

平成 30 年 5 月 2 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K16646

研究課題名(和文) トップダウン・ボトムアップ的行動制御への前頭葉と線条体の役割：機能阻害による検討

研究課題名(英文) The role of the prefrontal cortex and caudate nucleus on top-down and bottom-up behavioral control.

研究代表者

細川 貴之 (Hosokawa, Takayuki)

東北大学・生命科学研究科・講師

研究者番号：30415533

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はカテゴリという精緻化された知識を必要とするトップダウン的な行動制御と、そのような制御を必要としないボトムアップ的な行動制御が脳のどこにおいて実現されているかを調べるものであった。サルが視覚刺激と結果(報酬または嫌悪刺激)を連合させる記憶課題を行っているあいだ、前頭連合野を1 Hzの経頭蓋磁気刺激(Transcranial magnetic stimulation: TMS)することでその機能を抑制したところ、トップダウン的な行動制御が可能である条件でのみ逆転直後の成績が悪くなった。この結果は、前頭連合野がトップダウン的な行動制御に関わっていることを示唆している。

研究成果の概要(英文)：To study the neural mechanisms of top-down behavioral control that involves the use of category information, we applied repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the prefrontal cortex (PFC) before a monkey performed a group-reversal task. The behavioral task had two types of reversals: whole reversal, where the stimulus-outcome contingency changed in all stimuli, and partial reversal, where the contingency changed in only half of the stimuli. In the whole reversal, the monkey could use category information for behavioral adaptation. In the partial reversal, on the other hand, the monkey had to relearn the relations between stimuli and the outcome (juice or saline). We found that the performance in the whole reversal was deteriorated, while that in the partial reversal was not affected, by inactivation of PFC with 1 Hz rTMS. The results suggest that PFC is involved in top-down, but not in bottom-up, behavioral control.

研究分野：神経生理学

キーワード：前頭連合野 トップダウン ボトムアップ TMS

1. 研究開始当初の背景

動物は環境との相互作用を通して、刺激とそれに続く結果との関係や、自らの行動とその結果との関係を学習し、より大きな利益を得られるよう行動を変化させる。サルなどの高等動物では、経験した刺激と結果の関係を個別に1対1で学習するだけでなく、同じ結果と結びつく刺激を機能的に等価な意味を持つグループ(カテゴリー)として認識することで、個別の経験から得られた情報を一般化した知識として蓄積していると考えられている。前者のように個々の刺激と結果のつながりから将来を予測して行動する場合、動物はこれまでに経験した事象にしか対応することができない。しかし、後者のように経験を一般化した知識として活用する場合、経験したことのない未知の事象に対しても知識に基づく予測によって対応できるという利点がある。前者をボトムアップ的な行動制御、後者をトップダウン的な行動制御と呼ぶことができる。しかし、このようなトップダウン的な行動制御とボトムアップ的な行動制御が脳のどこで行われているのかはまだ分かっていない。一方で、これまでの動物を使った神経生理学的な実験によって、前頭連合野が見た目の違いによって視覚刺激をカテゴリー化していることが知られている(Freedman et al., Science 291:312-316, 2001)。また、線条体が強化学習(reinforcement learning)に関係していることも知られている(Lauwereyns et al., Neuron 33:463-473, 2002)。さらに前頭連合野と線条体はループ回路を構成しており、両者の相互作用によって様々な学習や行動制御が行われていると考えられている。これらのことから1つの可能性として、比較的低次元な学習である1対1の連合学習、すなわちボトムアップ的な行動制御は線条体で主導的に行われているのに対し、刺激と結果の関係をカテゴリー化し、その知識に基づいた高次元な行動制御、すなわちトップダウン的な行動制御は前頭連合野において主導的に行われているのではないかと考えることができる。

2. 研究の目的

本研究では、カテゴリーの情報という高度な知識を必要とするトップダウン的な行動制御とそのような知識を必要としないボトムアップ的な行動制御が脳のどの部位で行われているのかを調べるため、前頭連合野および線条体の機能を可逆的に阻害したときにトップダウン的もしくはボトムアップ的な行動制御を必要とする行動課題を遂行しているサルの成績がどうなるかを調べることを目的とした。

