

機関番号： 82401

研究種目： 基盤研究(A)

研究期間： 2007～2010

課題番号： 19200027

研究課題名(和文)

行為選択ルールを使った目的指向的行動における前頭前野各部位の働きとそのメカニズム

研究課題名(英文) Functional division in the prefrontal cortex during goal-directed behavior utilizing behavioral rules

研究代表者

田中 啓治 (TANAKA KEIJI)

独立行政法人理化学研究所・認知機能表現研究チーム・チームリーダー

研究者番号： 00221391

研究成果の概要(和文)：

複雑な環境で目的を達成するには目的と状況に合った行為選択ルールを用いる必要がある。私達は、このような目的指向的行動のメカニズムを明らかにする目的で、ウィスコンシンカード分類課題をマカク属サルに訓練し、破壊行動実験と神経細胞活動記録実験を組み合わせることで解析を進めた。その結果、前頭前野背外側部、前頭眼窩野、前帯状溝領域は異なった要素的機能を果たすことでウィスコンシンカード分類課題などのルール依存行動に寄与することを示唆する結果を得た。

研究成果の概要(英文)：

To achieve goals in complex environment, one has to use a behavioral rule matching the goal and the current environmental situation. To clarify mechanisms of such goal-directed behavior, we have trained macaque monkeys with an analog of Wisconsin Card Sorting Test, and conducted lesion-behavioral and single-cell recording experiments. We obtained results suggesting that the dorsolateral, orbitofrontal and anterior cingulate sulcus regions of the prefrontal cortex play different elementary functional roles in the performance of the rule-based goal-directed behavior.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	10,100,000	3,030,000	13,130,000
2008年度	9,100,000	2,730,000	11,830,000
2009年度	9,100,000	2,730,000	11,830,000
2010年度	9,100,000	2,730,000	11,830,000
年度			
総計	37,400,000	11,220,000	48,620,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：マカク属サル、前頭前野、目的指向的行動、行為選択ルール、ウィスコンシンカード分類課題、前頭眼窩皮質、前帯状溝皮質、前頭前野背外側部

1. 研究開始当初の背景

脳損傷患者の心理学的研究（神経心理）により、目的指向的行動の制御には前頭前野が重要な機能を果たすことが示唆されてきた。前頭前野に損傷のある患者は、目の前にいる人が何かの行為をすれば思わず同じ行為を行ってしまう。また目の前に置かれた道具を取ってそれを使う行為を繰り返し行ってしまう。これらの強制模倣や道具の強制使用は感覚刺激に励起された習慣的行為を現在の目的に合わせて抑制することの障害であると考えられている。また前頭前野の内腹側部に損傷のある患者は、社会性あるいは道徳などの高度の規範に従って行動を律することができず、社会的に落伍してしまうケースのあることが報告されている。

サルに特定の行動課題を訓練し、前頭前野を破壊して行動上の障害を測定したり、また課題遂行中に前頭前野の神経細胞活動を記録する実験により、前頭前野の神経回路が目的指向的行動の制御に関わる具体的メカニズムが研究されてきた。行動課題の遂行に必要な空間的位置あるいは物体などに関する情報が前頭前野外背側部の神経細胞活動の持続的上昇として数秒にわたって維持されることが観察され、作業記憶（ワーキングメモリー）の神経基盤であると提案された。また、試行の初めに提示される視覚刺激が課題遂行に成功したときに得られる報酬の量（ある／なしまたは量の大小）または種類を示すように連合させておくと、視覚刺激が提示されたときに一過性に生じる反応が刺激に連合された報酬条件を表わすようになることも示された。これらの結果は、目的としての報酬を前頭前野の神経細胞が表現し、目的達成に必要な情報を選択的に作業記憶に維持するなど、目的指向的行動への前頭前野神経回路の寄与をある程度明らかにした。

