

## 前頭連合野の認知機能と動機づけ機能

渡邊 正孝\*

要旨：ヒトやサルの前頭連合野は外側部、内側部、眼窩部の3つの部分に分けられる。外側部は、定型的反応様式では対応できないような状況において、状況を把握し、それに対して適切な判断を行い、行動を組織化する、という認知・実行機能を主に担っている。内側部、眼窩部は意欲、感情認知、感情表現などの情動・動機づけ機能を主に担っている。しかし、内側部、眼窩部も意思決定などの認知・実行機能に関わる一方、外側部も報酬情報処理などの情動・動機づけ機能に関わっている。さらに外側部は、眼窩部からの動機づけ情報と、後連合野からの高次な処理を受けた認知情報を統合して、効率的な目的志向行動に導く役割を果たしていると考えられる。

**Key Words**：前頭連合野，認知，動機づけ，報酬期待

### はじめに

前頭連合野は人を人たらしめ、思考や創造性を担う脳の最高中枢であると考えられている (Miller & Cohen, 2001)。前頭連合野はその第IV層に顆粒細胞が密に存在するという特徴から前頭顆粒皮質とも呼ばれる。系統発生的に進化した哺乳動物ほど、この脳部位の脳に占める割合が大きくなっており、ネコで3.5%、イヌで7%、サルで11.5%、チンパンジーで17%の割合であるのに対し、ヒトでは29%を占めるに至っている (Fuster, 1997)。また個体発生的にも、前頭連合野は成熟が最も遅い脳部位の1つにあげられており、成熟が完成するには20年以上要する。逆に前頭連合野は老化に伴って最も早く機能低下の起こる部位としても知られている。つまり前頭連合野がその機能を十全に発揮できる期間は人生の中でかなり限られているのである。

前頭連合野の線維連絡について見てみると、この脳部位には、視覚前野、側頭連合野、頭頂連合野などの後連合野からの入力があり、ほとんどあらゆる感覚刺激に関して高次な処理を受けた情報

が集まっている。また、背内側核を中心とした視床、帯状回や海馬、扁桃核などの辺縁系、それに視床下部 尾状核、中脳網様体などからも線維連絡を受けており、動機づけや覚醒状態に関する情報の入力もある。前頭連合野とこれらの部位の結びつきは一方方向性のもではなく、前頭連合野からこれらの部位に行く遠心性線維連絡もある。さらに、前頭連合野は運動前野、補足運動野とも相互に線維連絡をもつとともに、前頭連合野から被殻、淡蒼球、黒質などの大脳基底核への線維連絡も見出されている (Stuss & Benson, 1984; Fuster, 1997)。

前頭連合野は大きく3つの部分に分けられる。側面から見ることできる「外側部」、底面に位置する「眼窩野」あるいは「眼窩部」、内側に位置する「内側部」である (図1)。前頭連合野内の3つの部位間では線維連絡に違いも見られる。すなわち外側部は後連合野からの高次な処理を受けた認知情報を多く受けているのに対し、眼窩部や内側部は大脳辺縁系との結びつきがより強い。また味覚、嗅覚の連合野は眼窩野内に位置してい

Cognitive and motivational functions of the prefrontal cortex

\* (財) 東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所 Masataka Watanabe : Tokyo Metropolitan Organization for Medical Research, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience

