

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：82609

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24650141

研究課題名(和文) 安静時の知的活動源 - 「デフォルト脳活動」の神経基盤を動物実験で探る

研究課題名(英文) The source of Intellectual activity-Neural basis of Default activity

研究代表者

児玉 亨 (KODAMA, Tohru)

公益財団法人東京都医学総合研究所・認知症・高次脳機能研究分野・副参事研究員

研究者番号：20195746

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：オペラント学習したニホンザルを用いてデフォルト時、注意集中時(サルが報酬を求めて学習行動をしているとき)に前頭連合野の背外側野、眼窩部、前帯状皮質、線条体から局所脳波電位記録を行いながら神経伝達物質放出量の変化を調べた。デフォルト状態では運動前野をレファレンスに内側前頭前野におけるドーパミン量の有意な増加が観測されている。これまでの研究で注意集中時(課題遂行時)に外側前頭前野ではドーパミンが増加していることを報告しているが、デフォルトに関わる内側部では増加していない点が興味深い。さらにアミノ酸などの実行系神経伝達物質との相互作用を詳細に調べて比較検討中である。

研究成果の概要(英文)：Two monkeys were trained in a WM (spatial delayed alternation) task. We examined dopamine release while the monkey was (1) performing the WM task with a liquid reward (WM task period) and (2) sitting quietly without task performance and without reward (REST period). During the WM task period, we observed a significant decrease in dopamine release compared with during the REST period in the medial prefrontal cortex (PFC). Neuroimaging studies have indicated activations of the dorsolateral PFC in relation to WM task performance, and increased dopamine release in the dorsolateral PFC is considered to play essential roles in WM task performance. In contrast, in the medial PFC, we observed increases in both the rCBF and dopamine release during REST as compared with WM task period. Our results suggest that cognitive operations associated with default-mode brain activity in the medial PFC may be supported by the increased dopamine release.

研究分野：複合領域

科研費の分科・細目：情報学・認知科学

キーワード：Dopamine Frontal cortex default activity

1. 研究開始当初の背景

人間の認知情報処理において注意の果たす役割は極めて重要である。注意には外部環境からの膨大な入力の中から必要な情報を取捨選択すること(選択機能)、認知情報処理における準備状態を適正に保つこと(覚醒水準)、注意資源の総量を適切に配分すること(容量)の3つの側面がある[御領;1983]。これらが適正に保たれてこそ認知情報処理が的確に遂行される。これまでの認知機能研究は「注意集中により情報を絞りこみ如何に課題に関連した脳活動が起こしているか」に関心が持たれてきた。しかし、高次脳機能の一側面である特色、たとえばわれわれが自分自身に思いを馳せたり(内省)、思いもよらない着想に至ったりするのは、往々にして物事に注意集中しているときでなく外界情報からは遮断され内的情報が無秩序に飛び交っているときであったりする。レイクル教授らは「何もしていない安静覚醒時」に活発に活動し「目的のある活動をしている時」に活動が減少するという逆説的な脳部位を見だし「デフォルト・モード・ネットワーク」を提唱している。デフォルト活動は未知の活動として近年注目され、発達障害や精神障害症例でのデフォルト機能不全が示唆されているが、高次脳機能であるがためヒトを用いた非侵襲研究、主に PET/fMRI などイメージングの手法で研究されているのみであった。我々もサルの PET イメージを用いてデフォルト状態での前脳での活動性が上昇している事を示している。しかし、デフォルト活動の意義を知るためにはどうしても侵襲的手法、神経活動・伝達物質測定や薬理的知見が必要である。そこでヒトに近いニホンザルを用いたデフォルト研究に着手した。

2. 研究の目的

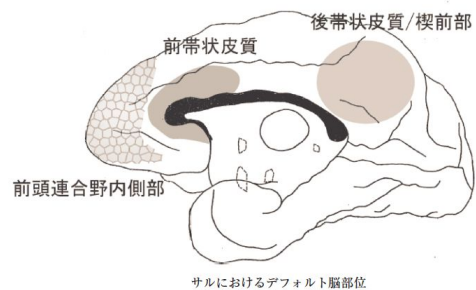
「内省」は前頭葉が担う最もヒトらしい脳機能の1つである。この内省にデフォルト活動が関係しているという報告がある。我々も PET イメージを用いてデフォルト状態での前脳の活動性が上昇している事を示した。しかし、神経発火活動および神経伝達物質の観点からのデフォルト活動の実態に迫る脳神経生理学的知見は非常に少ない。本研究は霊長類を用いて生理薬理的手法によりデフォルト活動を形作るものは何かを明らかにし、その制御不全であると考えられる、精神疾患、発達障害における脳活動の基盤解明と治療にこれまでと違う側面から迫る事を目的とする。