しかしこれまでのサルでの研究で使われた行動課題は、行為の内容が刺激により指定され、作業記憶に情報を維持すべき時間スパンが一試行の中の数秒に留まるなど、複雑な環境の中で行われる目的指向的行動のモデルとしては不十分な面が多かった。また多くの研究で神経細胞活動の記録が主溝付近の前頭前野背外側部に限られている面でも前頭前野の機能の全貌を明らかにする上では不十分であった。

2. 研究の目的

私達は前頭前野の損傷患者の臨床検査として最も感度の高い課題のひとつであるウィスコンシンカード分類課題をサルに訓練す

ることに成功し、前頭前野主溝領域を破壊が課題遂行に与える影響を測定し、課題遂行中の主溝領域の神経細胞活動を記録して成果を挙げてきた。今回の研究では、この研究を発展させ、目的指向的行動における前頭前野の各領域の働きとそのメカニズムの理解を進めることを目指した。

3. 研究の方法

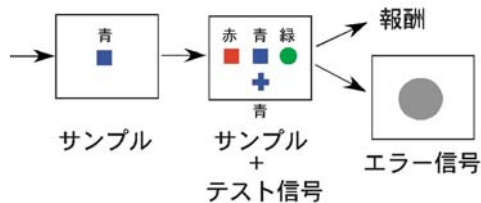
臨床検査で使われるウィスコンシンカード分類課題では、カードに表示されているシンボルの形、色、あるいは数のいずれかの次元でサンプルカードを参照カードにマッチさせ分類する。分類をどの次元で行うか（分類ルール／マッチングルール）の手がかりはまったく与えられず、被験者は試験者の正解／間違いのフィードバックだけを手掛りに分類ルールを推定しなければならない。分類ルールはしばらくの間は一定であるが、ときどき被験者への連絡なしに変更される。前頭前野に損傷のある患者は、一日の初めに最初の分類ルールを学習することは比較的容易であるが、変更の後の新しい分類ルールの学習が困難であるし、また新しい分類ルールを学習したように見えた後でもしばしば前の分類ルールに従った反応をしてしまう。この課題ではフィードバック自身が正しい分類ルールを指定しない。フィードバックを自分が適用した分類ルールに照らして解釈し、その結果を現在維持している分類ルールの保持強化または棄却に用い、現在有効なルールを試行をまたいで作業記憶に維持しなければならない（下図）。

ウィスコンシンカード分類テスト



サルでは数の概念の発達が悪いので、ウィスコンシンカード分類課題から数の次元を落とし、シンボルの形によるマッチングルールと色によるマッチングルールに限定してサル用の課題を設計した。まずサンプル刺激が表れ、次にテスト刺激が3個表れる。サルは、サンプル刺激と現在有効なマッチングルールにおいてマッチするテスト刺激を選ぶ。このテスト刺激をサルが触れるとジュース（細胞活動記録時）あるいはビスケットの粒（破

壊行動実験)を与えた。サンプル刺激およびテスト刺激には、6個の色と6個の形の組み合わせを用いた。同時に提示する3個のテスト刺激の内、一個はサンプルに色で一致し、他の一個は形で一致し、最後の一個は色でも形でも一致しなかった(下図)。マッチングルールはしばらくの間は一定であるが、正答率が85%(20試行中)に到達するとマッチングルールを変更した。



