

令和元年6月21日現在

機関番号：11301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2014～2018

課題番号：26112009

研究課題名(和文) 情動・注意の制御に関わる大脳皮質間神経回路の適応動態

研究課題名(英文) Functional dynamics of the cortical network regulating emotion and attention

研究代表者

筒井 健一郎 (TSUTSUI, Ken-Ichiro)

東北大学・生命科学研究科・教授

研究者番号：90396466

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 55,300,000円

研究成果の概要(和文)：注意や情動にかかわる大脳皮質間神経回路の動態をしらべるため、経頭蓋磁気刺激による局所神経活動の操作、および、広域的な電気生理学的計測を行った。注意に関しては、前頭連合野背外側部と運動前野背側部がそれぞれ、注意や作業記憶の視空間的および運動的な側面を担っていることが明らかになった。一方で、情動や気分の制御には、内側前頭皮質の腹側部がとりわけ重要な役割を果たしており、その機能の破綻が、うつ病などの気分障害につながることを示唆された。また、特に注意や作業記憶の機能の発揮には、前頭皮質から後部皮質へのトップダウン的な情報の流れが重要な役割を果たしていることも明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

情動や注意の制御は、高次機能の中心的な要素である。また、その機能の破綻は、うつ病や統合失調症など、さまざまな精神疾患につながると考えられている。本研究によって、前頭葉の異なる領域が、情動や注意の制御に特異的な役割を果たしていること、また、特に注意や作業記憶の機能に関しては、それを実現するための神経回路の動態が明らかになった。これらの成果によって、高次脳機能の理解が深まるとともに、精神疾患の病態の理解と、治療戦略の改善、あるいは、新たな治療法の開発につながるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the dynamics of cortical network for attention and emotion control, we conducted the manipulation of local brain activity by repetitive transcranial stimulation (rTMS), and the wide-range simultaneous electrophysiological recordings. Concerning the attention control and working memory, we dissociated the function of the dorsolateral prefrontal and dorsal premotor cortices, each being involved in the sensory and motor aspect of attention and working memory. Concerning the emotion and mood regulations, we found the critical role of the ventromedial frontal cortex. And it was suggested that the malfunction of the ventromedial frontal cortex may lead to emotion and mood disorders, such as major depression. And especially for the control of attention and working memory, it was suggested that the top-down information flow from the frontal to posterior cortices may be playing a critical role.

研究分野：認知行動神経科学、生理心理学

キーワード：神経科学 経頭蓋磁気刺激 ニホンザル

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

前頭連合野には、作業記憶(ワーキングメモリ)を反映した持続的発火活動をするニューロンが存在することはよく知られているが、その他にも、反応抑制、特定の視覚次元への選択的注意、行動の結果の評価、行動方略の選択など、周囲の状況や目的に応じた行動の制御(文脈依存的行動選択)への関与を示す活動が見出されている。また、前頭連合野の損傷や機能不全は、特定の知覚・運動機能には影響が少ない一方で、情動や注意の制御や、文脈依存的行動選択を障害することが明らかになっている。これらの知見により、前頭連合野は、「脳の司令塔」として、他の脳領域に対してトップダウン的な制御を行っていると考えられている。前頭連合野は、単独で機能するのではなく、他の領域と関係しながら機能するものであるため、同じ行動課題を遂行中に、前頭連合野や関係する脳領域の神経活動の操作を行って、それによって引き起こされる行動の変容を調べ、比較することは、前頭連合野と他の脳領域の機能連関を明らかにする上で極めて重要なことである。本研究では、非侵襲的な脳活動の抑制/促進法として、rTMS法を用いることにした。動物実験の利点を活かして、様々な刺激強度と反復刺激のパターンを試すことによって、サルを対象として、認知機能の変調を、数日から1~2週間の長期にわたって生じさせるrTMSの刺激プロトコルをすでに確立している。この方法は、同じ被験体で繰り返し実験ができるという点において破壊実験より優れており、また、広範囲の脳活動を完全に非侵襲的に、長期にわたって抑制できるという点において神経阻害剤の注入実験より優れている。

