

氏 名 井 上 雅 仁
 学位(専攻分野) 博 士 (人間・環境学)
 学 位 記 番 号 人 博 第 101 号
 学位授与の日付 平 成 12 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 空間位置情報の作業記憶における前頭連合野の役割

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

様々な認知活動には一時的な情報の貯蔵機構が不可欠であり、このような情報の一時貯蔵機構は作業記憶（ワーキング・メモリ）と呼ばれている。本論文では、視覚刺激が提示された位置情報の作業記憶を手がかりに、第2章では作業記憶に関わる神経機構を大脳皮質前頭連合野で明らかにした結果が、第3章では作業記憶に関わる脳内神経機構における前頭連合野の位置づけを検討した結果が報告されている。

空間位置の作業記憶を必要とする課題として遅延反応課題が知られている。この課題を行っているサルの前頭連合野から記録されるニューロン活動の分析により、遅延期間に持続的な興奮性活動（遅延期間活動）を示し、運動の手がかりとして提示された視覚刺激の提示位置に対する選択性を持つニューロンが多数存在することが見いだされている。このようなニューロンは視野のある範囲内に提示された視覚刺激の提示位置の情報を保持していることから、位置の記憶受容野（記憶野）を持つと考えられている。記憶野の大きさや視野内の位置の分布から、個々のニューロンの記憶野間には大幅な重複があり、このような重複によるある種の相互作用により、さらに複雑な位置情報の生成が可能になると想像されている。しかし、このような相互作用の存在を確かめる研究はなされていない。

第2章では、記憶野内に提示された視覚刺激により誘発される遅延期間活動が、記憶野外に提示される視覚刺激により影響を受けるかどうかを検討し、記憶野を持つニューロンどうしの相互作用が存在することを確かめた。注視と記憶誘導性眼球運動を組み合わせた2種類の遅延反応（ODR課題とs-ODR課題）をサルに学習させた。ODR課題は、手がかり期に視覚刺激が視野内の1ヶ所に提示され、3秒の遅延後その位置へ記憶誘導性眼球運動をする課題で、ニューロンの記憶野の決定及び最大の遅延期間活動を示す位置（最大応答位置）の決定に用いた。s-ODR課題では、手がかり期に視覚刺激を視野内の2ヶ所（1ヶ所は必ず最大応答位置）に順次提示し、遅延後それらの位置に提示された順序で眼球運動をさせた。前頭連合野背外側部から記録した単一ニューロン活動を分析した結果、ニューロンの約4割で、手がかりとなる視覚刺激が記憶野内に提示されたにもかかわらず、別の視覚刺激が視野の特定の部位（たとえば注視点の上側の視野内、あるいは注視点の左上の視野内など）に提示されると、遅延期間活動の増大または減弱や消失が生じた。この結果は、遅延期間活動を示すニューロンは、記憶野の内外のある場所に連続して手がかり刺激が提示されるとそれにより影響を受け、誘発された遅延期間活動の大きさが変化することを示している。このことは、近傍に記憶野を持つ前頭連合野のニューロン間や重複した領域に記憶野をもつニューロン間に興奮性または抑制性の相互作用が存在することを示している。そして、このようなニューロン間相互作用により、より複雑な情報表現（たとえば、提示順序に依存する活動パターン、提示位置の組み合わせに依存する活動パターンなど）が生成されることが示された。

一方、前頭連合野背外側部が作業記憶に関わっていることは様々な研究により明らかにされてきているが、同時に、作業記憶に関わる脳部位は前頭連合野のみではないことも明らかにされてきている。

第3章では、遅延反応を手がかりに、空間位置の作業記憶に関わる前頭連合野背外側部以外の脳領域の同定と、これらの脳領域間の機能分担を明らかにする研究を行った。まず、空間位置情報の作業記憶に関与する脳領域を同定する目的で、手

がかり刺激の提示された位置の作業記憶を必要とする ODR 課題と必要としない視覚誘導性眼球運動 (VGS) 課題をサルに学習させ、これらの課題遂行時の脳内局所血流量の変化を H_2^{15}O を用いた陽電子断層撮影法 (PET) により測定した。ODR 課題遂行時には VGS 課題遂行時に比較して、前頭連合野背外側部、前頭眼野、前頭眼窩野、前頭極、前部帯状回、頭頂間溝周辺領域、後部帯状回、上側頭溝周辺領域、第 3 次視覚野で血流量の有意な増加が観察された。頭頂間溝周辺領域、上側頭溝周辺領域や第 3 次視覚野は必要な空間情報の選択や処理に、前頭眼野や後部帯状回は反応時に行われる記憶誘導性眼球運動の制御に、残りの領域は情報の一時貯蔵や処理 (視覚情報から運動情報への変換など) に関わっていると考えられる。さらに、空間位置情報の一時貯蔵に関わる脳領域を同定する目的で、情報の貯蔵期間が 2 秒間の ODR 課題と 0.1 秒間の ODR 課題をサルに行わせ、両課題遂行時の脳内局所血流量の変化を測定した。その結果、貯蔵期間が 2 秒の ODR 課題では 0.1 秒の ODR 課題と比較して、前頭連合野背外側部、前頭眼窩野、前部帯状回の 3 ヶ所で血流量の有意な増加が観察された。神経生理学的研究により前頭連合野背外側部で観察される遅延期間活動が前部帯状回の多くのニューロンでも観察されていることから、前頭連合野背外側部だけでなく、前部帯状回や前頭眼窩野も空間位置情報の一時貯蔵に関わっていることが明らかになった。

