

令和元年5月27日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2014～2018

課題番号：26290001

研究課題名（和文）問題解決課題時の前頭葉細胞における予測符号化仮説に基づく神経過程の解明

研究課題名（英文）Neural mechanisms based on predictive coding in frontal cortex during cognitive tasks

研究代表者

虫明 元 (Mushiake, Hajime)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：80219849

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,600,000円

研究成果の概要（和文）：予測符号化理論によれば、脳は常にモニターしながら作業モデルを生成、維持、更新している。そして、感覚入力があると、モデルの予測と比較して予測誤差がなければモデルを維持、不一致ならばモデルを更新する。我々はベータ波とガンマ波がこのような予測符号化のモデルを反映していると仮説を立てた。

課題遂行中のサルの前頭葉領域より局所電場電位を記録し解析した。予測符号の生まれるボトムアップ処理の必要な更新時期ではベータ波は弱く、予測的な状況でトップダウン処理が必要な維持期では顕著に増強した。これらのことから予測符号化に従って、前頭葉では作業モデルの更新、維持がそれぞれ、ガンマ波とベータ波で行われると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ベータ波はパーキンソン病などの脳疾患で更新しており、前頭葉と基底核でベータ波の同期が認められる事が知られている。このベータ波の意義は、我々の今回の結果に従えば予測符号化の、維持機構が強まり、逆に予測誤差で更新する機構が障害された状態と解釈できる。すなわち健常者での神経機構とパーキンソン病の神経系機構には、共通の神経基盤があり、そのバランスが崩れた状態と考えられる。このような予測符号化の神経機構の理解が、病態の新たな理解や治療方法の提案に貢献できると考えられる。

研究成果の概要（英文）：According to predictive coding, the brain is constantly generating and updating a working model. In each region, the predicting model is compared to the sensory input or feedback signals. If they match, the model is maintained, but if they do not match, a Prediction Error is sent back up the network and the model is updated. Our hypothesis is beta and gamma rhythms reflect these processes.

In the present study, beta and high-gamma activities in frontal areas of monkeys were analyzed during performance of a bimanual task that required updating and maintenance of the memory of action sequences. Beta power was attenuated during early delay periods of updating trials but was increased during maintenance trials, while there was a reciprocal increase in high-gamma power during updating trials. In conclusion, beta rhythm is related to top-down signals and contribute to maintain the current model. In contrast, gamma rhythm is related to bottom-up signals to update current models.

研究分野：神経生理学

キーワード：前頭葉

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

認知行動はゴール設定 プランニング実行 評価モニタリングの連続的な過程である(右図左)。この過程のどのレベルも多数の選択肢があり予測があり行動の分岐が起こりうる。代表者は迷路課題を用いた研究から、前頭前野における目標表現が動的に変化すること、将来の操作が前もって予測的に細胞活動として表現されていることを見出した(Mushiake et al Neuron 2006)。この成果は数理科学者からも興味を持たれ 2011 年度に行われた理論神経科学の国際カンファレンスの招待講演で融通性ある情報表現の神経機構が理論的にも問題であることが共通理解となった。

一方で、昨今大脳皮質の働きを統一的に説明する計算論的モデルとして予測符号化理論が注目されている。これによれば、大脳皮質では 外界からの入力をボトムアップ情報として処理しフィードフォワードで上位領域に送る一方で、トップダウン情報によりバックワードで下位領域に予測信号を送り、その予測誤差により脳内の情報表現を更新しながら適正な行動調節に導く (Friston K Philos Trans R So 2009)。予測には、情報内容の予測とイベントタイミングの予測が分けられることが提案されている。又トップダウン・ボトムアップ処理には皮質内深層のベータ振動・皮質内浅層のガンマ振動が伴うことが提案されている (Wang, Physiological Rev 2010, Arnal et al TICS 2012)。しかし細胞レベルでの仮説検証はまだされていない。プロジェクトでは、予測符号化仮説にもとづいて、問題解決には、前頭葉の前頭前野、高次運動野、頭頂連合野が連携して、様々な階層のボトムアップ情報、トップダウン情報を統合し、問題解決に向かって行動を調節する仮説を立てて、サルに問題解決課題を訓練して、実験的に検証する。

