

平成 22 年 5 月 25 日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2009

課題番号：19300110

研究課題名（和文）前頭前野における異種情報の統合と数量情報の抽出

研究課題名（英文）Integration of multiple information and quantitative processing of neural representation in the lateral prefrontal cortex.

研究代表者

丹治 順（TANJI JUN）

玉川大学・脳科学研究所・教授

研究者番号：10001885

研究成果の概要（和文）：

まず霊長類動物を用いた実験で大脳前頭前野の細胞活動を調べた。多種類の感覚情報を受け取り、それらを統合して行動に必要な数量情報に変換する過程が、外側前頭前野で行われる実態を細胞活動の解析で明らかにした。次に、多種の行動のカテゴリーを生成し、それによって行うべき行動の計画を効率化する前頭前野の働きを見出した。さらに、ヒトの内側前頭前野において神経活動を調べ、行動のルールを判定する活動の存在を見つけた。

研究成果の概要（英文）：We found that prefrontal neurons are involved in integrating sensory information of multiple modalities to transform into numerical information required to regulate future actions. We also found that prefrontal neurons play a role in categorizing patterns of future actions. Furthermore, we found an activity focus in the medial prefrontal cortex while human subjects were engaged in identifying a behavioral rule out of multiple candidates.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	9,200,000	2,760,000	11,960,000
2008年度	2,900,000	870,000	3,770,000
2009年度	2,900,000	870,000	3,770,000
年度			
年度			
総計	15,000,000	4,500,000	19,500,000

研究分野：神経生理学

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：

(1) 前頭前野 (2) 情報統合 (3) 数量表現 (4) 感覚情報 (5) 脳高次機能 (6) 行動発現
(7) 神経細胞 (8) 霊長類

1. 研究開始当初の背景

大脳皮質の前頭前野は霊長類で最も発達した高位の連合野であり、ヒトでは人格の根

幹を担う脳領域である。その機能を知ること
は認知機能解明のキーポイントであるが、広
汎で多様な前頭前野のはたらきのメカニズ
ムの大半は未解明のまま残されていた。

従来の研究では、前頭前野は外界に対する選択的注意、短期記憶の収集と保持等における役割が着目され、作業記憶に関する研究が主流であったが、最近では連合学習とその適応的制御、報酬情報の期待、行動の企画など、より多様な行動の制御への関与が注目されるようになってきた。

そこで高次元の情報処理系としての前頭前野の働きを、よりダイナミックに調べる研究の必要性が重要視された。そのためには、綿密に計画された行動条件において、要求事項を明確にした行動課題を設定し、細胞活動を詳細に解析することが必須とみなされた。

2. 研究の目的

代表者は、行動の統合的制御の観点から前頭前野機能の研究に従事し、最近得られた研究成果は以下の3点に集約される。①行動企画における前頭前野細胞の活動が行動のルールと内容を表現すること、②前頭前野において表現される情報は企図した運動ではなく、動作結果であること、③複数の目標を設定し、順次最終目標に到達する事を要求されたとき、前頭前野の細胞活動は最終的に到達すべきゴール（目標）のみならずゴールにいたる中間目標が行動経過中に表現されていることが見出された。

これらの研究成果を基礎としつつ、新たな視点で研究を展開しようとした。その視点とは、前頭前野における情報の統合と必要情報の抽出である。第一に、行おうとする多数の行動のパターンをカテゴリー化する事によって、行動企画の組織化を要求したときに、情報のカテゴリー化が前頭前野の細胞活動によって表現されるか否かを確かめようとした。第二に脳内の複数の情報を統合して必要とする情報に変換する過程に着目し、外側前頭前野の関与を解明しようとした。具体的には、視覚・聴覚・体性感覚の3種の情報が外側前頭前野でどのように統合され、抽象的な情報のひとつである数量情報として抽出されるかというテーマに焦点を絞り、異種情報の統合から数量情報の表現に至る過程に前頭前野の細胞が如何に関与するかについて知ることを目的とした。さらに、ヒトの大脳の活動を記録し、行動決定のルールを同定するという知的作業をおこなったときに、前頭前野のどの部位が活動するかを知ることにも目的とした。

