

# Single neuron responses in the monkey anterior cingulate cortex during visual discrimination

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/9359">http://hdl.handle.net/2297/9359</a>

## サル前部帯状回ニューロンの視覚認知課題 に対する応答性

金沢大学医学部医学科脳神経外科学講座 (主任: 山下純宏教授)

山 本 祐 一

帯状回は、扁桃体や海馬体など他の辺縁系領域や前頭前野などから線維投射を受け、種々の情動行動や学習行動に関与していることが示唆されている。本研究では、サルの前部帯状回からニューロン活動(インパルス放電)を記録し、レバー押しにより報酬物体、嫌悪物体、新奇物体、および無意味な物体を認知するオペラント学習行動に対する応答性を解析した。総数550個の前部帯状回ニューロンのうち、116個がオペラント学習行動に対して何らかの応答を示した。これら116個の応答ニューロンのうち、36個が視覚認知期に応答した(視覚応答型ニューロン: 視覚識別応答ニューロン, 26個; 視覚非識別応答ニューロン, 10個)。26個の視覚識別応答ニューロンのうち、7個が報酬物体に、6個が嫌悪物体に、10個は報酬、嫌悪、および新奇物体に、3個が非報酬物体(無意味な物体および嫌悪物体)に応答した。13個の報酬または嫌悪物体応答ニューロンのうち、5個について逆転学習をテストしたが、いずれのニューロンの応答も速やかに消失した。116個の応答ニューロンのうち、40個はレバー押し期に応答した(レバー押し期応答型ニューロン)。これら40個のレバー押し期応答型ニューロンのうち、11個は報酬刺激獲得あるいは嫌悪刺激回避(電気ショック)のためのレバー押し期だけに選択的に応答した(レバー押し期識別応答ニューロン: 報酬獲得レバー押し期応答ニューロン, 10個; 嫌悪刺激回避レバー押し期応答ニューロン, 1個)。残り29個のレバー押し期応答型ニューロンは報酬刺激獲得および嫌悪刺激回避のためのいずれのレバー押し期にも同様に応答したが、課題とは関係のない自発的な腕や手の運動には応答しなかった(レバー押し期非識別応答ニューロン)。さらに、8個は課題開始音から視覚認知期までの間、ニューロン活動が次第に増加し(期待応答ニューロン)、2個は食物(報酬)摂取期に応答した(摂取期応答型ニューロン)。これらのニューロンは、主として前部帯状回の24c野に存在し、前部帯状回の吻側から尾側にかけて、視覚識別応答ニューロン、レバー押し期識別応答ニューロン、およびレバー押し期非識別応答ニューロンの順に局在していた。これらのことから、サル前部帯状回には、前頭前野ニューロンと同様の漸増性の応答を有し、期待に関与する期待応答ニューロン、扁桃体ニューロンと同様に逆転学習により応答が逆転し、視覚認知に関与する視覚識別応答ニューロン、扁桃体とは異なり、動機づけ(レバー押し)に関与するレバー押し期識別応答ニューロン、および視床背内側核や線条体と同様に学習した行動の実行に関与するレバー押し期非識別応答ニューロンなどが局在して存在することが明らかになった。これらのことから、前部帯状回は、前頭前野や扁桃体およびその他の領域から認知的ならびに情動的入力を受け、それらの情報を行動実行に転換する過程で重要な役割を果たしていることが示唆される。

**Key words** single neuron, monkey, anterior cingulate cortex, emotion, motivation

帯状回は、解剖学的には中間皮質(大脳辺縁系の一部)に属し、左右の脳をつなぐ脳梁の外周を輪状に取り囲む皮質領域である。前部帯状回は、扁桃体、海馬体、および前頭前野などから線維投射を受け、種々の行動表出(運動実行)に重要な補足運動野、前運動野、第一次運動野、線状体<sup>1)</sup>、および自律反応や内分泌反応の調節、運動実行などに直接に関与する下位脳幹ならびに皮質脊髄路へ線維を投射している<sup>2)~6)</sup>。Vogtら<sup>7)</sup>は、多くの刺激および破壊実験を要約し、前部帯状回は、多くの運動機能を有することから実行領域(executive region)であるという仮説を提唱している。さらに、彼らは前部帯状回を情動領域と認知領域に分けている。情動領域には、25, 24, および32野が含まれ、認知行動領域には24と32野の尾側領域が含まれる<sup>7)</sup>。情動領域は、情動に重要な役割を果たしている扁桃体から線維投射を受け<sup>8)~10)</sup>。この情動領域の電気刺激により種々の自律反応が起

ることから、遠心性の自律反応の制御にも関与すると考えられている<sup>11)</sup>。他の情動領域(脳梁膝状部レベルで帯状溝周辺-32野)は、逃避行動やすくみ反応などの防御情動行動に直接関与する中脳中心灰白質<sup>12) 13)</sup>へ線維投射する<sup>13)</sup>。一方、認知行動領域は骨格筋(運動)の制御に関与し、尾状核、側坐核、被殻などの大脳基底核へ局在性に線維を投射している<sup>13)~15)</sup>。また、最近、前部帯状回(24, 25野)は、動物の破壊や刺激実験、さらにはヒトの陽電子断層撮影(positron emission tomography, PET)法により、情動発現<sup>9) 15)~18)</sup>、記憶<sup>5) 19)</sup>、注意<sup>2) 12)</sup>、運動のプログラミング<sup>14)</sup>、意志決定、情動行動に伴う自律反応の表出など種々の高次精神機能に重要な領域であることが明らかにされつつある。以上から、前部帯状回は、他の領域からの種々の入力を統合して、運動実行系および自律神経系の中核に出力し、適切な行動を誘導する過程で重要な役割を果たしていることが推察される。実

平成9年9月5日受付, 平成9年11月18日受理

Abbreviations: PET, positron emission tomography; FR, fixed ratio; MD, medialdorsal thalamic nucleus

際に、前部帯状回の破壊により、動物が温和になったり、社交性や運動が減少し、子供の世話や巣の材料を寄せ集めたりする作業はさかんに行うが、子供を巣に連れ戻す途中で落としてしまったりして最後まで行動を遂行できないことが報告されている<sup>20) 21)</sup>。

一方、後部帯状回(23野)は、前頭前野背外側部、頭頂葉、海馬傍回、および視床前核群などと相互に密接な線維連絡を有し<sup>22) 23)</sup>、空間記憶に関与することが示唆されている<sup>22) ~ 26)</sup>。Vogtら<sup>7)</sup>は、後部帯状回は、各種感覚入力の受容、空間記憶、および見当識などに関与していることから、感覚刺激あるいは行動のモニターに関与する評価領域(evaluative region)であるという仮説を提唱している。Meunierら<sup>27)</sup>は、マウスのT字型迷路を用いた空間的識別学習課題により、後部帯状回は空間的概念の形成とその利用に関与し、一方、前部帯状回はこの空間的概念の一時的な記憶に関与すると述べている。また、Gabrielら<sup>28) ~ 30)</sup>は、音弁別による回転ご走行回避課題をウサギに訓練し、課題学習中に帯状回から記録したマルチプルユニット活動が前部帯状回では後部帯状回より早期に認められたことから、前部帯状回は条件反応の獲得に、後部帯状回は十分に学習した行動の遂行に関与することを示唆している。以上のことから、前部および後部帯状回は機能的に異なり、さらには前部帯状回内にも機能的局在があることが推察される<sup>7) 10) 31)</sup>。しかし、前部帯状回に関する神経生理学的研究は少なく、前部帯状回ニューロンは、どのような感覚刺激、とくに対象物の認知に重要な視覚刺激に応答するのか、対象物の価値評価に重要な情動発現に関連するニューロンが存在するのか、前部帯状回では、視覚認知および情動発現からどのように運動情報が形成されるのか、前部帯状回内における機能的な分化を支持するニューロンの局在が存在するのかなど、前部帯状回ニューロンレベルでの研究はほとんどない。

本研究では、オペラント学習行動下サルの前部帯状回からニューロン活動(インパルス放電)を記録し、報酬または嫌悪刺激を意味する(連合した)各種感覚刺激呈示に対する応答性および各応答ニューロンの前部帯状回内における分布様式を系統的に解析した。これらの研究結果に基づき、前部帯状回の行動遂行における機能的役割について考察した。

#### 対象および方法

##### 1. 実験動物および方法

2頭のサル(Macaca fusucata, 4.4 - 5.1kg)を用いた。Onoら<sup>32) 33)</sup>が独自に開発した慢性実験用脳定位固定装置により約12時間絶食して空腹状態にしたサルの頭部を無痛的に固定し、ハーフミラー製シャッター(10cm×24cm)(S1)およびレバーを被うための不透明なシャッター(6cm×6cm)(S2)を備えたパネルの前に置いた(図1A)。S1後方のステージ上には、直接的な報酬物体(クッキー、リンゴ、干しぶどうその他)、直接的な嫌悪物体(ヘビ、クモ、カエル、注射器その他)、間接的な報酬物体(ジュースや水に連合した白や赤色円柱)、間接的な嫌悪物体(電気ショックに連合した茶色円柱)、および無意味な物体(黄色円柱)などの種々の物体を置き、ステージ上の照明灯を点灯することによりサルに呈示した。水、またはジュースはサルの口角付近に設置してあるチューブを通して飲めるようにした。電気ショックは両耳介に置いた電極間に弱い電流(強度、0.2mA; 周波数、150Hz; 持続時間、0.3ミリ秒)を通電して与えた。

これらの条件下で、サルにレバー押しによる報酬刺激獲得と

嫌悪刺激回避学習行動を訓練した(図1B,C,D)。本学習課題では、課題開始音(1200Hz, 0.5秒)の呈示後、3.5秒でステージ上の照明灯が点灯し、サルはS1を通して2.0秒間、ステージ上の物体を見ることができる(視覚認知期)。また、S2は照明灯の消灯(物体呈示終了)後に開き、サルは、呈示物体が食物やジュースと連合した白色円柱であれば、前もってセットされた回数(fixed ratio, FR) 10だけレバーを押すと(レバー押し期)、最後のレバー押し

