

氏名	わた なべ ゆみこ 渡 辺 由美子
学位の種類	博士 (人間・環境学)
学位記番号	人博第221号
学位授与の日付	平成16年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	人間・環境学研究科人間・環境学専攻
学位論文題目	Functional role of the mediodorsal nucleus of the primate thalamus in working memory (作業記憶におけるサル視床背内側核の機能的役割)
論文調査委員	(主査) 教授 船橋新太郎 教授 江島義道 教授 大東祥孝

論文内容の要旨

作業記憶とは情報の一時的な貯蔵と同時に情報の操作や処理をも含む神経機構で、会話や文章の理解、思考や推論など、様々な高次認知機能に関わることが知られている。従来の研究から、作業記憶には前頭連合野が密接に関わることが示されているが、前頭連合野と線維連絡を持つ他の脳領域の関与も強く示唆されている。間脳の視床背内側核はそうした領域の一つで、動物を用いた神経心理学的研究やヒトの臨床症状による知見などから作業記憶との関わりが示唆されているが、詳細な神経生理学的研究はなされていない。作業記憶に関わる神経機構を理解するためには、視床背内側核が作業記憶にどのように関与しているかを神経生理学的に解明することが必要である。そこで、サルを用いた神経生理学的手法により、以下の3点を明らかにする目的で研究を行った。

- ①作業記憶課題に関連した視床背内側核の神経活動を解析することで、視床背内側核が作業記憶にどのように関わっているかを明らかにする。
- ②視床背内側核の神経活動が表象する情報を解析することで、情報の操作や処理への視床背内側核の関与を明らかにする。
- ③視床背内側核の神経活動と前頭連合野の神経活動を比較することにより、両領域の作業記憶への関与の違いの有無を明らかにする。

これらの目的を達成するために、空間情報の作業記憶を必要とする2種類の行動課題を使用し、これらの課題を遂行中のサルの視床背内側核より単一神経活動を記録し、解析した。遅延眼球運動課題(ODR課題)では、3秒の遅延後に視覚刺激の呈示位置に眼球運動を行わせた。条件性遅延眼球運動課題(R-ODR課題)では、3秒の遅延後に視覚刺激の呈示方向に対して90°時計回りの方向に眼球運動を行わせた。

ODR課題に関連した神経活動を解析した結果、視床背内側核よりODR課題の手がかり刺激呈示、遅延、眼球運動などに関連したニューロン活動が見出された。課題関連活動を示したニューロン141個中、26%が手がかり刺激呈示期に、53%が遅延期に、84%が眼球運動期に有意な活動変化を示した。手がかり刺激呈示期活動、眼球運動期活動の大部分は一過性の興奮性応答であった。遅延期間活動を示したニューロンの多くは遅延中に持続的な興奮性活動を示したが、活動が漸増または漸減するもの、抑制性の活動を示すものも存在した。眼球運動期の活動は眼球運動前活動と眼球運動後活動に分類でき、このうち74%は眼球運動前活動を示した。各課題関連活動の刺激が呈示される位置や運動の方向に対する選択性を調べたところ、手がかり刺激呈示期活動の全て、及び、遅延期間活動の76%が方向選択性を示した。また、眼球運動前活動の78%は方向選択性を示したが、眼球運動後活動の74%は方向選択性を示さなかった。

今回得られた視床背内側核の神経活動を、同じ課題を使って前頭連合野で記録された神経活動と比較した。その結果、手がかり刺激呈示期活動、遅延期間活動を示したニューロンの割合は両領域で類似していたが、眼球運動期活動を示したニューロンの割合は、前頭連合野(56%)に比べ、視床背内側核で有意に高かった(84%)。また、前頭連合野では眼球運動後活動が大部分であったのに対して、背内側核では眼球運動前活動が大部分を占めた。これらの結果は、視床背内側核が、情

報の入力、保持、出力、そして処理といった作業記憶の各側面に関わっていることを示している。しかし、同時に、視床背内側核の役割は前頭連合野の役割と同一ではなく、特に眼球運動関連活動の特徴が両領域で異なり、運動の発現や制御における背内側核のより強い関与が明らかになった。

次に、ODR、R-ODRの両課題で記録した課題関連活動を解析した。ODR課題では視覚刺激の提示方向と遅延後の眼球運動方向が一致しているが、R-ODR課題では90°異なる。そこで、課題関連活動の最大応答方向を両課題で比較することにより、課題関連活動が表象する情報が視覚情報であるか、運動情報であるかを決定することができる。またR-ODR課題の遂行には、視覚情報から運動情報への情報変換が必要である。したがって、同一課題関連活動の特徴を両課題で比較することにより、視覚情報から運動情報への情報変換機構を解析することができ、視床背内側核の情報の操作や処理への関与を明らかにすることができる。解析の結果、以下の点が明らかになった。視床背内側核のニューロン活動は、手がかり刺激提示期には視覚情報を、眼球運動期にはほとんどが運動情報を表象していた。一方遅延期には、視覚情報を表象するニューロン活動と運動情報を表象するニューロン活動がほぼ1:1の割合で見つかった。この結果は、視床背内側核が情報の操作や処理にも関わっていることを示している。これらの結果を前頭連合野で得られている結果と比較すると、視床背内側核では、遅延期・眼球運動期に運動情報を表象するニューロン活動の割合が有意に高いことが示された。

