

# 前頭連合野の中の機能単位を発見

ウイスコンシンカード分類

テストをサルに適用

田中啓治  
Tanaka Keiji

前頭連合野は大脳皮質の中でもヒトやサルなどの霊長類で著しく発達した部分であり、行動の高次制御において重要な役割を果たす脳部位であると考えられてきた。ところが、前頭連合野には外側部、内側部、腹側部などがあり、これらの領域の間には脳の他の部位との結合に違いがあるにも関わらず、これらの領域の間の機能の違いはこれまでほとんど知られていなかった。今回私達は、脳損傷患者の医学臨床現場でよく用いられるウイスコンシンカード分類テストと呼ばれる臨床心理テストを単純化した行動課題を開発し、この課題をサルに訓練した。そして、前頭連合野の5個の領域を選択的に破壊し、課題遂行への影響を調べることにより、前頭連合野の中の領域間の機能の違いを調べた。その結果、前頭連合野の背外側部の主溝領域は状況に最も適合した行動規則を作業記憶（ワーキングメモリー）に保持することにより、腹側部（眼窩部）は報酬経験により規則の主観的価値を素早く高めることにより、また内側部の前帯状溝皮質は今有効な規則の作業記憶を行為決定のために能動的に参照することにより課題遂行を助けていることが分かった。これらの結果は、一見分解不可能に見える行動の高次制御機能が複数の機能要素から構成されることを示し、霊長類に見られる賢く柔軟な行動の成り立ちを解きほぐすことに成功した。また将来的には、主に前頭連合野が正常に働かないことのために起こると考えられている精神疾患の疾病メカニズム解明の手掛りとなる可能性もある。

## 背景

前頭連合野（前頭前野とも呼ばれる）は大脳皮質の一番前の部分を占める領域で、



図1 ヒトの脳を左横から見た図。濃く印した部分が前頭連合野

サルやヒトなどの霊長類で特に発達した脳の構造である(図1)。感覚入力と運動出力の両方から最も遠く、行動の高次制御や思考などの最も統合的な機能が行なわれる脳の領域と考えられていた。感覚入力と運動出力のどちらからも遠いため研究が困難であり、前頭連合野が行動の高次制御や試行をどのように支えるかはほとんど分かっていなかった。

私達は、脳損傷患者の医学臨床現場でよく用いられるウイスコンシンカード分類テストと呼ばれる臨床心理テストを単純化した課題を開発し、この課題をサルに訓練した。そして、前頭連合野の5個の領域を選択的に破壊し、課題遂行への影響を調べることにより、前頭連合野の中の領域間の機能の違いを調べた。

ウイスコンシンカード分類テストは、1～4個の記号が書かれたカードを記号の色、形または数の一致によって分類する課題である(図2)。分類規則はしばらく(例えば10試行)の間は一定であるが、被験者が正答を繰り返すと突然変わる。分類規則およびその変化を示す手掛り刺激はいっさい与えられず、被験者が行なった1回ごとの分

類結果が正しいか、間違いであるかだけが被験者に伝えられる。このため、被験者は試行錯誤により今有効な分類規則を探しだし、これを作業記憶に保持して後の行為決定に備えなければならない。この課題には正答/誤答のフィードバックから有効な規則を探し出す過程、探し出した規則を作業記憶に保持する過程、作業記憶の内容を参照して行為を決める過程など複数の高次精神過程が含まれ、恐らくそのために前頭連合野の損傷による機能低下を最も高感度で検出する心理テストとして臨床現場でよく使われている。

実験動物を用いて、脳部位の破壊などの機能ブロックの行動への影響を調べる実験手法は脳部位の機能を調べるために最も信頼性のある方法である。ヒトでの非



図2 ウイスコンシンカード分類テスト。カードを記号の色、形または数の一致によって分類する。被験者から見て左にあるカードの山から一枚ずつ取ったカードを、記号の色、形、数で一致するカードの下の山に置いていく。検査者は分類の規則を被験者に教えず、一回ごとのカード分類の正・誤だけを伝える。分類規則はしばらくの間(例えば10試行)は一定だが、検査者によりときどき突然変更される。

