

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25280052

研究課題名(和文) デフォルト脳活動から認知情報選択への神経基盤を探る：リソースとしてのドーパミン

研究課題名(英文) Neuronal regulation from default mode network to cognitive control network

研究代表者

児玉 亨 (KODAMA, Tohru)

公益財団法人東京都医学総合研究所・認知症・高次脳機能研究分野・副参事研究員

研究者番号：20195746

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：認知情報処理にはデフォルト活動と認知制御活動との間の円滑な相転移が要求される。本研究では高次脳機能を統括している前頭前野を中心に後部帯状回、楔前部、頭頂連合野後半部、中側頭回などにおける局所脳波と神経伝達物質の測定を行い各脳部位間の情報の流れとその制御に関わる神経伝達物質機構を調べた。認知制御部位間では課題遂行時に局所脳波の因果関係が上昇する一方、デフォルトネットワーク部位では相関が減少していることが示され、注意集中時と比べてドーパミン放出の増加とそれに伴うグルタミン酸減少が起こることがデフォルトネットワーク部位における回路制御に関わることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We have observed an increase in dopamine (DA) release during a working memory (WM) task compared with that during rest in the monkey lateral prefrontal cortex, but, no study has examined DA release related to the default mode of brain activity. We used a microdialysis technique to investigate changes in DA and Glutamate (Glu) releases in the medial prefrontal cortex (MPFC) during the WM task and rest. We observed a significant increase in DA release, but not in Glu release, during rest compared with that during the WM task, and interestingly an inhibitory relationship between the two transmitters in the MPFC. Considering that human default brain activity is related to internal thought processes and increased DA release in the LPFC plays an important role in executive control, increase in DA release during rest in the monkey anterior default system may be related to some form of internal thought process.

研究分野：神経科学

キーワード：デフォルト活動 ドーパミン グルタミン酸 局所脳波活動 前頭前野

### 1. 研究開始当初の背景

人間の認知情報処理においては注意の果たす役割は極めて重要である。注意には外部環境からの膨大な入力の中から必要な情報を取捨選択すること(選択機能)、認知情報処理における準備状態を適正に保つこと(覚醒水準)、注意資源の総量を適切に配分すること(容量)の3つの側面がある。これらが適正に保たれてこそ認知情報処理が的確に遂行される。これまでの認知機能研究は「如何に課題に関連した脳活動が起こしているか」に関心が持たれてきた。我々も神経活動記録を通してワーキングメモリーに関する前頭葉機能を調べてきた。

一方で、高次脳機能の一側面である特色、たとえばわれわれが自分自身に思いを馳せたり(内省)、思いもよらない着想に至ったりするのは、往々にして物事に注意集中しているときでなく外界情報からは遮断され内的情報が無秩序に飛び交っているときである。レイクル教授らは「何もしていない安静覚醒時」に活発に活動し「目的のある活動をしている時」に活動が減少するという逆説的な脳部位を見だしデフォルト・モード・ネットワーク(DMN)を提唱している。近年ヒトを用いた非侵襲研究、主にPET/fMRIなどイメージングの手法によりデフォルト活動に関する多くの研究が行われ、発達障害や精神障害症例でのデフォルト機能不全が示唆されている。我々もサルでのPETイメージを用いてデフォルト状態での前脳での活動性が上昇している事を示している。

デフォルト活動が注目されるに伴い、対照的に認知制御において強く相関を示すネットワークも再注目されている。この認知制御活動に関連する部位は前頭連合野背外側部、前帯状皮質、運動前野、前島皮質、後部頭頂葉などが含まれる。(Cognitive Control Network;CCN)この中でも前部帯状回は選択的注意の重要なシステム構成要素であり、デフォルトと認知制御の両方のネットワークに関連している点は興味深く、両者の間をつなぐ役割りを担っていると考えられる。これまで我々は前頭野の部位特異性を示すドーパミンのリソースとしての役割を報告しており同部位においてもドーパミンを主軸においた研究方向が重要であると考えた。

脳活動のグローバルな情報の流れから見て、デフォルト活動(DMN)と認知制御活動(CCN)との間に認知情報処理のスイッチングが行われていることは明確であるが、高次脳機能を統括している前頭葉における「選択機能・覚醒水準」制御に関するローカルな神経基盤の実態については必ずしも言及されてはいない。「如何にしてデフォルト活動から認知情報選択に関わるモードに相転移するか」という注意の実効系解明にはどうしても神経活動・伝達物質測定や薬理的知見が必要となる。そこで人間の症例に外挿し検討しうる霊長類を用いた生理薬理的研究が求

