

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2009～2013

課題番号：21240024

研究課題名(和文) 遂行機能に関わる前頭連合野神経機構の解明

研究課題名(英文) Neural mechanisms for executive functions in the prefrontal cortex

研究代表者

船橋 新太郎 (Funahashi, Shintaro)

京都大学・こころの未来研究センター・教授

研究者番号：00145830

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 29,000,000円、(間接経費) 8,700,000円

研究成果の概要(和文)：前頭連合野の重要な機能である遂行機能は、前頭連合野から後部連合野に出力される制御信号により実行されるが、その信号の実態は明らかではない。前頭連合野の制御による記憶想起が必要な対連合学習課題をサルに行わせ、前頭連合野外側部の細胞活動を解析したところ、刺激対選択性を示す細胞や遅延期間活動をもつ細胞が制御信号を生成し、これらの細胞からの出力が後部連合野に働きかけ、必要な情報を想起させていることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Executive function is the most important function of the prefrontal cortex. Prefrontal neurons generate top-down control signals and, by sending these signals to the posterior association cortices, the prefrontal cortex controls a variety of operations occurred in the posterior cortices. However, the nature of the top-down control signal is not yet known. In the present study, we analyzed prefrontal activities while monkeys performed a pair-association task that was required to retrieve specific information from long-term memory under the top-down control of the prefrontal cortex. We found that stimulus-pair-selective visual responses and pair-selective delay-period activities must be candidates of top-down control signals and that these activities are sent to the posterior association cortices and act as signals to retrieve paired associate of the sample stimulus.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・認知科学

キーワード：前頭連合野 遂行機能 記憶想起 トップダウン制御 単一ニューロン活動 サル 対連合学習課題

### 1. 研究開始当初の背景

前頭連合野は、思考、判断、意思決定、問題解決など、高次認知機能の遂行に関わっていることが知られている。前頭連合野は後部連合野と密接な相互連絡をもち、これらの連合野から様々な感覚情報を受け取ると同時に、これらの連合野に信号を送り、そこでの情報処理を制御していることが知られている。このような機能は遂行機能と呼ばれ、その実行においては、前頭連合野から出力されるトップ・ダウン制御信号が重要な働きをしている。前頭連合野からのトップ・ダウン制御が長期記憶からの情報の想起やワーキングメモリに関わっていることが、ヒトのfMRI研究や動物実験で明らかにされているが、前頭連合野で生成されるトップ・ダウン制御信号の実態や生成の仕組みは明らかではない。そこで、動物実験とヒトの脳機能イメージング研究とから得られる結果をもとに、前頭連合野のトップ・ダウン制御信号を解明し、遂行機能の仕組みを明らかにする。

### 2. 研究の目的

前頭連合野が発するトップ・ダウン制御の実態と機能を明らかにすることにより、前頭連合野の最も重要な機能である遂行機能の神経メカニズムを理解する。視覚刺激を使用した対連合学習課題ならびにメタ認知課題を使用し、前頭連合野で記録される課題関連活動の解析により、前頭連合野で生成されるトップ・ダウン制御信号の実態、遂行機能実行における役割を解明する。

### 3. 研究の方法

(1)3頭のサルに12対の視覚刺激を用いた対連合学習課題を学習させ、この課題実行中のサルの外側前頭連合野より単一ニューロン活動を記録し、解析した。この課題では、サルが手前のレバーを押すと顔前に設置したモニターに注視点が現れる。注視点を見ていると、視覚刺激1が注視点と重なる位置に0.5秒間呈示される。その後、5秒間の遅延期間に入り、サルはこの間注視点を見続けていなければならない。遅延期間の終了と同時に、視覚刺激2が注視点と重なる位置に0.5秒間呈示される。視覚刺激2が視覚刺激1と対を構成する刺激であれば、0.5秒以内にレバーを離すとサルに報酬が与えられる。視覚刺激1と対を構成する刺激でない場合は、レバーをさらに1秒間押し続けると刺激1と対を成す刺激が呈示され、0.5秒以内にレバーを離すと報酬が与えられる。同様の課題を使用した先行研究で、側頭葉で報告されているpair-coding activityやpair-recall activityとの比較を中心に課題関連活動の解析を行った。

