

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 5 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22500349

研究課題名（和文） 行動戦略の統合的制御における前頭前野内側部の新領域の役割

研究課題名（英文） Role of the newly identified area in primate dorsomedial prefrontal cortex in the integrative regulation of behavioral strategies.

研究代表者

松坂 義哉 (MATSUZAKA YOSHIYA)

東北大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：30312557

研究成果の概要（和文）：

行動戦略・実際の行動を順次指示する課題を行うようサルを訓練し、課題遂行に関係したニューロン活動を背内側前頭前野から記録・解析した。得られた結果から、ニューロンの中に情報の与え方によって活動を変化させるものがあること、各ニューロンは分業体制にあり、それぞれ異なる役割を担っていること、領野全体としては戦術の選択から行動の選択までの流れに一貫して関わっていることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Monkeys performed a task in which consecutively given cues allowed them to narrow down the response strategy and the action out of multiple possible choices. Neuronal activity recorded in the dorsomedial prefrontal cortex indicates that neurons in this region

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学、神経・筋肉生理学

キーワード：システム神経生理、ニューロインフォマティクス、背内側前頭前野

1. 研究開始当初の背景

霊長類の大脳皮質前頭前野外側部 (Brodmann の 46 野。DLPFC-dorsolateral prefrontal cortex-) は前頭葉の高次皮質運動野と密接な線維連絡をもち、行動の計画・準備・実行において重要な役割を果たしていると考えられている。しかし、同様に高次運動領野と密接な線維連絡を持ちながら前頭前野内側部 (Brodmann の 8B 及び 9 野) に関しては、長い間行動制御との関係が明らかにされていなかった。

ところが代表者はこの計画に先立って、競

合の有無によって異なる反応選択をするよう訓練されたサルの脳からニューロン活動を記録した実験により、前頭前野背内側部 (以下、dorsomedial prefrontal cortex - DMPFC - と略す) に新たな領域を同定した。さらに DMPFC の課題関連ニューロンは、課題から競合を取り除くと活動しなくなるだけでなく、競合が常に発生する状況でも活動しなくなることを発見し、この領域が競合の有無によって異なる反応選択の仕方を随時使い分けなくてはならない条件下で活動することを突き止めた。こうした所見からは、

DMPFC は状況によって複数の行動戦略を随時使い分けるプロセスに関与していることが予想される。

2. 研究の目的

本計画では、こうした先行研究の結果、及びその考察の結果を踏まえて行動戦略の使い分けにおける DMPFC の役割を生理学的に明らかにしようと試みる。具体的には以下の観点から、DMPFC の機能を解明する計画である。

①. 上の研究では運動レベルでの競合の有無によって異なる反応の仕方を使い分けているが、より高次のレベルでの戦略の使い分けへの DMPFC の関与や、その生理学的な仕組みを明らかにする。

②. 高次皮質運動野への統合的制御に於ける DMPFC の役割

霊長類の前頭葉無顆粒皮質には多数の高次運動野が存在し、それぞれが運動制御の特定の側面に関わっている事がこれまでの研究で明らかになっている。一方、DMPFC を含む前頭前野は、これらの高次運動野への出力を介して行動発現の統合的制御を行っていると考えられる。これらの高次運動野に対する制御と行動戦略の使い分けとの関係、及びその中で DMPFC が果たす役割について、電気生理学的手法(細胞活動の多点同時記録、電気刺激による投射細胞の同定・並びにその活動特性・細胞種・層構造の特定、細胞種・細胞活動のデータベース化)や機能脱失実験(薬物注入、電気刺激など)を用いて明らかにする。

③. DLPFC(背外側前頭前野)との違いは何か

DLPFC ではこれまでに様々な認知運動課題に関係する脳活動が報告されている。これらのデータと本研究の結果得られる DMPFC のデータとの対比から、内側・外側前頭前野の機能についての比較検討を行う。

3. 研究の方法

行動戦略の使い分けを行わせる課題(図 1)を用意した。この課題では以下の 4 種類の戦略のうち、指示された戦略に従って左右どちらかのキーを押す。用意した戦略は以下の 4 種類である。なお、後述するデザインにより、正しい戦略についての手がかり

- ・ Green-Red: 緑色の指示信号が出たら左キー、赤色の指示信号が出たら右キーをそれぞれ押す。
- ・ Cyan-Green: 空色または緑色の指示信号が出たら、それぞれ左、右キーを押す。
- ・ Pro-Reach: 空色の指示信号が点灯したら左右のキーのうち光った側を押す。
- ・ Anti-Reach: 青色の指示信号が点灯したら左右のキーのうち光っていない側を押す。