2. 研究の目的

具体的には、予測符号化仮説に基づいた問題解決過程の神経機構を解明する。予測符号化理論では、情報内容の予測と事象発生時間の予測符号化とさらに振動現象との関連性が想定されている。本プロジェクトでは、情報は視覚的なオブジェクトの数情報である。数情報提示によるボトムアップ情報が、数の予測、操作結果予測などの予測に関わるトップダウン情報との比較や予測誤差が行動を誘導するのに必須である。トップダウンの予測的な神経処理には局所電場電位で皮質深層ベータ波が関連し、ボトムアップ処理と関連する予測誤差処理の時に皮質浅層のガンマ波が関連するとの仮説がある (Wang, Physiological Rev 2010)。下図左に示しているように、段階的に脳では次の事態を予測しながら行動していると思われる。局所電場電位の振動を手がかりに、更に細胞活動の変化から、予測符号化とトップダウンのバックワードの流れ、ボトムアップのフィードフォワードの流れのカスケードとして問題解決の一連の経過を解明する。

問題解決時の階層別情報表現のダイナミクス: オブジェクト操作課題では、オブジェクト、操作、動作がそれぞれ脳内でカテゴリー表現をすることが、これまでの研究から予想される。問題解決するには、それぞれのカテゴリー表現が、互いに関連しあうような階層横断的な細胞活動が必要である。各カテゴリーの表現(数)、目標数と初期数の大小比較する判断、さらに適切な操作を選択するレベル、操作を動作に変換するレベルが存在する(上図右)。階層の異なる情報を如何に一つの細胞や回路の中で動的に関連付けるかを検証する。数、操作、動作は、の個別に調べた課題から前頭前野、高次運動野特に運動前野と補足運動野、頭頂連合野の領域が、重要であると考えられる。

3. 研究の方法

日本サルにオブジェクト数を操作する数操作課題を訓練して、その問題解決に関わる中枢メカニズムを予測符号化理論に基づいたトップダウン処理・ボトムアップ処理のカスケードの過程と捉えて解明する。この課題では、前方スクリーンのオブジェクト数を、左右のコントローラでプラス1、マイナス1を繰り返し操作して目標数に到達させる。課題遂行中の動物より、前頭前野外側内側、高次運動野(運動前野、前補足運動野)、頭頂連合野から脳活動を記録する。活動電位と電場電位の周波数解析から、トップダウン処理、ボトムアップ処理とそれに関連した予測誤差信号の生成過程を皮質局所回路内で情報表現の動的変化とともに明らかにする。また複数の領域から記録することで、領域間の機能的違いと情報処理の流れを解明する。

4. 研究成果

課題遂行中のサル左右の補足運動野、前補足運動野より局所電場電位を記録して、そのベータ波の位相同期を解析した。課題では左右手の回内回外の4つの運動を2回行う課題である。まず視覚提示でどちらの手でどんな運動をするかを色で指示するボトムアップ処理の必要な時期(順序更新時期)。その後同じ指示動作を繰り返した後に、指示信号無しで運動を6回程度繰り返すトップダウン処理が必要な時期(順序維持期)。

局所電場電位を記録すると、前頭葉領域でベータ波が顕著にみられる。しかし、その大きさは、課題の時期により影響を受ける。すなわち予測符号の生まれるボトムアップ処理の必要な更新時期ではベータ波は弱く、予測的な状況でトップダウン処理が必要な維持期では顕著に増強した。

