

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 17 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350991

研究課題名(和文)多重電極・電流源解析によるサル前頭葉層構造マップの作成

研究課題名(英文) A layer structure map of the monkey frontal-lobe by current source density analysis using multi-contact electrode

研究代表者

坂本 一寛 (Sakamoto, Kazuhiro)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：80261569

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：形操作課題遂行中のサル外側前頭前野(IPFC)及び背側運動前野(PMd)より多重電極で記録された局所電場電位(LFP)に対し電流源(CSD)解析を行った。IPFCでは深層において第一視覚刺激(サンプル刺激)提示直前に興奮性シナプス入力と考えられる電流の流れ込みが見られた。また、この入力は一過性の - - 波(13-3Hz)成分と対応していた。一方、PMdでは中層において、第二視覚刺激(テスト刺激)提示期に電流の流れ込みが見られた。この成分は、持続性の低い波(<20Hz)であった。本研究の成果は、2つの領野の局所神経回路動態及び機能分担の解明に大きく資するものと言える。

研究成果の概要(英文)：Current source (CSD) analysis was performed on the local field potential (LFP) recorded with a multi-contact electrode from the monkey lateral prefrontal cortex (IPFC) and the dorsal premotor area (PMd) while executing a shape manipulation task. In the IPFC, a current sink, considered to be an excitatory synaptic input, was observed in the deep layer just before the first visual stimulus (sample stimulus) was presented. It was also found that this current sink corresponds to a transient - - wave (13 - 3 Hz) component. On the other hand, in the PMd, current sink was seen in the middle layer during the second visual stimulus (test stimulus) presentation period. This component was correlated with a persistent low beta wave (<20 Hz). These results would greatly contribute to elucidating the dynamics of the local circuits and the functional differentiation of the two areas.

研究分野：システム神経生理学

キーワード：サル 前頭前野 運動前野 LFP 電流源解析 形操作課題

1. 研究開始当初の背景

システム生理学の分野では、多重電極（1本の電極に多数の記録点が正確な間隔で配置された電極）の開発により、大脳皮質層構造の各層からの神経活動の同時記録が可能となった。電極から記録できる信号は、スパイクとLFP(local field potential)に大別される。多重電極を用いて記録されたLFPを電流源解析(current source density 解析、以下、CSD解析)、つまり、隣接する記録点間で以下の式に従い変換すると、どの記録点で電流つまり、陽イオンの流れこみ(以下、シンク)すなわち、どの位置で神経細胞へのシナプス入力が生じているかを推定することができる($\varphi(n)$ は記録点nにおけるLFPの電位。 Δ は記録点間の距離)。

$$D_n = -[\varphi(n+1) + \varphi(n-1) - 2\varphi(n)] / \Delta^2$$

しかしながら、このようは多重電極は、ラットやマウス等の急性実験(脳硬膜を切除して行う実験)では、普及しつつあるが、厚い脳硬膜を残した覚醒ザルの慢性実験では、まだほとんど用いられていない。

2. 研究の目的

そこで本研究は、多重電極を用い、課題遂行中のサル前頭葉からLFPを多点記録した。記録されたLFPに対しCSD解析を行い、その課題依存性時間パターンを作成した。これにより、これまで行われたことがない前頭葉の局所神経回路の動態を明らかにした。

3. 研究の方法

実験にはニホンザル2頭を用いた。

行動課題には、新奇の形操作課題という課題(図1)を用いた。形操作課題では、サンプル図形に合うようにテスト図形を拡大・縮小および回転させることが要求される。まず画面にサンプル図形が提示され、遅延期間後、テスト図形が提示される。その後、Go信号が与えられると、サルは握っているレバーを動かしてテスト図形を1回操作する。1回の操作で、左または右方向に45度刻みの回転、ないしは2倍に拡大または半分縮小、という4つのうち1つが許される。最短で2回の操作で正解にたどりつく。サンプル図形が提示された時点で行いうる操作を予想しつつも、テスト図形が与えられた時点で初めて行動を決定できる。

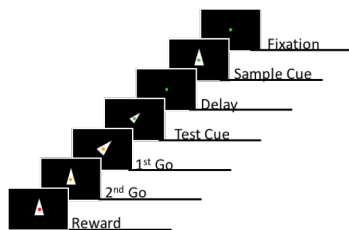


図1. 形操作課題

記録には15点の記録点が200 μ mないしは150 μ m間隔で正確に配置された多重電極(U-plobe, Plexon)及び、通常金属電極(エルジロイ電極)を同時に前頭葉の二領野(外側前頭前野及び背側運動前野)に刺入し、細胞の発火活動とLFPを記録した。多重電極を大脳皮質に刺入するため、カニューレにより脳硬膜をパンチアウトした。