以上の3点に焦点を絞って、前頭前野の活動の動態を明らかにすることがこの研究の目的である。

3. 研究の方法

以下の三通りの研究方法により研究を進め

た。

(1)ニホンザルを訓練し、以下の課題を学習させた。保持したハンドルに対し、押す、引く、回すの3種類の動作を、時間間隔をおいて、所定の順序で4回行わせた。その手順は11通り設定し、それぞれ記憶することを要求したが、4動作のパターンは、①交互、②二連続2交代、③四連続のカテゴリーのいずれかに属していた。それらの全てを記憶することを学習するうちに、サルはカテゴリー情報を利用して効率化を実現していることが行動解析から明らかとなった。そこでそのような課題実行中の細胞活動を前頭前野から広汎に記録し解析した。

(2)以下の課題を学習させた。3種類の感覚信号を生成して与えた。第一に、視覚信号を表示したが、同一図形を0.5秒間ずつ4回表示し、表示間隔をランダムに変えた。4回目の表示から1秒以内にキー操作による応答を行わせた。この課題を遂行するためには、図形表示の回数という数量的情報を脳内に生成する必要があり、4回目の視覚信号であることを正確に認知することを義務付ける課題とした。第二に、聴覚信号を与え、同様に4回目の信号開始後1秒以内に応答させた。第三に、体性感覚信号として高頻度振動刺激を与えた。

以上の課題においては信号の回数を認知することが必要条件であり、3種類の感覚信号から数量情報の脳内生成を課する行動課題となった。課題学習が完成した時点で、3種類の感覚種に対して統合が進行する段階に応じ、細胞活動の動態がどのように変遷するかを詳細に検討した。

(3)動作選択を適切に行うには、状況に特異的なルールに従うことが必要であるが、そのルールが不明である場合には、まずルールの同定が必要となる。そのためには、ルールに関する仮説をたて、それが正しいか否かを検証する方策をとることが多い。このような状況における、ルール同定を行うときに、脳のどの部位が関与するかは興味深い問題である。ルール同定及び、それに引き続くルールの適用の際に特異的に活動する脳の領域を調べるために、fMRI法を用い、成人を対象として実験を行った。

被験者は眼前のスクリーン上に提示された赤または青のカードを、“シーケンス”ルールまたは“ランダム”ルールに基づいて選択することが要求された。被験者には選択結果の正誤を知らせるフィードバック信号のみが与えられ、それによってルールを同定することを課題とした。ルール同定に成功した時点を検出し、その行動epochに同期して出現する脳活動を解析した。それに引き続き、ルールに基づいて動作選択を行う際の活動も解析した。

4. 研究成果

上記の3つの手法による研究の結果、以下の研究成果が得られた。

(1) 多数の行動を企画するとき、行動内容のカテゴリー化が行われ、サルの前頭前野細胞がそのカテゴリーを表現することを明らかにした。サルが一連の行動を企画している期間中に、交互、2連続、4連続のいずれかのカテゴリーに特異的に活動する細胞が、32%認められた。図1の例では、活動は2連続2交代パターンの動作を行う企画過程においてのみみられ、他のカテゴリーの動作企画においては活動が変化していない。興味深いことに、動作の順序自体をコードする細胞活動は少数で、そのような活動例は前頭前野ではなく、大脳半球内側の前補足運動野で顕著であった。また、前頭前野の細胞活動に関して、ROC解析を行ったところ、行動企画中の細胞活動特性によって、個体が行う行動のカテゴリーを先見することができることも明らかとなった。さらに、サルがカテゴリーエラーを犯した時には、カテゴリー特異的な細胞活動は認められなかった。以上の知見は、行うべき行動の時間構造を前頭前野が概念レベルにおいて計画していることを示唆するものである。