この維持期のベータ波に関して 左右の半球からの信号の位相同期を調べた。位相同期は

各時間窓での2つの波の瞬間位相を計算して、それがどの程度一貫しているかを見る指標である。位相同期はこれから行う両手運動のパターンの影響を受けた。すなわち 右手 右手、左手 左手 期間にどの程度見られるかを調べた。すると同じ手を2回使い、手の交代がないときに交代の有る順序動作の準備時期に比べてベータ波の同期が強く見られた。さらに位相関係を調べてみると、最初の運動の反対側と同側ではベータ波の大きさ、位相に違いが認められた。反対側のベータ波が強くさらに位相が先行していた。このようなことから、ベータ波の左右半球の同期性は、両手の使い方に強く依存していることが判明した。補足運動野、前補足運動野のベータ波は、記憶した動作を繰り返す維持期に強く、この時期に低下すると運動選択を誤ることが多いことから、ベータ波の意義としては、運動準備状態の維持が示唆された。ベータ波は運動関連領域の情報表現と密接に関わり、ベータ波が高ければ何らかの情報が安定して表現されている秩序化状態、逆にベータ波低下している時には、新たな運動プログラムに更新する秩序状態の低い、遷移しやすい状態と考えられた。このことは基底核の疾患であるパーキンソン病でベータ波の同期が異常に高く、そのために運動の切り替えや開始ができないことと呼応していると考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 12 件)

1. Optogenetic Activation of the Sensorimotor Cortex Reveals "Local Inhibitory and Global Excitatory" Inputs to the Basal Ganglia.

Ozaki M, Sano H, Sato S, Ogura M, [Mushiake H](#), Chiken S, Nakao N, Nambu A
Cerebral cortex 27(12) 5716-5726 2017 年 12 月(査読あり) doi: 10.1038/s41598-019-40688-2

2. Intended arm use influences interhemispheric correlation of β -oscillations in primate medial motor areas.

Nakajima T, Arisawa H, Hosaka R, [Mushiake H](#)
Journal of neurophysiology 118(5) 2865-2883 2017 年 11 月(査読あり) doi: 10.1152/jn.00379.2016.

3. The Suppression of Beta Oscillations in the Primate Supplementary Motor Complex Reflects a Volatile State During the Updating of Action Sequences.

Hosaka R, Nakajima T, Aihara K, Yamaguchi Y, [Mushiake H](#)
Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991) 26(8) 3442-3452 2016 年 8 月(査読あり) doi: 10.1093/cercor/bhv163.

4. Representation of Behavioral Tactics and Tactics-Action Transformation in the Primate Medial Prefrontal Cortex. Matsuzaka Y, Tanji J, [Mushiake H](#)

The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 36(22) 5974-5987 2016 年 6 月(査読あり) doi: 10.1523/JNEUROSCI.4572-15.2016.

5. Detecting Causality by Combined Use of Multiple Methods: Climate and Brain Examples.

Hirata Y, Amig? JM, Matsuzaka Y, Yokota R, [Mushiake H](#), Aihara K
PloS one 11(7) e0158572 2016 年(査読あり)

6. Representation of the Numerosity 'zero' in the Parietal Cortex of the Monkey.

Okuyama S, Kuki T, [Mushiake H](#) Scientific reports 5 10059 2015 年 5 月(査読あり) doi: 10.1038/srep10059.

7. Surprise signals in the supplementary eye field: rectified prediction errors drive exploration-exploitation transitions.

Kawaguchi N, Sakamoto K, Saito N, Furusawa Y, Tanji J, Aoki M, [Mushiake H](#)
Journal of neurophysiology 113(3) 1001-1014 2015 年 2 月(査読あり) doi: 10.1152/jn.00128.2014.

8. Spatiotemporal patterns of current source density in the prefrontal cortex of a behaving monkey. Sakamoto K, Kawaguchi N, Yagi K, [Mushiake H](#)

Neural networks : the official journal of the International Neural Network Society 62 67-72 2015 年 2 月(査読あり) doi: 10.1016/j.neunet.2014.06.009.

9. Arm-use dependent lateralization of gamma and beta oscillations in primate medial motor areas. Hosaka R, Nakajima T, Aihara K, Yamaguchi Y, [Mushiake H](#)

Neural networks : the official journal of the International Neural Network Society 62 62-66

doi: 10.1016/j.neunet.2014.06.004.2015 年 2 月(査読あり)

10. Contribution of parvalbumin and somatostatin-expressing GABAergic neurons to slow oscillations and the balance in beta-gamma oscillations across cortical layers.