められている。

### 2. 研究の目的

認知情報処理においては、デフォルト活動(DMN)と認知制御活動(CCN)との間に円滑な相転移が要求される。しかし、情報の空間的コヒーレンスとして数学的に記述されるこれらの経路の実態は必ずしも明確にされていない。特に「選択機能・覚醒水準」の制御に関与すると考えられ、高次脳機能を統括している前頭前野におけるローカルなデフォルト活動と認知制御活動の神経基盤については不明な点が多い。本研究は霊長類を用いて生理薬理的手法によりデフォルト活動と認知制御活動の橋渡しをする機構を明らかにし、その制御不全であると考えられる、精神疾患、発達障害における脳活動の基盤解明と治療にこれまでと違う側面から光を当てる事を目的とする。

### 3. 研究の方法

PETによるニホンザルを用いた先行研究でデフォルト活動の観られた前頭前野の腹内側部および背外側部を中心に研究を進める。神経伝達物質測定と局所神経活動を記録し前頭葉内でのネットワークを詳細に調べる。認知タスクを十分に習得したニホンザルを用いて脳波記録しながらタスク中とデフォルト状態における神経活動・フィールドポテンシャルと神経伝達物質の変化を同時に調べ、前頭前野の腹内側部と背外側部でのコヒーレンスの変化を検討する。さらに、前頭葉での結果を踏まえ脳全体を対象にしてデフォルトモードネットワーク、前頭頭頂ネットワーク、課題制御ネットワークという三者間の関係に広げて局所神経活動間の入出力の関連を調べた。

(1)実験動物の訓練・準備:サル2頭を用い、オペラント反応をサルに学習させる。学習完成后、脳波・ニューロン活動記録のための手術を行う。麻酔下に頭蓋上に頭部固定用金具と脳波記録電極を固定する。手術後頭を固定した状態でサルが課題を行えるまで訓練を続ける。サルはまず局所脳波を用いて報酬値を変えた時のデフォルト活動の変化を検討し、実験に最適な報酬条件を決定、その後の実験パラダイムに反映させた。

(2)神経活動とフィールド電位の記録:再度麻酔下で電極を脳内に挿入するための「マイクロマニピュレーター」の支持台となるチェンバーを取りつける。ニューロン活動は高精度アンプを用いて約1万倍に増幅する。周囲の電位を広くとらえる「フィールド電位」を増幅時の時定数を変えて同時記録する。記録はPETで変化のみられた部位を中心に、前頭連合野の背外側野、眼窩部、前帯状皮質、線条体の特に側坐核から行った。記録中は課題条件や課題の進行状況とともに、ニューロン活動、フィールド電位のデータを同時にコンピューターに取りこんだ。なお、課題のコン

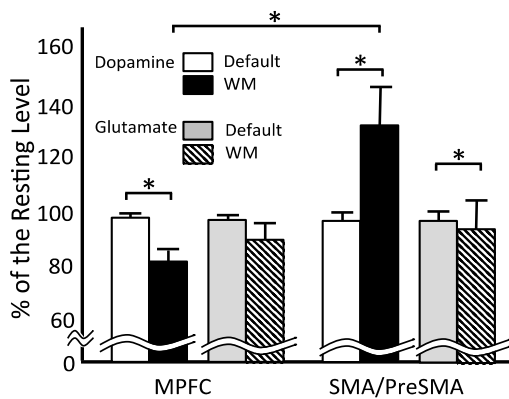
トロールとデータの取り込みは実績のある「TEMPO」を用いた。

(3)神経伝達物質の同時測定実験：マイクロダイアリス実験では、サルが報酬を求めて学習行動をしているときとデフォルト状態の時の、脳内における神経伝達物質の動態を調べる。なお、サルの固定には、ニューロン活動の記録時に用いたものと同じ方法を用いる。集めたサンプルは高速液体クロマトグラフィーにより神経伝達物質の量を調べる。デフォルト活動に関係する神経伝達物質候補としてグルタミン酸を、認知情報制御に関わる伝達物質としてはドーパミン、ノルエピネフリンを軸に検討した。