3. 研究の方法

サルに状況の変化に応じた行動制御を行わせるために、複数の視覚刺激を用いた同時逆

転課題をサルに訓練した。見た目が異なる視覚刺激4枚を1グループとして、2グループ(計8枚)の刺激セットを作り、各刺激グループと特定の結果(ジュースまたは食塩水)の連合学習をサルに行わせた。すなわち、各刺激グループに属する視覚刺激が提示されたら、それに続いてジュースもしくは食塩水をサルに与えた。同じ結果を予告するという点で各グループの視覚刺激は同じ機能を持っていた。ジュースはサルにとって報酬であるが、食塩水はサルにとって不快なものであった。そのため、ジュースと連合している視覚刺激が提示されたときは与えられる液体を飲もうとする行動が見られるのに対し、食塩水と連合している視覚刺激が提示されたときは口を閉じて液体が口の中に入らないようにする行動が見られた。課題遂行中に、刺激グループと結果の関係を入れ替える逆転学習を導入した。逆転条件には2種類あり、それまでジュース(食塩水)を予告していた4つの視覚刺激すべてが食塩水(ジュース)予告するようになる逆転(全体逆転)と、4つのうち2つの視覚刺激においてのみジュースと食塩水の関係が入れ替わる逆転(部分逆転)を設けた。全体逆転においては同じ結果を予告する視覚刺激のグループが逆転の前後で保存されるので、刺激のグループをカテゴリー情報として利用することができ、4つの刺激のうち1つで結果との関係が変化したことを経験すれば、残りの3つの刺激に関しては実際に経験する前に、結果との連合関係が変化したと予測することができるようになっていた(図1)。それに対し、部分逆転においては逆転前後で同じ結果を予告する刺激グループが保存されないため、そのようなカテゴリー情報を使った予測を行うことはできず、すべての刺激と結果の関係を再学習する必要があった(図2)。

1日のセッションを始める前に、サルの前頭連合野外側部を経頭蓋磁気刺激(Transcranial magnetic stimulation: TMS)によって低頻度(1Hz)刺激することで、刺激部位の機能を抑制した。刺激後すぐにサルに行動課題を遂行させたときの成績が、TMSによってどのように影響されるかを調べた。

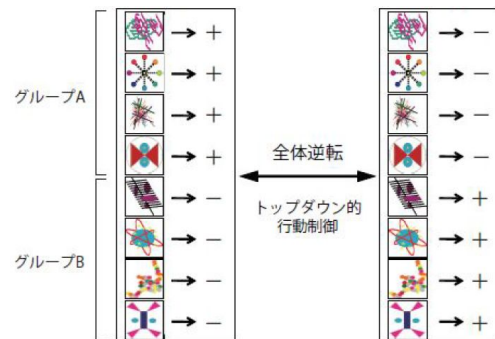


図1. 全体逆転条件
逆転によって予告する結果(+ : ジュース、

- : 食塩水)は変わるが、同じグループの刺激は常に同じ結果を予告している。

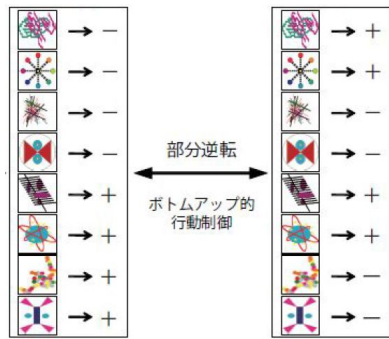


図 2 . 部分逆転条件

逆転によって、同じ結果を予告する刺激グループが変化する。

4 . 研究成果

図 3 に TMS なしのセッションにおける全体逆転および部分逆転条件での行動成績を示した。全体逆転において、サルの逆転後の成績 (図 3 右側の図、緑線) はほとんど下がらず、すぐに元のレベル (90%以上の正答率) に戻ることが見て取れる。これは、サルがある刺激の結果との関係性が変化したことを経験すると、その他の刺激に対しては実際に関係性が変化したことを経験する前から行動を変化させたためである。この結果は、サルが同じ結果を予告する刺激グループをカテゴリとして認識しており、カテゴリのメンバーの特性 (結果との関係性) の変化が他のメンバーにも伝播したことを示している。一方、部分逆転 (図 3 茶色線) においては、逆転後の成績がチャンスレベル (50%) 前後まで落ち、元のレベルに戻るまで時間がかかっているのが分かる。このことは、部分逆転条件においてはサルがいったん学習した関係性から脱し、新たに刺激結果の関係を学習しなおしていることを示している。