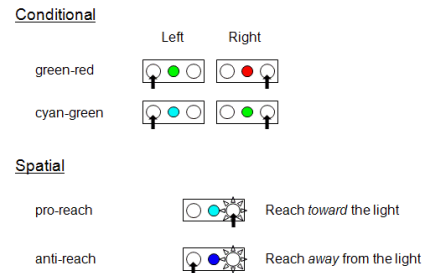


図 1. 4 つの戦略と指示信号の色

これらの戦略のうちどれを使うかは、2 つ、ないし 3 つ一組の指示信号によって表される(例、Green-Red なら緑と赤、Pro-reach なら最初の二つが空色と青—順不同—、3 つめが空色)。これらがサルに示される順番はランダムである。Green-Red, Cyan-Green では 3 番目、Pro-/Anti-reach では 4 番目の指示信号によって左右どちらのキーを押すかが決定される(図 2)。このようにして、戦略の決定と行動の決定を時間的に分離した。

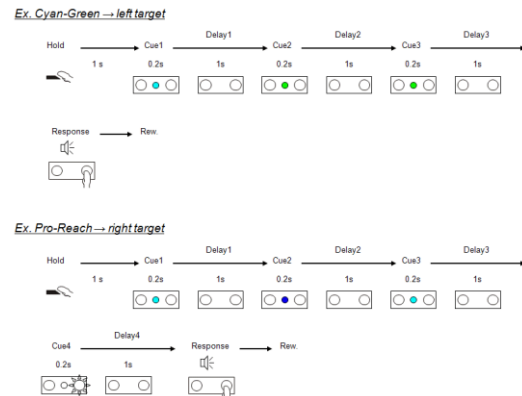


図 2. 指示信号の与え方

また、この実験デザインでは指示信号がもつ戦略についての情報量を系統的に変化させられる。正しい戦略は指示信号の色の組み合わせで決まるが、信号は順次与えられるので、段階的に戦略を絞り込む。各戦略に共通する色は手がかりとしての情報量が乏しく、固有の色は情報量が多い(図 3)。

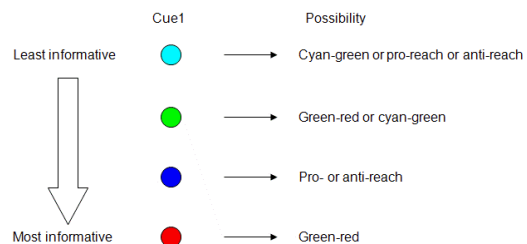


図 3. 指示信号の色と戦略についての情報量の関係

サルがこの課題に習熟した段階で、手術により頭蓋骨上にチェンバーを取り付け、背内側前頭前野からニューロン活動を記録し解析した。

4. 研究成果

現時点で二頭のニホンザルよりニューロン活動を記録し、結果を取りまとめつつある。現在までに、特定の戦略をコードするタイプのニューロン活動(図 4)や、特定の戦略と動作の組み合わせをコードするニューロン(図 5)が見つかった。背内側前頭前野には、こうした指示信号の意味の違い、特定の戦術、および特定の戦術と動作の組み合わせのそれぞれをコードするニューロンが混在していることから、本領域は戦術の決定と行動の決定の両者に一貫して関わっていることがわかった

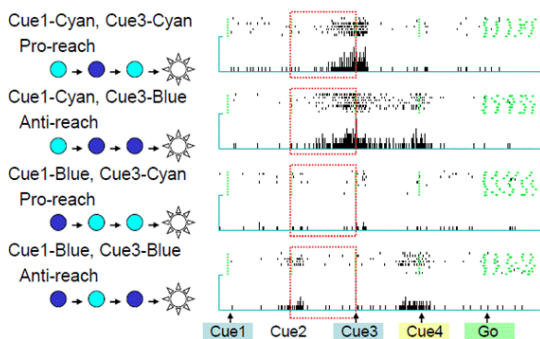


図 4. 戦略をコードし、同戦略でも指示信号の順番で活動変化するニューロンの例

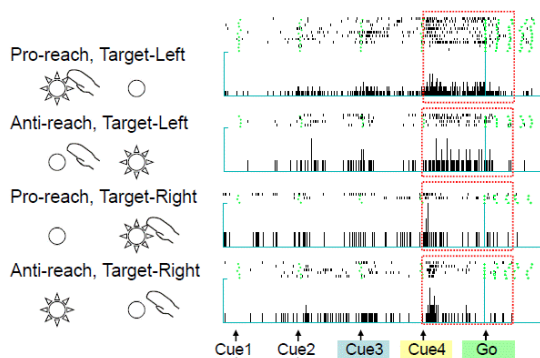


図 5. 特定の戦略と動作を支持されたときにニューロン活動が行動の実行まで続く例

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 11 件)

① Matsuzaka Y, Akiyama T, Mushiake H. Neuronal representation of task performance in the medial frontal cortex undergoes dynamic alterations

dependent upon the demand for volitional control of action. *Exp Brain Res*. E1-E11, 2013 (査読有), doi: 10.1007/s00221-013-3454-z

