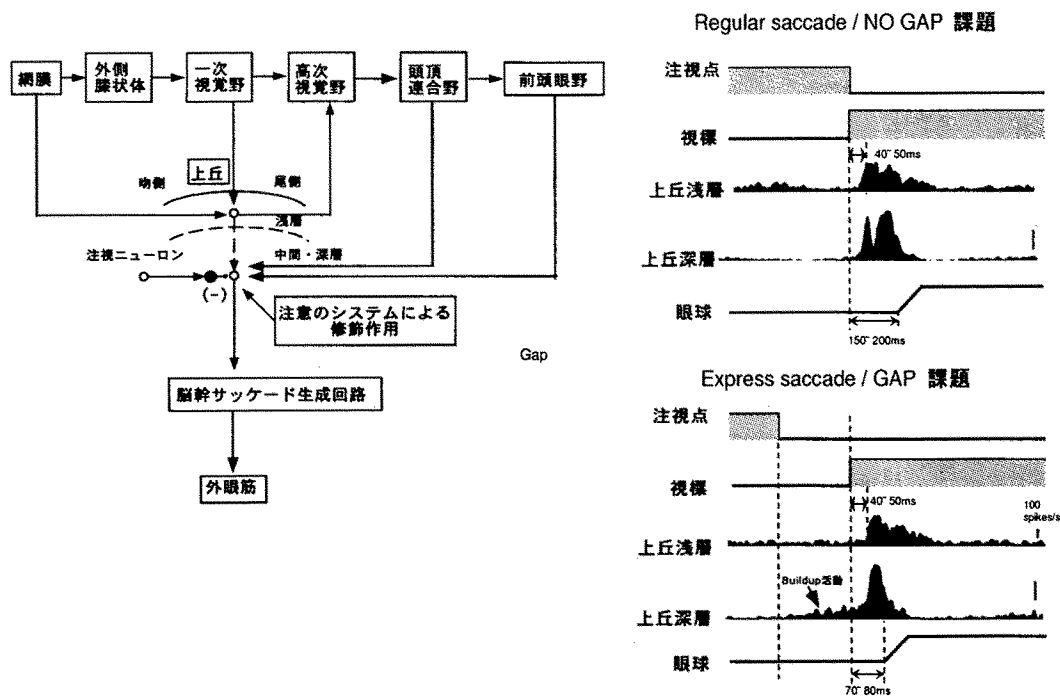


図 2 上丘をめぐる神経回路 (左) と NO GAP 課題における regular saccade, GAP 課題における express saccade の際の上丘浅層と中間層のニューロン活動 (ニホンザル, 右)。上丘の尾側部では、浅層には網膜と一次視覚野より視覚入力が入る。そして中間・深層からは脳幹網様体にあるサッケード生成回路に運動指令が出される。上丘吻側部には視視の際に持続的に活性化し、尾側のサッケード指令ニューロンを抑制する注視ニューロン (fixation neuron) が存在する。浅層ニューロンの視覚応答は regular saccade でも express saccade でも基本的に違いはない。中間層の buildup neuron は NO GAP 課題での regular saccade の際には、潜時 40 ミリ秒の視覚応答とその約 100 ミリ秒後に起きる motor burst 活動が見られ、後者によってサッケードがトリガーされる。それに対して GAP 期間中に活動を漸増させる (buildup 活動) ため、視覚応答が一気に motor burst を駆動し、express saccade が起きる。

と，“ギャップ”期間中に活動を増加させるニューロン，さらにギャップ期間中の活動がサッケード運動の反応時間と負の相関を示すニューロン群が見つかった<sup>10)</sup>(図4C, D)．これらのことから，脚橋被蓋核にはギャップ期間中の注意の移動に伴って活動を変化させ，サッケード運動の反応時間の調節に関与し得るニューロン群が存在することが明らかになった．

#### 4. 結語

今回の一連の研究では，図5に示すような

神経回路が作動して，注意のシステムがサッケードの反応時間という行動指標を変化させるかを明らかにできた．このようにして筆者らはボトムアップ的に「注意のシステム」の一端を捉えることができたのではないかと考えている．今回の研究で，いわゆる「上行網様体賦活系」に属すると考えられる脳幹アセチルコリン作動性システムが「注意の実行系」の一端を担っている可能性を示した．しかし，以下のようにまだ解決しなくてはいけない問題点がいくつか挙げられ，これらの問題の解決が今後の研究の取るべき方向性と考