(2)10人のヒトに、トップ・ダウン制御が必要な6対の視覚刺激を用いた対連合学習課題、トップ・ダウン制御が必要でない12種類の視覚刺激を使用した遅延見本合わせ課題、および視覚刺激に対する応答と運動反応に対

する応答を調べる対照課題を行ってもらい、トップ・ダウン制御にかかわるヒトの脳部位を、fMRIを用いて検討した。

(3)自身の記憶の確かさの判断をもとに反応選択を行うメタ記憶課題を2頭のサルに行わせ、自身の記憶の確かさをモニターする仕組みを通してトップ・ダウン制御の仕組みを検討した。記憶誘導性眼球運動を利用した遅延反応課題に手を加え、遅延期間の終了時に、記憶テストを「受ける」か「受けない」かの判断をサルに行わせた。「受ける」を選択した場合、遅延開始前に呈示された視覚刺激の呈示位置に眼球運動をすれば、好ましい報酬が与えられるが、間違えると罰が与えられる。一方、「受けない」を選択すると、正解となる場所に視覚刺激が現れ、そこへ眼球運動をすると、少量の報酬が与えられる。また、強制的にテストを「受けさせる」条件も加えた。遅延期間中に現れる妨害刺激の数と現れる位置を変えることにより課題の難易度を変え、難易度が上がると「受けない」試行が増加するが、正答率を比較すると、「受けさせる」試行に比べて「受ける」試行で高くなることを指標に、自身の記憶の確かさをモニターしていることをサルの行動で確かめた。この課題実行時の前頭連合野外側部のニューロン活動を解析し、自身の内的な状態をモニターする仕組みを検討した。

### 4. 研究成果

(1)12対の視覚刺激による対連合学習課題を3頭のサルに行わせ、サルの前頭連合野外側部より記録した約400個の単一ニューロン活動を解析した結果、(a)視覚刺激呈示に対して興奮性応答を示すニューロンの全てで刺激選択性が観察された。(b)同一視覚刺激が見本刺激、参照刺激、妨害刺激として呈示されるが、応答の強さや応答潜時の違いは見出されなかった。(c)対刺激に対して選択的に応答する対選択性ニューロンが見出された。(d)対選択性の強度分布を下側頭葉ニューロンと比較した結果、両者で違いは見出されなかった。(e)刺激選択性のある遅延期間活動が観察されたが、選択性強度は視覚応答に比べて低い。(f)前頭連合野においてもpair-recall activityに類似した活動が観察された。(g)側頭葉とは異なり、対選択性を示す遅延期間活動が多くのニューロンで観察された。(h)遅延期の時間経過による対選択性の強度変化を調べたところ、遅延期の終了に向けて対選択性強度の増加が観察された。これらの結果から、刺激対選択性を示す視覚応答ニューロンや遅延期間活動を示すニューロンが前頭連合野におけるトップ・ダウン制御信号を生成しているニューロンであり、これらのニューロンの出力により側頭葉で観察される情報想起関連活動(pair-recall activity)が生成され、側頭葉に貯蔵されている対情報が想起されることが明らかになった。

(2)ヒトの実験協力者10名に、サルで実施しているのと同じ対連合学習課題と、トップ・ダ

ウン制御を必要としない遅延見本合わせ課題、ならびに対照課題を行ってもらい、トップ・ダウン制御が必要な対連合学習課題でのみ賦活の観察される脳部位を、fMRI法によって同定した。fMRI測定の前での学習を可能にするため、6対の視覚刺激を用いて作成した対連合学習課題を使用した。その結果、前頭連合野の外側部および腹内側部で対連合学習実行時に特異的な賦活が観察された。この結果は、前頭連合野外側部が対連合学習課題に特異的に関わっていること、同時に、トップ・ダウン制御信号の生成に関わっていることが明らかになった。