- ② Kuki T, Ohshiro T, Ito S, Ji G, Fukazawa Y, Matsuzaka Y, Yawo H, Mushiake H. Frequency-dependent entrainment of neocortical slow oscillation to repeated optogenetic stimulation in the anesthetized rat. *Neurosci Res*. 75: 35-45, 2012 (査読有), doi: 10.1016/j.neures.2012.10.007
- ③ Matsuzaka Y, Akiyama T, Tanji J, Mushiake H. Neuronal activity in the primate dorsomedial prefrontal cortex contributes to strategic selection of response tactics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 109: 4633-4638, 2012 (査読有), doi: 10.1073/pnas.1119971109
- ④ Matsuzaka Y, Ichihara T, Abe T, Mushiake H. Bio-amplifier with driven shield inputs to reduce electrical noise and its application to laboratory teaching of electrophysiology. *J Undergrad Neurosci Educ*. 10: A118-A124, 2012 (査読有), URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3598091/>
- ⑤ Aizawa E, Sato Y, Kochiyama T, Saito N, Izumiya M, Morishita J, Kanazawa M, Shima K, Mushiake H, Hongo M, Fukudo S. Altered cognitive function of prefrontal cortex during error feedback in patients with irritable bowel syndrome, based on fMRI and dynamic causal modeling. *Gastroenterology* 143:1188-1198, 2012 (査読有), doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.104
- ⑥ Matsuzaka Y et al. Roles of the medial frontal cortices in the selection, storage and retrieval of response tactics in a voluntary arm-reaching task. *Neurosci Res*. 71: e380, 2011 (査読無), URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168010211018530>
- ⑦ Shinomoto S, Omi T, Mita A, Mushiake H, Shima K, Matsuzaka Y, Tanji J. Deciphering elapsed time and predicting action timing from neuronal population signals. *Front Comput Neurosci*. 5: 29-39, 2011 (査読有), doi: 10.3389/fncom.2011.00029
- ⑧ Kuki T, Matsuzaka Y, Fukazawa Y, Yawo H, Mushiake H. Analysis of functional connectivity among cortical layers

during optogenetically induced perturbations. *Neurosci Res.* 71: e312, 2011 (査 読 無), URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168010211015422>

- ⑨ Matsuzaka Y et al. Optimization of neuronal representation of action in primate supplementary motor area. *J Physiol Sci.* 60: S90. 2010 (査読無)
- ⑩ Wen L, Wang H, Tanimoto S, Egawa R, Matsuzaka Y, Mushiake H, Ishizuka T, Yawo H. Opto-current-clamp actuation of cortical neurons using a strategically designed channel-rhodopsin. *PLoS ONE.* 5: 1-13, 2010 (査読 有), doi: 10.1371/journal.pone.0012893
- ⑪ Sawamura H, Shima K, Tanji J. Deficits in action selection based on numerical information after inactivation of the posterior parietal cortex in monkeys. *J Neurophysiol.* 104:902-910, 2010 (査読 有), URL: <http://jn.physiology.org/content/104/2/902.long>

[学会発表] (計 20 件)

- ① 大沢伸一郎, 岩崎真樹, 保坂亮介, 松坂義哉, 富田浩史, 石塚徹, 菅野江里子, 奥村栄一, 八尾寛, 中里信和, 虫明元, 富永悌二 てんかん発作における海馬長軸方向ネットワークの重要性: オプトジェネティクスを用いた海馬けいれんモデルでの検討 第36回日本てんかん外科学会、2013年1月17日、岡山市
- ② Osawa S, Iwasaki M, Hosaka R, Matsuzaka Y, Tomita H, Ishizuka T, Sugano E, Okumura E, Yawo H, Nakasato N, Tominaga T, Mushiake H. Artifact-less observation and low mortality compared with conventional animal models of seizures. It is promising tool to study the mechanism of ictogenesis. 66th American Epilepsy Society Annual Meeting, 11/13, 2012, San Diego, CA, USA
- ③ 大沢伸一郎, 保坂亮介, 松坂義哉, 富田浩史, 石塚徹, 菅野江里子, 奥村栄一, 八尾寛, 中里信和, 富永悌二, 虫明元 光感受性イオンチャンネルを用いた新しい海馬てんかん発作モデル 第46回日本てんかん学会、2012年10月11日、東京都
- ④ 松坂義哉、虫明元 Separate population of prefrontal neurons represent forthcoming tactics and