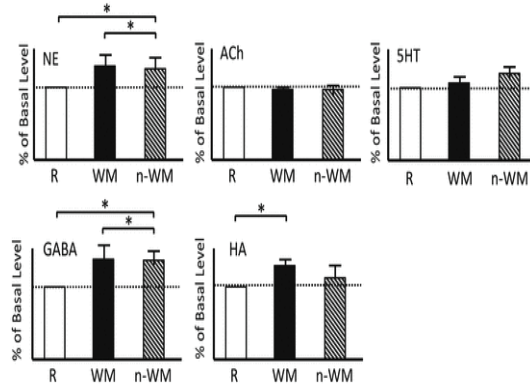
(4)局所脳波の関連解析：認知課題として delayed alternation 課題およびゲーム対戦課題を選択し、2頭4半球からの局所脳波記録を解析に使用した。実験動物の状態条件として安静覚醒時(課題遂行前) 課題遂行時、課題遂行後の回復期の3条件を設定、安定してデータを選択、解析には相互寄与率および Granger 解析を行った。

#### 4. 研究成果

(1)神経伝達物質の動態：デフォルトネットワークの前部を担うサル内側前頭前野における神経伝達物質の変化を調べデフォルト時には注意集中時と比べてドーパミン放出の増加が見られ、グルタミン酸放出に変化がないこと、デフォルトネットワークに属しないサル補足運動野においては、デフォルト時は注意集中時と比較してデフォルトネットワーク部位と同様にグルタミン酸放出量には変化が無かったが、ドーパミンの放出の減少が観察され、学術誌に報告した(論文3)。



さらに課題遂行中および安静時におけるその他の神経伝達物質 (NE, ACh, 5HT, GABA, HA) についても検討し以下のような結果を得ている。NEおよびGABAは課題遂行中に増加し、セロトニンはグルタミン酸と同じように非メモリー課題中に増加した。ヒスタミンはドーパミンと近い変化を示し、メモリー課題中に増加している。アセチルコリンは実験経過を通して変化が少ない。



#### (2) その他の神経伝達物質による修飾

前述のように前頭葉における覚醒水準の制御はドーパミン-グルタミン酸の相互作用により主に決まっていることが示唆された。しかし、DMNにおいてもCCNにおいてもそのベクトルは同方向で相互に抑制している。従って全体の活動レベル調整はその他の神経伝達物質からの関与が考えられた。そこで亜急性の薬理実験系でその他の神経伝達物質との関連を調べたところ、GABA およびノルエピネフリンによる出力系(グルタミン酸に代表される)の制御が確認された。

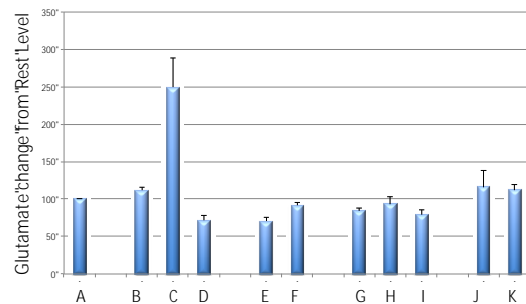
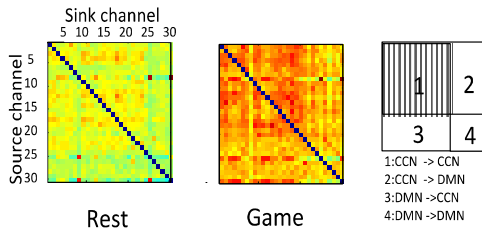


図 左から、A: 対照, B: DA 受容体<sub>1</sub>アゴニスト(SKF81297), C: DA 受容体<sub>1</sub>アゴニスト(SKF38393), D: DA 受容体<sub>2</sub>アゴニスト(Quinelorane) E: Dopamine, F: D<sub>1</sub>&D<sub>2</sub>, G: Muscimol H: D<sub>1</sub> & Muscimol, I: D<sub>2</sub> & Muscimol J: Norepinephrine, K: <sub>2</sub>アゴニスト

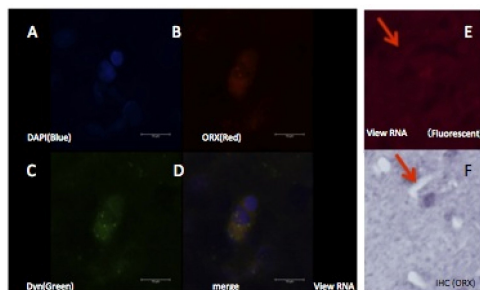
#### (3)神経活動とフィールド電位の記録

高次脳機能を統括している前頭前野を中心に後部帯状回、楔前部、頭頂連合野後半部、中側頭回などにおける局所脳波の測定を行いデフォルト活動部位(DMN)と認知制御活動部位(CCN)との間の情報の流れを解析した。下図に示すようにCCN間(図中1)では課題遂行時に因果関係が上昇(緑 黄色 赤で因果関係が強くなる)する一方、DMN間(図中4)では相関が減少していることがわかる。