LFPには様々な周波数成分がある。どの成分が課題遂行中いつ出現するかは、大脳皮質神経回路の機能を推定する上で重要な手がかりである。そこで、ウェーブレット変換を用いてLFPを時間・周波数解析した。さらに、CSDについても同様の解析を行い、どの成分が皮質のどの深さから発生するかを推定した。

4. 研究成果

(1) CSD解析の信頼性の評価

CSDは単純ではあるが、必ずしも真の電流源を忠実に再現しない。その問題を克服する逆CSD(inverse CSD, iCSD)法を実験データにsCSDを適用したところ、予想に反して、両者に高い一致が見られた。つまり、iCSDには見られないような山や谷はCSDにはほとんど見られなかった。このことは、少なくとも行動中のサル前頭葉において上のCSDの結果は信頼できることを示している。

(2) 前頭前野におけるCSDマップ

記録は、腹外側前頭前野10か所より行った(図2A)。記録部位は、fMRIおよび事前に行った金属電極によるマッピングで、膨隆部(convex)と溝(sulcus)(主溝: principal sulcus)

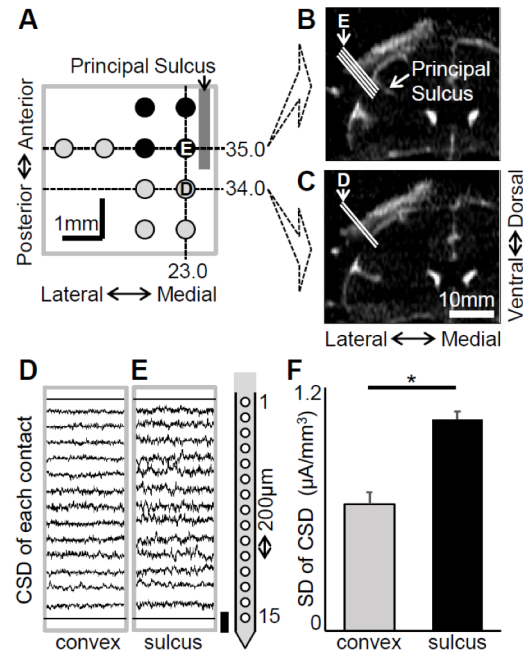


図2. 記録部位(腹外側前頭前野)とCSDベースライン。A. 記録部位は膨隆部(convex、灰色)と主溝(sulcus、黒)に分類。C、D、F. サンプル刺激提示前のCSDベースラインのばらつき。

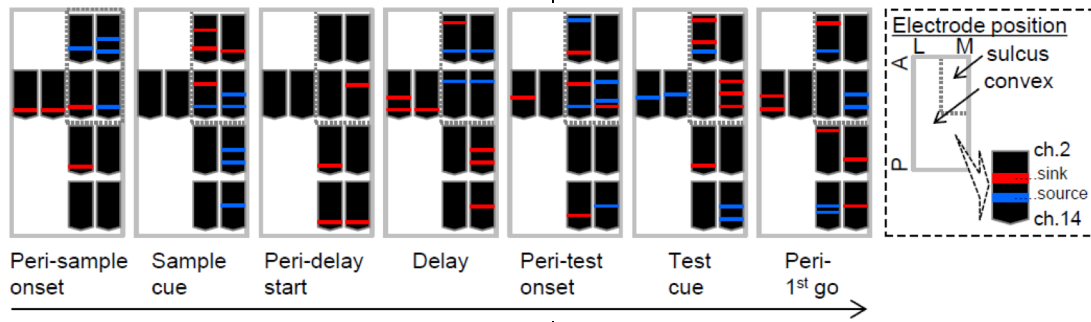


図 3. 電流の流れ込み(赤)湧き出し(青)の課題依存性パターン

に大別できた(図 2B,C)。それを反映するように、サンプル刺激提示前の CSD ベースラインは、膨隆部のほうが小さかった。膨隆部では電極が皮質層構造にほぼ垂直に、溝では水平に刺さっていると考えられる。CSD ベースラインの違いは、皮質層構造の垂直方向の LFP の相関が水平方向より高いことを示唆している(図 2D,E,F)。