action at the time of encoding and execution. 第35回日本神経学会大会、2012年9月17日、名古屋

- ⑤ 九鬼敏伸、大城朝一、深澤有吾、松坂義哉、八尾寛、虫明元 Analysis of the high frequency activity during the up state of optogenetically entrained neocortical slow oscillation in the anesthetized rat cortex. 第35回日本神経学会大会、2012年9月17日、名古屋
- ⑥ Kawaguchi N, Sakamoto K, Furusawa Y, Tanji J, Aoki M, Mushiake H. The role of the supplementary eye field in evaluating outcomes during an oculomotor search task. 第35回日本神経学会大会、2012年9月17日、横浜市
- ⑦ Sakamoto K, Saito N, Yoshida S, Katori Y, Tanji J, Aihara K, Mushiake H. Time-development of excitation-inhibition balance in the prefrontal cortex during a path-planning task. 第35回日本神経学会大会、2012年9月17日、横浜市
- ⑧ 松坂義哉 行動戦術の選択におけるサル後内側前頭前野の役割 第5回東北大学脳科学コアセンターセミナー、2012年8月24日、仙台
- ⑨ 大沢伸一郎, 岩崎真樹, 保坂亮介, 松坂義哉, 富田浩史, 石塚徹, 八尾寛, 中里信和, 虫明元, 富永悌二 オプトジェネティクスを用いた新たなけいれんモデル第89回日本生理学会大会、2012年3月29日、松本市
- ⑩ Matsuzaka Y, Saito S, Tanji J, Mushiake H, 反応タクティクスの選択、記憶、読み出しにおける前頭葉内側皮質の役割 第34回日本神経学会大会、2011年9月14日、横浜市
- ⑪ 九鬼敏伸、松坂義哉、深澤有吾、八尾寛、虫明元 光遺伝学による大脳皮質神経活動攪乱時の層間結合性の解析 第34回日本神経学会大会、2011年9月14日、横浜市
- ⑫ Matsuzaka Y, Mushiake H, Tanji J. Supervisory role of the primate medial prefrontal cortex in the selection of response tactics. 第1回 東北大学脳科学国際シンポジウム、2011年1月21日、仙台市
- ⑬ Wen L, Wang H, Tanimoto S, Egawa R, Matsuzaka Y, Mushiake H, Ishizuka T, Yawo H. Optocurrent-clamp actuation of cortical neurons using a strategically designed channel-rhodopsin. 第1回 東北大学脳科学国

際シンポジウム、2011年1月21日、仙台市

- ⑭ 八尾寛、王紅霞、温磊、石塚徹、松坂義哉、虫明元 新世代チャンネルロドプシンのデザイン・評価・神経科学への応用。第48回日本生物物理学会年会、2010年9月20日、仙台市
- ⑮ Matsuzaka Y, Mushiake H. Neurons in the primate posterior medial prefrontal cortex respond to the clues as to the response rules of forthcoming actions. Neuro2010 Japan、2010年9月1日、神戸市
- ⑯ Aizawa E, Sato Y, Kochiyama T, Morisita J, Kanazawa M, Shima K, Hongo M, Mushiake H, Fukudo S. Dynamic causal modeling of effective connectivity during rule changes in irritable bowel syndrome. Neuro2010 Japan、2010年9月1日、神戸市
- ⑰ Sakamoto K, Kumada T, Yano M. A neurocomputational model for amodal completion in ambiguous figures. Neuro2010 Japan、2010年9月1日、神戸市
- ⑱ Katori Y, Sakamoto K, Mushiake H, Aihara K. Transition of information representation in a multi-stable attractor model of the prefrontal cortex. Neuro2010 Japan、2010年9月1日、神戸市
- ⑲ 温磊、王紅霞、松坂義哉、虫明元、石塚徹、八尾寛 次世代チャンネルロドプシン光駆動による大脳皮質神経回路の賦活化 文部科学省「脳科学研究戦略推進プログラム」平成22年度第一分科会、2010年7月27日、札幌市

〔産業財産権〕

○出願状況(計 3件)

1

名称：生体用微小神経電極針体及び生体用微小神経電極針体の製造方法

発明者：古澤義人、松坂義哉、中島敏、小林弘、中台康紀、高橋善和

権利者：同上

種類：特許

番号：特願2012-222928

出願年月日：2012年10月5日

国内外の別：国内

2

名称：神経用電極

発明者：加納宣彦、斉藤克己、虫明元、松坂義哉、川口典彦

権利者：同上

種類：特許

番号：特願2012-177078

出願年月日：2012年8月9日

国内外の別：国内

3

名称：筋電位をトリガーとする磁気刺激装置

発明者：出江伸一、高木敏行、永富良一、松坂義哉、石井賢治、中里信和

権利者：同上

種類：特許

番号：20080285

出願年月日：2012年2月12日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.tohoku.ac.jp/japanese/2012/02/press20120223-02.html>

<http://www.med.tohoku.ac.jp/news/1283.html>

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・講師

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

坂本 一寛 (SAKAMOTO KAZUHIRO)

東北大学・電気通信研究所・助教

研究者番号：80261569