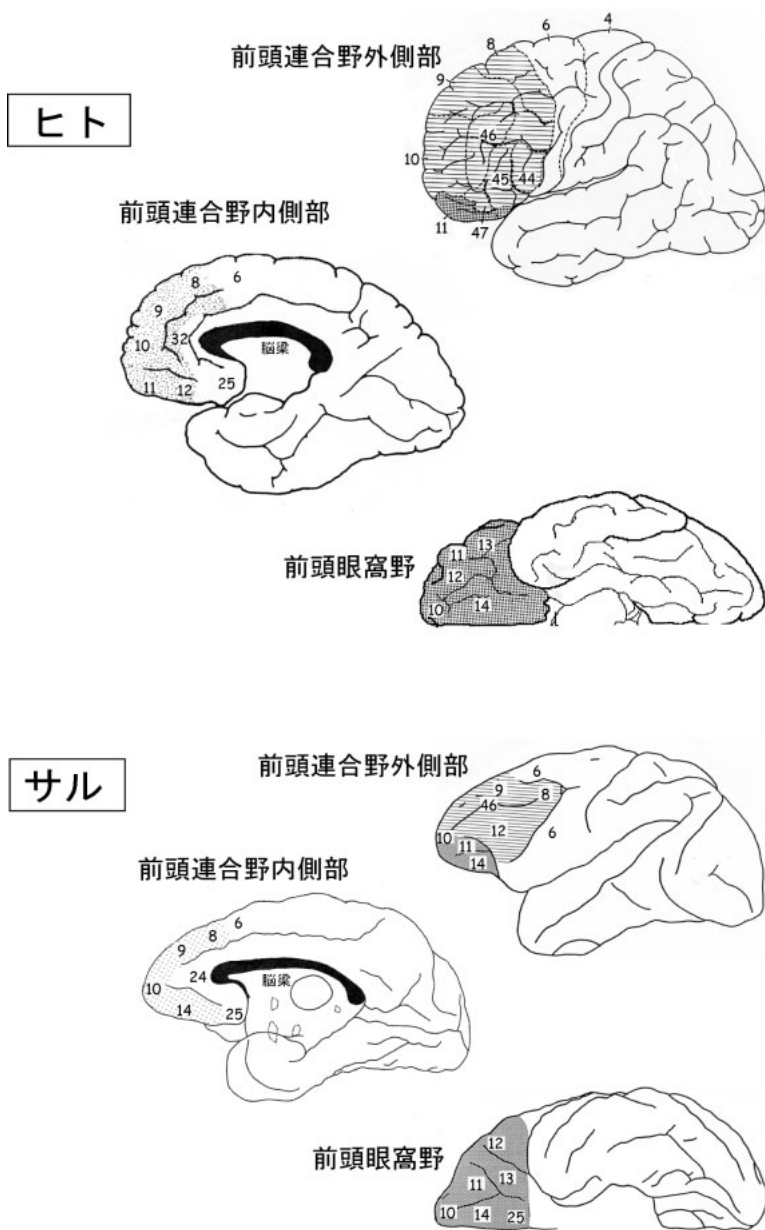


図1 ヒト（上）とサル（下）のそれぞれ前頭連合野外側部，前頭連合野内側部，前頭眼窩野。数字はヒトではBrodmann（1910）の，サルではWalker（1940）の領野を示す。

る。そのため、外側部は認知機能により強く、眼窩部、内側部は情動、動機づけ機能により強く関係している。

## 1. 前頭連合野外側部の認知機能

前頭連合野の外側部は高次な認知機能の中核とされている。ところが、知能テストで調べるかぎり、この脳部位に損傷を受けても、損傷前と比較して知能指数 (IQ) が低くなるという現象は一般には見られない。ただ、一般の知能テストで調べられないような能力である、「拡散的思考」(解答にいくつもの可能性が存在する)の要求される課題において、外側部損傷患者は障害を示す。例えば「新聞紙の使い道として考えられるものをできるだけたくさん挙げて下さい」というような質問に対して、損傷患者は一般の人よりかなり少ない数しか挙げられない (Milner & Petrides, 1984)。

前頭連合野外側部に損傷を受けても、海馬を中心とした側頭葉内側部の損傷でみられるような記憶障害は生じない。しかし、情報をいつ、どこで、どのような順序で得たのかという記憶 (出典記憶ともいう) に関しては障害 (出典健忘) が見られる。こうしたことから前頭連合野外側部は「記憶の組織化」を担っていると考えられている。損傷患者はまた、ルールに基づいて物事を行う、あるいはすべきでない反応を適切に抑制する、という行動にも障害を示す。その他に、計画をたてたり、計画に基づいて順序よく行動したり、状況を (裏の意味まで含めて) 理解して、評価をしたり、適切な判断をしたりすることにも障害を示す (Milner & Petrides, 1984)。

こうしたことから、前頭連合野外側部は、「典型的反応様式では対応できないような状況において、状況を把握し、それに対して適切な判断を行い、行動を組織化するというような役割を果たしている」と考えることができる。ここでは例として、「反応を抑制する」という働きと、「計画、評価」という働きについてもう少し詳しく見てみよう。

**反応抑制と前頭連合野：**前頭連合野外側部の損傷患者は、何かが目に入ると、それで何かしなさいとも、手を触れていいともいわれていないのに、躊躇なくそれを取り上げ、いじる、というような行動をよく示す。レーミットはこうした行動を「利用行動」と名づけている (Lhermitte, 1986)。また損傷患者は「ゴー・ノーゴー課題」と呼ばれる課題で障害を示す。これはある刺激には一定の運動反応 (ゴー反応) をし、別の刺激には運動反応を一切しないようにする (ノーゴー反応) ことを要求されるものである。前頭連合野外側部に損傷のある患者は、ノーゴー反応が求められても、運動反応をしないように抑制することが困難である (Drewe, 1975)。

このゴー・ノーゴー課題はサルも憶えることができる。サルで実験的に前頭連合野を取り去ると、ノーゴー反応が正しくできなくなることが知られている。またサルの前頭連合野外側部に細い電極を挿して、そこからニューロンの活動を記録すると、**図2**のようにノーゴー反応の時だけに発射活動を示すものが多数見られる。こうしたニューロンは、運動反応を抑制するよう働いているものと考えられる。最近のPET、fMRIなどを用いた人の非侵襲的研究でも、ノーゴー反応に関係して前頭連合野外側部の特に後の方の下部で活動性があることが示されている (Konishi et al., 1998)。

**計画、評価と前頭連合野：**前頭連合野外側部に損傷を持つ患者は、食事の献立を考えて買い物や炊事をする段取りをつける、という短期的な計画行動から、就職して結婚して家を建てるといった長期的な計画設計まで、いろいろなレベルでプランニングの障害を示す。

損傷患者はまた、対象を正しく評価することにも障害を示す。「この物品はどのくらいの値段だと思いますか」、あるいは「世界で最も大きな船の長さはどのくらいだと思いますか」というような問いに対して、損傷患者は正常と大きくかけ離れた値を出す傾向にある (Milner & Petrides, 1984)。

