

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20500355

研究課題名(和文) 図形文字の組み立て課題におけるマカクザル前頭前野の神経活動

研究課題名(英文) Neural activity related to construction of compound images in the macaque prefrontal cortex.

研究代表者

長谷川 功 (HASEGAWA ISAO)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：60282620

研究成果の概要(和文)：

二つの要素図形からなる複合図形が物の画像を記号的に表す象徴構成見本合わせ課題を開発し、ニホンザルに訓練し行動実験を行った。柔軟な皮質脳波 ECoG 電極、および電極留置手術法を開発し、前頭前野から多点記録した。その結果、要素画像から段階的に複合画像を組み立てる象徴構成見本合わせ課題においては、単に記号から物を連想する象徴見本合わせ課題よりも刺激提示直後から ECoG 応答が見られ、より大きく増強した。

研究成果の概要(英文)：

Japanese monkeys were trained in a symbolic construction matching-to-sample (SCMS) task in which 6 compound figures symbolically represent 6 objects. Behavioral experiments showed that the monkeys could learn the SCMS task, and generalize from item-object associations to category-object associations. We developed ultra-thin flexible electrode arrays for electrocorticogram (ECoG), and implanted them into the prefrontal cortex of the monkeys. During the SCMS task, ECoG responses to the second sample element was induced earlier and became larger than during sample presentation of a compound figure in a symbolic matching-to-sample task.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学 神経・筋肉生理学

キーワード：認知、記憶、マカクザル、前頭葉、電気生理、視覚、図形

## 1. 研究開始当初の背景

我々は橙色の果物を見せられて、その名前を「み」「か」「ん」と、それ自体では意味をなさない仮名文字を組み合わせて綴ることができる。ヒト以外ではチンパンジーにも図形文字を組み合わせて物の名前を「綴る」能力が証明されている (Fujita, Matsuzawa *J*

*Comp Psychol* 1990)。物の名前を表すために、このように図形文字を組み立てていく能力は、どのような生理学的基盤に根ざしているのだろうか？

霊長類の高次視覚連合野である下側頭葉の神経活動は物体認識に必要な形態の特徴を反映すると言われる。研究代表者らは過去に

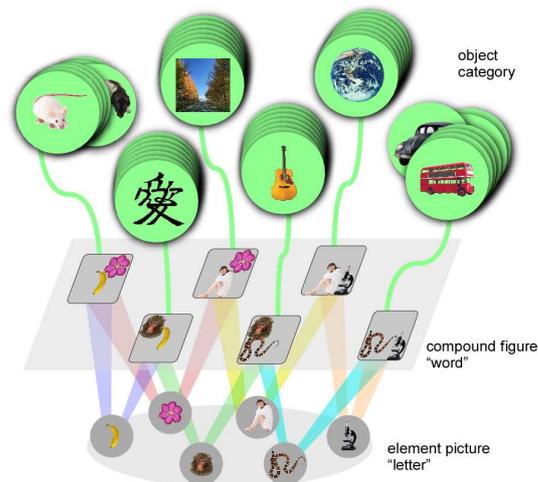
受けた科研費において、これが前頭葉からトップダウン的に活性化されることにより図形イメージの想起が可能となることを明らかにした (Hasegawa et al *Science* 1998; Tomita et al *Nature* 1999; Hasegawa et al *Ann Med* 1999)。しかし一般に側頭葉の神経細胞は主に後頭葉からのボトムアップ的視覚入力により自動的に応答することが知られており、視覚的イメージを生み出す前頭葉の役割はほとんど解明されていなかった。

## 2. 研究の目的

本研究では、視覚イメージを部分的な要素画像から段階的に組み立てるダイナミックな操作の基盤となる大脳の前頭前野を含んだ神経ネットワークの動作原理を解明することを目指した。

## 3. 研究の方法

(1)第一に、行動学的実験を行った。マカクザルに、図形文字を組み合わせた複合図形により物の名前を記述させる、『象徴構成見本合わせ課題』のパラダイムを開発した。この課題では、下図に示すように二つの要素図形



