

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 20 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究（S）

研究期間：2007～2011

課題番号：19673002

研究課題名（和文） カテゴリ形成と推論的思考の脳内機序の研究

研究課題名（英文） Neural mechanisms of category formation and categorical reasoning

研究代表者

筒井 健一郎（TSUTSUI KEN-ICHIRO）

東北大学・大学院生命科学研究科・准教授

研究者番号：90396466

研究成果の概要（和文）： カテゴリやルールに基づく行動制御が、脳内のどこでどのように行われているかを調べることを目的として、ニホンザルを動物モデルとして、単一ニューロン活動の記録を行った。前頭連合野には、カテゴリやルールをコードするニューロンとともに、予測される結果をコードしているニューロンが見出された。また、前頭連合野を経頭蓋磁気刺激（TMS）によって抑制すると、カテゴリやルールに基づいた行動の切り替えができなくなったが、連合学習には全く影響がなかった。これらの結果により、前頭連合野がカテゴリやルールなどを基にしたトップダウン的な行動の制御に関わっていることが示唆された。記録されたニューロン活動を基に、前頭連合野の神経回路モデルを提案した。

研究成果の概要（英文）： In order to investigate the neural mechanisms of top-down behavioral control based on category and rule, we recorded single-unit activity in the monkey prefrontal cortex during task performance. Many of the recorded neurons were found to code category, rule, or predicted outcome. We also performed reversible functional inhibition of the prefrontal cortex by low-frequency repetitive trans-cranial stimulation (rTMS). By inhibiting the prefrontal cortex, immediate adaptation of behavior based on category and rule was impaired, whereas the basic ability for association learning remained unimpaired. These results suggest that the prefrontal cortex plays an important role in the top-down control of behavior based on category and rule. Based on the properties of the recorded neurons, we proposed a neuron circuit model of the prefrontal cortex for top-down behavioral control.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	21,200,000	6,360,000	27,560,000
2008 年度	22,400,000	6,720,000	29,120,000
2009 年度	14,700,000	4,410,000	19,110,000
2010 年度	14,700,000	4,410,000	19,110,000
2011 年度	14,700,000	4,410,000	19,110,000
総計	87,700,000	26,310,000	114,010,000

研究分野：生理心理学・認知行動神経科学

科研費の分科・細目：心理学・実験心理学

キーワード：前頭連合野、カテゴリ、推論、単一ニューロン活動、経頭蓋磁気刺激

## 1. 研究開始当初の背景

われわれ人間は、経験した事象をそのまま記憶するだけでなく、それらについて概念化・範疇化を行って、意味記憶、すなわち「知

識」の体系を形成するとともに、それをもとにして予測・判断を行うことによって、将来の行動に役立てている。すなわち、個別の具体的な経験から、カテゴリやルールなどの一

般的な法則を見出し、さらにその法則を新たに経験する他の具体的な事象にあてはめることで、行動の柔軟性を確保しているのである。このような高度な知的営みの萌芽は、霊長類をはじめとする高等脊椎動物に認めることができる。たとえば、ハトは、同じ結果に結びつく複数の刺激をひとまとめにして認識しており、刺激の機能的等価性に基づくカテゴリ化を行っていることを示唆する行動実験の結果が報告されている (Vaughan, (1988) *J Exp Psychol, Anim Behav Processes* 14, 36-42)。

## 2. 研究の目的

生理心理学や脳科学の領域において、適応行動の基盤である連合学習の神経基盤については、その詳細が解明されつつある。その一方で、より高度な行動制御の過程、すなわち、連合学習によって獲得した情報の一般化・組織化によってカテゴリやルールを形成し、それらを基に予測や判断を行うという過程が、どのような脳内機序に基づいて成立しているのかについては、不明な点が多かった。本研究では、カテゴリやルールの形成、および、それらを使った推論や判断が、脳のどこでどのように実現されているかを調べることを目的とした。

