

博士論文

(要約)

視床・聴覚野における
意識的な聴知覚の神経相関

石津 光太郎

緒言

「意識」というと、「覚醒状態・睡眠状態」といった意識の状態（state of consciousness；医療現場では‘意識レベル’と言われたりもする）を指す場合と、意識ある本人が主観として体験している意識の内容（contents of consciousness）そのものを指す場合に分かれる。意識レベルは患者の刺激応答性などで客観的に観察・判別が可能だ。一方で、意識の内容は主観的で、本人しか知り得ず、万人が認める定義は存在しない。そのため、意識内容の研究に取り組むには、「意識とは何か」について研究者自身なりの定義や仮説が必要となる。本研究も意識内容の生成メカニズム解明を目標に行ったものであり、以下に掲げた意識に関する命題は真であると仮定した上で取り組んだ。

- 成熟した健全な脳をもったヒトは皆、意識を有する。
- 脳は意識の座であり、意識は脳内の有機的ネットワークのはたらきによって生成される。
- 同様な脳構造を有する異なる個体間において、互いの同様な脳内ネットワーク構造が賦活された場合、生成・発現される機能・意味合いも同様のものとなる。

第一項は言い換えれば、「意識は存在しない」または「自分以外のヒトは意識を持ち合わせない」という命題の否定である。

第二項は、意識生成基盤に魂のような非物質的な存在を仮定する、心身二元論的な説明を否定している。

第三項は、脳の構造・はたらきは同じであるにも関わらず、一方は意識を持ち、もう一方は意識を持たないような状況、いわゆる哲学的ゾンビの存在、を否定している。本命題を拡張することで、ヒトと似た脳構造を持つ動物が、ヒトの意識的活動時と同様の行動をしたとき、その脳のはたらきの仕方も同様であれば、その動物はヒト同様に意識を持つと主張する。これは、その動物が意識を持ち、彼らは彼ら固有の意識体験をしているという意味であり、その動物がヒトと同じ意識体験をしているという意味ではない。いずれにせよ、適切な動物であれば、意識研究にモデル動物として用いることが可能であると主張する。

筆者の知る限りにおいて、上記の命題の証明は不可能である。

この緒言は、筆者の宗旨を明らかにすることで、混乱を避け、後に展開する論を理解の一助とすることを目的として記した。

概要

本研究は、意識的知覚が惹起される脳内メカニズムの解明を目的として行った。ここでいう意識的知覚とは、注意を促せられれば気づくことのできる範囲の知覚像，すなわち awareness（気づき）にあたる知覚像を指す。

従来研究から awareness 像は、主に感覚皮質がその役割を担うことが示唆されている。そのため、モデル動物としてサルのように発達した前頭前野は有しておらずとも、基本的な脳構造はヒトと相似なラットを用いても問題ないと予想する。本研究では、ラットが意識的知覚研究のモデル動物たりうるかを調べるために、ラットに意識的知覚課題を課した。結果として、課題においてラットもヒトと同様の行動および脳活動を示した。

そして、感覚野で生成される知覚像は、外環境から入ってきた感覚入力と、視床-皮質系を舞台に同期することで awareness 像として形成され、現実世界の知覚が可能になるのだろうと仮説を立てた。仮説実証のために、ラット視床-皮質系の神経活動を覚醒下および麻酔下で計測できる実験系を構築した。

次に、視床-皮質系での同期のしるしは、視床から皮質へのフィードフォワード (FF) 投射と皮質から視床へのフィードバック (FB) 投射の信号伝達を調べればよいと考えた。具体的には、FF 伝達には、感覚器を通して外環境から入ってきた感覚入力情報が反映されており、FB 伝達には、感覚野で生成される脳内生成世界の情報が反映されていると考えられる。この2つの内容が何らかの機序で同期されるのだろうと予想し、まずは、実際に計測した視床-皮質のスパイク応答から移動エントロピー (Transfer entropy) にて解析することで、それぞれの経路における信号伝達の経路数や信号伝達強度などを定量評価した。解析結果は、過去の解剖学・神経生理学の知見と照らし合わせて鑑みても妥当なものであることが分かった。

その上で、覚醒下および麻酔下での視床-皮質系の神経活動の実データの解析を行った。標本数が十分ではないが、本実験の結果から、FF 投射と FB 投射について、まず総情報量に着目すると、麻酔下では、「FF 伝達情報 > FB 伝達情報」の関係が成り立ち、覚醒下では、刺激が冗長な場合は「FF 伝達情報 > FB 伝達情報」、新規性が高い、もしくは予想が困難な場合は「FF 伝達情報 \approx FB 伝達情報」な関係が成り立つことが示唆された。また、伝達の時間構造に着目すると、麻酔下では FF 伝達の方が FB 伝達よりも、立ち上がり立ち下りのどちらも先に起こっているのに対して、覚醒下では FF 伝達、FB 伝達ともに、立ち上がり立ち下がりがほぼ同時に起こり、まさに同期していることが示唆された。このため、脳内生成世界と外からの感覚入力の同期現象は、実際に存在し、刺激オンセットという極めて速い段階で、伝達の時間構造的に合致する形で自動的に起こっていると考えられる。

目次

緒言	3
概要	4
第1章 序論	12
1.1 研究の背景	13
1.1.1 意識的知覚が起きるときの脳活動	14
1.1.1.1 Access Consciousness と Global Neural Workspace theory	14
1.1.1.2 注意と意識の逆相関	15
1.1.1.3 No report paradigm	16
1.1.1.4 意識的な知覚の Neural Correlates with Consciousness(NCC)	18
1.1.2 脳内における知覚世界の生成メカニズム	18
1.1.2.1 夢を見ているとき脳で起きていること	19
1.1.2.2 感覚野への現実世界の構造の転写	20
1.1.3 脳内生成世界と環境との同期	21
1.1.4 意識の神経相関研究の動物モデル	22
1.2 研究の目的	24
1.3 研究の指針	24
1.4 本論文の構成	25
第2章 意識的知覚課題時のラット脳波の検証	26
2.1 意識的知覚研究のモデル動物の条件	27
2.2 実験系の概要	28
2.3 実験準備	28
2.3.1 電極の埋植手術	28
2.3.2 実験装置への拘束馴化訓練	31
2.4 実験	33
2.4.1 オペラント条件付けを用いた聴力推定試験	33

2.4.2	タスクとは無関係な音提示	34
2.5	脳波計測	34
2.5.1	麻酔下・覚醒下での AEP	36
2.5.2	聴力試験での AEP	36
2.5.3	タスクとは無関係な音に対する AEP	38
2.6	モデル動物としての検討	39
第 3 章	ラット覚醒下および麻酔下での聴覚視床-皮質系の多点同時計測	42
3.1	覚醒計測手段の選定	43
3.2	覚醒下急性電気生理計測の実現方法	43
3.3	実験準備	46
3.3.1	頭部固定具の埋植手術	46
3.3.2	装置への拘束馴化訓練	48
3.3.3	計測窓の開頭および PDMS 封止手術	48
3.4	実験	50
3.4.1	計測プローブの刺入	50
3.3.2	電気生理計測	52
3.5	結果	52
3.5.1	聴皮質の CSD 応答	52
3.5.2	周波数局在地図	54
3.6	考察	56
第 4 章	Transfer entropy による神経細胞集団間の情報流解析	60
4.1	情報の流れ（情報流）を解析する意義	61
4.2	Transfer entropy による情報流解析	62
4.2.1	誘発応答 TE（Evoked TE）	63
4.2.2	時系列 TE（Time-course of Evoked TE）	66
4.2.3	サンプル窓を長く取った TE（Large-sampling TE）	66
4.2.4	有意な情報伝達ペアの検定方法	67

4.3	麻酔下のラット聴覚視床-皮質系の情報流	67
4.3.1	解析に用いたデータ	67
4.3.2	音刺激オンセットの情報伝達様式：Evoked TE	69
4.3.3	音刺激まわりでの情報伝達：Time-course of Evoked TE	76
4.3.4	誘発活動と自発活動の情報伝達様式：Large-sampling TE	79
4.3.5	考察	82
4.4	迷走神経刺激の情報流への影響	84
4.4.1	迷走神経刺激	84
4.4.2	解析に用いたデータ	85
4.4.3	音刺激オンセットにおける情報伝達(Evoked TE)の変化	88
4.4.4	自発活動中における情報伝達の変化	90
4.4.5	考察	92
4.5	覚醒下のラット聴覚視床-皮質系の情報流	93
4.5.1	解析に用いたデータ	93
4.5.2	計測条件の違いがもたらす影響の比較検証	94
4.5.3	刺激オンセットの情報伝達様式の違い：Evoked TE	103
4.5.4	視床-皮質間の情報伝達の時間的推移：Time-course of Evoked TE	107
4.5.5	覚醒下での自発活動中の情報流	118
4.5.6	考察	118
第5章 総論		121
5.1	各章のまとめ	122
5.2	本研究と他の意識研究との関係性	126
5.2.1	統合情報理論 Integrated Information Theory	126
5.2.2	Global Neural Workspace theory	128
5.2.3	予測符号化 Predictive coding	128
5.2.4	Machine learning	129
5.3	本研究の限界と展望	130
5.3.1	実験系について	130

5.3.2	Transfer entropy 解析	135
5.3.3	自己主体感 Sense of agency	136
第 6 章 結論		138
業績リスト		140
謝辞		145
参考文献		148

目次

2.1	Design of Experimental System.....	29
2.2	Head attachment and electrode array	30
2.3	Hearing test in rats	32
2.4	Auditory evoked potential in the auditory cortex of rat.....	35
2.5	SPL-dependent AEP	37
2.6	Task-irrelevant AEP	39
3.1	Schematic of experimental setup	45
3.2	Implanting a head attachment onto rat's skull	47
3.3	Searching primary auditory cortex and encapsulating brain surface with PDMS.....	49
3.4	Inserting a silicon probe into the brain under wakefulness condition.....	51
3.5	Current source density	53
3.6	Discharging fake-spikes from the subject movement	55
3.7	Tonotopic maps in A1 and vMGB.....	57
3.8	Characteristic of threshold and receptive field	58
4.1	Estimation of transfer entropy from spike train data	64
4.2	Estimation of joint provability	65
4.3	Identification of significant information transfer.....	68
4.4	Neural measurement of thalamocortical system	70
4.5	Evoked transfer entropy	72
4.6	Evoked TE matrix	73
4.7	Evoked TE matrixes and significant connection inter cortex	75
4.8	Time course of evoked transfer entropy.....	77
4.9	Time-course of Evoked TE between thalamus and cortex layers	78
4.10	Connectivity matrices of Large-sampling transfer entropy	81
4.11	VNS and simultaneous recording system	86
4.12	VNS effects for the firing rate in the thalamocortical neurons	87
4.13	Evoked TE matrixes before and after VNS.....	89
4.14	Spontaneous-large-sampling STE matrixes before and after VNS.....	91
4.15	Firing patterns in the thalamocortical system under wakefulness and anesthesia	95

4.16	Long-span firing patterns in the thalamocortical system under wakefulness and anesthesia	96
4.17	Evoked TE under anesthesia	98
4.18	Evoked TE matrixes under anesthesia	100
4.19	Spontaneous-large-sampling TE matrixes under anesthesia.....	101
4.20	Evoked TE matrixes under wakefulness and anesthesia.....	104
4.21	Comparing Evoked TE matrixes under wakefulness and anesthesia.....	105
4.22	Schematics of significantly denser pathways and higher TE_{sum}	108
4.23	Time-course of Evoked TE under wakefulness and anesthesia	110
4.24	Long-span Time-course of Evoked TE	111
4.25	Long-span Time-course of Evoked TE in thalamocortical systems under wakefulness and anesthesia.....	114
4.26	Long-span Time-course of Evoked TE (continuously activation) in thalamocortical system.....	116
4.27	Long-span Time-course of Evoked TE (continuously activation) in cortical layers	117

表目次

4.1	Significant information transfer pairs in different states and conditions112
-----	--

第1章

序論

「意識」は、「覚醒・睡眠・麻酔」といった意識の状態（state of consciousness もしくは、意識レベル）と、意識の内容（contents of consciousness）に大別される。意識内容は主観的に経験される内容そのものを指す。本研究は、意識内容の研究に属する。

本章では、研究の背景として、いくつかの重要な過去の意識研究を紹介し、これまで得られた知見を体系的に説明する。本研究では、意識の内容は、睡眠中に見る夢と極めて近似なもので、目覚めている間は外環境の刺激と脳内で生成される夢とがちょうど同期しているため、現実世界を意識的に知覚することが可能になるとの仮説を支持する。この仮説の検証を本研究の目的とし、具体的な検証方法について提起する。そして最後に、本論文の構成について述べる。

1.1 研究の背景

われわれは世界を知覚して行動している。障害物を避けて進むことができるし、机に置かれたコップを掴んで中に入った水を飲むことができる。知覚は、感覚器からのぼってくる外界の刺激情報が脳内で処理されることで成立している。知覚成立の背景には、脳内で外界情報を一度断片化されたのち、再構築されるプロセスが存在すると考えられる。まず、断片化処理の証拠の一つとして「脳の機能局在性」が挙げられる。たとえば哺乳類の場合、視覚や聴覚といった各種の感覚情報処理を司る大脳皮質の部位は物理的に離れて位置している。すなわち、外界から入ってきた感覚情報は、それぞれ異なる脳部位で別個に処理されていることが示唆される。これを総じて「脳の機能局在性」という。一方、再構成処理については、日常の体験を考えるとイメージしやすい。たとえば映画をみるとき、音や映像は、脳の別々の領域で処理されているにも関わらず、それぞれ独立して経験されることなく、同時に、統合されて経験される。これは、各感覚野で処理された感覚情報が統合処理されている神経基盤が背景に存在する。そして、この統合処理によって再構成された知覚像をわれわれは経験していることが推察される。様々な感覚野のニューロンが、頭頂連合野などの高次領域に投射されている神経生理的事実から鑑みて、多感覚の統合処理は、脳の高次領域で行われていると考えられる。また、この「断片化・再構成」処理は、多感覚にまたがって行われるだけでなく、ひとつの感覚においても行われている。視覚を例にとると、見ている映像から傾きや形、色相等の特徴量を抽出して扱うサブ領域が視覚野の中で分かれて存在することが知られている。さらに、傾きや形、色のみを単独で「見る」ことはない。また、視覚野サブ領域も高次になってくると、「顔ニューロン」のように扱える情報が汎化されたものになることも知られている。これは、低次サブ領域の情報が統合処理されて、高次サブ領域で用いられている証左と考えられる。ここまでをまとめると、われわれが経験している知覚は、感覚器を通して入ってきた外界情報から特徴を抽出する「断片化」プロセスを経たあと、情報を統合して「再構成」されて作られたものといえるだろう。以上から、われわれは、実在の世界を経験しているというよりは、「断片化・再構成」処理を通して、脳が作り出した幻影（イメージ）を経験しているといった方が正しいだろう。そのメカニズム解明にあたり、「脳がどのようにして、意識の像（幻影）を生成しているのか」が焦点になると思われる。

ここで、覚醒中の意識と睡眠中に夢（夢も意識体験のひとつとして知られる）を見ている間の意識について、哲学者の Antti Revonsuo が提唱した「意識の仮想現実メタファー」仮説 (Antti, 2006) を紹介する。Revonsuo は、脳によって生成される意識の像を、脳の中の仮想現実 (Virtual Reality) として例えている。そして、脳の中の仮想現実システムによって睡眠中に夢を見られるのだと主張する。覚醒中の脳は仮想現実システムは、感覚入力や身体からのフィードバックをもとに、環境と同期をとっている。睡眠中は、環境との同期が失われることで、実在する世界とは異なる夢世界が出現するとしている。彼の説に則るならば、(1) 夢

の生成メカニズムと、(2) 脳内で生成される世界と外の環境からの知覚情報との同期メカニズム、が分かれば意識的な知覚のメカニズムが理解できたといえるだろう。以降では、意識的知覚に関する先行研究を紹介しながら、問題をより鮮明にしていく。

1.1.1 意識的知覚が起きるときの脳活動

脳内で処理された知覚情報の全てが意識にのぼるわけではない。ヒトの聴覚を例にとると、抹消の求心性聴覚神経は1万本から存在し、脳へ毎秒10万bitもの聴覚情報を送っていると見積もられている。一方で、われわれの意識にのぼる聴覚情報の量（たとえば、理解できる言語の情報量）は、毎秒たった30bitに過ぎない（Schmidt, 1986）。この事実は、「断片化・再構成」プロセスを経て作られた知覚像は取捨選択されて意識にのぼっていること、また、たとえ集中した状態にあったとしても意識的に扱える情報量の上限は思いのほか少ないこと、を示している。心理学において、この情報の取捨選択は「選択的注意（N. Lavie, 1995; R. D. Wimmer, 2015）」と呼ばれ、「注意」のはたらきが重要であるとされている。

この取捨選択の結果、実際に意識にのぼり「見ているもの」、「聞いているもの」などは、意識的な知覚といえる。一方で、取捨選択によって捨てられた知覚情報は意識にはのぼらないわけだが、捨てられて意味をなさないわけではなく、中には無意識下で影響を及ぼす無意識的知覚というべきものも存在する。無意識的な知覚の実例としてプライミング効果（S. Dehaene, 2001）が挙げられる。これは、先に見聞きした事柄（プライム）が後続の学習や記憶課題の成績に影響を及ぼすといったもので、被験者はプライムの存在に気づけなかった場合でも起きることが知られている。つまり、プライムの内容は被験者の無意識下で処理され、後続の課題に影響を及ぼす無意識的な知覚の一例といえる。このように、知覚には、意識にのぼる意識的な知覚と意識にのぼらない無意識的知覚の2種類存在するといえる。

意識的知覚が起きているとき、脳のどの部位がはたらいているのだろうか。これが分かれば、その脳部位に対象を限定して意識的知覚生成の解明に挑めるだろう。以下にこれまでの意識的知覚と脳活動の相関を調べた先行研究を紹介する。

1.1.1.1 Access Consciousness と Global Neural Workspace theory

アクセス意識（Access Consciousness）とは、「報告できる意識内容を指し、その内容は短期的に記憶に保持され、意図的な行動の計画に使われる」とされ、哲学者 Ned Block によって提唱された。

アクセス意識と脳活動の相関研究は、被験者に知覚内容を報告させた上で（または、報告させながら）、被験者の脳活動を計測することで成り立つ。この研究では、Bernard J. Baars や Stanislas Dehaene が著名である。彼らによって、アクセス意識が成り立つとき、ヒトの脳では、以下のような神経活動パターンが確認された。

1. まず、外部から感覚入力があったとき、対応する感覚野が賦活される。
2. 入力刺激の強度や提示時間が十分なら、頭頂葉や前頭前野でニューロン群の活性化が起こる (A. Del Cul, 2001).
3. 頭頂葉や前頭前野の活性化が脳全体に波及される。脳波図 (Electroencephalogram; EEG) では、P3 波や P3b 波, P300 などと呼ばれる特徴的な波形が観察される (A. Del Cul, 2001; T. A. Bekinschtein, 2009; S. Kouider, 2013; C. Koch, 2016).

この実験的事実を鑑みて、アクセス意識の背景にある神経基盤として Global Neural Workspace theory (GNW) が提唱された (S. Dehaene, 2006; B. J. Baars, 2013). GNW (E. Tagliazucchi, 2017; L. Naccache, 2018; F. Pestilli, 2018; C. Sergent, 2018) とは、さまざまな無意識処理からのぼってくる情報をフレキシブルに保持・処理する神経メカニズムである。無意識処理は、感覚入力・運動出力を担う周辺的な並列的処理に対応される。「注意」のはたらきによって、処理された情報の一部が選択され、前頭前野を中心としたニューロン集団 (Global Neural Workspace) に入る。そうすると周辺の並列処理システムも自由に Global Neural Workspace 内の情報にアクセスすることができる状態になる (F. Varela, 2001; G. Mashour A., 2018).

GNW によれば、意識にのぼっている情報とは、Global Neural Workspace 内の情報にほかならない。また、Global Neural Workspace 内の情報は、長期記憶・運動計画・抽象的な思考などさまざまな認知機能に利用可能で、意識にのぼっている情報処理は無意識の (意識にのぼらない) 情報処理に比べて有用であると主張されている。もしも、GNW の主張が真実だとすれば、意識的知覚の内容は前頭前野を中心に調査されるべきである。また、P3 波や P3b 波, P300 は意識的知覚のしるしとなる。

1.1.1.2 注意と意識の逆相関

GNW では、感覚入力が意識にのぼるかどうかは「注意」のはたらきこそが重要であるとされている。ここでは、「注意」と「意識」は別物であり、ときには相反する効果をもたらす例を紹介する (J. J. A. van Boxtel, 2010).