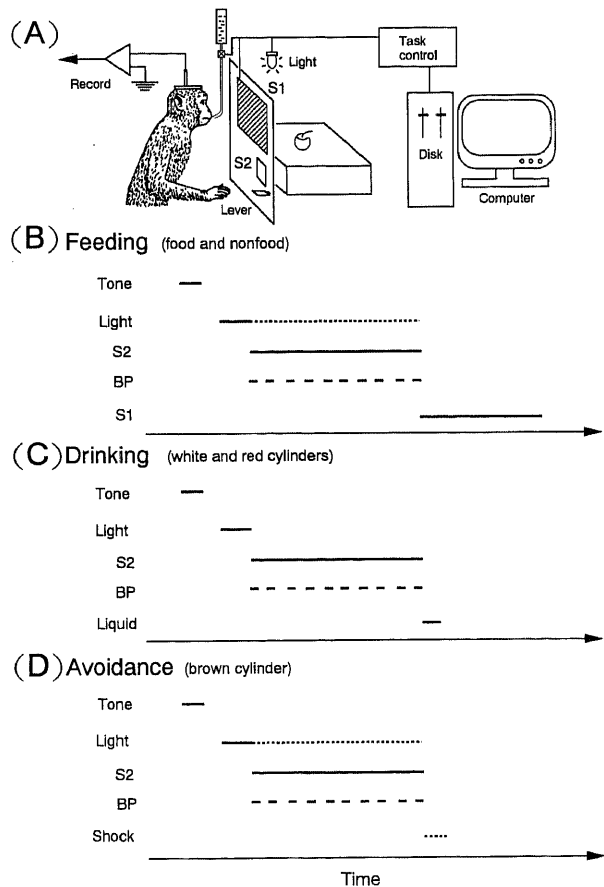


Fig. 1. Schema of an experimental set-up and paradigms. (A) An experimental set-up for the visual discrimination task. A monkey sits in a chair facing a panel, which has a bar and a window covered by a double half-mirrored shutter (S1). Liquid is provided from a small spout. Electrodes are placed on both ear lobes to allow the administration of a weak electric shock. (B) Time sequences of feeding task. (C) Drinking task. (D) Avoidance task. Each bar indicates the time which tone, light, S2, BP, liquid, electric shock were done. Tone warns the animal of the imminent starting of a trial (B, C, D). Light indicates the period during which a lamp behind the S1 shutter illuminated an object on the table (B, C, D). S1 indicates a shutter in front of the table which opens at Up (B, C, D). BP indicates of individual bar presses and the time at which they occur (B, C, D). S2 indicates a shutter (S2) in front of the bar, which opens at Up (B, C, D). Liquid indicates liquid (water or juice) dispensed from a spout after the last bar press (C). The monkey can take a drop of juice dispensed from spout after the last bar press, or a cookie or raisin from the turntable, which is made available by the opening of S1 after the last bar press (B, C); it can also avoid shock by bar pressing (D).

によりS1が開き、食物であれば手を伸ばして取って食べ(図1-B)、ジュースや水であれば口角付近に設置してあるチューブを通して飲む(図1-C)ことができる(摂食期)。無意味物体であれば、サルはレバー押しをしない。一方、呈示物体が嫌悪物体(電気ショックに連合した茶色円柱)のときは、サルは物体呈示後、4~6秒の間にFRを遂行すると、電気ショックを回避する(図1-D)ことができる(嫌悪刺激回避期)。これらの学習行動は、対照期(感覚刺激呈示前)、予告期(課題開始音から照明灯が点灯するまでの期間)、視覚認知期(ステージ上の照明灯の点灯期間)、レバー押し期(S2の開放からS1が開放するまでの期間)、および報酬獲得期(摂食期)または電気ショック回避期に分けることができ、これら各期におけるニューロン活動を解析した。すなわち、前部帯状回ニューロンは、これら各期における応答性により、開始音から物体呈示までの間に応答する期待応答型(anticipation-related neurons)、視覚認知期に応答する視覚応答型(vision-related neurons)、照明灯の消灯からシャッターS2が開いてレバーを押している期間だけに応答するレバー押し期応答型(BP-related neurons)、最後のレバー押しによりハーフミラーS1開放後、サルが食物(固形物)を食べるときだけに応答する摂食期応答型(ingestion-related neurons)、および分類不能型(miscellaneous neurons)の5型に分類して解析した(表1)。さらに、視覚応答型およびレバー押し期応答型ニューロンは、それぞれ識別のおよび非識別の応答を示す識別応答(differential)および非識別応答(nondifferential)ニューロンに分類した(表1)。さらに、これら一連のオペラント学習活動中のサルの眼運動は、眼球電図(electrooculograms, EOG)の記録、または実験者の直接観察によりモニターした。

## II. 訓練および手術

サルに、まず、食物と非食物を識別する食物認知課題(feeding task)を訓練後、他の各課題を学習させ、すべての課題の正答率が90%に達するまで訓練した(3-5週間)。オペラント学習行動の成立後、ネブタール麻酔下(ペントバルビタール、35mg/kg、筋肉内投与)で、無菌的にサルの頭蓋骨に穴を開けてステンレス製のポルトを刺入し、頭部固定用U字型プレートを頭蓋骨に取り付けて、歯科用セメントで固定した。手術中の心臓および呼吸機能はオシロスコープおよびオーディオモニターで監視した。これら麻酔下での手術中の直腸温は、ブランケットヒータ

ーで $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に調節した。手術後1-2週間は感染防止のために定期的に抗生物質(ペニシリンG、4万単位、筋肉内投与)を投与した。この手術から回復後(1-5日)、すべての課題の正答率が90%に達するまでオペラント学習行動を再訓練した。

再訓練終了後、種々の物体に対するサルの行動学的反応(嗜好性、または報酬性の度合)を判定した。サルの食物に対する嗜好性の度合は、サル用の標準飼料で次第に満腹状態にしていき、その都度、種々の食物を呈示してその食物を取って食べるかどうか観察した。すなわち、満腹状態の程度が高いときに食べた食物ほど、報酬性の高い食物であると判定した。また、ジュースと水の報酬性の度合も、水とジュースを同量ずつ飲ませて次第にサルを飽満状態にしていき、その都度ジュース、または水を意味する白色および赤色円柱を呈示してレバー押しを行うか否かを観察することにより判定した。食物と飲み物(ジュースおよび水)の報酬性の比較は、食物または飲み物を獲得するためのFRを2-3回ずつ段階的に次第に多くし、それぞれのFRで3回連続してテストし、FRを比較することにより行った。すなわち、FRの最も高い食物あるいは飲み物ほど報酬性が高いと判定した。

## III. ニューロン活動の記録とデータ処理

各オペラント学習課題遂行中のサルの前部帯状回に、電動式マイクロマニピュレーター(SM-21, 成茂, 東京)を用いて、ガラス被覆タングステン記録電極( $Z=1.0 \sim 1.5\text{M}\Omega$ , 1000Hz)を脳定位的に刺入し、ニューロン活動を記録した。各サルについて、実験は毎日行い、1週間のうち、1日は休養させた。ガラス被覆タングステン記録電極は、1匹目のサルでは、左へ16度の方向から左前部帯状回に刺入し、2匹目のサルでは、右へ10度および左へ16度の方向からそれぞれ右および左前部帯状回へ刺入した。ニューロン活動は前置増幅器と主増幅器(MEG-2100, 日本光電, 東京)により増幅し、オシロスコープ上で観察した。また、これらのアナログ信号に加え、各オペラント学習課題の開始音、電磁弁開放、チューブ駆動のためのトリガー信号をデータレコーダー(DFR-3715, Sony Magnescale, 東京)に同時記録した。ニューロン活動は、ウインド・ディスクリミネーター機能を有するミニコンピュータ(ATAC-450, 日本光電)で弁別し、マイクロコンピュータ(PC-9821 Bp, NEC, 東京)を用いて、ビン幅50~200ミリ秒で計測し、試行開始前の対照期、課題開始音から照明灯の点灯までの予告期(3.5秒)、視覚認知期(照明灯の点灯期)(2.0秒)、

Table 1. Classification, spontaneous firing rate and latency of anterior cingulate neurons

Neuron type	Number (%) of neurons	Spontaneous firing rate ( $\bar{x} \pm \text{SE}$ , spikes/sec)	Latency ( $\bar{x} \pm \text{SD}$ , msec)
Responsive			
Anticipated-related	8 ( 1.5)	2.58+1.41	
Vision-related			
Differential	26 ( 4.7)	5.69+8.64	267+80.3
Nondifferential	10 ( 1.8)	3.54+2.44	254+73.4
BP-related			
Differential	11 ( 2.0)	2.72+4.53	
Nondifferential	29 ( 5.3)	2.24+3.65	
Ingestion-related	2 ( 0.4)	14.50+21.98	
Miscellaneous	30 ( 5.4)	5.68+6.17	
Non-responsive	434 (78.9)		

レバー押し期, 報酬刺激獲得期, あるいは嫌悪刺激(電気ショック)回避期の各期における加算ヒストグラムを作成した。各期におけるニューロン応答の有意性は, 試行開始前の対照期のニューロン活動と, 視覚認知期, 報酬刺激獲得期, あるいは嫌悪刺激(電気ショック)回避期の各期におけるニューロンのインパル

ス放電頻度(インパルス/秒)を一元配置分散分析法(one way ANOVA), および多重比較検定(post hoc test)により検定し, 危険率5%未満の場合( $p < 0.05$ )を有意とした。また, それぞれのニューロンで視覚認知期の各物体に対する応答についても一元配置分散分析法, および多重比較検定により検定し, 危険率5%