## 3. 研究の方法

動物モデルとしてサルを用いて、カテゴリやルールに基づいて予測・判断しながら行動させる課題を開発し、その課題を遂行中にニューロン活動の電気生理学的計測や、経頭蓋磁気刺激 (TMS) による機能介入を行った。また、これらの実験に先立って、報酬学習に関連した脳領域を同定するために、脳機能イメージングの実験を、ヒトを対象として行った。

この研究のために、新たに開発した行動課題の詳細は以下の通りである。8つの抽象図形によって構成される刺激セットを、4つの刺激からなる刺激A群・B群に分け (図1)、各試行それらのうちの一つをランダムに選んで手がかり刺激として呈示することとする。数十試行から成る試行ブロックごとに、A群とB群の刺激をそれぞれジュースおよび食塩水 (=結果) を予期させる手がかり刺激として用い、ブロックごとにその刺激群と結果の関係を入れ替える (図1、カテゴリ逆

Stimulus set		Subset A				Subset B			
									
Outcome	Rule 1 (A+/B-)	+	+	+	+	-	-	-	-
	Rule 2 (A-/B+)	-	-	-	-	+	+	+	+

図1 刺激セットと、カテゴリ逆転のルール

転)。ジュースは報酬刺激であるので舌を出してそれを舐める行為 (go 反応)、食塩水は嫌悪刺激であるので口を閉じてそれを避ける行為 (no-go 反応) が、それぞれ適切な反応である。このような課題を十分に訓練すると、サルはルール逆転後の第1試行で誤反応をただで、第2試行からは適切な反応を選択することができるようになった。さらに、いずれのサルも、繰り返し訓練に使われた刺激セットのみならず、はじめて導入された刺激セットについても、最初のカテゴリ逆転において、逆転2試行目から正しく反応することができた。この行動は、刺激と結果の関係を個別に学習していたのでは発現せず、古典的な連合学習の理論によっては説明できない。それは、カテゴリ逆転を繰り返し行う過程でサルが基本的なルールを理解し、等価性に基づいて刺激をカテゴリ化して認識し、それを基に推論を行っていたことを示唆するものである

## 4. 研究成果

### (1) 行動解析

(1-a) カテゴリ逆転と非カテゴリ逆転 刺激と結果の逆転 (ルールの逆転) に、1試行の間違いだけで素早く対応できるのは、サルがカテゴリとルールに基づいて行動ストラテジの切り替えを行っていることを示唆しているが、行動学的にさらにそれを検証するために、次のような実験を行った。通常のルールの逆転では、刺激カテゴリを維持する形で、刺激セット中の8つの刺激についてすべて結果との関係を逆転させる (カテゴリ逆転 = 全体逆転) が、刺激カテゴリを崩す形で、A群・B群の刺激のうちそれぞれ2個だけについて結果との関係を逆転させる (非カテゴリ逆転 = 部分逆転) 条件を設けて、成績を比較した。その結果 (図2)、非カテゴリ逆転

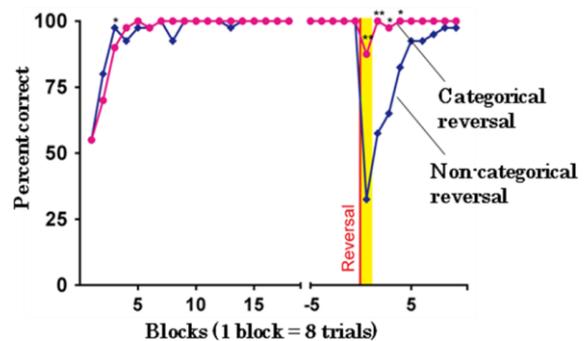


図2 カテゴリ逆転と非カテゴリ逆転の成績の比較

においては正答率が基準に達するまでにカテゴリ条件よりも多くの試行数を要することがわかり、通常の課題条件 (カテゴリ逆転) の下では、サルはカテゴリとルールの情報に基づいて行動の切り替えを行っていること

が検証された。

(1-b) カテゴリ形成の時期 新奇刺激を導入した後、どの段階でカテゴリが形成されるのかを調べるため、新奇刺激導入後にはじめてルールを逆転を行うタイミングを変化させ、逆転後の成績の推移を比較した(図3)。その結果、すべての刺激について正答したあと、1~2ブロック(1ブロック=8試行)のオーバートレーニングを行うと、逆転後第2試行における正答率が高くなった。この結果より、新奇刺激を導入した後、初めに連合学習が成立し、それに続いてカテゴリが形成されることが示唆された。