計画を立てたり評価したりすることに関係して、グラフマンらは「日常的な状況設定」のもとで、「これこれの目的のために必要な計画を立て

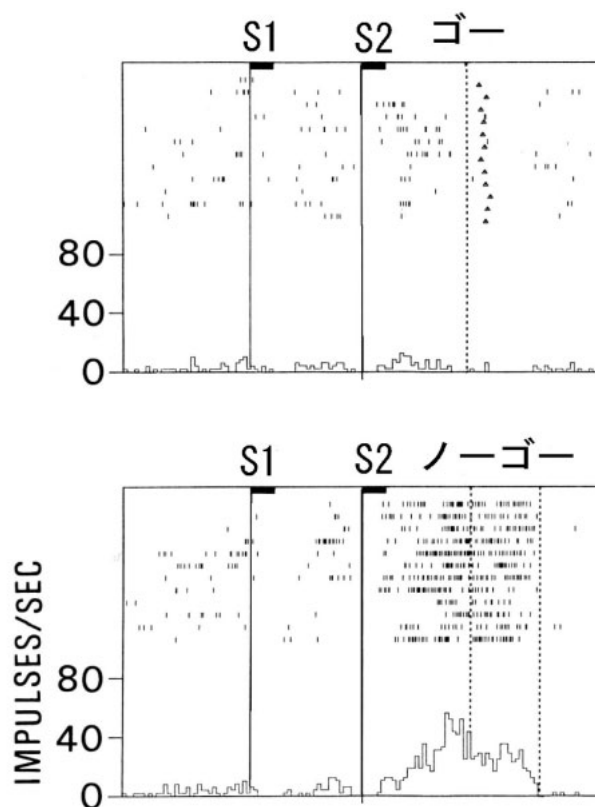


図2 行動抑制に関するサル前頭連合野のニューロン活動。上がゴー試行での、下がノーゴー試行での活動を示す。各列が1試行を示し、各パルスがニューロンの活動を示す。ヒストグラムは、その上のパルスを12試行分を加算したもの。S1, S2は弁別刺激の呈示を、ゴー試行における縦の点線と、ノーゴー試行における左の縦の点線は反応をしなさいという合図の呈示された時点を示す。ゴー試行における上向きの小さな三角印はサルがゴー反応を行った時点をそれぞれ示す(Watanabe, M. 1986より改変)。

るように」というような課題を用いたテストを行っている (Grafmann, 1995)。そして前頭連合野外側部損傷患者が「順序だった計画を立てたり」、「話を最後まで終わらせたり」、「重要な項目と些細な項目を区別したり」、あるいは「目標と無関係なことがらを持ち込まないようにしたり」することに明らかな障害を示すことを見出している。例えば海外旅行の計画を立てる、というような場合、スーツケースに荷物をつめるという優先度の高いことは重要視しない一方で、親戚にどんなお

みやげを買うのか、というような瑣末なことを重要視したりする傾向が見られる。

## 2. 前頭連合野の内側部、眼窩部の情動・動機づけ機能

前頭連合野の内側部、眼窩部は情動・動機づけ機能により強く関わっている (Fuster, 1997)。内側部、眼窩部に損傷を受けた患者には、意欲の低下、感情反応の平板化、他者の感情の理解の欠如

などがよく見られる。また眼窩部を破壊したサルでは、食べ物の好みの変化や、サルの社会における社会性の欠如が見られること、食べ物を報酬にして学習された反応が、その反応がもはや報酬をもたらさなくなっても、なかなか消去しないこと、さらに刺激Aは報酬と結びつき、刺激Bは結びついていない、という学習の後に、刺激Bは報酬、刺激Aは無報酬と結びつくようになる、という「逆転学習」が困難になることが知られている(Rolls, 1999)。

サル前頭眼窩野には、サルが正反応をして報酬を得たときに活動する「強化ニューロン」や、誤反応をして報酬を得られなかったときに応答する「エラーニューロン」が見いだされる。さらに、報酬がもらえる、あるいはもらえないことが予測できるとき、その報酬（あるいは無報酬）の期待に関係した活動を示すニューロンも見出される(Rosenkilde et al., 1981; Thorpe et al., 1983; Hikosaka & Watanabe, 2000) (図3)。また非侵襲的脳機能測定法による研究によれば、報酬を得たり、罰を受けたりする場合や、報酬を期待するときに人の前頭眼窩野は活性化することが明らかにされている(O'Doherty et al., 2001; 2002)。

### 3. 前頭連合野腹内側部と意思決定

意思決定というと、必要な情報を集めて帰納的、あるいは演繹的に推論を行うという極めて認知的な過程と思われる。しかし、2002年にノーベル経済学賞を受賞した心理学者カーネマンら(Tversky & Kahneman, 1974)は、人の意思決定の過程が必ずしも論理的な道筋に沿ったものではなく、一見論理的に見えながら、かなりの部分が背後の知識、文脈、期待、それに特にその時の感情などに依存した、直感的で「ヒューリスティック」(論理的思考が容易でない、あるいはそうしている時間的余裕がないときなどに、自分の持っている知識の体系をもとに、おかれた状況や期待などを反映させながら、さし当たって到達する「それなりにもっともらしい」解決策)なものであることを示している。おもしろいことにあるタ

イプの意思決定に際立った障害が見られるのは、実は認知機能の中核とされる前頭連合野外側部ではなく、内側部、眼窩部に損傷を持った患者なのである。

脳の高次機能の研究で名高いダマジオ(Damasio, 1994)の紹介した有名な患者、エリオットは、個人的にも、職業的にも、社会的にも、人の羨むような立場にあった。しかしダマジオが前頭連合野「腹内側部」と呼ぶ前頭連合野の内側部、眼窩部の前方に脳腫瘍ができ、その切除手術を受けてから人生が大きく変わってしまった。