からなる複合図形が、ネズミ、街路樹、惑星、ギター、車、漢字「愛」の6つの物の画像のうち一つを記号的に表すことを覚え、物を見たらそれを表す複合図形の要素を一つずつ選ぶことが要求される。

(i)まずオペラント条件付けによって二頭のニホンザルに複合図形と物体との連想を学習させ、次に物体を見せただけで、複合図形を構成する二つの要素図形を4つの選択肢の中から正しく選ぶことができるか否かを検証した。

(ii)次に、物と複合図形の連想学習が、物の属するカテゴリーと複合図形の連想に汎化するか否かを検証した。

(2)第二に、脳の広範囲に網をかけるように覆うための皮質脳波 (ECoG) 電極を MEMS 技術を用いて東京大学工学部との共同研究で開発した。さらに、行動実験を終えたサルに ECoG 電極を留置する手術法を開発した。

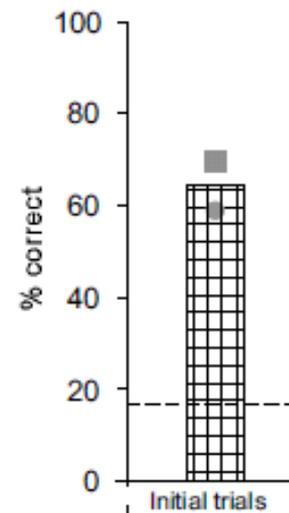
(3)第三に、行動実験を終えた一頭のニホンザルについて、ECoG 電極のうち 64 チャンネルを大脳前頭葉外側面に留置し、覚醒行動下で象徴構成見本合わせ課題と、コントロール課題遂行中における前頭前野の多チャンネル視覚応答を比較した。

動物実験にあたっては新潟大学の動物実験規則を遵守し、文部科学省、ニホンザルバイオリソース運営委員会の指針および NIH のガイドラインに従った。

## 4. 研究成果

### (1)

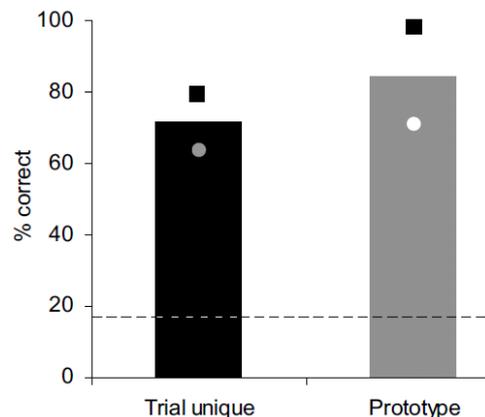
(i)物と複合図形の連想学習が進めば、複合図形を要素ごとに別々に提示しても、正しい要素図形の組み合わせとして最初から選ぶことがわかった。右図に行動学的検証の結果を示すが、チャンスレベル 16.7% (破線)



より有意に高い成績が得られたことがわかる。

### (ii)

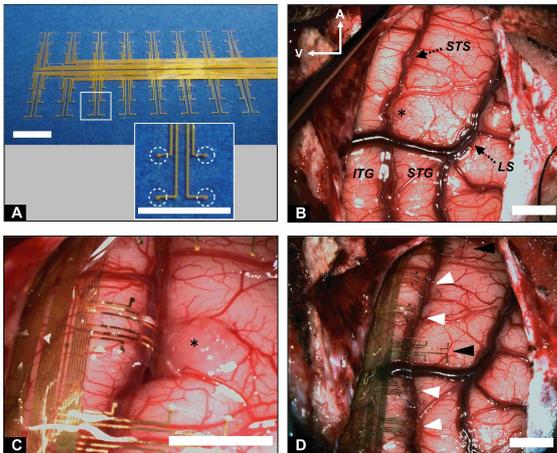
象徴構成見本合わせ課題の見本刺激として学習で用いたプロトタイプでなく、同じカテゴリーだがその試行で初めて見る trial unique 刺激を用いてテストすると (下図)、