(3)記憶誘導性眼球運動を利用した遅延反応課題の遅延期間に記憶を妨害する刺激を呈示して難易度を変化させ、遅延期の終了後に記憶テストを受けるかどうかの決定を行わせる課題を作製し、メタ認知機能の保持を示す行動が2頭のサルで観察されるかを検討した。その結果、難易度を上げると課題の正答率は低下していくが、強制的にテストを受けさせた条件に比べると、テストを受けることを選択した試行では正答率が有意に高くなった。また、難易度が上がるとテストを受けない試行の頻度も上昇した。このことは、サルが自身の記憶内容をモニターし、報酬を確実に獲得するために、テストを受けるか受けないかを効果的に判断していることを示し、メタ認知能力をもつことを示している。このような行動をしているサルの前頭連合野外側部からニューロン活動を記録し、解析したところ、ニューロン活動が表象している記憶刺激の位置選択性の強さの違いにより、テストを受けるか受けないかの判断がされていることが明らかになった。前頭連合野のニューロンのどのような活動が、記憶テストを受けるか受けないかの判断に使われるかは明らかになったが、その情報をもとに判断を下しているニューロンを明らかにすることはできなかった。今後は外側部だけではなく、他の領域での検討も含めて、研究を継続していく計画である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計18件)

1. Funahashi, S. (2013) Thalamic mediodorsal nucleus and its participation in spatial working memory processes: comparison with the prefrontal cortex. *Frontier in Systems Neuroscience*, 査読有, 7: 36 doi: 10.3389/fnsys.2013.00036.
2. Funahashi, S. and Andreas, J.M. (2013) Prefrontal cortex and neural mechanisms of executive function. *Journal of Physiology Paris*, 査読有, 107: 471-482. Doi:10.1016/j.jphysparis.2013.05.001.
3. Funahashi, S. (2013) Space representation in the prefrontal cortex. *Progress in Neurobiology*, 査読有, 103: 131-155. Doi:10.1016/j.pneurobio.2012.04.002.
4. Tanaka, A. and Funahashi, S. (2012) Macaque monkeys exhibit behavioral signs of metamemory in an oculomotor working memory task. *Behavioural Brain Research*, 査読有, 233: 256-270. Doi:10.1016/j.bbr.2012.05.013.
5. Watanabe, Y. and Funahashi, S. (2012) Thalamic mediodorsal nucleus and working memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 査読有, 36: 134-142. Doi:10.1016/j.neubiorev.2011.05.003.
6. 竹田里江, 竹田和良, 池田望, 松山清治, 船橋新太郎 (2012) 「作業が持つ意味を前頭連合野における認知と情動の相互作用から考えるー神経科学的知見に基づいたこれからの作業療法に向けてー」*作業療法*, 査読有, 31: 528-539.
7. 竹田里江, 竹田和良, 石合純夫, 池田望, 松山清治, 船橋新太郎 (2012) 「認知症患者に対するコンピュータを用いた認知機能向上訓練の効果ー前頭連合野機能を基盤とし個人の能力・興味にテーラード可能な訓練の開発と試行からー」*作業療法*, 査読有, 31: 452-462
8. 小田桐匡, 上田啓太, 村井俊哉, 大東祥孝, 船橋新太郎 (2012) 「系列物品使用障害のメカニズムの探求ー注視行動分析による検討からー」*神経心理学*, 査読有, 28: 49-65.
9. Funahashi, S. (2011) Brain mechanisms of happiness. *Psychologia*, 査読有, 54: 222-233
10. Andreas, J.M. and Funahashi, S. (2011) Primate prefrontal neurons encode the association of paired visual stimuli during the pair-association task. *Brain and Cognition*, 査読有, 76: 58-69. Doi:10.1016/j.bandc.2011.03.001.
11. Ichihara-Takeda, S., Takeda, K., and Funahashi, S. (2010) Reward acts as a signal to control delay-period activity in delayed-response tasks. *NeuroReport*, 査読有, 21: 367-370. Doi:10.1097/WNR.0bo13e32833776a3
12. Funahashi, S. (2010) Metacognition: a new method to study the nature of the mind. *Bulletin of the Nanzan Institute for Religion and Culture*, 査読有, 34: 36-40.
13. 船橋新太郎 (2009) 「注意欠陥・多動性障害と前頭葉機能」*情動研究会報*, 査読有無, 第4号
14. Shinomoto, S., Kim, H., Shimokawa, T., Matsuno, N., Funahashi, S., Shima, K., Fujita, I., Tamura, H., Doi, T., Kawano, K., Inaba, N., Fukushima, K., Kurkin, S., Kurata, K., Taira, M. Tsutsui, K., Komatsu, H., Ogawa, T., Koida, K., Tanji, J., and Toyama, K. (2009) Relating neuronal firing patterns to functional differentiation of cerebral cortex. *PLoS Computational Biology*, 査読