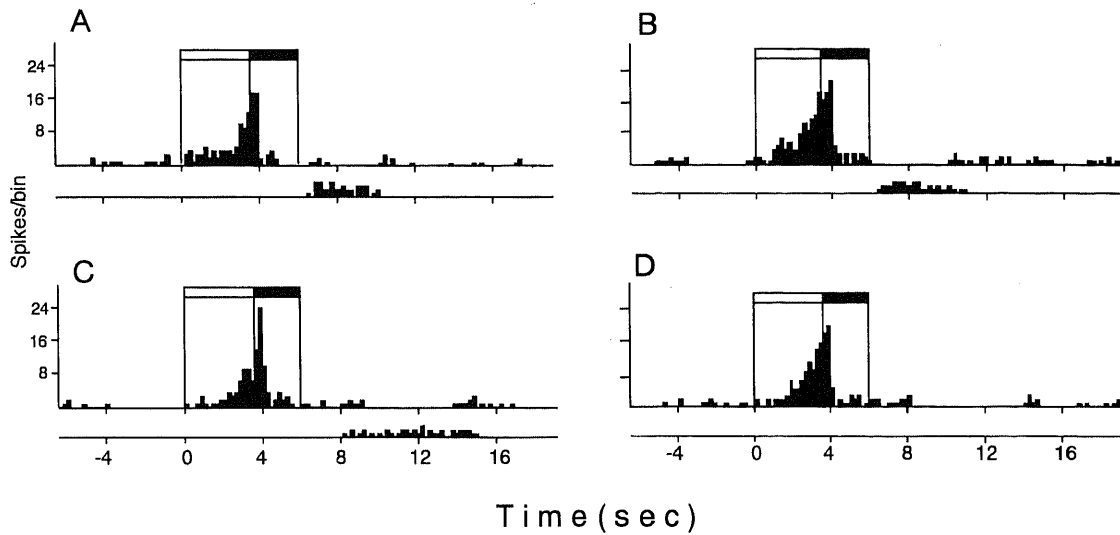


Fig. 2. Responses of an anticipatory neuron. (A) Responses to a piece of cookie. (B) Responses to a red cylinder associated with water. (C) Responses to a brown cylinder associated with electric shock (avoidance). (D) Responses to an yellow cylinder associated with nothing. During the period from the warning tone to the onset of light (open rectangle), the neuronal activity gradually increased (A, B, C, D). The upper histogram (200 msec bin) depicts the summed neuronal responses of 4 trials with the object indicated; the lower histogram depicts the bar presses. The tone started at time 0. The calibration shown at right of each histogram: number of spikes per bin. Open strip, delay phase between the start tone and visual discrimination; black strip, the visual discrimination phase.

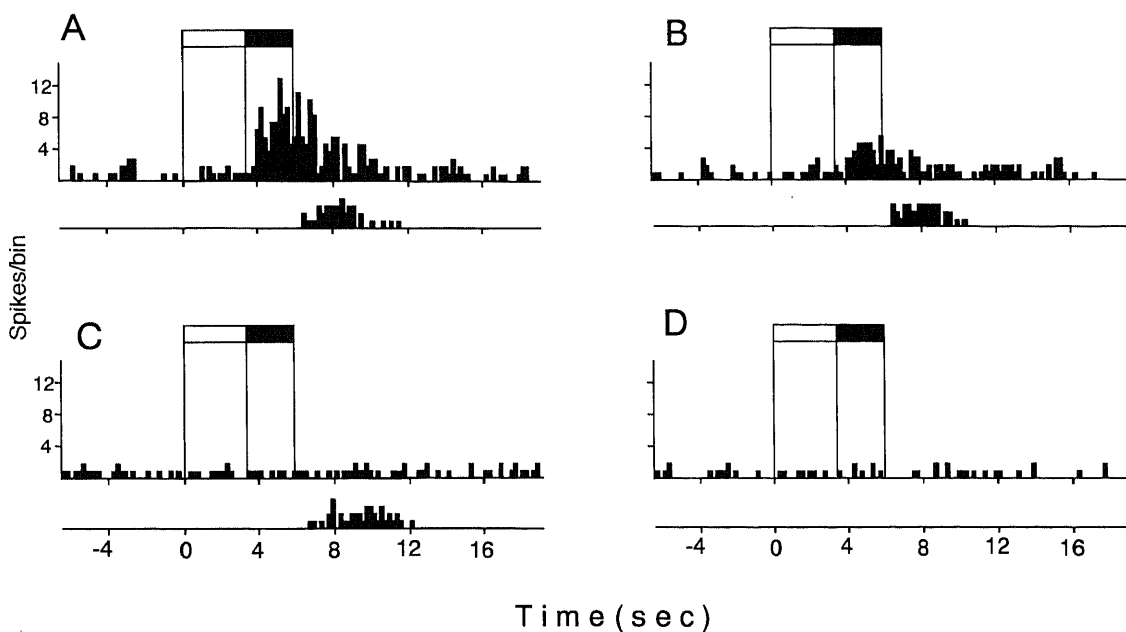


Fig. 3. Responses of a differential vision-related neuron that responded to a rewarding object. During the visual discrimination phase, this neuron responded to rewarding objects: cookie (A) and apple (B), but not to a brown cylinder associated with electric shock (C) nor a yellow cylinder with no association (D). Other descriptions as for Fig. 2.

未満の場合( $p < 0.05$ )を有意とした。

各視覚認知期のニューロン応答の潜時は、呈示後の各ビンにおけるインパルス放電頻度が、対照期の平均インパルス放電頻度の標準誤差値(SE)の2倍以上に増加した時点とし、ミニコンピューター(ATAC-450, 日本光電)を用いて測定した。各応答ニューロンの応答潜時および対照期のインパルス放電頻度(自発

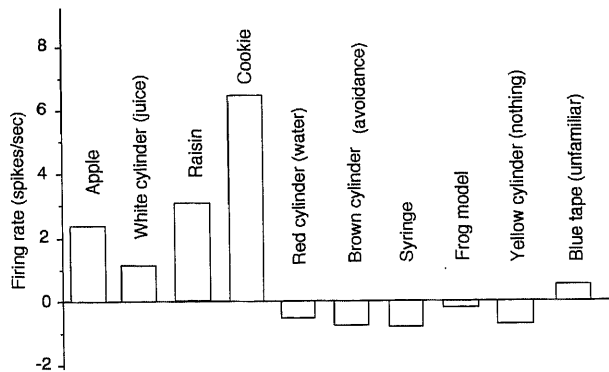


Fig. 4. Summary of the responses of the neuron shown in Fig. 3 to various food and nonfood objects. Each column shows the response magnitude after the indicated object was presented; this was measured as the mean discharge rate (spikes/sec) for 2 sec intervals minus the spontaneous rate.

インパルス放電頻度)の比較は、Studentのt検定により検定し、危険率5%未満( $p < 0.05$ )の場合を有意とした。以上のニューロン活動の記録と応答様式の解析は、各サルについて約6ヵ月間にわたって行った。

#### Ⅳ. 各応答ニューロンの組織学的検索

ニューロン活動の記録期間中には、電極刺入部位のX線撮影を行い、その位置を確認した。最後の記録終了後、サルをネブタール麻酔下(ペントバルビタール, 50mg/kg, 筋肉内注射)で、まず、ガラス被覆タングステン記録電極( $Z=1.0 \sim 1.5 M \Omega$ , 1000Hz)を用いて陰性電流を通電し(75  $\mu A$ , 50秒), 前部帯状回内および近傍の代表的な6ヶ所の記録部位を電氣的に凝固破壊した。その後、過量のネブタール麻酔下で、ヘパリン含有0.9%生理食塩水, および10%中性ホルマリン液を経心臓的に灌流し、脳を固定した。ホルマリン固定後、脳を摘出し、ドライアイスで凍結後、マイクロトームを用いて前額断連続切片(厚さ, 50  $\mu m$ )を作製した。各ニューロンの記録部位は、各切片をクレシールバイオレット染色し、光学顕微鏡下で、X線写真による各記録電極間の位置関係, ならびに電氣的破壊部位および記録電極の位置関係により組織学的に同定した。

#### 成 績

##### Ⅰ. 各種オペラント学習課題遂行時のニューロン応答性

各オペラント学習課題遂行中のサル前部帯状回から総数550個のニューロン活動を記録し、そのうち、116個(21.1%)は各学

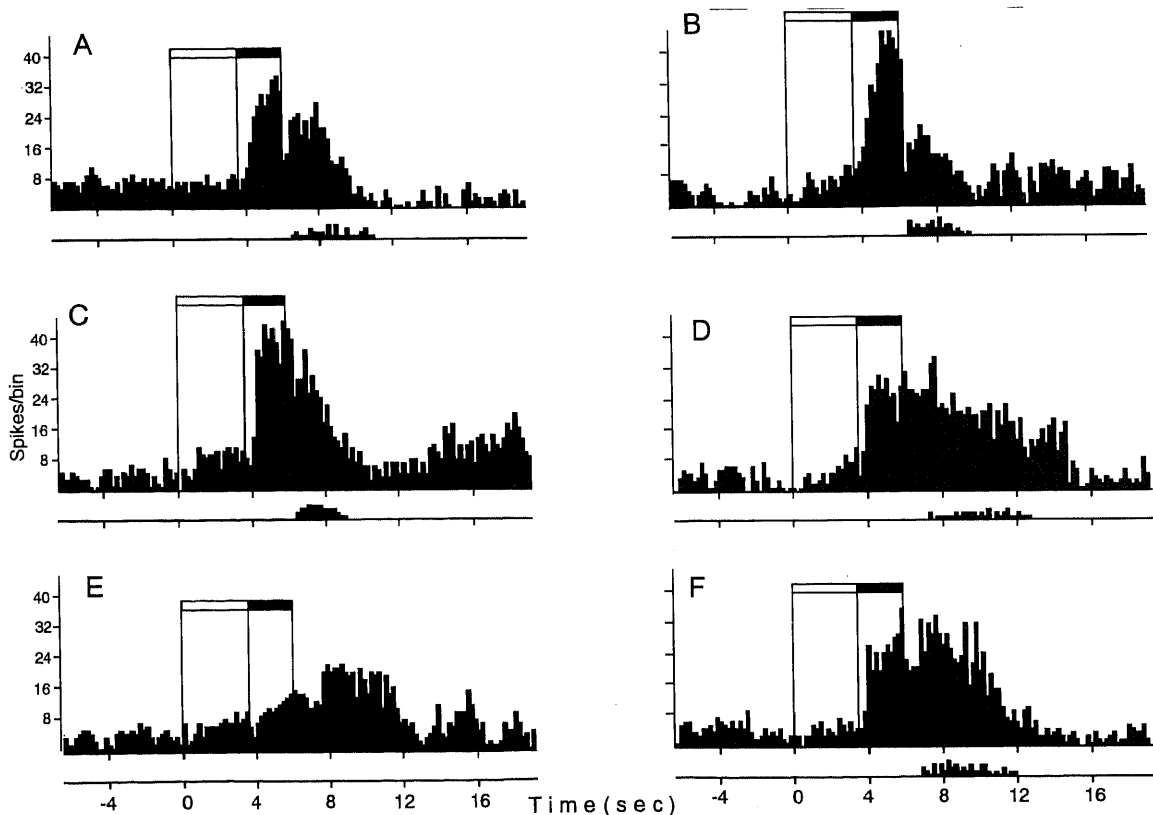


Fig. 5. Responses of a differential vision-related neuron that responded to both rewarding and aversive objects, but not to neutral objects. During the visual discrimination phase, this neuron responded to rewarding objects: a cookie (A) and a white cylinder (B), to aversive objects: a syringe (C) and a brown cylinder associated with electric shock (D), and to an unfamiliar object: a battery (F), but did not respond to a neutral object: a yellow cylinder with no association (E). Other descriptions as for Fig. 2.