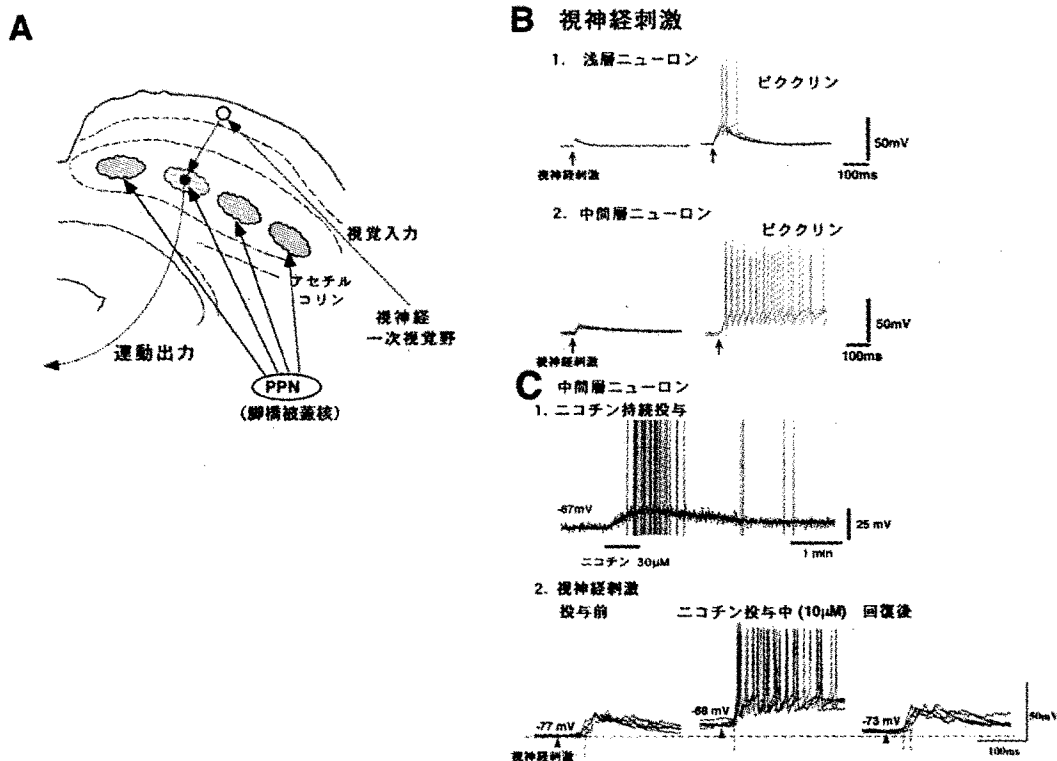


図3 ラットの丘スライス標本においてパッチクランプ法を用いて行った上丘ニューロンの細胞内電位記録実験の概要．A. 上丘中間層をめぐる神経回路．視神経からの視覚入力が見層を介して中間層に入力する．B. 視神経からの入力，浅層においては一過性の興奮しか誘発しない(上段)が，中間層ニューロンでは，ビククリンを投与してGABAによる抑制を解除すると長時間持続する強力な興奮を生成する(下段)．この興奮はall or noneに起きるため，中間層レベルに非線形的な信号変換機構があると考えられる．C. スライス標本にニコチンを投与すると中間層ニューロンは脱分極し(上段)，閾値以下だった視神経入力に対する応答が閾値を超え，強いバースト活動を生成するようになる(下段)．このことからアセチルコリン作動性入力にニコチン受容体を活性化すると，視神経-浅層-中間層という上丘局所回路における短絡経路のゲートが開くことが再現された．

えている。

(1) 一般的に広汎な投射系であると考えられる脳幹のコリン作動性システムがどのようにして空間的に特異性のある「注意」の制御に関わることができるのか？

(2) サッケードの反応時間の短縮は当初 Fischer らにより, attention disengagement によると主張されたが, Munoz らはこれは「注意」ではなく, 空間特異的な motor preparation も過程であると主張している。

(3) ギャップ課題における express saccade が本当に「注意」のシステムの指標たり得るかにについて, Walker & Findlay<sup>11)</sup>は大脳皮質視

覚領破壊による半側無視の患者を調べること  
で, 障害側に対してギャップ課題において視  
覚解像度は上昇していないにも関わらずサッ  
ケードの反応時間が短縮することを挙げて,  
「ギャップ効果」によるサッケードの反応時  
間の調節は, 純然たる運動制御の問題であっ  
て, 「注意」の指標とは言えない, と提唱し  
ている。

(4) 注意に関する多くのトップダウン的研究は, 注意を制御する中枢として大脳皮質の「前頭連合野」「頂頭連合野」「帯状回皮質」の重要性を指摘している<sup>12)</sup>。今回明らかにした脳幹のアセチルコリン作動性システム

