

平成 30 年 6 月 5 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25240021

研究課題名(和文) 遂行機能の実行に関わる前頭葉ネットワークの解明

研究課題名(英文) Prefrontal neural networks for performing executive functions

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・名誉教授

研究者番号：00145830

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,900,000円

研究成果の概要(和文)：遂行機能は前頭連合野から他の脳部位に出力される信号により制御されると考えられているが、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情報の想起が必要な課題と、自由選択条件下での選択課題をサルに行わせ、制御出力信号の解明を試みた。前頭連合野の細胞活動を解析した結果、情報の想起には刺激選択的応答や遅延期間活動などの細胞活動が制御出力信号に該当すること、自由選択条件では選択肢提示直前に生じる細胞の自発活動の大きが選択行動を左右することが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Executive function is an important function of the prefrontal cortex. The prefrontal cortex is known to produce top-down control signals to achieve executive functions. By these signals, the prefrontal cortex controls a variety of cognitive operations including memory retrieval and decision-making. However, the nature of this signal is not well known. In the present study, we analyzed prefrontal activities while monkeys performed a pair-association task in which monkeys needed to retrieve a paired stimulus and a free-choice decision-making task in which monkeys needed to select either one of two targets. In the latter task, whichever target they selected, they obtained the same reward. We found that stimulus-selective response and delay-period activity must be a candidate of the control signal in the memory-retrieval task and that the magnitude of spontaneous activity occurred before target presentation affects eventual target selection in free-choice decision-making.

研究分野：認知神経科学

キーワード：前頭連合野 遂行機能 記憶想起 意思決定 トップダウン制御信号 自由選択 対連合課題 サル

1. 研究開始当初の背景

前頭連合野外側部は、思考、判断、意思決定、問題解決など、様々な高次認知機能の遂行に関わっている。前頭連合野は頭頂・側頭・後頭連合野と密接な相互情報連絡経路をもち、これらの連合野から送られてくる様々な感覚情報を受け取って外界の出来事をモニターすると同時に、これらの連合野に制御信号を送り、そこでの情報処理をコントロールすることにより、適切な行動選択や判断、意思決定をおこなっていると考えられている。前頭連合野外側部のこのような働きは遂行機能と呼ばれ、その実行においては、前頭連合野から後部連合野や辺縁系に送られる、いわゆる top-down 制御信号が重要な働きをしている。しかし、top-down 制御信号の実態や前頭連合野外側部で top-down 制御信号が生成される仕組みは明らかではない。そこで、top-down 制御信号の実態と前頭連合野で生成される仕組み、そして、この制御信号が記憶の想起や意思決定場面でどのように機能するかを検討することにより、前頭連合野が担う遂行機能のメカニズムの解明を試みようとして計画した。

2. 研究の目的

必要な情報を長期記憶から想起する場面で、前頭連合野からの top-down 制御信号が必要なことは、対連合学習課題を用いたサルの研究で明らかにされている。Hasegawa et al (1998)や Tomita et al. (1999)は、脳梁の後部を切断したサルを用い、長期記憶に貯蔵されている情報の想起に前頭連合野からの信号が不可欠であることを示した。また、Sakai & Miyashita (1991)は、12対の視覚刺激を用いた対連合学習課題を使用し、側頭連合野からの細胞活動記録により、pair-recall と名付けた活動を見つけた。対連合学習課題における対刺激の想起には、前頭連合野からの信号が不可欠であることから、側頭葉の pair-recall 活動は前頭連合野からの top-down 制御信号を反映していると考えられる。そこで、12対の視覚刺激を用いた対連合学習課題を学習させたサルの前頭連合野背外側部から細胞活動を記録し、側頭連合野の活動との比較により、記憶想起時に前頭連合野で生じる制御信号を検討した。

一方、我々は様々な場面で様々な意思決定を行っている。複数の選択肢の中から最適な選択をするためには、各選択肢と連合した価値(報酬値)の判断が不可欠である。選択肢の価値判断による意思決定には前頭連合野が関わり、遂行機能の一つとしてあげられている。しかし、複数の未経験の選択肢から一つを選択する場面では、各選択肢に付随する報酬値は明らかではない。このような場面での意思決定は、前頭連合野からの top-down 制御信号が重要な役割を演