破線のチャンスレベルより有意に高い正答率が得られた。つまり特定の複合図形がある一つの物体のみならず、特定の物体カテゴリーを表すことを学習できることがわかった。また、二つの要素図形を選ぶ順序は指定していないにもかかわらず、一定の順序で選ぶ傾向が学習の進行とともに強化されることもわかった。これらの結果は、2010年の北米神経科学学会と2010・2011年の日本神経科学学会で発表した。

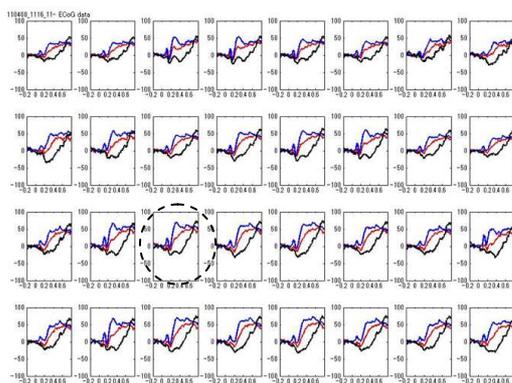
(2)

厚さ 20 ミクロンの超薄型パリレン電極を開発してラット動物モデルで有用性を検証し (Toda et al *Neuroimage* 2011)、さらにマカザル用に極間 2.5mm のものを開発した。



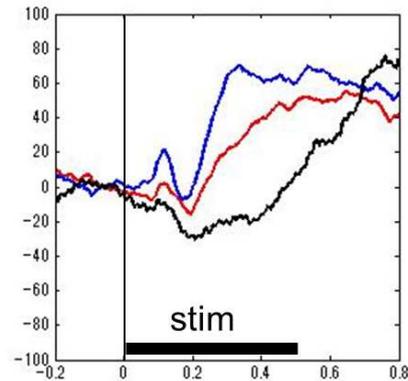
この電極を脳の表面や脳溝の中に入れる顕微鏡手術の方法を確立した (Matsuo et al *Frontiers in Systems Neuroscience*, in press)。

(3)



課題遂行中のサルから神経活動を多点記録した。上に示す図は、前頭葉の主溝を挟んだ、腹外側前頭前野と背外側前頭前野の一部からの記録である。2.5mm 間隔で格子状に配置した電極アレイから得られた多点 ECoG 信号

の視覚応答波形を脳表と同じ配置で示したもので、図の上が後方、下が前方、左が腹側、右が背側である。赤線が象徴構成見本合わせ課題において二枚目の要素刺激を提示した時の視覚応答、黒線・青線が、それぞれ象徴見本合わせ課題・遅延見本合わせ課題における視覚応答である。この結果、前頭前野において、視覚応答と遅延期間の応答が課題依存的に認められることがわかった。破線で囲んだ記録チャンネルの ECoG 応答の拡大図を下に示す。要素図形の合成を要求される象徴図形



構成課題 (赤線) においては、条件性反応を要求される象徴見本合わせ (対連合) 課題 (黒線) に比べて、刺激提示直後より視覚応答が認められ、応答が早く増強した。この結果により、視覚イメージを段階的に組み立てるときに、前頭前野で目標図形の予期とイメージのダイナミックな操作に関連した神経活動が生じることが示唆される。ただし、この活動は、遅延見本合わせ課題で要素図形を複数覚えていなければならない時、つまり作業記憶の負荷が高い時 (青線) よりも、反応の上昇が遅かった。今後は、動物の頭数を増やし、個々の刺激に対する応答選択性の評価や、側頭葉における応答の解析などを、より詳細に進める必要がある。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