手術後もエリオットに認知や記憶の障害はないものの、「社会的知能」の点で大きな障害が見られるようになった。例えば、当面している事態が重要なものなのか些細なものなのかを評価したり、これからやらなければならないいくつかの事柄の間に優先順位をつけたりする場合、社会的な常識から大きくかけ離れた判断をし、怪しげな儲け話に簡単に乗ってしまって大損をする、というようなことを繰り返しているのである。

ダマジオの「ソマティックマーカー仮説」によると、潜在的に悪いことをもたらすような意思決定をするときで、過去にそれと類似の状況におかれたことがあると、前頭連合野腹内側部が一定のソマティックな(自律的、身体的)反応を引き起こすように働き、その決定をしないように導くとされる。ところがこの部位に損傷がある患者は、そうしたソマティックな反応による情報を得ることができず、過去経験に基づいた学習性の感情・情動反応による支えが得られないために、適切な意思決定ができないというわけである。

### 4. 認知情報と動機づけ情報の処理における前頭連合野の外側部と眼窩部の役割の違い

前頭連合野の眼窩部は、密接な結びつきのある扁桃体を中心とした辺縁系から、情動・動機づけ情報を受け取った後、遠心性の情報を外側部に送っている(Barbas, 1993)ことから、外側部よりも情動・動機づけにより密接に結びついていると考えられる。ところが、情動・動機づけと関わりが深い「報酬情報処理」に関して言うと、外側部



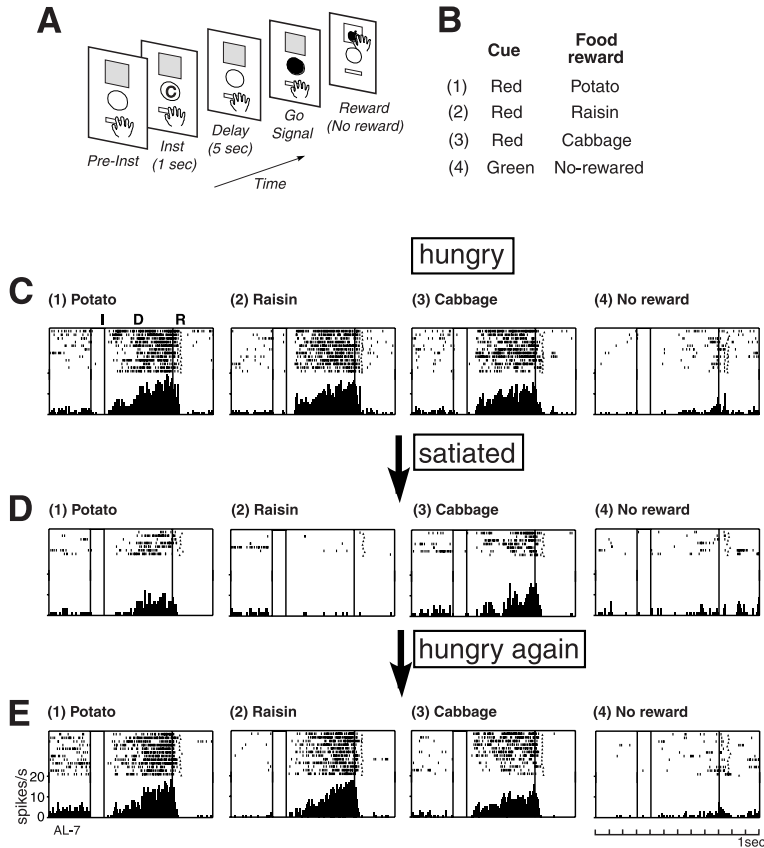


図3 動機づけを反映した活動を示した前頭眼窩野の報酬期待ニューロン。(A) 用いた課題。サルの前にはパネルがあり、そこには四角い窓、丸いキー、それにホルドレバーがそれぞれ1つずつ縦に並んでいた。この課題では、サルが手元のホルドレバーを押すと (Pre-Inst)、赤または緑の色光 (図ではC示す) が手がかり刺激として呈示された (Inst)。その後5秒間の遅延期間 (Delay) の後の合図 (Go Signal) に対してサルはレバーから手を離してキーを押す反応を要求された。その反応に対し、手がかりが赤色光だった時は報酬が与えられ、緑色光だった時は何も与えられなかった。4試行を1つのブロックとして、手がかりは常に赤-赤-赤-緑の順序で呈示された。各ブロックでは、(B) に示すように (1) サツマイモ、(2) レーズン、(3) キャベツ、(4) 無報酬、の順序で報酬が与えられた。無報酬試行においても、サルは (反応をしても報酬は得られなかったが) 「次の試行に進む」ために反応することを学習した。(C, D, E) 餌報酬にほぼ満腹して、報酬として与えられた魅力の小さい食べ物 (レーズン) をサルが、それぞれ、拒否する前 (C)、拒否していた最中 (D)、及びしばらく時間がたつて再度空腹感を感じて摂取するようになったとき (E) における同一前頭眼窩野ニューロンの活動。サルが空腹で、報酬のレーズンも積極的に摂取していた時には、このニューロンはどの種類の報酬試行でも報酬の期待に関して遅延期間中に大きな発射活動を示した (無報酬試行では顕著な活動を示さなかった) (C)。サルがほぼ満腹すると、サルの好みの potato や cabbage 報酬の試行でもキー押し反応の反応時間が長くなり、遅延中の活動は小さくなった。さらにあまり好みでないレーズン試行では、報酬として与えられてももはやそれを摂取しなくなり、遅延中の報酬期待活動も消えた (D)。しばらく時間を経てサルが再び空腹になり、レーズンも摂取するようになると、最初の空腹時と同じように、どの種類の報酬試行でも遅延期間中に大きな報酬期待活動が見られた (E)。(C, D, E) では、それぞれの種類の報酬ごとにニューロン活動を示す。Iは手がかり刺激呈示を、Dは遅延期間を、Rはサルのキー押し反応を示す (実際の反応の時点は小さな上向き三角印で示す)。(彦坂, 2001より改変)

