

神経系における情報表現とその動的な変化を手がかりにした

思考メカニズムの研究

平成12-13年度 文部科学省 科学研究費補助金

(基盤研究 (C) (2))

研究成果報告書

(課題番号 12680793)

京都大学図書



9810055224

附属図書館

平成14年3月

研究代表者 船橋新太郎

(京都大学 総合人間学部)

科研

2001

350

神経系における情報表現とその動的な変化を手がかりにした

思考メカニズムの研究

平成12-13年度 文部科学省 科学研究費補助金

(基盤研究 (C) (2))

研究成果報告書

(課題番号 12680793)

平成14年3月

研究代表者 船橋新太郎

(京都大学 総合人間学部)

平成12-13年度 文部科学省 科学研究費補助金

基盤研究 (C) (2)

研究成果報告書

課題番号 12680793

研究課題

「神経系における情報表現とその動的な変化を手がかりにした思考メカニズムの研究」

研究組織

研究代表者： 船橋新太郎 (京都大学総合人間学部 教授)

研究協力者： 竹田和良 (京都大学大学院人間・環境学研究科 博士課程)

研究協力者： 渡辺由美子 (京都大学大学院人間・環境学研究科 博士課程)

交付決定額 (配分額)

(金額単位：千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成12年度	2,000	0	2,000
平成13年度	1,200	0	1,200
総計	3,200	0	3,200

研究発表

1. 学会誌等

- (1) Funahashi, S. and Inoue, M. (2000) Neuronal interactions related to working memory processes in the primate prefrontal cortex revealed by cross-correlation analysis. *Cerebral Cortex*, 10: 535-551
- (2) 渡辺由美子、船橋新太郎 (2000) 「視床の機能的役割 記憶」 *Clinical Neuroscience*, 18: 903-905.
- (3) Watanabe, Y., Takeda, K. and Funahashi, S. (2000) A Comparison of working memory-related activity between primate prefrontal and thalamic neurons. *Society for Neuroscience Abstract* 26 (part 1): 976.
- (4) Takeda, K. and Funahashi, S. (2000) Different distributions of spatial firing patterns represent difference of information and processes in the primate prefrontal cortex. *Society for Neuroscience Abstract* 26 (part 1): 976.
- (5) Watanabe, Y. and Funahashi, S. (2000) Working memory-related activity of primate thalamic neurons. *Neuroscience Research* (suppl. 24): S102.
- (6) Takeda, K. and Funahashi, S. (2000) Representation of spatial information by the neuronal population of the prefrontal cortex. *Neuroscience Research* (suppl. 24): S147.
- (7) Funahashi, S. (2001) Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neuroscience Research*, 39: 147-165.
- (8) 船橋新太郎 (2001) 「前頭連合野とワーキングメモリ」 *神経研究の進歩*, 45: 223-234.
- (9) Takeda, K. and Funahashi, S. (2001) Transformation from visual information to motor outputs by prefrontal cortical neurons revealed by the population vector analysis. *International Conference on Biological Physics (ICBP 2001) Abstract*, 73.
- (10) Funahashi, S. (2001) Prefrontal contribution in controlling sequential reaching behavior. *Society for Neuroscience Abstract* 27 (part 2): 1933.
- (11) Funahashi, S. (2001) Can working memory explain functions of the prefrontal cortex? *Japanese Journal of Physiology*, 51 (Suppl.): S32.
- (12) Takeda, K. and Funahashi, S. (2001) Temporal modulation of delay-period activity related to the transformation from visual inputs to motor outputs: an analysis using population histogram. *Neuroscience Research* (in press)
- (13) Watanabe, Y. and Funahashi, S. (2001) A comparison of directional

selectivity of working memory related activity observed in primate medial thalamic neurons. *Neuroscience Research* (in press)

- (14) Takeda, K. and Funahashi, S. (2002) Prefrontal task-related activity representing visual cue location or saccade direction in spatial working memory tasks. *Journal of Neurophysiology*, 87: 567-588.
- (15) Funahashi, S. and Takeda, K. (2002) Population-vector analysis by primate prefrontal neuron activities. *Journal of Biological Physics*, 28: 1-11.

