

氏 名（本籍）	さい 齋	とう 藤	なお 尚	ひろ 宏
学位の種類	博 士（医 学）			
学位記番号	医 博 第 1 8 1 9 号			
学位授与年月日	平 成 1 4 年 3 月 2 5 日			
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻			
学位論文題目	パズランニング課題におけるサル前頭前野外側 部の神経細胞活動			

（主 査）

論文審査委員	教授 糸 山 泰 人	教授 丹 治	順
	教授 福 田 寛	教授 岩 谷	力

論文内容要旨

研究目的

前頭前野の機能を調べるには、(1) 目的を達成するための戦略的な行動を企画し、(2) それをもとに複数の行動規則に従って運動の計画が行われ、(3) 更にこうした行動の企画が目的に対して1対1の関係ではなく、常に複数の可能性をもち、(4) 一旦企画した行動の企画を状況に応じて変更、修正が必要となるような行動に柔軟性のある課題を設定することが必要になる。さらに神経細胞活動を調べたり細胞レベルの研究を行う場合には、サルに課題を訓練して調べる必要がある。しかし、こうした課題を用いたサルの前頭前野の神経細胞活動を調べた研究はない。迷路課題であるパスプランニング課題を考案し、このような融通性のある行動をしめすサルの前頭前野から細胞活動を記録し、前頭前野の機能を明らかにすることを目的とする。特に前頭前野外側部の細胞活動が、カーソルの移動のプランを反映しているのか、それとも運動のプランを反映しているのかを明らかにすることを目的とする。

方法

パスプランニング課題

両上肢前腕の回内、回外動作によって操作可能なマニピュランダムを用いて、画面上の格子状の迷路に呈示されたカーソルを上下左右に移動させ、スタート地点からゴール地点まで、複数のステップで到達させる。両手のマニピュランダムがホールドの位置に入ると試行が始まり、1秒後にスタート地点が呈示される。その1秒後にゴール地点が1秒間だけ呈示され消える。さらに1秒間の遅延期間の後、スタート地点から上下左右に向かう経路のいずれか1箇所を遮断するオブスタクルが呈示され、その1秒後にゴー信号の合図で、サルはマニピュランダムを操作し、カーソルをゴールに向かって1ステップ移動させる。カーソルの移動ののち、再び1秒間のホールド期間を経て、ゴー信号が呈示されると、2ステップ目の移動を行う。これを繰り返すことによってカーソルがゴール地点にたどりつくとき、報酬としてジュースがもらえる。あらかじめ行動規則として、カーソルの移動と動作の対応関係を3種類用意し、同じ動作を行ってもこの対応関係が異なるとカーソルの移動する方向が異なるようにして、カーソルの移動のプランと運動動作のプランとが分離できるようにした。

神経細胞活動記録

弓状溝より吻側かつ主溝周辺の右外側前頭前野から、ガラス被覆エルジロイ微小電極を皮質内に刺入して、パスプランニング課題を行っているときの単一細胞の神経細胞活動記録を行った。

記録した細胞活動は、課題を全12の期間に分け、期間ごとに発火頻度を算出し、コントロール期間と比較して統計上有意な変化(M-H test, $p < 0.01$)を認めた細胞を課題関連細胞とした。また特にオブスタクルが呈示されてゴー信号が呈示されるまでの実行開始直前の期間(preGo期間)については、ゴールの位置、オブスタクルの位置、次のカーソルの移動方向、次の運動の

種類の各因子ごとに発火頻度を算出し、コントロール期間に対して統計上有意な変化 (M-H test, $p < 0.01$) を認めた細胞に対して更に各因子ごとに ANOVA で因子ごとの影響を調べた ($p < 0.01$)。

結 果

全部で 998 個の細胞を記録。課題関連細胞は 786 個 (78.8%)。全般に渡って課題関連が認められた。

preGo 期間の細胞活動は 169 個で各因子による影響が見られた。

因子ごとの内訳は、ゴールの位置 112 個 (66.3%)、カーソルの移動方向 107 個 (63.3%)、オブスタクルの位置 50 個 (29.6%)、運動の種類 10 個 (5.9%) であった。

運動の種類を反映した細胞はほとんどなく、呈示されているオブスタクルの位置を反映した細胞も少なかった。ゴールの位置およびカーソルの移動方向を反映した細胞が多かった。また複数の因子の影響を受ける細胞については、その多くがゴールの位置とカーソルの移動方向の両方の影響を受けていた。

