

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07726

研究課題名（和文）前頭前野神経細胞の動的情報表現の研究

研究課題名（英文）Dynamic information representation of prefrontal neurons

研究代表者

坂本 一寛 (Kazuhiro, Sakamoto)

東北医科薬科大学・医学部・准教授

研究者番号：80261569

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：前頭前野神経活動の動的情報表現を解明するために、行動計画課題遂行中のサル外側前頭前野の局所場電位(local field potential, 以下LFP)の振幅の課題依存性変化を解析したところ、外側前頭前野背側部では課題のルール（認知的操作と運動との対応関係。これは一定正解試行回数毎に切り替わる）に応じてガンマ領域（30-12 Hz）が、腹側部では作業記憶に留めておくべき情報の中身に応じて留めておくべき時期（遅延期）のデルタ・シータ領域（1-7 Hz）が変化を示した。これらの結果は、LFPにおいても外側前頭前野の機能分化が見られることを示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

外側前頭前野から記録されたLFPの課題依存性変化を検討した研究はあまり多くなく、その中でも背側部と腹側部の違いを示した研究はほとんど存在しない。その意味で、本研究成果は大きな学術的意義がある。行動計画課題の複雑さがそれらの機能さをあらわにしたと思われる。また、ヒト高次脳機能の優れたモデルであるサルで脳波のもととなる信号であるLFPについてこのような成果が出たことは、今後、高次脳機能障害の診断に行動計画課題と脳波を利用できる可能性を開いた。この点に社会的意義がある。

研究成果の概要（英文）：To elucidate the dynamic information representation of prefrontal neural activity, we analyzed task-dependent changes in the amplitude of local field potentials (LFPs) in the monkey lateral prefrontal cortex during an action planning task. In the dorsolateral prefrontal cortex, the gamma area (3 - 12 Hz) changed in response to the task rule (the correspondence between cognitive operations and movements, which switches after a fixed number of correct trials), whereas in the ventral prefrontal cortex, the delta-theta area (1 - 7 Hz) changed during the delay period, depending on the information to be retained in the working memory. These results indicate that functional differentiation of the lateral prefrontal cortex is also observed in the LFP.

研究分野：神経科学

キーワード：サル 前頭前野 局所場電位（LFP） 機能分化

1. 研究開始当初の背景

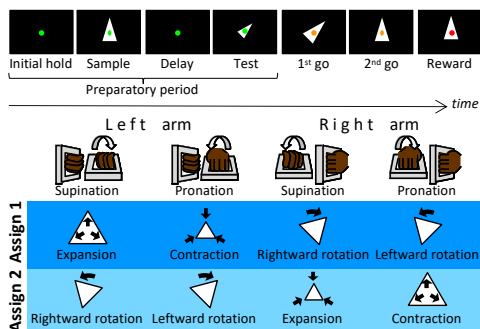
局所場電位(local field potential, 以下 LFP)は、脳から記録される電氣的信号で、細胞発火を反映する信号より比較的低い周波数成分をもち、頭皮から非侵襲的に記録できる脳波の元となる信号である。一方、前頭前野、特に、外側前頭前野は、解剖学的には齧歯類には存在せず、実行機能、つまり、一時的に必要な情報を保持する作業記憶やそれに基づく行動計画・問題解決において重要な役割を持ち、高次脳機能の中心的な役割を担う。マカクザルはヒト高次脳機能の優れた実験動物モデルで、特に、我が国の固有種ニホンザルはマカク属の中で知能が高いと言われ、ニホンザルに実行機能を要する高度な課題を用いて神経活動を記録解析することは、ヒト高次脳機能の解明を通じ、高次脳機能障害の診断・治療につながる。特に、LFP の課題依存性変化を検討することは、ヒトから得られる脳波信号を利用する上でも欠かせない。