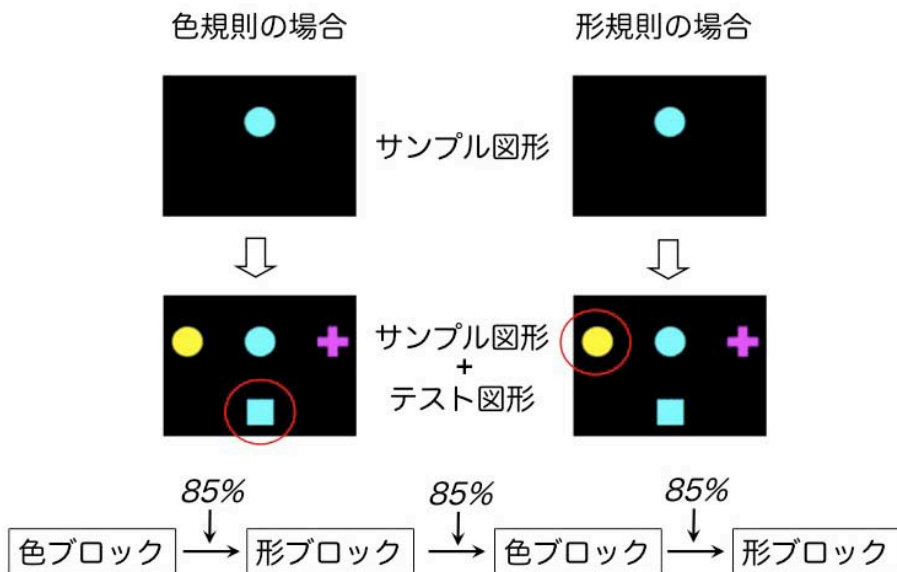


図3 ウィスコンシンカード分類テストを単純化した動物版。まずサンプル図形が提示され、次にサンプル図形を取り囲んで3個のテスト図形が提示される。色規則の場合（左）はサンプル図形と同じ色のテスト図形を触り、形規則の場合（右）はサンプル図形と同じ形のテスト図形を触る。丸でそれぞれの正答を示す。

侵襲計測法あるいは実験動物での微小電極法などで測定する神経活動と行動の対応を調べる方法は相関法と呼ばれ、新しい機能を探しだし提案するためには有効な方法であるが、活動と行動の間の因果関係を証明するものではない。また、病気や事故で部分的に脳に損傷を受けた患者さんをいろいろな心理テストで調べる方法（神経心理学的手法）は歴史的に重要な役割を果たしてきたが、病気や事故による脳損傷はえてして大きくて複数の領域にまたがり、患者ごとに範囲が異なり、また左右の脳での損傷の範囲が異なるなど、正確な結論を導き出すのが困難なことが多い。これに対して実験動物での実験では仮説に合わせて正確な破壊を複数の動物に施すことができるので有利である。

#### 研究手法

サルは数の概念が弱いいため、ウィスコンシンカード分類テストから数の一致の規則を外して図形の色による一致または形での一致の二者択一に単純化し、さらにカードの移動ではなく、サンプルに一致する刺激の上を触ることで答えるように変更した（動物版）。サルを80センチほどの立方体のテストケージに入れ、ケージの前にタッチスクリーンを置いた。サルはケージの前面の冊から手を出してタッチスクリーン上の図形に触ることで課題を行なった。まずスクリーンの真ん中にサンプル図形が現れてひとつの試行が始まる（図3）。サルがこの図形の上を触ると、3個のテスト図形がサンプル図形の左・右・下にそれぞれ現れる。色規則が有効なときは、サンプル図形と同じ色のテスト図形の上を触れ（反応と呼ぶ）、形規則が有効なときは、サンプル図形と同

じ形のテスト図形の上を触れることが要求される。正しい反応の後には、報酬としてビスケットの粒がひとつ (10mg) スクリーンの下の皿に落ちてくる。間違ったテスト図形を触ると、報酬は与えられない。ひとつの試行が終わった6秒後に次の試行を開始した。

サンプル図形およびテスト図形としては6個の色と6個の形の組み合わせによる36個の刺激を用いた。サンプル図形は36個の刺激から毎回ランダムに選んだ。3個のテスト図形のうちの一個はサンプル図形に色で一致するが形では一致せず、他の一個は形で一致するが色で一致せず、最後の一個は色でも形でも一致しない。テスト図形は、これらの条件を満たす限りで、36個の刺激からランダムに選んだ。また、3個のテスト図形の空間位置はランダムにした。

規則(色規則/形規則)は10~40個の試行よりなる試行ブロックの中では一定だが、直近の20試行内の正答率が85%を越えると自動的に切り替わった。ヒトのウィスコンシンカード分類テストと同じく、今正しい規則およびその変化を示す手掛りは一切なく、サルは行なった直近の反応において適用した規則を覚えておいて、報酬が与えられた場合はその規則を維持して次の試行でも適用し、報酬が与えられなかった場合はもう一方の規則に切り替えて次の試行の反応を行なう必要があった。一日あたり全部で300個の試行を行なわせた。