これらの記録部位の CSD の正負(電流の流れ込み、湧き出し)の課題依存性の変化を図 3(次項)に示した。各五角形の赤帯、青帯はそれぞれ、多重電極中の各記録点において、有意な流れ込みと湧き出しが見られた位置を示す。検定は、サンプル刺激提示前の機関のベースラインの値を用いてブートストラップ法で行った。膨隆部においては遅延期間中に電流の流れ込みが、主溝内においてはテスト刺激提示中に電流の流れ込みが、サンプル刺激オンセット付近に湧き出しが優勢であった。

主溝に沿って刺入された多重電極は、皮質に対して垂直に刺入された訳ではない。よって、電流の流れ込み、湧き出しをそのまま、その部位の興奮性及び抑制性シナプス入力と解釈することはできない。だからと言って、そのパターンに何の意味もない訳ではない。主溝から得られた CSD のパターンを詳細に検討すると、サンプル刺激提示期には強い電流の湧き出しが 800 μ m おきに、また、テスト刺激提示期には、同じ記録点で電流の流れ込みが観察された(図 4)。このような空間的周期構造は、古くから解剖学的に示唆されていたカラム構造に相当すると考えられる。前頭前野に

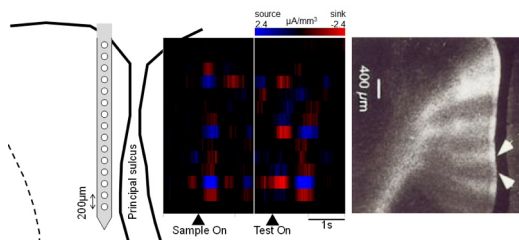


図 4. 前頭前野主溝内周期構造例。(左)電極刺入位置模式図。(中)Test 刺激オンセット時に電流の湧き出し(抑制性シナプス入力、青)流れ込み(興奮性シナプス入力、赤)が 800 μ m ごとに見られる。(右)主溝内の解剖学的周期構造(Goldman-Rakic & Schwartz, 1982)。

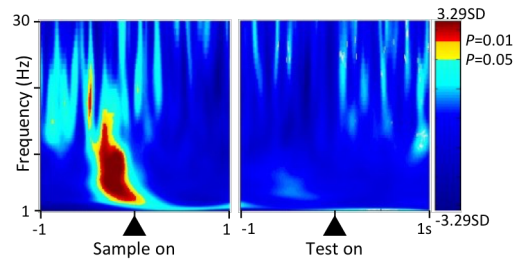


図 5. 前頭前野 LFP 周波数成分の行動計画期間中の時間変化例。サンプル図形提示直前に特徴的な α - θ - δ 成分

においてこのような機能構造が電気生理学的に見出されたのは、本研究が最初である。

一方、膨隆部の記録点における LFP の周波数成分の形操作課題遂行に伴う時間変化を解析したところ、サンプル図形提示直前に、一過性の α - θ - δ (13-3Hz)成分の振動が見られた(図 5)。この成分の起始部位を同定するために、CSD 波形に対し時間周波数解析を行ったところ、表層から約 2mm の部位にその部位があった。この深さは図 3 における peristimulus onset 期における電流の流れ込みに対応していた。

(3) 背足運動前野の CSD パターンと周波数成分
一方、運動前野からは予備的ながら以下のような結果が得られた。図 6 に背側運動前野吻側部の 10 記録点の平均を示した。LFP の時間周波数スペクトル(図 6 左)を見ると、サンプル刺激提示直前の θ 波を中心とする一過性の成分(\sim 8Hz)が、前頭前野よりも弱いなが

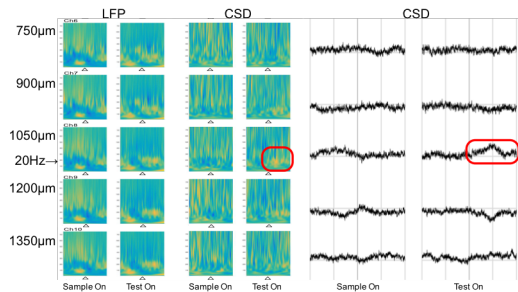


図 6. 形操作課題行動計画期間中の背側運動前野 LFP(左)、CSD(中)の時間周波数スペクトルと CSD 波形(右)。Ch2 は大脳皮質直下。記録点の間隔は 150 μ m。図は中層の 5ch 分のみ掲載。

