

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：82609

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26540073

研究課題名(和文) 安静時脳活動が関わる内的な心的過程を神経活動と神経伝達物質の動態から探る

研究課題名(英文) Brain mechanisms of internal thought processes during the resting period investigated by examining neural and neurochemical activities

研究代表者

渡辺 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・特任研究員

研究者番号：50092383

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：サルが認知課題を行っているときと、安静時において、実行系脳部位と、デフォルト脳部位の両方でマイクロダイアリス法による神経伝達物質の動態を調べる研究と、深部電極によるローカル・フィールドポテンシャル(LFP)の記録・分析を行った。その結果、課題遂行時には実行系部位(前頭連合野外側部)において神経伝達物質ドーパミンが有意に増加したのに対し、デフォルト脳部位(前頭連合野内側部)ではドーパミンは有意な減少を示した。LFP研究では、特に認知機能に関係の深い(ガンマ)波に注目して分析したところ、課題下では実行系部位で波成分が増加したのに対し、安静時にはデフォルト部位で成分の増加が見られた。

研究成果の概要(英文)：To investigate neural and neurochemical mechanisms of “default mode of brain activity”, I conducted microdialysis and LFP (Local field potential) recording studies on monkeys. Monkeys were trained on a working memory (WM) task, and brain fluid samples were obtained during the monkey's performance of the WM task as well as during the resting state. During the resting state, neurotransmitter dopamine increased significantly in the anterior default system (medial prefrontal cortex) compared with during the WM task performance, indicating the importance of dopamine for the default mode of brain activity. Monkeys were then trained also on a monkey-monkey video shooting game. It was found that during the WM task, Gamma () component of LFP was prominent in the executive system (lateral prefrontal cortex) while it was prominent in the default system (medial prefrontal) during rest. During the socially-interacting monkey-monkey video game, component was prominent in the default system.

研究分野：認知神経科学

 キーワード：認知科学 デフォルト脳部位 実行系脳部位 ワーキングメモリー課題 競争的シューティングゲーム
ローカルフィールドポテンシャル マイクロダイアリス

1. 研究開始当初の背景

レイクルら(M.E. Raichle, A.M. MacLeod, A.Z. Snyder, W.J. Powers, D.A. Gusnard, G.L. Shulman, A default mode of brain function, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 98(2001) 676-682) は、ヒトの非侵襲的脳機能研究の中で、「課題を行っているときに活動が減少する(何もしていない安静時に大きな活動を示す)脳部位がある」という報告をしたが、安静時の大きな活動は、「負荷のない状態で、もともと存在している活動」という意味で「デフォルト活動」と呼ばれる。このデフォルト活動は前頭連合野の内側部、前帯状皮質、頭頂連合野の後帯状皮質と楔前部、それに外側部の下頭頂皮質などで見られる。「何もしていない安静時の脳活動(デフォルト脳活動)」は発達障害、精神障害において異常が見られること、「内的思考過程」(いろいろなことに心をめぐらす)に関係していることから最近注目が集まっている。

2. 研究の目的

デフォルト脳活動の神経メカニズムやそれを支える神経伝達物質の動態についてはほとんど研究がない。本研究は、サルにおけるデフォルト脳活動をマイクロダイアリシスによる測定とローカルフィールドポテンシャル(LFP)による分析により、デフォルト脳活動にはどのような神経伝達物質がどのような役割を担っているのか、またLFPレベルでは各脳部位の間でどのような機能的結びつきが見られるのか、を明らかにしようとしたものである。さらに社会性を担う脳(社会脳)とデフォルト脳部位の関係についても明らかにしようとしたものである。

3. 研究の方法

(1) マイクロダイアリシス研究

安静時の状態と比較するために、サルに実行系機能を調べるために最もよく用いられ

る「遅延反応」課題を訓練した。サルはコンピュータディスプレイ上で予め呈示された手がかり刺激が右に出されたか、左に出されたかを、刺激呈示に続く遅延期間中ずっと憶えておき、遅延終了後の合図が出された後に、先に手がかり刺激が出された側に反応することによって報酬(ジュース)を得ることができた。この課題には前頭連合野外側部が最も重要な役割を果たしており、この脳部位を破壊したサルはこの課題が全く出来なくなるということが知られている。