規則の変化を伴わない単純なマッチング課題の訓練から初め、段々に複雑な要素を含めていく系統的な訓練を行なった。訓練は14頭のサルで成功し、1年後には、1日の300試行の間に平均して10回の規則変更を達成することができるようになった。ひとつのブロックには最低20試行が必要な

で、一日の中での規則変更の最大数は15回であり、10回は相当に良い結果である(規則変更の後、速やかに正答率が回復したことを意味する)。ブロックの平均サイズは24であった。サルの間違い反応のほとんどは、他の、今有効でない規則に従った反応であり、サンプル図形に色でも形でも一致しないテスト図形を選ぶ間違いはまれであった。この間違い反応の傾向は、サルが長い訓練によって色規則と形規則を良く学習し、そのふたつ規則の間のどちらかを選ぶことで課題を遂行していることを示唆する(規則変更後の試行ブロックごとに規則をゼロから学習するわけではない)。何かの理由で正しい規則を選び損なったときは別の規則に従ったテスト図形の選択をした。

前頭連合野の背外側部の主溝領域(主溝の壁に位置する大脳皮質領域)を破壊した群(4頭)、内側部の前帯状溝領域(帯状溝前部の壁に位置する大脳皮質領域)を破壊した群(4頭)、腹側部(眼球の上になるので眼窩部とも呼ばれる)を破壊した群(3頭)、背外側部上部(主溝より上部の領域)を破壊した群(3頭)、破壊を施さない参照群(6頭)の間で破壊前後の課題遂行成績とその変化を比較した。破壊はいずれも左右の脳の対応する領域に行なった(図4)。

## 研究成果

破壊前のテストでは、1日の300試行の間に平均して10回の規則変更を達成することが出来たのに対し、主溝領域破壊群、前帯状溝領域破壊群、眼窩部破壊群では、規則変更後正答率が回復するまでの試行数が延長し、一日4~6回の規則変更しか行なえなくなった(図5)。背外側部上部破壊群は破壊前と変わらず良い成績を示した。

次に、それぞれの破壊群で、どんな機能



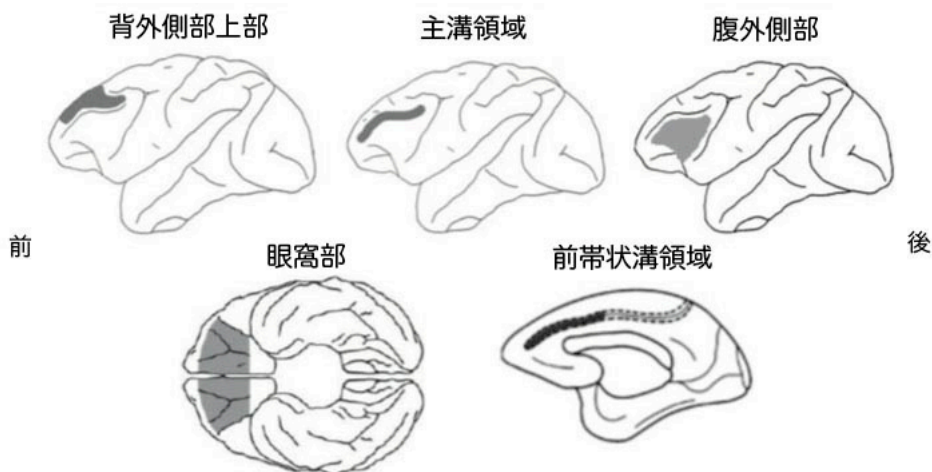


図4 5種類の大脳皮質破壊領域。上三つは大脳左半球を外側から見た図。左下は大脳を下から見た図。右下は大脳右半球を内側から見た図。いずれも左が前。破壊の範囲を灰色で示す。主溝領域は主溝の上下の大脳皮質、前帯状溝領域は帯状溝前部の壁の大脳皮質。