実験では、被験者の「意識 (見える・見えない)」と「注意のレベル」を独立に操作することで、「意識」と「注意」の効果・機能が調べられた。まず、「見える・見えない」の操作のために、彼らは連続フラッシュ・サプレッション (Continuous Flash Suppression; CFS) と呼ばれる手法を用いた。これは、左右の視野に別々の画像を提示し、一方の眼に投射された画像をフラッシュさせることで、もう片方の眼に投射した画像の知覚が抑制される (見えなくできる) という現象である。この手法の優れている点は、「見える・見えない」のタイミングを実験者が決定できる点にある。

また、被験者の注意レベルの操作方法として、デュアル・タスクとシングル・タスクの切り替え法が用いられている。タスク (たとえば、知覚を「報告」することもタスクになる)

をこなす場合、どうしても強い注意レベルが必要になる。

1. タスク A のみを行うつもりで、タスク A を行うとき（シングル・タスク）
2. タスク A のあと、タスク B をしなければならないと思いながら、タスク A を行ったとき（デュアル・タスク）

上記の2条件では、同じタスク A をしていてもシングル・タスク時の方がデュアル・タスクの時より注意レベルが高くなる。また、興味深いことにデュアル・タスクでは、注意レベルは下がっても決してゼロになるわけではない。つまり、ヒトが一度に扱える注意の資源は一定量で決まっており、デュアル・タスクのように2つのタスクを実行する際は、両方のタスクに注意を分割する必要があると考えられる。言い換えれば、デュアル・タスクとは、限りある注意を分散・散漫化させる課題であるといえる。

被験者の「意識的な見える・見えない」と「注意レベルの高い・低い」を組み合わせた4条件において、被験者に画像が見え続けている時間を報告させた（タスク A）。このとき、画像の提示をやめても画像の残像が、どのくらいの間被験者に見え続けているのかを検証した。画像の残像は、「影おくり」遊びを想像すると分かりやすいかもしれない。晴れた日に自分の影を一定時間以上見つめてから、空を見上げると自分の影の形の残像が空に浮かんで見える。これは陰性残像と呼ばれる現象で、実験で用いられている残像発生の原理と同じである。

実験の結果として、注意レベルが高い場合は残像として残る時間が短く、可視性（意識的な見え）が高いほど残像として残る時間が長いことが示された。これにより、以下の2つの事柄が示唆される。

1. 「意識」と「注意」は別物であり、分けて考える必要がある。
2. われわれの経験している意識的な知覚像は、「注意」がはたらいたところが更新される。

すなわち、「注意」がなくとも意識的知覚は成り立ちうる、もしくは「注意」より低次元に意識的知覚が存在するという可能性が考えられる。なお、2つ目の主張は、われわれの意識的視覚経験は、ビデオや映画のように視野内の画像全てが更新されるのではなく、注意の向いた狭い範囲を更新していくものだろうという意味である。

1.1.1.3 No report paradigm

GNW は、脳活動を計測するにあたり、意識的知覚を被験者に「報告」させていた。「報告」させない場合では、脳活動に違いはあるだろうか。「報告」の有無によって、意識的な「見える・見えない」が変化するとは考えにくい。そのため、「報告」の有無による脳活動に大きな違いが存在するならば、GNW の整合性は失われる。

先に説明した CFS のように、被験者の意識的な「見える・見えない」画像を実験的に作り出すことは難しくない。また、意識的に「見える・見えない」画像を提示したとき、(1) 知覚を報告してもらったときと、(2) 同じ画像を見せるだけで報告はしてもらわなかったとき、の脳活動も問題なく計測できる。両者を比較すれば、「報告」によるバイアスを取り除くことができる。この報告を必要としない実験プロトコルは、総称して No report paradigm と呼ばれる (N. Tsuchiya, 2015; M. Usher, 2018)。

機能的磁気共鳴画像 (fMRI) を用いた脳機能イメージングでは、被験者が「見えた」と報告したとき、「見えない」としたときの脳活動では、「見えた」ときは「見えなかった」ときに比べて前頭前野、視覚野が有意に活性化した。次に、被験者に同じ画像を見せるだけで報告はさせなかった実験では、「見える・見えない」画像を提示したときの脳活動の有意な差は、視覚野のみであった。これらの実験結果は、前頭前野の活性化は「報告」のバイアスと示唆している。すなわち、「報告」自体、decision making などの前頭前野が司る高次機能が必要で、そのため、前頭前野の活性化が起きる。他方、報告の有無に関わらず、「見えている」ときに活性化が見られた視覚野を含めた後頭葉が意識的知覚を司ると示唆される (C. Koch, 2016)。

次に、fMRI よりも時間分解能に優れた EEG による脳活動計測実験を紹介する (M. A. Pitts, 2014)。実験では、不注意盲 (inattention blindness) として知られる現象が利用される。不注意盲とは、普段は変化に気づける刺激でも、「注意」が向いていないため意識にのぼらないという現象である。テレビゲームに集中しているとき、視野内であってもテレビ画面外で起きた変化に気づけないような場合が不注意盲の一例にあたる。また、不注意盲の刺激は意識にはのぼらないが、無意識下では検知される (脳波レベルでの応答が確認できる) ことが知られている。実験では、2 種類の変化するマーカーをディスプレイに提示した場合の脳波を計測した。片方のマーカー①は、常に変化している。そして、もう片方のマーカー②はしばらく時間が経過してから変化するトライアルが存在する。このとき、以下の実験条件により、3 パターンの脳波が得られる。

- (1) 被験者にマーカー①の変化を追うように指示をした後、ディスプレイを見てもらう。このとき、被験者はマーカー②の変化に気づかない。
(inattention blindness ; マーカー②が変化したときに、気づかない場合)。
- (2) 被験者にマーカー②も変化することを見たあと、再度ディスプレイを見てもらう。この場合、一通り提示が終わって被験者に尋ねると、被験者はマーカー②の変化に気づいたと答える。
(マーカー②の変化には気づいたが、気づいたときに「報告」しなかった場合)。
- (3) 最後に、マーカー②も変化に気づいた瞬間に、ボタンを押して「報告」してもらう

(マーカー②の変化に気づき、その瞬間に「報告」した場合)。

結果として、(3)の場合においてのみ P3 波や脳波のガンマ振動が見られた。この実験により、GNW では、意識的知覚のしるしだと考えられていた P3 波や P3b 波、P300、そしてガンマ振動といった脳波パターンは、実は意識的知覚のしるしではなく、「注意」や「報告」によるバイアスだと判明した。

1.1.1.4 意識的な知覚の Neural Correlates with Consciousness (NCC)

Michael A. Cohen らは、「注意」の窓の狭さと、自分たちが経験している視覚体験の情報量の食い違いについて言及している。つまり、先に挙げた例（理解できる言語の情報量は 30 bit/s）にもあるように、われわれが実際に意識して扱える情報は少ない。これは、視覚も同様である（たとえば、読むことのできる文字は 40 bit/s 程度）。しかし、われわれの視覚体験は、もっと情報量の多い、豊かなものである。それはたとえば、「中心視野のうち注意を向けている数 10 bit が鮮明に見えて、残りの視野は何も浮かばず真っ黒」のようなものでは決してない。周辺視野も含めた視野全体に像が浮かんでいるように感じられる (M. A. Cohen, 2016)。

この矛盾を解消する説明は以下の通りである。各感覚野を含めた後頭葉（脳皮質の比較的低次な領域）で、意識的知覚のものと awareness 像（注意を促されれば、気づくことのできる内容）が生成される (S. Laureys, 2005; L. Mudrik, 2014; J. J. Fahrenfort, 2017)。そこに前頭前野などの大脳皮質の高次領域がアクセスする（「注意」のフィルターをかける）ことによって、アクセスされた（狭い）範囲の像が鮮明化されて認識が可能になる (S. B. Yuri, 2011)。この段階になって初めて、知覚像の内容について他者への報告（アクセス意識）ができる (B. B. Velichkovsky, 2017)。すなわち、われわれが普段経験している意識的知覚像は、低次の awareness 像とアクセス意識の像を組み合わせたものといえるだろう。また、アクセス意識が成立するには、低次の awareness 像が存在しなければならず、逆に、アクセス意識が存在するなら、awareness 像も生成されているだろうといえる (L. Naccache, 2018)。さらに、No report paradigm の結果から、「注意」が向かない awareness 像単体でも意識的知覚は成立するといえる。そこで本研究では、意識的知覚像として、感覚野含めた大脳皮質の比較的 low 次な領域で生成される awareness 像 (M. Boly, 2017) に焦点を絞って議論する。

1.1.2 脳内における知覚世界の生成メカニズム

脳内で意識が生成されるメカニズムを考えるにあたって、最も参考になるのは睡眠中に見る夢である。夢は意識的体験のひとつと考えられており、夢を見ている間、外界の感覚入力は視床のレベルで阻止されることから、夢の内容は内因性の脳活動により生成されたものと考えられる。本項では、夢の生成メカニズムを考えることで、脳がどのように意識内容

を生成しているか、について考察する。

1.1.2.1 夢を見ているとき脳で起きていること

夢は意識的体験のひとつである。これは、明晰夢の達人たちを被験者にして行った実験によって、科学的に証明されている。明晰夢の達人は、夢を見ながらにして目の動きによって、寝ている達人を観察している実験者に合図を送ることができる。これによって、彼らが実際に夢を見ている時間が分かる。そして、彼らを覚醒させて、夢の中でしていた行動（たとえば、歩く、走る、歌うなど）を確認する。さらに、睡眠中および起きているときに計測した行動中の脳波を計測した。すると、夢の中での行動と、起きているときの行動が同じであれば、脳活動も同様であると分かった。この実験的事実によって、夢は、確かに意識体験のひとつなのだと確かめられた。

J. J. LaRocque らは、被験者に高密度の脳波計を着用して寝てもらい、ヒトが夢を見ているときの神経相関を調べた。彼らは、睡眠中の被験者を起こして夢を見ていたかどうか、またどのような夢だったかを聞いた。そして、同時に計測していた脳波データのうち、被験者が目覚めさせられる直前のデータに着目して詳しく調べた。その結果、

1. 夢を見ているかどうかと REM 睡眠、NREM 睡眠とは相関しない。ただし、REM 睡眠中の方が夢を見ている確率は高い。
2. REM 睡眠、NREM 睡眠を問わず 1-4 Hz の脳波（delta 波）が頭頂後頭葉で見られるときは、夢を見ていない。
3. 頭頂後頭葉皮質周辺に 20-50Hz の脳波（gamma 波）が見られるときは NREM 睡眠中でも夢を見ていることが多い。
4. 夢の内容を覚えている場合は、前頭頭頂部側方に高周波の脳波が見られる。
5. 語った夢の内容と高周波の脳波の出現場所を対比すると、覚醒時の経験と同じ場所の興奮が見られる。

ということが分かった (J. J. LaRocque, 2017)。まとめると、夢を見るためには、視覚野や頭頂後頭葉の領域が興奮することで、覚醒時と同じような世界を体験させるメカニズムが作動することを示唆する。

また、fMRI を用いた研究でも、睡眠中の夢を見ているときと見ていないときの脳活動を比較すると、夢を見ているときは、確かに視覚野（感覚野）や頭頂後頭葉が有意に活性化されることが明らかにされている (C. Koch, 2016)。この研究が興味深いのは、海馬領域の活性が認められなかった点にある。夢では、現実世界の記憶を反映した世界が描き出されている。そのため、記憶のコア領域である海馬も夢の生成に関わっていることを想像しがちだが、実際は違う。神経科学では、寝ている間に海馬内の情報が脳皮質に転写され、長期記憶として刻みこまれているとする説が主流である。転写の際、海馬では日中に記憶されたパター

ンは逆再生される。これが夢を生成している証ではないかと考える研究者も少なくない。しかし、この海馬から皮質への情報の転写は、ただ情報の転写のみが行われるだけで夢の生成には関わっていないと予想される。睡眠中の夢は、海馬-皮質のデータ転写以外のときに、感覚野と頭頂後頭葉が主体となって生成されるのだろう。

さらに、夢生成の中枢である頭頂後頭葉に存在する楔前部、帯状束、あるいは脳梁膨大後部皮質を覚醒中に刺激すると、現実から遊離したような気分になるらしい。頭頂後頭葉が賦活されることがトリガーとなって、感覚野に指令が伝わり、活性化されることで、夢を見ているような状況になった結果、遊離感が発生したのではないかと想像される。同様に、頭頂後頭葉が感覚野にはたらきかけが睡眠中の夢生成に重要なのだろうと思われる。

1.1.2.2 感覚野への現実世界の構造の転写

前項では、夢の意識内容は内因性の皮質活動を反映しており、覚醒時と同じような体験を生み出すメカニズムが作動することを述べた。ここでは、もう一步踏み込んで、「現実世界と同じような世界を夢として生み出すメカニズム」について考察したい。

まず、覚醒中の脳は、感覚入力がなくとも自発的に活動していることが知られている。また、同様に、夢を見ている確率の高いREM睡眠中の脳のエネルギー消費率は覚醒時とほぼ同等であり、脳活動は覚醒時と似ていることが知られている。このことから、当然、脳は、夢を見ている間も自発活動をしていると考えられる。

Artur Luczak らは、覚醒下・麻酔下のラットの聴覚野および体性感覚野のニューロン群の自発発火パターンと、感覚入力に応じた誘発活動パターンを計測し、これらの関係を調べた。彼らは、各ニューロンの発火の時間構造を解析することで、自発発火は単なるノイズではなく、有限のパターン構造を持った意味ある活動であり、さらに誘発活動パターンを包括していることを突き止めた (A. Luczak, 2009, 2012, 2015)。

Pietro Berkes らは、様々な年齢のフェレットの1次視覚野2/3層に計測電極を埋め込み慢性的に計測を行った (P. Berkes, 2011)。フェレットたちは長期の実験の中で成長していくが、毎日、装置に頭部を固定され、自然な画像を見せられた。ここでいう自然な画像とは、大自然の画像ではなく、長時間触れることになる画像を意味する (映画 *Matrix* の予告ムービーが自然な画像として用いられた)。また、実験開始時 (成長前) と実験終了時 (成長後) に縞模様の画像群を人工的な画像として見せられた。実験によって、Pietro Berkes らは、以下のような神経活動データを得た。

1. 成長前後、成長中の自然な画像を見ているときの平均誘発活動
2. 成長前後の人工的な画像を見ているときの平均誘発応答
3. 成長前後、成長中の自発活動 (何も画像を見せない暗闇下での神経活動)

1-3 のそれぞれのデータを比較することで、以下のことが分かった。

- 自発活動と自然刺激による平均誘発活動との類似性が年齢とともに増大する
- 自発活動と人工的な刺激による平均誘発活動の類似性は低いままだった

これは、脳が成長していく中で感覚入力の分布から外部環境の内部モデルを獲得していることを示している。Pietro Berkes らは、感覚野では、情報がベイズ統計モデルに基づいて処理されており、刺激で誘発される活動の推論結果が、自発活動に表象されるのだと主張する。つまり、もし内部モデルが統計的に最適ならば、われわれの脳は成長にともない「外部環境のモデル」を獲得していく。すなわち、現実世界からの刺激パターンの尤度、ベイズ統計でいうところの事前分布を獲得していくと考えられる。

以上をまとめると、感覚野での自発活動は、外界から感覚器を通して入ってくる刺激パターン（誘発応答）を包含したもので、成長とともに、より外部環境の構造をよく説明できる内部モデルとして発達していく。

また、前項で述べたように、頭頂後頭葉が感覚野にある現実世界様の内部モデルを活性化することで夢が生成されると考えられる。このときの頭頂後頭葉のはたらきは、単に感覚野を活性化するだけでなく、統制のとれた夢の世界を実現する指揮者のような役割を持っていると考えられる。なぜなら、古くは「自発発火は意味のないノイズだ」と考えられてきたように、自発発火は乱雑な挙動を示すことで知られる。おそらく、単なる感覚野の自発活動に任せるだけでは、意味あるパターンが生成され続けることは難しいだろう。そこで、多感覚の統合センターとして知られる頭頂後頭葉（頭頂連合野）が指令を送り統制を取ることで、感覚野に意味ある活動パターンが生まれ、夢として現れるのではないかと予想する。

1.1.3 脳内生成世界と環境との同期

Antti Revonsuo の「意識の仮想現実メタファー」説にあるように、夢の生成機構が覚醒下でも機能しているとすると、覚醒中は、生成される夢（ここでは、脳内生成世界と呼ぶことにする）は、感覚入力や身体からのフィードバックをもとに、環境と同期をとることによって現実世界の意識的な知覚を可能にしていると考えられる。

本研究は、この同期には、脳の視床が重要な役割を担っていると考えられる。視床は、感覚入力信号を感覚皮質に送る関所のような役割をもつことが知られている（D. S. Barth, 1996; F. Click, 1998; R. M. Bruno, 2006; E. L. Bartlett, 2015）。そして、感覚入力を伝える単なる中継地点ではなく、感覚皮質からのフィードバック入力を受けることも知られている（H. J. Alitto, 2003; S. Temereanca, 2004; N. Y. Homma, 2017）。この皮質から視床への入力がソースとなることで皮質-視床は共鳴発振する（E. G. Jones, 2002; R. P. J. U. Frederic, 2013; B. Pesaran, 2018）。この共鳴現象は、EEG によって、「不規則な、低電圧で速い活動」として確認することができ、主にガンマ帯域の成分により構成されることが分かっている（M. X. Cohen, 2017）。さらに、この振動は覚醒時や REM 睡眠時において確認できることから、夢を見ている可能性の高い REM 睡眠中に皮質から視床へのフィードバック伝達が存在し、それによって皮質-

視床コアでの覚醒様の時空間的信号伝達が起きることを示唆する。まとめると、視床は環境・身体からの感覚入力と皮質からのフィードバック入力を受ける領域で、かつ皮質からのフィードバック信号には脳内で生成された情報が反映されている可能性が高いといえる。

ここで、視床から感覚皮質へのフィードフォワード投射および感覚皮質から視床へのフィードバック投射を調べた NTT 研究所の研究を紹介する (Kondo and Kashino, 2009)。これは fMRI を用いた脳機能イメージング研究のひとつで、実験では、音脈分凝刺激を提示した際の聴覚野と聴覚視床 (内側膝状体, Medial Geniculate Body ; MGB) の賦活度を調べた。音脈分凝刺激とは、周波数の異なる A・B 音で構成される交替音系列のことで、1 つの音脈 (S1 ; ABA-ABA-...) として聴こえたり、2 つに分かれた音脈 (S2 ; A-A-A-と B---B---) として聴こえたりする。一般に、A・B 音間の周波数差は大きいほど分かれて知覚されやすく、小さいほど 1 つにまとまって知覚されやすい。さらに、音列を聴き続けていると、聴こえ方が入れ替わる (S1 から S2, または S2 から S1) 場合があることが知られている。このように、音脈分凝刺激は、刺激の物理的な特性は変化していないにも関わらず、聴こえ (知覚) を変化 (交代) させる錯聴刺激の一種として知られている。

さて、実験では、

1. 周波数差の大きな音脈分凝刺激 (2 音列に分かれて聴こえやすい)
2. 周波数差の小さな音脈分凝刺激 (1 音列にまとまって聴こえやすい)

の 2 種類の刺激を提示し、聴こえ方が交替したタイミングで被検者に報告してもらい、そのときの聴皮質と MGB の活動を記録した。結果として、どちらの刺激においても、聴こえが発生しやすいパターンに変化するとき、すなわち、刺激 1 の場合は S1 から S2 に、刺激 2 の場合は S2 から S1 に聴こえが交替したとき、MGB の賦活度が上がる。逆に、聴こえが発生しにくいパターンに変化するとき、すなわち、刺激 1 の場合は S2 から S1 に、刺激 2 の場合は S1 から S2 に聴こえが交替したとき、聴覚野の賦活度が上がることが分かった。

この結果は、視床から皮質へのフィードフォワード投射は、外環境から身体を通して入ってくる感覚入力を反映し、皮質から視床へのフィードバック投射は脳内生成世界の情報を反映することを示唆する。また覚醒下において、視床-皮質間のフィードフォワード投射およびフィードバック投射が等しい関係であれば、脳内生成世界と外界環境を同期して現実世界の知覚が実現されると予想される。

1.1.4 意識の神経相関研究の動物モデル

意識の神経相関を調べるために、ヒトを計測対象にする場合、その手法は非侵襲的なものに限られる。しかしながら、非侵襲的な計測手段では、その時空間分解能に難があり、細やかな神経機構を調べるには限界がある。そのため、動物モデルを用いた侵襲的な神経計測研究に一定以上の需要は存在する。ここで、果たして対象の動物が意識研究のモデル動物にな

り得るかが問題になる。従来は、意識研究の動物モデルとして、もっぱらサルが用いられてきた (H. E. Jones, 2015)。これには、

- 進化系統学的にヒトとサルは非常に近いこと
- ヒトとサルといった霊長類は、非常に発達した前頭前野を有するという、他の動物種にない特徴をもつ。さらに、前頭前野は脳の高次機能を司る領野として最重要視される脳部位であること
- 「意識」は、ヒトもしくは、ヒト脳のように十分発達した前頭前野を有する動物種に特有な高次機能のひとつと考えられてきたこと

が理由として挙げられる。

サルを用いた意識の神経相関研究として、Logothetis らの行ったマカクザルの両眼視野闘争が有名である (N. K. Logothetis, 1989; D. A. Leopold, 1996)。両眼視野闘争とは、左右の視野に別々の画像を投影した場合、視覚刺激自体は変化しないにも関わらず、被験者の意識上では、左右の視野の像のいずれかが浮かび、数秒ごとに入れ替わるという錯覚現象である。Logothetis らは、マカクザルを調教して、脳が左右視野のどちらの画像を見ているのかレバー操作によって報告させた。

まず、マカクザルのレバー操作から、知覚が切り替わる時間の分布を調べた。また、片方の眼に投射する画像のコントラストを変化させたときに、マカクザルの知覚にどのような影響を与えているかを観察した。結果として、左右の視野に別々の画像を投影された場合、マカクザルもヒトと同じように両眼視野闘争現象を経験していることが示された。

次に Logothetis らは、覚醒時のマカクザルが両眼視野闘争課題を行っている際の神経活動を視覚野の様々なサブ領野から計測した。結果として、

- 一次視覚野では、全体の 20%ほどの細胞がサルの知覚に従って活動が変化するが、大部分の細胞はその時間におけるサルの知覚にほとんど関係なくどちらか片方の眼の網膜上の刺激に反応した。
- 腹側皮質視覚路に属する下側頭野 (IT 野) のような高次視覚野では、最大 80%ほどの細胞がサルの知覚に応じた刺激に反応した。

これらの結果は、意識に相関した脳活動は感覚野の神経活動を含むことや 100%意識に相関した神経活動を有する感覚野サブ領域は存在しないこと、反対に 100%意識に反相関した神経活動を有する感覚野サブ領域も存在しないことを意味する。

Logothetis らの研究に則れば、意識研究に動物モデルを用いるには、

- 意識生成に関わっているだろう脳の構造を、その動物種が有すること

- 何らかの意識的知覚課題において、ヒトとその動物種が同一の基礎的現象を経験していることをレバー操作などの行動から示すこと

が必要条件といえる。

1.2 研究の目的

意識の内容 (Contents of consciousness) は大脳皮質に転写された現実世界の構造をもとに、生成されるものと定義して議論を進める。覚醒状態では、脳内で生成される世界に外から入ってくる感覚入力情報が同期する (反映される) ことによって、われわれが普段経験している現実世界の意識的な知覚が可能になると仮定する。本研究では、この同期は、感覚視床-皮質系を舞台に起こり、視床から皮質へのフィードフォワード (FF) 投射に感覚入力刺激情報が反映され、皮質から視床へのフィードバック (FB) 投射に脳内で生成された情報が現れると仮説を立てた。

さらに、意識状態の違いによって、この FF と FB の情報伝達のバランスが、以下のように変化すると予想を立てた。

- | | | | | |
|-------------|---|---------|---|---------|
| 1. 覚醒しているとき | : | FF 伝達情報 | ≒ | FB 伝達情報 |
| 2. 夢を見ているとき | : | FF 伝達情報 | ≪ | FB 伝達情報 |
| 3. 麻酔下 | : | FF 伝達情報 | > | FB 伝達情報 |

本研究では、上記 1 番と 3 番についての検証を行い、本仮説について検討する。ちなみに、ラット大脳皮質内だけに着目すると、1 番と 3 番の関係は、脳波レベルで確認されている (O. A. Imas, 2005; M. T. Alkire, 2008)。この場合の FF/FB については、皮質内の低次領域から高次領域への投射が FF、高次領域から低次領域への投射が FB となっている。

1.3 研究の指針

本研究では、主として感覚野など大脳皮質の低次領域で生成される awareness 像 (M. Boly, 2017) が、視床-皮質系において、外環境から入ってくる感覚入力と同期しているという仮説を検証する。検証には、モデル動物としてラットを用いることを考える。さらに、in vivo 電気生理計測により、聴覚視床-皮質系の時空間発火パターンを得る。このとき、計測が簡易な麻酔下 (意識ない; 外界情報を知覚できない状態) でのデータだけでなく、覚醒下 (意識ある状態) のデータも必要不可欠といえるだろう。また、仮説として考えている同期現象は、視床から皮質へのフィードフォワード投射 (感覚入力) と、皮質から視床へのフィード

バック投射（脳内で生成される像）との関係に表れると考えた。

まとめると、仮説検証には、

1. 意識的知覚課題のモデル動物としてラットを用いた際の応答評価.
2. ラット覚醒下および麻酔下での聴覚視床-皮質の計測系の確立および評価.
3. 視床-皮質系の情報の流れ（情報流）の定量評価.
4. 意識状態の違いが視床-皮質系の情報流へ及ぼす影響の評価.

