

学 位 論 文 題 名

Neuronal Activity Representing Visuospatial Mnemonic  
Processes Associated with Target Selection  
in the Monkey Dorsolateral Prefrontal Cortex

(サル前頭前皮質背外側部においてターゲット選択と結びついた  
視空間性記憶過程を再現するニューロン活動)

学位論文内容の要旨

背景

我々はしばしば雑多な妨害刺激の中から意味のあるターゲットを見つけ出し (ターゲット選択)、それらを一時的に保持する (短期記憶/ワーキングメモリ)。しかし脳内の短期記憶には限られた容量があること、また、ワーキングメモリは注意と記憶過程の両方に関与すると考えられていることから、ターゲット選択と結びついた短期記憶システム過程があると考えるのは理にかなっている。ところが、このことは細胞レベルでは全くアプローチされてこなかった。このようなシステムに関与する (特に視空間情報に関して) 脳領域として、これまで視空間ワーキングメモリに重要な役割を担うことが示されてきた前頭前皮質が考えられる。実際、この領域はターゲット選択にも関与することが示されており、また、ターゲット選択に関与する前頭眼野や頭頂皮質と強い神経結合を持っている。これらのことから本研究では「前頭前皮質には視空間情報に関してのターゲット選択と結びついた記憶過程を再現するニューロン群が存在する」という仮説を立て、この仮説を検証するためにサルに眼球運動を用いた遅延視覚探索課題と遅延反応課題を訓練し、課題遂行中のサルの前頭前皮質背外側部から単一ニューロン活動を記録・解析した。

方法

**被験体**: 2頭のオスのマカクザル (*Macaca mulatta*, 10kg; *Macaca fuscata*, 9kg)。

**行動課題**: 眼球運動遅延視覚探索 (Oculomotor delayed visual search: ODVS) 課題と眼球運動遅延反応 (Oculomotor delayed-response: ODR) 課題。ODVS 課題ではサルが画面中央の注視点を注視することで課題が開始。2秒間の注視後周辺視野に1個のターゲット (赤クロス) と5個の妨害刺激 (赤バーまたは緑クロス) が1秒間呈示される (手がかり期)。3秒間の遅延期の後、注視点が消えこれが Go 信号となりサルはターゲットがあった位置に向かって記憶誘導性のサッケードをすると正答となり報酬がもらえる。ODR 課題は手がかり期にターゲット刺激 (赤クロス) のみが呈示されること以外は ODVS 課題と同様の時間経過で行った。ODVS 課題は手がかり期に妨害刺激の中からターゲット刺

激を見つけ出す過程、すなわちターゲット選択を必要とし、遅延期にはその情報を保持する必要があるので記憶を必要とする。しかし、ODR 課題はターゲットのみが呈示されるのでターゲット選択は必要としないが遅延期には ODVS 課題と同様に記憶を必要とする。

ニューロン活動記録とデータ解析: サルがこれらの課題をランダムに遂行中にエルジロイ電極を用いた細胞外記録をおこなった。本研究ではターゲット選択と記憶を対象としたので、手がかり期と遅延期の活動に着目して解析を行った。手がかり期の前の1秒間をコントロール期とし、この期間より手がかり期で有意に大きな活動(Mann-Whitney *U*-test,  $P < 0.05$ )を少なくとも一つのターゲット方向に関して示したものを cue-related activity とした。また、遅延期の発火頻度がコントロール期よりも有意に高いものを delay-period activity とした。さらに、delay-period activity がターゲット方向で有意に異なった場合(ANOVA,  $P < 0.05$ )、そのニューロンは directional delay-period activity を示したとみなした。さらに、two-way ANOVA(課題条件と方向)を適用し、課題条件の効果を調べた。

## 結果

合計 728 個のニューロン活動を記録した。これらのうち 522 個が課題に関連した有意な活動変化を示した。それらのうち、97 個は cue-related activity を示し、411 個は delay-period activity を示した。411 個の delay-period activity のうち、252 個はターゲットの方向によって有意に異なる活動を示した(directional delay-period activity)。Cue-related activity を示したニューロンはその活動の大きさが、ODR 課題よりも ODVS 課題で有意に大きい場合が多く、これら 97 個をポピュレーションで見たときにはこのことがさらに明らかであった。一方、252 個の directional delay-period activity を示したニューロンのうち、112 個は主に ODVS 課題において有意な delay-period activity を示した(これらを “VS-neuron” と分類した)。残りの 140 個は ODVS 課題と ODR 課題のどちらにおいても同様の directional delay-period activity を示すニューロンでこれらを “DR-neuron” とした。ODR 課題のみで directional delay-period activity を示すニューロンは見られなかった。VS-neuron と DR-neuron の空間チューニングをガウス関数で調べた所、これらのニューロン群は同様の空間チューニングを示した。また、delay-period activity の時間経過(開始潜時、ピーク時間)も両グループで同様だった。さらに、これらのニューロン群をポピュレーションレベルで解析したところ、DR-neuron では delay-period activity が ODVS と ODR 課題で同様であったが、VS-neuron においては、ODVS 課題でのみ持続的な delay-period activity を示すことがより明らかになった。また、妨害刺激の属性を変えても、delay-period activity は変化しなかった。

