

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25282245

研究課題名(和文) 他者の意図の内部モデルを実現する神経機構のシステムの・分子生物学的研究

研究課題名(英文) Neural substrate of the internal model of the intention of others

## 研究代表者

松坂 義哉 (MATSUZAKA, Yoshiya)

東北医科薬科大学・医学部・教授

研究者番号：30312557

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：他者の意図を予測して自己の行動を計画・実行する脳の働きを調べる目的で、以下の実験を行った。二ホンザルをペアで訓練し、相手の押すであろうキーを予測するゲームを行わせた。サルは相手が誤反応すると自分に報酬が与えられるため、相手の押しそうなキーを予想しつつそれとは違うキーを正解に指定しなくてはならない。訓練の結果、正解を指定する側のサルは相手がそれまでに押していなかったスイッチを正解に指定する傾向があり、又相手も自分がそれまでに押していたのと異なるスイッチを押すなど、互いに相手の反応を計算に入れて、その裏を掻く様に自己の行動を計画する様子が見られた。

研究成果の概要(英文)：For social animals, it is vital to predict what other individuals are planning to do, and plan one's action to cope with others' future action (e.g. hiding food before others try to snatch it). To study the neural mechanism that contributes to the inference of the intention of other individual and plan and execute one's own action based on that inference, we trained Japanese macaques in pairs on a two choice key press task. In this task, one monkey (A) selects the correct key unbeknownst to the other monkey (B). Then B presses one the two keys. If B presses the "correct" key selected by A, only B is rewarded. On the other hand, if B presses the "wrong" key, only A is rewarded. The roles of the monkeys are switched in blocks of trials. After the training, the monkeys developed the tendency to select the key as correct that was not selected previously by the partner, indicating that they predicted partner's action, and planned their own actions to counter the predicted action of others.

研究分野：神経生理学・神経解剖学

キーワード：他者の意図 ニューロン サル

### 1. 研究開始当初の背景

他者との関係性を考慮して適切な行動を選択・実行することは脳の重要な高次機能の一つであり、その仕組みを解明するためには他の個体の存在や自己との相互作用を意思決定のための判断要素として加えた研究が欠かせない。他者との関係性の中における自己の行動は固定的な規則によって決定できず、動的・相互作用的な性格を持つ。即ち、自己の行動が相手の次の行動選択に影響し、相手の行動の結果自分のとりうる行動の選択肢が変化する。よって他者との関わりの中で自らの目的を達成するためには、エージェントは相手の意図を先読みしつつ適切な行動を計画・実行することが必要である。

しかし、従来のほとんどの研究は個体が単独で行動を計画・準備・実行する神経機構の議論に終始しており、従ってそのような実験系で解明できるのは実験者が規定した規則の中での意思決定・行動制御の神経機構に限定される。又、霊長類では他者のアクションに反応するミラーニューロンシステム[1]が有名だが、ミラーニューロンシステムは現に実行中のアクションに応じるものであり、他者の意図やそれに基づく将来のアクションの予測という観点からの脳機能の研究には発展していない。高等動物は将来の状態を予測して行動を計画するのが特徴であり、さらに同種の他の個体との集団生活においては、相手の予想されるアクションをも判断要素に組み込んで予測的に行動することが生存のために重要である(例、餌を見つけたら他の個体が奪おうと実際に行動を開始する前に運び去るなど)。このような行動を可能にするためには、他者の思考の内部モデル(「心の理論」)をもつ必要があり、その機能不全は自閉症スペクトラムなどに見られるコミュニケーションや社会性の障害につながると予想される。さらに分子生物学の分野において行動・認知機能に関連した遺伝子の特定が進んでいる。こうした遺伝子の発現異常によって現れる行動異常の研究は、遺伝子と脳の様々な機能との関係について重要な知見をもたらした。一方で、脳内の各領野はそれぞれ特有の組織構造や線維連絡を持ち、更に各領野が固有の機能を持っていることが明らかにされている。このような脳機能・構造の部位による多様性に鑑みて、遺伝子の発現や作用も一様ではなく部位による特異性があると予想されるが、それがどう行動に結びつくか、システムレベルでの理解がミッシングリンクになっている。