の4項目が必要だと考えられる。

なお、計測データから、視床から皮質へのフィードフォワード投射・皮質から視床へのフィードバック投射の伝達される情報構造（経路・強度）を定量的に評価する解析手法として、移動エントロピー（Transfer entropy）を採用した。

1.4 本論文の構成

本論文は、全六章から成る。

第一章では、本研究の背景・目的を述べた。

第二章では、行動学・生理学的な実験系の設計と構築について述べる。

第三章では、覚醒下・麻酔下で視床-皮質系が計測できる実験系の設計と構築について述べる。

第四章では、移動エントロピーを用いて視床-皮質系の情報流を評価することで、脳内情報と外界からの感覚入力同期している証拠を見つける。

第五章では、本研究を総括し、研究の意義・位置づけ・問題点・将来的な展望についてまとめる。

第六章では、本研究で得られた知見について結論としてまとめ、知識化する。

第2章

意識的知覚課題時のラット脳波の検証

本章では、ラットを意識的知覚の研究に用いることの妥当性について検討する。

ラットには、あらかじめ右側頭葉にラット用に開発された16チャンネル微小電極アレイを埋め込んだ。その上で、レバー操作によって、自身の意識的聴こえを報告させるオペラントタスクを実施した。

結果として、ラットが聴こえを報告したときは、ヒトのアクセス意識のしるしのひとつとして知られるP3波が確認され、一方で聴こえを報告しなかったときは、P3波は確認されなかった。この事実は、ラット脳にもアクセス意識システムが存在し、アクセス意識より低次と考えられる「意識的聴こえの知覚像」がラット脳内に生成されていることを示唆する。したがって、本実験から、意識的聴こえに関して、ラットはモデル動物として適うと判断できる。

なお、全ての動物実験は、学内倫理委員会の承認を得て(RAC130107, RAC170005, JA19-2), 「東京大学動物実験マニュアル」に則って実施した。

また、本章の一部は、著者の既発表の論文を改変した(業績リスト[1])。

2.1 意識的知覚研究のモデル動物の条件

意識的知覚の研究にヒト以外の動物をモデル動物として利用する場合、まず、その動物がヒトと同じように意識的知覚経験をしているかどうかを調べる必要がある。たとえば、サルを用いて意識の神経相関研究を行う場合は、レバー操作等でサル自身に知覚報告させたときにヒトと同様な行動を示すことの実証が重要であった (N. K. Logothetis, 1989; D. A. Leopold, 1996)。進化の系譜でヒトに近いサルが、ヒト同様の意識的知覚行動を示すなら、サル脳のダイナミクスとヒト脳のダイナミクスは相似し、同様な意識経験をしていると受け入れられることを意味する。つまり、(1) 脳の構造的近似、および (2) 行動レベルの一致が意識研究のモデル動物の必要条件として挙げられる。

本研究では、ラットを意識的知覚研究のモデル動物として扱うことを考える。ラットは霊長類のように発達した前頭前野を持たないものの、その他の脳構造は極めてヒトに近い。本研究では、(1) 脳の構造的近似、(2) 行動レベルの一致、に加え (3) 脳波レベルでの脳活動の近似、の3点を意識的知覚研究のモデル動物としてラットを用いることの条件に定めた。つまり、意識的知覚課題をラットに課したときに、ヒトと同様な行動および脳波応答が認められるかを確かめる。ヒト脳と同様の構造を持つラット脳が、意識的知覚課題において脳波レベルで活動が近似するなら、意識的知覚生成するヒト様な神経基盤がラット脳にも存在すると考える。

本章では、ラット (SPF, Wistar 種) に No report paradigm 課題を課して、モデル動物として適切かを検証する。なお、ラット種は視覚よりも聴覚優位な動物であるため、意識的な聴こえを問うた。すなわち、ヒトの聴力臨床検査のように、ラットに音が聴こえてからボタンを押す・レバーを引くなどさせて、聴こえを報告させる。このとき、ラットが聴こえを報告したときの脳波に、ヒトが意識的知覚を報告したときの脳波と同様に P3 波は確認される。さらに、ラットが聴こえを報告しなかった場合は、脳波から P3 波がヒト同様に確認されなければ、ラットにもアクセス意識が存在すると判断できる。1章で述べたように、アクセス意識は、「まず脳内で、意識的知覚像が生成され、その像 (の一部) が前頭葉からアクセスすることによって成立する」と考えられる。したがって、アクセス・コンシャスネスが存在する動物脳には、意識的知覚像を生成する神経基盤が存在すると考えられる。検証には、

- ラットに可聴音を報告させられるような実験系と適切なオペラント訓練プロトコルの構築
- 報告に関連したラットの脳波を計測

の2条件を満たすシステムを構築する必要がある。次節に、実際に構築した実験系について述べる。

2.2 実験系の概要

既存のオペラント学習装置 (TaskForcer, 小原医科産業 (株)) を改造し, ラット頭部を装置に固定して, (聴覚野が位置している) ラット側頭葉から神経活動を計測できる実験系を設計した (Fig. 2.1). この手法によれば, 配線の問題やラットとスピーカとの位置関係の問題も解決できる. さらに, 本実験系には, ラットに操作可能なレバーが取り付けられている. 実験者の指定したタイミングで, ラットがレバーを操作すれば, レバー先端から報酬として水を出してラットに与えることができる. これによって, 音が鳴ったあとにレバーを引けば, 報酬として水を与えられるオペラント条件付け訓練をラットに施せば, 実験者はラットの聴こえをレバー操作で報告させることができる (R. Kimura, 2012).

2.3 実験準備

実験準備として, ラット右側頭葉の硬膜上に 16 チャンネル微小電極アレイ (Fig. 2.2c, (株)ユニークメディカル) を埋め込み, 聴覚野のマイクロ皮質脳波 (micro-electrocorticogram; μ ECoG) の慢性計測を可能にした. なお, この電極はラット聴覚野を覆う最適サイズに設計された. 臨床で利用される皮質脳波 (ECoG) の計測系に比べ, 本実験系の電極サイズや電極間隔は小さいため, 本電極で計測された神経信号は, 通常のエCoG とは区別して μ ECoG と呼ぶ.

2.3.1 電極の埋植手術

実験にはオスの Wistar ラット (9 - 13 週齢, 290 - 330g) を使用した.

まず, ラット頭部に 3D プリンタで製作した頭部固定具の埋植手術を行った. 手術は, イソフルラン麻酔下で, ラット頭部を定位装置に固定した上で実施した. 麻酔濃度は, 導入時には 5%, 維持時には 2% に調整した. 行った手術の手順は以下の通りである.

1. リドカインで頭頂部を局所麻酔後, 皮膚を切除して頭頂骨を露出.
2. 歯科用ドリルを用いて, 左頭頂骨に直径 1 mm の穴を開け, 基準電極としてステンレス製の M1×L3 ねじを硬膜に接するように設置.
3. 後頭骨左方に, 同様に M1×L2 ねじを接地電極として設置.
4. 頭骨前方部に 2 カ所, 左方部に 1 カ所, 後頭骨右に 1 カ所 M1×L3 ねじをアンカーとして埋植.
5. ねじ根元部を歯科用接着剤 (スーパーボンド C&B セット, サンメディカル (株)) にて補強.

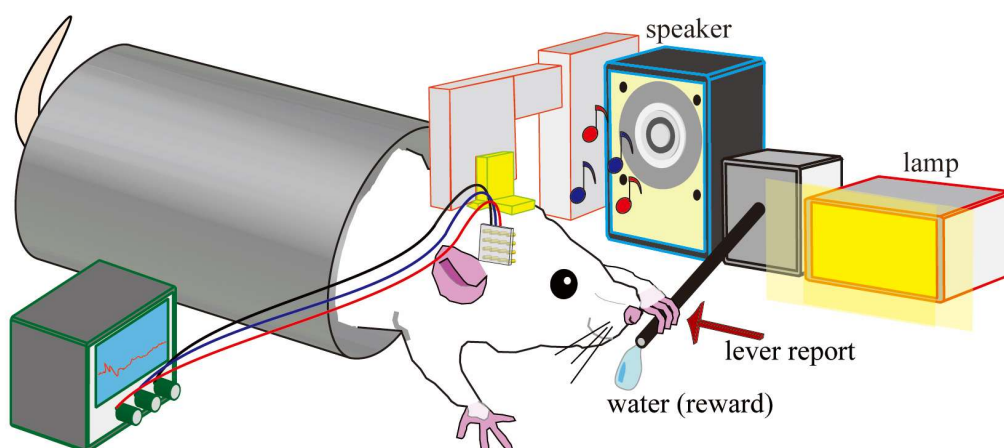


Fig 2.1 Design of Experimental System

Schema of whole system. The setup consisted of a lever unit, a head-fix attachment, a cylinder to restrain the body movement of rat, a speaker, a lamp, and a neural activity measurement unit. The head-fix attachment was implanted on to the skull to hold the head of test subject. The test subject was deprived of water for 2 days before the experiment. Appropriate manipulation of the lever placed in front of the rat arm was associated with a reward of 10- μ L water droplet, which was provided through the tip of lever. To get familiar with our setup, the rat was first trained to pull the lever after waiting for a while with the lever leaving.

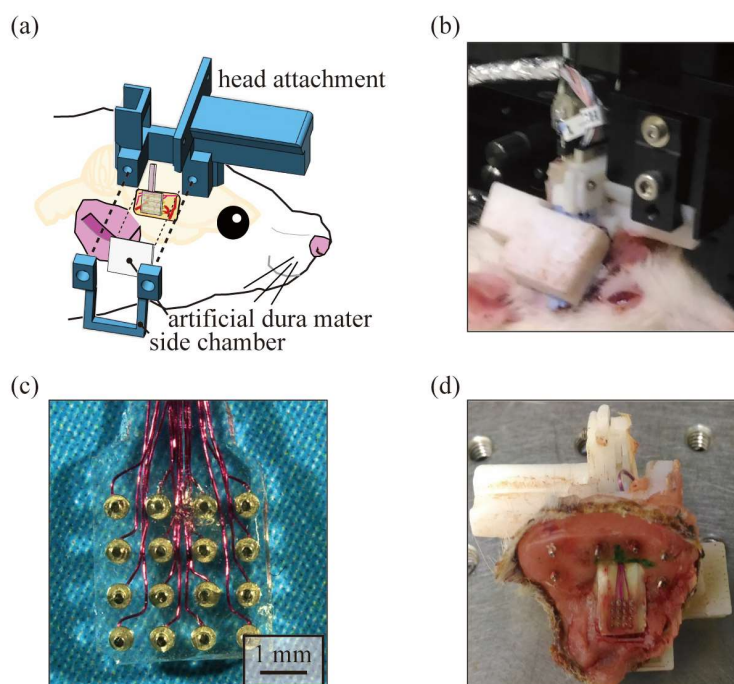


Fig. 2.2 Head attachment and electrode array

(a) Detailed design of the head attachment and side chamber. These parts were fabricated by a 3D printer. The head attachment was fixed on a skull by anchoring screw and dental resin. Two of those anchors were used as a reference and grand electrode. The array was implanted epidurally on the right auditory cortex, and fixed by a 300- μm -thick artificial dura mater and the side chamber. The array was then completely sealed by dental impression material. (b) Magnification of the head-fix attachment. (c) Magnification of the electrode array. The array consisted of 4 \times 4 platinum electrodes with inter-electrode distances of 1 mm. (d) Detachment of the head-fix attachment and electrode array. Our design allowed reuse of the array.

6. 3D プリント製の頭部固定具 (Fig 2.2 a) を歯科用レジン (ユニファストラッド, (株) ジーシー) で固定.

次に, μ ECoG 電極アレイを埋植した. 同アレイは直径 0.25 mm の白金電極からなり, 4×4 の電極が電極間距離 1 mm で配置されている (Fig. 2.2c). なお, 埋植術中は, ラットの脳圧が一定に保つことで, 脳浮腫による頭蓋内亢進を防ぐために D-マンニトールを尾静脈から点滴投与した. 電極アレイ埋植の手順は以下の通りである.

1. リドカインで右側頭部を局所麻酔後, 右側頭皮および筋を切除.
2. 歯科用ドリルを用いて開頭し, 右側頭葉を露出.
3. 硬膜上に電極アレイを設置. クリック音に対する誘発応答を調べ, 電極が聴覚野に接していることを確認.
4. 人工硬膜 (EPTFE パッチII, 日本ゴア (株)) で電極を包むように覆い, 頭蓋と人工硬膜を歯科用接着剤で硬化し, 電極を脳表に対して固着・密封した.
5. 3Dプリント製のサイドチャンバー (Fig 2.2 a) を頭部固定具に対してねじ留め.
6. サイドチャンバー上から歯科用象形剤 (デントシリコーンV, (株) 松風) を用いて封入.
7. ラットに消炎鎮痛剤 (カピステン) と抗生剤 (ビクシリン) を筋注投与.
8. 60 Wの白色電球をかざしてラットを温めながら覚醒させて, 手術終了.

なお, 歯科用象形剤は取り外しが可能なため, 実験終了後, 頭部固定具をラット頭部から外して, 電極は再利用可能であった (Fig. 2.2d).

2.3.2 実験装置への拘束馴化訓練

埋植手術後, 2 日間の快復期間, 4 日間のハンドリング期間, 2 日間の絶水期間を設けた. 絶水期間には, ラットの体重計測および, 目視によるケージ内の行動観察を毎日実施し, 健康状態の維持に努めた. 絶水期間後, オペラント学習装置に, 頭部固定具を介してラットを固定した (Fig. 2.2a,b). 装置に固定されたラットは前方のレバーを適切に操作することで, レバー先端から水を得られる. 絶水されたラットには, レバーから供給される水が報酬となるため, 実験者の実験目的に応じたレバー操作をラットに訓練・学習させることができる. 水は 1 度に 10 μ L 与えられる. ラットは 1 日に 10 mL ほど水を飲むと, 水の報酬効果は低下する. したがって, 1 日に 1000 回ほど試行をこなさせられる. また, ラットと装置との位置関係が変わらないので, ラットは環境変化や条件刺激に気づきやすい. そのため, ラットの試行錯誤の時間を削減でき, 効率的な訓練を実現できる.

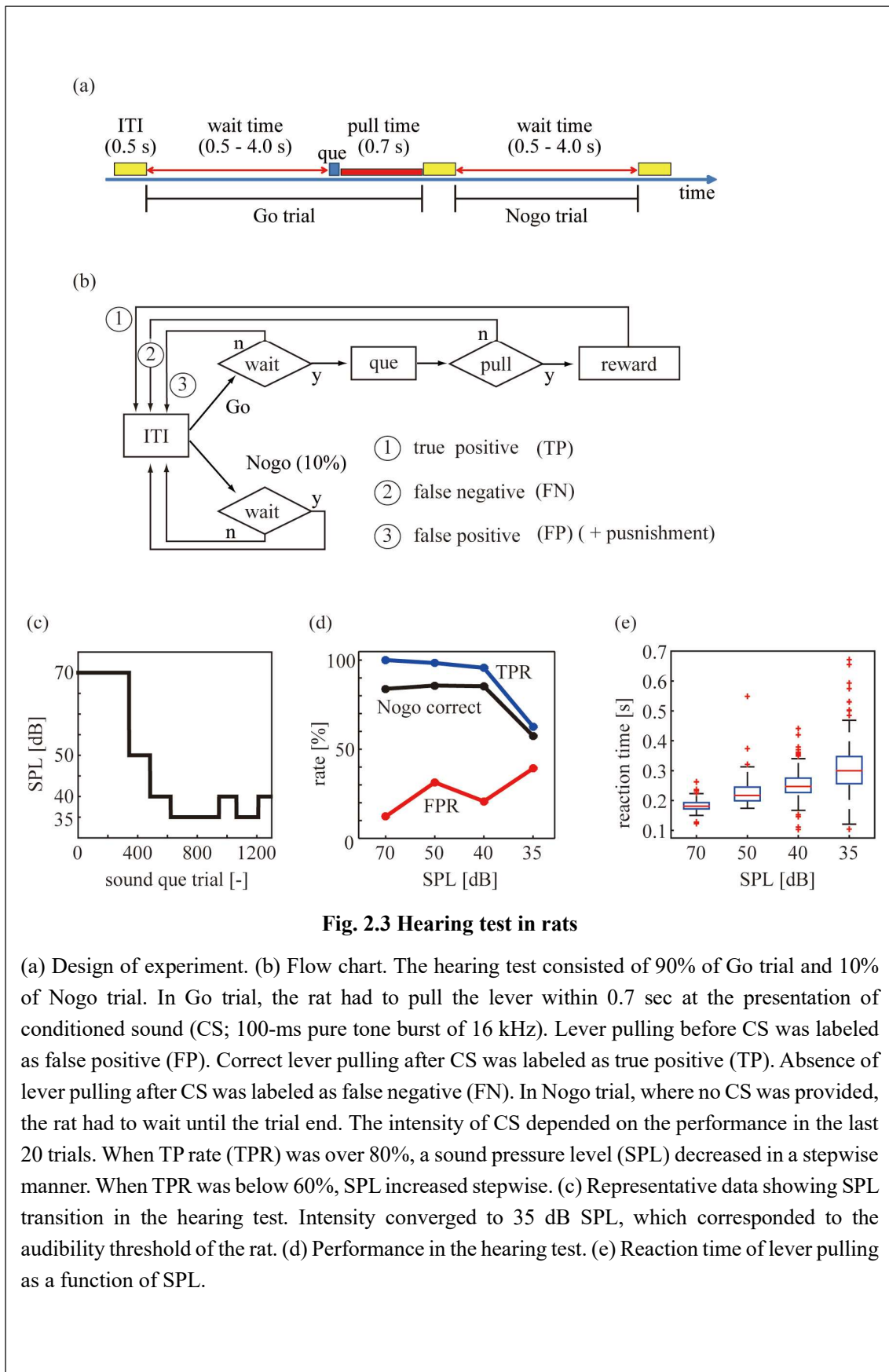


Fig. 2.3 Hearing test in rats

(a) Design of experiment. (b) Flow chart. The hearing test consisted of 90% of Go trial and 10% of Nogo trial. In Go trial, the rat had to pull the lever within 0.7 sec at the presentation of conditioned sound (CS; 100-ms pure tone burst of 16 kHz). Lever pulling before CS was labeled as false positive (FP). Correct lever pulling after CS was labeled as true positive (TP). Absence of lever pulling after CS was labeled as false negative (FN). In Nogo trial, where no CS was provided, the rat had to wait until the trial end. The intensity of CS depended on the performance in the last 20 trials. When TP rate (TPR) was over 80%, a sound pressure level (SPL) decreased in a stepwise manner. When TPR was below 60%, SPL increased stepwise. (c) Representative data showing SPL transition in the hearing test. Intensity converged to 35 dB SPL, which corresponded to the audibility threshold of the rat. (d) Performance in the hearing test. (e) Reaction time of lever pulling as a function of SPL.