このように、視床背内側核は、情報の一時貯蔵に加えて情報の操作や処理にも関わっているが、前頭連合野と比較するとより運動などの出力側の機能に関わっていることが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

作業記憶とは、今行っている課題や認知活動に必要な情報を一時的に貯蔵する仕組みである。課題や認知活動に必要な情報は課題や活動の進行に伴って変化していくことから、作業記憶には、情報の一時的な貯蔵と同時に、貯蔵している情報の処理や操作も含まれると考えられている。話ことばや文章の理解、暗算などをはじめ、思考や推論、意思決定においてもこのような仕組みが不可欠であることから、作業記憶は様々な認知機能の基礎過程を構成していると考えられている。そこで、作業記憶の仕組みを手がかりにすることにより、高次認知機能の仕組みを探る研究が行われてきている。

1990年以降に行われた多くの研究により、大脳皮質前頭連合野が作業記憶の遂行に密接に関わっていることが明らかにされた。同時に、作業記憶の遂行においては、前頭連合野に加えて、他の皮質連合野や皮質下の様々な構造の関与も明らかにされている。このような中で、前頭連合野とのみ双方向性の非常に緊密な線維連絡をもつ視床背内側核は、前頭連合野の機能と密接に関わると推測され、作業記憶の遂行においても重要な役割を演じていると考えられているが、それを確かめる研究はほとんど行われてこなかった。申請者は、このような中、視床背内側核に注目して研究を実施した。

本研究の特徴は下記の3点に要約できる。

第1点は、視床背内側核が前頭連合野と非常に緊密な解剖学的関係にあることに注目し、前頭連合野の働きと比較することにより視床背内側核の働きを理解しようとした点にある。そのため、前頭連合野の研究に用いられた遅延眼球運動課題(ODR課題)を使用して、同一の条件下で視床背内側核からニューロン活動を記録し、前頭連合野で得られている結果と直接比較を行った。その結果、前頭連合野で見出されているニューロン活動と同じパターン、同じ特徴を示す活動が視床背内側核でも観察されることを明らかにし、視床背内側核が作業記憶に関わっていること、また、情報の入力、保持、出力、そして処理という作業記憶の全ての側面に関わっていることを示した。しかし同時に、眼球運動関連活動の特徴が両領域で大きく異なることを見出し、視床背内側核の役割は前頭連合野の役割と同一ではないこと、背内側核は運動の発現や制御により強く関与していることを明らかにした。

第2点は、視床背内側核のニューロンが、情報の一時貯蔵と同時に、情報の処理にも関わることを示した点にある。そのため、ODR課題と条件性遅延眼球運動課題(R-ODR課題)を用い、同一ニューロンの示す活動の特徴を比較した。ODR課題では視覚刺激の提示方向と遅延後の眼球運動方向が一致しているが、R-ODR課題では90°異なる。そこで、同一ニューロンから記録した活動の最大応答方向を両課題で比較することにより、課題関連活動が表象する情報が視覚情報であるか、運動情報であるか、を決定することができる。この方法を用いて、視床背内側核の手がかり刺激提示期の活動は視覚情報を表象し、眼球運動期の活動はほとんどが運動情報を表象しているが、遅延期には、視覚情報を表象する活動と運動情報を表

象する活動がほぼ1：1の割合で存在することを見つけた。これは、課題が手がかり刺激呈示期から遅延期を経て眼球運動期へと進行するのに伴い、視床背内側核のニューロンの表象する情報が、手がかり刺激に関する視覚情報から眼球運動に関する情報へと変化することを示している。このように、視床背内側核においても情報の処理や操作が行われていることが明らかになった。

第3点は、先に示した研究結果により、視床背内側核が単なる情報の中継点ではなく、認知機能に関わる重要な情報処理が行われている部位であることを明確に示した点にある。間脳の視床は、末梢からの情報を大脳に送るための中継点であり、また大脳からの情報を脳幹や脊髄、小脳に送るための中継点と考えられてきた。しかし、本研究の結果は、視床背内側核が前頭連合野からの情報を受け取る単なる中継核ではないことを明確に示した。そして、今後両者の間でどのような情報の授受が行われているかを検討することにより、様々な認知機能の遂行における視床背内側核の役割をより一層明らかにできることを示した。

本研究は、前頭連合野の機能との類似性を明らかにすることにより、作業記憶における前頭連合野と視床背内側核との間の機能的な相互作用の重要性を示した。同時に、本研究の成果は、情報の中継点と考えられてきた視床の役割の再検討を促すものであり、認知機能の神経機構を考えていく上で大変重要な知見である。このように、本学位申請論文は、認知の神経機構の解明をめざして創設された人間・環境学専攻環境情報認知論講座にふさわしい内容を備えたものと言える。

よって本論文は博士（人間・環境学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成16年1月16日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。