## 考察

本研究では ODVS 課題と ODR 課題遂行中のサルの前頭前皮質背外側部から単一ニューロン活動を記録・解析し、主に delay-period activity を調べた。そして、DR-neuron と VS-neuron の2つのニューロン群を見つけた。今回見つかった DR-neuron は従来の研究で報告された視空間記憶過程を再現するニューロン群と同様と考えられる。VS-neuron が本研究の主な発見なので、これに関して考察する。VS-neuron は ODVS 課題で directional delay-period activity を示したニューロンであるが、記憶誘導サッケードの潜時や正答率が ODVS 課題と ODR 課題間で差がなかったこと、さらにこれらの課題はランダムに行われていたことから全体的な覚醒や課題の難しさがこの活動に反映したこ

とはありそうにない。妨害刺激の種類を変えた場合でも同様の delay-period activity が観察されたことから、視覚刺激の物理的特性自体が VS-neuron に影響したこともなさそうである。また、時間的プロファイルや空間チューニングが DR-neuron のものと同様であった。以上のことから VS-neuron は DR-neuron と同様に遅延期の中にターゲットの視空間位置をコードする、すなわち、視空間記憶過程に関与すると考えられる。しかし、VS-neuron は手がかり期にターゲット選択によって選ばれた視空間情報(ターゲット位置)を保持するので、これらのニューロン群は DR-neuron よりも、より特異化した役割、つまり、「選択結果の保持」を担うと結論できる。さらに、ターゲット選択は選択的注意の一形態であると考えられているので、VS-neuron は “*attention-memory system*” を形成していると考えられる。時間経過や空間チューニングが DR-neuron と同様であったことから、この *attention-memory system* は従来報告されてきたようなより一般的な “*general visuospatial memory system*” とは並列的に背外側前頭前皮質内に再現されていることが示唆される。そして、この *attention-memory system* は様々な妨害情報からターゲットを見つけ出して保持しなければならない時、すなわち、注意の要求が高い時に使われるだろう。前頭前皮質背外側部の担うワーキングメモリの主な役割は、どのような状況下でも適切な行動を導くことにあるので、この *attention-memory system* はワーキングメモリの中心的なシステムかもしれない。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 福 島 菊 郎

副 査 教 授 渡 邊 雅 彦

副 査 教 授 澤 口 俊 之

学 位 論 文 題 名

## Neuronal Activity Representing Visuospatial Mnemonic Processes Associated with Target Selection in the Monkey Dorsolateral Prefrontal Cortex

(サル前頭前皮質背外側部においてターゲット選択と結びついた視空間性記憶過程を再現するニューロン活動)

本研究は前頭前皮質背外側部にターゲット選択の結果を保持する特別の記憶システムが存在することを発見したものである。

我々は雑多な情報の中からターゲットを選択しそれを一時的にメモリとして保持し、次の行動を導くという一連の認知機能を働かせている。この一連の機能に関与する脳領域として前頭前皮質が考えられるが、これまでターゲット選択とメモリの関係に関して前頭前皮質では研究がされてこなかった。本研究では「前頭前皮質には視空間情報に関してのターゲット選択と結びついた記憶過程を再現するニューロン群が存在する」という仮説を立て、この問題にニューロンレベルでアプローチした。2頭のサルを被験体とし、眼球運動を用いた遅延視覚探索 (Oculomotor Delayed Visual Search: ODVS) 課題と遅延反応 (Oculomotor Delayed-Response: ODR) 課題を訓練し、これらの課題を遂行中に前頭前皮質背外側部から単一ニューロン活動を記録・解析した。97個のニューロンが手がかり刺激に関連する活動を示したが、その活動の大きさは ODR 課題中よりも ODVS 課題中でより大きくなった。252個のニューロンが方向性のある遅延期活動を示し、これらのニューロンは2つのニューロン群、VS-neuron (ODVS 課題のみで有意な方向性のある遅延期活動を示したニューロン群) と DR-neuron (ODVS、ODR の両方の課題で有意な方向性のある遅延期活動を示したニューロン群) に分類できた。そしてこれらのニューロン群は同様の空間チューニング (チューニング幅とベストダイレクション) を示し、遅延期活動の時間経過 (開始潜時とピーク時間)、さらに全体的な活動パターンも類似していた。これらの結果から、前頭前皮質背外側部が視空間性のターゲット選択と結びついた記憶システム (Attention-memory system) とより一般的な記憶システム (general memory system) を含み、さらにそれらが並列的に存在することを示唆されると結論した。

口頭発表後、副査の渡邊教授から、ニューロン活動はエラー試行ではどのように変化するのか、

チューニングは変わるのか、空間情報以外についてはどうか、伝達物質などとの関係はどうか、についての質問があった。ついで、主査の福島教授から、二つの記憶システムが直列的に存在する可能性、これらのニューロン群の皮質内分布についての質問があった。認知行動学分野の田中講師から刺激属性による違いの定量的解析は行っていないのか、VS-neuron の遅延期活動が反映するものは何かについての質問があった。最後に副査の澤口教授から本研究が医学に貢献する意義についての質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は自らの実験経験および先行研究による知識に基づいて、概ね適切な回答を行った。

この論文は、ヒトと近い認知機能を持つサルで、ターゲット選択と結びついた記憶システム (Attention-memory system) が存在することを世界で初めて明らかにしたこと、さらに、前頭前皮質の担う高次脳機能の理解をより深めたことで高く評価された。

審査員一同は、これらの成果や申請者の研鑽を高く評価し、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。