習課題遂行時のいずれかの時期に反応した。116個の応答ニューロンのうち、112個(20.3%)は促進応答(インパルス放電数の増加)を示し、残り4個(0.73%)は抑制応答(インパルス放電数の減少)を示した。これら116個の応答ニューロンは応答様式から、期待応答型(8個)、視覚応答型(36個)、レバー押し期応答型(40個)、摂取期応答型(2個)、および分類不能型(30個)の5型に分類された(表1)。

#### 1. 期待応答型ニューロン

8個(1.4%)のニューロンはオペラント学習課題の開始音から物体呈示までの間、ニューロン活動が次第に増加する期待応答型ニューロンであった。図2には、各物体[A, クッキー; B, 水と連合した赤色円柱; C, 電気ショックと連合した茶色円柱; D, 無意味な物体(黄色円柱)]を呈示したときの期待応答型ニューロンの例を示してある(ヒストグラム:上, ニューロン応答; 下, レバー押し信号)。ヒストグラム上の長方形の白色および黒色部は、

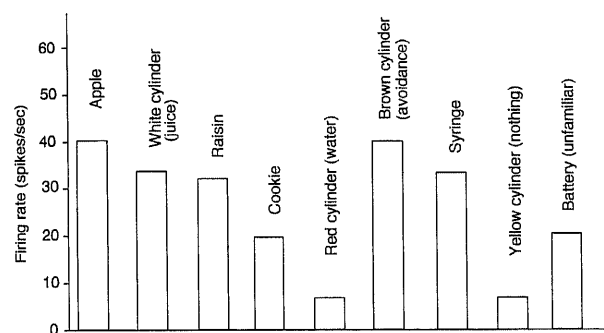


Fig. 6. Summary of the responses of the neuron shown in Fig. 5 to various food and nonfood objects.

Note that the neuron responded more to preferred foods or liquids. Other descriptions as for Fig. 4.

それぞれ開始音から照明灯の点灯までの期間および視覚認知期を示している(以下の図においても同じ)。このニューロンでは、いずれの物体を呈示しても、開始音から物体呈示までの間ニューロン活動が次第に増加した。

#### 2. 視覚応答型ニューロン

36個(6.7%)のニューロンが視覚認知期に反応する視覚応答型ニューロンであった。これら36個の視覚応答ニューロンのうち、26個は特定の呈示物体に識別的に反応する視覚識別応答ニューロンであり、10個はすべての呈示物体に反応する視覚非識別応答ニューロンであった。視覚識別応答ニューロンのうち、7個は報酬物体に(報酬物体応答ニューロン)、6個は嫌悪物体に(嫌悪物体応答ニューロン)、10個は報酬、嫌悪、および新奇物体に(報酬・嫌悪・新奇物体応答ニューロン)、3個は非報酬物体(無意味な物体および嫌悪物体)に反応した(非報酬物体応答ニューロン)。

7個の報酬物体応答ニューロンでは、報酬物体に対する応答が、それ以外のすべての物体に対する応答よりも有意に大きかった(post hoc test after one way ANOVA,  $p < 0.05$ ) (報酬物体応答ニューロン)。図3には、報酬物体であるクッキー(A)やリンゴ(B)に反応したが、嫌悪刺激(電気ショック)と連合した茶色円柱(C)や無意味な物体である黄色円柱(D)には反応しなかった。図4には、図3と同一ニューロンの視覚認知期(2秒)における種々の物体に対する応答強度を示してある。この図からもリンゴ、ジュースと連合した白色円柱、ブドウ、クッキーなどの熟知した報酬物体には反応したが、注射器、カエルのモデル、電気ショックと連合した茶色円柱および無意味な物体である黄色円柱、および新奇物体(青いテープ)には反応していないことがわかる。このニューロンでは、サルが最も好むリンゴやジュースと連合した白色円柱よりも、嗜好性の低いブドウやクッキーにより強く反応していることから、報酬性の度合とニューロンの

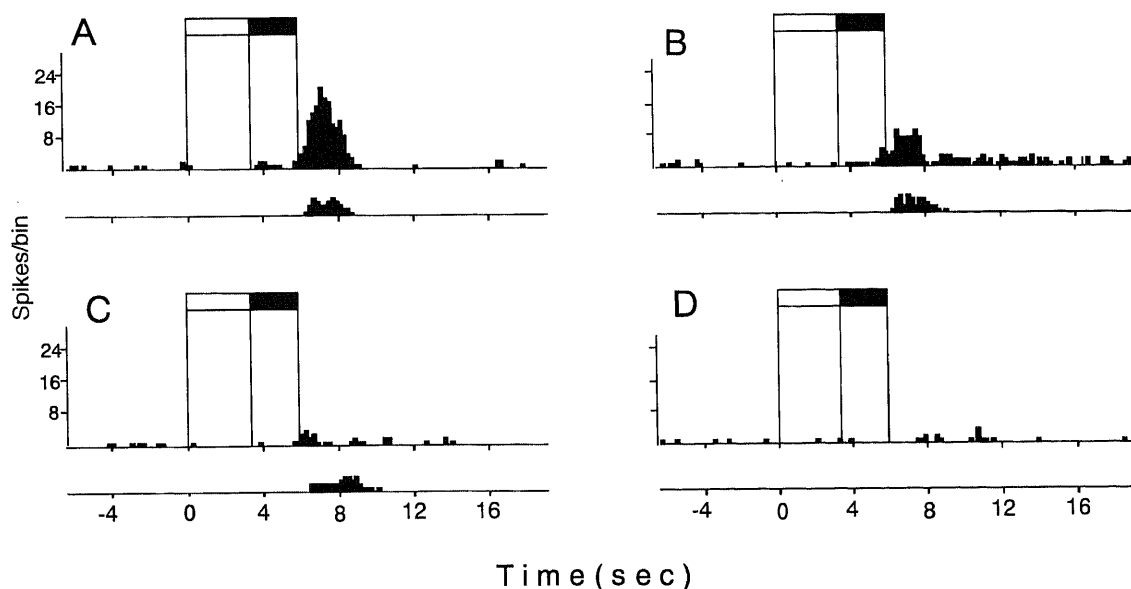


Fig. 7. Responses of a differential bar press-related neuron.

The neuron responded mainly during the bar press phase, but only to juice (A) and cookies (B), not to avoidance of aversion (C) nor to a neutral object (D). Note that the neuron responded during the bar press only to rewarding objects but not to the aversive object. Other descriptions as for Fig. 2.

応答性との間には相関がないと考えられる。しかし、逆転学習(物体の意味を嫌悪性に変える)により応答が消失したことから、特定の物体の報酬性の認知に関与していると推察される。このニューロンを含めて3個の報酬物体応答ニューロンで逆転学習を行い、すべてのニューロンで応答が减弱した。

6個の嫌悪物体応答ニューロンでは、嫌悪物体に対する応答は、それ以外のすべての物体に対する応答より有意に大きかった(post hoc test after one way ANOVA,  $p < 0.05$ ) (嫌悪物体応答ニューロン)。これら3個の嫌悪物体応答ニューロンのうち、2個で逆転学習を行ない、いずれのニューロンでも速やかに応答が消失しことから、これらのニューロンは特定物体の嫌悪性の認知に関与すると考えられる。

10個の報酬・嫌悪・新奇物体応答ニューロンでは、報酬物体、嫌悪物体、および新奇物体のいずれの物体に対する応答も、無意味物体に対する応答より有意に大きかった(post hoc test after one way ANOVA,  $p < 0.05$ )。図5には、報酬・嫌悪・新奇物体応答ニューロンの応答例を示してある。このニューロンでは、報酬物体であるクッキー(図5-A)、ジュース(図5-B)と連合した白色円柱など、嫌悪性物体である注射器(図5-C)、電気ショック(図5-D)と連合した茶色物体などおよび新奇物体である電池(図5-F)など呈示物体に生物学的意味があればすべ

ての物体に応答したが、生物学的に無意味な物体である黄色円柱(図5-E)には応答しなかった。このニューロンについて、さらに多くの物体でテストした結果、呈示物体の報酬性の度合と、ニューロンの応答強度の間に正の相関が認められた。同様に呈示物体の嫌悪性の度合と、ニューロンの応答強度の間に正の相関が認められた(図6)。すなわち、サルの好みの程度が大きいほど、また嫌悪の程度が大きいほどニューロン応答が大きかった。これらのことから、報酬・嫌悪・新奇物体応答ニューロンは、物体の生物学的価値評価に関与すると考えられる。

### 3. レバー押し期応答型ニューロン

40個のニューロンは照明灯の消灯からシャッター-S2が開いてレバーを押している期間だけに応答するレバー押し期応答型ニューロンであった。これら40個のレバー押し期応答型ニューロンのうち、10個は報酬獲得のためのレバー押し期だけに選択的に応答し、1個は電気ショックに連合した茶色円柱に対するレバー押し期だけに応答した(レバー押し期識別応答ニューロン)。図7には、レバー押し期識別応答ニューロンの応答例を示してある。このニューロンは報酬刺激である食物(A: クッキー)とジュース(B)を得るためのレバー押し期だけに応答し、電気ショックを回避するためのレバー押し期には応答しなかった(C)。40個のレバー押し期応答型ニューロンのうち、残りの29個は報