じると考えられる。そこで、複数の同一の視覚刺激を提示し、どれを選択しても得られる報酬が同じである自由選択条件と、予め指示された選択肢を選ばせる強制選択条件でサルに課題を行わせ、前頭連合野背外側部から記録される細胞活動の解析により、自由選択条件下で意思決定に関わる活動を検討した。

3. 研究の方法

5頭のニホンザルを使用し、3頭は対連合学習課題を用いた研究に、2頭は意思決定課題を用いた研究に使用した。

実験開始に先立ち、課題実行中の眼球運動のモニターを磁気サーチコイル法で行うため、片方の目に眼球コイルを埋め込む手術と、頭部の動きを制限するための固定具を頭蓋骨に固定する手術を実施した。また、訓練終了後、ニューロン活動記録を行うため、外径 2cm のステンレス製シリンダーを該当する脳部位に設置する手術を実施した。

単一ニューロン活動の記録は、タングステン微小電極を使用した。ニューロン活動は、課題イベント、眼球運動の信号などとともに、磁気媒体に保存した。

対連合学習課題

フラクタル様の特徴をもつ図形を 24 枚集め、12 対の刺激対を作成した。

3 秒間の試行間隔の後、サルがレバーを押すとモニターの中央に注視点が現れる。注視点がモニター上にある間、サルは注視点を見続けていなければならない。1 秒間注視点を見ていると、視覚刺激(見本刺激)が 0.5 秒間提示される。見本刺激は 12 対 24 枚の図形の中からランダムに 1 枚が選択され、モニターの中央に提示される。0.5 秒間の見本刺激の提示後、5 秒間の第 1 遅延期に入る。第 1 遅延期の終了と同時に、視覚刺激が提示される。提示される視覚刺激は、見本刺激として提示された刺激と対を構成している刺激(対刺激)、または、無関係な刺激(妨害刺激)のいずれかである。対刺激が提示された場合は、0.5 秒以内にレバーを離すと報酬が得られる。妨害刺激が提示された場合は、刺激の提示の間、ならびに、これに続く第 2 遅延期の間レバーを押し続けていると、対刺激が提示され、0.5 秒以内にレバーを離すと報酬が得られる。

注視点が提示されている間に目が注視点から外れた場合、第 1 および第 2 遅延期にレバーを離した場合、妨害刺激提示に対してレバーを離した場合は中断し、試行間隔に戻る。

長期記憶からの情報の想起に前頭連合野背外側部の関与は報告されているが、前頭葉眼窩部の関与は報告されていない。そこで、Top-down 制御信号としての特徴を明らかにする目的で、1 頭のサルでは、前頭葉眼窩部からニューロン活動を記録し、前頭

連合野背外側部のニューロン活動と比較した。

意思決定課題

眼球運動を用いた遅延反応課題を利用した。自由選択課題では、数秒の試行間隔の後、モニター中央に注視点が現れる。注視点がモニター上にある間、サルは注視点を見続けなければならない。注視点提示1秒後、注視点周辺の8ヶ所に眼球運動の目標となる点状の視覚刺激が提示される。サルが注視点を更に1秒間見続けていると、8ヶ所のうちの2ヶ所に手がかり刺激が0.5秒間提示される(手がかり刺激提示期)。サルが引き続き注視点を見続けていると、1.5-3.0秒の遅延期に入る。遅延期の終了と同時に注視点が消え、これを合図に、手がかり刺激提示期に提示された2ヶ所のどちらかの位置へ0.5秒以内に眼球運動をすれば報酬が得られる。2ヶ所のどちらを選択しても、得られる報酬は同じである。手がかり刺激提示期に提示される2ヶ所の位置は、8ヶ所の中から試行ごとにランダムに選択される。

強制選択課題では、手がかり刺激提示期に8ヶ所のうち1ヶ所が試行ごとにランダムに選択される。サルはこの位置を記憶し、遅延期の終了後0.5秒以内にその位置まで眼球運動をすると報酬が得られる。

