

(続紙 1)

京都大学	博士（ 人間・環境学 ）	氏名	Jorge Mario Andreau
論文題目	Neural mechanisms of executive control by the prefrontal cortex during memory retrieval processes in a pair-association task （対連合課題における記憶検索の実行制御に関わる前頭連合野神経機構）		
(論文内容の要旨)			
特定の目的を達成するために、様々なプロセスを協調させて働かせる仕組みは実行制御（executive control）と呼ばれ、前頭連合野が関与する重要な働きであることが知られている。しかしながら、前頭連合野がこのような機能をどのような仕組みを通して行っているかは明らかではない。本研究では、長期記憶に貯蔵されている情報の検索過程で、前頭連合野から発せられると考えられている制御信号を検討することにより、実行制御における前頭連合野の役割を明らかにしようと試みた。 第1章ではまず、実行機能（executive function）とはある目的を達成するために複数の機能を協調させて働かせる仕組みであり、前頭連合野の損傷によりこの機能が障害されること、近年の脳機能イメージング研究などによりこの考えが支持されていることを説明している。そして、前頭連合野が関わる実行制御の具体例として記憶情報の検索過程をとりあげ、視覚刺激による対連合課題（pair-association task）を使用した研究により、下側頭葉で記憶検索関連活動が観察され、この活動が前頭葉からの信号により制御されている可能性が示されている。しかしながら、前頭葉で生成される制御信号がどのようなものかは明らかではない。そこで本実験では、対連合課題実行中の動物の前頭連合野から細胞活動を記録し、記憶検索に関連した制御信号の解明を通して、前頭連合野の実行制御の仕組みを明らかにすることを目的とした。 第2章では、サルを研究に使用すること、課題として12対の視覚刺激による対連合課題を用いること、前頭連合野の外側部から単一細胞活動を記録し解析すること、ならびに解析法が説明されている。 第3章では対連合課題の行動成績が示され、サルは自身が学習した記憶情報に基づいて課題を実行していたことが示されている。 第4章では、刺激として用いた視覚刺激に対する応答の特徴が説明されている。合計24の視覚刺激から12対の刺激対を作成し、これらの刺激に対する細胞の応答をみたところ、特定の視覚刺激に対して選択的に応答する細胞が多く見いだされ、その応答は呈示条件の違い（見本刺激、参照刺激、妨害刺激など）によらず、同じ大きさ、潜時を示した。また、見本刺激に対して選択的応答を示した細胞の80%は、特定の刺激対に対する選択的な応答を示し、特定の刺激対の情報を強く反映していることを示した。これらの細胞における平均反応潜時を先行研究で観察された下側頭葉細胞の反応潜時と比較すると、記憶情報の検索時に、前頭連合野が下側頭葉へ情報検索のための制御信号を送って			

いる可能性を支持する結果であった。

第5章では、見本刺激呈示後に挿入されている5秒間の遅延期間の活動が解析されている。遅延期間活動においても、見本刺激として呈示した刺激に対する選択性が観察されている。遅延期間活動を持つ細胞の多くが見本刺激呈示時にも応答を示し、両活動の刺激選択性に有意な類似が見出されたことから、遅延期間活動の一部は見本刺激の情報を反映していることが示されている。これらの細胞の活動も、刺激対の情報を保持していることが確認されている。また、刺激対の一方が呈示された試行での見本刺激に対する応答と、他方の刺激が呈示された試行での遅延期間活動との間に有意な相関のある細胞も見出された。下側頭葉で同様の活動パターンを示す細胞が見出されており、前頭連合野で見出されたこのような細胞も、記憶の検索に関与していることが示された。下側頭葉で観察されたこのような細胞は、前頭葉からの信号による記憶の検索に関与していることが示されていることから、見本刺激の情報を反映した遅延期間活動をもつ前頭連合野細胞が、下側頭葉の細胞活動に影響していることが示唆される。

第6章では、今回の研究結果をもとに、どのような仕組みで記憶情報が検索され、その過程で下側頭葉と前頭連合野でどのような相互作用が生じているのかが説明されている。それによると、記憶検索においては、入力された視覚情報により下側頭葉細胞が活動すると同時に、その活動が前頭連合野に送られ、前頭連合野細胞で見本刺激に対する応答とその後の遅延期間活動が生じる。生じた遅延期間活動はトップダウン制御信号として下側頭葉に送られ、下側頭葉に貯蔵されている関連情報を活性化させる。活性化された情報は再び前頭連合野に送られ、そこで判断や意思決定が行われ、行動（Go反応かNo-Go反応か）として表出される。長期記憶から情報を検索する際に、前頭連合野から後部連合野へ、このような仕組みを通してトップダウン的に制御信号が送られることにより、必要な情報が取り出され、行動選択に用いられると説明している。