2. 口頭発表

- (1) 船橋新太郎 (2000)
「作業記憶における視床背内側核の機能的役割に関する研究」
特定領域研究 (A) 「脳研究の総合的推進に関する研究」 班会議
(平成12年6月23日—24日：岡崎市)
- (2) 船橋新太郎 (2000)
「柔軟な情報表現とその動的な変化に関わる前頭連合野神経回路の研究」
特定領域研究 (A) 「神経回路」 班会議
(平成12年8月22日—24日：札幌市)
- (3) 竹田和良、船橋新太郎 (2000)
「前頭連合野のニューロン集団による情報表現 —条件性遅延眼球運動課題に関連した活動—」
第23回日本神経科学学会大会
(平成12年9月4日—7日：横浜市)
- (4) 渡辺由美子、船橋新太郎 (2000)
「作業記憶に関連したサル視床ニューロンの活動」
第23回日本神経科学学会大会
(平成12年9月4日—7日：横浜市)
- (5) Takeda, K. and Funahashi, S. (2000)
“Different distributions of spatial firing patterns represent difference of information and processes in the primate prefrontal cortex.”
30th Annual Meeting, Society for Neuroscience
(平成12年11月4日—9日：ニューオリンズ市)
- (6) Watanabe, Y., Takeda, K. and Funahashi, S. (2000)
“A comparison of working memory-related activity between primate prefrontal and thalamic neurons.”
30th Annual Meeting, Society for Neuroscience
(平成12年11月4日—9日：ニューオリンズ市)

- (7) 船橋新太郎 (2000)
「ワーキングメモリの神経機構」
JST 領域探索プログラム「情と意を科学する」第3回研究会
(平成12年12月11日—13日：和光市)
- (8) 船橋新太郎 (2001)
「ワーキングメモリで前頭連合野の機能を説明できるか」
第x回日本生理学会大会シンポジウム「前頭連合野の機能をめぐる諸相」
(平成13年3月29日—31日：京都市)
- (9) 船橋新太郎 (2001)
「ワーキングメモリと前頭連合野の機能」
科学者と哲学者の会
(平成13年7月1日：京都市)
- (10) Takeda, K. and Funahashi, S. (2001)
“Transformation from visual information to motor outputs by prefrontal cortical neurons revealed by the population-vector analysis.”
4th International Conference on Biological Physics (ICBP 2001)
(平成13年7月30日—8月3日：京都市)
- (11) Takeda, K. and Funahashi, S. (2001)
“Temporal modulation of delay-period activity related to the transformation from visual inputs to motor outputs: an analysis using population histogram.”
Joint France-Japan Symposium on Cognitive Neuroscience
(平成13年9月20日—21日：和光市)
- (12) Watanabe, Y. and Funahashi, S. (2001)
“A comparison of directional selectivity of working memory related activity observed in primate medial thalamic neurons.”
Joint France-Japan Symposium on Cognitive Neuroscience
(平成13年9月20日—21日：和光市)
- (13) 船橋新太郎 (2001)
「作業記憶と前頭葉」
第24回日本神経科学学会シンポジウム「情と意を科学する」
(平成13年9月26日—28日：京都市)
- (14) 竹田和良、船橋新太郎 (2001)
「視覚情報から運動情報への変換に関わる遅延期間活動の時間変化 — ポピュレーション・ヒストグラムによる解析」
第24回日本神経科学学会

