

認知機能表現研究チーム

Laboratory for Cognitive Brain Mapping

チームリーダー 田 中 啓 治
TANAKA, Keiji

大脳皮質連合領域は他の哺乳類から霊長類への進化で特に拡大し、そのために大脳皮質連合領域は霊長類の優れた適応的行動に本質的な役割を果たしていると考えられている。霊長類の適応的行動の基礎となる高次脳機能のメカニズムを知る目的で、我々は大脳皮質連合領域内での機能分化、部位間の機能連関、それぞれの部位における神経細胞の反応の性質と機能構造を調べる。適用できる実験手法の範囲が広い霊長類実験動物（マカク属サル）での研究と、複雑な精神課題の統制が比較的容易であるヒト被験者での研究は、高次脳機能研究において相補的な役割を果たすと我々は考えている。そこで、当研究チームでは、訓練した行動中のサルからの神経細胞活動記録および破壊実験と、ヒト被験者での機能的磁気共鳴画像法（fMRI）実験を中心として研究を行う。

連合領域の中から、まず、物体視の中核である下側頭葉皮質を取り上げた。下側頭葉皮質が視覚的物体認識のメカニズムに果たす役割の解明を目指す。加えて、目的指向的行動のメカニズム解明を目指して、我々は前頭前野の研究を始めた。1つの研究チームの中で下側頭葉皮質の研究と前頭前野の研究の両方を行うことで、後部連合領域と前部連合領域のそれぞれユニークな特徴を捉えることを期待している。

ヒトの脳の中の神経活動をコラムのレベルで観察することを目指し、従来用いられてきた装置の約2.5倍である4テスラの磁場を持った磁気共鳴画像（MRI）装置を導入した。コラムレベルでのfMRIは4テスラまたそれ以上の磁場で初めて可能である。我々の最終目標はヒトの大脳皮質連合領域のコラム機能の解析であるが、技術開発のステップとして後頭葉視覚領域の研究を始めた。

1. 視覚的物体認識の機序（田中、鈴木、最上、Palomo, Esteky^{*1}, Wang^{*1}）

物体認識における感覚モダリティーを超えた情報統合のメカニズムを知る目的で、物体を掴んだときの触覚入力とその視覚像に対応させる物体認識課題でサルを訓練し、視覚連合野である下側頭葉皮質およびその周辺領域から神経細胞活動を記録した。視覚入力に対する反応に加えて触覚入力でも刺激選択的な興奮反応を示す細胞が記録された。このような細胞の比率は下側頭葉皮質背外側部で多く、下側頭葉皮質腹内側部および周嗅皮質では少なかった。これらの結果は感覚モダリティーを超えた物体情報の統合に下側頭葉皮質背外側部が寄与していることを示した。

異なった観察角度から見た物体像を関連づけるメカニズムを知るために、観察角度によらずに物体像に対応させる遅延見本合わせ課題でサルを訓練し、課題遂行中に下側頭葉皮質から神経細胞活動を記録した。特定の物体の全ての

観察角度像に同じ強さで反応する細胞はほとんど記録されなかったが、多くの細胞が同じ物体の異なった観察角度像に似た大きさの反応をする統計的傾向を示した。現在、観察角度によらずに物体像を認識するサルの能力がそれぞれの物体に関する経験にどのように依存するかを行動実験で調べている。

記憶への記銘の努力が神経細胞反応に与える影響を調べるために、下側頭葉皮質と周嗅皮質の神経細胞の反応を短期記憶課題と受動的知覚課題の間で比べた。短期記憶課題では単一試行内での刺激の反復を検出させた。受動的知覚課題では干渉課題を同時に行わせ、課題の必要なしに起こる自動的な記憶記銘努力を最小化した。周嗅皮質の細胞の反応は短期記憶課題で大きくなったが、下側頭葉皮質の細胞にはこのような変化は観察されなかった。この結果は下側頭葉皮質に比べて周嗅皮質がより強く短期記憶へ関与していることを示唆する。

刺激・報酬連合に対する下側頭葉皮質と周嗅皮質の役割を調べるために、80個の刺激を2グループに分けてそれぞれの提示の後にGOおよびNOGOを行わせた。それぞれの刺激グループをさらに2つに分けて試行の終わりに報酬を与える/与えないの区別をした。両方の領野の多くの細胞の反応が、報酬と連合した刺激群と無報酬と連合した刺激群の間で異なった。扁桃体および前頭眼窩部で初めに形成された刺激-報酬連合が上流の領野の細胞反応にも影響を及ぼしたものと思われる。