### 2. 研究の目的

これらの背景を踏まえ、本計画では他者の意図を予測する神経機構について、サルを用いてシステム生理学・分子生物学両面からの研究を進める。具体的には以下の点を重点的に

追究する。

・他者の意図の予測における前頭前野の働き  
他者の意図を予測し、それに基づいて自己の行動を計画する領域の候補として我々は前頭前野に注目している。前頭前野は将来の出来事の予測やその予測に基づく行動の企画に重要な役割を果たしている事が指摘されている。更に臨床上の所見も前頭前野が他者の意図の予測に関与する可能性を強く示唆する。本計画では、他者の意図の予測におけるこの領域の役割について、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。

・ミラーニューロンシステムとの関係

前記のミラーニューロンシステムには皮質運動前野外側部、前補足運動野、上側頭溝皮質などが含まれる[2, 3]。これらの領域はいずれも他者のアクションに対して反応し、しかも前頭前野(特にその背外側部)と双方向性に結合している。行動実験・生理学実験によって得られたデータから前頭前野とこれらの領域からなる回路網が他者の意図の予測に寄与する仕組みをモデル化する。

・異常行動を示す個体との系統的比較

我々の研究室では自閉症類似の異常行動(特定の物に対する強固な拘り等)を示すサルを飼育しており、このサルの行動解析・及びホールゲノムシーケンシングを行い、しかる後に上記の生理学実験に用いて正常なサルとの系統的な比較を行う。

### 3. 研究の方法

研究開始当初の計画は以下の通りである。

#### 1). 行動実験

実験材料としてニホンザルを用いる。まず、二頭のサル(それぞれサルA,Bとする)を対面してモンキーチェアに座らせる。各々のサルの目前には、ホームスイッチ一つ、及び左右のターゲットスイッチがあり、またターゲットスイッチは一方が赤、もう一方が緑色に光る。なお左右どちらがどの色に光るかはランダムに決定される。サルは赤、緑どちらか一方のスイッチを押すと報酬を与えられる。最初サルAが課題を遂行し、サルBはそれを観察する(One player トライアル)。この時の正解の色はコンピューターによってランダムに決められる(例、赤)。数回このトライアルを繰り返したのち、今度はサルBが正解を決める(Two players トライアル)。Two players トライアルではサルAが間違えればサルBが報酬をもらえる。一方、サルAが正しい色を選ぶとサルBは報酬をもらえず、Aが報酬を得る。従って Two players トライアルでは、BはAの選択を予測して、その裏をかくように正解を指定しなくてはならない(例、AがOne player トライアルで赤を選択していたなら、Two players トライアルでも赤を選ぶと

予想して別な色を正解に指定する)。

Two players トライアルを数試行繰り返したのち、One player トライアルに戻るが、今度は B がターゲットを選び、A はそれを観察する。B がプレイヤーになる One player トライアルでは、B は A の選択を予測する必要はなく、自分の判断でアクションを決定する。サルがこれら 2 種類の課題を学習した時点で、無菌手術により頭部にチェンバーを取り付け、課題の遂行に関係した神経活動を記録する。

## 2). 自閉症類似の異常行動を示す個体のホールゲノム解析

代表者の元所属研究室(東北大学大学院医学系研究科)では、特定の食物に対する異常な拘りや感覚過敏など自閉症類似の異常行動を示すサルを飼育している。このサルの行動解析 - 及びホールゲノムシーケンシングを行い、しかる後に上記の行動生理学実験に用いて正常なサルとの系統的な比較を行う。