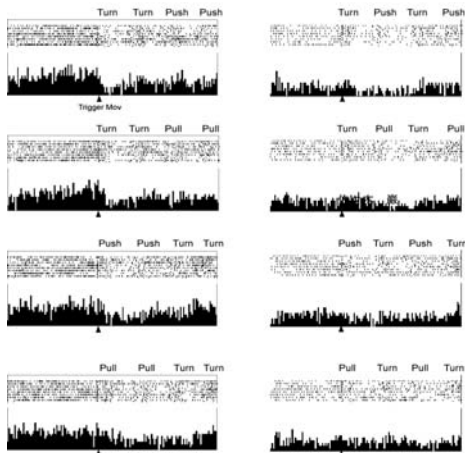


図1. 二連続パターンのカテゴリーの動作企画過程に特異的な前頭前野の細胞活動

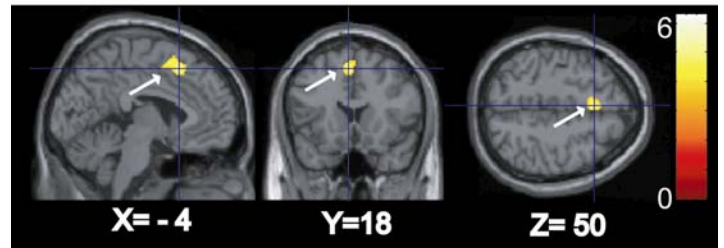
(2) 異種情報の統合から数的情報の表現に至る過程に前頭前野の細胞が如何に関与するかについて、活動の動態を調べた。3種類の感覚種に対する短潜時の反応は、外側前頭前野のそれぞれ固有な部位に分布し、視覚、聴覚、体性感覚のいずれか一つに対する応答が過半数の細胞で観察されたが、長潜時の応答においては異種感覚種の応答を示す細胞があった。短潜時の応答について解析すると、視覚応答は外側前頭前野の尾側を中心として広い分布を示したが、聴覚応答は主溝より内側に分布し、体性感覚応答は主溝より外側

に分布していた。短潜時応答では個々の細胞の多くはひとつの modality に応答した。それとは対照的に、bimodal ないし trimodal の応答は、より長い潜時で認められ、それらの細胞は46野の後方内側に集約される。

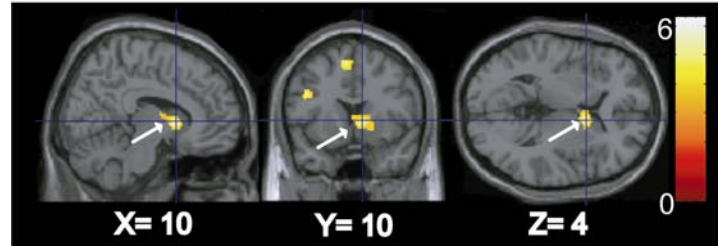
入力は、大部分が前頭前野の個々の細胞で受け止められ、その後前頭前野内部で集約され、さらに入力回数の情報が加えられるという過程が進行すると解釈された。さらに、感覚種によらずに、感覚信号の回数を表現する細胞も存在することが見出された。この事実は、行動に必要な感覚情報の変換過程が前頭前野内部で生ずる可能性を示唆する。

(3) ヒトの被験者が、行動のルール同定をいつ行ったかを正確に察知することができた。その結果、ルールを発見した時点において、内側前頭前野後方部 (pmFC) に活動増加が認められた (図A)。他方、尾状核、外側前頭前野及びび島にも活動増加が見られた (図B)。特に pmFC と尾状核の活動増加は顕著であった。

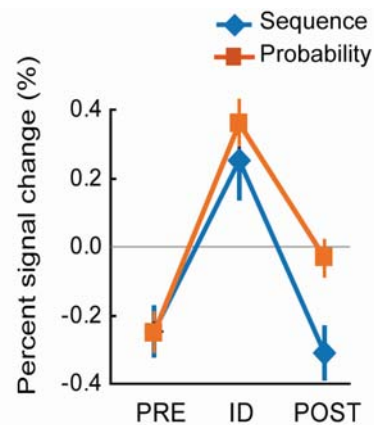
A pmFC (Area 6/8/32)



B Caudate N.