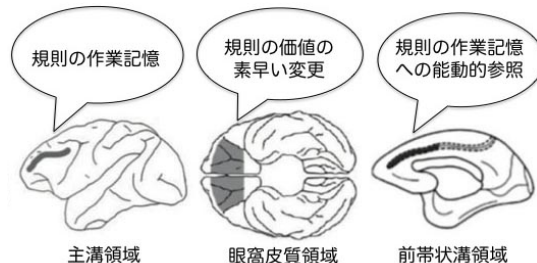
4. 研究成果

脳の部分破壊の影響観察実験を前頭眼窩野、前帯状溝皮質、前頭前野内背側部(9野)に拡大した。前頭眼窩野破壊サル群では、成功試行の経験をルール選択につなげる過程に問題があった。正常サルでは、1回の成功試行の後の成功率は75%程度まで回復したが、前頭眼窩野破壊サル群では、1回の成功試行の後の成功率はほとんどチャンスレベルに留まり、数回の成功を経験して初めて正しいルールを選択的に選んだ。これらのサルでは適用したルールと報酬の間の連合を形成するスピートに問題があると考えられる。課題遂行中の正常サルの前頭眼窩野から神経細胞活動記録を行うと、正しいテスト刺激選択への報酬として与えたジュースに反応するが、課題と関係なしに与えたジュースには反応しない細胞が多数記録された。これらの細胞の内には、現在有効なマッチングルールに依存してジュースへの反応の大きさが異なる細胞もあった。これらの神経細胞活動は報酬を直前に行った行為との関係で評価する過程に関係していると考えられる。

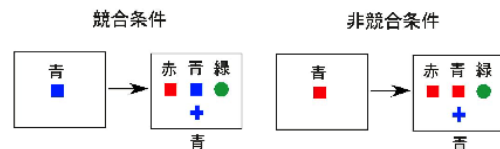
前帯状溝領域破壊サル群では、誤答での反応時間が短縮した。正常サルでは誤答での反応時間は正答での反応時間より約500ミリ秒長かった。誤答では準備中の選択に自信がない場合に分類規則の作業記憶への参照を再度行なっているために反応時間が長くなっているものと考えられる。誤答での反応時間の短縮は、このような再度の参照過程が前帯状溝領域で行なわれていたことを示唆する。課題遂行中の正常サルの前帯状溝領域から神経細胞活動を記録すると、その試行におけるサルの刺激選択が正答であるか誤答であるかに応じて、正答/誤答を知らせるフィードバックの前に活動を変化させる細胞が多数存在した。特に誤答で発火頻度が高い細胞が多かった。また、正答試行の中でも反応時間が長い試行ほど発火頻度が高い細胞が多数存在した。これらの神経細胞活動は、準備

中の選択に自身がない場合に作業記憶への参照を再度行うなどの誤答を避ける神経過程に関係していると考えられる。

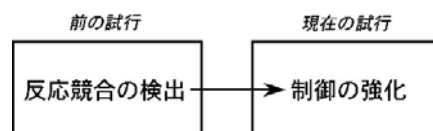
9野では課題遂行への影響がまったく現れなかった。これらの結果は、前頭前野背外側部、前頭眼窩野、前帯状溝領域は異なった要素的機能を果たすことでウィスコンシンカード分類課題などのルール依存行動に寄与することを示唆する(下図)。



2次元ウィスコンシンカード課題の通常条件では、テスト刺激の一個はサンプルに色で一致し、他の一個は形で一致する(競合条件)。サルは長期間に渡って色によるマッチングルールと形によるマッチングルールを学習しているので、現在有効であるマッチングルールがどちらであっても両方のルールにそった行為がある程度は励起され、反応競合が生じる。反応競合の影響を調べるために、テスト刺激の一個がサンプルと色でも形でも一致し、他の二個がいずれの次元でも一致しない非競合条件を導入した(下図)。非競合条件では反応の競合はない。



実際に、競合条件と非競合条件を混ぜ合わせて課題を遂行させると、競合条件でサルの正答率はより低く、反応時間も長かった。また、競合条件での試行に続く競合条件試行での反応時間は非競合条件での試行に続く競合条件試行での反応時間よりも短かった。これは、競合条件試行での反応競合の存在が検出され次の試行までに制御レベルを上げることによって、次の試行での反応時間を短縮していると思われる(下図)。



前帯状溝破壊サル群では競合条件試行に続く競合条件試行と非競合条件試行に続く競合条件試行の間での反応時間の差が維持されたが、主溝破壊群では反応時間差が消失した。さらに課題遂行中の正常サルの主溝領域から細胞活動記録を行なうと、競合条件に依存した細胞活動が記録され、次の試行まで維持された。競合条件の後で活動が高