マイクロダイアリシス実験ではまず実行系脳部位とデフォルト脳部位の両方にマイクロダイアリシス用のプローブを植え込んだ。プローブの先端は半透性の膜になっており、プローブを通して灌流液を流し続けると、膜の特性で濃度の濃い脳内物質が少しずつ回収される。この脳内物質を、「サルの遅延反応課題の遂行時」、遅延反応時とは別にサルに予測できない時期に報酬が与えられるという「不確実な報酬の時期」、そして「安静時」の各時期ごとに分けて回収した。回収したサンプルは液体クロマトグラフィー、電気化学検出器を用いて分析し、どのような神経伝達物質が安静時(基線レベル)と比べて課題遂行や不確実性に関係してどのような変化を示すのかを分析した。特に注目したのは認知活動に関わりが大きいことが知られているドーパミンとグルタミン酸である。

(2) LFP研究

サルにはマイクロダイアリシス研究でも用いた遅延反応課題を訓練した。それとともに二頭のサルによる「競争的シューティングゲーム」課題を訓練した(図1)。二頭のサルがそれぞれ手元のボタンを押すと、白と黄色の三角形がモニターに現れる。それぞれのサルには白、あるいは黄色が割り当ててあり、それぞれのサルは自分の色の三角形(障地)から、ジョイスティックを傾けることにより弾を撃ち、相手の障地の色の三角形(ターゲ

ット)に当てることにより報酬を得ることができた。先に弾を当てたサルには報酬があるが、負けたサルには報酬はないことから、サルは相手のサルより早く正確に当てるように努力した。深部電極は主にデフォルト部位である前頭連合野内側部、前帯状皮質、後帯状皮質、楔前部に挿入した。

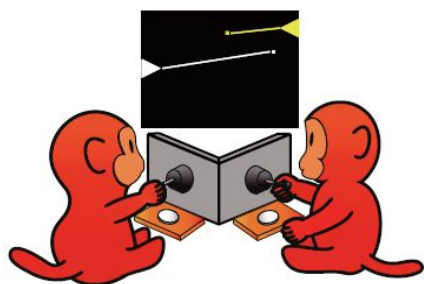


図1：サルにおける競争的シューティングゲーム

4. 研究成果

(1) マイクロダイアリシス研究

課題遂行時にも、予測しない時期に報酬投与された場合にも、実行系部位（前頭連合野外側部）において神経伝達物質ドーパミンが有意に増加したのに対し、デフォルト脳部位（前頭連合野内側部）ではドーパミンは有意な減少を示した(図2)。課題遂行時と同様、不確実な時期には認知資源が実行系に向けられると考えられる。なお、グルタミン酸は課題遂行時において、実行系部位でもデフォルト脳部位でも有意な変化は示さなかった。本研究は、デフォルト脳活動に関して神経伝達物質の動態をマイクロダイアリシス法を用いて調べた世界ではじめての研究であり、デフォルト脳活動のメカニズム解明に大いに貢献した。