C



さらに両者の領域には活動の相関が見られた。これらの部位は、ルールの適用の際の活動部位とは明らかに異なった部位であることも判明した。また、図Cに示すように、ルール発見時の活動は、その前後に比べて優位に高い事が、“シーケンス”、“ランダム”のいずれのルールについても見られた。

霊長類動物とヒトを対象とした実験研究によって得られた上記の知見は、大脳前頭前野の機能理解を格段に進めたとみなされ、それらの成果は国際学会で発表したのみならず、欧米国際誌に発表し、大きな反響を得ることができた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 16 件) 査読有

- ①Yamagata T, Nakayama Y, Tanji J, Hoshi E. Processing of visual signals for direct specification of motor targets and for conceptual representation of action targets in the dorsal and ventral premotor cortex. **J Neurophysiol.** 102:3280-3294 (2009)
- ②Shinomoto S, Kim H, Tanji J, Toyama K. Relating neuronal firing patterns to functional differentiation of cerebral cortex. **PLoS Comput Biol.** 5:e1000433 (2009)
- ③Tachibana K, Suzuki K, Mori E, Miura N, Kawashima R, Horie K, Sato S, Tanji J, Mushiake H. Neural activity in the human brain signals logical rule identification. **J Neurophysiol.** 2009 Sep;102(3):1526-37.
- ④Mita A, Mushiake H, Shima K, Matsuzaka Y, Tanji J. Interval time coding by neurons in the presupplementary and supplementary motor areas. **Nat Neurosci.** 12:502-507 (2009)
- ⑤Nakajima T, Hosaka R, Mushiake H, Tanji J. Covert representation of second-next movement in the pre-supplementary motor area of monkeys. **J Neurophysiol.** 101:1883-1889 (2009)
- ⑥Tanji J, Hoshi E. Role of the lateral prefrontal cortex in executive behavioral control. **Physiol Rev.** 88(1): 37-57 (2008)
- ⑦Nakayama Y, Yamagata T, Tanji J, Hoshi E. Transformation of a virtual action plan into a motor plan in the premotor cortex. **J Neurosci.** 28(41):10287-10297 (2008)
- ⑧Sakamoto K, Mushiake H, Saito N, Aihara K, Yano M, Tanji J. Discharge synchrony during the transition of behavioral goal representations encoded by discharge rates of prefrontal neurons.

Cereb Cortex. 18(9):2036-2045 (2008)

- ⑨Shima K, Isoda M, Mushiake H, Tanji J. Categorization of behavioral sequences in the prefrontal cortex. **Nature.** 445: 315-318 (2007)

[学会発表] (計 12 件)

- ①Yamagata T, Nakayama Y, Tanji J, Hoshi E. Response properties of neurons in the premotor and prefrontal cortices to the appearance of visuospatial and instruction signals. (第 36 回国際生理学会、京都、2009 年 8 月)
- ②Tachibana K, Suzuki K, Mori E, Tanji J, and Mushiake H. Involvement of caudate nucleus and posterior medial prefrontal cortex in behavioral rule identification. (第 37 回北米神経科学会 サンディエゴ、2007 年 11 月 3-7 日)
- ③坂本和弘、吉田 隼、虫明 元、合原一幸、丹治 順：サル前頭前野における錐体細胞・介在細胞のゴール表現の遷移。(第 30 回日本神経科学大会、横浜、2007 年 9 月 10 日)
- ④丹治 順：随意運動と大脳皮質。(第 22 回日本大脳基底核研究会、旭川、2007 年 8 月 26 日)
- ⑤丹治 順：運動と行動発現における大脳前頭葉の役割。(第 42 回日本理学療法学会大会、新潟、2007 年 5 月 26 日)

[図書] (計 1 件)

- ①Tanji J, and Hoshi E. (2009) Premotor areas: medial. Encyclopedia of Neuroscience. pp. 925-933. Elsevier.

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

丹治 順 (TANJI JUN)
玉川大学・脳科学研究所・教授
研究者番号：10001885