このように、前頭連合野背外側部のニューロン間に存在する興奮性・抑制性の相互作用が、作業記憶における情報の操作や処理において重要な役割を果たしていること、また、作業記憶には脳内の多くの異なる領域が関わりと同時に、それらの間に機能分担の存在することが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

会話や文章の理解、暗算をはじめ、思考、判断、推理などにおいて、これらの作業に必要な情報の一時的な貯蔵が不可欠である。このような場面で用いられる情報の一時貯蔵機構は、作業記憶 (あるいはワーキング・メモリ) という名前で呼ばれている。作業記憶における情報の一時貯蔵の仕組み、ならびにそこで行われる情報処理の仕組みを明らかにすることにより、思考、判断、推理などの仕組みを理解することができると考えられている。今までに行われた様々な研究により、前頭連合野が作業記憶に深く関わっており、中でもこの部位の多くのニューロンで観察される遅延期間活動 (手がかりとしての刺激提示とそれに基づく反応との間に挿入された待ち時間の間に生じる持続的な発火活動) が情報の一時貯蔵に関わっていることが明らかにされてきている。しかしながら、作業記憶のもう一つの重要な働きである情報の操作や処理の仕組みについては、まだほとんど明らかにされていない。また、作業記憶に関わる前頭連合野以外の脳部位の同定やその機能に関しても十分に明らかにされていない。本論文はこれらの点に注目して行われた 2 種類の研究で構成されている。

第 1 の研究 (第 2 章) では、情報の操作や処理の仕組みを探る目的で、遅延反応課題 (空間位置の作業記憶を必要とする) を行っているサルの前頭連合野から記録されたニューロン活動の分析が行われている。遅延期間活動をもつニューロンの空間位置選択性は記憶野という概念を用いることにより記述できること、個々のニューロンの記憶野には大幅な重複があることが知られている。本研究では、活動を記録しているニューロンの記憶野の内外に運動目標としての位置情報を連続して提示し、これによる遅延期間活動の大きさの変化を検討し、近傍に記憶野を持つ前頭連合野のニューロン間や重複した領域に記憶野をもつニューロン間に興奮性または抑制性の相互作用が存在することを明らかにした。この知見は、すでに報告されている提示された位置の組み合わせに関する情報を反映する活動や、刺激の提示された位置や順序の組み合わせを反映する活動などが生成される仕組みを説明できると同時に、一時貯蔵されている情報の操作や統合など、情報の処理機構にニューロン間の相互作用が重要な関与をしていることを示している。

一方、空間位置の作業記憶に関わる脳領域を全脳を対象に挙げて調べるためには、脳内局所血流量の微小な変化を測定でき、それをもとに脳活動部位を同定できる非侵襲性の陽電子断層撮影法 (PET) が有効である。

第 2 の研究 (第 3 章) では、浜松フォトリクス (株) 中央研究所の動物実験用 PET 装置を使用し、空間位置情報の作業記憶に関与する脳領域、ならびに空間位置情報の一時貯蔵に関わる脳領域を同定する目的で、脳内局所血流量の変化を測定している。その結果、空間位置情報の処理に関わる頭頂間溝周辺領域や第 3 次視覚野など背側系の賦活、記憶誘導性眼球運動の制御に関わる前頭眼野や後部帯状回の賦活、そして空間位置情報の一時貯蔵に関わる前頭連合野背外側部、前部帯状回、前頭眼窩野の賦活を見いだした。この結果は、作業記憶には脳内の多くの異なる領域が関わりと同時に、それらの間に機能分担の存在することを示しており、今後これらの領域間の相互作用の検討が重要な研究テーマになることを指摘した点は重

要である。また、今回賦活の観察された前頭極や前頭眼窩野は機能的には未知の点の多い領域である。これらの領域の機能を作業記憶の観点から探求が可能であることを示した点も重要である。

このように、本研究は、近傍に記憶野を持つ前頭連合野のニューロン間や重複した領域に記憶野をもつニューロン間に興奮性または抑制性の相互作用が存在し、このような相互作用により、より複雑な情報表現が可能になることを明らかにした。このことは、作業記憶の重要な働きの一つである情報の操作や処理過程をニューロン間に存在する相互作用により説明できることを示したものであり、思考や判断など、いわゆる高次脳機能の解明に向けて重要な点を指摘したものとして高く評価できる。また、空間位置の作業記憶に関わる前頭連合野以外の脳部位を同定するとともに、それらに見られる機能分担を明らかにした。そして、作業記憶の仕組みをさらに詳細に検討するためには、これらの領域間の動的な相互作用が重要な要素になることを明らかにした点は、今後の研究方向を考える上で重要な指摘である。

本申請者が所属する環境情報認知論講座の目的の一つは、神経系のシステムとしての機能を論理的に解析し、知覚・認識・記憶・思考・推論等の脳の高次機能を考究することであり、本研究はこの目的に沿ったものである。

よって本論文は博士（人間・環境学）の学位論文として十分価値あるものと認める。また、平成12年2月21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。