ら見られた。一方、サンプル提示前に出現した γ 周波数(~40Hz)は、周波数を β 波(~20Hz)の θ 波(~8Hz)と徐々に周波数を連続的に低下させ、テスト刺激提示直前に終了した。テスト刺激提示期には新たに β 波(~20Hz)が出現した。LFPの時間周波数スペクトルを見ると、これらの成分には、記録点の深さによる強度の違いが見られるが、CSDに対する時間周波数スペクトル(図5中)では、これら周波数成分が特定の深さの電流の流れ込み・湧き出しに起因すると思われる結果は得られなかった。唯一の例外は、テスト刺激提示期には新たに β 波で、これは皮質中層(表面から1,000 μ m程度)に起因した。CSDの波形(図6右)を見ると、この成分は、電流の流れ込みと対応することがわかった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計12件)

- ① Sakamoto K, Kawaguchi N, Mushiake H. Current source density analysis on local field potentials in monkey dorsal premotor cortex during a shape-manipulation task. *J Physiological Sci*, 査読有, Vol.67, No.S1, 2017, p. S185 http://static.springer.com/sgw/documents/1467902/application/pdf/JPS_Vol67_Supplement_2017.pdf
- ② 坂本 一寛, 我妻 広明, 橘 香織. 神経科学・リハビリテーション・ロボット工学のシナジー効果に関する研究会の7年の歩み. *日本神経回路学会誌*, 査読無, Vol.23, 2016, pp.169-175. <http://doi.org/10.3902/jnns.23.169>
- ③ 坂本 一寛, 川口 典彦, 虫明 元. 大脳皮質補助眼野の"驚き"細胞と探索-知識利用トレード・オフ. *日本神経回路学会誌*, 査読無, Vol.23, 2016, pp.41-45. <http://doi.org/10.3902/jnns.23.41>
- ④ Sakamoto K, "Figure" Saliency as a meta-rule for rule dynamics in visual perception. *Lecture Notes in Computer Science*, 査読有, Vol.9948, 2016, pp. 381-390. DOI:10.1007/978-3-319-46672-9_43
- ⑤ 坂本 一寛. 神経回路のレジリエンスと発火ゆらぎ. *システム/制御/情報*, 査読有, Vol.59, 2015, pp.342-347. http://ci.nii.ac.jp/els/110009987878.pdf?id=ART0010544684&type=pdf&lang=jp&host=cinii&order_no=&ppv_type=&lang_sw=&no=1492401078&cp=
- ⑥ 坂本 一寛. 問題解決の前兆としての前頭前野神経活動ゆらぎ, *生物物理*, 査読有, Vol.55, 2015, pp.15-18. DOI:10.2142/biophys.55.015
- ⑦ Sakamoto K, Saito N, Yoshida S, Mushiake H. Excitation-inhibition balance of prefrontal neurons during the execution of a path-planning task. *Advances in Cognitive Neurodynamics*, 査読有, Vol.4, 2015, pp.547-552. DOI:10.1007/978-94-017-9548-7
- ⑧ Kawaguchi N, Sakamoto K, Saito N, Furusawa Y, Tanji J, Aoki M, Mushiake H. Surprise signals in the supplementary eye field: fectified prediction errors drive exploration-exploitation transitions. *J Neurophysiol*, 査読有, Vol.113, 2015, pp.1001-1014. DOI:10.1152/jn.00128.2014
- ⑨ Sakamoto K, Kawaguchi N, Yagi K, Mushiake H. Spatiotemporal patterns of current source density in the prefrontal cortex of a behaving monkey. *Neural Networks*, 査読有, Vol.62, 2015, pp.67-73. DOI:10.1016/j.neunet.2014.06.009
- ⑩ 坂本 一寛. 『神経配線の拡散・収束構造＝パラメータ空間への投票』仮説～アブダクションの実装?～. *日本神経回路学会誌*, 査読無, Vol.21, 2014, pp.136-148. <http://doi.org/10.3902/jnns.21.136>
- ⑪ Matsuzaka Y, Sato E, Kano T, Sakamoto K, Aonuma H, Ishiguro A. Arm preference of ophiuroids during locomotion and its implication for the internal control scheme of arm usage. *J Physiol Sci*, Vol.64, No.S1, 2014. 2P-117. http://static.springer.com/sgw/documents/1467902/application/pdf/JPS_Vol64_Supplement_2014.pdf
- ⑫ Yagi K, Sakamoto K, Kawaguchi N, Mushiake H. Neuronal activity in the monkey frontal cortex during a novel shape-manipulation task. *J Physiol Sci*, 査読有, Vol.64, No.S1, 2014. 3P-058. http://static.springer.com/sgw/documents/1467902/application/pdf/JPS_Vol64_Supplement_2014.pdf