まる細胞と、非競合条件の後で活動が高まる細胞がほぼ同数記録された。これらの破壊行動実験および細胞活動記録実験の結果は、主溝領域が反応競合の表出と保持によって次の試行における制御強化に重要な働きを示している。

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 13 件)

1. □Mansouri FA, Tanaka K, Buckley MJ (2009) Conflict-induced behavioural adjustment: a clue to the executive functions of prefrontal cortex. *Nature Reviews Neurosci.* 10: 141-152. 査読有
2. □Buckley MJ, Mansouri FA, Hoda H, Mahboubi M, Browning PFG, Kwok SC, Phillips A, Tanaka K (2009) Dissociable components of rule-guided behavior depend on distinct medial and prefrontal regions. *Science* 325: 52-58. 査読有
3. □Mansouri FA, Tanaka K, Buckley MJ (2009) Conflict-induced behavioural adjustment: a clue to the executive functions of prefrontal cortex. *Nature Reviews Neuroscience.* 10: 141-152. 査読有
4. □Mansouri FA, Buckley MJ, Tanaka K (2007) Mnemonic function of lateral prefrontal cortex in conflict-induced behavioral adjustment. *Science* 318: 987-990. 査読有

[学会発表] (計 12 件)

1. □Tanaka K (2010.3.23) Functional division among monkey prefrontal areas in goal-directed behavior, 招待講演、*The frontal lobe, Toronto*
2. □Mansouri F, Tanaka K, Buckley MJ (2009.9.18) The neuronal correlate of conflict-induced behavioral adjustment in prefrontal cortex. 第 32 回日本神経科学大会、名古屋
3. □Buckley MJ, Mansouri F, Tanaka K (2009.9.18) Dissociable components of rule-guided decision-making and executive control supported by different prefrontal and medial frontal cortical regions. 第 32 回日本神経科学大会、名古屋
4. □田中啓治 (2009.7.19) ウィスコンシンカード分類課題における前頭前野の働き. 日本認知心理学会第 7 回大会、特別講演、新座
5. □Mansouri F, Tanaka K (2008.11.19) Experiences conflict modulated neuronal responses to reward in prefrontal cortex. The 38th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washington DC
6. □Tanaka K (2008.6.20) Coding of cognitive control demand in the medial prefrontal neurons. In the symposium entitled “Implicit processing

and awareness”, 12th Annual Meeting of Association for the Scientific Study of Consciousness, Taipei, Taiwan

7. □Mansouri F, Buckley MJ, Tanaka K (2007.11.3-7) Mnemonic function of lateral prefrontal cortex in conflict-induced behavioral adjustment, *The 37th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego*
8. □Buckley MJ, Mansouri F, Mahboubi M, Kwok SC, Tanaka K (2007.11.3-7) Double dissociations in the effects of prefrontal cortex lesions in macaque monkeys on a Wisconsin Card Sorting Task analogue, the 37th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego
9. □Buckley MJ, Tanaka K, Mahboubi M, Mansouri FA (2007.9.17) Double dissociations between the effects of prefrontal lesions, and also between prefrontal and anterior cingulate cortical lesions, in macaque monkeys on a Wisconsin Card Sorting Task analogue, 39th Annual Meeting of European Brain and Behaviour Society, Trieste, Italy
10. □Mansouri F., Buckley M.J., Tanaka K (2007.9.10-12) Mnemonic function of lateral prefrontal cortex in conflict-induced behavioral adjustment. 第 30 回日本神経科学大会. 横浜
11. □Buckley MJ, Mansouri FA, Mahboubi M, Browning PGF, Hoda H, Kwok SC, Phillips A, Tanaka K (2007.9.10-12) Effects of prefrontal and anterior cingulate lesions in monkeys on a Wisconsin Card Sorting Task (WCST) analogue, 第 30 回日本神経科学大会. 横浜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 啓治 (TANAKA KEIJI)

独立行政法人理化学研究所・認知機能表現研究チーム・チームリーダー

00221391