2.4 実験

2.4.1 オペラント条件付けを用いた聴力推定試験

レバー操作に馴化したラットに、音の直後にレバーを引くと水がもらえることを学習させた。20 dB SPL (sound pressure level in dB re. 20 μ Pa) の背景雑音下で、周波数 16 kHz, 音圧 60 dB, 立ち上がり・立下り 0.5 ms, 持続時間 100 ms の純音トーンバーストを教示音として使用した。各試行を始める前に条件設定区間 (Inter trial interval; ITI) として 0.5 秒を設けた。ここでは提示音データのコンパイルやタスクの変数が決定される。タスクは 90% の確率で有音条件 (Go 試行), 10% の確率で無音条件 (Nogo 試行) に分かれる。有音条件の場合、待ち区間が 0.5 - 4.0 秒の範囲でランダムに決定される。ここでラットが音を待ちきれずにレバーを引く (false positive; FP) と、タスクの状態は ITI に戻る。さらに罰として、ITI は通常の 0.5 秒から 3.5 秒に増加した上で、ITI の間ライトが点灯し、ラットに教示を与える。その後タスクは待ち区間からやり直される。待ち区間中にレバーが引かれず、スピーカから音が提示される。音提示開始後 100- 800 ms の 700 ms 間にレバーを引けば (Go 試行), 報酬として水が与えられる (true positive; TP)。なお、音提示開始から 100 ms までにレバーを引いた場合、音に対する反応としては早過ぎるため FP とした。音提示開始から 800 ms までレバーを引かなかった場合は、false negative (FN) とした (Fig. 2.3a,b)。なお、ラットが音を待ちきれずにレバーを引く偽陽性率 (false positive rate; FPR) を $FPR = FP / (FP+TP+FN) \times 100$ として算出した。

無音条件では一切レバーを操作してはならない。成功しても報酬はないが、失敗してもやり直しはない。無音条件の区間は、提示音待ち区間と同様に 0.5 - 4.0 秒の範囲でランダムに決定した (Fig. 2.3a,b)。もし音を聞き分けられず、適当にレバーを引いているなら、無音条件の成功率 (Nogo correct rate) は、FPR の値に近似するはずである。これらの訓練は、FPR が 50% 以下に収束し、かつ Nogo correct rate より小さくなったときに終了した。訓練を完了したラットは音を識別してレバーを引けると言える。

訓練を完了したラットに対して、提示音の音圧を適応的に変化させることで、可聴音圧閾値を同定した。提示音圧候補として 70, 50, 40, 35, 30, 25 dB SPL の 6 つを準備し、70 dB SPL から提示した。100 回以上同じ音圧の教示音を提示した後、直近 20 試行の正答率 (true positive rate; TPR) が 80% を超えていれば提示音圧を 1 段階小さくし、60% を下回ると提示音圧を 1 段階大きくし、それ以外の場合は音圧を変えなかった。TPR は、音が提示された試行のみを勘案し、 $TPR = TP / (TP+FN) \times 100$ で算出した。このアルゴリズムに則れば、試行を重ねるごとに提示音圧はラットの可聴音圧閾値付近に収束する。なお、試験は 20 dB SPL の背景雑音下で行った。また、実験前に 1/4 インチマイク (Brüel and Kjaer, 4939) を用い、ラットの耳介付近の音圧校正を実施した。本実験では、70, 50, 40, 35 dB SPL の 4 種類の音圧の提示音が提示され、そのうち 70 dB SPL は 288 回、50 dB SPL が 113 回、40 dB SPL

が 286 回, 35 dB SPL は 270 回であった。また, 40 dB SPL の 13 回および 35 dB SPL の 105 回は, 音提示後にレバーを引かない偽陰性 (FN) であった。提示音圧の推移を見ると, 試験後半に 40 dB SPL と 35 dB SPL に提示が行き来していることから, このラット可聴音圧閾値は 35 dB SPL 付近だと分かる (Fig. 2.3c)。提示音圧ごとのパフォーマンスを見ると, 40 dB SPL から 35 dB SPL にかけて TPR および Nogo correct rate がともに大きく下がり, FPR が上昇している (Fig. 2.3d)。このことから, 35 dB SPL の音は聞分けづらく, 焦れて適当にレバーを引く回数が増えたことが分かる。ただし, TPR および Nogo correct rate の値は FPR の値よりも大きいことから, ラットは完全にランダムにレバーを引いていたわけではなく, 提示音を聴き分けていた試行もあると考える。

また, それぞれの音圧の音提示後からレバーを引くまでの反応時間は, 提示音圧が下がるとともに有意に長くなった (Fig. 2.3e)。一方, ヒトの聴力検査においても, 提示音圧が下がるとともに反応時間が長くなることが知られていることから, 聴力検査ではヒトとラットに行動レベルでの一致が見られることが示された。

2.4.2 タスクとは無関係な音提示

聴力推定実験の後日, 一定周期で音刺激を提示した際の LFP を計測した。20 dB SPL の雑音下で, 周波数 4 kHz, 音圧 60 dB, 立ち上がり・立下り 0.5 ms, 持続時間 100 ms の純音トーンバーストを 1 秒おきに 10 分間ラットに提示した。このとき, ラットは自由にレバーを操作できるようにした。

- レバーから水が出ない条件
- 音とは同期しない一定のタイミングで水が出る条件

の 2 条件についてそれぞれ計測を行った。

2.5 脳波計測

本節では, 本実験系により μ ECoG を慢性計測し, 麻酔下および覚醒下での聴性誘発電位 (Auditory evoked potential; AEP) が異なること, レバー操作による知覚報告からラットの可聴閾音圧を調べられること, さらに, 閾値付近の刺激音に対し, 刺激を検出できた試行とできなかった試行で聴覚野の神経活動が異なることを示す。

μ ECoG 電極での神経活動計測には, 128ch Cerebus Data Acquisition System (Cyberkinetics Inc. Salt Lake City, UT, USA) を使用した。計測装置により, まず計測電極と基準電極の測定信号が 1000 倍に差動増幅され, 0.3 -7,500 Hz のアナログバンドパスフィルタ処理された後, 16 ビットの分解能 (250 nV の最小解像度) で 30 kHz サンプリング周波数で AD 変換される。

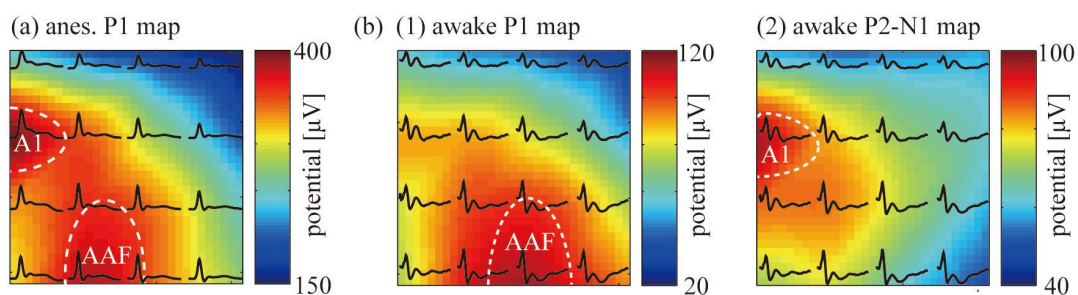


Fig. 2.4 Auditory evoked potential in the auditory cortex of rat

(a) Click-evoked AEP mapping under anesthesia. AEPs were measured with 4×4 electrode. Black lines depicted click-evoked AEP with grand average of 120 trials. Each waveform was placed in accord with the position of electrode. Three-dimensional surface plot depicted a spatial distribution of P1 peaks in AEP, which was smoothed by a Gaussian filter. Activation foci were observed in both A1 and AAF. (b) Click-evoked AEP mapping under awoken condition. Three-dimensional surface plot depicted a spatial distribution of P1 peaks in AEP (i), and a distribution of P2-N1 complex (ii). P1 amplitude exhibited an activation focus in AAF, while P2-N1 complex, in A1.

その後、0.3 – 500 Hz のデジタルバンドパスフィルタをかけて得られる信号を局所電場電位 (Local Field Potential; LFP) として 1 kHz のサンプリング周波数で記録した。

2.5.1 麻酔下・覚醒下での AEP

ラットを装置への固定およびレバー操作に馴化させた後、覚醒下と麻酔下で μ ECoG 電極から AEP を計測した。音刺激として全周波数帯を含むクリック音をラット前方 10 cm に配置したスピーカから 1 秒間隔で 120 回提示した。計測は、覚醒下で行った後、イソフルラン麻酔下にて行った。

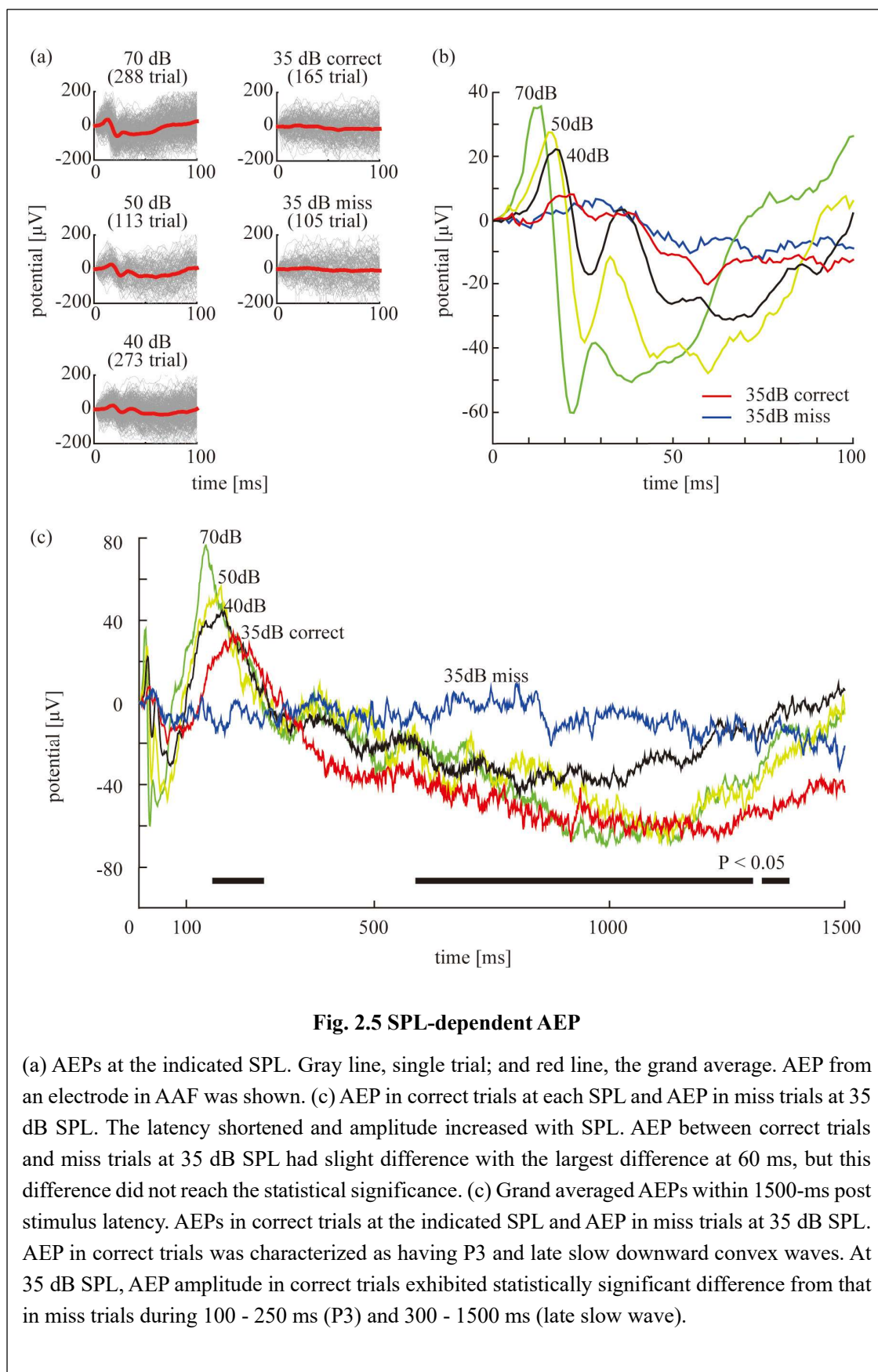
計測波形は音刺激開始点をゼロ点にオフセット後、電極ごとに 120 試行を加算平均した。音刺激開始から 100 ms までの平均 AEP 波形について、各電極のピーク振幅の空間分布図 (空間マップ) を得た。空間マップを可視化するために、電極配置に対応したピーク振幅の分布にガウシアンフィルタを施し、平滑化した。Fig. 2.4 に、各電極の、配置に対応した平均 AEP 波形と空間マップとを重畳して示す。空間マップ上の AEP 波形は、実際の電極配置と対応した位置に表示した。麻酔下の応答は上に凸の陽性ピーク (P1) が 20ms 付近に 1 つしかない。一方、覚醒下では P1 の後に、下に凸の陰性ピーク (N1) と陽性ピーク (P2) が続く。麻酔下の P1 マップでは、二か所から空間的な極大値が得られた (Fig. 2.4a)。これらは、聴覚野コア領域の一次聴覚野 (A1) と前聴覚野 (AAF) に対応する。覚醒下では、P1 マップでは AAF の位置から、P2-N1 マップでは A1 の位置から、それぞれ、極大値を得た (Fig 2.4b)。

これらの結果から、電極がラット聴覚野を覆うように配置されていることが分かる。解剖学的には、A1 も AAF も、視床から直接入力を受けるコア領域と考えられているが、領野間の機能の差異は明らかになっていない。本実験で示したように、麻酔下と覚醒下で AEP の活動パターンは異なったことから、今後、覚醒計測のデータは、各領野の機能差の解明に資すると期待できる。

2.5.2 聴力試験での AEP

埋植した μ ECoG 電極から聴力推定実験中の LFP も同時に計測し、各音圧における AEP がどのように異なるか調べた。Fig. 2.5a に、聴力推定実験中の各提示音圧における AEP の中潜時反応 (音提示開始後 100 ms までの応答) を示す。なお、ここで示した波形はすべて、AAF 最近傍の電極から得た。灰色の実線は各試行での応答を、赤色の実線は全試行の平均を示している。波形は全て音刺激開始時がゼロになるようにオフセットした。35 dB SPL になると中潜時反応が顕著に小さくなっていることが分かる。

Fig. 2.5b に、全ての音圧下での正解時の試行 (TP) および 35 dB SPL の音提示時の不正解時の試行 (FN) の平均オンセット反応を並べて比較した。同図から、提示音圧が大きいと、AEP の振幅が大きく、潜時も短いことが分かる。これは、前述のレバー引き動作の反応時



間の結果と矛盾しない。また、35 dB SPL の音提示時の正解・不正解試行の平均 AEP を比較すると、両者の差異は音刺激 60 ms 付近で最大になるが、統計的な差異は認められなかった (t 検定, $P > 0.05$)。

次に、Fig. 2.5c では、音提示後 1.5 秒までの長潜時の AEP に着目し、全音圧での正解時の平均 AEP および 35 dB SPL での不正解時の平均 AEP を比較した。正解時の試行では音提示後 160 - 260 ms 付近に大きな正のピーク (P3) が現れ、音提示後 580 - 1370 ms 付近に緩やかな谷 (late slow wave) が認められた。これらの特徴的な波形は 35dB SPL での不正解時の平均 AEP には現れなかった。中潜時反応と同様に、35 dB SPL の正解・不正解の試行時の反応振幅を 1ms ごとに比較していくと、音提示後 100 - 250 ms, 300 - 1500ms で両者に統計的な有意差を認めた (t 検定, $P < 0.05$)。

2.5.3 タスクとは無関係な音に対する AEP

聴力推定実験の後日、一定周期で音刺激を提示した際の LFP を計測した。20 dB SPL の雑音下で、聴力試験で使用したトーンバースト音とは周波数を変えた周波数 4 kHz のトーンバースト音を 1 秒おきに 10 分間ラットに提示した。このとき、ラットのレバー操作には関係なく、レバーから水が出ない条件 (Task-irrelevant & No water) と、音とは同期しない一定のタイミングで水が出る条件 (Task-irrelevant & Water) の 2 条件下で計測を行った。どちらの条件のときも、開始直後はラットも音提示直後にレバーを引いていたが、やがて自分のレバー操作と報酬 (水) の間に関連がないことに気づいて、レバーを操作することを止めた。

このときの提示音に対する AEP を Fig. 2.6 に示す。結果として、どちらの条件のときも平均 AEP にはオンセット反応は認められるものの、P3 波や late slow wave は生じなかった。

2.6 モデル動物としての検討

ヒトやサルでは、意識にのぼる刺激や刺激が意識にのぼったときの相関神経活動 (Neural Correlates of Consciousness; NCCs) は古くから調べられてきた。これらの先行研究で示されてきた特徴がラットでも認められることが、本章で示された。

第一に、聴力検査における 35 dB SPL での AEP の中潜時反応はラットがレバーを引いた試行 (35 dB correct) とレバーを引かなかった試行 (35 dB miss) で、有意差を認めなかった (Fig. 2.5a)。これは、刺激直後の中潜時反応は、意識的な聴こえを反映していない可能性を支持する。

第二に、Fig. 2.5c で示した長潜時反応では、ラットがレバーを引いた試行に現れる P3 波や P3 波後の late slow wave が、それぞれレバーを引かなかった試行に対して有意差を認めた。これらの成分は、意識的な聴こえを反映している可能性がある。Dehaene らの Global workspace theory (S. Dehaene, 2006; B. J. Baars, 2013) によると、感覚野で処理された刺激が

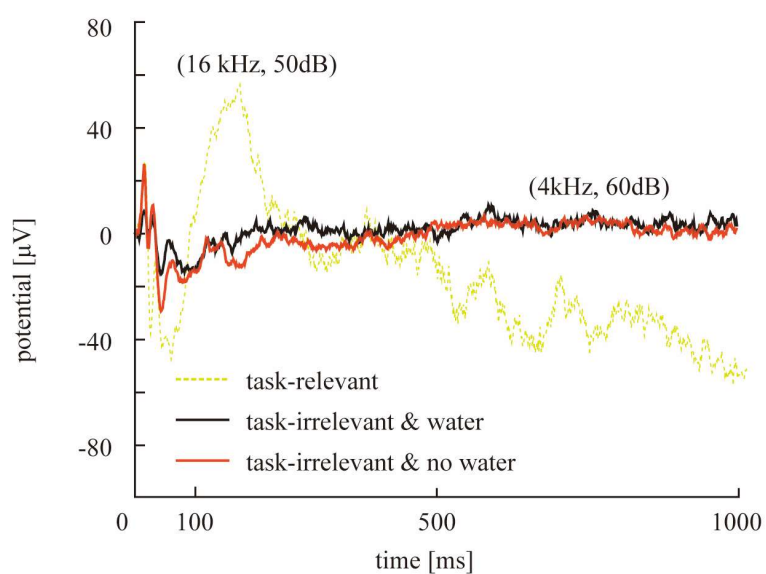


Fig. 2.6 Task-irrelevant AEP

Long-latency AEP depending on task. At audible SPL, grand-averaged AEPs in response to task-irrelevant 4-kHz pure tone burst (solid lines) are different from task-relevant 16 kHz tone burst (dotted line) in long-latency components.

頭頂葉/前頭前野のネットワークを賦活するとき、刺激情報が脳全体に広域化され意識に結び付けられる。その際、脳波では P3 波や P300 といった波形が観測される。また、広域化により感覚野に刺激情報がフィードバックされ、感覚野はさらに賦活することも知られている。これらの知見は、今回観測されたラットの P3 波の特徴と合致しており、ヒトと同様の意識に相関する神経活動がラットの脳内でも生じていることを支持する。ただし、P3 波のピーク時がラットのレバーを引いたタイミング (Fig. 2.3e) とほぼ一致することを鑑みると、P3 波後の late slow wave は意識に相関する神経活動以外にも、レバー引き動作や水飲み等の体動成分を多く含むと考えられる。

一方、Fig. 2.6 で示したように報酬と関連していない音刺激では、可聴閾値音圧を超えていても P3 波は確認できなかった。オンセット反応は確認できることから、音情報は聴覚野に到達はしている。それにも関わらず P3 波が確認されない要因として以下の2つの可能性が考えられる。

- (1) ラットの注意が音に向いていないため意識自体にのぼっていない。
- (2) ラットの意識的知覚には反映しているが、レバーによる報告をしていないため、前頭前野が賦活されず P3 波が生成されていない。

可能性 (1) のような現象として、心理学では、*inattention blindness* が知られている。この現象では、注意が向いていないと、視野内であっても対象が見えなくなる。これと同様に、本実験では、報酬と関連していない音にはラットの注意が向かず、刺激に気づかない状態、すなわち、「*inattention deafness*」が起きていると考えられる。一般的に注意を司るのは前頭前野であり、ラットはヒトやサルに比べて前頭前野領域が極めて小さい。そのため、注意を向けることのできる対象も極めて少なく、報酬に関連しない刺激には注意を割けないために起きているのかもしれない。

また、可能性 (2) に挙げたように、P3 波はレポート自体に関わっている神経活動であり、意識的知覚の神経活動は反映されていないことも考えられる。ヒトの場合、*No report paradigm* の例として知られている。特に、ラットは「タスクとは無関係な音提示実験」において、レバーから水が出ない条件 (*Task-irrelevant & No water*)、音とは同期しない一定のタイミングで水が出る条件 (*Task-irrelevant & Water*) のどちらにおいても、実験の初期段階ではレバーを触るような反応が見られ、次第に反応が消失した。この事実から鑑みて、ラットは、音に気付いているが報告していないため、P3 波が出ないと解釈する方が自然と思われる。

いずれにせよ、意識的知覚課題に対するラットの行動の発現および脳波の応答はそれぞれヒト (M. A. Pitts, 2014) に酷似している。以上の実験結果を受けて、ラットにも少なくともアクセス・コンシャスネスは存在し、そのアクセス対象である意識的知覚像はラット脳内で生成されている。すなわち、ラットは、ラット固有の意識的知覚経験をしており、意識的

知覚研究のモデル動物として適切であると判断される。

第5章

総論

本章では、本研究の総括を行う。まずは、各章で得られた結果を振り返り、本研究で得られた新たな知見をまとめる。その後、本研究の意義・位置づけ・問題点・展望について議論する。最後に、本研究で得られた知見から、意識的な知覚が生成されるときの説明モデルを考察する。

5.1 各章のまとめ

本研究は、意識的知覚が惹起される脳内メカニズムの解明を目的とした。意識の理論である Global Neural Workspace theory や、その周辺研究によれば、われわれが普段経験している知覚像は、まず大脳皮質の低次領域（後頭葉）で awareness（気づき）像が生成される（M. Boly, 2017）。生成された awareness 像に対して、前頭前野を含む皮質高次領域がアクセスする（注意を向ける）ことで情報が意識にのぼる。本研究では、この「注意を促されれば気づくことのできる範囲の知覚像；awareness 像」の形成こそが意識的知覚の核であり、意識の内容を決定するものと考え、これを明らかにすべく以下の4項目について検証を行った。

1. 意識的知覚課題にモデル動物としてラットを用いた場合の応答評価。
2. ラット覚醒下・麻酔下での聴覚視床-皮質系の計測系の確立および評価。
3. 移動エントロピー法による視床-皮質系の情報流の定量評価。
4. 意識状態の違いが視床-皮質系の情報流へ及ぼす影響の評価。

各項目の詳細は以下の通りであった。

(1) 意識的知覚課題にモデル動物としてラットを用いた場合の応答評価。

本研究は前提として、ラットにも意識は宿っているという仮定のもと研究を進めた。この前提が真であるかは証明不可能であるため、議論しない。ラット脳が awareness 像の形成をしているかを確かめるために、ラットに知覚報告課題を課した。ラットに知覚を報告させたときの脳波を調べ、ラットがアクセス意識をもつかどうか、すなわち、低次で形成される awareness 像にアクセスしてタスクをこなす（報告）するときにヒト脳同様の応答をするかを確かめた。

まずは、ラット頭部に埋植した固定具を介してラットを装置に拘束した上で、レバー操作により知覚を報告させる実験系を構築した。ラットには、あらかじめ聴覚野に 16 チャンネル μ ECoG 電極アレイを硬膜に接するように埋め込むことで、知覚時の脳活動を計測できるようにした。

ラットには、教示音提示後にレバーを引けば、報酬として水が与えられることを学習させた。学習が完了したことを確認し、後日、成績に応じて提示音圧が変化するプロトコルに変更して、脳活動も計測した。

提示音圧に対するレバーの応答時間を調べると、音圧が下がると応答時間が長くなることが分かった。この傾向は、ヒトの聴力検査でも同様であり、したがって、ラットもヒト同様に聴覚を対象にした知覚報告実験において同様の行動を示すことが実証できた。加えて、知覚を報告した試行と知覚を報告しなかった試行の脳活動を調べると、知覚を報告した試

行でのみ P3 波が確認できた。

後日、音が鳴ったあとにレバーを引いても報酬を与えない、報酬に無関係な音提示条件下での神経誘発応答を計測した。すると、この場合では、P3 波は確認できなかった。これらの脳活動（P3 波の有無）については、ヒトにおける「不注意盲 inattention blindness」実験での脳波応答と同様であった。ヒトの場合も「刺激に気づいて、報告した場合」のみ P3 波が確認され、「気づいても、報告しなかった場合」や「気づかなかった場合」は P3 波がでなかった。したがって、知覚報告（アクセス意識課題）においてラットの脳活動はヒトと同様であることが実証できた。