2. 研究の目的

このような背景の下、本研究では、行動計画課題遂行中のサル外側前頭前野より LFP を記録し、その課題依存性の変化を明らかにすることにした。

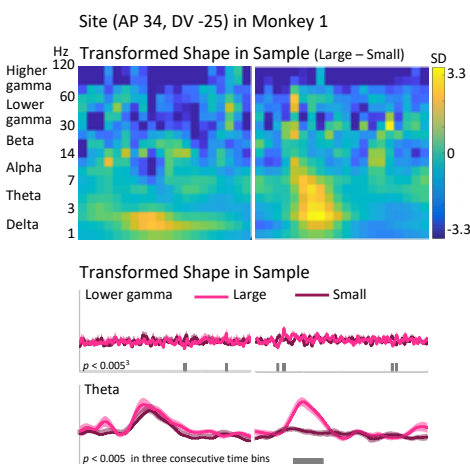
3. 研究の方法

具体的には、形操作課題(右図)と呼ばれる課題をサルに学習させ、課題遂行中の外側前頭前野に微小電極を刺入し LFP を記録し、その時間周波数変化を LFP のウェーブレット解析し、更にその課題依存性の変化を stepwise 回帰分析、つまり、説明変数を基準に応じて抜き差しし、最適な重回帰モデルを自動的に得る手法で明らかにした。形操作課題とは、最初に提示されたサンプル刺激に合致するように、遅延期を経て提示されたテスト刺激の向きとサイズを変化させることを要求する課題である(右図上)。そのために動物はサンプル刺激についての情報を作業記憶に保持し、操作手順についての行動計画を立てねばならない。また、腕の運動と認知的操作内容の対応関係のルール(以下ルール)は一定正解数毎に切り替わる。

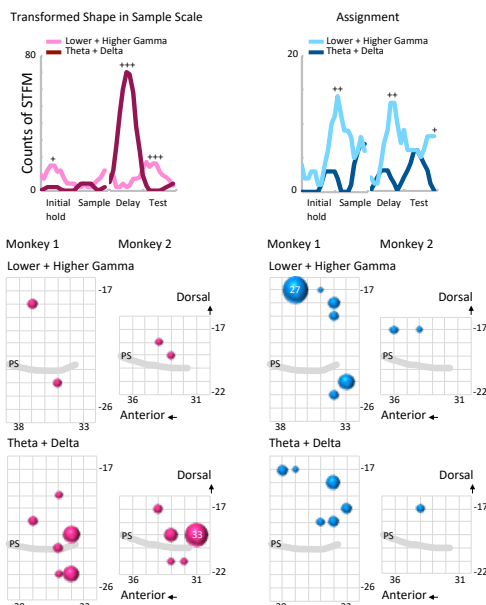


4. 研究成果

右図に外側前頭前野腹側部のある部位より記録した LFP の時間周波数スペクトル(上)と、低ガンマ領域(30-60 Hz)(中)とシータ領域(3-7 Hz)(下)の波形の包絡線をサンプル刺激のサイズによって区別し加算平均したものを示した。横軸は時間で、左側の図はサンプル刺激提示前後1秒、右側の図はテスト刺激提示前後1秒を示している。つまり、時間周波数成分の右図の中程左の黄色い部分は、サンプル刺激についての作業記憶を要求する遅延期に、シータ領域を中心に LFP 振幅が上昇していることを示している。そして、下図右の違いは、そのシータ成分の上昇がサンプル刺激サイズについての作業記憶に関わっていることを示唆する。



同様の解析を用いた2頭のサルの全ての記録点について行い、有意に変化した時間周波数ブロック数(時間周波数スペクトル内のデジタイズされた区分の数)を時間的にプロットしたのが右図上二つのグラフ、その空間分布を示したのが下の8つのマップである。時間プロット左は、サンプル刺激のサイズに応じてシータ+デルタ領域が上昇するが、ガンマ両機ではそれが見られないこと。対照的に、時間プロット右はサンプルやテスト刺激提示前後にルールに対応したガンマ領域の変化を示している。これら二つの変化は2頭共通してそれぞれ外側前頭前野腹側部、背側部に偏って観察された(それぞれ赤で左側、青で右側)。これらの結果は、LFP レベルで外側前頭前野に明確な領域差が観察されることを示し、腹側部と背側部の機能差を LFP レベルで示唆した重要な結果だと言える。