要素が悪くなったために課題遂行成績が下がったのかを調べた。課題の遂行には、現在有効な規則を作業記憶に保持する必要がある。そこで、まず規則の作業記憶の能力を測定するために、試行の間隔（前の試行の反応が終わってから次の試行までの間隔）を広げることの影響を調べた。一旦85%の正答率を達成した後、規則を変更せずにそのままブロックを延長する場合と、通常より5秒長い11秒の試行間隔を一回挿入した後規則を変更せずにブロックを延長する場合を混ぜてサルの成績を調べた。正常群では、延長した試行間隔を挿入しない場合は次の試行での正答率の平均は90%以上であったが、長い試行間隔を挿入した場合は直後の試行での正答率の平均は73%に下がった（図6）。長い試行間隔の間にサルはケージの中を歩き回ったり毛繕いをしたりするなど課題遂行と関係のない動作を行う。これらの余計な動作のために、保持すべき規則の作業記憶が薄れ、直後の正答率が下がったと考えられる。主溝破壊群では、試行

1日あたり達成できた規則変更数  
(手術後回数/手術前回数)

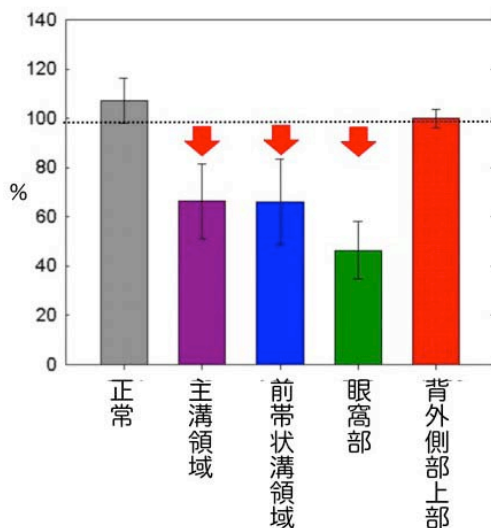


図5 一日300試行の間に達成できた規則変更の平均回数。手術後の平均回数を手術前の平均回数で割った比率の百分率表示。細い縦線はサルの間のばらつきを表す標準平均誤差。主溝領域破壊群、前帯状溝領域破壊群、眼窩部破壊群の比率は統計的に有意に1より小さい（手術後の達成平均回数は手術前の達成平均回数より有意に減った）。

### 試行間隔を延長した直後の試行の正答率

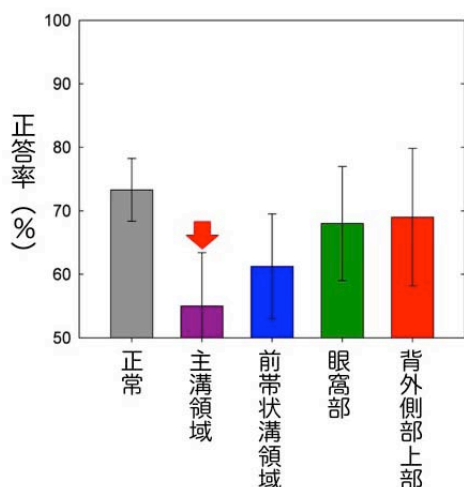


図6 試行間隔を通常の6秒から5秒延長して11秒にした直後の試行での平均正答率。正常群でも延長しないときの平均正答率(90%以上)に比べれば下がった(73%)が、主溝領域破壊群ではチャンスレベルに近い55%まで下がった。前帯状溝皮質領域破壊群でも正常群より低下したが、差は統計的に有意ではない。

間隔延長直後の正答率はさらに悪くて55%であり、チャンスレベル(テスト図形は3個あったが、前述のように実質的には2者択一であったため、チャンスレベルはほぼ50%)と差がなかった(図6)。この結果は、主溝領域の破壊で規則の作業記憶が壊れやすくなっていたこと、そして主溝領域が規則の作業記憶の保持に重要な役割を果たしていたことを示す。主溝領域破壊による規則変更課題の遂行能力の劣化は、現在有効な規則の作業記憶による保持が弱くなったためと考えられる。私達の別な実験では、ウiskonシンカード分類テストの動物版を訓練した2頭の正常なサルの主溝領域から課題遂行中に神経細胞活動を記録し、現在有効な規則の作業記憶に対応する神経細胞活動を発見している。

ウiskonシンカード分類テストおよび

その動物版においては、報酬経験および報酬なしの経験によって規則の作業記憶を維持したり入れ替えたりする必要がある。間違い反応—正答の組み合わせの直後の試行に着目することにより、一回ごとの報酬経験を次の試行での選択に使う能力を解析することができる。私達の用いた課題におけるサルの場合には、間違い試行の直後の試行での平均正答率はほぼ50%であった。この結果は、間違い(報酬なし)の経験は規則の作業記憶をキャンセルし、白紙に戻すために十分であり、一方それ以上の学習をすることはできないことを示す。私達の用いた課題では規則はふたつしかないので、ひとつの規則が間違いであることが分かれば、もうひとつの規則が必ず正しいはずである。ふたつの「行為」の間の選択では、サルは、長い学習の後にこのような論理を使うこと