- (平成13年9月26日—28日：京都市)
- (15) 渡辺由美子、船橋新太郎 (2001)
「サル視床内側部における作業記憶関連活動の方向選択性の比較」
第24回日本神経科学学会
(平成13年9月26日—28日：京都市)
- (16) 船橋新太郎 (2001)
「前頭連合野とワーキングメモリ」
第12回高次脳機能障害シンポジウム『21世紀の治療薬創製の展望』
(平成13年10月25日—26日：富山市)
- (17) 竹田和良、船橋新太郎 (2001)
「ポピュレーション・ベクトル解析法を用いた前頭連合野ニューロンの空間情報処理の可視化」
生理学研究所研究会『マルチニューロン活動と脳内情報処理(3)』
(平成13年10月25日—26日：岡崎市)
- (18) Funahashi, S. (2001)
“Prefrontal contribution in controlling sequential reaching behavior.”
31st Annual Meeting, Society for Neuroscience
(平成13年11月10日—15日：サンディエゴ市)
- (19) 船橋新太郎 (2001)
「作業記憶における視床背内側核の機能的役割に関する研究」
特定領域研究(A)「脳研究の総合的推進に関する研究」研究成果報告会
(平成13年12月17日—18日：東京)
- (20) 渡辺由美子、竹田和良、船橋新太郎 (2001)
「前頭連合野—視床間結合の機能的役割に関する研究」
特定領域研究(C)「先端脳」班会議
(平成13年12月19日—20日：東京)

3. 出版物

- (1) 船橋新太郎 (2000)
「ワーキングメモリの神経機構と前頭連合野の役割」
苅阪直行編『脳とワーキングメモリ』、京都大学学術出版会、p. 21-49.
- (2) 船橋新太郎 (2000)
「作業記憶」
甘利俊一、外山敬介編『脳科学大事典』、朝倉書店、p.175-179.
- (3) 船橋新太郎 (2001)
「ワーキングメモリの神経回路」

科学技術振興事業団領域探索プログラム『情と意を科学する ―人とは何か―』
報告書、p. 66-91.

(4) 船橋新太郎 (2001)

「ワーキングメモリから思考の仕組みを探る」

『人環フォーラム 創立10周年記念号』 p. 42-47.

(5) 船橋新太郎 (2001)

「船橋新太郎」

京都大学心理学教官連絡会編『21世紀の心理学に向かって ―京都大学の現状と未来―』ナカニシヤ出版、p. 22-25.

研究成果

目 次

I. 神経系における情報表現とその動的な変化を手がかりにした思考メカニズムの研究

ー前頭連合野におけるワーキングメモリをてがかりにー

1. はじめに
2. ワーキングメモリ
3. ワーキングメモリをどのようなシステムと考えるか
4. ワーキングメモリと前頭連合野
5. ワーキングメモリに関わる神経機構
6. 情報の一時貯蔵機構
7. 前頭連合野における情報の処理機構
8. 前頭連合野ニューロン間に観察される機能的相互作用
9. 情報の出力・提供機構
10. 情報の選択・入力機構
11. 情動系からの入力
12. 文献

II. 添付論文

1. Funahashi, S. and Inoue, M. (2000) Neuronal interactions related to working memory processes in the primate prefrontal cortex revealed by cross-correlation analysis. *Cerebral Cortex*, 10: 535-551
2. Funahashi, S. (2001) Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neuroscience Research*, 39: 147-165.
3. Takeda, K. and Funahashi, S. (2002) Prefrontal task-related activity representing visual cue location or saccade direction in spatial working memory tasks. *Journal of Neurophysiology*, 87: 567-588.

神経系における情報表現とその動的な変化を手がかりにした 思考メカニズムの研究

—前頭連合野におけるワーキングメモリをてがかりに—

船橋新太郎

1. はじめに

私たちは、毎日の生活の中で、どっちにすべきか、どちらを選ぶべきか、の判断をしなければならないことがよくある。どのような状況であっても、今の状況を把握し、記憶や経験にもとづいて、最も妥当と思われる解決策を考えだし、行動にうつすことができる。毎日の生活の中に現れるさまざまな問題を、適切に、そしてすばやく解決するためには、脳の柔軟な情報処理が不可欠である。柔軟な脳の情報処理は、神経系のどのようなしくみにより実現されているのだろうか。