いずれの課題でも、目が注視点を外れる場合、手がかり刺激が提示された位置以外の位置に眼球運動をした場合、0.5秒以内に眼球運動が行われなかった場合はエラーとなり、課題は終了する。

4. 研究成果

対連合学習課題を用いた研究

前頭連合野背外側部から記録した約400個の単一ニューロン活動と前頭葉眼窩部から記録した122個の単一ニューロン活動との比較を実施した。見本刺激呈示期の応答潜時の分布、視覚刺激に対する選択性、同一視覚刺激を見本刺激、参照刺激、妨害刺激として呈示した時の応答の比較など、応答特徴の詳細な解析を試みた。また、第1遅延期の活動の時間パターンの解析、見本刺激に対する選択性、特定の対を構成する2つの視覚刺激に対する選択性、さらに、pair-coding neuron 様の活動を示すニューロンの有無を検討した。

その結果、以下の結果が得られた。

(1) どちらの領域のニューロンも視覚刺激に対して選択的応答を示すが、このようなニューロンの比率は前頭連合野背外側部が高い。

(2) 見本刺激に対する平均応答潜時は、前頭連合野背外側部では127msで、下部側頭葉で記録されている視覚応答潜時に比べると遅いが、top-down 信号として記録されている応答に比べると早い。

(3) 同一視覚刺激は見本刺激、対刺激、妨害刺激のいずれかとして提示されるが、背外側部のニューロンでは、見本刺激時の応答や、対刺激時の応答が、妨害刺激時の応答に比べて、より顕著である。

(4) 背外側部では、特定の対を構成する刺激に対して特異的に応答するニューロンが見出されるが、眼窩部では見出されない。

(5) 背外側部では、特定の見本刺激が提示された時にのみ興奮性の遅延期活動に示すニューロンが観察される。また、pair-recall 活動も観察される。

これらの結果から、前頭連合野背外側部のニューロンで、特定の対刺激に対して選択的に応答し、遅延期の間に対刺激特異的な活動を示すニューロンが top-down 制御信号の生成に関わっており、この情報が下部側頭葉に伝達され、必要な情報が想起されることが示唆される。特に、遅延期間中に刺激特異的遅延期間活動をもつニューロンが top-down 制御に重要な関与をしていることが示唆される。

意思決定課題を用いた研究

前頭連合野背外側部から記録した444個の単一ニューロン活動を用いて検討した。強制選択課題を用いて、各ニューロン活動の提示位置や眼球運動方向に対する選択性の有無を検討し、その最大応答方向をもとに、自由選択課題で提示する2ヶ所の刺激提示位置を決定した。自由選択課題での刺激提示位置のうち、1ヶ所は最大応答方向、残りは最大応答方向とは反対方向、90°時計回り方向、90°反時計回り方向で、この4ヶ所から2ヶ所をランダムに選択した。

その結果、以下の結果が得られた。

(1) 2頭のサルともに、自由選択課題での選択肢に偏りはなかった。

(2) 自由選択課題では、一つの視覚刺激はニューロンの最大応答方向に提示されるため、選択される眼球運動方向とは無関係に、どの試行でも手がかり刺激提示期に応答するニューロンが存在する一方、ニューロンの最大応答方向を眼球運動方向として選択する試行でのみ手がかり刺激提示期に興奮性応答をするニューロンが存在した。

(3) 後者のニューロンでは、手がかり刺激の組合せにかかわらず、ニューロンの最大応答方向を眼球運動方向に選択する試行でのみ、手がかり刺激提示期とそれに続く遅延期で有意な興奮性活動が観察された。

(4) 手がかり刺激提示により一過性の興奮性応答が観察されるが、この応答に先立って、後者のニューロンでは、最大応答方向への眼球運動を選択する試行で、そうでない試行と比較して、有意な活動増加が手がかり刺激提示直前に観察された。一方、前者のニューロンではこの様な増加は観察されなかった。

