

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2009

課題番号：19500262

研究課題名（和文） 系列反応潜時課題学習に伴う脳機能地図の動態の解明

研究課題名（英文） Investigation of the reorganization of the brain's functional map during the sequence learning by serial reaction time task

研究代表者：松坂 義哉 (Yoshiya Matsuzaka)

東北大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：30312557

研究成果の概要（和文）：

代表者は脳の前頭前野と呼ばれる領域の一部が、行動選択のルールが複数ある状況には活動する一方、単一のルールしかなければ不活性化されることを発見した。こうした状況依存的な脳領域の活性化は脳の機能地図が不変のものではなく、必要に応じて柔軟に構築・消去されることを示唆し、状態固定したものとして捉えられてきた脳機能地図についての概念の修正を促すものである。

研究成果の概要（英文）：

We discovered that the part of the prefrontal cortex of primates is activated when the subjects were required to select the action under the presence of multiple rules, but inactivated when only a single rule is present. Such a context dependent activation and inactivation of a particular brain region suggests that the so-called functional map of brain is not hard-wired, but rather it undergoes flexible reorganization when necessary. Our findings may require the revision of the conventional notion of the fixed functional map of brain.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2008 年度	500,000	150,000	650,000
2009 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：神経科学、順序動作、機能地図、前頭前野、サル

1. 研究開始当初の背景

研究の背景—順序動作遂行に関与する多数の領域の存在と領域間の機能分担

複数の異なる運動を適切な順序でスムー

ズに実行することは我々の日常生活の中で重要な役割を占める(例、言語、運転、演奏など)。これまでの研究によると順序動作の遂行には中枢神経系の広範な領域が関与し、しか

も各領域はそれぞれ特徴的な役割を演じている。例えば補足運動野のニューロン活動は連続する要素運動の組み合わせを表現し、前補足運動野のニューロン活動は今何番目の運動を実行しているかを表現するなどの所見が得られている。

2. 研究の目的

前述のような機能マップがどのような空間的・時間的プロセスを辿って構築されるかについてはこれまでの研究では明らかにされていない。順序動作の多くは例えば言語一つとっても明らかのように、繰り返し学習することによって獲得される。従って前述のような機能マップも最初から脳内に完成しているものではなく、生後の経験や学習を通して構築・修正され、更に長期間かけて最適化された結果であることが伺われる。そこで本研究計画では、こうした領域間の機能的な分化が学習に伴ってどのように発達していくのか、その空間的・時間的プロセスを電気生理学的手法、機能脱失実験、電気化学的計測など多角的な手法を用いて明らかにしようと試みる。

3. 研究の方法

順序動作学習の実験モデルとして Nissen & Bullemer (1) によって開発された系列反応潜時課題 serial reaction time task (以下 SRTT と略す) と呼ばれる課題を用いる。この課題では被験者に一連の指示信号を次々に提示し、それに対して出来るだけ速く反応させる (例、信号 A, B, C, D に対して反応 a, b, c, d 等)。この時、指示信号を一定の順序 (例、D-B-C-A-C-B-D-C-B-A) で繰り返し提示すると、初めは反応時間が長い、被験者が順序を覚えるにつれて反応時間が次第に短縮する。つまり被験者は最初は単に指示信号に従って個々の運動を実行しているが、それらの時間的関係を学習するにつれて、次第に各々の要素運動を予測して実行するようになっていくわけで、このプロセスは順序動作学習のモデルとして多用されている (2)。又、代表者自身も以前にこの課題でサルを訓練し、課題遂行に関連したニューロン活動を一次運動野から記録しており (3, 4)、「研究目的」の項目における図 2 のデータはその一部分である。本計画では、SRTT によって順序動作をサルに学習させ、その学習に伴う脳内の機能地図の再構築過程を明らかにする。

4. 研究成果

2007 年度後半より計画を一部変更して、脳機能地図の動的再構成のモデルシステムとして、別な研究によって代表者が発見した競合 (conflict) 依存的な前頭前野の機能地図の動的変化を用いた。当初計画では系列反応