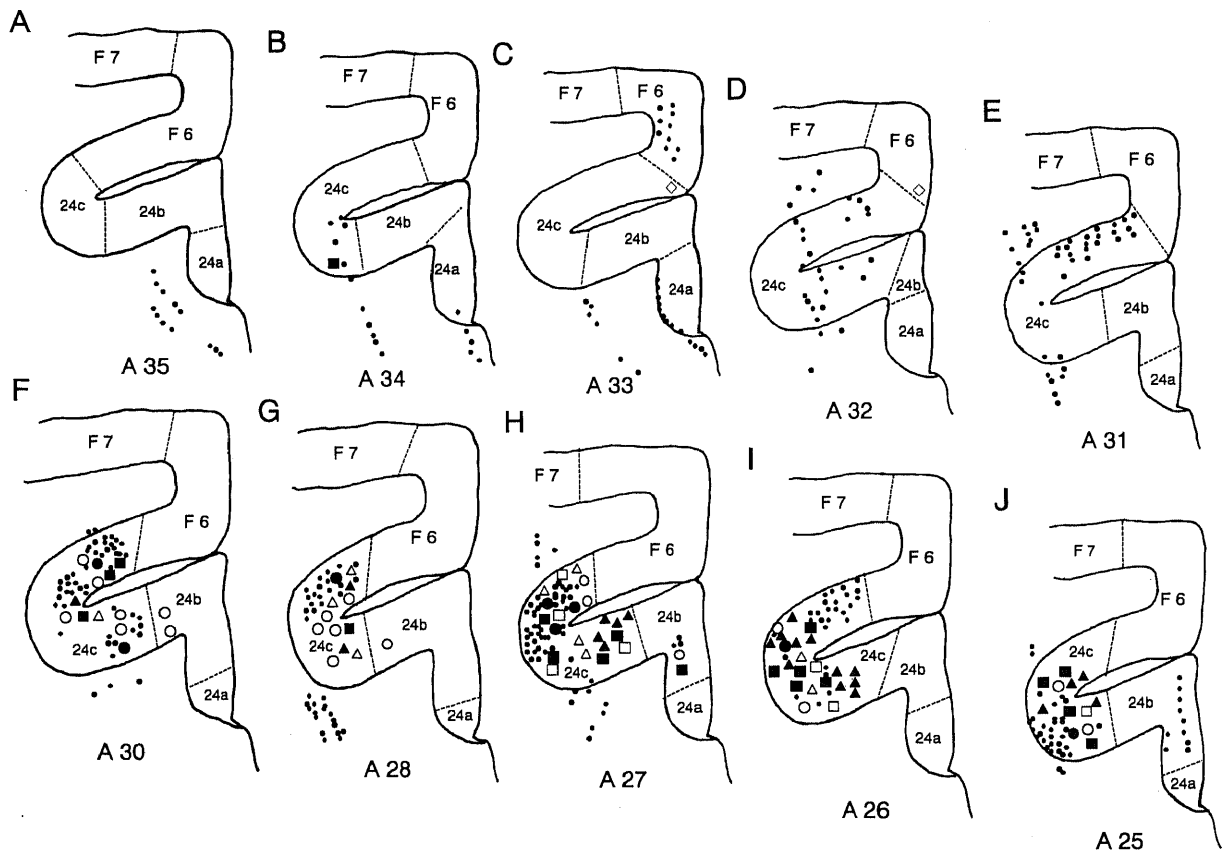


Fig. 8. Distribution of various types of cingulate neurons.

The numbers next to A below each section (A-J) indicate distance (mm) from the interaural line. Note that differential vision-related neurons were located more anteriorly than bar press-related neurons, and that differential and nondifferential bar press-related neurons were located in the mid and posterior portions of the anterior cingulate cortex, respectively. Anticipation-related, □; Vision-related (differential), ○; Vision-related (nondifferential), ●; BP-related (differential), △; BP-related (nondifferential), ▲; Ingestion, ◇; Miscellaneous, ■; No response, ·.



酬刺激である食物の獲得, および嫌悪刺激(電気ショック)の回避のいずれのレバー押し期のときにも応答した(レバー押し期非識別応答ニューロン)。

#### 4. 摂取期応答型ニューロン

116個の応答ニューロンのうち, 2個は, 最後のレバー押しによりハーフミラーS1開放後, サルが食物(固形物)を食べるときだけに応答する摂取期応答型ニューロンであった。また, これら2個の摂取期応答型ニューロンは液体であるジュースや水の摂取期には応答しなかった。

#### 5. 分類不能型ニューロン

116個の応答ニューロンのうち, 30個は各期の応答が促進に続く抑制応答を示したり, また, その逆であったり, あるいは応答が不安定のため, データ解析が困難な分類不能型ニューロンであった。これら分類不能型ニューロンの働きについては, さらに詳細な研究が必要である。

### II. 視覚刺激呈示期の応答潜時

視覚応答型ニューロンの応答潜時は, 識別応答ニューロンでは267 (170~280) (平均値±標準偏差) ±80.3 ミリ秒 (n=26), 非識別応答ニューロンでは, 254 (170~390) ±73.4 ミリ秒 (n=10) であり, 有意差はなかった(Studentのt検定,  $p > 0.05$ )。

### III. 自発インパルス放電頻度

自発インパルス放電頻度は, 視覚応答型ニューロンでは4.7 (0.1~15.6) (平均値±標準誤差) ±6.5 インパルス/秒 (n=36) であり, レバー押し期応答型ニューロンでは2.38 (0.1~10.4) ±5.5 インパルス/秒 (n=40) であり, 有意差はなかった(Studentのt検定,  $p > 0.05$ )。視覚応答型識別および非識別応答ニューロンの自発インパルス放電頻度は, それぞれ5.7 (0.5~18.7) ±8.6 インパルス/秒 (n=26), および3.5 (0.2~12.1) ±2.4 インパルス/秒 (n=10) であり, 有意差はなかった(Studentのt検定,  $p > 0.05$ )。また, レバー押し期応答型識別および非識別応答ニューロンの自発インパルス放電頻度は2.7 (0.0~9.9) ±4.5 インパルス/秒 (n=11), および2.2 (0.3~15.4) ±3.7 インパルス/秒 (n=29) であり, 有意差はなかった(Studentのt検定,  $p > 0.05$ )。

### IV. 各応答型ニューロンの前部帯状回における分布様式

図8のAからJには, 前部帯状回の冠状断面図が示してあり, それぞれ吻側から尾側の順に並べてある。期待応答型ニューロンは, AからJのうち, 尾側のH-J(補足運動野に近い)に分布していた。視覚応答型およびレバー押し期応答型の識別応答ニューロンは, 非識別応答ニューロンと比べて吻側のF-Hに多く分布していた。一方, 視覚応答型およびレバー押し期応答型の非識別応答ニューロンは, 尾側のH-Jに多く分布していた。食物摂取応答ニューロンは, 2個記録されたが, 帯状溝近傍の吻側に分布していた。以上から, 前部帯状回には, 吻側から尾側にかけて機能的な分化のあることが明らかになった。

## 考 察

本研究では, 視覚認知課題を用いて情動行動や動機づけ行動における前部帯状回の役割をニューロンレベルで解析した。その結果, 前部帯状回ニューロンは応答様式から, 期待応答型, 視覚応答型, レバー押し期応答型, 食物摂取応答型, および分類不能型の5型のニューロンに分類された。さらに, 視覚応答型ニューロンは, それぞれ報酬物体, 嫌悪物体, および報酬・嫌悪・新奇物体に選択的に応答する視覚識別応答ニューロンと, 無意味物体も含めてすべての物体に応答する視覚非識別応答ニュー

ロンに細分された。また, レバー押し期応答型は, 報酬を獲得するためのレバー押し期, あるいは嫌悪物体や電気ショックを回避するためのレバー押し期のいずれか一方のレバー押し期だけに選択的に応答するレバー押し期識別応答ニューロンと, いずれの物体に対するレバー押し期にも応答するレバー押し期非識別応答ニューロンに細分された。とくに視覚識別応答ニューロンの多くは, 刺激物体の情動的意味づけを変化させることによりニューロンの応答性が変化した。これら前部帯状回ニューロンのそれぞれの役割, およびそれらのニューロンの局在性について考察し, 最後に前部帯状回の機能について考察する。

期待応答型ニューロンは, 課題開始音から視覚認知期までニューロン活動が徐々に増加した。Tanjiら<sup>34)</sup>は, 随意運動に関連して前頭皮質運動領域から同様なニューロン活動を見出し, これらニューロンの活動は筋収縮活動が起こる前に生じていることから, 運動の企画や準備に関与していることを示唆している。補足運動野や第一次運動野, 被殻からも同様なニューロンが報告されており, これらのニューロンは運動あるいは筋活動自体ではなく, 意図的運動の方向性に対する準備に関与すると考えられている<sup>35)</sup>。また, 前部帯状回の24c野は補足運動野と密接な神経連絡を有している<sup>36)</sup>。これらのことから期待応答型ニューロンの活動は補足運動野を介して運動に変換されることが示唆される。Goldberg<sup>37)</sup>も, 前部帯状回は運動における内因的動因に関わっており, 補足運動野を活性化することにより運動を発現すると述べている。

報酬および嫌悪物体応答ニューロンは, 視覚認知期に, 報酬, あるいは嫌悪物体に識別的に応答した。また, これらニューロンの応答は, 逆転学習により抑制されたことから, 呈示物体の報酬性または嫌悪性に関係していることが強く示唆される。これまでの破壊実験<sup>38)</sup>や神経生理学的研究<sup>39)</sup>から, 扁桃体は食物および非食物の識別など外界刺激の意味認知に重要な役割を果たしていることが示唆されており, サル扁桃体でもこれら報酬および嫌悪物体応答ニューロンと同様のニューロンが存在することが報告されている。さらに, 本研究で報酬および嫌悪物体応答ニューロンの記録された前部帯状回の吻側部は, 扁桃体から密接な線維投射を受けることが明らかにされている<sup>40)</sup>。