(5) 手がかり刺激提示前は、サルは注視点を注視しているのみであり、手がかり刺激提

示期の刺激位置の組み合わせを予測することはできない。にもかかわらず、特定の選択肢を予測する活動変化が、選択肢の提示前に出現していることが明らかになった。

(6) この予期的な活動は、外的な要因によって生じたものではないことから、ニューロンが持つ内因性の自発発火活動に基づくものと考えられる。

(7) ある特定の方向選択性を持つニューロンの活動は、自発発火活動として観察されるように絶えず変動している。変動による興奮が大きくなったタイミングで最適刺激が提示されると、刺激に対する応答は普段に比べて増幅され、それにより他のニューロン群に対して優位性を持つようになる。前頭連合野のニューロン間には相互抑制結合があり、winner-take-allの原理が働くことが知られている。この原理により他のニューロンの活動を抑制し、結果としてこのニューロンの選択性がさらに優位となり、このニューロンの方向情報が選択肢として反映されるようになることで選択肢が決定されると考えられる。

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29件)

1. Watanabe, K. and Funahashi, S. (2018) Toward an understanding of the neural mechanisms underlying dual-task performance: contribution of comparative approaches using animal models. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 84: 12-28. (doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.08.008)
2. Spaak, E., Watanabe, K., Funahashi, S., and Stokes, M.G. (2017) Stable and dynamic coding for working memory in primate prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 37: 6503-6516. (doi: 10.1523/JNEUROSCI.3364-16.2017)
3. Funahashi, S. (2017) Prefrontal contribution to decision-making under free-choice condition. *Frontiers in Neuroscience*, 11: 431. (doi: 10.3389/fnins.2017.00431)
4. Funahashi, S. (2017) Working memory in the prefrontal cortex. *Brain Science*, 7: 49. (doi:10.3390/brainsci7050049)
5. Mochizuki, Y., Onaga, T., Shimazaki, H., Shimokawa, T., ..., Funahashi, S., ..., Toyama, K., Richmond, B.J., and Shinomoto, S. (2016) Similarity in neuronal firing regimes across mammalian species. *Journal of Neuroscience*, 36: 5736-5747. (doi: 10.1523/JNEUROSCI.0230-16.2016)
6. Mochizuki, K. and Funahashi, S. (2016) Prefrontal spatial working memory network predicts animal's decision-making in a free

choice saccade task. *Journal of Neurophysiology*, 115: 127-142. (doi:10.1152/jn.00255.2015)

7. Watanabe, K. and Funahashi, S. (2015) A dual-task paradigm for behavioral and neurobiological studies in nonhuman primates. *Journal of Neuroscience Methods*, 246: 1-12. (doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.03.006)
8. Funahashi, S. (2015) Functions of delay-period activity in the prefrontal cortex and mnemonic scotomas revisited. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9: 2. (doi: 10.3389/fnsys.2015.00002)
9. Watanabe, K. and Funahashi, S. (2015) Primate model of interference control. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 1: 9-16. (doi: 10.1016/j.cobeha.2014.07.004)
10. Funahashi, S. (2014) Saccade-related activity in the prefrontal cortex: its role in eye movement control and cognitive functions. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 8: 54. (doi: 10.3389/fnint.2014.00054)
11. Mochizuki, K. and Funahashi, S. (2014) Opposing history effect of preceding decision and action in the free choice of saccade direction. *Journal of Neurophysiology*, 112: 923-932. (doi: 10.1152/jn.00846.2013)
12. Watanabe, K. and Funahashi, S. (2014) Neural mechanisms of dual-task interference and cognitive capacity limitation in prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 17: 601-611. (doi: 10.1038/nn.3667)
13. Funahashi, S. and Andreau, J.M. (2013) Prefrontal cortex and neural mechanisms of executive function. *Journal of Physiology Paris*, 107: 471-482. (doi:10.1016/j.jphysparis.2013.05.001)
14. Funahashi, S. (2013) Space representation in the prefrontal cortex. *Progress in Neurobiology*, 103: 131-155. (doi: 10.1016/j.pneurobio.2012.04.002)

〔学会発表〕(計42件)

1. Tanaka, A. and Funahashi, S. (2016) Persistent activity of prefrontal neurons as a source of confidence in working memory. Society for Neuroscience Meeting (Neuroscience 2016), San Diego, USA (2016/11/15)
2. Funahashi, S. (2016) Prefrontal neural network predicts animal's decision in a free-choice condition. 5th Workshop on the computational properties of the prefrontal cortex. Lyon, France (2016/8/29-31)
3. Mochizuki, K. and Funahashi, S. (2016) Spatial representation and spike timing characteristics in primate prefrontal