### 2. 研究の目的

一般に、ヒトの情動や注意の障害には、前頭連合野を中心とする大脳皮質間神経回路の不調が関係していると考えられている。本研究は、サルを用いた動物実験によって、情動や注意の制御に関わる大脳皮質間神経回路のはたらきを変調させて障害モデルを作成して、障害時の皮質間神経回路の状態を明らかにして、注意や認知機能の障害時に生じている回路シフトを解明することを目的とする。そのために、反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)を用いて、情動や注意の制御にかかわる神経回路の一部を操作して変調(シフト)させ、障害を生じさせるとともにその病態を詳細に分析する。また、単一・マルチニューロン活動や硬膜下皮質表面電位(ECoG)など、広範囲の皮質脳活動を記録して、局所および領域間の神経情報処理の実態を明らかにする。上記の方法で記録した神経活動と行動の「シフト」について対応付けて分析することにより、情動・注意の制御にかかわる大脳皮質間神経回路の適応動態を明らかにする。

### 3. 研究の方法

情動・注意の制御に関わる大脳皮質間神経回路の適応動態を明らかにするため、次のように研究を進めていく。まず、情動や注意の制御を必要とする行動課題をサルやラットに行わせながら神経活動を記録して分析し、局所レベルおよび領域間レベルでの情報処理の内容について調べた。また、rTMSによって前頭連合野や頭頂連合野の一部の活動を抑制あるいは促進した時に、どのような行動変化が生じるかについて詳細な分析を行った。これらのデータの計算論的モデル化により、前頭連合野と他の領域を結び、情動・注意の制御をつかさどる皮質間神経回路のシフトの動的メカニズムを明らかにすることを目指した。

### 4. 研究成果

#### (1) 注意制御の神経機構

a. 空間的な注意や作業記憶の神経機構を調べるため、サルに遅延反応課題を行わせながら、オンラインTMS(課題遂行中のTMS)によって、前頭連合野背外側部(dIPFC)、運動前野背側部(PMd)および、後頭頂皮質(PPC)のいずれかに機能阻害を施し、それによって誘発される行動の障害について分析を行った。その結果、片側のdIPFCの阻害によって、その反対側の視野にターゲットがある試行において、左右どちらの手を使った場合でも、遅延時間依存的に(遅延時間が長くなればなるほど)成績が低下したが、一方で、片側のPMdの阻害では、ターゲットの位置に関係なく、阻害側の反対側の手を使用したときに、遅延時間依存的に成績が低下した。一方、片側のPPCの阻害では、反対側のターゲットに同側の手をつかっただけで反応する試行においてのみ、遅延時間依存的に成績が低下した。これにより、dIPFCは視空間的(visuospatial)な注意あるいは作業記憶を、PMdは空間や運動(spatiomotor)に関係した注意や作業記憶を担っていることが明らかになった。また、PPCは運動の視空間的な誘導(visuospatial guidance of action)に関わっていると示唆された。このように、同一の被験体に同一の課題を行わせながら、異なる皮質領域の活動を可逆的に制御し、それによって誘発される行動の変化を分析した研究は、これまでにほとんど類を見ない。

b. さらに、ラットに遅延反応課題を遂行させ、ムシモールの微量注入による機能阻害実験を行った。その結果、片側の背内側前頭前野(dmPFC)への注入によって、対側の視野のターゲットに対して遅延期間依存的な成績低下がみられ、この領域の視空間的な注意や作業記憶への関与が明らかになった。また、これにより、ラットのdmPFCは、機能的にサルのdIPFCに相当する領域であることが示唆された。さらに、dmPFCをはじめ、前頭葉、頭頂葉、後頭葉に至るまで広範な皮質領域に電極をインプラントし、遅延反応課題を遂行中に、これら多数の皮質領域