3. 研究の方法

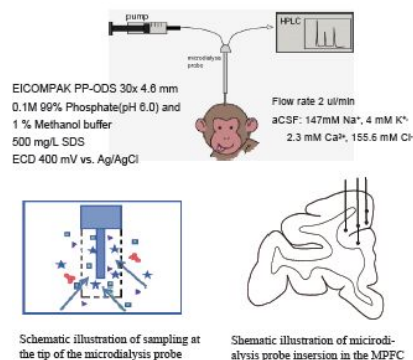
実験動物の訓練・準備: サル2頭を用い、オペラント反応をサルに学習させる。学習完成後、脳波・ニューロン活動記録のための手術を行う。ネブタール麻酔下に頭蓋上に頭部固定用金具と脳波記録電極を固定する。手術後頭を固定した状態でサルが課題を行える

まで訓練を続ける。現在、この状態のサルが準備されているので本研究ではこの段階を省略することが可能である。サルはヒトと違い自己に対する内省は捕らえにくいと考えるので、まず局所脳波を用いて報酬値を変えた時のデフォルト活動の変化を検討し、実験に最適な報酬条件を決定する。

神経活動とフィールド電位の記録: 麻酔下で電極を脳内に挿入するための「マイクロマニピュレーター」の支持台となるチェンバーを取りつける。ニューロン活動は高精度アンプを用いて約1万倍に増幅する。周囲の電位を広くとらえる「フィールド電位」を増幅時の時定数を変えて同時記録する。記録はPETで変化のみられた部位を中心に、前頭連合野の背外側野、眼窩部、前帯状皮質、線条体の特に側坐核から行う。記録中は課題条件や課題の進行状況とともに、ニューロン活動、フィールド電位のデータを同時にコンピューターに取りこむ。



神経伝達物質の同時測定実験: マイクロダイアリシス実験では、サルが報酬を求めて学習行動をしているときとデフォルト状態の時の、脳内における神経伝達物質の動態を調べる。なお、サルの固定には、ニューロン活動の記録時に用いたものと同じ方法を用いる。脳内の神経伝達物質を測定するために、脳内にサンプリング用プローブを植え込む。そのプローブにポンプ(オートサンプリングインジェクター)を通じて生理食塩水を流し続け、プローブの先端にある半透膜の浸透圧を利用して、脳内の化学物質を集める。集めたサンプルは高速液体クロマトグラフィーにより神経伝達物質の量を調べる。



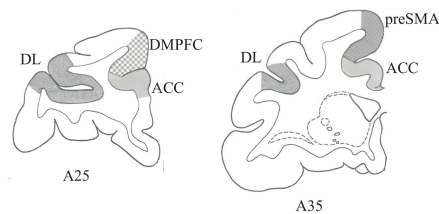
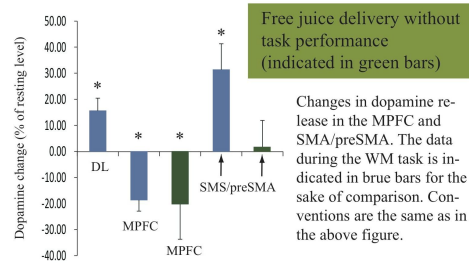
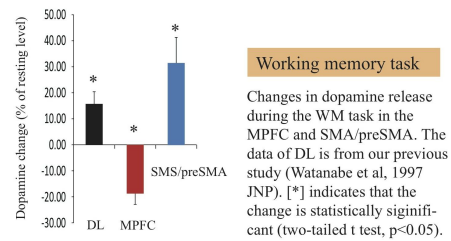
デフォルト活動維持に関係する神経伝達物質候補としてグルタミン酸、ドーパミン、ノルエピネフリンを想定している。マイクロダイアリシス実験では、前頭連合野と線条体の特に側坐核において、どのような変化を示すのかを明らかにする。さらにニューロングリリア間での相互作用に関係していると思われる乳酸、D-セリンを同時に測定し神経伝達物質間の相互関係のもとにデフォルト活動をどのように捉えられるのかを詳しく分析する。