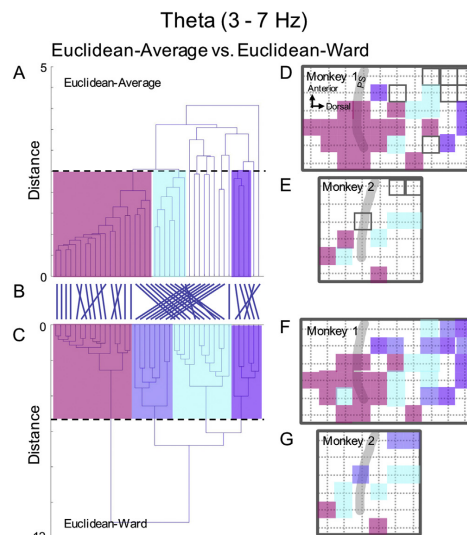


外側前頭前野の機能分化は時間周波数スペクトルパタンの階層クラスタ解析によっても指示された。右図は前項の時間周波数スペクトルのうちシータ領域の特徴を異なる距離指標 (Euclidean-Average, 上 ; Euclidean-Ward, 下) でクラスタに仕分けたものである。2つの指標とも高い整合性で外側前頭前野腹側部 (マップ D-G の左側で赤い部分。左図の階層クラスタ解析の赤い部分に対応) に特徴的な時間周波数パターンを見出している。

今後は、各記録点の個性や神経細胞の発火と LFP の位相関係、背側運動前野との同期性などについて検討していく予定である。

大脳皮質の機能分化については多くの知見があるもののまだまだ明らかにせねばならないことが多い。特に、前頭葉においては、機能が明確に理解されていない領域も多くある。また、予備的な結果から、前頭前野においても第一次視覚野で知られているようなカラム構造の存在がありそうであるという感触を掴んでいる。

前頭前野は複雑な環境に柔軟に適応する上で重要な役割を果たす。その機能を発揮する上で、前頭前野の神経細胞やカラム構造等の局所神経回路が機能分化しつつ協働することが重要であると思われる。今後、そのような前頭前野の描像を描いていくつもりである。



参考文献

1. Kazuhiro Sakamoto, Norihiko Kawaguchi, Hajime Mushiake “Shape and Rule Information Is Reflected in Different Local Field Potential Frequencies and Different Areas of the Primate Lateral Prefrontal Cortex”Frontiers in Behavioral Neuroscience 16 750832
2. Kazuhiro Sakamoto, Norihiko Kawaguchi, Hajime Mushiake “Differences in task-phase-dependent time-frequency patterns of local field potentials in the dorsal and ventral regions of the monkey lateral prefrontal cortex”Neuroscience Research 156 41-49 2020