### 誤答の後一回正答をした直後の試行での平均正答率

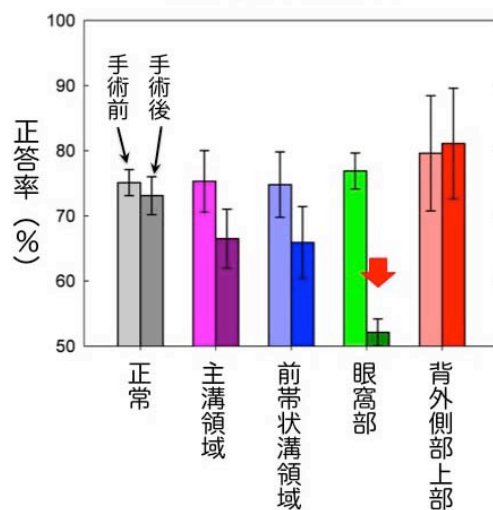


図7 誤答の後、一回正答をして報酬を経験した直後の試行での平均正答率。左の棒が手術前の値を、右の棒が手術後の値を表す。眼窩部では、手術後にチャンスレベルまで低下した。手術前と手術後の差は統計的に有意であった。主溝領域破壊群および前帯状溝領域破壊群における低下は統計的に有意でない。

が出来るようになる。しかし、ふたつの「規則」の間の選択の場合には、このような論理に従って行為を行なう能力がサルには備わっていないものと思われる。ところで、いずれの前頭連合野部分破壊群でも、間違い試行の直後の試行での平均正答率が50%よりさらに悪くなることはなかった。

さて、間違い試行の直後の試行での平均正答率が50%であったということは、この2個目の試行で正答した次の試行(3個目)での成績は2個目の試行での成功と報酬経験の影響を比較的純粋に表すことを保証する。正常群は約75%の平均正答率であった(図7)。ところが、眼窩部破壊群では52%であり、一回の正答-報酬経験によっては次の行為での正答率をほとんど改善できなかったことを示している(図7)。眼窩部破壊群では、2回、3回と正答を繰り返すことで平均正答率は徐々に回復し、5回正答を繰り返した後の平均正答率は正常群とほぼ同じになった。したがって、眼窩部破壊群は、正答-報酬経験を行動に活かすことができないわけではなく、内的な体制(恐らくふたつの規則の主観的価値の差)を変更する過程の正答-報酬経験に対する感度が下がっていたと考えられる。

眼窩部の破壊効果は、テスト図形が提示されてからサルが手をひとつの図形に触れて反応するまでの反応時間にも現れた。正答と誤答の両方で反応時間が約300ミリ秒長くなった(図8)。一日の中での規則の変更を伴わないコントロール課題では、反応時間の延長は見られなかったもので、これはサルの一般的な動機付けの低下によるものではない。眼窩部の破壊は、ふたつの規則の主観的価値の差を行為選択に結びつける過程を弱くする効果も持っていたと思われる。

反応時間(手術後-手術前)

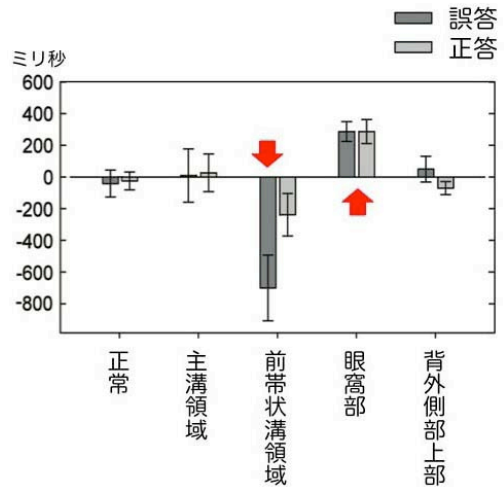


図8 反応時間の変化。テスト図形が提示されてからサルがテスト図形のどれかの上に触るまでの平均時間。手術後の平均反応時間から手術前の平均反応時間を引いた値。前帯状溝領域破壊群では誤答に選択的に反応時間が短縮した。眼窩部破壊群では正答と誤答に共通に反応時間が延長した。

