

氏 名 辻本 憲吾

学位(専攻分野) 博士(理学)

学位記番号 総研大甲第 1947 号

学位授与の日付 平成29年3月24日

学位授与の要件 生命科学研究科 生理科学専攻  
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 Establishment of an animal model of unilateral spatial neglect  
with macaque monkeys: Quantitative behavioral analysis and  
functional imaging

論文審査委員 主 査 教授 南部 篤  
教授 磯田 昌岐  
教授 定藤 規弘  
教授 森岡 周 畿央大学

論文の要旨

Summary (Abstract) of doctoral thesis contents

Unilateral spatial neglect (USN) is a characteristic failure to explore the side of space contralateral to a brain lesion, which cannot be explained by primary sensory or motor disorders. The neural mechanisms of USN involve the dorsal attention network (DAN) and the ventral attention network (VAN). The most influential theory in recent years proposed that USN is caused by damage to VAN. The theory also hypothesized the neural mechanisms of USN as follows. The damage to VAN reduces the functional connectivity of the ipsi-lesional DAN and enhances the functional connectivity of the contra-lesional DAN. This imbalance causes the symptoms of USN. However, this hypothesis has not been experimentally validated. The purpose of this study is (1) to establish a monkey model of USN by testing monkeys with behavioral tasks and (2) to elucidate the neural mechanisms of USN in the monkeys using functional magnetic resonance imaging (fMRI) techniques. Previous anatomical and imaging studies suggest that the homologous region of VAN in humans includes the superior temporal gyrus (STG) in monkeys. Based on this knowledge, I made a surgical lesion in the right STG of four monkeys and investigated the effects of the lesion using behavioral tasks and functional imaging techniques.

To establish a monkey model of USN (the purpose #1), three kinds of behavioral tasks were used. (i) In a ‘food-choice’ task, six wells were presented to the monkeys in their cage. If the monkeys selected a target well which had a cover in a striped pattern, the monkeys got the reward. In this task, the mean reaction time to touch the target in the contra-lesional side was longer than that in the ipsi-lesional side for 3 months after the lesion in three monkeys. (ii) In a ‘target-selection’ task, visual stimuli were presented on a display with a touch panel. The visual stimuli consist of one target and nine distractors. If the monkeys touched the target within 2 sec, the monkeys got a reward. In this task, the mean reaction time for the target in the contra-lesional side was longer than that for the target in the ipsi-lesional side for more than two months after the lesion in three monkeys. (iii) In the free-viewing task, gaze positions were measured in a head-free condition while the monkeys freely viewed natural images. In this task, gaze positions were strongly biased toward the ipsi-lesional side of the display for more than one month after the lesion in three monkeys. Sensory deficits and motor deficits were not detected in behavioral tasks and clinical tests. These results suggest that the monkeys with the right STG lesion showed similar behavioral deficits to those of human USN patients. These results suggest that a monkey model of USN was established in this study.

Next the neural mechanisms of USN in the monkeys were examined using

(別紙様式 2)  
(Separate Form 2)

functional imaging techniques (the purpose #2). For this purpose, resting-state fMRI was used to evaluate functional connectivities in DAN in the monkeys under anesthesia. To quantify the functional connectivities in DAN, temporal correlations between MR signals in the frontal eye field (FEF) and those in the lateral intraparietal area (LIP) were calculated. The functional connectivity between the ipsi-lesional FEF and the ipsi-lesional LIP was significantly decreased for two weeks after the lesion in three monkeys. On the other hand, the functional connectivity between the contra-lesional FEF and the contra-lesional LIP was significantly increased at one week after the lesion in three monkeys. Both the functional connectivity between the contra-lesional FEF and the ipsi-lesional LIP and the functional connectivity between the ipsi-lesional FEF and the contra-lesional LIP were significantly decreased for three months after the lesion in three monkeys. These results suggest that the acute stage of the lesion can be characterized by an imbalance between the connectivity within the ipsi-lesional DAN and the connectivity within the contra-lesional DAN. On the other hand, the chronic stage of the lesion can be characterized by reduced inter-hemispheric interaction between the ipsi-lesional DAN and the contra-lesional DAN. These results suggest that neural mechanisms similar to those hypothesized to explain USN in human patients were identified in the current study.