から局所電場電位（LFP）を同時計測する実験を行った。取得されたデータに対して、グレンジャー因果解析などのネットワーク解析を施したところ、手がかり刺激提示期には、ボトムアップな視空間情報処理に対応するとみられる後頭葉から頭頂葉を経て前頭葉に至る情報の流れが、また、遅延期間には、トップダウンな注意や作業記憶の維持に関わるとみられる、前頭葉から頭頂葉、および、前頭葉内の連合野から運動野への情報の流れが明らかになった。  
（関連する文献： ， ， ）

## （2）情動制御の神経機構

前頭葉と情報との関係を調べるために、前頭葉の外側部および内側部に、高頻度（HF）および低頻度（LF）の反復 TMS（rTMS）を施して、主にケージ内における自発行動の変化を観察する実験を行った。その結果、内側前頭皮質の腹側部に対して、神経活動に対して抑制作用のある LF-rTMS を施したのみ、次の通りの顕著な行動変化が現れた。首輪にとりつけた加速度センサーによる計測によって、日中の自発活動量の著しい低下が認められた。また、実験者による観察では、通常は、ケージ天井にぶら下がったり、歩き回ることによって運動をしたり、グルーミングをしたりして過ごしていることが多いが、腹側前頭皮質への LF-rTMS 後は、ケージの隅で、壁により掛かり、膝や頭をかかえてうつむいていることが多くなった（図 1）。また、ストレス関連のホルモンであるコルチゾールの血中濃度を計測したところ、腹側前頭皮質への LF-rTMS 後、上記の行動変化を示しているときに限って、顕著に上昇していることが明らかになった。これらの症状から、腹側前頭皮質への LF-rTMS による行動変化が、うつ病モデルになり得ると考え、それを検証するため、即効性の抗うつ効果をもつことで注目されているケタミンを投与したところ、顕著な症状の回復が認められた。これにより、内側前頭皮質の情動や気分の制御への強い関与が明らかになった。また、その後、このようなうつ病様症状は、前頭前野背外側部に促進作用のある HF-rTMS を施したときに、軽快することも明らかになってきた。これにより、前頭葉の複数の領域がネットワークを形成し、その協調的なはたらきによって情動や気分の制御を実現していることが示唆された。



**図 1 低頻度 rTMS による内側前頭皮質腹側部の神経活動抑制によって生じるうつ様症状**

（左）健常時、（右）内側前頭皮質腹側部への低頻度 rTMS 後。健常時には、ケージに飼育者が近づくと、ケージ前方に座って様子をつかがうようなそぶりを見せるが、rTMS 後には、飼育者が近づいても、ケージの隅に体を寄せ、膝を抱えてうつむいた状態で動かない。（Nakamura et al. in prep.）

（関連する文献： ）

## （3）前頭連合野における情報統合の神経機構

課題遂行中の単一ニューロン活動の記録と、情報論的アプローチによるモデル化によって、前頭連合野における情報統合の神経機構の理解を目指す研究を行った。これにより、前頭連合野内には、行動的な文脈情報や、長期記憶から読み出した知識を保持するニューロン群と、それらの情報を使って最適な行動を選択するためにダイナミックに論理演算をするニューロン群、さらには、演算結果を保持するニューロン群の 3 種類があることが明らかになった。これら 3 種類のニューロン群は、それぞれ、局所回路における演算過程の入力部、中枢部、出力部に位置しているものと推定される。今後、高次脳機能のさらなる理解のためには、このような局所回路レベルの神経機構と、領域間回路レベルの神経機構を統合的に理解するための研究を展開していくことが重要であると考えられる。

（関連する文献： ， ， ）

## （4）経頭蓋磁気刺激の作用機序

経頭蓋磁気刺激（TMS）の作用機序を調べるために、rTMS 施術前後の一次運動野における皮質表面電位（ECoG）および運動誘発電位（MEP）を計測する実験を行った。刺激頻度について、0.5 Hz から、1 Hz、2 Hz、・・・というように、段階的に異なる条件を設定して調べたところ、MEP が最も効果的に抑制されるのは 1 Hz、効果的に促進されるのは、10 Hz ないし 20 Hz の条件であることが明らかになり、LF（1 Hz）rTMS が神経活動の抑制を、HF（10～20 Hz）rTMS