(4) 覚醒水準を制御するオレキシン系過眠症の原因検討からペプチド-オレキシンの覚醒水準維持への関与が示唆されてる。本研究に於いても霊長類(マーモセット)を用いてオレキシンを操作することにより覚醒水準(DMN/CNN)遷移を試みた。実験は期間中に完遂しなかったが、マーモセット特異的遺伝子配列の同定により insitu 染色でオレキシン細胞の発現部位の特定、さらに遺伝子配列よりペプチドを合成してオレキシン抗体の作成などの成果を上げた。(学会発表)

1) 今後ウイルスによるオレキシン細胞の操



作のために役立つもの考える。

- A: 核染色 (DAPI),
- B: オレキシン (ViewRNA)
- C: ダイノルフィン (ViewRNA)
- D: A,B,C の合成
- E: オレキシン mRNA
- F: オレキシン抗体染色

#### 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 4件)

1. Kodama T, Kojima T, Honda Y, Hosokawa T, Tsutsui K, Watanabe M. Oral administration of methylphenidate (Ritalin) differentially affects dopamine release between the prefrontal cortex and striatum - a microdialysis study in the monkey. *J Neuroscience* 2017 37(9); 2387-94 <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2155-16.2017> (査読あり)

2. Hosokawa T, Watanabe M. (2015) Egalitarian reward contingency in competitive games and primate prefrontal neuronal activity. *Frontier in Neuroscience* 9:165. (査読あり)  
DOI:10.3389/fnins.2015.00165
3. Kodama T, Hikosaka K, Honda Y, Kojima T, Tsutsui K, Watanabe M. (2015) Dopamine and glutamate release in the anterior default system during rest: A monkey microdialysis study. *Behavioral Brain Research* 294:194-197. (査読あり)  
DOI: 10.1016/j.bbr.2015.08.013
4. Kodama T, Hikosaka K, Honda Y, Kojima T, Watanabe M. Higher dopamine release induced by less rather than more preferred reward during a working memory task in the primate prefrontal cortex. *Behav Brain Res*. 2014. 266:104-7. (査読あり)  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.02.009>

[学会発表](計 3件)

1. Kodama T, Honda Y, Takaku S, Takahara D, Honda M, Watanabe M. Marmoset as a primate sleep research model animal ESRS 2016. Bologna, Italy [2016.9.13-16]
2. Watanabe M, Kojima T, Honda Y, Tsutsui K, Kodama T. Dopamine release in the prefrontal cortex increases in the dorsolateral (executive) area and decreases in the medial (default mode) area during the working memory task in the monkey - in vivo microdialysis studies Dopamine2016 Vienna, Austria [2016.9. 5-8]
3. Kodama T, Honda Y, Kojima T, Watanabe M. Dopamine and glutamate release during resting wakefulness in the anterior default system- a monkey microdialysis study WFSRS SLEEP2015 Istanbul, Turkey [2015.10.31-11. 3]

[図書](計 2件)

1. Kodama T. and Watanabe M. Interaction of Dopamine and Glutamate Release in the Primate Prefrontal Cortex in Relation to Working Memory and Reward. In: *The Prefrontal Cortex as an Executive, Emotional, and Social Brain*, (Watanabe M eds) pp 77-102 Springer (2017)  
DOI: 10.1007/978-4-431-56508-6\_5
2. Watanabe M. Default Mode of Brain Activity Observed in the Lateral, Medial, and Orbital Prefrontal Cortex

in the Monkey  
In: The Prefrontal Cortex as an  
Executive, Emotional, and Social  
Brain, (Watanabe M eds) pp 229-245  
DOI: 10.1007/978-4-431-56508-6\_12

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.igakuken.or.jp/>

<http://www.igakuken.or.jp/sleep/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

児玉亨 (KODAMA, Tohru)  
公益財団法人東京都医学総合研究所・認知  
症・高次脳機能研究分野・副参事研究員  
研究者番号：20195746

### (2) 研究分担者

渡邊正孝 (WATANABE, Masataka)  
公益財団法人東京都医学総合研究所・認知  
症・高次脳機能研究分野・シニア研究員  
研究者番号：50092383

田中進 (TANAKA, Susumu)  
関西医科大学・解剖学講座・講師  
研究者番号：30399472