ヒト前部帯状回の電気刺激により, 恐怖, 喜びまたは不安などの情動反応, および多幸感や気分が良いなどの感情<sup>41)</sup>が起こる。また, てんかん患者の研究により, 24野の尾側の電気刺激では, あたかも自分がどこかへ立ち去ろうという感じが, 吻側の刺激では恐怖感で心臓が波打っている感情などが起こることから, 24野の吻側の方が情動反応により重要であると考えられている<sup>42)</sup>。さらに, 帯状回にてんかん焦点を有する患者では発作期, および発作間欠期に, 笑ったり叫んだり, 易刺激性を呈したり, あるいは性的に逸脱する情動反応が頻繁に起こる<sup>43)</sup>。Georgeら<sup>44)</sup>は, 健常女性の脳血流をPETで測定した結果, 一過性の悲しみや幸福感を抱いているときには, 前部帯状回の脳血流が上昇し, また, 幸福感が起こっている間, 帯状回の血流上昇に比例して扁桃体の血流も上昇することを報告している。また, 彼らは, 顔の表情から情動内容を認知している被験者では, 24野の血流が増加することを明らかにしている。

一方, 帯状回に脳腫瘍のある患者では, 種々の情動障害をきたし, 無気力, 脱抑制, 社会的節度の欠如, 不安神経症, 強迫神経症, 性的高揚を呈することがある<sup>45)</sup>。また, 両側帯状回摘出により従順な行動を呈することから, 精神運動興奮型精神病や衝

動的行動をもつ疾患に対して、帯状回切除や帯状束切断術など種々の脳神経外科的治療が行なわれた<sup>35)</sup>。動物でも、両側前部帯状回の破壊により、動物が温和となったり、逆に、発声、うずくまるといった“すくみ”反応が増大し、過剰な恐怖反応を呈することが報告されている<sup>45)</sup>。以上のヒトの臨床病理学的研究やPETを用いた研究、さらには動物の破壊実験より、ヒトだけでなく、動物でも前部帯状回の吻側部が情動に重要な役割を果たしていることが強く示唆される。本研究では、霊長類であるサルの前部帯状回には、情動的刺激に反応するニューロンが存在することを初めて明らかにした。これらの結果は、前部帯状回が情動発現に重要な役割を果たしていることを神経生物学的にニューロンレベルで裏付けるものである。

報酬・嫌悪・新奇物体反応ニューロンは、報酬性であれ、嫌悪性であれ、新奇性も含めて、呈示物体に生物学的な意味があれば視覚認知期に反応した。これらニューロンの視覚反応は、呈示物体の物理的性状(外形、色、材質など)ではなく、呈示物体の報酬性や嫌悪性の度合に相関していることから、呈示物体自体ではなく、呈示物体の好き嫌いの度合をインパルス頻度にコードしていると考えられる(価値評価反応ニューロン)。扁桃体でも同様のニューロンが報告されており<sup>38)</sup>、外的刺激に対する動物の集中力や注意<sup>46)</sup>、あるいは物体認知過程における重要な視覚刺激の検出<sup>47)</sup>に関与していると考えられている。一方、物体の生物学的意味や物理的性状とは関係なく、視覚、聴覚、体性感覚など多様な感覚刺激に非特異的に反応するニューロンも扁桃体で報告されており、覚醒機能に関係していることが示唆されている<sup>38)</sup>。本研究で記録された視覚非識別反応ニューロンも覚醒機能に関与すると考えられる。解剖学的にも、前部帯状回は扁桃体より密接な線維投射を受けており、扁桃体-前部帯状回間の機能的連関が示唆される。

注意や覚醒は、上行性網様体賦活系-大脳皮質投射系と密接に関連しており、運動の企図や準備を導く最も初期の過程に重要であると考えられる<sup>36)</sup>。サルの前部帯状回の破壊より、“感覚刺激の無視(neglect)”が起こることから、前部帯状回は注意に関わる大脳皮質領域の一構成要素であると推察されている<sup>48)</sup>。ヒトでは、臨床的に両側前部帯状回の広範な損傷により、無動性無言症(自発的な運動活動や周囲に対する反応が極めて少なく、動かさず、話さない状態)が起こる<sup>49)</sup>。また、両側の前大脳動脈領域の梗塞(前部帯状回、脳弓、近接する前頭前野の脳梗塞)により重篤な注意力欠如を呈したヒトの臨床例が報告されている<sup>50)</sup>。以上から、前部帯状回は、注意や覚醒機能に重要な役割を果たしていることが示唆される<sup>51)</sup>。

一方、前部帯状回領域の電気刺激により、口唇、鼻孔の運動、散瞳、立毛、発声、脈拍の変化、血圧、呼吸の増大ないし減少などの多彩な自律反応が起こる<sup>52)</sup><sup>53)</sup>。内臓遠心性の反応では、吐き気、嘔吐、上腹部不快感、腸管や膀胱からの排泄が起こる<sup>54)</sup><sup>55)</sup>。一方、解剖学的には、前部帯状回は情動行動および自律反応の調節に深く関与している扁桃体、海馬傍回、海馬体、側頭極、島、眼窩皮質などの辺縁系や視床下部、および自律反応に直接関与する孤束核・橋結合腕傍核などの下位脳幹部と密接な線維連絡がある<sup>11)</sup><sup>56)</sup>。これらのことから価値評価反応および視覚非識別反応ニューロンは、生物学的に意味のある物体に遭遇したときの注意覚醒反応に伴う自律反応の調節に関与していることが示唆される。

レバー押し期識別反応ニューロンは、報酬刺激獲得後、または

嫌悪刺激回避のためのいずれか一方のレバー押し期だけに識別的に反応した。また、これらのニューロンは、課題に関係なく、サルが自発的に腕を動かしても反応しなかった。これらのことから、これらのニューロン反応は、報酬または嫌悪物体に対するレバー押し期だけに関連し、単純な運動反応ではないと考えられる。すなわち、レバー押し期識別反応ニューロンは、直接的な運動実行ではなく、運動を行うための正または負の動機づけに関係していると考えられる。一方、レバー押し期非識別反応ニューロンは、いずれのレバー押し期にも反応したが、サルが自発的に腕を動かしてもレバー押し期識別反応ニューロンと同様に反応しなかった。したがって、これらのニューロンは、課題に関連した運動遂行、すなわち、学習した運動の遂行に関与していると推察される。最近、レバー押し期反応型ニューロンと同様に課題に関連した運動の遂行時だけに選択的に反応するニューロンが、前部帯状回へ線維を投射しているラットの視床背内側核外側部<sup>57)</sup>や前部帯状回から線維投射を受けるサルの線条体<sup>58)</sup>にも存在することが報告されている。一方、Groenewegenら<sup>59)</sup>は、解剖学的研究により、前部帯状回、線条体、淡蒼球、および視床背内側核(medialdorsal thalamic nucleus, MD)外側部からなる背側前部帯状回神経経路を提唱している。これら神経生理学および神経解剖学的研究結果を総合すると、前部帯状回の運動に関する情報は、線条体、および淡蒼球を介してMD外側部に入力され、MD外側部から再び前部帯状回に戻る運動学習に関連した反響回路の存在が示唆される。

摂取期反応型ニューロンは帯状溝近傍(背側面)および大脳鎌に近い帯状回半球内側面に分布していた。弓状溝の吻側部のレベルにおける帯状溝近傍(腹側、背側部)、および帯状回の脳梁膝状部より尾側部には、顔面の運動を伴う発声行動に関連するニューロンや顎口腔運動ニューロンが存在する<sup>60)</sup>。摂取期反応型ニューロンは、固形食物(クッキーやリンゴ、ブドウなど)を食べるときだけに選択的に反応し、口腔の動き自体には関係なかったことから、顎口腔運動ニューロンとは異なるニューロンであると考えられる。しかし、摂取期反応型ニューロンは、例数が少ないので結論的なことは言えない。また、摂取期反応型ニューロンが食物の味覚に反応したか否かについては詳しく解析していないが、ほとんどすべての固形食物の摂取期に反応したことから、摂取期の反応は少なくとも純粋な味覚反応ではないと考えられる。Nishijoら<sup>61)</sup>も、線条体腹側部で、固形食物の摂取期だけ、あるいは液体の摂取期だけに選択的に反応するニューロンを報告している。

視覚識別反応ニューロンは、より吻側の24b野領域から24c野領域、とくに24c野領域に多く分布していた。レバー押し期識別反応ニューロンは視覚識別反応ニューロンの分布する24c野領域よりも尾側に位置する24c野領域に多く分布していた。一方、レバー押し期非識別反応ニューロンは、さらに尾側の24c野領域に分布していた。これら各反応ニューロンの分布様式から、前部帯状回には吻側から尾側にかけて機能分化があり、視覚情報は吻側から尾側に存在するこれらのモジュール(機能単位)により順次処理され、最終的に運動情報に変換されると考えられる。

前部帯状回の25野と24a,b野の腹側部は側坐核に、24b野背側部と24c野内側部は線条体の腹側部に、24c野は尾状核の背外側部に線維を投射する<sup>2)</sup>。この尾状核の背外側部は感覚運動野から、側坐核と線条体の腹側部は扁桃体や海馬台を含む他の辺縁

系からも線維投射を受ける<sup>73)</sup>。また、Nishijoら<sup>61)</sup>およびSchultzら<sup>62)</sup>は、線状体の腹側部には感覚刺激の報酬性や動機づけ行動に關与するニューロンが存在することを報告している。本研究により、快・不快情動発現(呈示物体の報酬性、嫌悪性の認知)に關与すると考えられる視覚識別応答ニューロンや、動機づけに關与すると考えられるレバー押し期識別応答ニューロンは主として帯状回の24c野および24b野背側部に分布していることが明らかになった。これらの研究結果は、Kunishioら<sup>2)</sup>の帯状回24b野背側部と24c野内側部が線状体の腹側部に線維を投射するという報告とNishijoら<sup>61)</sup>およびSchultzら<sup>62)</sup>の線条体腹側部の機能に關する見解とよく一致する。

Shimaら<sup>63)</sup>は、帯状回では、自発的で能動的な運動に關与するニューロンの方が、特定の感覚刺激に誘発される受動的な運動に關与するニューロンよりも吻側に多く分布していることを報告している。本研究では、レバー押し期識別応答ニューロンは、運動実行の動機づけに關与し、課題關連の行動(運動実行)に關与するレバー押し期非識別応答ニューロンよりも吻側に分布していた。これらのことは、レバー押し期識別および非識別応答ニューロンは、Shimaら<sup>63)</sup>の報告したそれぞれ自発的で能動的な運動に關与するニューロンと特定の感覚刺激に誘発される受動的な運動に關与するニューロンに相当する可能性がある。しかし、本研究結果からは、前部帯状回ニューロンの分布様式は能動的か受動的かなど運動の種類によるのではなく、運動実行の階層性によると考えられる。すなわち、運動実行の動機づけなど高次機能に關与するニューロンはより吻側に位置し、運動実行など出力側に近いニューロンはより尾側に分布すると考えられる。