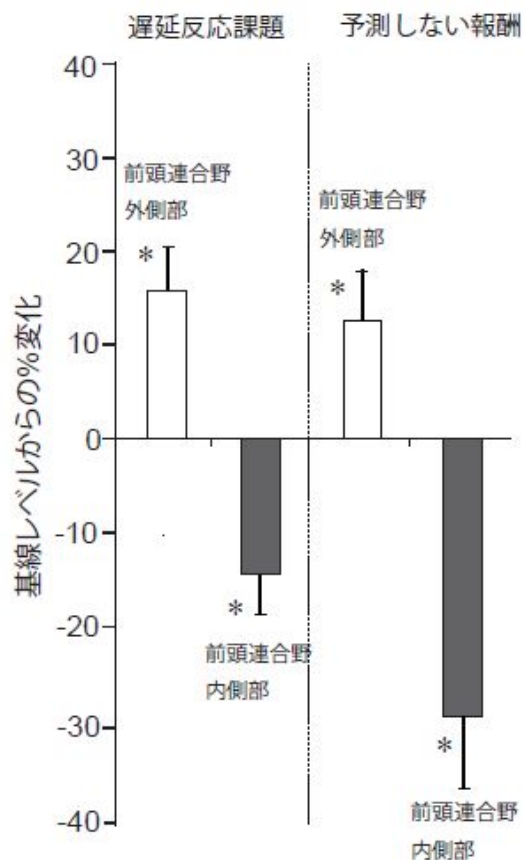


図2：遅延反応課題時と予測しない報酬が与えられる時期における前頭連合野外側部（実行系）と前頭連合野内側部（デフォルト系）で見られたドーパミン量の変化。*、 $P < 0.05$ 。

(2) LFP研究

脳波成分として、特に認知機能に関係の深い（ガンマ）波に注目して分析したところ、遅延反応課題では実行系部位で成分が増加したのに対し、安静時にはデフォルト部位で成分の増加が見られた。社会性課題に関して興味深いことに、デフォルト脳部位において、課題時でも安静時と同じく波が優勢であった(図3)。デフォルト脳部位は社会性に大きく関係していることが知られているが、この実験において、デフォルト脳部位は安静時にも社会性課題遂行時にも大きな活動を示すことが明らかになった。

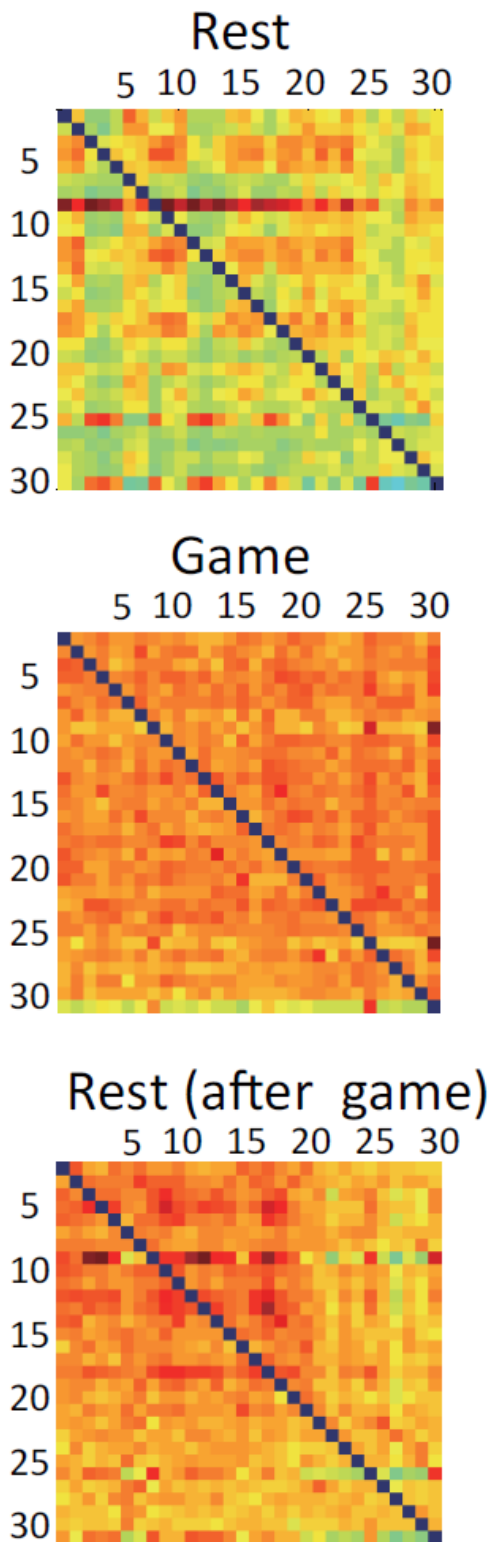


図3：ゲーム課題時の成分の割合を示す。縦軸、横軸の番号は電極番号を示す。縦軸の電極番号の活動が横軸の電極番号の活動とどのくらい関係するか(説明するか)を成分に関して Granger Causality analysis 法を用いて分析したもの。赤の濃い部分ほど成分が両電極間で関係が強いことを示す。