以上の結果が示唆することとして、ラットにも生成された awareness 像にアクセスすることで課題遂行を可能にするアクセス意識を支える神経基盤が存在する。したがって、ラットを意識的知覚のモデル動物として扱ってもよさそうだと判断した。

(2) ラット覚醒下・麻酔下での聴覚視床-皮質系の計測系の確立および評価。

同一個体のラットから覚醒下・麻酔下における聴覚視床-皮質系の多点同時電気生理計測の実験系を実現した。これは、

- ラット頭部の固定を介して装置に拘束する。
- 電極プローブ刺入用の孔を頭蓋に開け、硬膜を除去した上で、PDMS シートでふさぐ。後日、PDMS 上からプローブを刺入して計測を行う。

の 2 点により実現した。麻酔の残存影響を排除するため、神経活動の計測は覚醒下で開始し、そのままイソフルラン吸引麻酔を掛けることで、麻酔下での計測に移行した。

計測結果をまとめると、覚醒下・麻酔下の状態による聴性誘発応答には、

- 皮質内における LFP は覚醒下の方が、麻酔下に比べて持続的に変動し、賦活される皮質の層領域も広い。
- スパイク発火率による反応閾値は聴覚野、視床ともに覚醒下の方が低い。
- 聴皮質の受容野は覚醒下の方が麻酔下より分散が大きい。

という違いがあることが明らかになった。特に、覚醒下の方が麻酔下よりも長いタイムスケールで処理が行われる結果は、意識的な情報処理は、無意識的な処理よりも時間がかかるといふ知見と合致していた。これは、覚醒下での応答が正しく取れており、構築した系が実用に足る証拠のひとつといえる。

(3) 移動エントロピー法による視床-皮質系の情報流の定量評価。

in vivo 電気生理計測により得られた聴覚視床-感覚皮質系の時空間発火パターンをもとに、

移動エントロピー (Transfer entropy) により、視床から皮質へのフィードフォワード投射・皮質から視床へのフィードバック投射・皮質内投射の情報伝達の経路および強度 (情報流) を定量評価した。まずは、ラット麻酔下における音刺激を与えた誘発応答と音刺激を与えない自発活動の2つの場合について聴覚視床-皮質系の情報流を評価した。

誘発応答時の情報流評価では、視床が信号源としてはたらく、皮質4層に情報を伝達しており、皮質4層は情報を受け取ったあと、他の皮質層領域に信号を伝達していることが明らかになった。これは、過去の解剖学的知見と合致した結果であり、本手法の確からしさを実証することになった。

さらに、誘発応答と自発活動の情報伝達様式を比較すると、誘発応答では、情報は最終的に皮質2/3層、5層に流れつき、自発応答では情報は皮質2/3層に流れつくことが伺えた。これらのことは、外 (視床) からのぼってきた情報は5層の錐体細胞を起点として皮質の他領域に伝達され、一方で、外部から刺激が入ってこない場合は皮質2/3層の錐体細胞から皮質どうしのネットワークに情報を伝達するといったように、情報伝達モードが異なることを示唆する。

また、聴覚皮質は、10 ms 程度の時間遅れを許容して情報を受信する。皮質が受信する場合は、皮質内に存在するリカレントな局所回路により時間幅をもった情報の受信を可能になると考えられる。また、この時間幅は、局所回路がはたらく際に確認されるガンマ波の時間構造をうまく説明づけていると考えられる。加えて、聴覚皮質側が送信する情報量にはばらつきが見られた。送信される情報量は、通信ノードどうしの発火タイミングのパターンが一律であればあるほど、大きくなる。したがって、皮質から情報を受け取った側の発火パターンが多く存在することが伺える。

一方で、視床は1 ms の時間遅れで情報を受信するペアが多く、受信できる情報量も時間とともに減衰するということが明らかになった。皮質から視床への投射は、基本的に単シナプス性の接続で成り立っているため、このような結果が得られたものと考えられる。さらに、視床の送信する情報量にはばらつきが少なかった。これは、視床側のニューロンが発火したあと、相方となるニューロンの発火タイミングは一律である関係が背景に存在すると考えられる。

(4) 意識状態の違いが視床-皮質系の情報流へ及ぼす影響の評価。

ラットの意識状態の変化によって、聴覚視床-皮質系の情報流がどのように変化するかを調べた。まず、迷走神経刺激 (vagus nerve stimulation; VNS) 装置をラット体内に埋め込み、麻酔下で作動したときの情報流の変化を調べた。VNSは孤束核や青斑核を介して、ノルアドレナリンやセロトニンを分泌させ、皮質・皮質下の局所的な神経活動の同期を調節すると知られている。また、VNS利用者の認知機能や記憶能力が向上することが臨床的に分かっており、正確な機序の解明が望まれてもいる分野であった。結果としては、音刺激を処理する際、特に皮質2/3層に送受信する全ての経路について結合密度が上昇し、伝達情報量も大きくな

っていた。また、結合密度においては、皮質6層に送信している経路が、伝達情報量については、各皮質から視床への経路および皮質4層に送信している経路の活性化が目立った。一方で、自発活動中には、皮質4層もしくは6層から視床への経路で機能的結合密度の有意な減少が認められ、皮質4層と6層の行き来の経路と皮質6層内での投射経路において、伝達情報量の有意な減少が確認された。感覚情報処理は主に、視床-皮質経路と皮質内経路が担っている。たとえば、低次の皮質領野から高次の皮質領野へのフィードフォワード投射は主に2/3層と5層が担う。一方で、高次皮質から低次皮質へのフィードバック投射は、主に6層が担うとされている。VNSによる誘発過渡応答時における皮質2/3層の活動活性化は、すなわちフィードフォワード経路の賦活といえる。これがヒトの臨床で確認されているVNSの認知機能の向上に寄与しているのではないかと考える。また、自発活動中では、皮質6層内の情報伝達量の減少、すなわちフィードバック経路内の情報伝達量減少している。これはVNSによる創造性減退効果に寄与しているのではないかと考えられた。

次に、ラット覚醒下・麻酔下での聴覚視床-皮質系における情報流の変化を調べた。音刺激を処理する際には、覚醒下では皮質2/3層に送受信する経路については結合密度が高く、皮質4層、5層、6層が受信する経路については結合密度が有意に少ないことが明らかになった。これは、先のVNSの結果にもよく似たものとなった。すなわち、VNSにより、被験者の覚醒度が上がるということもできるかもしれない。また、平均伝達情報量については、視床と皮質4層、5層間の送受信量が、覚醒下では有意に少なくなることが分かった。逆に言えば、音刺激のオンセット応答は、麻酔下では、皮質2/3層への機能的結合が失われて、視床と皮質4層、5層間での情報やり取りに集中するといえる。

一方、同じ覚醒状態であっても、刺激の提示方法を変えると情報伝達様式が異なることが示された。具体的には、いつ音刺激が提示されるかについて、予想が容易なregular提示条件と予想のしづらいrandom提示条件では、regular提示条件では情報が皮質2/3層へと集中していくのに対して、random提示条件では情報が皮質4層と6層の間を行き来して滞留するような伝達になった。

音刺激の過渡応答での視床-皮質間の有意な情報伝達経路数を比較すると、麻酔下では、音刺激の提示方法に寄らず、どちらも視床から皮質へのフィードフォワードな経路数の方が皮質から視床へのフィードバック経路数よりも多かった。また、オンセットのまわりの平均情報伝達の時系列変化についても同様に、視床から皮質へのフィードフォワード (FF) 経路の方が、皮質から視床へのフィードバック (FB) 経路よりも大きな情報伝達を行っていた。この結果によって、研究の予想のひとつである「麻酔下では、FF伝達情報 > FB伝達情報となる」ことが支持された。一方、覚醒下では、音刺激のregular提示条件では総じて「FF伝達情報 > FB伝達情報」であることに対して、音刺激のrandom提示条件では、「FF伝達情報 \approx FB伝達情報」もしくは「FF伝達情報 < FB伝達情報」であった。このことは、「意識の情報性」が反映されたものと考えられる。すなわち、冗長なregular提示条件では、全体として「FF伝達情報 > FB伝達情報」となり麻酔下と同様になるのに対して、情報性の高い（予想が難

しい) random提示条件では、「FF伝達情報 \approx FB伝達情報」(もしくは「FF伝達情報 $<$ FB伝達情報」)の関係が得られるといえる。本研究のもうひとつの予想であった「覚醒下では、FF伝達情報 \approx FB伝達情報」については、「情報性の高い場合に限る」ことが示唆された。

また、音刺激における視床-皮質間の情報伝達の時間構造に着目すると、麻酔下では、FF伝達の方がFB伝達よりも、立ち上がり立ち下がりのどちらも先に起こっていた。これは、音刺激の情報が視床を経由して皮質に伝わる。その後、皮質からの反響が視床に戻る、といった解剖学、神経生理学知見に合致した確からしい結果といえる。一方、覚醒下では、FF伝達とFB伝達ともに、立ち上がり立ち下がりがほぼ同時に起こっていた。このことは、意識ある覚醒下では、外環境からの感覚入力を反映したFF伝達情報と、脳内で生成された情報を反映したFB伝達情報が「同期」していることを意味している。さらに、この「同期」は、regular提示条件とrandom提示条件といった刺激の提示タイミングの予想難易度によらず成立しており、単純に脳の予想がうまく反映された結果とも言い切れなそうだった。

さらに、刺激オンセットの情報伝達のあと、麻酔下では情報伝達するペアが確認されなかったのに対して、覚醒下では、情報伝達するペアとしないペアの両方が存在した。この刺激オンセットの情報伝達後も情報伝達を行うペアは、オンセット前後において、その伝達情報強度に差異はほとんど見られなかった。したがって、オンセット後の情報伝達も有意なものであると考えられる。また、オンセット後の情報伝達を行うペア数に着目すると、regular提示条件よりもrandom提示条件の方が、視床-皮質間および皮質内のいずれにおいても経路数が多く、特に皮質内経路は、皮質の全層について有意に数が多かった。これは、random提示条件の方は刺激タイミングの予想が不可能なため、どうしても予測誤差が生じる。そのため、その予測誤差を修正するための計算がオンセット後に行われている等の理由が考えられる。

今回、標本数が $N=1$ と限られているものの、意識状態の違いが視床-皮質間においてフィードフォワード・フィードバック投射のバランスに表れることが実験的に支持され、意識的知覚生成に視床-皮質システムが大きく寄与していることが示唆された。今後は、オンセット後にも情報やり取りしているペアについて意識内容のデコーディング研究に発展させていくことで、より意識生成の構造に迫れるものと考えられる。

5.2 本研究と他の意識研究との関係性

5.2.1 統合情報理論 Integrated Information Theory

統合情報理論 (Integrated Information Theory; IIT) は、Wisconsin 大学の Julio Tononi によって提唱された意識、特に「意識の統一性」の説明に重きを置いた理論である (G. Tononi 2003, 2004, 2005, 2012, 2016; M. Oizumi, 2014; W. Marshall, 2016)。IIT がその他の意識関係の理論と異なるのは、システムが意識を有するための条件を提言している点である。IIT では、意識

はシステムの情報を統合する能力に対応すると主張されており、十分な情報統合能力を有するシステムならば、生物・非生物に関わらず、意識を有するとしている。IIT では、あるシステムが意識を持ち得るのは、そのシステムが情報を生み出したときだけであると述べられており、システムが情報を生み出すためには、システムにとっての内的な情報 (intrinsic information) が統合される機構がシステム内に存在する必要があると論じる。この内的な情報量とは「システムの現在の状態が、システムの過去、未来の状態に対して持つ情報」を定量化したものであり、システムの現在と過去・未来の因果関係を定量化したものに他ならない。システムが多くの内部状態をもち、かつ現在から過去、未来への因果性が強ければ強いほど内的な情報量は大きくなる (大泉, 2014)。しかし、システムがどんなに多くの内部状態を持っていても、現在の状態が過去と未来の状態に対して因果関係を持たない場合、内的な情報量はゼロに集約される。さらに、この内的な情報が統合される尺度 (すなわち、生成される意識の量) として、 Φ (phi) が提案されている。 Φ は、システムの最も弱いリンク全体で統合できる因果的に有効な情報の量として定義される (Tononi and Sporns 2003; G. Tononi 2004)。 Φ はシステム内の因果的相互作用を表しているという点で、単なるネットワークの複雑さとは異なる指標である。

IIT は情報理論に依拠しており、その指標である Φ は、本研究で用いた Transfer entropy とかなり似た関係にある。特に、本研究のように2つのノード間を対象に計算する場合、結果は近似すると予想されている (M. Oizumi, 2015)。また、IIT の前身として発表された Dynamic core theory (G. Tononi, 1998) では、視床-皮質系のリエントラント (再入力) 性が意識に重要な役割を果たすと論じられており、IIT においても視床皮質系が意識の神経基盤として重要であると記述されている。したがって、解析手法や計測対象において、本研究と IIT はよく似た立場にある。もちろん、厳密な Φ の計算には、全ノード (ニューロン) を用いて意識のコアを探索する作業が必要であり、視床-皮質系という脳のサブシステムだけを議論しても IIT の理論的な正しさが証明できるわけではない。それでも、今回の Transfer entropy 解析の試みは、IIT の発展に貢献すると思える。なぜなら、 Φ が本当に意識の指標足りうるかについての多方面からの批判は常に存在するため、よく似た2次的な統計量である Transfer entropy 解析は、IIT 研究をサポートするものになると考えられるからだ。

また、IIT では情報がシステムにとって「内的」であることが重要なため、システムの自発的な活動に主眼が置かれており、環境からの入力に対する挙動が記述されていない。ただ、経頭蓋磁気刺激 (Transcranial Magnetic Stimulation: TMS) と呼ばれる磁気刺激で脳内の任意の場所を非侵襲的に刺激できる手法が存在する。TMS により刺激された脳内では、刺激前の定常状態に戻ろうとする。この、戻り方のパターンに脳内のニューロン群の統合度合いが反映されるとの考えのもと、脳波図 (Electroencephalogram: EEG) 計測する TMS-EEG と呼ばれる実験手法が知られている (R. Huber, 2007)。これにより、被験者の状態 (覚醒・麻酔・睡眠) により、脳の統合度合いが確かに異なることが示された。このように、IIT 研究では、TMS 刺激のように、脳内の神経細胞に直接作用する刺激は用いることも存在するが、基本

的な感覚刺激が用いられることはない。本研究は、外界からの情報がどのように意識の場に反映されて意識的な知覚を構成するか、を明らかにすべく取り組んだ研究であり、視床-皮質系の誘発応答の解析に重きが置かれている。この点において、本研究と IIT は異なる。

5.2.2 Global Neural Workspace theory

神経グローバルワークスペース (Global Neural Workspace theory; GNW) モデルは、前頭頭頂ネットワークを含む複数の皮質領域が感覚情報を共有することで感覚情報が意識にのぼると説明する (Baars 1997, 2005; Dehaene 1998; Dehaene and Naccache 2001)。感覚刺激は興奮性ニューロンによって広範に皮質間に伝達され、グローバルな活動パターンを発生させる。このグローバルパターンはワークスペースニューロン間の代替パターンを抑制して、代替刺激の意識的な処理を防ぐ。GNW モデルの重要な考え方は、グローバルワークスペースにのぼった意識的な知覚の内容に対して、関係するサブ神経群が柔軟にアクセスして活用することができるということである。

本研究は、基本的には GNW の主張を支持する。しかし、GNW は、Attention (注意) を向けられた Figure (図, 対象) のみを意識的な知覚だと説明しており、Ground (地, 背景) の処理について説明を放棄している。実際にわれわれの意識にのぼる像は、Figure (図, 対象) と Ground (地, 背景) が合わさったものであるが、GNW は Figure を知覚する神経基盤の構造の説明に終始している。特に、意識にのぼる像の内容 (awareness 像) がどのように生成されているかについては触れていない。そこで、本研究では、前頭葉が司る Attention フィルターが作用する前の awareness 像生成メカニズム解明に主眼を置き、視床-皮質系を中心に調査した。この点において本研究と GNW は、考えを異にする。

5.2.3 予測符号化 Predictive coding

従来、知覚は外部環境からの信号が大腦皮質を伝播するボトムアップのプロセスで形成されるものだと考えられてきた。Predictive coding は、この考え方を逆転させ、知覚は脳内での事前予測によって形成されるものだと組み立てられた理論である。Predictive coding の枠組みでは、脳は常に感覚運動に関するメンタルモデル (内部モデル) を生成しており、感覚入力の予測を行っている。「予測」の信号は、大腦皮質の高次領野から低次領野へのフィードバック投射に反映される (A. Clark, 2013) と一般に考えられており、この予測に対する実際の感覚入力の予測誤差が十分大きい場合に、メンタルモデルの更新と修正を行うと説明される。Predictive coding の神経基盤としては、のぼってくる入力をエンコードする、いわゆるフィードフォワード投影のためのニューロン群と予測を送信する、いわゆるフィードバック予測のためのニューロン群が必要とされる。さらに、これらのニューロン群はエラー検出のために互いを比較するような機能も持たなければならない。これらの特性を持つニューラルネットワークのモデルはいくつか提案されてはいるが (Koster-Hale and Saxe,

2013; A. Seth, 2012; Barrett and Simmons, 2015), 実際の神経回路で生理的に確認された例はまだ存在しない。

Predictive coding が掲げている脳内の内部モデルや予測が、脳内で内的に生成されている意識の像そのものであると考えた場合 (R. Kanai, 2019), Predictive coding は意識内容を説明する理論になりうる。本研究は、視床-皮質系において、感覚入力 (予測誤差) のフィードフォワード投影 (視床から皮質) とフィードバック予測 (皮質から視床) のそれぞれの伝搬を神経生理的に捉えることに初めて成功した研究といえるかもしれない。もちろん、Predictive coding は、基本的に大脳皮質のみを対象に議論に展開しているため厳密には異なる。また、覚醒下では、フィードフォワード伝搬とフィードバック伝搬が時間的に同期してしまっているため、特に皮質から視床へのフィードバック伝搬が、脳内の予測を反映しているかについて議論の余地が存在する。しかし、予測が困難な刺激が入った場合に、刺激後、特に皮質内での情報伝達の活性を確認できた今回の結果は、Predictive coding での感覚入力の予測誤差が十分大きい場合、メンタルモデルの更新と修正を行うという説明と符号しており、少なくない貢献が期待される。

5.2.4 Machine learning

ディープ・ラーニングを含む機械学習の分野では、「識別ネットワーク」と「生成ネットワーク」の研究が主流である。「識別ネットワーク」とは、与えられた対象 (特に、画像) が何であるかを判別・識別することを目的として構築されたネットワークを指し、一方、「生成ネットワーク」とは、ノイズを与えると、〇〇のようなもの (学習した画像の類似画像など) を生み出すネットワークを指す。われわれの脳内においては、感覚器から入ってきた情報を知覚処理するときにはたらく脳領野は、すべからく脳内の識別ネットワークと考えることができる。特に、刺激に対する誘発応答は、脳内の識別ネットワークで処理された結果を表しているといえる。また、睡眠中に見る夢を生成するネットワークや、先に説明した Predictive coding のフィードバック予測ネットワークは、脳内の生成ネットワークにあたりと考えられる。

脳内の識別ネットワークは、様々な現実世界の刺激を弁別し、学習していく中で現実世界の刺激パターンの分布、すなわち現実世界のモデルを蓄積する。また、脳内の生成ネットワークは、識別ネットワークが蓄積した現実世界のモデルに基づいて脳内生成世界 (夢や予測) を作り出す。すなわち、脳内の神経ネットワークは、識別ネットワークとしてだけでなく、生成ネットワークとしても機能しており、この点が、Autoencoder や敵対的生成ネットワーク (Generative Adversarial Network; GAN) といった機械学習のネットワークと大きく異なる。機械学習の場合、学習の収束可能問題や過学習を避けるために、それぞれのネットワークを構造的に分離、独立させた上で扱っている。本研究の手法が、脳内の識別ネットワークおよび生成ネットワークのはたらきを分離して観察することと同値であると仮定すれば、生体脳を機械学習の枠組みで理解することや、また逆に、機械学習に生体脳のより良いアルゴリ

ズムを提起することにつながり、それぞれの分野の研究の進展について、双方向の相乗効果をもたらすことが、これまで以上に期待される。

5.3 本研究の限界と展望

5.3.1 実験系について

本研究では、拘束オペラント実験装置TaskForcer（小原医科産業（株））の一部を改装した実験系を用いて、

- (1) ラットにレバー操作による知覚報告課題を課した際の脳波計測.
- (2) 覚醒ラット頭部拘束下で、聴覚視床-皮質系の多点同時計測.

の2種類の電気生理実験を行った。2種類の実験に共通するのは、如何に計測のSN比を上げるかということが最重要な項目であった。本実験系では、特に覚醒したラットの体動由来のノイズを抑えるために、金網と金属フレームを用いて自作したファラデーケージで計測系全体を囲い、さらに動物の体を接地した金属筒で保定するなどの工夫した。さらに他の研究によれば、ラット頭部に埋め込む接地電極を冗長に取る、参照電極を計測電極近傍に設置するなどの工夫をすることで更なるSN比の向上が見込めるらしいが、本研究では時間的猶予の関係で確かめられなかった。ただし、そのような工夫をしても、ラットの歯ぎしりに由来する計測電位の瞬間的なぶれは避けられないことが分かっており、特にMUA（Multi-unit activity）やSUA（Single-unit activity）などスパイク計測の場面では、この歯ぎしりノイズを何らかの方法で除去しなければならない。

また、2種類の実験ともラットの頭部に埋植した3Dプリンタ製のヘッドギアを介して実験装置に拘束した上で計測を行ったが、これにもかなりのノウハウが必要であった。ラットの力がかかなり強いいため、拘束下でラットが（何度も）暴れてしまうとヘッドギアが頭蓋骨から外れてしまう事故が多発した。ときには、頭蓋骨ごと外れて脳が露出する創傷をラットに負わせてしまう場合もあった。対応策として、ヘッドギア埋植手術でしっかりアンカーを骨に食い込ませる工夫をするだけでなく、如何にラットを暴れさせないかが重要であった。一般にラットは臆病な動物であり、特に初めての頭部拘束は、どんなラットもすんなりとは受け入れてくれない。初めて拘束されたときは、程度に個体差はあるが、パニック状態のようになり、ひとしきり暴れて落ち着くまでに時間を要する。これは、ハンドリングに十分に時間をかけ、ラットを実験者に馴れさせても同じであった。ただし、「実験装置に拘束されること」＝「水（報酬）がもらえる」ことを学んだラットは、以後拘束時に暴れる傾向が極端に減少した。そのため、学習の最初期は、イソフルラン麻酔を軽くかけてから拘束することで、拘束開始時の極端な暴れを抑制した。さらに、ラットの体を保定する金属筒の内側に油

を塗り、暴れても四肢が滑ってヘッドギアに力が集中しないように工夫した。その上で「装置への拘束」が「水を飲める」と覚えさせる条件付けを行った。日が経って、完全に条件付けがなされたラットは、麻酔や油のサポートがなくとも簡単に装置に拘束できるようになり、また、拘束中に暴れることもなくなった。こうして、ヘッドギアが装置拘束中に外れてしまう事故が激減し、安定して学習・訓練・計測ができるようになった。それでも、アンカーを埋め込んだ周辺の骨が脆くなるなどが原因でヘッドギアが外れてしまうため、安定して拘束できるのは、2か月程度が限度であった。

(1) ラット行動下の脳波計測.