課題を用いて機能地図再構成の神経機構を解明する予定だった。しかし、既にある上肢領域のニューロン活動が課題条件によって変わる現象はそれまでも報告されている一方、上肢領域自体が動的に再構成される現象は報告例がなく、脳機能地図の動態を考える上でより重要な発見と考え、計画の一部変更に至った。

計画変更の結果、競合解決課題を遂行しているサルのニューロン活動を記録する実験によって、前頭前野の後内側部 (以下、pmPFC と略す) に上肢の運動に関連した領域が状況依存的に出現・消滅することを発見した。pmPFC のニューロン群は、競合・無競合試行が混在する条件下 (mixed condition) では上肢の運動に関連して活動するが、課題の全試行を無競合試行だけにしても、競合試行だけにしても (single condition) 活動しなくなる (図 1)。こうしたことから、pmPFC は競合ありとなしの場合で異なる行動戦略を随時使い分けなくてはならない時に行動制御に参加すると考えられ、“反応選択の仕方を選択” するという、いわばメタなレベルでの行動制御に関与している事が窺われる。今年度は、こうした今までの所見の蓄積を踏まえて以下の 3 つの観点からデータの再解析、及び発展研究を実施した。①. 認知負荷依存的な神経回路網の最適化：上記の様に pmPFC は課題条件によって動的に活性化・不活性化する。そこで、その pmPFC からの入力を受ける皮質運動野、具体的には前補足運動野、補足運動野 (以下、それぞれ pre-SMA, SMA と略す) の神経回路がどのように最適化されるか、neuron dropping analysis と呼ばれる手法によって解析した。その結果、SMA においては上記 single condition では mixed condition に比べて、より少数のニューロン活動で正確に正解となる反応を表現できている事が明らかとなり、認知条件によって動的に神経回路網が最適化されている証拠が得られた (図 2)。②. カオス理論によるニューロン活動の解析・モデル化：東京大学・合原一幸教授らとの共同研究により pmPFC ニューロンのスパイク活動がカオス理論で説明できることを見出した。このことは初期状態の僅かな違いによって未来の状態が大きく変化することを意味し、一つのニューロンが多面的に情報を表現しうる可能性を理論的に示した。③. 冒頭の如く pmPFC は競合の有無によって反応選択の仕方を随時使い分けるプロセスに関与していると考えられる。そこで予め競合の有無をサルに告知しておけば pmPFC は活動しないだろうとの予測に基づいて追加実験を実施し、上記の仮説を補強する結果を得た。

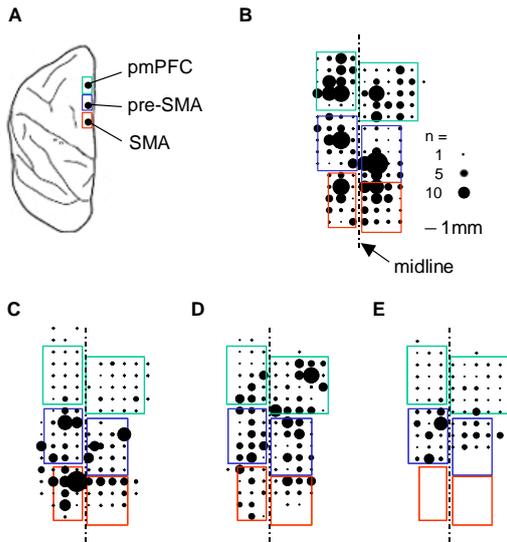


図 1. 状況依存的な脳機能地図の再構成。A. サルの左大脳半球及びニューロン活動の記録部位。pmPFC: posterior medial prefrontal cortex, pre-SMA: presupplementary motor area, SMA: supplementary motor area. B-D. 各領域における上肢の運動に関係したニューロンの分布。黒丸の大きさはその場所で記録されたニューロンの数を表す。緑、青、赤の枠はそれぞれpmPFC, pre-SMA, SMAを表す。B, D: Mixed condition(競合ありとなしの試行がランダムに提示される)におけるニューロンの分布。C, E: Single conditionにおけるニューロンの分布。Cでは競合無し、Dでは競合ありの試行だけが提示される。Single condition(C&E)ではMixed condition(B&D)にくらべてpmPFCの上肢運動関連ニューロンの数が激減することに注意。