- 有, 5 (7) e10004 33: 1-10. Doi:10.1371/journal.pcbi.1000433.
15. Mochizuki, K. and Funahashi, S. (2009) Effect of emotional distracters on cognitive decision-making in Cambridge gambling task. *Psychologia*, 査読有, 52: 122-136
  16. Takebayashi, M. and Funahashi, S. (2009) Monkeys exhibit preference for biologically non-significant visual stimuli. *Psychologia*, 査読有, 52: 147-161
  17. Watanabe, Y., Takeda, K., and Funahashi, S. (2009) Population vector analysis of primate mediodorsal thalamic activity during oculomotor delayed-response performance. *Cerebral Cortex*, 査読有, 19: 1313-1321. Doi:10.1093/cercor/bhn170.
  18. 船橋新太郎 (2009) 「前頭前野におけるワーキングメモリの神経生理学的研究 - その40年の歩み -」*霊長類研究*, 査読有, 24: 273-287.
- [学会発表](計45件)
1. Funahashi, S. and Andreau, J.M. (2013) Pair selectivity of primate prefrontal neurons in visual paired association performances. 43th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2013), 2013/11/12, San Diego Convention Center, San Diego, USA.
  2. Tanaka, A. and Funahashi, S. (2013) Confidence Judgments and prefrontal neuronal activity in monkeys performing a spatial working memory task. 43th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2013), 2013/11/12, San Diego Convention Center, San Diego, USA.
  3. Watanabe, K. and Funahashi, S. (2013) Primate prefrontal activity during simultaneous performance of spatial attention and spatial working memory tasks. 43th Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2013), 2013/11/12, San Diego Convention Center, San Diego, USA.
  4. Funahashi, S. (2013) Function of reciprocal connections between prefrontal cortex and thalamic mediodorsal nucleus in spatial working memory. The 4th International Conference of Prefrontal Cortex, 2013/10/28-29, Nanchang University, Nanchang, China.
  5. Watanabe, K. and Funahashi, S. (2013) Prefrontal neuronal activity during simultaneous performance of a spatial attention and a spatial working memory tasks. 第36回日本神経科学大会、2013/6/20, 京都国際会館、京都市
  6. Mochizuki, K. and Funahashi, S. (2013) Role of the primate prefrontal neurons in choosing equally valuable actions. 第36回日本神経科学大会、2013/6/22, 京都国際会館、京都市
  7. Funahashi, S. and Andreau, J.M. (2013) Primate prefrontal activities in visual paired association performances. 第36回日本神経科学大会、2013/6/22, 京都国際会館、京都市
  8. Watanabe, Y. and Funahashi, S. (2013) Information transformation of thalamic mediodorsal neurons during spatial working memory performance. 41st Annual Meeting of the International Neuropsychological Society, 2013/2/6-9, Waikola, Hawaii, USA.
  9. 渡辺由美子、船橋新太郎 (2013) 視床背内側核における眼球運動関連活動の課題依存的な変化, 第90回日本生理学会大会, 2013/3/27-29, タワーホール船堀、東京都
  10. 高橋裕美、船橋新太郎 (2012) 架空の報酬情報が選択行動に与える影響の検討, 第35回日本神経科学大会, 2012/9/18, 名古屋国際会議場、名古屋市
  11. 田中暁生、船橋新太郎 (2012) サル前頭前野外側部へのムシモール注入による記憶とメタ記憶への影響, 第35回日本神経科学大会, 2012/9/18, 名古屋国際会議場、名古屋市
  12. 渡邊慶、船橋新太郎 (2012) 二重課題遂行中のサル前頭連合野神経活動, 第35回日本神経科学大会, 2012/9/18, 名古屋国際会議場、名古屋市
  13. 望月圭、船橋新太郎 (2012) 前頭連合野ニューロン活動のゆらぎが記憶誘導性眼球運動における選択に与える影響, 第35回日本神経科学大会, 2012/9/18, 名古屋国際会議場、名古屋市
  14. 船橋新太郎 (2012) 記憶再生における外側前頭前野の制御機能, 第35回日本神経科学大会シンポジウム「サル前頭前野における認知機能研究の展開」, 2012/9/18, 名古屋国際会議場、名古屋市
  15. Tanaka, A. and Funahashi, S. (2012) Impaired memory and spared metamemory: effects of muscimol injections into the macaque dorsolateral prefrontal cortex. 42<sup>nd</sup> Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2012), 2012/10/16, New Orleans Convention Center, New Orleans, USA.
  16. Watanabe, K. and Funahashi, S. (2012) Dual-tasking in monkeys: analyses of behavior and prefrontal neuron activities. 42<sup>nd</sup> Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2012), 2012/10/16, New Orleans Convention Center, New Orleans, USA.
  17. Takahashi, H. and Funahashi, S. (2012) Behavioral study of fictive outcome in a monkey using a value-based binary choice task. 42<sup>nd</sup> Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2012), 2012/10/17, New Orleans Convention Center,