考 察

preGo 期間にはカーソルの移動のプランおよび運動のプランの両方が行われていると考えられる。しかし、前頭前野には次に行くべき運動の種類を反映した細胞はほとんど認められないことがわかった。また preGo 期間は視覚情報を統合した細胞活動と同時に、次のカーソルの移動プランという前向きの情報に関連した細胞活動が認められる期間でもある。パスプランニング課題では直接カーソルの移動方向を指示する手がかり信号はなく、ゴール地点の位置とオブスタクルの位置しか与えられない。ゴール地点とオブスタクルの位置の情報異なる場合でも、次のカーソルの移動方向が同じ場合に活動が見られることより、こうした活動は過去の視覚刺激の感覚情報を統合したものではなく、これからのカーソルの移動方向を反映したものであると考えられる。preGo 期間に次のカーソルの移動方向を反映した細胞活動が多くみられたことは、これら 2 つの手がかり情報から新たにカーソルの移動方向の決定もしくは移動のプランが立てられたことを示唆する。

新しい知見, 独創的な点

外側前頭前野主溝周辺部は、次に行く運動動作の種類そのものを反映した細胞活動はほとんど見られない。

それよりも将来のカーソルの移動方向に選択的な活動が多く認められた。前頭前野ではカーソルの移動プランに関連した活動は認めるが、運動のプランを行っている可能性は低いものと考えられる。

行動企画のひとつの側面は、与えられた目標を達成すべく、複数の行動規則に基づいて可能な行動の中から一連の行動を決定するということである。さらには、その達成に障害があれば、それを回避する融通性も必要であるが、このような融通性のある行動企画を行う際の前頭前野の神経細胞活動を調べたものはなく、その点で独創的である。

審査結果の要旨

前頭前野の機能を調べるには、目的を達成するための戦略的な行動を企画し、それをもとに複数の行動規則に従って運動の計画が行われ、行動の企画を状況に応じて変更や修正が必要となるような柔軟性のある行動課題を設定することが必要である。本研究は迷路課題であるパスプランニング課題を考案し、融通性のある行動をしめすサルの前頭前野から細胞活動を記録し、前頭前野の機能を明らかにすることを目的とした。特に前頭前野外側部の細胞活動が、カーソルの移動のプランを反映しているのか、それとも運動のプランを反映しているのかを明らかにすることを目的とした。

パスプランニング課題は、画面上の格子状の迷路に呈示されたカーソルを、両上肢前腕の回内、回外動作によって操作可能なマニピュラタムを用いて上下左右に移動させ、スタート地点からゴール地点まで複数のステップで到達させる。カーソルがゴール地点にたどりつくとき、報酬としてジュースを与えた。

神経細胞活動記録は、ガラス被覆エルジロイ微小電極を弓状溝より吻側かつ主溝周辺の右外側前頭前野に刺入し、単一細胞の神経細胞活動を記録した。記録した細胞活動は、課題を全12の期間に分け、期間ごとに発火頻度を算出し、コントロール期間と比較して統計上有意味な変化(M-H test, $p < 0.01$)を認めた細胞を課題関連細胞とした。

その結果、全部で998個の細胞を記録し、そのうち課題関連細胞は786個(78.8%)であった。実行開始直前の期間の細胞活動は169個で各因子による影響が見られた。因子ごとの内訳は、ゴールの位置112個(66.3%)、カーソルの移動方向107個(63.3%)、オブスタクルの位置50個(29.6%)、運動の種類10個(5.9%)であった。運動の種類を反映した細胞はほとんどなく、呈示されているオブスタクルの位置を反映した細胞も少なかった。ゴールの位置およびカーソルの移動方向を反映した細胞が多かった。また複数の因子の影響を受ける細胞については、その多くがゴールの位置とカーソルの移動方向の両方の影響を受けていた。

外側前頭前野主溝周辺部は、次に行う運動の動作の種類そのものを反映した細胞活動はほとんど見られなかった。それよりも将来のカーソルの移動方向に選択的な活動が多く認められた。前頭前野ではカーソルの移動プランに関連した活動は認めるが、運動のプランを行っている可能性は低いものと考えられた。行動企画のひとつの側面は、与えられた目標を達成すべく、複数の行動規則に基づいて可能な行動の中から一連の行動を決定するという点である。さらには、その達成に障害があれば、それを回避する融通性も必要であるが、このような融通性のある行動企画を行う際の前頭前野の神経細胞活動を調べた研究はなく、その点でも本研究は独創的であり、学位に値する研究と考える。