

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K03197

研究課題名(和文)テストバッテリーを用いた、霊長類前頭極(10野)機能の解明

研究課題名(英文)Functional subdivision in macaque lateral prefrontal cortex revealed by cognitive test battery

研究代表者

渡邊 慶 (Watanabe, Kei)

大阪大学・生命機能研究科・助教

研究者番号：00772740

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：前頭極は解剖学と進化学の知見から最高次の認知機能を担うとされる。しかしその機能は未解明である。本研究は、性質が大きく異なる複数(7種類)の課題を用い、サル前頭極ニューロンが何に対して強く応答するのかを多面的に検討した。その結果、前頭極ニューロンは、二重課題や新奇学習場面などの認知課題中には殆ど応答しなかった。前頭極は、完了した試行の成功/不成功が、報酬としてフィードバックされるタイミングでのみ顕著に応答した。一方、より後方のdv46野・dv8a野のニューロンは、課題のあらゆるイベントに反応し、task-general processorとして、個体が直面する情報処理のあらゆる側面に関与した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前頭極は、高次認知機能を担う前頭連合野の最前部に位置し、最高次の認知機能を担うとされている。しかし、前頭極の神経活動の記録や、選択的機能障害を行った研究は数例のみであり、生理学データに基づく前頭極機能の理解は殆ど進んでいなかった。本研究は、サル前頭極が何に対して強く応答するのかを多面的に検討した。その結果、サルの前頭極は、ヒト前頭極とは大きく異なる性質を持つことが示された。つまり、ヒト前頭極は進化の過程で、他の霊長類と比較してより一層複雑な情報処理を行う領域になったと考えられる。つまり、前頭極こそが、ヒトをヒトたらしめる脳領域であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We examined functional subdivisions in nonhuman primate LPFC. We recorded neuron activity in areas 10, 46 and 8 in three monkeys while they performed 7 tasks: (1) visual flash observation; (2) reward consumption; (3) oculomotor delayed-response task; (4) visuospatial attention task; (5) cognitive branching task comprised of tasks 3 and 4; (6) visual object discrimination task, and (7) cognitive branching task comprised of tasks 4 and 7. The results showed that task-relevant activity was almost exclusively observed in the posterior LPFC, while anterior region (FP-PFC) showed much weaker response. Few neurons in FP-PFC showed task-related activity even in cognitive branching tasks and rapid-learning task that had been believed to selectively activate FP-PFC. FP-PFC exhibited notable activity only in feedback time. The results suggest that there is distinct functional subdivision along the anterior-posterior axis of LPFC in monkey, but in a different way from that proposed for humans.

研究分野：神経生理学

キーワード：霊長類 ニューロン活動 Local field potential 前頭連合野

## 1. 研究開始当初の背景

前頭極は、霊長類の中でも真猿亜目だけが持つ脳領域である。前頭極は、高次認知機能を担う前頭連合野の最前部に位置し(図1)、ヒトでは前頭連合野の最大の体積を占める。解剖学と進化学の知見から、前頭極は最高次の認知機能を担うとされてきた。しかし、前頭極のニューロン活動の記録や、選択的機能阻害を行った研究は数例のみであり、生理学データに基づく前頭極機能の理解は殆ど進んでいなかった。加えて、数多くのヒト脳機能イメージング先行研究にも関わらず、前頭極の中心的役割は未だに不明である。即ち、前頭極が活動する場面は、(a) 複数のサブタスクを同時遂行し全体のゴールを達成する多重課題(例、料理)、(b) 新奇な対象物の価値を素早く学習する時(急速学習課題)、(c) 複数のルールに基づく行動選択をする時、(d) エピソード記憶想起時、など非常に多岐に及ぶ(Gilbertら、2007)。これらの中で、(a)の多重課題遂行が、前頭極の中心機能の1つである可能性が損傷患者研究で支持されていた(Burgessら、2007)。

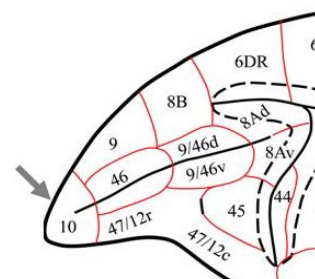


図1 前頭連合野外側面における前頭極(10野)の位置 (Petrides & Pandya, 2007)

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、「前頭極のニューロンは何に対して強く活動するのか?」という前頭極機能の解明にとって核心的な問いを、基礎的・多面的な神経生理データを取得することによって明らかにすることであった。