Kuki T, Fujihara K, Miwa H, Tamamaki N, Yanagawa Y, Mushiake H
Frontiers in neural circuits 9 6 2015 年 doi: 10.3389/fncir.2015.00006.

11. 前頭連合野の運動機能

虫明 元

神経研究の進歩 連合野ハンドブック 2016 年 11 月(査読なし)

12. 認知的運動制御システム

虫明 元 岩田潤一

総合リハビリテーション 2014 年(査読なし)

〔学会発表〕(計 29 件)

1 前頭前野の動的軸符号化細胞

坂本一寛、斎藤尚宏、吉田隼、虫明元

東北生理談話会 2018 年 10 月 13 日

2 Neural representation of behavioral tactics and action in three cortical areas in medial frontal lobe: a comparative study

Awan Muhammad Ali Haider, Hajime Mushiake, Yoshiya Matsuzaka,

第 4 1 回日本神経科学大会 2018 年 7 月 28 日

3 サル運動野のシータパワーの増加は運動計画の割り込みからの保護を反映する

保坂 亮介 渡辺 秀典 中島 敏 虫明元

第 4 1 回日本神経科学大会 2018 年 7 月 26 日

4 形操作課題中のサル背外側前頭前野の局所場電位

坂本 一寛 川口 典彦 虫明元

2018 年 7 月 26 日

5 LFP theta power reflects protecting motor plans from an interruption in primate motor areas Ryosuke Hosaka, Hidenori Watanabe, Toshi Nakajima, and Hajime Mushiake

FENS forum, Berlin, Germany 2018 年 7 月 9 日

6 サル背外側前頭野の局所場電位課題依存性 サル背外側前頭野の局所場電位課題依存性

坂本 一寛, 川口 典彦, 虫明元

第 9 5 回生理学大会 2018 年 3 月 29 日

7 サル内側前頭前野による刺激から行動戦術、アクションへの変換

松坂 義哉 アワン ムハマド・アリ・ハイダー 虫明元

第 40 回日本神経科学大会 2017 年 7 月 22 日

8 虫明元 松坂 義哉

第 40 回日本神経科学大会 2017 年 7 月 21 日

9 強化学習における動的行

片倉 世雄 坂本 一寛 虫明元

第 40 回日本神経科学大会 2017 年 7 月 20 日

10 Tactics-Action Transformation and Individual Roles played by Supplementary Motor Area, Pre-Supplementary Motor Area and Post Medial Prefrontal Cortex

Muhammad Ali Haider Awan Hajime Mushiake Yoshiya Matsuzaka

第 40 回日本神経科学大会 2017 年 6 月 22 日

11 「自己と意識のカギとなる脳活動とは？」—健康な心と病んでいる脳から学ぶ—

虫明元

ゲオルク・ノルトフ博士講演会 2017 年 5 月 16 日

12 非線形・振動現象の新展開

虫明 元

第 94 回生理学会 2017 年 3 月 30 日

13 サル運動野の LFP シータパワーの増加は運動の記憶を反映する

保坂 亮介, 渡辺 秀典, 中島 敏, 虫明 元

第 94 回生理学会 2017 年 3 月 30 日

14 Chronic EEG recording from the rats using two different types of electrodes

Tomokazu Ohshiro, Yuchiyo Yanagawa., Hajime Mushiake

日本てんかん学会 2017 年

15 形操作課題中のサル外側前頭前野と背側運動前野 LFP 間の相互作用

坂本 一寛 川口 典彦 虫明 元

第 39 回日本神経科学会 2016 年 7 月 20 日

16 心の働きの多様性を科学する 目から脳の働きを探る試み

虫明 元

第 129 回東北大学サイエンスカフェ 2016 年 6 月 24 日

17 皮質におけるベータ波とガンマ波 「ネットワーク病としての神経・精神疾患」

虫明 元

第 93 回日本生理学会大会 2016 年 3 月 22 日

18 Maintenance and updating of behavior in the medial frontal areas

R. HOSAKA, T. NAKAJIMA, K. AIHARA, Y. YAMAGUCHI, H. MUSHIAKE;

NTNU-Tohoku Univ. Brain Science 2015 年 10 月 31 日

19 Representational transition from behavioral tactics into action by neurons in primate posterior medial prefrontal cortex