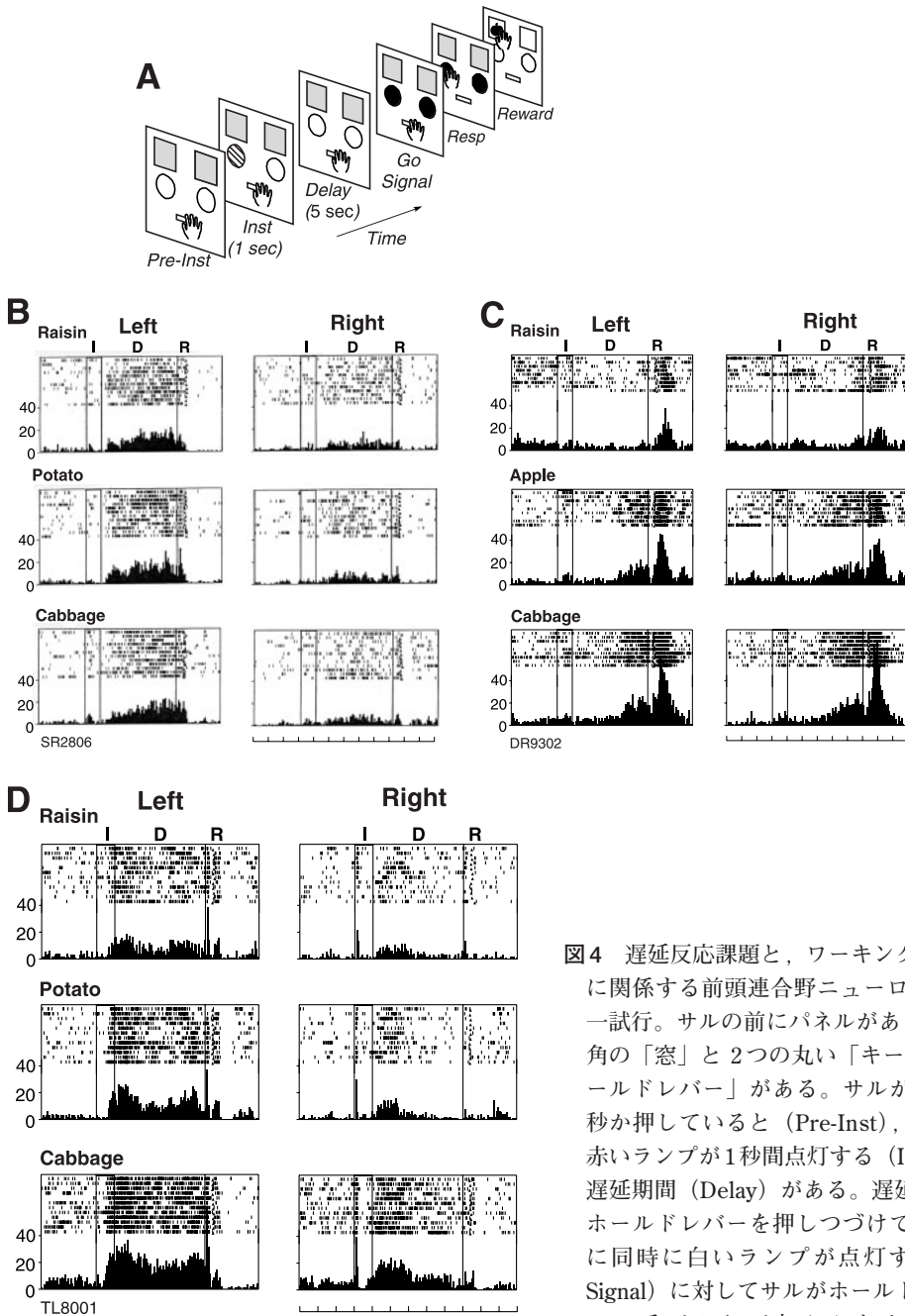


図4 遅延反応課題と、ワーキングメモリーや報酬期待に関する前頭連合野ニューロン。(A) 遅延反応の一試行。サルの前にパネルがあり、そこには2つの四角の「窓」と2つの丸い「キー」、それに一つの「ホールドレバー」がある。サルがホールドレバーを何秒か押していると (Pre-Inst)、右か左の「キー」に赤いランプが1秒間点灯する (Inst)。その後5秒間の遅延期間 (Delay) がある。遅延期間終了までサルがホールドレバーを押しつづけていると、左右のキーに同時に白いランプが点灯する。この合図 (Go Signal) に対してサルがホールドレバーから手を離して、手がかりが与えられた側のキーを押すと (Response)、その上の窓が開いてあらかじめ用意してある餌が与えられる (Reward)。報酬としては、レーズン、サツマイモ、リンゴ、キャベツ (のそれぞれ一片) を用いた。約50試行を一つのブロックとして、同じブロック内では継続して同じ報酬を用いた。(B) ワーキングメモリーに関係し、報酬期待には関係しないニューロン。(C) 報酬期待に関係し、ワーキングメモリーには関係しないニューロン。(D) ワーキングメモリーにも報酬期待にも関係するニューロン。図の表記は図3に等しい。各図の左下にはニューロン番号を示す (Watanabe, 1996より改変)