ラット聴覚野硬膜上にECoG電極を埋め込み、知覚レポート課題を行った。結果として、ラットにおいて、ヒト同様の課題に対する行動と脳波応答が認められた。これにより、ラットを意識的知覚研究に用いるに一定の自信を得た。

この計測方式で重要なことは、如何に安定して脳表（硬膜上）に対して計測電極の設置し続けるかであった。電極の押し付け方が強過ぎると血流を止めてしまい、周辺の神経細胞が壊死し、逆に、押し付け方が弱く不安定だと、体動によるノイズが大きくなり過ぎて信号がうまく取れない結果を招いた。最終的には、人工硬膜で電極を抑えた上から、弾力性あるシリコーンゴムで覆い、さらに上から固いセメントで固定する方法に落ち着いた。加えて、計測対象である聴覚野が位置する側頭骨は、頭頂骨と比べて、「咬合筋が近くに位置する」、「ラットが触りやすい」、「骨がやや薄くアンカーが外れやすい」など、ヘッドギアを埋植した頭頂骨部に比べて施術難度が高かった。さらに、免疫反応による膿や結合組織が硬膜と電極の間に浸潤する、削った骨が再生して電極と計測部の間に入り込んでくるなどが原因で、SN比は時間とともに確実に下がっていった。骨の再生については、おおよそ1か月ほどで開頭した骨の淵から1~1.5 mm程度の再生が確認できた。再生した骨を再度削って電極を埋植し直すには、開頭した周囲の骨は複雑に変形、またはボロボロになっているため、アンカーを埋植することは難しく、電極をきれいに再設置することは困難であった。これらの点から、確実に計測データを得るためには、電極埋植から1か月程度の間計測を終えられるようなプロトコルを組むことが肝要と考えられる。

当実験系では、教示音知覚をレバー操作により報告するGo/NoGoタスク（レバーを引く・引かない）を訓練した。ヘッドギアの埋め込みから計測終了までは、1か月強かかった。詳しい内訳は、ヘッドギアの埋め込みから快復、絶水の準備段階で1週間、実験装置への馴化およびGoタスク訓練におよそ1週間、さらにGo/NoGoタスク訓練で1-2週間、教示音の音圧を成績に応じて変動させた上で1週間、最後に、タスクに無関係な音提示に1-2日であった。

レバーは押す/引く操作が可能で、また、レバーを右手用・左手用の2つを用いることも可能である。そのため、2値判別課題や教示刺激の組み合わせ判別課題など複雑な課題を学習させることも不可能ではないが、ヘッドギアの耐用制限が存在する現状が改善されない

限り厳しいと推察する。特に、教示刺激が提示されると、ラットはすぐに反応してレバー操作しがちという問題が挙げられる。そのため、判別する刺激の刺激時間自体が長い場合や、刺激後ある程度時間を置いてから判断を仰ぐ類の行動の学習は、基本的にうまくいかなかった。したがって、複雑な課題を学習させるには、先行研究 (S. Terada, 2017/ supplementary video 1) のように、レバー土台を電動式スライダーに乗せて、ラットにレバー操作させたいときだけ、ラットの目の前にレバーを移動させるなどの工夫が必要になると思われる。さらに、先行研究では上記の工夫に加えて、Wistar 種ラットより賢いとされる Long-Evans 種ラットを用いていた。その上で、2種類のおいと2種類の音を組み合わせた4値判別課題を行っており、学習に7-9週間要していた。この研究を目安にして、1か月程度で学習が完了するような訓練プロトコルを組むとよいだろう。

(2) ラット覚醒下・麻酔下の聴覚視床-皮質計測。

麻酔下のラットから聴覚視床-皮質の多点同時計測を実現する系は、所属研究室に配属当時既に開発されていた (T. I. Shiramatsu, 2016)。本研究では、ラット覚醒下においても計測が可能となるように計測系の拡張した。実現にあたって、ラット頭部の強固な固定、ラット脳圧への配慮、電極プローブ刺入点と刺入角度の算出が、それぞれ高いレベルで求められた。

まず、ラット頭部の強固な固定についてだが、これは、計測に用いたシリコンプローブが破壊されないために重要だった。先に説明したような、ラット頭部に樹脂製のヘッドギアを埋め込み、そのヘッドギアをアルミ製の片持ち梁で把持するだけの固定方法では、ラットが不意に力を込めて逃げようとした場合、どうしても数 100 μm 程度の変位が存在した。そして、この変位量はシリコンプローブには致命的で、実際に刺入した電極プローブが折れてしまう事故があった。さらに、ラット固定下のまま、イソフルラン麻酔をかける際、ラットは必ず嫌がるそぶりを見せた。この忌避行動は、馴化により収まる類のものではなく、同じラットに麻酔をかける作業を何日か繰り返して訓練しても無駄であった。最終的には、ラットの体を保定している金属筒にダンパ構造を入れる工夫にたどり着いた。具体的には、金属筒内に一回り小さなアクリル筒を入れ、アクリル筒と金属筒の端をばねで結んだ。この場合、ラットの体はアクリル筒内に保定される。このアクリル筒自体は金属筒内を滑るため、仮にラットが不意に暴れても力のほとんどはばねに吸収される。そのため、ヘッドギア固定部に大きな力がかかっての変位はなくなり、刺入した電極プローブが折れることなく、「覚醒→麻酔」の状態移行が安定して行えるようになった。この工夫は、筆者個人としては特許取得もの大発明であったが、あまりにニッチなため実際に特許申請は行わなかった。

次に、ラット脳圧について説明する。通常、脳圧 (頭蓋内圧) は脳髄液、血液、脳組織がバランスすることで一定に保たれている。本研究のように、ラット右側頭骨のほとんど全面を開頭する手術を行った場合、そのバランスが崩れ、特に脳髄液の割合が増加して、脳浮腫 (むくみ) が起きる。脳浮腫自体は日常生活でも起こり、浮腫により脳内の血管が圧迫され

頭痛の原因になったりする。今回の外科手術で発生する脳浮腫は、日常の範囲を逸脱しており、何らかの処置を施さないと血流が止まり組織の壊死が起きる。完全麻酔下での急性実験であれば、ラット後頭部の頭蓋と第一頸椎の間の間膜および硬膜を切開することで余分な脳髄液を排出させるドレナージ処置が可能であるが、覚醒計測を視野に入れた場合、ラットに与える苦痛が動物実験許容範囲外となる。どうしてもドレナージ法にこだわるなら、ラット脳室に直接ドレーンを設置する方法も考えられる。筆者も挑戦したが、うまくいかず、断念した。最終的に、本論で述べたような PDMS シートで開頭部をカバーする方法に落ち着いた。封入・固着の方法において、参考にした先行研究と異なる点が2点ある。まず、先行研究では、開頭した骨の淵に重なるように PDMS を接着させていたが、本研究では開頭窓のサイズよりやや小さくなるように切り出した PDMS を開頭窓にはめ込む形で置いた。これは、先行研究のやり方を踏襲した場合、どうしても頭蓋の厚み分の浮腫が避けられないことに起因する。特に、本研究の開頭位置はちょうど大脳と小脳の境界も含み、この部分の頭蓋の厚みは他の部分よりも厚い。そのため、浮腫を許すと、浮腫した脳組織が骨の淵に食い込んで出血が起きてしまう。これを避けるために、PDMS をちょうどはめ込む形で置き方にたどり着いた。次に、2つ目の違いは、使用した接着剤である。先行研究では、ロックタイト社の接着剤で骨と PDMS を接着していた。確かにこの接着剤は濡れには強く作られているのだが、PDMS のようなシリコンゴムへの接着も可能なものではない。筆者の知る限りにおいて、濡れている（もしくは濡れやすい）界面でも、材質がシリコンゴム（最も接着難度が高いらしい）に接着できる接着剤は市販されていない。この点において、先行研究の方法は誤りであろうと考えている。本研究では、この問題の解決に濡れ面が得意な接着剤とシリコンゴムに接着できる接着剤を使い合わせる方法を用いた。この開発も個人的には、筆者個人としては特許取得のものであったが、やはりニッチ過ぎるため特許申請は行わなかった。ひょっとすると、外科手術への新しい手技として応用は可能かもしれない。ただし、現状では、研究用途としても、安定性がいまいちで、1-2日経つと PDMS シートと脳組織の間に免疫反応由来の結合組織が浸潤してきてしまう問題が存在する。この結合組織の浸潤自体は、開頭部をカバーガラスで封入するイメージング研究でもよく起こる問題らしい。解決策として、ガラス蓋を開けて結合組織を洗い流して再度封入する、ガラスと脳組織の間に生理食塩水を循環させる還流系を構築するなど涙ぐましい努力が行われている。この類の研究の宿命といえるだろう。その他の方法として、そもそもの開頭範囲を小さくすることが考えられる。実験前日までに頭蓋に刺入プローブが入る、直径 1-2 mm 程度の孔を開けてアガロースを詰めておく。実験当日に、アガロースを取り除き電極プローブを刺入するといった方法である。皮質の領野位置は個体差が大きいため、この方法だけでは、1次聴覚野に刺入できるとは限らない。そこで、頭蓋が透ける程度に薄く削り、光学イメージングの1種であるフラビンイメージングによって1次聴覚野を同定する方法を提案する。フラビンイメージングは細胞の自家蛍光を用いて大脳皮質の神経活動を可視化するイメージング法である。青色励起光 (450-470 nm) の照射により、刺激に応じて活性された脳領野にて緑色

の自家蛍光 (500-550 nm) が確認できる。まとめると、実験前日までにフラビンイメージングにより、1 次聴覚野を同定し、直上に孔を開けて脳表を露出し、硬膜を除去し封をする。後日、封を取って孔から電極プローブを刺入、計測を行う、となる。こうすれば、浮腫によるダメージは最小化であり、筆者も試したものの、フラビンイメージングの簡易計測系および頭蓋に開けた小さな孔から硬膜を除去する手技の確立が困難であり、途中で断念した。

次に、電極プローブ刺入点と刺入角度の算出について説明する。通常のシリコンプローブを動物の脳に刺入する場合は、脳直上から水平面に対して垂直に刺入するのが一般的である。この場合、プローブ刺入点は、脳座標の原点であるブレグマから前後方向と左右方向の2方向の位置決め (2 自由度) で済む。一方で、本実験系のように動物の側頭から、角度をつけてプローブを刺入する場合、刺入点の位置決めおよび刺入角度の3自由度あり、許容誤差が小さくなるため、非常に高い位置決め精度が求められる。加えて、間脳である視床までプローブを刺入する分、プローブの太さが太く、一度抜き刺しすると周辺の脳組織が破壊されてしまうため、やり直しがきかない。最終的には、本文で説明した方法に落ち着いた。本研究の手法のメリットは1本30万円と高価なプローブを1回の実験で使い捨てることなく複数の個体に利用できることであった。また、1回の刺入で視床、皮質という2領域から計測を行うには、本手法しかないと考える。しかしながら、代償として、行える実験は亜急性に限られるため、学習が収束していく様子など長い時間スパンでの観察は出来ない。また、今回使用した電極プローブならラット硬膜を貫通しての刺入も可能だが、硬膜、および脳組織は貫通刺入後、数時間以上かけて元の位置に戻っていくため、亜急性に限られた時間での実験には不向きであった。ただし、NeuroPixels社の電極のようにプローブ部とコネクタ部がフレキシブルなフィルムで接続されているタイプの電極プローブなら、慢性的に視床-皮質に電極を埋め込むことが可能である。慢性的な埋め込みが可能なら、硬膜ごしに電極を設置しても、電極近傍が安定するまで動物を安静に保つことができ、上記の問題が解決すると期待される。

覚醒下での電気生理計測において、最も重要な知識としてスパイクソーティング、特に歯ぎしりをはじめとした体動ノイズのキャンセリング法だと分かった。歯ぎしりノイズの現象はおそらく、骨自体が振動し、その振動が髄液を通して脳組織や電極に伝わる。ニューロンと電極プローブの振動特性自体が異なるため、相対的な振動が発生し、これがノイズレベルを超えて計測される、というのが正体ではないかと考えている。そのため、計測ハード面を作り込んでも歯ぎしりノイズは避けられない問題であり、ソフト面であるスパイクソーティングを如何に行うかが肝要である。幸いにして、覚醒下での電気生理計測の知見もたまってきているため、それらを参考にすることで計測のSN比の向上が期待される。

覚醒中の動物の脳活動計測の手法として、特にマウスやラット以下の小動物を対象とする場合、本計測系のように頭部を固定する手法が主流になってきている。今後、このような覚醒計測系において期待されるものとして、覚醒度の客観的な指標の確立が挙げられる。特に、覚醒中の自発活動の解析を考える場合、その重要度は顕著となる。現在、該当するのは

瞳孔径の変動計測ぐらいしか知られていない。また、動物の覚醒度を実験者が制御できる技術を開発するのも、覚醒計測をより充実したものにする上で欠かせない。

5.3.2 Transfer entropy 解析

本研究では、Transfer entropy解析方法では、

$$TE_{Y \rightarrow X}(t, lag) = H(X_{t+lag} | X_{t+lag-d}) - H(X_{t+l} | X_{t+lag-d}, Y_t)$$

の式に則り、2つのノード（2電極で計測されたスパイク群; MUAs）間の移動エントロピーを計算した。計算に用いる過去の履歴は、最も影響を与えたと考えられる時刻の1点のみであり、近似解である。また、間接路の影響が畳み込んで反映されてしまう、もしくはCommon driverのはたらきによって、偽陽性の伝達の推定が避けられない。偽陽性結合を省いた真の機能的結合クラスタを得る方法はconditional transfer entropyなど、いくつかの手法が提案されている（B. Pompe, 2011; J. Runge, 2012, 2015）。ただし、これらの提案手法では、あらゆるノードの組み合わせでの計算が必要であり、組み合わせ爆発的に計算コストが跳ね上がる。そこで、本研究ではペアワイズ間の計算に留めておいた。本手法の妥当性の検証は、解剖学、神経生理学の先行研究の知見と照らし合わせるのみであったが、本手法が近似解に過ぎないことを鑑みると、スパイク列間の統計的解析として古くから用いられてきた相互相関ヒストグラム (cross correlogram) との比較もすべきかもしれない。

覚醒下の自発活動中において、視床-皮質系の機能的結合はほとんど見られなかった。自発発火自体は起きていたので、原因として、

- (1) 無音をコードしている。
- (2) 自発活動中の活動パターン（内部状態）が多過ぎた。
- (3) スパイク間の解析は神経ダイナミクスに沿った手法ではなかった。

の可能性が考えられる。(1)については、自発発火自体に意味はなく、他のニューロン間の有意な伝達が存在しない、ゆらぎの中で自己結合的に自発発火を続けている場合が当たる。

(2)については、ニューロンが自発発火する中で、他のニューロンとも機能的結合を行うこともあるが、活動パターン数が多すぎて、同じ発火パターンが繰り返されることがない場合が考えられる。この仮説が正しい場合、状態の最大数とパターンの繰り返し率の見積もりをして、どの程度の長さの計測データを得るべきか、推定が必要になる。もし、動物の覚醒度が活動パターン数を規定すると考えるなら、今後の動物の覚醒計測では、覚醒度のレベルを客観的に測れる指標が必要になるだろう。しかし、筆者の知る限りでは、覚醒度の客観的な指標として取り入れられているのは、瞳孔径の大きさやその時間的な変動パターン程度（M. J. McGinley, 2015）であり、手法の確からしさや精度について十分なものは不明であ

る。(3)の可能性について、まずは、麻酔下と覚醒下ではニューロンの膜電位状態が異なるという事実を考えたい。今回用いたイソフルラン麻酔下では、ときおり、バーストと呼ばれる広範な同期発火現象が確認される以外は、基本的にニューロンの膜電位は静止膜電位付近に安定している。このような場合、場の揺らぎによってニューロンが自発的に自発発火を繰り返すのは極めて難しい。そのため、ニューロンの発火は他のニューロン群の発火由来のはたらきかけに起因する部分が大いのではないかと、結果として、機能的結合が Spike to Spike レベル (1対1のニューロン関係) で観察可能になっているのではないかと予想する。一方、覚醒下では、ニューロンの膜電位は発火閾値付近を不安定に揺らいでいる (UP 状態) ことが知られている。このとき、ニューロンが発火するには、他のニューロンの発火由来のはたらきかけ以外に自信の膜電位にも依存する。膜電位を決定するのは、シナプス入力の畳み込みであり、シナプス入力、局所電場電位 (Local Field Potential; LFP) 大きく反映される。そのため、スパイク同士の因果関係ではなく、スパイクと LFP の因果関係を調べた方が、覚醒中の神経ダイナミクスに合っており、うまく情報伝搬を捉えられるようになるかもしれない。実際に、スパイクだけの情報表現より、スパイクと LFP の位相情報を合わせて鑑みた方が伝達のロバスト性が上がることが報告されている (C. Kayser, 2009)。また、LFP のような連続データでも離散化してやれば Transfer entropy 解析を行うことは可能であり、実際に LFP の位相情報を離散化したデータを用いて機能結合を計算する Phase transfer entropy が知られている。

5.3.3 自己主体感 Sense of agency

われわれの感覚は、基本的に感覚器周辺で生じているように感じられる。たとえば、手でもものに触れると、まさに触れている皮膚表面で触覚が生じる。当たり前すぎて、疑問に思うことはない現象だが、よくよく考えてみると、皮膚の感覚器の情報が処理されている脳内で感覚を感じない、というのは不思議なものである。格闘ゲームで自分の操作キャラクターが殴られると、自分自身もそのキャラと同じ箇所が痛むようなことが起きると考えると問題を理解しやすいだろう。例では、痛みだけを共有しているが、その他全ての感覚や身体を共有するまで拡張していった場合が、自分自身なのだと考えてほしい。つまり、われわれの脳内で生成される感覚的な自己 (ゲームのアバターののようなもの、メンタルモデル) が、実際のわれわれの身体と重なり同期している。これらの現象は、心理学的には、自分の体は確かに自分のものである、身体所有感覚 (Sense of self-Ownership) や自分の行為は、確かに自分由来のものであると感じる自己主体感覚 (Sense of agency) として説明される。身体所有感や自己主体感は、意識問題の難しさを端的に表している。これらの神経メカニズムを明らかにすることは、意識の私秘性、いわゆるクオリア問題に切り込む糸口になると筆者は考えている。

触覚の自己主体感は、内受容感覚 (深部感覚) と触覚、運動情報を用いることで構成できることが工学的に確かめられている (E. D'Anna, 2019)。これは、手首から先を失った人の

ために開発された義手に関する研究である。まず、義手のアクチュエータは、患者の手首付近の筋電データを用いて制御される。義手の指先には触覚センサが取り付けられており、センサ情報が、患者の腕の内受容感覚神経に電気刺激としてフィードバックされる。これまでの義手は、触覚センサフィードバックがなく、視認している物体しか義手でつかめなかった。触覚フィードバックを系に組み込むと、義手で触るだけで、何を触っているか判別できるようになる。これは、義手（のセンサ部）に感覚が生じており、Agent が拡張された例といえる。この例によって、運動-感覚系に触覚の Agency に関するメカニズムが存在することが示唆される。理論的には、Agent に関する理論として、先に紹介した Predictive coding にて、モデルがいくつか提唱されている (A. Seth, 2012; K. Friston, 2010, 2012, 2015)。

また、先に紹介した IIT 理論では、システムの意識を計測するとき、「システムにとっての内的な情報こそ意識には重要であり、それは、外部の観測者にとっての情報 (external information; Shannon 情報理論における情報) とは異なる」と主張されていた。この主張に関して、「IIT の内的な情報とはほんとうに内的なのか」という批判が常に付きまとう。IIT では、システムにとって内的な情報とは、「システムの現在の状態が、システムの過去、未来の状態に対して持つ情報」を定量化したものと定義されており、その内的情報を統合するリンクこそが意識のコアだと論を展開している。自己主体感に関する神経系は、IIT の主張する意識コアと同値になるかもしれない。

第6章

結論

本研究の結論をまとめる。本研究では、awareness 像（注意を促されれば気づくことのできる範囲の知覚像）の形成メカニズムに迫った。

従来研究から awareness 像の形成には主に感覚皮質がその役割を担っていると推測した。その上で、感覚野で生成される像と外環境から入ってくる感覚入力とが、視床-皮質系を舞台に同期することこそが現実世界の awareness 像を形作る肝だと仮説を立て、この同期現象を示すことを研究目的とした。手法として、ラットをモデル動物として聴覚視床-皮質系の情報伝達の構造を Transfer entropy によって調べた。特に、ラット覚醒下・麻酔下の意識レベルの違いで、情報伝達構造にどのような違いが出るかに着目して、脳内で生成される像と感覚入力の同期のしるしを探究した。具体的には、以下の4項目を検証した。

1. 意識的知覚のモデル動物としてラットを用いた場合の応答評価。
2. ラット覚醒下・麻酔下での聴覚視床-皮質系の計測系の確立および評価。
3. 移動エントロピー解析による視床-皮質系の情報流の定量評価。
4. 意識状態の違いが視床-皮質系の情報流へ及ぼす影響の評価。

結果として、

知覚報告課題において、刺激への気づきと報告に関連したヒト同様の行動および脳波がラットにおいても確認された。このことは、ラットの脳神経系もヒトの意識的知覚の神経基盤や神経機構と同様のはたらきをしている可能性を示唆する。この結果を受けて、本研究ではラットを知覚的意識研究のモデル動物として用いることを決めた。

ラット覚醒下・麻酔下において、聴覚視床-皮質系から神経活動を計測し、移動エントロピー解析によって視床-皮質系で伝達される情報の流れを定量評価した。これにより、視床から皮質へのフィードフォワード (FF) 投射と皮質から視床へのフィードバック (FB) 投射について、伝達される総情報量において、麻酔下では、「FF伝達情報 > FB伝達情報」の関