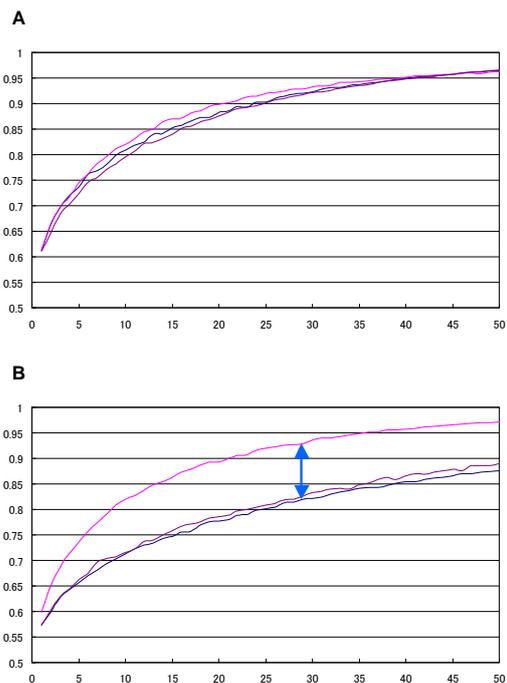


図 2. 神経回路網の最適化。図 1 のMixedおよびSingle conditionにおいて、ニューロン活動から推定したサルの行動と実際の行動が一致する確率 P をneuron dropping analysisと呼ばれる方法で求めた。A. pre-SMA, B. SMA. グラフの縦軸はニューロン活動から推定したサルの行動と実際の行動が一致する確率 P 。横軸は推定に用いたニューロンの数。紺、紫の線はそれぞれ図 1 のB, D(Mixed condition)におけるニューロン活動、ピンクはC(Single condition)におけるニューロン数と P の関係。SMAではSingle conditionにおいてより少ない数のニューロンで正確に実際の行動を表現できている(図中青矢印)。

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 6 件)

1. Matsuzaka Y, Sakamoto K, Tanaka T, Furusawa Y, Mushiake H Cannula-aided penetration: a simple method to insert structurally weak electrodes into brain through the dura mater. Neuroscience Research. 65: 126-129. 2009 (査読有)
2. Mita A, Mushiake H, Shima K, Matsuzaka Y, Tanji J Interval time coding by neurons in the presupplementary and supplementary motor areas. Nature Neuroscience. 12: 502-507. 2009 (査読有)
3. Sakamoto K, Matsuzaka Y, Suenaga T, Watanabe H, Kobayashi R, Fukushima T, Katayama N, Tanaka T, Koyanagi M, Mushiake H A simple device allowing silicon microelectrode insertion for chronic neural recording in primates. Neural Engineering, 2009. NER '09. 4th International IEEE/EMBS Conference -: 104-107. 2009 (査読無)
4. Kobayashi R, Kanno S, Lee S, Fukushima T, Sakamoto K, Matsuzaka Y, Katayama N, Mushiake H, Koyanagi M, Tanaka T Development of double-sided Si neural probe with microfluidic channels using wafer direct bonding technique. Neural Engineering, 2009. NER '09. 4th International IEEE/EMBS Conference -: 96-99. 2009 (査読無)
5. Wang Y, Matsuzaka Y, Mushiake H, Shima K Spatial distribution of cingulate cortical cells projecting to the primary motor cortex in the rat. Neuroscience Research. 60: 406-411. 2008 (査読有)

6. Matsuzaka Y, Picard N, Strick PL Skill representation in the primary motor cortex after long-term practice. Journal of Neurophysiology. 97: 1819-1832. 2007 (査読有)

[学会発表] (計 12 件)