- neurons. 第 39 回日本神経科学大会、横浜、(2016/7/21)
4. Durnez, M., Constantinidis, C., Funahashi, S., Hansel, H., and Mongillo, G. (2015) Persistent activity as a result of stimulus-driven network-wide re-organization of the pattern of firing rates. Society for Neuroscience Meeting (Neuroscience 2015), Chicago, USA, (2015/10/19)
 5. Spaak, E., Watanabe, K., Funahashi, S., and Stokes, M. (2015) Stable and dynamic coding for working memory in primate prefrontal cortex. Society for Neuroscience Meeting (Neuroscience 2015), Chicago, USA (2015/10/19)
 6. Mochizuki, K. and Funahashi, S. (2014) Fluctuation of spatial representation and the dynamics of decision-making in prefrontal neuronal network. 2014 International Symposium "Vision, Memory, Thought: How Cognition Emerges from Neural Network," University of Tokyo, Tokyo. (2014/12/6-7)
 7. Funahashi, S. (2014) Neural mechanisms related to dual-task interference in the primate prefrontal cortex. 5th International Conference of Prefrontal Cortex, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Science, Kunming, China. (2014/12/3-4)
 8. Funahashi, S. (2014) Neural mechanisms related to dual-task interference in the primate prefrontal cortex. Mini-Symposium on Prefrontal Functions, Institute of Cognitive Sciences, East China Normal University, Shanghai, China. (2014/12/1)
 9. Funahashi, S. (2014) Neural mechanisms related to dual-task interference in the primate prefrontal cortex. Seminar at Department of Biotechnology, Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST), Korea, (2014/5/13)
 10. Watanabe, K. and Funahashi, S. (2013) Primate prefrontal activity during simultaneous performance of spatial attention and spatial working memory tasks. Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2013), San Diego, USA 2013/11/12
 11. Funahashi, S. and Andreau, J.M. (2013) Pair selectivity of primate prefrontal neurons in visual paired association performances. Annual Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2013), San Diego, USA
 12. Tanaka, A. and Funahashi, S. (2013) Confidence Judgments and prefrontal neuronal activity in monkeys performing a spatial working memory task. Annual

- Meeting of Society for Neuroscience (Neuroscience 2013), San Diego, USA
13. 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, Nanchang University, Nanchang, China, 2013/10/28-29.
 14. 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、京都国際会館
 15. 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、京都国際会館
 16. 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、京都国際会館

〔図書〕(計 3 件)

1. Mochizuki, K. and Funahashi, S. (2017) Response inhibition. In: *Neurophenotypes: advancing psychiatry and neuropsychology in the "OMICS" era*. V. Jagaroo and S.L. Santangelo (eds.), Springer, New York, pp. 123-138.
2. 船橋新太郎 (2015) 「意思決定に及ぼす情動の影響—戦闘連合野眼窩部の機能を中心に—」渡邊正孝・船橋新太郎(編)『情動と意思決定』(朝倉書店) p.164-194.

〔産業財産権〕

- 出願状況(計 0 件)
 - 取得状況(計 1 件)
- 名称: 前頭連合野リハビリテーションプログラムおよび前頭連合野リハビリテーションシステム
 発明者: 竹田里江、船橋新太郎
 権利者: 北海道公立大学法人 札幌医科大学
 種類:
 番号: 特許第 5066421 号
 取得年月日: 平成 24 年 8 月 17 日
 国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

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・
 名誉教授
 研究者番号: 00145830
- (2)研究分担者

篠本 滋 (SHINOMOTO, Shigeru)
京都大学・大学院理学研究科・准教授
研究者番号：60187383

(3)連携研究者

篠本 滋 (SHINOMOTO, Shigeru)
京都大学・大学院理学研究科・准教授
研究者番号：60187383

(4)研究協力者

渡邊 慶 (WATANABE, Kei)

田中 暁生 (TANAKA, Akio)

望月 圭 (MOCHIZUKI, Kei)

Jorge Mario Andrea