係が成り立つことが示された。一方で、覚醒下では、実験の標本数が十分ではないが、刺激が冗長である（一定間隔で繰り返し刺激され、予測が簡単な）場合は、「FF伝達情報>FB伝達情報」の関係が示唆された。さらに、刺激の新規性が高い（刺激提示タイミングの予想が困難な）場合では、「FF伝達情報 \approx FB伝達情報」（もしくは「FF伝達情報<FB伝達情報」）の関係が成り立つことが示唆された。刺激情報伝達の時系列変化においては、麻酔下では、伝達開始（立ち上がり）と伝達終了（立ち下がり）のどちらもがFF伝達の方がFB伝達よりも先に起こり、FB伝達はFF伝達の反響のように生じていることが伺えた。一方で、覚醒下では、情報伝達の立ち上がり立ち下がりが、FF伝達とFB伝達のどちらも、ほぼ同時に起こっており、まさに同期していることが伺えた。これらの結果は、外環境から入ってくる感覚入力情報が視床から皮質に伝達されるFF伝達情報に反映されており、脳内で生成される像の情報が皮質から視床へのFB伝達情報に反映されるという仮説を支持する。加えて、これら2つの伝達情報が同期することで現実世界の意識的な知覚を可能にするのだろうとする仮説を支持するものと考えられる。また、この同期現象は情報量より時間構造が重要であり、刺激オンセットという極めて速い段階で自動的に起こっていることが伺えた。

以上から、本研究は、動物の視床-皮質系を対象にして主観的な知覚と神経活動パターンとの関係性を実験的に検証できる可能性を拡充したといえる。

業績リスト

査読付き論文誌（英文）

査読付き論文誌（和文）

- [1]. 石津光太郎, 白松（磯口）知世, 小河原康一, 高橋宏知: 「ラットの聴覚タスク中のマイクログ皮質脳波計測」, 電気学会論文誌 C 電子情報システム部門誌 139 (5): pp. 625-631, 2019

査読付き国際学会

- [1]. Kotaro Ishizu, Tetsuo Kan, Yusuke Takei, Hidetoshi Takahashi, Kiyoshi Matsumoto, Isao Shimoyama, “Carbon Dioxide Detection by Surface Plasmon Resonance with Ionic Liquid,” 25th IEEE International Conference of Micro Electro Systems (MEMS2012), pp. 784 - 787, Paris, France, Jan. 29 - Feb. 2, 2012.
- [2]. Kotaro Ishizu, Yusuke Takei, Masahito Honda, Kentaro Noda, Akira Inaba, Toshihiro Itoh, Ryutaro Maeda, Kiyoshi Matsumoto, Isao Shimoyama, “Carbon Dioxide Gas Sensor with Ionic Gel,” 17th IEEE International Conference of Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers2013), Barcelona, Spain, Jun. 16 –20, 2013.
- [3]. Masahito Honda, Kotaro Ishizu, Yusuke Takei, Hiroshi Imamoto, Toshihiro Itoh, Ryutaro Maeda, Kiyoshi Matsumoto, Isao Shimoyama, “Ionic-Liquid Gel based Carbon Dioxide Gas Sensor,” 223rd International Conference on the Electrochemical Society (ECS), #1421, Toronto, Ontario, Canada, May 12 – 16, 2013.
- [4]. Yusuke Takei, Kotaro Ishizu, Masahito Honda, Kentaro Noda, Akira Inaba, Toshihiro Itoh, Ryutaro Maeda, Kiyoshi Matsumoto, Isao Shimoyama, “Ionic Gel based Carbon Dioxide Gas Sensor,” Symposium on Design, Test, Integration & Packaging of MEMS/MOEMS (DTIP), pp. 28 - 31, Barcelona, Spain, Apr. 16 – 18, 2013.

- [5]. Kotaro Ishizu, Masafumi Oizumi, Tomoyo I. Shiramatsu, Ryohei Kanzaki, Naotsugu Tsuchiya, Hirokazu Takahashi, “Stimulus-driven Information Stream Between the Auditory Thalamus and Cortex,” Abstract of the 40th annual midwinter research meeting, Aassociation for research in otolaryngology: p. 281-282, 2017 (Baltimore, USA).
- [6]. Naoki Wake, Kotaro Ishizu, Tomoyo I. Shiramatsu, Ryohei Kanzaki, and Hirokazu Takahashi, “Pure Tone Audiometry and Audiograms in Rats,” Abstract of the 40th annual midwinter research meeting, Aassociation for research in otolaryngology: p. 117-118, 2017 (Baltimore, USA).

国内学会・ワークショップ

- [1]. Kotaro Ishizu, Hiroyuki Nagata, Tomoyo Isoguchi Shiramatsu, Ryohei Kanzaki, Hirokazu Takahashi, “Causality Evaluation of Signal Transfer between Thalamus and Cortex using Transfer Entropy,” 第38回日本神経科学大会, : #2P179, 2015.
- [2]. Rie Hitsuyu, Tomoyo Isoguchi Shiramatsu, Kotaro Ishizu, Ryohei Kanzaki, Kenji Ibayashi, Kensuke Kawai, Hirokazu Takahashi, “Modulation of thalamo-cortical information transfer by vagus nerve stimulation in auditory oddball paradigm in rats,” INCF Japan Node International Workshop: Advances in Neuroinformatics 2015 (AINI2015).
- [3]. 和家尚希, 石津光太郎, 神崎亮平, 高橋宏知: 「ラットの聴覚野における定常的な神経活動パターンへの麻酔の影響」, ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2015 (LE2015) 論文集: pp. 112-114, 2015.
- [4]. 久山貴大, 白松(磯口)知世, 曾我遼, 石津光太郎, 神崎亮平, 高橋宏知: 「感覚野への電気パルス列刺激による知覚の生成の基礎検討」, ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2015 (LE2015) 論文集: pp. 132-133, 2015.
- [5]. 石津光太郎, 白松(磯口)知世, 永田裕之, 神崎亮平, 高橋宏知: 「ラット視床および聴覚野での信号伝達の因果性評価」, ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2015 (LE2015) 論文集: pp. 141-144, 2015.
- [6]. 日露理英, 白松(磯口)知世, 石津光太郎, 神崎亮平, 井林賢志, 川合謙介, 高橋宏知: 「迷走神経刺激がラット視床の刺激選択的順応に及ぼす影響」, ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2015 (LE2015) 論文集: pp. 148-151, 2015.

- [7]. Kotaro Ishizu, Masahumi Oizumi, Naotsugu Tsuchiya, Tomoyo I. Shiramatsu, Hirokazu Takahashi, 「Information flow between thalamus and auditory cortex generated by sound stimulus (音刺激で生じる視床・聴覚野の情報流)」, 計測自動制御学会ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2016 (第 31 回生体生理工学シンポジウム) 講演論文集 : p. 138, 2016.
- [8]. Yurika Doi, Tomoyo I. Shiramatsu, Ryo Soga, Kotaro Ishizu, Ryohei Kanzaki, Hirokazu Takahashi, 「Sense of self-agency in rat (ラットの自己主体感に関する研究)」, 計測自動制御学会ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2016 (第 31 回生体生理工学シンポジウム) 講演論文集 : pp. 139-140, 2016.
- [9]. 久山貴大, 白松 (磯口) 知世, 曾我遼, 石津光太郎, 神崎亮平, 高橋宏知 : 「感覚野への電気パルス列刺激による知覚の生成」, 電気学会研究会資料 医用・生体工学研究会 MBE-16-022~048: pp. 39-42, 2016.
- [10]. 和家尚希, 石津光太郎, 神崎亮平, 高橋宏知 : 「耳鳴の神経機序解明に向けた行動実験系の構築」, 電気学会研究会資料 医用・生体工学研究会 MBE-16-022~048: pp. 43-48, 2016.
- [11]. 日露理英, 白松 (磯口) 知世, 石津光太郎, 神崎亮平, 井林賢志, 川合謙介, 高橋宏知 : 「迷走神経刺激が視床-皮質系に及ぼす影響」, 電気学会研究会資料 医用・生体工学研究会 MBE-16-022~048: pp. 49-54, 2016.
- [12]. Naoki Wake, Kotaro Ishizu, and Hirokazu Takahashi, “The Fast Oscillations in Rat Neocortex during Auditory-Induced Operant Behavior,” 脳と心のメカニズム 第 17 回冬のワークショップ (2017 年 1 月 11 日, ルスツ)
- [13]. 石津光太郎, 大泉匡史, 土谷尚嗣, 白松 (磯口) 知世, 神崎亮平, 高橋宏知 : 「移動エントロピーによるラット視床-聴皮質における情報流の定量評価」, 電気学会研究会資料 医用・生体工学研究会 MBE-17-015~041: pp. 45-50, 2017.
- [14]. 土井ゆりか, 石津光太郎, 白松 (磯口) 知世, 神崎亮平, 高橋宏知 : 「ラットの自己主体感を調べる実験系の構築」, 電気学会研究会資料 医用・生体工学研究会 MBE-17-015~041: pp. 103-108, 2017.
- [15]. 藤原真奈, 石津光太郎, 野田貴大, 大泉匡史, 金井良太, 土谷尚嗣, 高橋宏知 : 「Patterns of causal interactions among neurons in the rat auditory cortex under wakeful and anesthetized

- states」, 電気学会研究会資料 医用・生体工学研究会 MBE-17-015~041: pp. 51-56, 2017.
- [16].石津光太郎, 白松(磯口)知世, 小河原康一, 神崎亮平, 高橋宏知:「ラット聴覚皮質におけるマイクロ皮質脳波の慢性計測」, 電気学会研究会資料 医用・生体工学研究会 MBE-18-001~031: pp. 89-94, 2018.
- [17].石津光太郎, 大泉匡史, 土谷尚嗣, 白松(磯口)知世, 高橋宏知:「ラット視床-聴皮質間における情報流 —移動エントロピーによる定量評価—」, 日本音響学会聴覚研究会資料 48 (4): pp. 277-282, 2018.
- [18].阿部泰己, 石津光太郎, 和家尚希, 高橋宏知:「脳の電気刺激による意識にのぼる知覚の創成」, 電気学会研究会資料 医用・生体工学研究会 MBE-18-001~031: pp. 99-104, 2018.
- [19].和家尚希, 石津光太郎, 高橋宏知:「オペラント条件付けを利用したラットの張力推定手法の開発」, 日本音響学会聴覚研究会資料 48 (4): pp. 271-276, 2018.
- [20].石津光太郎, 大泉匡史, 白松(磯口)知世(東京大学), 土谷尚嗣, 高橋宏知:「VNSの聴知覚への影響推定 -視床・皮質間の信号やり取りの動的变化から-」, 平成30年電気学会電子・情報・システム部門大会講演論文集: pp. 38-40, 2018.
- [21].和家尚希, 山口太郎, 阿部泰己, 石津光太郎, 荻田喜代一, 神崎晶, 高橋宏知:「蝸牛シナプトパシーラットの聴力評価」, 第15回内耳研究会, 2018.
- [22].森叶人, 石津光太郎, 高橋宏知:「視聴覚統合に関わる感覚野の誘発電位」, 電気学会研究会資料 医用・生体工学研究会 MBE-19-001~024: pp. 105-110, 2019.
- [23].松竹理匠, 石津光太郎, 和家尚希, 曾我遼, 白松(磯口)知世, 高橋宏知:「げっ歯類の音楽知覚の神経基盤」, 電気学会研究会資料 医用・生体工学研究会 MBE-19-001~024: pp. 111-115, 2019.

特許等

- [1]. 下山勲, 松本潔, 菅哲朗, 竹井裕介, 高橋英俊, 石津光太郎, 本多祐仁. 発明名称:“イオン液体および SPR 用いた二酸化炭素センサ”. 特願 PCT/JP2012/083880.

受賞

- [1]. 平成 30 年度電気学会 C 部門技術委員会奨励賞

謝辞

筆者が東京大学大学院・情報理工学系研究科・知能機械情報学専攻の博士課程に在籍した5年間に実施した研究の成果を本論文にまとめました。研究の遂行、および本論文の執筆にあたり、本当に多くの方々にご協力を頂いて、最後まで成し遂げることができました。筆者自身、心を病んで、学位取得を諦めかけたタイミングが幾度かありました。その度に様々な方々から、叱咤激励をいただき勇気づけていただいたことで、何とか走り切ることができました。関係者の皆様には、誠にお世話になりました。ここに深い感謝の意を述べます。

本論文の主査であり、指導教員である東京大学大学院・情報理工学系研究科 高橋宏知准教授には、非常に多岐に渡るご指導、ご協力を頂きました。博士課程から神崎・高橋研究室に進学した筆者を快く受け入れて頂き、指導教員として非常にのびのびと自由に、快適に研究を進める環境を提供して下さいました。研究で得た結果について、熱心な議論を交えて成果を知見化することにご助力頂きました。また、得られた研究成果を国際会議や国内学会で幾度も発表する機会も頂きました。論文執筆時には、准教授室で何時間にもわたって、論文の書き方を懇切丁寧に指導して頂きました。さらに、研究内容そのものだけでなく、研究に対する姿勢や哲学、共同研究の広げ方など、本当に数多くのことを学ばせて頂きました。特に、筆者が心を患い、自室に引きこもってしまったときは、筆者の下宿先までご足労くださり励まして頂いたこともありました。その後も、学位取得を諦めかけて半ば自暴自棄になってしまったときも、優しく道を照らして下さいました。筆者以上に筆者のことを諦めず、見捨てずにいて下さいました。お蔭様で、本学位論文をこうして最終段階まで進めることができました。ここに心から感謝の意を表します。

東京大学・先端科学技術研究センター 神崎亮平教授には、副査として本学位論文の審査をお引き受け頂いただけでなく、博士課程で研究を進めるにあたり、研究室でのセミナーを通して様々なご助言を頂きました。先端科学技術研究センターのセンター長となられ、ご多忙にも関わらず何かにつけて気にかけて頂き、労いと激励の言葉を頂いたことは非常に研究の励みとなりました。深い感謝の意を表します。

東京大学大学院・情報理工学系研究科 國吉康夫教授、同研究科 竹内昌治教授、同大学院・工学系研究科 神保泰彦教授にも本論文の副査をお引き受けいただきました。大変ご多

忙ながらも合間を縫って本論文の副査をお引き受けいただき、大変貴重なご助言、ご指導を下さった先生方に深い感謝の意を表します。

東京医科歯科大学大学院・歯学総合研究科 磯村宜和教授には、覚醒下の電気生理実験系の確立にあたって非常に貴重なご助言やご教示を頂きました。お蔭様で、同実験系の確立を成し得ることができました。深い謝意を申し上げます。

2016年には、オーストラリア・メルボルンの Monash University に短期留学する機会に恵まれました。その際、同大学の School of Psychological Sciences 土谷尚嗣准教授には、大変お世話になりました。研究に対するご指導ご鞭撻はもちろんのこと、先生の研究に対するポジティブでエネルギッシュな姿勢には大きな感銘を受けました。また、日本に戻ってからも Skype を通して研究内容について多くの助言を頂きました。これらのことは、得難い経験であったとともに、研究者としての人生観に大きな影響を与えていただきました。ここに深い謝意を申し上げます。

東京大学大学院・総合文化研究科 大泉匡史准教授にも、オーストラリア短期留学中に直接ご指導いただき、大変お世話になりました。本研究にある Transfer entropy 解析法の確立やそれにつながる確率論について、貴重なご教授・助言を頂きました。また、常に内容が発散してしまわないように着地点を気にしつつ、効率的に研究を進めていくべきだとする研究姿勢には非常に多くのことを学ばせていただきました。あわせて深い謝意を申し上げます。

京都大学霊長類研究所・神経科学研究部門 高田昌彦教授には、2015年3月に行われた生理研トレーニングコースに参加した際にお世話になりました。その後、このご縁が活きて、筆者の相談にのっていただく機会があり、筆者を叱咤激励していただきました。お蔭様で、当時メンタル的な行き詰まりを感じて論文執筆に取り掛かれなかった筆者の窮状が解消され、無事に論文を仕上げることができました。ここに深い感謝の意を表します。

また、東京大学 神崎・高橋研究室の皆様からは有形無形の数多くのご協力を頂いた。研究を進め、本論文を執筆する上で欠かせなかった数多くの優しさをご支援を頂いた。ここに深い感謝の意を表します。

本研究に用いた聴覚視床-皮質多点同時計測系について、ラット麻酔下での計測方法の確立に携わった研究室卒業生の高橋和佐氏（現・株式会社コマツ）、永田裕之氏（現・野村総合研究所）、日露理英氏（現・東日本旅客鉄道株式会社）に感謝申し上げます。御三方の尽力のお蔭で、覚醒条件での計測に挑戦することができました。特に、日露理恵氏には、質の高い計測データを残して頂いたことで、Transfer entropy 解析法の確立に集中して取り組むこ

とができました。あわせて深い謝意を示します。

研究室秘書の木村立代氏，岩月知香氏，富永真理子氏には，物品購入や書類手続きなど，研究を円滑に進める上で欠かせない多岐に渡るサポートをして頂きました。

ここに名前を挙げた方以外にも多くの方々からも，研究を進め，本論文を執筆する上で数多くの優しさをご支援を頂きました。ここに深い感謝の意を表します。

最後に，この5年間に留まらず，いつも筆者のことを応援し続けてくれた父・善久と母・睦子，妹・明代，祖父・昭，(故) 茂，祖母・洋子，澄子に心から感謝の意を申し上げます。

参考文献

ラット脳地図 <http://labs.gaidi.ca/rat-brain-atlas/>

NeuroPixels (電極) <https://www.neuropixels.org/>

TaskForcer (実験系の発展形) <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0896627317304622-mmc2.mp4>

参考書籍

Robert F. Schmidt, “*Fundamentals of Sensory Physiology*”, 1986

Antti Revonsuo, “*Inner presence: consciousness as a biological phenomenon*,” Cambridge: MIT, 2006.

論文

意識関係

M. T. Alkire, A. G. Hudetz, and G. Tononi, “Consciousness and Anesthesia,” *Science*, vol. 7, no. 322, pp. 876–880, 2008.

B. J. Baars, S. Franklin, and T. Z. Ramsay, “Global workspace dynamics: cortical ‘binding and propagation’ enables conscious contents,” vol. 4, no. 5, pp. 1–22, 2013.

T. A. Bekinschtein, S. Dehaene, B. Rohaut, F. Tadel, L. Cohen, and L. Naccache, “Neural signature of the conscious processing of auditory regularities,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 106, no. 5, pp. 1672–1677, 2009.

M. Boly, M. Massimini, N. Tsuchiya, B. R. Postle, C. Koch, and G. Tononi, “Are the Neural Correlates of Consciousness in the Front or in the Back of the Cerebral Cortex? Clinical and Neuroimaging Evidence,” *Journal of Neuroscience*, vol. 37, no. 40, pp. 9603–9613, 2017.

- M. A. Cohen, D. C. Dennett, and N. Kanwisher, "What is the Bandwidth of Perceptual Experience," *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 20, no. 5, pp. 324–335, 2016.
- S. Dehaene, J. P. Changeux, L. Naccache, J. Sackur, and C. Sergent, "Conscious, preconscious, and subliminal processing: a testable taxonomy," *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 10, no. 5, pp. 204–211, 2006.
- S. Dehaene *et al.*, "Cerebral mechanisms of word masking and unconscious repetition priming," *Nature Neuroscience*, vol. 4, no. 7, pp. 752–758, 2001.
- A. Del Cul, S. Baillet, and S. Dehaene, "Brain dynamics underlying the nonlinear threshold for access to consciousness," *PLoS Biology*, vol. 5, no. 10, pp. 2408–2423, 2007.
- J. J. Fahrenfort, J. van Leeuwen, C. N. L. Olivers, and H. Hogendoorn, "Perceptual integration without conscious access," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 114, no. 14, pp. 3744–3749, 2017.
- T. Gent and A. Adamantidis, "Anaesthesia and sleep: Where are we now?" *British Journal of Anaesthesia*, vol. 86, no. 2, pp. 254–266, 2001.
- R. Huber, S. K. Esser, F. Ferrarelli, M. Massimini, M. J. Peterson, and G. Tononi, "TMS-induced cortical potentiation during wakefulness locally increases slow wave activity during sleep," *PLoS ONE*, vol. 2, no. 3, pp. 1–8, 2007.
- O. A. Imas, K. M. Ropella, B. D. Ward, J. D. Wood, and A. G. Hudetz, "Volatile anesthetics disrupt frontal-posterior recurrent information transfer at gamma frequencies in rat," *Neuroscience Letters*, vol. 387, no. 3, pp. 145–150, 2005.
- C. Koch, M. Massimini, M. Boly, and G. Tononi, "Neural correlates of consciousness: progress and problems," *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 17, pp. 307–321, 2016.
- S. Kouider *et al.*, "A Neural Marker of Perceptual consciousness in infants," *Science*, vol. 376, no. 4, pp. 376–381, 2013.
- J. J. LaRocque *et al.*, "The neural correlates of dreaming," *Nature Neuroscience*, vol. 20, no. 6, pp. 872–878, 2017.

- N. Lavie, “Perceptual Load as a Necessary Condition for Selective Attention,” *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance* Keele & Neill, vol. 21, no. 3, pp. 451–468, 1995.
- S. Laureys, “The neural correlate of (un) awareness: lessons from the vegetative state,” vol. 9, no. 12, pp. 556–559, 2005.
- Y. Li *et al.*, “Comparison of NREM sleep and intravenous sedation through local information processing and whole brain network to explore the mechanism of general anesthesia,” *PLoS ONE*, vol. 13, no. 2, pp. 1–19, 2018.
- G. Mashour A., “The controversial correlates of consciousness,” *Science*, vol. 360, no. 6388, pp. 493–495, 2018.
- L. Mudrik, N. Faivre, and C. Koch, “Information integration without awareness,” *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 18, no. 9, pp. 488–496, 2014.
- L. Naccache, “Why and how access consciousness can account for phenomenal consciousness,” *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 373, no. 1755, 2018.
- F. Pestilli, “The threshold for conscious report: Signal loss and response bias in visual and frontal cortex,” *PLoS Biology*, vol. 16, no. 3, pp. 537–542, 2018.
- M. A. Pitts, J. Padwal, D. Fennelly, A. Martínez, and S. A. Hillyard, “Gamma band activity and the P3 reflect post-perceptual processes, not visual awareness,” *NeuroImage*, vol. 101, pp. 337–350, 2014.
- C. Sergent, “The offline stream of conscious representations,” *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 373, no. 1755, 2018.
- A. K. Seth, K. Suzuki, H. D. Critchley, C. Frith, and W. Trust, “An interoceptive predictive coding model of conscious presence,” vol. 2, no. 1, pp. 1–16, 2012.
- E. Tagliazucchi, “The signatures of conscious access and its phenomenology are consistent with large-scale brain communication at criticality,” *Consciousness and Cognition*, vol. 55, no. 2, pp. 136–147, 2017.