① Matsuo T\*, Kawasaki K\*, Osada T, Sawahata H, Suzuki T, Shibata M, Miyakawa N, Nakahara K, Iijima A, Sato N, Kawai K, Saito N, Hasegawa I. Intracortical electrocorticography in macaque monkeys with minimally invasive neurosurgical protocols. *Frontiers in Systems Neuroscience*, in press 査読有  
\* equal contribution

② Toda H, Suzuki T, Sawahata H, Majima K, Kamitani Y, Hasegawa I. Simultaneous recording of ECoG and intracortical

neuronal activity using a flexible multichannel electrode-mesh in visual cortex. *Neuroimage* 54, 203-212, 2011 査読有

③山口賢一、山田貴穂、濱齊、渡辺賢一、長谷川功 前脳の GABA 受容体による自律機能の調節、新潟医学会雑誌, in press 査読有

④山口賢一、山田貴穂、長谷川功 前脳 GABA(A)受容体とバゾプレッシン分泌、生体の科学 60, 378-379, 2009 査読有

⑤長谷川功 記憶を貯める脳、活かす脳 新潟医学会雑誌 122, 663-668, 2008 査読有

⑥長谷川功、飯島淳彦、戸田春男 認知記憶の脳内表現とその活性化、新潟県医師会報 696, 1-5, 2008 査読有

[学会発表] (計 34 件)

①Iijima A, Kawasaki K, Hatano Y, Fujisawa N, Hasegawa I. Symmetry and generalization in visual-visual association learning in macaque monkeys, Soc Neurosci Abstr 36, in press, 2010.11.17 (San Diego USA)

② Matsuo T, Kawasaki K, Sawahata H, Shibata M, Miyakawa N, Kawai K, Satou N, Saito N, Nakahara K, Suzuki T, Hasegawa I. Electrooculography within the superior temporal sulcus of macaques, Soc Neurosci Abstr 36, 123, 2010, 2010.11.16 (San Diego USA)

③Iijima A, Hatano Y, Fujisawa N, Hasegawa I. Symbolization of object categories by macaque monkeys, Neurosci Res 68 suppl, e180, 2010, 2010.9.2 (神戸)

④Hasegawa I, The basis of the EcoG signal in visual cortex, 2nd UK-Japan Workshop on the Brain-Machine Interface, 2010 2, 26 (Newcastle, UK)

⑤Toda H, Sawahata H, Suzuki T, Watanabe H, Isa T, Hasegawa I. Simultaneous recording of visual cortical response by a mesh electrode array and an intracortical microelectrode, Soc Neurosci Abstr 35, 770.20, 2009.10.17-21 (Chicago, USA)

[図書] (計 1 件)

①長谷川功 局所フィールド電位の全脳同時記録、ブレインサイエンス・レビュー2010、P209-222、(編集)ブレインサイエンス振興財団 伊藤正男・川合述史、出版社：(株)クバ

プロ 2010 年刊

[産業財産権]  
○出願状況 (計 2 件)

名称：意志伝達支援装置  
発明者：長谷川功 (寄与率 70%)、神谷之康 (同 30%)

権利者：新潟大学/ATR

種類：特許願

番号：P09-0315

出願年月日：平成 21 年 4 月 27 日

国内外の別：国内

名称：網状生体電極アレイ

発明者：長谷川功 (寄与率 60%)、鈴木隆文 (同 40%)

権利者：新潟大学/東京大学

種類：特許願

番号：NIU09001

出願年月日：平成 21 年 7 月 30 日

国内外の別：国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

長谷川 功 (HASEGAWA ISAO)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：6 0 2 8 2 6 2 0

### (2) 研究分担者

戸田 春男 (TODA HARUO)

新潟大学・医歯学系・講師

研究者番号：1 0 2 1 7 5 0 7

飯島 淳彦 (IIJIMA ATSUKI)

新潟大学・自然科学系・助教

研究者番号：0 0 3 7 7 1 8 6

川崎 圭祐 (KAWASAKI KEISUKE)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：6 0 5 1 1 1 7 8

### (3) 連携研究者

なし