- New Orleans, USA.
18. Funahashi, S. (2012) Prefrontal cortex and neural mechanism of executive function. 3rd International Symposium on Prefrontal Cortex, 2012/11/29-30, 京都大学稲盛財団記念館大会議室、京都市
  19. 船橋新太郎 (2012) 視空間性ワーキングメモリ遂行における前頭連合野—視床背内側核の役割, 平成 24 年度生理学研究所研究会「大脳皮質の作動原理究明をめざして」, 2012/12/6-7, 自然科学研究機構岡崎コンファレンスセンター、岡崎市
  20. Watanabe, K. and Funahashi, S. (2011) Prefrontal neuronal correlates of cognitive capacity limitation and its adaptive allocation revealed by a dual-task paradigm. 41st Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2011), 2011.11.14, Washington Convention Center, Washington, D.C., USA.
  21. Harish, O., Mochizuki, K., Mongillo, G., Hansel, D., and Funahashi, S. (2011) Patterns of errors in oculomotor delayed-response tasks: a window into working memory role in action selection. 41st Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2011), 2011.11.14, Washington Convention Center, Washington, D.C., USA.
  22. Tanaka, A. and Funahashi, S. (2011) Neural correlates of explicit memory in the macaque lateral prefrontal cortex. 41st Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2011), 2011.11.14, Washington Convention Center, Washington, D.C., USA.
  23. Goto, K., Kanazu, M., Yamamoto, H., Sawamoto, N., Fukuyama, H., and Funahashi, S. (2011) Prefrontal activation associated with the top-down signal in memory retrieval. 第 34 回日本神経科学大会, 2011.9.15, パシフィコ横浜、横浜市
  24. Mochizuki, K. and Funahashi, S. (2011) Neuronal activity in the prefrontal cortex during instructed and free choice oculomotor tasks. 第 34 回日本神経科学大会, 2011.9.17, パシフィコ横浜、横浜市
  25. Takahashi, H., Andreau, J.M., and Funahashi, S. (2011) Behavioral analysis of monkeys performing visual pair-association task. 第 34 回日本神経科学大会, 2011.9.17, パシフィコ横浜、横浜市
  26. Tanaka, A. and Funahashi, S. (2011) Neural correlates of explicit memory in monkeys performing an oculomotor delayed-response task. 第 34 回日本神経科学大会, 2011.9.17, パシフィコ横浜、横浜市
  27. Watanabe, K. and Funahashi, S. (2011) Neuronal correlates of cognitive resource allocation revealed by a dual-task paradigm. 第 34 回日本神経科学大会, 2011.9.17, パシフィコ横浜、横浜市