顔に特異的に反応する細胞のヒトの顔に対する反応と霊長類以外の動物の顔に対する反応を比較した。動物の顔に対する反応の潜時はヒトの顔に対する反応の潜時より平均して15ミリ秒長かった。この違いは動物の顔により強く反応した細胞にも観察された。下側頭葉皮質における物体像の弁別には反応の強さばかりでなく潜時が用いられていることが示唆された。

2. 目的指向的行動のメカニズム（田中、松元（健）、Mansouri、竹田、Hoda、Mahboubi、松元（ま）^{*2}、阿部^{*3}、Buckley^{*1}）

習慣的行動においては感覚入力が行為を引き起こすが、非習慣的行動においてはまず目標が設定され、次いで現在の状況の中で目標に到る最適の行為が選ばれ遂行される。このような目的指向的行動の制御メカニズムを明らかにするために、非対称報酬・視覚的手掛かり・GO/NOGO課題でサルを訓練した。刺激-行為-報酬の関係を頻繁に変更することにより、サルが新しい関係の学習をくり返し、そのために報酬予測を介して行為を選ぶように仕向けた。課題遂行中に前頭前野の外側部、内側部、眼窩部の神経細胞活動を記録した。1つの細胞の活動を、刺激、行為、報酬の

全ての組合わせの条件で記録することにより、細胞活動に対する刺激、報酬、行為の影響を分離した。視覚の手掛かりを呈示した後短潜時（150 ミリ秒以下）で予想報酬の表現が3個の全ての部位に現れること、意図した行動出力の表現はまず内側部に現れ、外側部では行動の実行のタイミングに向けて徐々に大きくなることなどを見いだした。これらの結果は、前頭前野内側部が目的指向性行動において重要な働きを果たしていることを示唆する。

一次報酬を得るためには複数のステップからなる複雑な行動を必要とする場合が多い。初期のステップの行為は環境に変化を引き起こすが一次報酬をもたらすわけではない。そこで、初期のステップの行為は一次報酬以外の感覚刺激により評価する必要がある。2つの行為からブロックごとに異なる正しい行為を選んでサルに行わせた。一次報酬は正しい行為を3回あるいは4回くり返し行った後に与え、個々の行為の正誤は行為の後に与えた視覚刺激によってのみフィードバックした。前頭前野内側部の多くの神経細胞が視覚フィードバックの意味に選択的に反応し、この反応は正しい行為がくり返されて行為評価の必要が減ずるにつれて減少した。前頭前野内側部が一次報酬ばかりでなくそれ以外の感覚フィードバックによって行為を評価する際にも重要な働きをすることが示唆された。

刺激の特定の側面に注意を向け、また行動の結果によって注意を向ける側面を変更するメカニズムを明らかにするために、ウィスコンシンカード分類課題の二次元版でサルを訓練し、前頭前野外側部の神経細胞活動を記録した。それぞれ4個の形と色の組合わせで作られた図形を用いた。サルはサンプル図形に対し、3個のテスト図形の中から形または色の同一性によって1つを選ぶ（形ルールと色ルール）。ルールは試行のブロックごとに切り替える。サルはこのルールおよびその切り替えを正答に対して与えられる報酬および誤答に対して与えられるエラー信号だけから推定しなければならない。課題関連活動を示した神経細胞の約半数がルールに依存した活動、すなわち色ルールのブロックと形ルールのブロックで異なる大きさの活動を示した。また、エラー信号に対する反応の多くが、ルールに依存して大きさを変化させた。さらにルールに拠らずに正答の試行と誤答の試行の間で異なった大きさの活動を示す細胞が観察された。これらの結果は、前頭前野外側部の神経細胞が、ルール自身および行動の結果を表現し、さらにルール表現への注意を制御することにより、課題の遂行に関与していることを示唆する。

3. ヒト大脳皮質の機能構造（田中, Cheng, Waggoner, 上野, 伝, Sun^{*4}, Gardner^{*4}, 磯尾^{*3}）

コラムレベルの空間分解能でのfMRI技術開発のとりあえずのゴールとしてヒト第一次視覚野の眼優位性コラムのイメージングを設定した。直径7センチの単一ループの送受信コイルと32分割のGE-EPI法を用い、スライス面を鳥距溝の壁に平行に傾けて測定を行い、眼優位性コラムと思われる帯状パターンをイメージングすることができた。同じ被験者で繰り返し測定を行いよく似たパターンを得て、結果の再現性を確認した。