(論文審査の結果の要旨)

前頭連合野の損傷による障害の説明に実行機能 (executive function) という概念が用いられる。実行機能とは、ある目的を達成するために、様々な機能を協調させて働かせる仕組みである。実行機能を実現するために、前頭連合野は、他の脳部位で行われている作業をモニターすると同時に、目的にそった出力を出すために、それらの部位で行われている作業を制御していると考えられ、その制御のためにトップダウン制御信号を送っていると考えられている。前頭連合野がトップダウン制御信号を他の脳部位に送っていることは、様々な研究で明らかにされているが、その実態は明らかにされていない。

一方、脳機能イメージング研究で、記憶検索に際して前頭連合野が賦活することが報告されている。また、前頭連合野の損傷により、記憶自体には影響はないものの、記憶方法や記憶情報の時間関係の認知などが障害されることが知られており、記憶検索における前頭連合野の関与が明らかにされている。さらに、対連合課題 (pair-association task) を用いた動物実験で、下側頭葉ニューロンの記憶検索関連活動が前頭葉からのトップダウン信号により制御されている可能性が示されている。

前頭連合野から出されるトップダウン制御信号が実行機能において重要な働きをしているが、その実態は明らかでないこと、記憶検索過程で前頭連合野からトップダウン信号が出されることから、本論文では、記憶検索過程に現れる前頭連合野のニューロン活動を解析することにより、前頭連合野から出されるトップダウン制御信号を解明し、実行機能に関わる神経機構を理解しようと試みている。

本研究では対連合課題を使用した。一般の対連合課題では、任意に組み合わせた刺激対 (たとえば、「ガス」と「水」) を記憶し、対の一方の刺激呈示 (「ガス」) により他方の刺激 (「水」) を想起するという方法が用いられる。その実行には刺激対の記憶と的確な情報の想起が必要であり、記憶研究に適した課題である。今回の研究では動物を使用することから、人工的に作成した24の視覚刺激から12対の刺激対を作成し、使用している。この課題を用いた研究が下側頭葉で行われ、記憶検索関連活動が記録されると同時に、この活動が前頭葉からのトップダウン信号により制御されていることが示されている。本研究では、下側頭葉で実施された研究結果と対比させて、結果を考察している。

12対の視覚刺激による対連合課題実行中のサルの前頭連合野外側部から記録したニューロン活動を解析した結果、見本刺激呈示期に多くのニューロンで有意な応答が観察され、そのニューロンの多くで特定の刺激対に対する選択的な応答が観察されている。刺激対に対する選択性の強さを下側頭葉と比較した結果、前頭連合野の方が刺激対に対する選択性が強いことを明らかにしている。また、刺激呈示に対する応答潜時を比較した結果、前頭連合野の潜時は、末梢から下側頭葉へのボトムアップ入力の前頭葉から下側頭葉へのトップダウン入力の潜時の中間にあることから、この応答がトップダウン信号として機能している可能性が示されている。

一方、遅延期間活動を持つニューロンでは、多くが見本刺激呈示時にも応答し、両活動の刺激選択性の類似から、遅延期間活動が見本刺激の情報を反映していることを示した。また、遅延期間活動の多くが刺激対に対する選択性を示すことも確認されている。さらに、下側頭葉の記憶検索関連活動と同様の活動も前頭連合野で見出されており、この活動を示す前頭連合野ニューロンも記憶検索に関与していること、トップダウン制御信号として下側頭葉の活動に影響している可能性が示されている。

このように、本論文は前頭連合野の重要な機能である実行機能において主たる役割を果たすトップダウン制御信号の実態を明らかにしたものであり、前頭連合野で観察された2種類の活動がそれに関わっていることを明らかにしている。様々な研究で前頭連合野が発するトップダウン制御信号の重要性が語られる一方で、その実態が明確ではなかったが、今回の研究はその一端を明らかにしたものであり、前頭連合野の機能理解に大きく貢献するものである。同時に、共生人間学専攻認知・行動科学講座認知科学分野の理念に適った論文であると考ええる。

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24年1月26日、論文内容とそれに関連した事項について口頭試問を行った結果、合格と認めた。

Webでの即日公開を希望しない場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降