- G. Tononi and C. Koch, "Here, there and everywhere.," *Nature*, vol. 425, no. 6954, p. 107, 2003.
- N. Tsuchiya, M. Wilke, S. Frässle, and V. A. F. Lamme, "No-Report Paradigms: Extracting the True Neural Correlates of Consciousness," *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 19, no. 12, pp. 757–770, 2015.
- M. Usher, Z. Z. Bronfman, S. Talmor, H. Jacobson, and B. Eitam, "Consciousness without report: Insights from summary statistics and inattention 'blindness,'" *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 373, no. 1755, pp. 12–19, 2018.
- J. J. A. van Boxtel, N. Tsuchiya, and C. Koch, "Opposing effects of attention and consciousness on afterimages," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 107, no. 19, pp. 8883–8888, 2010.
- B. B. Velichkovsky, "Consciousness and working memory: Current trends and research perspectives," *Consciousness and Cognition*, vol. 55, no. 5, pp. 35–45, 2017.
- M. Oizumi, N. Tsuchiya, and S. Amari, "A unified framework for information integration based on information geometry," *arXiv preprint*, pp. 1–6, 2015.
- G. Tononi and O. Sporns, "Measuring information integration.," *BMC neuroscience*, vol. 4, p. 31, 2003.
- G. Tononi, "Consciousness, information integration, and the brain," *Progress in Brain Research*, vol. 150, pp. 109–126, 2005.
- G. Tononi, "An information integration theory of consciousness.," *BMC neuroscience*, vol. 5, p. 42, 2004.
- M. Oizumi, L. Albantakis, and G. Tononi, "From the phenomenology to the mechanisms of consciousness: Integrated Information Theory 3.0.," *PLoS computational biology*, vol. 10, no. 5, p. e1003588, May 2014.
- G. Tononi, G. M. Edelman, and O. Sporns, "Complexity and coherency: Integrating information in the brain," *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 2, no. 12, pp. 474–484, 1998.
- G. Tononi, "Integrated information theory of consciousness: an updated account.," *Archives*

italiennes de biologie, vol. 150, no. 4, pp. 293–329, Dec. 2012.

G. Tononi, M. Boly, M. Massimini, and C. Koch, “Integrated information theory: from consciousness to its physical substrate,” *Nature Publishing Group*, vol. 17, no. 7, pp. 450–461, 2016.

W. Marshall, J. Gomez-Ramirez, and G. Tononi, “Integrated information and state differentiation,” *Frontiers in Psychology*, vol. 7, no. JUN, pp. 1–18, 2016.

聴覚系の神経生理

H. J. Alitto and W. M. U. Å, “Corticothalamic feedback and sensory processing,” no. Figure 2, pp. 440–445, 2003.

D. S. Barth and K. D. MacDonald, “Thalamic modulation of high-frequency oscillating potentials in auditory cortex,” *Nature*, vol. 383, no. 5, pp. 78–81, 1996.

E. L. Bartlett, “Auditory thalamus,” in *Neurobiology of Hearing 2015*, 2015.

R. M. Bruno and B. Sakmann, “Cortex Is Driven by Weak but Synchronously Active Thalamocortical Synapses,” *Science*, vol. 312, no. 6, pp. 1622–1627, 2006.

M. A. Castro-Alamancos, “Dynamics of sensory thalamocortical synaptic networks during information processing states,” *Progress in Neurobiology*, vol. 74, no. 4, pp. 213–247, 2004.

F. Crick and C. Koch, “Constraints on cortical and thalamic projections: the no-strong-loops hypothesis,” *Nature*, vol. 391, no. 1, pp. 245–250, 1998.

P. Fomby and A. J. Cherlin, “Thalamocortical Projections to Rat Auditory Cortex from the Ventral and Dorsal Divisions of the Medial Geniculate Nucleus,” *Journal of Comparative Neurology*, vol. 72, no. 2, pp. 181–204, 2011.

R. P. J. U. Frederic, “The Phase of Thalamic Alpha Activity Modulates Cortical Gamma-Band Activity Evidence from Resting-State MEG Recordings,” *Journal of Neuroscience*, vol. 33, no. 45, pp. 17827–17835, 2013.

B. Goure and J. J. Eggermont, “Evaluating Information Transfer Between Auditory Cortical Neurons,”

Journal of neurophysiology, vol. 97, no. 3, pp. 2533–2543, 2007.

Z. V. Guo, H. K. Inagaki, K. Daie, S. Druckmann, C. R. Gerfen, and K. Svoboda, “Maintenance of persistent activity in a frontal thalamocortical loop,” *Nature*, vol. 545, no. 7653, pp. 181–186, 2017.

N. Y. Homma, M. F. K. Happel, F. R. Nodal, F. W. Ohl, A. J. King, and V. M. Bajo, “A Role for Auditory Corticothalamic Feedback in the Perception of Complex Sounds,” *The Journal of Neuroscience*, vol. 37, no. 25, pp. 6149–6161, 2017.

E. G. Jones, “The thalamic matrix and thalamocortical synchrony,” *Trends in Neurosciences*, vol. 24, no. 10, pp. 595–601, 2001.

E. G. Jones, “Commentary Viewpoint: the Core and Matrix of Thalamic,” *Neuroscience*, vol. 85, no. 2, pp. 331–345, 1998.

E. G. Jones, “Thalamic circuitry and thalamocortical synchrony,” *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 357, no. 1428, pp. 1659–1673, 2002.

M. Horie, H. Tsukano, R. Hishida, H. Takebayashi, and K. Shibuki, “Dual compartments of the ventral division of the medial geniculate body projecting to the core region of the auditory cortex in C57BL/6 mice,” *Neuroscience Research*, vol. 76, no. 4, pp. 207–212, 2013.

H. E. Jones *et al.*, “Figure-ground modulation in awake primate thalamus,” vol. 112, no. 22, 2015.

H. K. Kato, S. K. Asinof, and J. S. Isaacson, “Network-Level Control of Frequency Tuning in Auditory Cortex,” *Neuron*, vol. 95, no. 2, pp. 412–423.e4, 2017.

S. Kaur, H. J. Rose, R. Lazar, K. Liang, and R. Metherate, “Spectral integration in primary auditory cortex: Laminar processing of afferent input, in vivo and in vitro,” *Neuroscience*, vol. 134, no. 3, pp. 1033–1045, 2005.

H. M. Kondo and M. Kashino, “Involvement of the Thalamocortical Loop in the Spontaneous Switching of Percepts in Auditory Streaming,” *Journal of Neuroscience*, vol. 29, no. 40, pp. 12695–12701, 2009.

A. Kimura, I. Yokoi, H. Imbe, T. Donishi, and Y. Kaneoke, “Auditory thalamic reticular nucleus of the

rat: Anatomical nodes for modulation of auditory and cross-modal sensory processing in the loop connectivity between the cortex and thalamus,” *Journal of Comparative Neurology*, vol. 520, no. 7, pp. 1457–1480, 2012.

M. B. Kratz and P. B. Manis, “Intracortical inputs to neurons in layer 4 of primary auditory cortex,” *Assoc Res Otolaryngol Midwinter Meeting*, vol. 36, no. April, p. 24, 2013.

J. Liu *et al.*, “Parallel Processing of Sound Dynamics across Mouse Auditory Cortex via Spatially Patterned Thalamic Inputs and Distinct Areal Intracortical Article,” *CellReports*, vol. 27, no. 3, pp. 872-885.e7, 2019.

J. H. McDermott, M. Schemitsch, and E. P. Simoncelli, “Summary statistics in auditory perception,” *Nature Neuroscience*, vol. 16, no. 4, pp. 493-U169, 2013.

J. M. Phillips, N. A. Kambi, and Y. B. Saalman, “A Subcortical Pathway for Rapid, Goal-Driven, Attentional Filtering,” *Trends in Neurosciences*, vol. 39, no. 2, pp. 49–51, 2016.

G. Pouchelon *et al.*, “Modality-specific thalamocortical inputs instruct the identity of postsynaptic L4 neurons,” *Nature*, vol. 511, pp. 471–474, 2014.

J. F. a Poulet, L. M. J. Fernandez, S. Crochet, and C. C. H. Petersen, “Thalamic control of cortical states,” *Nature Neuroscience*, vol. 15, no. 3, pp. 370–372, 2012.

S. Sakata, “State-dependent and cell type-specific temporal processing in auditory thalamocortical circuit,” *Scientific reports*, vol. 6, no. August 2015, p. 18873, 2016.

S. Sakata and K. D. Harris, “Laminar Structure of Spontaneous and Sensory-Evoked Population Activity in Auditory Cortex,” *Neuron*, vol. 64, no. 3, pp. 404–418, 2009.

S. M. Sherman, “perspective Thalamus plays a central role in ongoing cortical functioning,” vol. 19, no. 4, pp. 533–541, 2016.

M. Takemoto, K. Hasegawa, M. Nishimura, and W. J. Song, “The insular auditory field receives input from the lemniscal subdivision of the auditory thalamus in mice,” *Journal of Comparative Neurology*, vol. 522, no. 6, pp. 1373–1389, 2014.

X. Wang, “Cortical Coding of Auditory Features.,” *Annual review of neuroscience*, vol. 41, pp. 527–552, 2018.

R. S. Williamson and D. B. Polley, “Parallel pathways for sound processing and functional connectivity among layer 5 and 6 auditory corticofugal neurons,” pp. 1–21, 2019.

R. D. Wimmer, L. I. Schmitt, T. J. Davidson, M. Nakajima, K. Deisseroth, and M. M. Halassa, “Thalamic control of sensory selection in divided attention,” *Nature*, vol. 526, no. 7575, pp. 705–9, 2015.

J. A. Winer, L. M. Miller, C. C. Lee, and C. E. Schreiner, “Auditory thalamocortical transformation: Structure and function,” *Trends in Neurosciences*, vol. 28, no. 5, pp. 255–263, 2005.

S. B. Yuri and K. Sabine, “Gain control in the visual thalamus during perception and cognition,” *Curr Opin Neurobiol*, vol. 19, no. 4, pp. 408–414, 2011.

Y. Zhou *et al.*, “Preceding Inhibition Silences Layer 6 Neurons in Auditory Cortex,” *Neuron*, vol. 65, no. 5, pp. 706–717, 2010.

実験系および電気生理計測

R. Kimura *et al.*, “Reinforcing operandum: rapid and reliable learning of skilled forelimb movements by head-fixed rodents.,” *Journal of neurophysiology*, vol. 108, no. 6, pp. 1781–92, Sep. 2012.

C. Heo *et al.*, “A soft, transparent, freely accessible cranial window for chronic imaging and electrophysiology,” *Scientific Reports*, vol. 6, no. February, pp. 1–11, 2016.

B. Pesaran *et al.*, “Investigating large-scale brain dynamics using field potential recordings: analysis and interpretation,” *Nature Neuroscience*, vol. 21, no. July, pp. 1–17, 2018.

K. J. Paralikar, C. R. Rao, and R. S. Clement, “New approaches to eliminating common-noise artifacts in recordings from intracortical microelectrode arrays: Inter-electrode correlation and virtual referencing,” vol. 181, pp. 27–35, 2009.

P. J. Kunal, R. R. Chinmay, and C. S. Ryan, “New approaches to eliminating common-noise artifacts in recordings from intracortical microelectrode arrays: inter- electrode correlation and virtual referencing,” *Journal of Neuroscience*, vol. 181, no. 1, pp. 27–35, 2010.

Kano, R., Usami, K., Noda, T., Shiramatsu, T.I., Kanzaki, R., Kawai, K. and Takahashi, H., “Vagus Nerve Stimulation-Induced Synchrony Modulation of Local Field Potential in the Rat Cerebral Cortex,” *IEEJ Transactions on Electronics, Information and Systems*, no. 98, pp. 47-56, 2015, doi:10.1002/ecj.11674

T. I. Shiramatsu, R. Hitsuyu, K. Ibayashi, R. Kanzaki, K. Kawai and H. Takahashi, "Effect of vagus nerve stimulation on neural adaptation in thalamo-cortical system in rats," *2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, Orlando, FL, 2016, pp. 1834-1837. doi: 10.1109/EMBC.2016.7591076

R. Hitsuyu *et al.*, “Effects of Vagus Nerve Stimulation on Neural Adaptation in Rat Auditory Cortex,” *Electronics and Communications in Japan*, vol. 100, no. 5, pp. 34–43, 2017.

S. Terada, Y. Sakurai, H. Nakahara, and S. Fujisawa, “Temporal and Rate Coding for Discrete Event Sequences in the Hippocampus,” *Neuron*, vol. 94, no. 6, pp. 1248-1262.e4, 2017.

T. I. Shiramatsu, K. Takahashi, T. Noda, R. Kanzaki, H. Nakahara, and H. Takahashi, “Microelectrode mapping of tonotopic, laminar, and field-specific organization of thalamo-cortical pathway in rat,” *Neuroscience*, vol. 332, pp. 38–52, 2016.

神経回路特性, 神経生理

A. Luczak, B. L. McNaughton, and K. D. Harris, “Packet-based communication in the cortex.,” *Nature reviews. Neuroscience*, vol. 16, no. 12, pp. 745–755, 2015.

A. Luczak, P. Barthó, and K. D. Harris, “Spontaneous Events Outline the Realm of Possible Sensory Responses in Neocortical Populations,” *Neuron*, vol. 62, no. 3, pp. 413–425, 2009.

A. Luczak and J. N. MacLean, “Default activity patterns at the neocortical microcircuit level,” *Frontiers in Integrative Neuroscience*, vol. 6, no. 6, pp. 1–6, 2012.

T. Hafting, M. Fyhn, S. Molden, M. B. Moser, and E. I. Moser, “Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex.,” *Nature*, vol. 436, no. August, pp. 801–806, 2005.

T. Hirabayashi, D. Takeuchi, K. Tamura, and Y. Miyashita, “Functional Microcircuit Recruited during Retrieval of Object Association Memory in Monkey Perirhinal Cortex,” *Neuron*, vol. 77, no. 1, pp. 192–203, 2013.

- S. Nigam *et al.*, “Rich-Club Organization in Effective Connectivity among Cortical Neurons,” *Journal of Neuroscience*, vol. 36, no. 3, pp. 670–684, 2016.
- N. T. Markov, M. Ercsey-Ravasz, D. C. Van Essen, K. Knoblauch, Z. Toroczkai, and H. Kennedy, “Cortical High-Density Counterstream Architectures,” *Science*, vol. 342, no. 6158, pp. 1238406–1238406, 2013.
- A. K. Seth, “Network: Computation in Neural Systems Causal connectivity of evolved neural networks during behavior,” vol. 6536, no. 9, 2016.
- M. Shimono and J. M. Beggs, “Functional clusters, hubs, and communities in the cortical microconnectome,” *Cerebral Cortex*, vol. 25, no. 10, pp. 3743–3757, 2015.
- S. Tajima, T. Mita, D. J. Bakkum, H. Takahashi, and T. Toyozumi, “Locally embedded presages of global network bursts,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, p. 201705981, 2017.
- F. Varela, J. Lachaux, E. Rodriguez, and J. Martinerie, “THE BRAINWEB: PHASE LARGE-SCALE INTEGRATION,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 2, no. 4, 2001.
- R. J. Douglas and K. A. C. Martin, “NEURONAL CIRCUITS OF THE NEOCORTEX,” *Annual review of neuroscience*, vol. 27, pp. 419-451, 2004.
- J. M. Blackwell and M. N. Geffen, “Progress and challenges for understanding the function of cortical microcircuits in auditory processing,” *Nature Communications*, vol. 8, no. 1, 2017.
- J. Defelipe, “The evolution of the brain, the human nature of cortical circuits, and intellectual creativity,” vol. 5, no. May, pp. 1–17, 2011.
- P. Berkes, G. Orbán, M. Lengyel, and J. Fiser, “enhanced actin depolymerization at the mDia1- bound barbed end. This inhibition occurs in the submillimolar range of P,” *Science*, vol. 331, no. 1, pp. 83–88, 2011.
- N. K. Logothetis and J. D. Schall, “Neuronal correlates of subjective visual perception,” *Science*, vol. 245, no. 4919, pp. 761–763, 1989.

D. A. Leopold and N. K. Logothetis, “Activity changes in early visual cortex reflect monkeys’ percepts during binocular rivalry,” *Nature*, vol. 379, no. 6565, pp. 549–553, 1996.

C. Kayser, M. A. Montemurro, N. K. Logothetis, and S. Panzeri, “Spike-Phase Coding Boosts and Stabilizes Information Carried by Spatial and Temporal Spike Patterns,” *Neuron*, vol. 61, no. 4, pp. 597–608, 2009.

S. Temereanca and D. J. Simons, “Functional Topography of Corticothalamic Feedback Enhances Thalamic Spatial Response Tuning in the Somatosensory Whisker / Barrel System,” vol. 41, pp. 639–651, 2004.

移動エントロピー

J. Runge, M. Riedl, A. Müller, H. Stepan, J. Kurths, and N. Wessel, “Quantifying the causal strength of multivariate cardiovascular couplings with momentary information transfer,” *Physiological Measurement*, vol. 36, no. 4, pp. 813–825, 2015.

J. Runge, J. Heitzig, V. Petoukhov, and J. Kurths, “Escaping the Curse of Dimensionality in Estimating Multivariate Transfer Entropy,” *Physical Review Letters*, vol. 108, no. 25, p. 258701, 2012.

J. Runge, J. Heitzig, N. Marwan, and J. Kurths, “Quantifying causal coupling strength: A lag-specific measure for multivariate time series related to transfer entropy,” *Physical Review E*, vol. 86, no. 6, p. 061121, 2012.

M. Ragwitz and H. Kantz, “Markov models from data by simple nonlinear time series predictors in delay embedding spaces,” *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, vol. 65, no. 5, pp. 1–12, 2002.

B. Pompe and J. Runge, “Momentary information transfer as a coupling measure of time series,” *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, vol. 83, no. 5, pp. 1–12, 2011.

W. Patricia, Wollstadt; Michael, “Efficient Transfer Entropy Analysis of Non-Stationary Neural Time Series,” *PLO*, vol. 9, no. 7, 2014.

M. Lobier, F. Siebenhühner, S. Palva, and J. M. Palva, “NeuroImage Phase transfer entropy: A novel phase-based measure for directed connectivity in networks coupled by oscillatory interactions,” *NeuroImage*, vol. 85, pp. 853–872, 2014.

J. T. Lizier, M. Prokopenko, and A. Y. Zomaya, “Local information transfer as a spatiotemporal filter for complex systems,” *Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, vol. 77, no. 2, pp. 1–12, 2008.

R. G. James, N. Barnett, and J. P. Crutchfield, “Information Flows? A Critique of Transfer Entropies,” *Physical Review Letters*, vol. 116, no. 23, pp. 1–5, 2016.

S. Ito, M. E. Hansen, R. Heiland, A. Lumsdaine, A. M. Litke, and J. M. Beggs, “Extending transfer entropy improves identification of effective connectivity in a spiking cortical network model,” *PLoS ONE*, vol. 6, no. 11, 2011.

D. Battaglia, J. Soriano, and O. Stetter, “Function follows dynamics, not (only) structure: from neural cultures to flexible information routing in the brain.,” *IEICE Proceeding Series*, vol. 1, no. 1, pp. 551–554, 2014.

その他

R. Land, G. Engler, A. Kral, and A. K. Engel, “Auditory evoked bursts in mouse visual cortex during isoflurane anesthesia.,” *PloS one*, vol. 7, no. 11, p. e49855, Jan. 2012.

J. F. Ferron, D. Kroeger, O. Chever, and F. Amzica, “Cortical Inhibition during Burst Suppression Induced with Isoflurane Anesthesia,” *Journal of Neuroscience*, vol. 29, no. 31, pp. 9850–9860, 2009.

D. F. Peña, J. E. Childs, S. Willett, A. Vital, C. K. McIntyre, and S. Kroener, “Vagus nerve stimulation enhances extinction of conditioned fear and modulates plasticity in the pathway from the ventromedial prefrontal cortex to the amygdala.,” *Frontiers in behavioral neuroscience*, vol. 8, no. 9, pp. 327, Jan. 2014.

M. X. Cohen, “Where Does EEG Come From and What Does It Mean?” *Trends in Neurosciences*, vol. 40, no. 4, pp. 208–218, 2017.

K. Friston, “The free-energy principle: a unified brain theory?” *Nature reviews. Neuroscience*, vol. 11, no. 2, pp. 127–38, Feb. 2010.

K. Friston, “Prediction, perception and agency,” *International Journal of Psychophysiology*, vol. 83, no. 2, pp. 248–252, 2012.

- A. Clark, “Whatever next? Predictive brains, situated agents, and the future of cognitive science,” *Behavioral and Brain Sciences*, vol. 36, no. 3, pp. 181–204, 2013.
- R. Kanai, A. Chang, Y. Yu, I. M. De Abril, M. Biehl, and N. Guttenberg, “Information Generation as a Functional Basis of Consciousness,” vol. 5, no. 10, pp. 1–23, 2019.
- E. D’Anna *et al.*, “A closed-loop hand prosthesis with simultaneous intraneural tactile and position feedback,” *Science Robotics*, vol. 4, no. 27, 2019.
- E. D. Fagerholm *et al.*, “Cortical Entropy, Mutual Information and Scale-Free Dynamics in Waking Mice,” *Cerebral Cortex*, pp. 1–8, 2016.
- U. Mitzdorf, “Current source-density method and application in cat cerebral cortex: Investigation of evoked potentials and EEG phenomena,” *Physiological Reviews*, vol. 65, no. 1, pp. 37–100, 1985.
- N. D. Engineer *et al.*, “Reversing pathological neural activity using targeted plasticity,” *Nature*, vol. 470, no. 7332, pp. 101–106, 2011.
- K. B. Clark, D. K. Naritoku, D. C. Smith, R. A. Browning, and R. A. Jensen, “Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects,” *Nature Neuroscience*, vol. 2, no. 1, pp. 94–98, 1999.
- D. Borghetti *et al.*, “Mismatch negativity analysis in drug-resistant epileptic patients implanted with vagus nerve stimulator,” *Brain Research Bulletin*, vol. 73, no. 1–3, pp. 81–85, 2007.
- M. J. McGinley, S. V. David, and D. A. McCormick, “Cortical Membrane Potential Signature of Optimal States for Sensory Signal Detection,” *Neuron*, vol. 87, no. 1, pp. 179–192, 2015.
- 大泉匡史, 「意識の統合情報理論」, *Clinical Neuroscience*, vol. 32, no. 8, pp. 905-912, 2014.