(Rest:課題を始める前の安静時、Game:課題遂行時、Rest(after game):社会性課題遂行後の安静時)

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 6 件)

Kodama T, Kojima T, Honda Y, Hosokawa T, Tsutsui K, Watanabe M. Oral administration of methylphenidate (ritalin) affects dopamine release differentially between the prefrontal cortex and striatum: a microdialysis study in the monkey. The Journal of Neuroscience (査読あり), 2017, 37:2387-2394. DOI:10.1523/JNEUROSCI.2155-16.2017

渡邊 正孝 注意、学習、社会的機能 BRAIN and NERVE 増大特集 「ブロードマン領野の現在地」(査読なし) 2017, 69: 347-354.

<https://www.igaku-shoin.co.jp/journalDetail.do?journal=37344>

渡邊 正孝 前頭連合野の情動・動機づけ機能 BRAIN and NERVE、増大特集 「連合野ハンドブック」(査読なし) 2016, 68: 1291-1299.

<https://www.igaku-shoin.co.jp/journalDetail.do?journal=36811>

Hosokawa T, & Watanabe M. Egalitarian reward contingency in competitive games and primate prefrontal neuronal activity. Frontier in Neuroscience (査読あり) 2015, 9:165.

doi: 10.3389/fnins.2015.00165

Kodama T, Hikosaka K, Honda Y, Kojima T, Tsutsui K, & Watanabe M. Dopamine and glutamate release in the anterior default system during rest: A monkey microdialysis

study. Behavioral Brain Research (査読あり) 2015, 294:194-197.

doi: 10.1016/j.bbr.2015.08.013

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. Behavioral Brain Research (査読あり) 2014, 266: 104-107.

doi: 10.1016/j.bbr.2015.08.013

〔学会発表〕(計 5 件)

Kodama T, Honda Y, Takaku S, Takahara D, Honda M, Watanabe M. Marmoset as a primate sleep research model animal. 23rd Congress of the European Sleep Research Society, 2016-9-16 Palazzo della Cultura e die Congressi, Bologna (Italy).

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. Dopamine 2016, 2016-9-7 Campus of the University of Vienna and Brain Research Institute, Medical University of Vienna, Vienna (Austria).

Watanabe M. Face-to-face social interactions between two individuals probed by hyperscanning, neuronal recording, and neuroendocrinological approaches (symposium on "New Horizons in Cognitive Neuroscience") 31st International Congress of Psychology, 2016-7-26 パシフィコ横浜、神奈川県・横浜市

渡邊 正孝 デフォルト脳活動と認知機

能(シンポジウム「デフォルト脳活動」)、日本睡眠学会第41回定期学術集会2016-7-7, 京王プラザホテル、東京都・新宿区

渡邊 正孝 前頭連合野のしくみと働き、第39回高次脳機能障害学会 2015-12-10, ベルサール渋谷ファースト、東京都・渋谷区

〔図書〕(計 5 件)

Watanabe M. (Editor) The Prefrontal cortex as an executive, emotional and social brain. 2017, Tokyo: Springer

Kodama T & 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. Ed.) 2017, Tokyo: Springer, pp.77-102.

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. Ed.) 2017, pp.229-245.

渡邊 正孝・船橋 新太郎 (編集)「情動と意思決定」情動学シリーズ 第4巻 2015, 朝倉書店

渡邊 正孝 「無意識的な意思決定」渡邊 正孝・船橋 新太郎 (編)「情動と意思決定」情動学シリーズ 第4巻 2015, 朝倉書店 pp. 1-33.

〔その他〕

ホームページ等

認知作用薬の使用・開発に重要なインパクトを与えるリタリンの作用機序の解明 (<http://www.igakuken.or.jp/topics/2017/0202-2.html>)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

渡辺 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・特任研究員
研究者番号：5 0 0 9 2 3 8 3

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

児玉 亨 (KODAMA, Tohru)
本多 芳子 (HONNDA, Yoshiko)
小島 崇 (KOJIMA, Takashi)