ヒト第一次視覚野に、速い時間変化の刺激により強く反応する領域と遅い時間変化の刺激により強く反応する領域

がくり返す空間構造を見いだした。この刺激の時間特性に関する構造は帯状のパターンを構成し、眼優位性コラムの帯に概ね直交した。現在、高次視覚野での微視的機能構造イメージングを試みている。

動物実験で第一次視覚野細胞の反応に刺激の平均輝度に対する順応ばかりでなく、刺激コントラストに対する順化の起こることが知られている。事象関連fMRI測定を用いて、ヒトの第一次視覚野、V2野、V3野の反応に刺激コントラストに対する類似の順化が起こることを見いだした。一方、V4野は刺激コントラストの増加ばかりでなく刺激コントラストの減少に対しても正の反応（活動増加）を示し、V4野細胞が下位の領野の細胞より抽象的な刺激に反応していることを示した。

動的認知行動研究チームと共同で複雑な運動制御の学習にともなう脳活動変化を調べている。また、認知動力学研究チームと共同で視覚的景色の表現に関する研究を開始した。

^{*1} 所外研究協力者、^{*2} ジュニア・リサーチ・アソシエイト、^{*3} 研修生、^{*4} Visiting Scientists

The association cortex is essential to the adaptive behavior of the primate. To clarify mechanisms of higher brain functions underlying the adaptive behavior of the primate, we investigate the functional division between association cortical areas, their interactions, and the properties of single-cell activity and functional architectures in individual areas. Research activity in this laboratory has focused on single-cell recordings and lesion experiments with behaving monkeys and on 4T fMRI studies in human subjects.

The monkey inferotemporal cortex represents the final pure visual stage of the occipitotemporal pathway, which is essential for visual object recognition. It has been found previously that inferotemporal cells respond to moderately complex visual features, and that the stimulus selectivity of inferotemporal cells is altered in adult monkeys through long-term training with new shapes. To relate this stimulus selectivity and the effects of learning to the properties of visual object recognition, we conduct single-cell recordings and lesion-behavioral studies in the inferotemporal cortex and related brain sites. We have found that the inferotemporal cells contributed to tacto-visual integration of object information, that inferotemporal cells tended to show responses of similar magnitudes to different views of an object, that cells in the inferotemporal and perirhinal cortices contributed to stimulus-reward associations, and that the latency as well as the magnitude of responses are used in coding object images in the inferotemporal cortex.

In order to cope with our complex environment on a daily basis, it is often necessary to change our habits or initiate nonhabitual behaviors. This requires reorganizing sets of established cognitive processes. Understanding causal relations between actions and their outcomes and the active control of attention are essential to this flexibility. To study the mechanisms of such goal directed behavior, we conduct single-cell recording, lesion-behavioral, and fMRI studies in the prefrontal cortex. We have found that cells in the medial division of prefrontal cortex played an important role in goal-based action selection, that the medial prefrontal cortex was involved in evaluation of actions via visual feedback, and that cells in the dorsolateral pre-

frontal cortex contributed to the performance of complex tasks by representing the rule and the behavioral outcomes in the context of the rule.

fMRI has been successfully used in the coarse functional mapping of the human brain. However, probing functional mechanisms at individual brain sites requires spatial resolution at the columnar level. Single-cell recordings and optical imaging in experimental animals have shown that in many cortical areas stimulus dimensions or motor parameters are systematically mapped within small regions that measure about 1 mm in diameter. By observing these miniature maps in human cortical areas, we will gain insight into the information processing in these areas. We have succeeded in imaging the ocular dominance column in the human primary visual cortex. We are trying to image functional mini-structures in higher visual cortical areas. fMRI at coarser spatial resolution is also used in other sensory and cognitive studies and in collaboration with other BSI laboratories.

Research Subjects and Members of Laboratory for Cognitive Brain Mapping

1. Mechanisms of visual object recognition
2. Mechanisms of goal-directed behavior
3. fMRI of functional architectures in the human cortex

Laboratory Head

Dr. Keiji TANAKA

Deputy Laboratory Head

Dr. Kang CHENG

Staff Scientists

Dr. Farshad A. MANSOURI

Research Scientists

Dr. Allen WAGGONER
Dr. Kenji MATSUMOTO
Dr. Wataru SUZUKI
Dr. Tsuguo MOGAMI
Dr. Kenichi UENO
Dr. Daniel PALOMO
Dr. Yuko DEN

Technical Staff I

Mr. Hassan HODA
Mr. Majid MAHBOUBI

Assistants

Ms. Yasuko TOYOSHIMA

Special Postdoctoral Researchers

Dr. Kazuyoshi TAKEDA

Junior Research Associates

Ms. Madoka MATSUMOTO (Grad. Sch. Sci., Kyoto Univ.)