1. Hirata Y, Matsuzaka Y, Mushiake H, Aihara K Chaos may facilitate decision making in the prefrontal cortex. Computational and Systems Neuroscience 2010. 2010.2.25, Saltlake, Utah
2. 菅野江里子、富田浩史、姫志剛、松坂義哉、虫明元、砂金ひとみ、廣井照、八尾寛、玉井信. カニクイサルを用いた視機能評価. 第63回日本臨床眼科学会総会. 2009.10.9, 福岡
3. 菅野江里子、富田浩史、姫志剛、砂金ひとみ、松坂義哉、虫明元、廣井照、王卓、玉井信. 霊長類カニクイサルの視覚評価. 日本動物学会大80回大会. 2009.9.17, 静岡
4. Matsuzaka Y, Mushiake H, Tanji J Uncertainty, not the presence, of response conflict activates the primate medial prefrontal cortex during the selection of actions. 日本神経科学学会. 2009.9.16, 名古屋
5. Sakamoto K, Matsuzaka Y, Suenaga T, Watanabe H, Kobayashi R, Fukushima T, Katayama N, Tanaka T, Koyanagi M, Mushiake H A simple device allowing silicon microelectrode insertion for chronic neural recording in primates, The 4th International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering, 2009.4.29, Antalya, Turkey
6. Kobayashi R, Kanno K, Lee S, Fukushima T, Sakamoto K, Matsuzaka Y, Katayama N, Mushiake H, Tanaka T, Koyanagi M Development of Double-sided Si Neural Probe with Microfluidic Channels Using Wafer Direct Bonding Technique. The 4th International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering. 2009.4.29, Antalya, Turkey
7. Hosaka R, Matsuzaka Y, Mushiake H, Aihara K, Tanji J Interactions between the medial frontal areas of awake monkeys revealed by the partial directional coherence of local field potentials. Society for Neuroscience Meeting. 2008.11.15, Washington DC
8. Ishii K, Matsuzaka Y, Izumi S, Abe T, Nakazato N, Okita T, Yashima Y, Takagi T, Nagatomi R Evoked motor response following deep transcranial magnetic

stimulation in a cynomolgus monkey. 3rd International Conference on TMS and tDCS. 2008.10.1, Goettingen, Germany

9. 松坂 義哉、安川 智之、筒井 健一郎 電気化学的センサーによる神経回路内における神経伝達物質の計測技術の確立. H20年度ERYS発表会. 2008.7.16, 仙台
10. Sakamoto K, Matsuzaka Y, Suenaga T, Watanabe H, Mushiake H A novel silicon microelectrode holder for chronic neural recording in monkeys (P1 W06) 日本神経科学会第31回大会. 2008.7.9, 東京
11. 李相勲、小林吏悟、菅野壮一郎、福島誉史、坂本一寛、松坂義哉、片山統裕、虫明元、田中徹、小柳光正. in-vivo神経細胞活動記録用両面電極つきSiプローブの開発(30p-ZL-7). 第56回応用物理学関係連合講演会. 2008.3.31, つくば市
12. 松坂 義哉、安川 智之、筒井 健一郎 電気化学的センサーによる神経回路内における神経伝達物質の計測技術の確立. E R Y S (若手研究者萌芽育成プログラム) 研究成果発表会 2007.7.20, 仙台

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

1. 名称: 筋肉の動きを増強または回復させる方法及び装置
発明者: 出江 伸一, 高木 敏行, 永富 良一, 松坂 義哉, 石井 賢治, 株式会社IFG
権利者: 国立大学法人東北大学, 株式会社IFG
種類: 特許権
番号: 2009-010212
出願年月日: 2009.1.20
国内外の別: 国内
2. 名称: 治療用生体磁気刺激方法及び装置
発明者: 出江 伸一, 高木 敏行, 永富 良一, 松坂 義哉, 石井 賢治
権利者: 国立大学法人東北大学, 株式会社IFG
種類: 特許権
番号: 2009-053473
出願年月日: 2009.3.6
国内外の別: 国内

○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

松坂 義哉 (Matsuzaka Yoshiya)
東北大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：30312557

(2) 研究分担者

嶋 啓節 (Shima Keisetsu)
東北大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：60124583

(3) 連携研究者

()

研究者番号：