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Katakura Tokio, Yoshida Mikihiro, Hisano Haruki, Mushiake Hajime, Sakamoto Kazuhiro	4. 巻 15
2. 論文標題 Reinforcement Learning Model With Dynamic State Space Tested on Target Search Tasks for Monkeys: Self-Determination of Previous States Based on Experience Saturation and Decision Uniqueness	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Computational Neuroscience	6. 最初と最後の頁 784592
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fncom.2021.784592	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sakamoto Kazuhiro, Okuzaki Hidetake, Sato Akinori, Mushiake Hajime	4. 巻 10.1101/2021.09.30.
2. 論文標題 Experience resetting in reinforcement learning facilitates exploration?exploitation transitions during a behavioral task for primates	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 462676
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2021.09.30.462676	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Watanabe Tomofumi, Sakamoto Kazuhiro	4. 巻 170
2. 論文標題 Meta-analysis of cognitive and behavioral tests in leptin- and leptin receptor-deficient mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 217 ~ 235
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neures.2020.11.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tanaka Tetsu, Katayama Norihiro, Sakamoto Kazuhiro, Osanai Makoto, Mushiake Hajime	4. 巻 1293
2. 論文標題 Multimodal Functional Analysis Platform: 2. Development of Si Opto-Electro Multifunctional Neural Probe with Multiple Optical Waveguides and Embedded Optical Fiber for Optogenetics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advances in experimental medicine and biology	6. 最初と最後の頁 481 ~ 491
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-981-15-8763-4_32	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sakamoto Kazuhiro, Kawaguchi Norihiko, Mushiake Hajime	4. 巻 156
2. 論文標題 Differences in task-phase-dependent time-frequency patterns of local field potentials in the dorsal and ventral regions of the monkey lateral prefrontal cortex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 41 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2019.12.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakamoto Kazuhiro, Yamada Hinata, Kawaguchi Norihiko, Furusawa Yoshito, Saito Naohiro, Mushiake Hajime	4. 巻 16
2. 論文標題 Reinforcement Learning Model With Dynamic State Space Tested on Target Search Tasks for Monkeys: Extension to Learning Task Events	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Computational Neuroscience	6. 最初と最後の頁 784604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncom.2022.784604	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakamoto Kazuhiro, Kawaguchi Norihiko, Mushiake Hajime	4. 巻 16
2. 論文標題 Shape and Rule Information Is Reflected in Different Local Field Potential Frequencies and Different Areas of the Primate Lateral Prefrontal Cortex	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Behavioral Neuroscience	6. 最初と最後の頁 750832
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnbeh.2022.750832	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 坂本一寛
2. 発表標題 動的強化学習における中庸
3. 学会等名 第31回日本神経回路学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本一寛
2. 発表標題 行動計画中の外側前頭前野局所場電位の変化
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂本一寛, 川口典彦, 虫明元
2. 発表標題 形操作課題中のサル外側前頭前野シート振動の課題関連性の多元解析
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本 一寛, 川口 典彦, 虫明 元
2. 発表標題 シートおよびガンマ振動はサルの外側前頭前野内のサブ領域の違いを特徴付ける [2P-171]
3. 学会等名 第43回 日本神経科学大会 2020年7月30日（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤彰紀, 奥崎秀武, 虫明元, 坂本一寛
2. 発表標題 ターゲット探索課題を段階的に学習するニューラルネット強化学習モデル
3. 学会等名 The 30th Annual Conference of the Japanese Neural Network Society (P1-19) 2020年12月
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuhiro Sakamoto
2. 発表標題 Higher brain function research needs good questions and theories
3. 学会等名 NIPS workshop 2022 "Multi-disciplinary approach to understand neuronal network architecture for controlling motor actions" (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 坂本 一寛
2. 発表標題 メレオロジーと強化学習の接点
3. 学会等名 第100回 日本生理学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kazuhiro Sakamoto, Naohiro Saito, Shun Yoshida, Hajime Mushiake
2. 発表標題 A dynamic, economical, and robust coding scheme in the lateral prefrontal neurons of monkeys
3. 学会等名 The 29th International Conference on Neural Information Processing (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazuhiro Sakamoto, Naohiro Saito, Shun Yoshida, Hajime Mushiake
2. 発表標題 Increased firing variability may be an early warning signal of bifurcation in neuronal networks: Validation in action planning-related cells of monkey prefrontal cortex
3. 学会等名 Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村 尚己, 虫明 元, 坂本 一寛
2. 発表標題 高次運動野の機能分化を説明する動的状態空間強化学習モデル
3. 学会等名 電子情報通信学会 (ニューロコンピューティング) 研究専門委員会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂本一寛
2. 発表標題 機械学習を超える脳 - 高次脳機能の神経生理学と計算論からの展望 -
3. 学会等名 APSIPA BioSiPS Workshop 2022 in Kitami (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂本 一寛, 片倉 世雄, 虫明 元
2. 発表標題 決定一意性、学習飽和度は状態空間拡張の適切さを規定する~動的状態空間強化学習モデルとディリクレモデルとの比較 [3P-261]
3. 学会等名 NEURO2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村 尚己, 虫明 元, 坂本 一寛
2. 発表標題 高次運動野機能分化を再現する動的状態空間強化学習モデル [1P-310]
3. 学会等名 NEURO2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazuhiro Sakamoto
2. 発表標題 Multidimensional analysis of extracellular potentials in the cerebral cortex
3. 学会等名 Nara Institute of Science and Technology, Information Science, Colloquium A (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂本一寛
2. 発表標題 無限定環境における学習～メレオロジカルな学習とは？
3. 学会等名 First Symposium on Data-driven Modeling in Complex Systems (Kobe University) (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂本 一寛
2. 発表標題 キーワードは無限系環境 - 複雑系神経科学の視座 -
3. 学会等名 実装フェスタ関西2020 (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------