である餌が与えられる (Reward)。報酬としては、レーズン、サツマイモ、リンゴ、キャベツ (のそれぞれ一片) を用いた。約50試行を一つのブロックとして、同じブロック内では継続して同じ報酬を用いた。(B) ワーキングメモリーに関係し、報酬期待には関係しないニューロン。(C) 報酬期待に関係し、ワーキングメモリーには関係しないニューロン。(D) ワーキングメモリーにも報酬期待にも関係するニューロン。図の表記は図3に等しい。各図の左下にはニューロン番号を示す (Watanabe, 1996より改変)

と眼窩部では極めて類似した反応が見られる。先に紹介した強化ニューロンやエラーニューロン、報酬（無報酬）期待ニューロンの見出される割合や活動特性は、両部位間で顕著な差はみられない。さらに人の非侵襲的研究においても、前頭連合野の外側部と眼窩部は報酬期待に関係して共に活性化することが示されている (Thut et al., 1997)。こうした結果は、外側部が認知・実行機能と強く結びついていることを考慮すると驚くべきことともいえる。

一方、情動・動機づけにより強く関わりとされる内側部、眼窩部も、ダマジオが主張するように、高次な認知過程とも言える意思決定に重要な役割を果たしており、外側部-内側・眼窩部の機能に大きな違いはないのではないかとすら思われる。

しかし、両部位には明確な違いも見られる。前頭眼窩野ニューロンの活動は、サルは動機づけレベルや報酬価をより強く反映している (図3)。Schultzらは、報酬期待に関係する前頭眼窩野ニューロンの活動を分析し、これらは報酬の「絶対的な違い」を反映するのではなく、「好みに基づく」報酬の「相対的な違い」を反映した活動を示すこと、さらにこうした活動はサルが手がかり刺激と特定の報酬の結びつきについて学習するのに伴って変化することも明らかにしている (Trembley & Schultz, 1999: 2000)。

一方、認知機能そのものともいえるワーキングメモリー（課題解決のために、必要な情報をアクティブに保持し、それに基づいて操作する過程）に関係した活動は外側部では頻繁にみられるが、前頭眼窩野ではほとんど見られない (Trembley & Schultz, 1999)。さらに外側部には、「報酬の有無とは独立に反応の正否を捉える」というような、認知的側面を強くもつエラーニューロンが見出される (Watanabe, 1989)。

前頭連合野の意思決定に果たす役割についていうと、意思決定の障害はダマジオのいうように腹内側部の損傷で特異的に生じるのではなく、外側部の損傷でも広く見られる (Manes et al., 2002)。また、意思決定事態で外側部が活性化するという非侵襲的研究も多い (Paulus et al., 2001; Huettel et al., 2005)。

これまでの研究を総合すると、利害得失や社会的行動などと結びつき、感情・動機づけが大きく関わる意思決定には腹内側部が重要な役割を果たすのに対し、比較的純粋な論理操作に基づく意思決定にはもっぱら外側部が関わっていると考えられる。

## 5. 外側部における認知情報と動機づけ情報の統合

我々は前頭連合野の外側部が「目標志向行動における認知情報と動機づけ情報の統合」を行っていると考えている。そうした考えを支持する我々の実験を1つ紹介しよう。

ここではいろいろな報酬を用いて、遅延反応課題の1つの変形 (図4A) を訓練したサルの前頭連合野外側部からニューロン活動を記録した。サルはランプが右に呈示されたか、左に呈示されたのかを遅延中憶えておき、それに基づいて反応することによって餌報酬を得ることができた。約50試行を1つのブロックとして同一ブロック内では常に同じ報酬を用いた。そのため、報酬が変わってもそれを数試行経験すれば、サルはそのブロックでどの報酬が用いられているのかを理解し、それを期待することができた。

先に述べたように、前頭連合野の外側部には、ワーキングメモリーに関係するニューロンが多数見出される。図4Bはそうしたニューロンの例である。上から、レーズン、サツマイモ、キャベツが報酬の時の左試行 (図の左側) と右試行 (図の右側) のニューロン活動を示す。このニューロンは手がかり刺激が左に呈示されたときに、右に呈示されたときに比べて遅延期間中により大きな活動を示した。しかしどのような報酬が用いられても、このニューロンの遅延期間中の活動に違いはなかった。このニューロンは「どちらに手がかり刺激が呈示されたのか」を、遅延期間中ワーキングメモリーとして保持する働きを担っていると考えられる。図4Cのニューロンは「報酬期待」に関係したニューロンの例である。このニューロンは遅延期間中、報酬に関する外的手がかりが全くなかったのにも拘らず、報酬がレーズンよりもリ