Y. MATSUZAKA, A. SASAGAWA, H. MUSHIAKE;

Society for Neuroscience Chicago 2015 年 10 月 20 日

20 Two types of representations for numerosity 'zero' in the parietal cortex of the monkey

S. OKUYAMA, H. MUSHIAKE

Society for Neuroscience Chicago 2015 年 10 月 20 日

21 The Beta power suppression in early delay period reflects volatile state in updating action sequence in the primate medial motor complex

R. HOSAKA, T. NAKAJIMA, K. AIHARA, Y. YAMAGUCHI, H. MUSHIAKE

Society for Neuroscience 2015 年 10 月 19 日

22 「行動選択の脳科学」

虫明 元

第 22 回日本行動医学会学術総会特別講演 2015 年 10 月 17 日

23 Local field potentials in monkey prefrontal cortex during a shape-manipulation task.

Sakamoto K, Kawaguchi N, Mushiake H

International Symposium on Prediction and Decision Making 2015 2015 年 9 月 31 日

24 高次脳機能の背後にある神経回路動態を多元的生体信号解析より解明する .

坂本一寛, 小山内実, 虫明元

第 25 回インテリジェント・システム・シンポジウム 2015 年 9 月 24 日

25 「振動と文脈から探る脳」～脳と心の働きを理解する～

虫明 元

平成基礎科学財団 特別講演 2015 年 8 月 1 日

26 Performance monitoring and behavioral adjustment in the medial frontal areas

Hajime Mushiake Asia-Pacific Conference on Vision (APCV) in Singapore? 2015 年 7 月

10 日

27 Cooperativity between working memory and behavioral planning in the monkey prefrontal

28 cortex Sakamoto K, Naohiro S, Yoshida S, Mushiake H
IBRO 9th World Congress Brazil 2015年7月7日

29 形操作課題中のサル前頭葉の神経活動
八木 耕平、坂本 一寛、川口 典彦、虫明 元
日本生理学会 鹿児島大学 2014年3月18日

〔図書〕(計 4 件)

1 学ぶ脳 ぼんやりこそ意味がある
虫明 元
岩波書店(岩波科学ライブラリー) 126 ページ 2018年4月 ISBN:4000296728

2 脳神経外科医が知っておくべきニューロサイエンスの知識
虫明 元
文光堂 2015年10月 p84-86

3 リハビリテーションのためのニューロサイエンス-脳科学からみる機能回復
西条寿夫、伊佐 正、虫明 元
メジカルビュー社 p43-74 2015年9月

4 カンデル神経科学
虫明 元(分担) 38 章 随意運動：頭頂葉と運動前野 850-878
メディカルサイエンスインターナショナル 2014年4月

〔産業財産権〕

出願状況(計 3 件)

名称：セラミックガイド、セラミックガイド装置およびセラミックガイドモジュール
発明者：大城朝一 虫明元 駒田大輔
権利者：同上
種類：特願
番号：特許願 2018-15924 号
出願年：2018
国内外の別：国内

名称：光学イメージング装置
発明者：小山内 実，虫明 元。
権利者：同上
種類：特許
番号：特願 2016-071769
出願年：2016
国内外の別：国内

名称：神経電極システム。
発明者：芳賀 洋一，松永 忠雄，小山内 実，虫明 元，大城 朝一，玉置 俊輔。
権利者：同上
種類：特許
番号：特願 2015-122014
出願年：2015
国内外の別：国内

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等
ホームページ等 <http://www.neurophysiology.med.tohoku.ac.jp/>
6. 研究組織
(1)研究分担者
(2)研究協力者

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。