## 3. 研究の方法

具体的に、本研究は、複数の課題で構成されるテストバッテリーをサルに施した。テストバッテリーには、(a)視覚、報酬の単純提示(刺激受容課題)、(b)眼と腕の単純運動課題、(c)前頭極の関与が示唆されている高次認知課題(二重課題、急速学習課題)の7種類の課題を用いた。各課題遂行中のサル前頭極とこれに隣接する領域のニューロン活動を記録して比較し、前頭極ニューロンが何に対して強く応答するのかに関する多面的プロファイルを作成した。

## 4. 研究成果

ヒト前頭極を賦活することが報告されている各種の認知課題をニホンザルに訓練し、これらの課題遂行中のサル前頭極の神経活動(spiking activity, LFP)を多数記録・解析した。実験に用いた7種類のタスク(a.刺激受容課題(2種類); b.単純運動課題(2種類); c.高次認知課題(3種類))において、前頭極から約2000個、後方の前頭極に隣接する前頭連合野外側部(dv46野、dv8a野)から約2400個、のニューロン活動データを記録した。解析結果:(a)の刺激受容課題では、前頭極ニューロンは各種の視覚刺激の単純呈示に殆ど応答しなかった。しかし、フリーワードに対しては、前頭極とdv46野、dv8a野ニューロンはほぼ同じ割合(約35%)で応答した。LFP解析(ERP, high活動)においても同様の結果が得られた。(b)の視覚誘導性サッカー課題では、前頭極ニューロンは運動実行前後に殆ど応答しなかった。一方で後方のdv46、dv8a野は、前頭極から遠ざかるほど感覚刺激に応答するニューロンと運動前後に強く応答するニューロンの割合が高くなった。(c)の高次認知課題では、前頭極ニューロンは二重課題と新奇視覚刺激の価値学習(急速学習課題)において課題中は殆ど応答しなかった。前頭極が顕著な応答を示した唯一のタイミングは、試行の成功/不成功が報酬としてフィードバッ

クされるタイミングであった。当該試行に正答し報酬が出た時のみ、報酬出現のタイミングをピークとする一過性の活動が観察された。前頭極より後方の dv46 野、dv8a 野のニューロン (LFP) は、高次認知課題中に、課題のあらゆるイベントに対して顕著な応答を示し、課題処理に不可欠な関与をする、"task-general processor" として機能することが明らかになった。

前述のように、本研究の開始時点において、霊長類前頭極の機能を直接調べた研究は、数例のみであった。さらに、テストバッテリーを用いて前頭極のニューロン活動を多角的に検討した研究は皆無であった。本研究は、複数の認知課題における、前頭極を含む前頭連合野全体から 4000 個以上のニューロン活動と LFP 活動を記録した。本研究で得られた結果は、前頭極機能についての最初の包括的な知見を提供する、また、本研究で得られた膨大なデータベースは、前頭連合野全体の機能分化についての未解明の知見を含んでいる可能性がある。当該データは、公的データレポジトリでの公開を予定している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Mikiko Kadohisa, Kei Watanabe, Makoto Kusunoki, Mark J Buckley, John Duncan	4. 巻 30
2. 論文標題 Focused Representation of Successive Task Episodes in Frontal and Parietal Cortex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 1779-1796
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/cercor/bhz202	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 該当する

1. 著者名 渡邊慶	4. 巻 38
2. 論文標題 前頭連合野における情報処理の階層性	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience（月刊臨床神経科学）	6. 最初と最後の頁 169-172
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件/うち国際学会 6件）

1. 発表者名 渡邊 慶・平田 雅之・鈴木 隆文
2. 発表標題 マカク外側前頭前野における情報処理の階層性
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Jake Stroud , Kei Watanabe , Takafumi Suzuki , Mark Stokes , Mate Lengyel
2. 発表標題 Optimal information loading into working memory by non-normal attractor dynamics in PFC
3. 学会等名 Computational and Systems Neuroscience (Cosyne) 2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊 慶・平田 雅之・鈴木 隆文
2. 発表標題 サル前頭連合野外側部(10野, 46野, 8野)の機能的差異
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kei Watanabe, Masayuki Hirata, Takafumi Suzuki
2. 発表標題 Functional gradient across primate frontopolar, mid-lateral, and posterior-lateral prefrontal cortices revealed by a test battery for assessing higher cognitive functions
3. 学会等名 Neuroscience 2019 (annual meeting of society for neuroscience)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渡邊 慶・平田 雅之・鈴木 隆文
2. 発表標題 テストバッテリーを用いた霊長類10野, 46野, 9/46野の機能的分担の解明
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊 慶・平田 雅之・鈴木 隆文
2. 発表標題 サル前頭連合野外側部(10野, 46野, 8野)の機能的差異
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会(国際学会)
4. 発表年 2019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
研究 分担 者	平田 雅之  (Hirata Masayuki)  (30372626)	大阪大学・医学系研究科・特任教授(常勤)    (14401)	

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		
英国	University of Oxford		