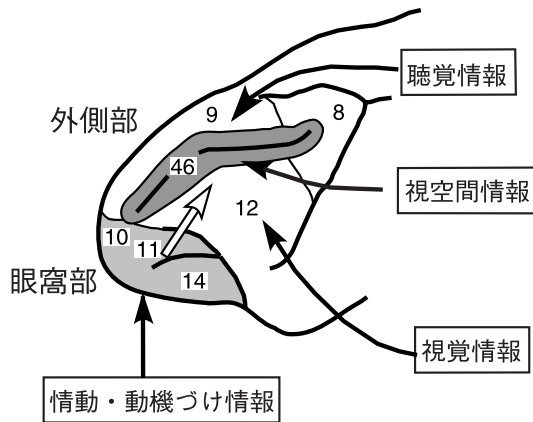


図5 サル前頭連合野の外側部、眼窩部の上行性線維連絡と、両脳部位の機能的関係。

ングで、リングよりもキャベツというように、サルのより好みのものになるにつれ、より多くの予期的活動を示した（報酬を得た後も大きな発射活動を示した）。サルは各報酬ブロック内ではどのような報酬が用いられているのかについて推測することができたことを考えると、この「(報酬)ブロック」の違いによる遅延期間中の活動の違いは、異なった報酬に対するサルの期待過程を反映しているものと考えられる。

最も興味あるのは、報酬期待とワーキングメモリーの両方を担うようなニューロンも多数見出されたことである。図4Dに示したニューロンは、報酬の違いに関係なく遅延期間中は常に左試行で右試行より大きな発射活動を示した。この活動の差は、空間的ワーキングメモリーの保持に関係していると考えられる。一方、このニューロンは報酬がレーズンよりもサツマイモで、サツマイモよりもキャベツで、遅延期間中により大きな発射活動を示した。この遅延期間中の活動は、異なった報酬に対する期待過程に関係していると考えられる。このように、外側部ニューロンにおいては、より好ましい報酬の期待でワーキングメモリーに関連した活動の増強が見られた。

Leon & Shadlen (1999) や Kobayashi et al (2002) は、反応を眼球運動で行う「眼球運動性

遅延反応課題」において、より大きな報酬を用いると、あるいは報酬が期待できない条件と比べてできる条件では、空間的ワーキングメモリーに関係した外側部ニューロンの活動が増強することを見出している。報酬がより好ましいものになるとサルの正解率は向上し、反応時間は短くなる (Watanabe et al., 2001)。彼らの結果も、外側部において、報酬期待がワーキングメモリーのような認知・実行機能の働きをコントロールして行動を導く役割を果たしていることを示しているといえよう。

おもしろいことに人の非侵襲的研究でも、前頭連合野外側部は認知情報と動機づけ情報の統合に重要な役割を果たすことが示されている。たとえば Pochon et al (2002) は、被験者にワーキングメモリー課題を行わせるときに、正解に対して大きな(お金の)報酬、小さな報酬、報酬なし、という3つの条件でfMRI研究を行った。報酬の有無に拘わらず、ワーキングメモリー課題に関係して前頭連合野の外側部で活性化が見られたが、報酬があるときにはワーキングメモリーで活性化した部位がさらに活性化し、しかも大きな報酬で活性化はより大きくなった。

Gray et al (2002) は前頭連合野外側部の認知情報処理に関係した活動が、情動状態に大きな影

響を受けることを見出した。彼らの実験では、被験者はまず情動を喚起する（快適、不快あるいは中性的な）ビデオを見せられた。その後行われた、被験者がワーキングメモリー課題を遂行している間のfMRIスキャン実験によると、課題遂行の成績も、前頭連合野外側部の活動も、ともに喚起された情動に影響を受けること（例えば快適な情動状態では成績の向上とともに前頭連合野外側部の活性化が上昇する）、情動と認知はともに行動のコントロールに重要であることが明らかになった。

最近のWallis & Miller (2003)の研究によると、サルにおいて報酬予測情報に関するニューロン活動は、前頭連合野内ではまず眼窩部で生じ、外側部ではその後に見られる。ごく最近、Barraclough et al (2004)やTsujiimoto & Sawaguchi (2005)は、サルの「反応後」に活動変化を示す外側部ニューロンの中にも、「タスクの違いや行った選択内容」と「その結果得られた報酬の有無」という、認知情報と動機づけ情報の統合に関係するもののあることを報告している。こうしたニューロン活動のデータと解剖学的事実(Barbas, 1993)も考えに入れると、図5に示すように、前頭眼窩野はもっぱら情動・動機づけ機能に関係するのに対し、前頭連合野外側部は、前頭眼窩野からの動機づけ情報と、後連合野からの認知情報を目的志向行動のために統合する働きを担っているのではないかと考えられる。