## 4. 研究成果

### 1). 行動実験

三頭のニホンザル(それぞれ Gr, Go, K とする)を組み合わせを変えてペアにし、3-1)に記述した課題を遂行するよう訓練した。この行動実験の結果、1)Two players トライアルで A は B が先行する One player トライアルで選択していたのとは別なスイッチを正解に指定する傾向がある、2)一方 B は Two players トライアルで A が先にスイッチを選択すると、自分が One player トライアルで選択していたのとは別なスイッチを選択する頻度が増える、など互いに相手の反応を計算に入れて、その裏を掻く様に自己の行動を計画する様子が見られた。但し、こうした相手の意図を先読みする行動には個体差が見られ、Gr と Go のペアについてはこのような行動が見られたが、K については上記のような行動は見られなかった。又、K は One player トライアルから Two players トライアルに移行すると、自分が先行する One player トライアルで選択した色に固執した。

### 2). 異常個体の解析

3-2)で既述した自閉症類似の行動異常(特定の食物に対する強固な拘り等)を示すニホンザル個体について、行動課題訓練開始前に重度の痙攣・飲食不能に陥ったため、行動実験・生理学実験は実施できなかった。血液標本を採取して脳固定標本作製し、マクロ・ミクロ解剖学的な検索を行った。神経症状発症前に撮影した MRI 画像では、本個体の右側脳室の高度の拡大がみられた。組織学的には、この個体の右側頭葉、後頭葉、頭頂葉に侵襲した脱髄が見られた一方、海馬や小脳には神経細胞の編成が見られなかった。この個体および血縁個体の血液の全ゲノム解析を自然科学研究機構の G 博士に依頼し、解析中である。

### 3). その他

### i). サル前頭前野内側部による行動戦術から運動への変換過程の解明

代表者は本研究に先立ち、前頭前野内側後部に認知的行動制御に関与する新しい領域(高内側前頭前野, pmPFC)を同定していた。前頭前野内側部は temporopolar cortex, temporoparietal junction など他者の精神状態の認知、自他の区別、他者との相互関係における情動認知に関与するとされている領域と線維結合を持つ。この領域が認知的行動制御に果たす役割を調べる目的で、本研究に用いたのとは別なニホンザルを使い、アクションの選択の仕方(行動戦術)を選択するというメタなレベルでの意思決定と、選択した行動戦術に基づいて具体的なアクションを選択するレベルの異なる二つの意思決定における pmPFC の関与を調べた。その結果、本領域のニューロンは戦術、アクション、又はその両方をコードする多様な活動パターンが見られ、本領域が戦術から具体的なアクションへの変換プロセスに関わっていることが伺われた (Matsuzaka et al doi: 10.1523/JNEUROSCI.4572-15.2016)。一方、それより後方の皮質運動野ではアクションをコードするニューロンが主体だった。又、戦術からアクションに変換する際には pmPFC、前補足運動野、補足運動野の間での情報の流れがダイナミックに変化していることが判明した (Hirata et al doi: 10.1371/journal.pone.0158572)。

ii). 広範な皮質の領域からの持続的神経活動記録を可能にする遠隔操作可能な多点電極マニピュレーターを開発した。又、ポリ尿素で被覆した電極が長期間生体内に留置しても組織反応を起こさず、安定して神経活動を記録できる事が判明した。この電極を包括脳リソース支援事業で他の脳研究者に提供している。

## 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 7 件)

Matsuzaka-Y, Tanji-J, Mushiake-H Representation of Behavioral Tactics and Tactics-Action Transformation in the Primate Medial Prefrontal Cortex. J. Neurosci. 36: 5974-5987, 2016

Hirata-Y, Amigo-JM, Matsuzaka-Y, Yokota-R, Mushiake-H, Aihara-K Detecting Causality by Combined Use of Multiple Methods: Climate and Brain Examples. PLoS-ONE doi: 10.1371/journal.pone.0158572, 2016