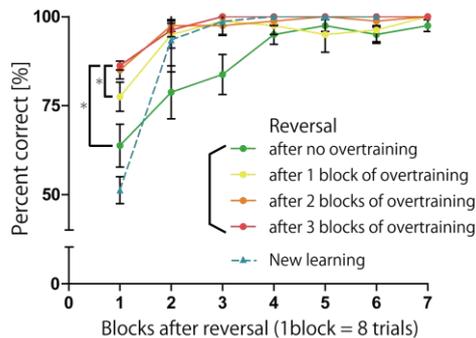


図3 ルール逆転のタイミングによる逆転後正答率の推移の違い

(2) 脳機能イメージングによる報酬関連脳領域の同定

ニューロン活動を記録する実験に先立って、記録の対象領域を決定する参考とするため、機能的MRI法によって、報酬学習に関連した脳領域を同定した。特に報酬や罰によって賦活したのは、前頭連合野の各領域、帯状回、島皮質、線条体などであった。これらの中でも、特に前頭連合野が報酬や罰に関する高次な判断や思考に関係して賦活していたため、ニューロン活動の記録を前頭連合野から行うことにした。

(3) ニューロン活動の記録

(3-a) カテゴリの脳内表現 サルがグループ逆転課題を遂行中に、前頭連合野からニューロン活動の記録を行った。先行研究(Sakagami and Tsutsui (1999) *Neurosci Res* 34 79-89; Watanabe (1986) *Brain Res* 382 1-14)でも報告されている通り、刺激が呈示されたときに一過性の活動を示し、刺激の意味に依存して活動を変化させるニューロンが多く記録された。これらのニューロンは、ジュースを予告する刺激、あるいは、食塩水を予告する刺激に一貫して選択性を示した。これを、刺激への選択性という視点で記述すれば、例えばルール逆転前はA群、逆転後はB群の刺激に反応する、というように、ルール逆転の前後でニューロンの選択性が逆転

したということになる。以上のような刺激の意味をコードしているニューロンに加えて、本研究では、新たなタイプのニューロンが見つかった。それは、ルールの逆転の前後で、一貫して刺激群AあるいはBの刺激に選択性を示すニューロン群で、カテゴリをコードしていると考えられるものである(図4)。これ

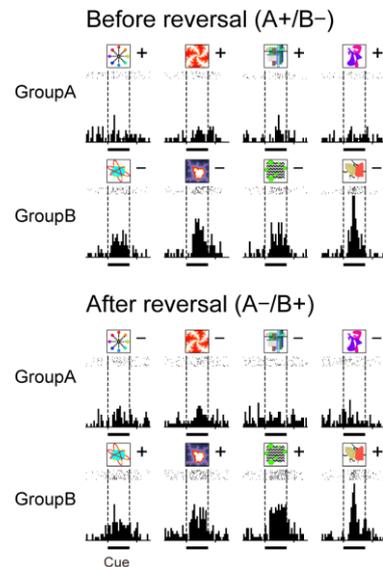


図4 カテゴリをコードするニューロンの活動(典型例)

らのニューロンは、前頭連合野の中でも、腹外側部に多く分布していた。腹外側部は、下側頭皮質からの入力を受ける部位である。一般に、側頭連合野は長期記憶とのかかわりが深いと明らかになっている。形成されたカテゴリの情報は下側頭皮質に長期的に保持されている可能性がある。

(3-b) ルールの脳内表現 記録されたニューロンの一部は、刺激の呈示されるタイミングに対して予期的に発射頻度を増加させるものがあつた。それらのニューロンの中には、ルールによって異なる発射頻度を示し、ルールの情報を保持していると考えられるものが多くあつた(図5)。