反応時間のより大きな変化は前帯状溝破壊群に現れた。前帯状溝破壊群では反応時間は誤答試行で選択的に短くなった(図8)。短縮の量は約700ミリ秒と顕著であった。前帯状溝破壊群では、規則の作業記憶が脆弱になることはなく、正答-報酬経験に対する感度が下がることもなかった。それにもかかわらず、試行ブロックを通じて一見ランダムに誤答を犯す傾向があった。これらのサルでは、作業記憶に蓄えた現在有効な規則を能動的に参照することなしに、しばしば不用意に短時間で行為を行なってしまうのではないかと考えられる。時間をかけて規則の作業記憶を参照してから行為を決めたときは正答し、衝動的に行なったときはチャンスで正答したり誤答したりしたということであろう。

以上に述べた4群の破壊群の外に2頭

のサルでは前頭連合野の腹外側部を破壊した。これらのサルは、一日の中では規則変更を行わず、一日ごとに色規則または形規則だけで課題を行なうコントロール課題だけを訓練した。以前の研究で、腹外側部を破壊したサルは、サンプル物体とテスト物体の物体全体として的一致／不一致を答える別なマッチング課題において、顕著な障害を示すことが報告されていた。この結果から予測された通り、腹外側部破壊群は手術後コントロール課題の成績が著しく悪化した。

これらの結果から、前頭連合野の腹外側部は刺激の間のマッチングを行なうという基本的な作業を制御することにより、背外側部主溝領域は状況に現在有効な規則を作業記憶に保持することにより、眼窩部は報酬経験により規則の主観的価値を素早く高めることにより、また前帯状溝皮質は現在有効な規則の作業記憶を行為決定のために能動的に参照することにより、それぞれウイスコンシンカード分類テスト遂行に貢献していることが示唆された。

### 結果の意義と今後の期待

大脳皮質の領域間の機能の違いは視覚関連領域および運動関連領域ではかなりよく分かっていたが、前頭連合野ではほとんど分かっていた。今回の研究の成功は、実験動物を用いて脳の部分破壊の行動への影響を調べるという正攻法の実験手法と、ウイスコンシンカード分類テストという前頭連合野の損傷に感度が高い行動課題を結びつけることにより得られた成果である。主溝領域、眼窩部、前帯状溝領域の機能について、それぞれ興味ある結果が得られた。一方、一見分解不可能に見える高次の行動制御機能を、前頭連合野の領域間の機能の

違いを調べるという切り口により、複数の機能要素に分解できることを示した点でも意義深い結果である。霊長類に見られる賢く柔軟な行動とは何かを解きほぐすことに成功した。規則の作業記憶は予想された機能要素だが、正答-報酬経験により規則の主観的価値を素早く変化させる過程、行為決定の前に規則の作業記憶を能動的に参照する過程などは、これまであまり意識されてこなかった機能要素である。

これらの実験動物での研究を、ヒトの神経心理学的研究、非侵襲計測法による脳活動計測法の研究と組み合わせさらに展開していけば、将来的には、主に前頭連合野が正常に働かないことのために起こると考えられている精神疾患の疾病メカニズム解明につながることを期待される。

### 参考文献

- Mansouri, F. A. and K. Tanaka (2002). "Behavioral Evidence for Working Memory of Sensory Dimension in Macaque Monkeys," *Behavioral Brain Research* 136: 415-26.
- Mansouri F, K. Matsumoto, and K. Tanaka (2006). "Prefrontal Cell Activities Related to Monkeys' Success and Failure in Adapting to Rule Changes in a Wisconsin Card Sorting Test (WCST) Analog," *Journal of Neuroscience* 26: 2745-56.
- Mansouri, F. A., M. J. Buckley, and K. Tanaka (2007). "Mnemonic Function of Lateral Prefrontal Cortex in Conflict-Induced Behavioral Adjustment," *Science* 318: 987-90.
- Mansouri, F. A., K. Tanaka K, and M. J. Buckley (2009). "Conflict-Induced Behavioral Adjustment: A Clue to the Executive Functions of Prefrontal Cortex," *Nature Reviews: Neuroscience* 10: 141-52.
- Buckley, M. J., F. A. Mansouri, H. Hoda, M. Mahboubi, P. F. G. Browning, S. C. Kwok, A. Phillips, and K. Tanaka (2009). "Dissociable Components of Rule-Guided Behavior Depend on Distinct Medial and Prefrontal Regions," *Science*, in press.

たなか・けいじ  
理化学研究所、脳科学総合研究センター、  
副センター長