これまで述べた解剖学および神経生理学的研究結果により、大脳皮質感覚連合野、扁桃体、および前頭前野に入力された感覚情報は前部帯状回に収束し、それらの情報に基づいて前部帯状回で情動や注意が形成され、さらにその情動が動因となり運動実行系の活動が高まり、最後に実際の行動が遂行されることが示唆される。前部帯状回は、補足運動野<sup>36)</sup>、<sup>64)</sup>や前運動野<sup>4)</sup>、あるいは線条体<sup>2)</sup>、<sup>13)</sup>、<sup>15)</sup>と線維連絡を有し、前部帯状回の活動により補足運動野が活性化する<sup>37)</sup>ことから、前部帯状回で処理された情報は、補足運動野や前運動野、あるいは線条体を介して運動情報に変換されると考えられる<sup>65)</sup>。また、前部帯状回には、本研究で明らかにされたように、種々の機能を有するニューロンが存在し、実際の運動が生じる前の注意や、運動の企図(意志)、準備などにも關与している<sup>66)</sup>、<sup>67)</sup>ことが示唆される。

これらのことから、様々なヒトの行動異常には、帯状回の障害が關与していることが推察される。てんかんにより帯状回の活動が過度に亢進している症例では、意識の減弱、情動の異常、および骨格筋や自律神経活動の変化、さらには社会的行動の異常が起こる<sup>41)</sup>、<sup>68)</sup>。また、チックとよばれる顔面運動や発声の異常、強迫観念およびそれに基づく行動異常、睡眠障害などを呈するジル・ドウ・ラ・トゥレット症候群—(Gilles de la Tourette syndrome, GTS)<sup>69)</sup>や強迫神経症<sup>70)</sup>でも帯状回の活動が過度に亢進している。逆に、脳梗塞や外科的侵襲により帯状回の活動が減弱している症例では、無動性無言症<sup>69)</sup>、自己意識の減損<sup>50)</sup>、うつ状態<sup>71)</sup>、運動無視<sup>72)</sup>、運動発動の障害<sup>73)</sup>、および異常な社会的行動<sup>50)</sup>などを呈する。行動の選択および注意が障害されているうつ病患者では、前部帯状回の脳血流が減少している<sup>74)</sup>。また、精神分裂病の患者では、前部帯状回の細胞構築学および神

経化学的異常や小神経細胞(介在ニューロン)の著しい減少などがある<sup>74)</sup>、<sup>75)</sup>。

以上から、脳内には、感覚刺激の認知および情動発現から行動実行に至る一連の過程に關与するシステムが存在し、前部帯状回は、認知的ならびに情動的要因を行動実行に転換する過程で重要な役割を果たしていることが示唆される。したがって、前部帯状回の障害により、様々な行動異常が生ずると考えられる。

## 結 論

本研究では、サルの前部帯状回からニューロン活動(インパルス放電)を記録し、レバー押しにより報酬物体、嫌悪物体、および無意味物体を識別するオペラント学習行動に対する応答性を解析した。

1. サル前部帯状回には、予期される事象の期待に關与する期待応答型ニューロン、逆転学習により応答が逆転する視覚識別応答ニューロン、およびレバー押しの動機づけに關与するレバー押し期識別応答ニューロン、学習した行動の実行に關与するレバー押し期非識別応答ニューロンが存在することなどが明らかになった。

2. 前部帯状回の吻側から尾側にかけて、視覚識別応答ニューロン、レバー押し期識別応答ニューロン、およびレバー押し期非識別応答ニューロンが局在していた。これらのニューロンは、前部帯状回吻側部の24b野領域から24c野領域、とくに24c野領域に多く分布していた。

3. 以上より、前部帯状回には、扁桃体や前頭前野に存在する生物学的価値評価や快・不快情動発現および期待に關与するニューロンが存在し、さらにはレバー押しのための動機づけ(または動因)や学習した行動の実行に關与するニューロンが存在することが明らかになった。これらのことから多くの大脳皮質感覚連合野、他の辺縁系領域、および前頭前野を経由した感覚情報は、扁桃体および前部帯状回で情動的に評価され、その情動が動機づけとなり、運動実行系を賦活して行動が発動されることが示唆される。すなわち、前部帯状回は、認知および情動的情報を行動情報へ転換する過程で重要な役割を果たしていると考えられる。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、終始、御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師山下純宏教授に深謝いたします。また、本研究の遂行にあたってご助言を頂いた富山医科薬科大学第二生理学教室の各位に深甚なる謝意を表します。本論文の要旨の一部は第38回生理学中部談話会(1991, 名古屋)において発表した。

## 文 献

- 1) Morecraft R J, Van Hosen G W. Cingulate input to the primary and supplementary motor cortices in the rhesus monkey: evidence for somatotopy in areas 24c and 23c. *J Comp Neurol* 322: 471-489, 1992
- 2) Kunishio K, Harber S N. Primate cingulostriatal projection: limbic striatal versus sensorimotor striatal input. *J Comp Neurol* 350: 337-356, 1994
- 3) Dum RP, Strick PL. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci* 11: 667-689, 1991
- 4) Dum RP, Strick PL. The cingulate motor areas. *In* Vogt

- BA, Gabriel M (eds), *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus*, 1st ed, p415-441, Birkhäuser, Boston, 1993
- 5) Fazio F, Perani D, Gilardi MC, Colombo F, Cappa SF, Vallar G. Metabolic impairment in human amnesia, a PET study of memory networks. *J Cereb Blood Flow Metab* 12: 353-358, 1992
  - 6) Luppino G, Matelli M, Camarda R M, Gallese V, Rizzolatti G. Multiple representations of body movements in mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex. an intracortical microstimulation study in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 311: 463-482, 1991
  - 7) Vogt B A, Finch D M, Olson C R. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex* 2: 435-443, 1992a
  - 8) Bates J F, Goldman-Rakic P S. Prefrontal connections of medial motor areas in the rhesus monkey. *J Comp Neurosci* 335: 211-228, 1993
  - 9) Aggleton J P. The amygdala. neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction, 1st ed, p485-503, Wiley-Liss, New York, 1992
  - 10) Van Hoesen G W, Morecraft R J, Vogt B A. Connections of the monkey cingulate cortex. In Vogt B A, Gabriel M (eds), *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus*, 1st ed, p249-284, Boston, Birkhäuser, 1993
  - 11) Vogt B A, Pandya D N, Rosene D L. Cingulate cortex of the rhesus monkey cytoarchitecture and thalamic afferents. *J Comp Neurol* 262: 256-270, 1987
  - 12) Hardy S G P, Leichnetz G R. Cortical projections to the periaqueductal gray in the monkey: a retrograde and orthograde horseradish peroxidase study. *Neurosci Lett* 22: 97-101, 1981
  - 13) Müller-Press P, Jügens U. Projections from the 'cingular' vocalization area in the squirrel monkey. *Brain Res* 103: 29-43, 1976
  - 14) Baleyrier C, Manguère F. The duality of the cingulate gyrus in monkey. Neuroanatomical study and functional hypothesis. *Brain* 103:525-554, 1980
  - 15) Yeterian E H, Van Hoesen G W. Cortico-Striate projections in the rhesus monkey: The organization of certain cortico-caudate connections. *Brain Res* 139: 43-63, 1978
  - 16) Buchanan SL, Powell DA. Cingulate cortex : Its role in Pavlovian conditioning. *J Comp Physiol* 96: 755-774, 1988
  - 17) LeDoux J E. Emotion. In F Plum (eds), *The Nervous System, Handbook of Physiology, Vol V, Higher Functions of the Brain*, part 1, p419-459, The Williams & Wilkins Comp, Baltimore, 1987
  - 18) Vogt B A, Finch D M, Olson C R. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cerebr Cortex* 2: 435-443, 1992
  - 19) Gabriel M, Kubota Y, Sparenborg S, Straube, K, Vogt B A. Effects of cingulate cortical lesions on avoidance learning and training-induced unit activity in rabbits. *Exp Brain Res* 86: 585-600, 1991
  - 20) Ward A A. The cingulate gyrus: area 24. *J Neurophysiol* 11: 13-23, 1948
  - 21) Ward A A. The anterior cingulate gyrus and personality. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* 27: 438-445, 1948
  - 22) Sutherland R J, Whishaw I Q, Kolb B. Contributions of cingulate cortex to two forms of spatial learning and memory. *J neurosci* 8: 1863-1872, 1988
  - 23) Sutton D, Larsson C, Lindeman R C. Neocortical and limbic lesion effects on primate phonation. *Brain Res* 71: 61-75, 1974
  - 24) Stwertika S A. Anterior limbic unit activity during delayed response in cats. *Behavi. Brain Res* 25: 187-194, 1987
  - 25) Suzuki H, Azuma M. Prefrontal neuronal activity during gazing at a light spot in the monkey. *Brain Res* 126: 497-508, 1977
  - 26) Vogt B A, Pandya D N. Cingulate cortex of the rhesus monkey: II. Cortical afferents. *J Comp Neurol* 262: 271-289, 1987
  - 27) Meunier M, Jaffard R, Destrade C. Differential involvement of anterior and posterior cingulate cortices in spatial discriminative learning in a T-maze in mice. *Behav Brain Res* 44: 133-143, 1991
  - 28) Gabriel M, Orona E. Parallel and serial processes of the prefrontal and cingulate cortical systems during behavioral learning. *Brain Res Bull* 8: 781-785, 1982
  - 29) Gabriel M, Sparenborg SP, Stolar N. Hippocampal control of cingulate cortical and anterior thalamic information processing during learning in rabbits. *Exp Brain Res* 67: 131-152, 1987
  - 30) Sparenborg S, Gabriel M. Neuronal encoding of conditional stimulus duration in the cingulate cortex and the limbic thalamus of rabbits. *Behavi Neurosci* 104: 919-933, 1990
  - 31) MacLean P D. Perspectives on cingulate cortex in the limbic system. In: Vogt B A, Gabriel M (eds), *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus*, 1st ed, p14-15, Birkhäuser, Boston, 1993
  - 32) Ono T, Nishino H, Sasaki K, Fukuda M, Mntamoto K. Role of the lateral hypothalamus and amygdala in feeding behavior. *Brain Res Bull* 5: Suppl 4, 143-149, 1980
  - 33) Ono T, Fukuda M, Nishino H, Sasaki K, Muramoto K. Amygdaloid neuronal responses to complex visual stimuli in an operant feeding situation in the monkey. *Brain Res Bull* 11: 515-518, 1983
  - 34) Tanji J, Evarts E. Anticipatory activity of motor cortex neurons in relation to direction of an intended movement. *J Neurophysiol* 39: 1062-1068, 1976
  - 35) Ballantine HT Jr, Bouckoms AJ, Thomas EK, Giriunas IE. Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. *Biol Psychiatry* 22: 807-817, 1987
  - 36) Deeck L, Kornhuber HH. An electrical sign of participation of the mesial 'supplementary' motor cortex in human voluntary finger movement. *Brain Res* 159: 473-476, 1978
  - 37) Goldberg G. Supplementary motor area structure and function: review and hypotheses. *Behav Brain Sci* 8: 567-616, 1985
  - 38) Nishijo H, Ono T, Nishino H. Single neuron responses in amygdala of alert monkey during complex sensory stimulation with affective significance. *J Neurosci* 8: 3570-3583, 1988