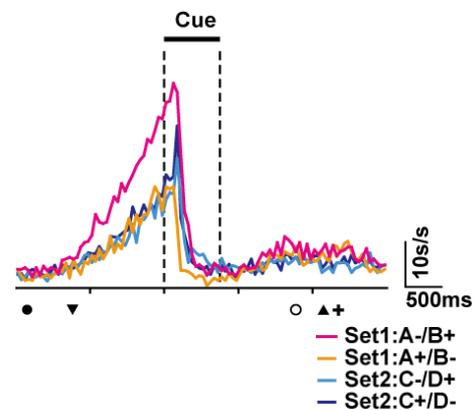


図5 ルールをコードするニューロンの活動(典型例)

(3-c) ルール逆転時のニューロン活動 刺激の意味に依存して活動を変化させるニューロンが、ルールの逆転時にどの程度はやく活動を変化させているかを調べた。その結果、前頭連合野のニューロンの多くが、サル の行動と同様に、ルール逆転後の2試行目から新しいルールに適応して刺激への選択性を逆転させていた。

(3-d) 前頭連合野の局所回路モデル 本研究では、グループ逆転課題を遂行中のサルの前頭連合野において、カテゴリおよびルールをコードしているニューロンが見いだされるとともに、刺激の意味をコードするニューロンが、サル の行動と同様に、ルールの逆転の直後から新しいルールに適応するかたちで刺激への選択性を変化させていることが明らかになった。これら結果により、前頭連合野がルールの逆転における行動の素早い切り替えに重要な役割を果たしていることが示唆された。そこで、記録されたニューロンの特徴を踏まえながら、カテゴリとルールの情報をもとに結果を予測し、適切な行動を選択する、前頭連合野の神経回路モデルを提案した(図6)。その概要は以下の通りである。

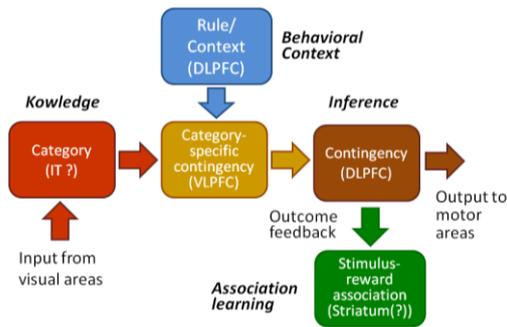


図6 前頭連合野の神経回路モデル (概要)

視覚刺激が呈示されると、視覚経路でその情報が処理されて、最終的に下側頭皮質に長期記憶として保持されているカテゴリの情報と照合され、その情報が前頭連合野腹外側部に入力される。入力されたカテゴリの情報は、前頭連合野背外側部に文脈情報として保持されていたルールの情報と統合され、中間段階の表現を経た後、試行の最後に与えられるのがジュースなのか食塩水なのかという情報が形成される(結果の予測)。この情報は、高次運動野に送られ、結果の予想に基づく行動の準備がなされる。

(4) 経頭蓋磁気刺激 (TMS) による機能介入 前頭連合野がカテゴリとルールに基づく行動のトップダウン的制御に重要な役割を果たしていることを神経行動学的に検証するため、TMSによる機能抑制実験を行い、新奇刺激の学習、カテゴリ逆転(全体逆転)、非

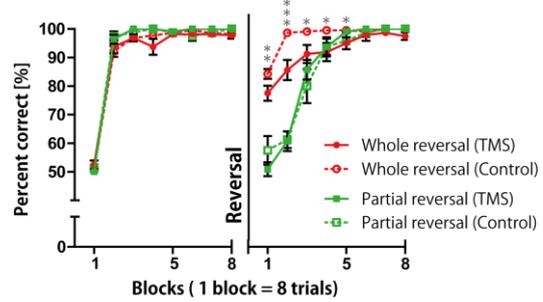


図7 TMSによる前頭連合野背外側部抑制のグループ逆転課題への影響

カテゴリ逆転(部分逆転)への影響を調べた。その結果、前頭連合野背外側部の抑制によって、カテゴリ逆転において素早い行動の切り替えができなくなる一方、新奇刺激の学習、および、非カテゴリ逆転の過程には、全く影響がないことが明らかになった(図7)。これにより、前頭連合野背外側部が、カテゴリとルールに基づく行動のトップダウン的制御に重要な役割を果たしている一方で、ボトムアップ的な連合学習の過程には関与していないことが示唆された。