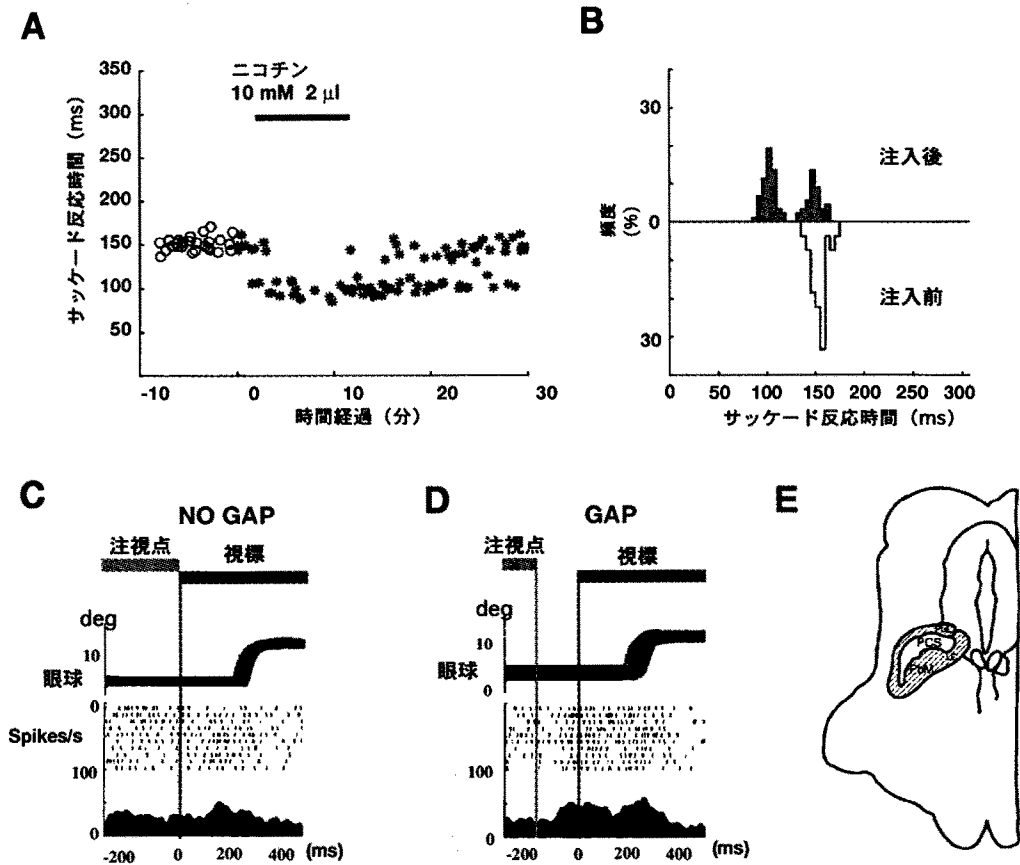


図4 A & B. ニホンザルの上丘中間層へのニコチン (10 mM, 2  $\mu$ L) 注入がサッケードの反応時間に与える効果。GAP 課題。注入前 150 ミリ秒程度だったサッケードの反応時間が 100 ミリ秒程度に一気に短縮した。C & D. 上丘にアセチルコリン作動性投射する脚橋被蓋核における単一ニューロンの GAP, NO GAP 課題における活動記録。GAP 期間中に活動が増加していることがわかる (D)。この活動が上丘中間層に投射して buildup 活動に寄与する可能性が高い。E. 脚橋被蓋核の位置 (斜線)。

とこれら皮質の中核との関係がどのようになっているか。

(1) については、個々の脚橋被蓋核ニューロンの上丘マップへの投射の空間特異性及び予測に関する活動の空間的特異性を検討していくことが必要であると考えている。(2) と (3) については、「注意」の定義に関する問題であるが、ギャップ課題において被験者が空間内の特定の位置に対する予測を高めたときに、その位置に対する視覚の解像度が高まっているかどうかをタスクを工夫して調べることが「感覚入力の解像度を高める」という注意のシステム本来の目的という観点から必要であると考えている。(4) については皮質連合野諸領域と脳幹コリン作動性システムのいずれがより上位であるかを論じることがはきわめて困難である。この問題にアプローチするにはこれら相互の解剖学的結合関係

など、基本的知識がまだ不十分な段階なので、当面は地道な解剖学的・生理学的データの積み上げが重要であると考えている。

### 謝辞

本稿に関わる実験的研究に関しては、サルを用いた研究は小林康博士、相澤寛博士(現弘前大)、大学院生だった山本優氏と行った。スライス標本を用いた実験は斎藤康彦博士、遠藤利朗博士と行った。本欄をお借りして謝辞を表したい。

### 文献

- 1) M. I. Posner: Orienting of attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 32, 3-25, 1980.
- 2) B. Fischer and R. Boch: Saccadic eye movements after extremely short reaction time in the monkey. *Brain Research*, 260, 21-26, 1983.
- 3) M. Pare and D. P. Munoz: Saccadic reaction time in the