4. 研究成果

オペラント反応十分に学習したニホンザルを用いてデフォルト時、注意集中時に安定した状態を維持できるように慣らしを行った。その後、脳波・ニューロン活動記録のために頭蓋上に頭部固定用金具と脳波記録電極を固定。手術後頭を固定した状態で再度サルに追加の習熟訓練を続けた。本研究では前頭連合野の背外側野、眼窩部、前帯状皮質、線条体から局所脳波電位記録を行った。記録中は課題条件や課題の進行状況とともに、フィールド電位のデータを同時にコンピューターに取りこみ解析中である。マイクロダイアリシス実験では、サルが報酬を求めて学習行動をしているときとデフォルト状態の時の、脳内における神経伝達物質の動態に関してドーパミンを中心に調べている。運動前野をレファレンスに内側前頭前野におけるドーパミン量の変化を捉え、デフォルト時に有意なドーパミン量の増加を見だしている。課題遂行時に外側前頭前野ではドーパミンが増加していることを報告しているがデフォルトに関わる内側部では増加していない点が興味深い。さらにアミノ酸などの実行系神経伝達物質との相互作用を詳細に調べている。

1) デフォルト活動関連部位として最も重要な部位である内側前頭前野 (MPFC) においてワーキングメモリー課題遂行時にドーパミン放出量が減少することを見いだした。一方で、対照部位である運動前野 (SMA/preSMA) ではドーパミン放出量が増加している。この休息期に観察されるドーパミン放出量の減少は課題遂行時には抑制されていた「内省」過程を反映するものと考えられる。

2) MPFC において興味深いことに課題なしで報酬を与えたときにもドーパミン放出量の減少が見られた。予期せぬ報酬によっても内省状態が妨げられたものと考えられる。



サルにおけるデフォルト脳活動は社会性認知・社会性行動に関連する社会脳の活動と考えることができる。つまり社会性の進化に伴ってデフォルト脳活動が発達してきたのではないかと考えられ、今後はどの動物ではどのようなデフォルト脳活動が見られるのだろうかという系統発生から見た研究も必要とされるものとする。これまでの当研究室の睡眠研究の成果を考え合わせ、REM 睡眠が見られる動物ではデフォルト脳活動が見られるかもしれないという作業仮説をたてさらなる研究を進めている。

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)

Functional Significance of default Brain Activity Observed in Nonhuman Animals. 渡邊正孝 生理心理学と精神生理学 31 5-17 2013 (査読有)

〔学会発表〕(計 1 件)

Kodama T, Hikosaka K, Honda Y, Kojima T, Tanaka S, Watanabe M. Default-mode brain activity and increase in dopamine release-A monkey microdialysis study in the medial prefrontal cortex.

Neuroscience 2013 San Diego 2013.11.11

Kodama T, Hikosaka K, Honda Y, Kojima T, Watanabe M. Dopamine release in the

prefrontal cortex is paradoxically smaller when preferred rather than non-preferred reward is delivered during a working memory task - a monkey microdialysis study
Neuroscience 2012, New Orleans
[2012/10/17]

Kodama T, Tanaka S, Honda Y, Honda K, Honda M. Orexin changes in experimentally immunized rats by TRIB2. 21st Congress of European Sleep Research Society, Paris, France [2012/09/07]

Kojima T, Kodama T, Watanabe M. Increase of dopamine release in the prefrontal cortex and striatum by oral administration of methylphenidate - a microdialysis study in the monkey.
Neuro2012, Nagoya [2012/09/19]

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 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 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

<http://www.igakuken.or.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

児玉亨 (KODAMA, Tohru)
公益財団法人東京都医学総合研究所・認知症・高次脳機能研究分野・副参事研究員
研究者番号：20195746

(2) 研究分担者

渡邊正孝 (WATANABE, Masataka)
公益財団法人東京都医学総合研究所・認知症・高次脳機能研究分野・シニア研究員
研究者番号：50092383

(3) 連携研究者 ()

研究者番号：