#### (5) 成果のまとめと今後の展望

本研究では、カテゴリやルールに基づく推論や判断の神経機構について明らかにするため、新たに行動パラダイムを開発してサル の行動の解析を行うとともに、課題遂行中の神経活動を記録することによって、その脳内表現を調べた。その結果、前頭連合野には、ルールやカテゴリの情報が表現されており、それらに基づいた行動の制御のために重要な役割を果たしていることが示唆された。また、記録されたニューロン活動の特性に基づいて、前頭連合野の神経回路モデルを提唱した。さらに、TMSによる機能抑制実験を行い、前頭葉機能の阻害によって、カテゴリとルールを基にしたトップダウン的制御に選択的に障害があらわれることを示し、ニューロン活動の記録で得られた結果を、機能介入操作によって検証した。一方で、カテゴリ形成については、カテゴリをコードするニューロンが、腹外側前頭連合野に多く分布していたことから、長期記憶とのかかわりが深く、同部位に情報を入力する側頭連合野の関与が推測された。カテゴリの形成過程については、今後さらに研究をすすめていく必要がある。

#### 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 13 件)

1) Ishii H, Ohara S, Tobler PN, Tsutsui KI, Iijima T (2012) Inactivating anterior

insular cortex reduces risk taking. *Journal of Neuroscience* 32, 16031-16039. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2278-12.2012. 査読有

2) Oyama K, Hernádi I, Iijima T, Tsutsui KI (2010) Reward prediction error coding in dorsal striatal neurons. *Journal of Neuroscience* 30, 11447-11457. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1719-10.2010. 査読有

3) Yamada M, Romero-Pita MC, Iijima T, Tsutsui KI (2010) Rule-dependent anticipatory activity in prefrontal neurons. *Neuroscience Research*, 67, 162-171. doi: 10.1016/j.neures.2010.02.011. 査読有

4) Fujiwara J, Tobler PN, Taira M, Iijima T, Tsutsui KI (2009) Segregated and integrated coding of reward and punishment in the cingulate cortex. *Journal of Neurophysiology* 101, 3284-3293. doi: 10.1152/jn.90909.2008. 査読有

5) Fujiwara J, Tobler PN, Taira M, Iijima T, Tsutsui KI (2009) A parametric relief signal in human ventrolateral prefrontal cortex. *NeuroImage* 44, 1163-1170. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.09.050. 査読有

6) Fujiwara J, Tobler PN, Taira M, Iijima T, Tsutsui KI (2008) Personality-dependent dissociation of absolute and relative loss processing in orbitofrontal cortex. *European Journal of Neuroscience* 27, 1547-1552. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06096.x. 査読有

[学会発表] (計 77 件)

1) Tsutsui KI. Neural correlates of category-based behavior control. UCL-Tohoku International Symposium "From Cell/Developmental Biology to Neuroscience (2010/3/15, 英国 London)

2) Tsutsui KI. Prefrontal cortex and categorical reasoning. 文科省特定領域研究「統合脳」シンポジウム New Perspectives on Neural Mechanisms of Cognition and Action (2009/11/13, 東京)

3) Tsutsui KI. Measurements and Conditions for Happiness. (講演) 日米先端科学シンポジウム (2008/12/5, 米国アーバイン)

4) 筒井健一郎. 損得勘定する脳：金銭感覚の脳内機構 日本神経心理学会 (2008/9/19, 東京)

[図書] (計 3 件)

1) 筒井健一郎, 渡邊正孝 (2008) 報酬の脳内表現. *生理心理学と精神生理学* 26(1) 5-16.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

受賞

2009 年 日本心理学会国際賞奨励賞

6. 研究組織

(1) 研究代表者

筒井 健一郎 (TSUTSUI KEN-ICHIRO)

東北大学・大学院生命科学研究科・准教授

研究者番号：90396466