- 39) Lubar J F, Perachio A A. One-way and two-way learning and transfer of an active avoidance response in normal and cinglectomized cats. *J Comp Physiol* 60: 46-52, 1965
- 40) Talairach J, Bancaud J, Geiger S, Bordas-Ferer M, Bonis A, Szikla G, Rusum. The cingulate gyrus and human behavior. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 34: 45-52, 1973
- 41) Bancaud J, Talairach J. Clinical semiology of frontal lobe seizures. *Adv Neurol* 57: 3-58, 1992
- 42) George M S, Ketter T A, Gill D S, Haxby J V, Ungerleider L G, Herscovitch P. Brain region involved in recognizing facial emotion or identity, an oxygen-15 PET study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 5: 384-394, 1993
- 43) Malamud N. Psychiatric disorder with intracranial tumors of limbic system. *Arch Neurol* 17: 113-123, 1967
- 44) Poeck K. Pathophysiology of emotional disorders associated with brain damage. In Vinken P J, Bruyn G W (eds), *Handbook of clinical neurology*. Vol. 3, p343-367, North-Holland, Amsterdam, 1969
- 45) Aitken P G. Cortical control of conditioned and spontaneous vocal behavior in rhesus monkeys. *Brain Lang* 13:171-184, 1981
- 46) Heilman K M, Watson R T, Valenstein E, Goldberg M E. Attention: behavior and neural mechanisms. In F Plum (eds), *The Nervous System, Handbook of Physiology, Vol V, Higher Functions of the Brain, part 1*, p461-481, The Williams & Wilkins Comp, Baltimore, 1987
- 47) Geschwind N. Disorder of attention: A frontier in neuropsychology. *Philos Trans R Soc London B Biol Sci*, 298: 173-185, 1982
- 48) Watson R T, Heilman K M, Cauthen J C, King F A. Neglect after cinglectomy. *Neurology* 23: 1003-1007, 1973
- 49) Cairns H, Oldfield R C, Pennybacker J B, Whitteridge D. Akinetic mutism with an epidermoid cyst of the 3rd ventricle. *Brain* 64: 275-290, 1941
- 50) Laplane D, Degos J D, Baulac M, Gray, F. Bilateral infarction of the anterior cingulate gyri and of the fornices. *J Neurosci* 51: 289-300, 1981
- 51) Pardo J V, Pardo P J, Janer K W, Raichle M E. The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the stroop attentional conflict paradigm. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87: 256-259, 1990
- 52) Burns S M, Wyss J M. The involvement of the anterior cingulate cortex in blood pressure control. *Brain Res* 340: 71-77, 1985
- 53) Smith W K. The functional significance of the rostral cingulate cortex as revealed by its responses to electrical excitation. *J Neurophysiol* 8: 241-255, 1945
- 54) Meyer G, McElhaney M, Martin W, McGraw C P. Stereotactic cingulotomy with results of acute stimulation and serial psychological testing. In Laitinen L V, Livingston K E (eds), *Surgical approaches in psychiatry*, p39-58, Lancaster(UK): MTP, Baltimore, 1973
- 55) Poo J L. The visceral brain of man. *J Neurosurg* 11: 45-63, 1954
- 56) Hurley K M, Herbert H, Moga M M. Efferent projections of the infralimbic cortex the rat. *J Comp Neurol* 308: 249-276, 1991
- 57) Oyoshi T, Nishijo H, Asakura T, Takamura Y, Ono T. Emotional and behavioral correlates of mediodorsal thalamic neurons during associative learning in rats. *J Neurosci* 16: 5812-5829, 1996
- 58) Hikosaka O, Sakamoto M, Usui S. Functional properties of monkey caudate neurons I Activities related to saccadic eye movements. *J Neurophysiol* 61: 780-798, 1989
- 59) Groenewegen H J, Berendse H W, Wolters J G, Lohman A H M. The anatomical relationship of the prefrontal cortex with the striatopallidal system, the thalamus and the amygdala: evidence for a parallel organization. *Prog Brain Res* 85: 95-116, 1990
- 60) West R A, Larsson C R. Neurons of the anterior mesial cortex related to faciovocal activity in the awake monkey. *J Neurophysiol* 74: 1856-1869, 1995
- 61) Nishijo H, Ono T, Nakamura K, Kawabata M, Yamatani K. Neuron activity in and adjacent to the dorsal amygdala of monkey during operant feeding behavior. *Brain Res Bull* 17: 847-854, 1986
- 62) Schultz W, Apicella P, Scarnati E, Ljungberg T. Neuronal activity in the monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *J Neurosci* 12: 4595-4610, 1992
- 63) Shima K, Aya K, Mushiaki H, Inase M, Aizawa H, Tanji J. Two movement-related foci in the primate cingulate cortex observed in signal-triggered and self-paced forelimb movements. *J Neurophysiol* 65: 188-202, 1991
- 64) Verfaellie M, Heilman K M. Response preparation and response inhibition after lesions of the medial frontal lobe. *Arch Neurol* 44: 1265-1271, 1987
- 65) 平野 俊二. 行動の生理学 (久保田 競, 小野武年編). 新生理学体系 (星 猛, 伊藤正男総編集), 第11巻, 336-346頁, 医学書院, 東京, 1989
- 66) Kurata K, Tanji, J. Premotor cortex neurons in macaques. Activity before distal and proximal forelimb movements. *J Neurosci* 6 (2): 403-411, 1986
- 67) Mauritz K H, Wise P L. Premotor cortex of the rhesus monkey: neuronal activity in anticipation of predictable environmental events. *Exp Brain Res* 61: 229-244, 1986
- 68) Levin B, Duchowny M. Childhood obsessive-compulsive disorder and cingulate epilepsy. *Biol Psychiatry* 30: 1049-1055, 1991
- 69) Devinsky O. Neuroanatomy of Gilles de la Tourette's syndrome. Possible midbrain involvement. *Arch Neurol* 40: 508-514, 1983
- 70) Rauch S L, Jenike M A, Alpert N M, Baer L, Breiter H C, Savage C R. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 51: 62-70, 1994
- 71) Heilman K M, Valenstein E. Frontal lobe neglect in man. *Neurology* 22: 660-664, 1972
- 72) Watson R T, Miller B D, Heilman K M. Nonsensory neglect.

Ann Neurol 3: 505-508, 1978

73) Meador K J, Watson R T, Bowers D, Heilman K M. Hypometria with hemispatial and limb motor neglect. Brain 109: 293-305, 1986

74) Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scoot LC, Frackowiak RSJ, Dolan RJ.

The anatomy of melancholia- focal abnormalities of cerebral

blood flow in major depression. Psychol Med 22: 607-615, 1992

75) Benes FM, McSparren J, Bird ED, SanGiovanni JP, Vincent SL. Deficits

in small interconnections in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schzoaffective patients. Arch Gen Psychiatry. 48: 996-1001, 1991

**Single neuron responses in the monkey anterior cingulate cortex during visual discrimination** Yuichi Yamamoto, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 — J. Jusen Med Soc., 106, 556 — 568 (1997)

**Key words** single neuron, monkey, anterior cingulate cortex, emotio,motivation

#### Abstuct

Anatomically the anterior cingulate cortex receives prominent projections from the prefrontal cortex, the amygdala, and mediodorsal nucleus of the thalamus, which are important in learning and emotional behaviors, and projects not only to cortical and subcortical motor structures (motor and premotor cortices and basal ganglia), but also to the spinal cord. Despite the behavioral and anatomical evidence of cingulate relations to learning and emotional behaviors, responses of single primate cingulate neurons to various objects, which are biologically significant, have not been reported. In the present study, single neuron activity was recorded from the monkey anterior cingulate cortex during operant behavior based on discrimination of rewarding, aversive, and neutral objects. Of 550 neurons recorded from the anterior cingulate cortex, 116 responded in one or more phases of the task. Of these 116, 36 responded to visual stimuli (differentiating, 26; nondifferentiating, 10). These 26 responded to rewarding (7), aversive (6), rewarding and aversive but not to neutral objects (10), or non-rewarding objects such as aversive and neutral ones (3). Responses of 5 neurons that responded to rewarding or aversive objects were readily suppressed in the reversal task by associating the aversive objects with reward or associating the rewarding objects with aversion. Of 40 neurons that responded mainly in the bar press phase, 11 differentiated bar pressing to avoid shock from bar pressing to obtain reward. Responses of 8 neurons were anticipatory, with gradually increasing activity between the start tone and a visual stimulus (object). Two neurons responded only during ingestion of food. There were topographic distributions of these responsive neurons in the anterior cingulate cortex; differential vision-related, differential bar press-related, and nondifferential bar press-related neurons were located from the anterior to posterior portion of the anterior cingulate cortex, respectively. The results suggest that sensory information is processed and transformed to motor command from the anterior to the posterior portions of the anterior cingulate cortex. The results provide neuronal bases that the anterior cingulate cortex is involved in associative function for emotional and motivational processes.