が神経活動の促進を誘発することが明らかになった。また、同時に記録された ECoG について、周波数スペクトル解析を行ったところ、LF-rTMS によって MEP の減弱が生じているときには、ECoG においては 帯域のパワーが減少していること、また、HF-rTMS によって MEP の増強が生じているときには、ECoG において、高 帯域のパワーが増強していることが明らかになった。今後は、これらの神経活動の変化を生じさせている局所回路レベルの減少について、明らかにしていく必要がある。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)(すべて査読あり)

Hosokawa T, Honda Y, Yamada M, Romero MDC, Iijima T, Tsutsui KI (2018) Behavioral evidence for the use of functional categories during group reversal task performance in monkeys. *Scientific Reports* 8: 15878.

Kodama T, Kojima T, Honda Y, Hosokawa T, Tsutsui KI, Watanae M (2017) Oral administration of Methylphenidate (Ritalin) affects dopamine release differentially between the prefrontal cortex and striatum: a microdialysis study in the monkey. *Journal of Neuroscience* 37: 2387-2394, 2017

Tateyama Y, Oyama K, Shiraishi M, Iijima T, Tsutsui KI (2017) Robust, highly customizable, and economical multi-channel electrode for chronic multi-unit recording in behaving animals. *Neuroscience Research* 125:54-59

Tsutsui KI, Hosokawa T, Yamada M, Iijima T (2016) Representation of Functional Category in the Monkey Prefrontal Cortex and Its Rule-Dependent Use for Behavioral Selection. *Journal of Neuroscience*, 36, 3038-3048

Tsutsui KI, Grabenhorst F, Kobayashi S, Schultz W (2016) A dynamic code for economic object valuation in prefrontal cortex neurons. *Nature Communications* 7: 12554

Tateyama Y, Oyama K, Lo CW, Iijima T, Tsutsui KI (2016) Neck collar for restraining head and body movements in rats for behavioral task performance and simultaneous neural activity recording. *Journal of Neuroscience Methods*, 263, 68-74

Tsutsui KI, Oyama K, Nakamura S, Iijima T (2016) Comparative overview of visuospatial working memory in monkeys and rats. *Frontiers in Systems Neuroscience* 10: 99

〔学会発表〕(計 38 件)(うち国際学術集会における招待講演のみ抜粋して以下に掲載)

講演題目:

Tsutsui KI Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a powerful neural intervention tool to explore the brain. AMED-DFG workshop "New directions in systems neuroscience exploring the basis for future translation" 2019/3/21-22 (チュービンゲン)

Tsutsui KI Use of trans-cranial magnetic stimulation (TMS) as a tool for basic neuroscience research: The role of medial frontal cortex tested by inhibitory repetitive TMS MyNeuro 2017 (Joint Meeting of 27th Malaysian Society of Neurosciences and 17th Neurosurgical Association of Malaysia) 2017/8/12 (クアラルンプール)

Tsutsui KI Using transcranial magnetic stimulation (TMS) as a tool for primate neuroscience research 31st International Congress of Psychology (ICP2016) 2016/7/25 (横浜)

Tsutsui KI Different contributions of monkey frontal, premotor, and parietal cortices in spatial working memory task revealed by on-line rTMS. International Symposium on Magnetic Stimulation: Past, Present and Future 2015/6/6 (東京)

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名: 泰羅 雅登

ローマ字氏名: (TAIRA, Masato)

所属研究機関名: 東京医科歯科大学

部局名: 医歯学総合研究科

職名: 教授

研究者番号(8桁): 50179397

研究分担者氏名: 臼井 信男

ローマ字氏名: (USUI, Nobuo)

所属研究機関名: 東京医科歯科大学

部局名: 医歯学総合研究科

職名: 助教

研究者番号(8桁): 40752118

(2)研究協力者

研究協力者氏名： 細川 貴之

ローマ字氏名： ( HOSOKAWA, Takayuki )

研究協力者氏名： 中村 晋也

ローマ字氏名：( NAKAMURA, Shinya )

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。