

氏 名	ぐえん ほあん がん NGUYEN HOANG NGAN
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	富生命博甲第 66 号
学位授与年月日	平成 26 年 9 月 26 日
専攻名	認知・情動脳科学専攻
学位授与の要件	富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当
学位論文題目	Neuronal correlates of attention and its disengagement in the superior colliculus of rat (注意開放に関連したラット上丘ニューロンの応答性)
論文審査委員	
(主査)	教授 森 寿
(副査)	教授 井ノ口 馨
(副査)	教授 鈴木 道雄
(副査)	教授 黒田 敏
指導教員	教授 西条 寿夫

【学位論文内容の要旨】

〔目的〕

The superior colliculus (SC) constitutes a part of the brain network involved in visual attention. Previous studies suggested that the SC play a crucial role in orientation of attention. Orienting attention to a new target requires three sequential mental operations; 1) disengagement of attention from its current focus, 2) moving attention to the target, and 3) engagement of the target. To date, the neural mechanisms underlying the disengagement processing, a primary initial step in orienting, are still poorly understood. In the SC, only one case study reported that a patient with lesions including the SC showed deficits in saccade to the contralateral target in an overlap condition requiring disengagement, suggesting that this structure is involved in attention disengagement. However, no previous neurophysiological studies have investigated neural mechanisms of attention disengagement in the SC. In the present study, we analyzed rat SC neuronal activity during performance of an attention shift task with and without disengagement.

〔方法〕

In this experiment, we used eleven male Wistar rats. The rats were trained to perform the attention shift task with and without attention disengagement. In this task, conditioned stimuli (CSs) (right and/or left light flash, or sound) were sequentially presented. To obtain an intracranial self-stimulation reward, rats were required to lick a spout when an infrequent conditioned stimulus appeared (reward trials). In the disengagement reward trials, configural stimuli consisting of an infrequent stimulus and frequent stimulus in the former trials were presented, while only an infrequent stimulus was presented in the non-disengagement reward trials. While rats performed the attention shift task, activities of the SC neurons, lick behavior and the event triggers were monitored and recorded continuously. Then, neuronal signals were isolated into single neurons for further analysis.

The basic characteristics (response magnitudes, response latencies) of the SC neurons in responses to the CSs, and correlations between neuronal activities and lick behaviors were analyzed. Locations of the SC neurons were stereotaxically estimated by analyzing histological sections of the SC.

〔結果〕

Of the 583 SC neurons recorded, 186 neurons responded to the CSs. Of these 186 neurons, 41 showed stronger responses to the CSs in the disengagement reward trials than the non-disengagement reward trials (disengagement-related neurons). Furthermore, lick latencies in the disengagement reward trials were negatively correlated with response magnitudes to the CSs in half of the disengagement-related neurons. These disengagement-related neurons were located mainly in

the deep layers of the SC. Another 70 SC neurons responded to the CSs in both disengagement and non-disengagement reward trials, suggesting that these neurons were involved in attention engagement.

[総括]

The present results provide first neurophysiological evidence that the SC, especially the deep layers, plays an important role in attention disengagement. The visual attention system can be in two stages; engaged or disengaged. We suggest following neural mechanisms of attention engagement and disengagement; reward and attention shift-related neurons might be involved in engagement process, while attention disengagement-related neurons might be involved in disengagement process.

Several studies suggest that deficits in attention disengagement is a unique feature of autism. Furthermore, some pathological changes in the SC were observed in human autistic patients and animal models of autism. The present results along with the previous studies suggest that the deep layers of SC, which plays crucial role in attention disengagement, might be involved in pathology of autism.

【論文審査の結果の要旨】

研究目的：

中脳の上丘 (Superior colliculus; SC) は、視覚的注意に関する神経回路の一部を構成し、目標に注意を向ける定位反応に重要な役割を果たしている。新たな目標に視覚的注意を移動させる際には、1) 現在注視している目標からの注意の開放 (disengagement)、2) 新たな目標への注意の移動、3) 新たな目標への注意の係合 (engagement)、の3つの連続的な過程が関与している。右側上丘を含む領域に障害がある患者症例で、注意開放が要求される視線移動課題において左側の目標へのサッカード (素早い眼球運動) が障害されることが報告されており、上丘が上記3過程のうちの最初の過程の注意開放に関わる可能性が示唆されていたが、その神経機構は、全く明らかにされていない。そこで、Nguyen Hoang Ngan 君は、ラットを用いて、注意開放に関わる上丘神経細胞の活動を検討した。

実験方法と結果：

本学動物実験委員会の承認を受け、12-16 週齢の雄性 Wistar 系ラット (11 匹) を実験に用いた。ラットに、左右からの光フラッシュ視覚刺激あるいは音刺激を条件刺激として提示し、報酬課題として脳内自己刺激 (Intracranial self-stimulation; ICSS) を受けるために、チューブを舐めるように訓練した。訓練後のラットを用いて、視覚的注意の移動時に注意開放の必要な課題と不要な課題を ICSS 報酬と組み合わせて与え、SC 神経細胞の活動とチューブ舐め行動を記録し、単一 SC 神経細胞の応答強度とチューブ舐め行動の相関を解析した。さらに、実験終了後 SC 内で記録した神経細胞の位置を、組織切片を用いて解析した。

記録した総計 583 個の神経細胞のうち、186 個の神経細胞が条件刺激に反応を示した。それら 186 個の神経細胞のうち興奮性反応を示すものが174 個、抑制性反応を示すものが12 個であった。興奮性反応を示した 174 細胞のうち、報酬有無とは無関係に視覚刺激に反応を示した細胞が 63 個であった。報酬に関連した反応を示した残りの 111 細胞のうち、報酬と注意移動に関連した反応を示した細胞が 70 個、注意開放に関連した活動を示す神経細胞が 41 個であった。これらの注意開放に関連する応答を示した神経細胞のうち約半数では、応答強度と舐め行動の潜時との間に負の相関が観察された。また、注意開放に関連する応答を示した神経細胞は、SC の深層に主に分布していることが明らかとなった。

総括；

本研究で、Ngan 君は SC の深層に主に分布する神経細胞が、視覚性注意開放において重要な機能を担うとの電気生理学的証拠を初めて明らかにした。また、報酬と注意の移動に

関連した反応を示した細胞は、注意の係合（engagement）に関わり、これらの細胞とは独立して、注意開放に関連した神経細胞が存在することを示唆した。

本研究では、ラット SC 内において注意開放に関わる神経細胞の性質と分布を初めて明らかにした点に新規性がある。また、注意開放障害を呈する自閉症の病態生理における SC の重要性を示唆し、注意欠損などに関連する症例に SC の障害が関わるとの仮説に神経生理学的根拠を与えた点は、医学における学術的重要性も高いと考えられる。今回の解析は、げっ歯類であるラットを用いた研究であり、今後、両眼視の発達した霊長類やヒトでの解析につなげることで、発達障害や自閉症の発症機構や治療法の研究につながる可能性があり、今後の臨床的発展性が期待出来ると考えられた。

以上より本審査委員会は、本論文を博士（医学）の学位に十分に値すると判断した。