  28. Tanaka, A. and Funahashi, S. (2011) Activity of macaque prefrontal neurons during oculomotor delayed-response performance may reflect explicit memory processes. ASSC15, 2011.6. 9-12, 京都大学, 京都市
  29. Tanaka, A. and Funahashi, S. (2010) Memory-related activity of prefrontal neurons and metacognitive behavior in the rhesus monkey. Symposium on “Self-Reflective Cognition” at 15th Biennial Meeting of International Society for Comparative Psychology, 2010.5.19, 淡路夢舞台国際会議場.
  30. Andreau, J.M. and Funahashi, S. (2010) Primate prefrontal neurons encode associative information of paired visual stimuli: a neurophysiological study. 7th FENS Forum of European Neuroscience, 2010.7.5, RAI Convention Center, Amsterdam.
  31. Mochizuki, K. and Funahashi, S. (2010) Behavioural analysis of decision process in the self-selection oculomotor delayed response task. 第 33 回日本神経科学大会, 2010.9.3, 神戸コンベンションセンター、神戸市.
  32. Watanabe, K. and Funahashi, S. (2010) Focal attention modulates the spatial tuning of visually responsive neurons in the primate lateral prefrontal cortex. 第 33 回日本神経科学大会, 2010.9.3, 神戸コンベンションセンター、神戸市.
  33. Watanabe, K. and Funahashi, S. (2010) Voluntary attention induces spatial filtering of visual information in the primate lateral prefrontal cortex. 40th Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2010.11.14, San Diego Convention Center, San Diego, USA.
- 〔図書〕(計 6 件)
1. 竹林美佳、船橋新太郎 (2013) 「フラクタル図形に対するサルの好き嫌い」 葎阪直行編『美しさと共感を生む脳：神経美学からみた芸術』(新曜社) p. 117-136.
  2. Funahashi, S. and Tanaka, A. (2011) Metacognition: a new method for studying the nature of the mind. P. Swanson (ed.) "Brain Science and Kokoro: Asian perspectives on science and religion, "Nanzan Institute for Religion & Culture, Nagoya, Japan, pp. 51-67.
  3. 船橋新太郎 (2011) 「脳の構造」 子安増生他編『心理学概論』 ナカニシヤ出版
  4. 船橋新太郎編著(2011)『依存学ことはじめ』 晃洋書房
  5. 船橋新太郎 (2010) 「刺激的な世界 -

注意欠陥/多動性障害と前頭葉機能」  
岩田誠・河村満編『発達と脳 - コミュニケーション・スキルの獲得過程』医学書院 p. 167-182.

6. 船橋新太郎 (2010) 「ワーキングメモリの心理・生理・イメージ」 乾敏郎・吉川左紀子編『よくわかる認知科学』ミネルヴァ書房 p. 66-67.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pfc.kokoro.kyoto-u.ac.jp>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

船橋 新太郎 (FUNAHASHI, Shintaro)

京都大学・こころの未来研究センター・教授

研究者番号：00145830

### (2) 研究分担者

山本 洋紀 (YAMAMOTO, Hiroki)

京都大学・大学院人間・環境学研究科・助教

研究者番号：10332727