## 文 献

- 1) Barbas H : Architecture and cortical connections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey. In : *Advances in Neurology* (eds by Chauvel P, Delgado-Escueta AV), Vol. 57. Raven Press, New York, 1993, p.91-115.
- 2) Barraclough DJ, Conroy ML & Lee D : Prefrontal cortex and decision making in a mixed-strategy game. *Nat Neurosci* 7 : 404-410, 2004
- 3) Brodman K : *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Barth, Leipzig, 1909.
- 4) Damasio AR : *Descartes Error : Emotion, Reason and the Human Brain*. Grosset/Putnum, New York, 1994.
- 5) Drewe, EA : Go-no go learning after frontal lobe lesions in humans. *Cortex* 11 : 8-16, 1975.
- 6) Fuster JM : *The Prefrontal Cortex: Anatomy, Physiology, and Neuropsychology of the Frontal Lobe* 3rd ed. Lippincott-Raven, New York, 1997.
- 7) Grafman J : Similarities and distinctions among current models of prefrontal cortical functions. *Annals of the New York Academy of Sciences* Vol. 769, The New York Academy of Sciences, New York, 769 : 337-368, 1995.
- 8) Gray JR, Braver TS & Raichle ME : Integration of emotion and cognition in the lateral prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 99 : 4115-4120, 2002.
- 9) 彦坂和雄 : 報酬と期待 前頭眼窩野, *脳の科学* 23 : 479-486, 2001.
- 10) Hikosaka K & Watanabe M : Delay activity of orbital and lateral prefrontal neurons of the monkey varying with different rewards. *Cereb Cortex* 10 : 263-271, 2000.
- 11) Huettel SA, Song AW & McCarthy G : Decisions under uncertainty : probabilistic context influences activation of prefrontal and parietal cortices. *J Neurosci* 25 : 3304-3311, 2005.
- 12) Kobayashi S, Lauwereyns J, Koizumi M, Sakagami M & Hikosaka O : Influence of reward expectation on visuospatial processing in macaque lateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 87 : 1488-1498, 2002.
- 13) Konishi S, Nakajima K, Uchida I, Sekihara K, Miyashita Y. No-go dominant brain activity in human inferior prefrontal cortex revealed by functional magnetic resonance imaging. *Eur J Neurosci* 10 : 1209-1213, 1998.
- 14) Lhermitte F : Human autonomy and the frontal lobes. Part II : Patient behavior in complex and social situations : the "environmental dependency syndrome" *Ann Neurol* 19 : 335-343, 1986.
- 15) Manes F, Sahakian B, Clark L, Rogers R, Antoun N, Aitken M, & Robbins T : Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain* 125 : 624-639, 2002.
- 16) Miller EK & Cohen JD : An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24 : 167-202, 2001.
- 17) Milner B. & Petrides M : Behavioral effects of

- frontal-lobe lesions in man. *Trends Neurosci* 7 : 403-407, 1984.
- 18) Leon MI & Shadlen MN : Effect of expected reward magnitude on the response of neurons in the dorsolateral prefrontal cortex of the macaque. *Neuron* 24 : 415-425, 1999.
  - 19) O'Doherty J, Kringelback ML, Rolls ET, Hornak J & Andrews C : Abstract reward and punishment representation in the human orbitofrontal cortex. *Nature Neurosci* 4 : 95-102, 2001.
  - 20) O'Doherty JP, Deichmann R, Critchley HD & Dolan RJ : Neural responses during anticipation of a primary taste reward. *Neuron* 33 : 815-26, 2002.
  - 21) Paulus MP, Hozack N, Zauscher B, McDowell JE, Frank L, Brown GG & Braff DL : Prefrontal, parietal, and temporal cortex networks underlie decision-making in the presence of uncertainty. *Neuroimage* 13 : 91-100, 2001.
  - 22) Pochon JB, Levy R, Fossati P, Lehericy S, Poline JB, Pillon B, Le Bihan D & Dubois B : The neural system that bridges reward and cognition in humans : an fMRI study. *Proc Natl Acad Sci USA* 99 : 5669-5674, 2002.
  - 23) Rolls ET : *The Brain and Emotion*. Oxford Univ Press, Oxford, 1999.
  - 24) Rosenkilde CE, Bauer RH & Fuster JM : Single cell activity in ventral prefrontal cortex of behaving monkeys. *Brain Res* 209 : 375-394, 1981.
  - 25) Stuss DT & Benson DF : *The Frontal Lobes*. Raven Press, New York, 1986.
  - 26) Thorpe SJ, Rolls ET & Maddison S : The orbitofrontal cortex : Neuronal activity in the behaving monkey. *Exp Brain Res* 49 : 93-115, 1983.
  - 27) Thut G, Schultz W, Roelcke U, Nienhusmeier M, Missimer J, Maguire RP & Leenders KL : Activation of the human brain by monetary reward. *Neuroreport* 24 : 1225-1228, 1997.
  - 28) Tremblay L & Schultz W : Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature* 398 : 704-708, 1999.
  - 29) Tremblay L & Schultz W : Modifications of reward expectation-related neuronal activity during learning in primate orbitofrontal cortex. *J Neurophysiol* 83 : 1877-1885, 2000.
  - 30) Tsujimoto S & Sawaguchi T : Context-dependent Representation of Response-outcome in Monkey Prefrontal Neurons. *Cereb Cortex* 15 : 888-898, 2005.
  - 31) Tversky A & Kahneman D : Judgment under uncertainty : Heuristics and biases. *Science* 185 : 1124-1131, 1974.
  - 32) Walker AE : A cytoarchitectural study of the prefrontal area of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 73 : 59-86, 1940.
  - 33) Wallis JD & Miller EK : Neuronal activity in primate dorsolateral and orbital prefrontal cortex during performance of a reward preference task. *Eur J Neurosci* 18 : 2069-2081, 2003.
  - 34) Watanabe M : Prefrontal unit activity during delayed conditional Go/No-go discrimination in the monkey. II. Relation to go and no-go responses. *Brain Res* 382 : 15-27, 1986.
  - 35) Watanabe M : The appropriateness of behavioral responses coded in post-trial activity of primate prefrontal units. *Neurosci Lett* 101 : 113-117, 1989.
  - 36) Watanabe M : Reward expectancy in primate prefrontal neurons. *Nature* 382 : 629-632, 1996.
  - 37) Watanabe M, Cromwell HC, Tremblay L, Hollerman JR, Hikosaka K, Schultz W : Behavioral reactions reflecting differential reward expectations in monkeys. *Exp Brain Res* 140 : 511-518, 2001.