[学会発表] (計15件)

- ① 坂本 一寛, 川口 典彦, 虫明 元. 形操作課題中のサル背側運動前野の局所場電位に対する電流源解析. 第94回日本生理学会大会. 2017年3月30日. アクトシティ浜松(浜松)
- ② Sakamoto K. "Figure" saliency as a meta-rule for rule dynamics in visual perception. The 23rd International Conference on Neural Information Processing. 2016年10月18日. 京都大学(京都)
- ③ 坂本 一寛. サルの洗練された知識利用行動から探索行動への移行は単純な行動-結果強化学習では説明されない. 第48回東北生理談話会. 2016年10月15日. 岩手医科大学(盛岡)
- ④ Sakamoto K, Kawaguchi N, Mushiake

- H. Interactions of local field potentials between monkey lateral prefrontal and dorsal premotor cortices during a shape-manipulation task. The 39th annual meeting of the Japan Neuroscience Society. 2016年7月21日. パシフィコ横浜 (横浜)
- ⑤ Sakamoto K., Kawaguchi N, Mushiake H. Local field potentials in monkey prefrontal cortex during a shape-manipulation task. International Symposium on Prediction and Decision Making. 2015年10月31日. 東京大学 (東京)
- ⑥ 坂本 一寛, 小山内 実, 虫明 元. 高次脳機能の背後にある神経回路動態を多元的生体信号解析より解明する. 第25回インテリジェント・システム・シンポジウム. 2015年9月24日. 東北大学 (仙台)
- ⑦ 坂本 一寛, 小山内 実, 虫明 元. In Vivoサル脳への固有信号内視鏡の適用. 日本神経回路学会第25回全国大会. 2015年9月3日. 電気通信大学 (調布)
- ⑧ Sakamoto K., Kawaguchi N, Mushiake H. Local field potentials in monkey dorsal premotor cortex during a shape-manipulation task. The 38th annual meeting of the Japan Neuroscience Society. 2015年7月29日. 神戸国際会議場 (神戸)
- ⑨ Sakamoto K., Saito N, Yoshida S, Mushiake H. Cooperativity between working memory and behavioral planning in the monkey prefrontal cortex. IBRO2015. 2015年7月8日. リオデジャネイロ (ブラジル)
- ⑩ 坂本 一寛, 川口 典彦, 八木 耕平, 虫明 元. サル前頭葉におけるLFP周波数掃引. 日本物理学会第70回年次大会, 2015年3月21日, 早稲田大学 (東京)
- ⑪ Kawaguchi N, Sakamoto K., Yagi K, Mushiake H. Spatiotemporal properties of current source density in the prefrontal cortices of behaving monkey. 2014年11月15日. ワシントン DC (アメリカ)
- ⑫ Sakamoto K., Kawaguchi N, Yagi K, Matsuzaka Y, Katayama N, Tanaka T, Mushiake H. Current sink and source patterns in the prefrontal cortex of a behaving monkey. International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications. 2014年9月17日. ルツェルン (スイス)
- ⑬ Kawaguchi N, Sakamoto K., Yagi K, Mushiake H. Local field potentials in monkey prefrontal cortex during a shape-manipulation task. Neuroscience 2014. 2014年9月11日. パシフィコ横浜 (横浜)
- ⑭ Sakamoto K., Kawaguchi N, Yagi K, Mushiake H. Alpha-theta oscillations at task initiation in the monkey prefrontal cortex. The 24th Annual Conference of the Japanese Neural Network Society. 2014年8月27日. 公立はこだて未来大学 (函館)
- ⑮ 坂本 一寛, 川口 典彦, 八木 耕平, 片山 統裕, 田中 徹, 虫明 元. サル前頭前野電流源パタンの評価. 第53回日本生体医工学会大会. 2014年6月25日. 仙台国際センター (仙台)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0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0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

6. 研究組織

(1)研究代表者

坂本 一寛 (SAKAMOTO, Kazuhiro)
 東北大学・医学部・非常勤講師
 研究者番号：80261569

(2)研究分担者

なし ()
 研究者番号：

(3)連携研究者

虫明 元 (MUSHIAKE, Hajime)
 東北大学・医学系研究科・教授
 研究者番号：80219849

(4)研究協力者

川口 典彦 (KAWAGUCHI, Norihiko)
 東北医科薬科大学・医学部・助教