Taken together, the current study established a monkey model of USN and succeeded in elucidating the neural mechanisms of USN in the monkeys. The current study will contribute to develop new rehabilitation strategies by incorporating the idea that different networks are involved in different recovery stages of USN.

Summary of the results of the doctoral thesis screening

ヒトの右頭頂葉を中心に右脳が損傷を受けると、反対側の空間にある感覚刺激に反応することができなくなる半側空間無視という症状を呈する。そのメカニズムに関しては、大脳皮質の背側注意経路 (DAN) と腹側注意経路 (VAN) が関与しており、責任病巣である VAN が損傷されると、同側の DAN の機能的結合の低下と対側の DAN の機能的結合の増大が生じ、この左右の DAN の機能の不均衡によるものと考えられている。しかし、適切な動物モデルがないことから、検証が不十分であった。そこで、本出願者は、マカクザルで半側空間無視の動物モデルを確立するとともに、機能的核磁気共鳴画像法 (fMRI) を用いて、その神経メカニズムを解明することを試みた。

サルにおいては、右上側頭回 (STG) が VAN の重要な構成部位と考えられる。そこで、4頭のニホンザルで右 STG に外科的に損傷を加えて、実際に損傷されていることを MRI で確認したのち、以下の行動観察を行った。(1) サルの眼前に蓋の付いた 6 つの容器があり、そのうち蓋が縞模様の容器には餌が隠されている。右 STG の損傷後には、縞模様の蓋が損傷と対側 (左側) に設置された時に、同側 (右側) に設置された時と比べて、縞模様の蓋を開ける応答潜時が有意に延長した。(2) サルの眼前に設置したタッチパネル付きディスプレイ上に、1 つの標的 (例えば縦縞) と 9 つの妨害刺激 (たとえば横縞) が提示され、この中から標的を見分けタッチすると報酬が得られる。右 STG の損傷後には、標的が損傷と対側の空間にある時に、同側にある時と比べて、標的にタッチする応答潜時が有意に延長した。(3) 眼前のディスプレイに提示される自然画像を、自由に見ているときの視線計測を行った。右 STG の損傷後には、視線位置が損傷と対側の空間に位置する確率が、同側の空間に位置する割合と比べて低かった。(1) ~ (3) の症状は、損傷後 1 ヶ月以上見られた。上記の課題遂行時は頭部を拘束していないので、視野によらず症状を示すこと、さらに視覚・聴覚・触覚などに異常がないこと、運動機能も正常であることなどから、「損傷と反対側の空間への反応性の低下」を示す、すなわち半側空間無視モデルと考えることができる。

次に麻酔下で安静時 fMRI を用いて、右 STG 損傷ザルの DAN の機能的結合を評価した。サルにおいて DAN を構成すると考えられる前頭眼野 (FEF) と頭頂連合野の一部である LIP 野を対象として、計測した MR シグナルの時間的変動の相関を計算した。損傷同側の FEF と損傷同側の LIP の機能的結合は損傷後 2 週間にわたって低下したが、その後、損傷前のレベルに戻った。損傷対側の FEF と損傷対側の LIP の機能的結合は損傷後 1 週間でのみ上昇した。損傷同側の FEF と損傷対側の LIP の機能的結合、および損傷対側の FEF と損傷同側の LIP の機能的結合は損傷後 3 ヶ月以上低下し続けた。これらの結果から、損傷直後の急性期には、損傷同側の DAN の機能的結合の低下と損傷対側の DAN の機能的結合の増大という不均衡が、損傷後の慢性期には、左右の DAN の間で相互作用の低下が起こっていることを示唆している。

このように出願者は半側空間無視のサルモデルを確立するとともに、その神経メカニズムの一端を解明することに成功した。とくに半側空間無視の急性期と慢性期において脳活

(別紙様式 3)

(Separate Form 3)

動が異なるという知見は、臨床現場におけるリハビリテーションの開発に寄与すると考えられる。以上の結果から、本研究は学位論文として十分な内容を有しているものと、審査委員会において全員一致で判断した。