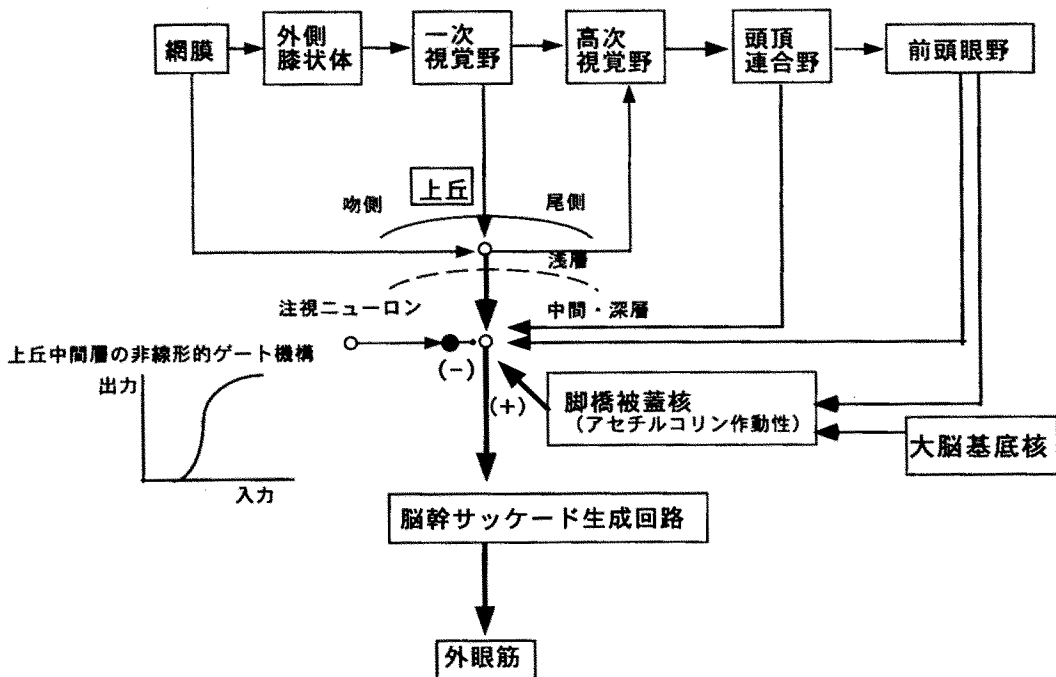


図5 脚橋被蓋核が注意に関連する活動の変化を示し、それが上丘に作用して浅層から中間層への直接の信号伝達を促進してサッケードの反応時間の短縮に寄与するという仮説の模式図。そこには、上丘における浅層-中間層間の直接の信号伝達経路の存在と、中間層レベルに存在する、非線形的な活性化機構を示すゲートの存在が重要な役割を果たす。

- monkey: advanced preparation of oculomotor programs is primarily responsible for express saccade occurrence. *Journal of Neurophysiology*, 76, 3661-3681, 1996.
- 4) M. C. Dorris and D. P. Munoz: A neural correlate for the gap effect on saccadic reaction times in monkey. *Journal of Neurophysiology*, 73, 2558-2562, 1995.
  - 5) M. C. Dorris, M. Pare and D. P. Munoz: Neuronal activity in monkey superior colliculus related to the initiation of saccadic eye movements. *Journal of Neuroscience*, 17, 8566-8579, 1997.
  - 6) T. Isa, T. Endo and Y. Saito: The visuo-motor pathway in the local circuit of the rat superior colliculus. *Journal of Neuroscience*, 18, 8496 - 8504, 1998.
  - 7) T. Isa, T. Endo and Y. Saito: Nicotinic facilitation of signal transmission in the local circuits of the rat superior colliculus. *Society of Neuroscience Abstract*, 24, 60.13, 1998.
  - 8) 伊佐 正: 上丘へのコリン作動性投射の生理的役割. *Brain Medical*, 11, 27-33, 1999.
  - 9) H. Aizawa, Y. Kobayashi, M. Yamamoto and T. Isa : Injection of nicotine into the superior colliculus facilitates occurrence of express saccades in monkeys. *Journal of Neurophysiology*, 82, 1642-1646, 1999.
  - 10) Y. Kobayashi, M. Yamamoto, H. Aizawa and T. Isa: Convergence of multimodal signals in the pedunclopontine tegmental nucleus neurons related to performance of visually guided saccade task. Submitted.
  - 11) R. Walker and J. M. Findlay: Saccadic eye movement programming in unilateral neglect. *Neuropsychologia*, 34, 493 - 508, 1996.
  - 12) M. M. Mesulam: Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language and memory. *Annals of Neurology*, 28, 597-613, 1990.