Outside Collaborators

Dr. Hossein ESTEKY (Dept. Physiol., Shaheed Beheshti Univ. Med. Sci., Iran)

Dr. Gang WANG (Fac. Eng., Kagoshima Univ.)

Dr. Mark BUCKLEY (Dept. Exper. Psychol., Oxford Univ., UK)

Visiting Scientists

Dr. Pei SUN (JSPS)

Dr. Justin GARDNER (JSPS)

Trainees

Mr. Hiroshi ABE (Grad. Sch. Soc. Sci. Eng., Tokyo Inst. Technol.)

Ms. Ayako ISOO (Grad. Sch. Med., Univ. Tokyo)

誌 上 発 表 Publications

【雑誌】

(原著論文) *印は査読制度がある論文

Moradi F., Liu L., Cheng K., Waggoner A. R., Tanaka K., and Ioannides A. A.: "Consistent and precise localization of brain activity in human primary visual cortex by MEG and fMRI", *NeuroImage* **18**, 595–609 (2003). *
Matsumoto K., Suzuki W., and Tanaka K.: "Neuronal correlates of goal-based motor selection in the prefrontal cortex", *Science* **301**, 229–232 (2003). *

(総 説)

松元健二, 鈴木航, 田中啓治: "前頭連合野内側部における目標に基づいた行動選択の神経機構", *実験医学* **21**, 2224–2227 (2003).

(その他)

田中啓治, 上野賢一, 程康, Waggoner A. R.: "機能的磁気共鳴イメージング (fMRI) による非侵襲脳活動計測の進展", *応用物理* **72**, 1033–1038 (2003).

【単行本・Proc.】

(総 説)

Mansouri F. A. and Tanaka K.: "Wisconsin card sorting test with macaque monkeys", *Int. Congr. Series 1250: Cognition and Emotion in the Brain*, edited by Ono T., Norgren R., Matsumoto G., and others., Elsevier, Amsterdam, pp. 105–118 (2003).

田中啓治: "視覚中枢の構造と機能", *脳神経科学*, 金澤一郎ほか (編), 三輪書店, 東京, pp. 650–668 (2003).

口 頭 発 表 Oral Presentations

(国際会議等)

Sun P., Ueno K., Waggoner A. R., Tanaka K., and Cheng K.: "BOLD fMRI signal change does not depend on the frequency of reversing checkerboards in human primary visual cortex (V1)", 33rd Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience (Neuroscience 2003), New Orleans, USA, Nov.

(2003).

Mogami T. and Tanaka K.: “Effect of reward contingency on discharges of cells in macaque TE and perirhinal cortex”, 33rd Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience (Neuroscience 2003), New Orleans, USA, Nov. (2003).

Kiani R., Esteky H., and Tanaka K.: “Short latency category specific neural responses to human faces in macaque inferotemporal cortex”, 33rd Ann. Meet. of Soc. for Neuroscience (Neuroscience 2003), New Orleans, USA, Nov. (2003).

(国内会議)

鈴木航: “弁別難易度の違いがサル下側頭葉皮質細胞反応の刺激選択性に及ぼす長期的影響”, 生理学研究所研究会「知覚視のメカニズム: 生理, 心理物理, 計算論的アプローチ 3」, 岡崎, 6 月 (2003).

松元健二: “動機づけはいかに?: 行動とその結果の認識”, COE プロジェクト 1 第 5 回セミナー「脳科学と心

の発達: 人はどのように他者を認識するか; 相貌認知と動機づけのメカニズム」, (お茶の水女子大学), 東京, 10 月 (2003).

田中啓治: “機能的 MRI 法による大脳皮質コラム構造のイメージング”, 第 3 回岩手医科大学先端医療研究センター公開シンポジウム「超高磁場 MRI が拓画像フロンティア: 何がどこまで見えるのか?」, 盛岡, 11 月 (2003).

Gardner J. L., 孫沛, Waggoner A. R., 上野賢一, 田中啓治, 程康: “Contrast adaptation and the BOLD signal in primary visual cortex”, 平成 15 年度生理学研究所研究会: 神経科学の道具としての機能的 MRI 研究会, 岡崎, 11 月 (2003).

孫沛, 上野賢一, Waggoner A. R., 田中啓治, 程康: “Frequency of reversing checkerboards and the BOLD signal in human primary visual cortex: a high-resolution fMRI study”, 平成 15 年度生理学研究所研究会: 神経科学の道具としての機能的 MRI 研究会, 岡崎, 11 月 (2003).