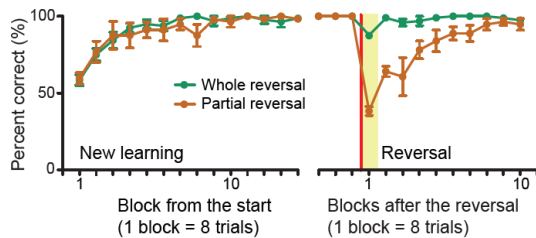


図 3 . 全体逆転 (緑) および部分逆転 (茶色) における行動成績

右側の縦線の時点で刺激と結果の逆転が起こっている。

一方、前頭連合野背外側部を 1Hz TMS で機

能抑制したときの成績を図 4 に示す。逆転直後のブロック (8 トライアル) での成績が全体逆転で低下した (緑線) のに対し、部分逆転 (茶色線) においては成績に TMS による影響は見られなかった。

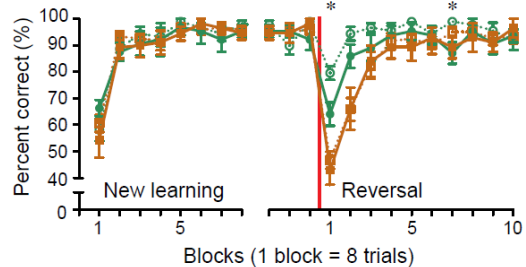


図 4 . 1Hz TMS を前頭連合野背外側部に与えたときの全体逆転 (緑) および部分逆転 (茶色) における行動成績

実線が TMS を行ったセッションでの成績、点線は TMS なしのセッションでの成績。*は TMS ありセッションとなしセッションで全体逆転の成績に有意差があることを示している。

また前頭連合野腹外側部を 1Hz TMS で機能抑制したところ、同じような結果が得られた (図 5)。

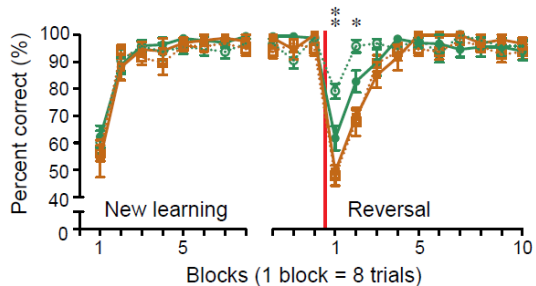


図 5 . 1Hz TMS を前頭連合野腹外側部に与えたときの全体逆転 (緑) および部分逆転 (茶色) における行動成績

一方、前頭連合野の背側部分 (背外側部よりもさらに背側部) を 1Hz TMS した場合、全体逆転、部分逆転いずれにおいても成績に影響は見られなかった (図 6)。

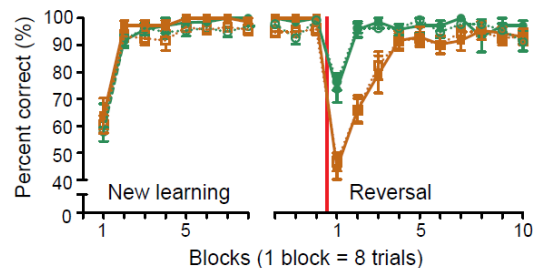


図 6 . 1Hz TMS を前頭連合野外側部に与えたときの全体逆転 (緑) および部分逆転 (茶色)

における行動成績

これらの結果は、前頭連合野のなかでも特に主溝周辺（背外側部と腹外側部）がトップダウン的な行動制御に関わっていることを示唆している。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Tsutsui K, Hosokawa T, Yamada M, and Iijima T. (2016). "Representation of Functional Category in the Monkey Prefrontal Cortex and Its Rule-Dependent Use for Behavioral Selection." *Journal of Neuroscience* **36**(10):3038-3048. DOI:10.1523/JNEUROSCI.2063-15.2016 査読有

〔学会発表〕(計 3 件)

Hosokawa T, Nakamura S, Yamada M, Iijima T, and Tsutsui K. Involvement of monkey prefrontal cortex in category-based top-down behavioral adaptation. 第 40 回日本神経科学大会 幕張メッセ（千葉県千葉市）2017 年 7 月 21 日

細川貴之 カテゴリに基づく論理的思考と行動制御の神経機構. 生理研研究会 2016 「行動を制御する神経ネットワーク機能の解明に向けて」(愛知県岡崎市) 2016 年 12 月 9 日

Hosokawa T, Nakamura S, Yamada M, Iijima T, and Tsutsui K. サル前頭連合野における抽象的思考プロセスに対応する神経活動 Neural correlates of abstract thought process in monkey prefrontal cortex. 第 39 回日本神経科学大会 パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）2016 年 7 月 21 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

細川 貴之 (HOSOKAWA TAKAYUKI)
東北大学・大学院生命科学研究所・講師
研究者番号：30415533

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：