Noda-T, Matsuzaka-Y, Kim-SB, Takehara-H, Sasagawa-K, Tokuda-T, Mushiake-H, Onodera-H, Ohta-J Magnetic-Thrust Flexible Electrode with Integrated

Preamplifier for Neural Recording. Sensors and Materials 27: 1079-1089, 2015

Honjoh-T, Ji-ZG, Yokoyama-Y, Sumiyoshi-A, Shibuya-Y, Matsuzaka-Y, Kawashima-R, Mushiake-H, Ishizuka-T, Yawo-H Optogenetic patterning of whisker-barrel cortical system in transgenic rat expressing channelrhodopsin-2. PLoS-ONE doi: 10.1371/journal.pone.0093706, 2013

Osawa-S, Iwasaki-M, Hosaka-R, Matsuzaka-Y, Tomita-H, Ishizuka-T, Sugano-E, Okumura-E, Yawo-H, Nakasato-N, Tominaga-T, Mushiake-H Optogenetically induced seizure and the longitudinal hippocampal network dynamics. PLoS-ONE

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. 229: 395-405, 2013

Picard-N, Matsuzaka-Y, Strick-PL Extended practice of a motor skill is associated with reduced metabolic activity in M1. Nat. Neurosci. 16: 1340-1347, 2013

〔学会発表〕(計 8 件)

Matsuzaka-Y, Sasagawa-A, Mushiake-H Representational transition from behavioral tactics into action by neurons in primate posterior medial prefrontal cortex, 531.20/Z24, 45th Annual Meeting of Society of Neuroscience, Chicago IL, USA, 2015

Matsuzaka-Y, Taji-J, Mushiake-H Adaptive contribution of the primate medial prefrontal cortex to selection, retention and usage of tactics to decide action, 462.20/TT56, 44th Annual Meeting of Society of Neuroscience, Washington DC, USA, 2014

Matsuzaka-Y Multiplexed coding of stimulus, action and tactics by neurons in primate posterior medial prefrontal cortex, 3P-211, 第 94 回日本生理学会大会, アクトシティ浜松(静岡県浜松市), 2017

Sasagawa-A, Mushiake-H, Matsuzaka-Y Dual coding of tactics and action by neurons in primate posterior medial prefrontal cortex, 2P-268, 第 38 回日本神経科学学会大会, 神戸国際会議場(兵庫県神戸市), 2015

Matsuzaka-Y, Komakine-Y, Mushiake-H Neuronal activity in the posterior medial prefrontal cortex during the search of response tactics, P2-270, 第 37 回日本神経科学学会大会, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市), 2014

Sasagawa-A, Komakine-Y, Mushiake-H, Matsuzaka-Y Differential roles of posterior medial and dorsolateral prefrontal cortex in the search of response tactics, P1-242, 第 37 回日本神経科学学会大会, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市), 2014

笹川 瑛貴、駒木根 陽平、虫明 元、松坂 義哉 行動戦術の探索における前頭前野及び皮質運動野の役割. 第 46 回東北生理学談話会, コラッセふくしま(福島県福島市), 2014

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, 岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市), 2013

〔その他〕

脳科学辞典(<http://bsd.neuroinf.jp/wiki/> 査読有)に於いて以下の項目を担当

- 高次運動野 DOI: 10.14931/bsd.856
- 前補足運動野 DOI: 10.14931/bsd.758
- 補足運動野 DOI: 10.14931/bsd.757

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

松坂 義哉 (MATSUZAKA, Yoshiya)  
東北医科薬科大学・医学部・教授  
研究者番号: 30312557

### (2) 研究分担者

なし ( )  
研究者番号:

### (3) 連携研究者

大隅 典子 (OSUMI, Noriko)  
東北大学・医学系研究科・教授  
研究者番号: 00220343

三浦 佳二 (MIURA, Keiji)  
東北大学・情報科学研究科・助教  
研究者番号: 60520096