私たちが毎日の生活のさまざまな場面でする判断や決断が、知性や理性にのみもとづくものであり、記憶や経験によって規定されたアルゴリズムによってのみ行われるものであるとすると、同じ状況に遭遇した人がとる判断や決断の方向はいつも同じであろうと考えられる。そのようなアルゴリズムを組み込まれたロボットなら、同じ状況に置かれれば常に同じ判断や選択をするだろうということは容易に想像できる。しかし、人の行動は、このロボットのような単純なものではない。同じ状況に遭遇しても、判断や決断の方向は以前のそれと必ずしも同じではない。その時の気分や感情、気分とまではいかないある種の内的な状態、「虫の知らせ」とか「第6感」とかで表現されるある種の感覚などによって、判断や決断の方向が左右される。気分、感情、情動、動因という用語で表現されるある種の内的な状態により脳内情報処理が影響を受け、結果として思考や推論や判断の方向性が影響をうけることを考えると、人の行動を理解する上で、感情、情動を切り離すことはできない。ロボットにはない人の人らしい行動のしくみは、感情や情動をとおして明らかにできるのかも知れない。しかしながら、思考、推論、判断などの高次脳機能の研究は、感情や情動の影響をあまり考慮することなく進められてきた。その理由は、思考、推論、判断のしくみ自体がまだそれほど明らかでないからであろう。

ここでは、思考、推論、判断の基礎過程と考えられているワーキングメモリを取りあげ、そのしくみにはどのような構成要素や神経回路がかかわり、それらがどのように機能しているのかをまず考えてみる。そして、そのしくみに感情、情動系がどのような影響を及ぼしているかを考えてみることにする。

2. ワーキングメモリ

会話や文章の理解、暗算、判断、推論や思考など、さまざまな認知活動に一時的な情報の保持が不可欠であることは広く認められている。このような活動における一時的な情報の保持や処理機構として、“ワーキングメモリ”がよく用いられている^{2, 28)}。ワーキングメモリとは、「状況の変化の文脈を過去数分間にわたって貯蔵するものであり、それによって事象の知覚、談話の理解、推理や算数の課題など、さまざまな活動や課題の遂行が可能になるようなものである」(平凡社「心理学事典」より)。ワーキングメモリとは、例えてみれば作業机のようなものであり、ある作業に必要な情報を一時的に貯蔵しておく場所である。目的に応じてさまざまな作業が行われることから、そこへは多種多様な情報が入力されることになる。しかし、そこに貯蔵される情報は、今行われている作業、あるいはこれから行おうとする作業に必須なものである。また、一時的な貯蔵とはいえ、情報はなんらかのしくみにより能動的に保持される。つまりワーキングメモリとは、ある認知的な活動や課題を行うために必要な情報を、必要な期間能動的に貯蔵するメカニズムと考えることができる^{2, 5)}。

ワーキングメモリとして一時貯蔵される情報にはさまざまな種類のものが考えられるが、入力され貯蔵される情報は、今行われている認知活動に必須な情報である。特定の認知活動に必要な情報を入力し貯蔵するためには、内外に存在するさまざまな情報の中から必要な情報を選択し、貯蔵庫に入力するメカニズムが必要である。また、活動に伴う状況の変化などにより、必要な情報や必要とする情報処理は時々刻々変化してゆく。そこで、活動状況や活動文脈の変化に応じて、一時貯蔵されている情報は次々に更新・置換されたり、変化・処理されてゆく必要がある。このように考えると、ワーキングメモリとは、さまざまな認知活動に不可欠な情報の一時貯蔵機構であると同時に、貯蔵すべき情報の選択や、貯蔵している情報の操作・処理をも含む情報処理システムであると考えることができる^{4, 28)}。

3. ワーキングメモリをどのようなシステムと考えるか

ワーキングメモリは、ある活動に必要な情報の一時貯蔵機構であると同時に、貯蔵されている情報の操作や処理をも含む情報処理システムであると考えられる。そこで、これを実現するために必要な神経機構を考えると、次のようになる。ワーキングメモリとは、短期間ではあるが、ある期間中必要な情報を能動的に保持するメカニズムである。そこで、情報を能動的に貯蔵する神経機構(情報の一時貯蔵機構)が不可欠である。一方、一時貯蔵機構に保持される情報としては、外界から入力された感覚情報、長期記憶から取り出されてきた情報、脳の他の部位で行われている情報処理を制御する制御情報、行動や行為などの出力情報、一時貯蔵機構上で処理された結果の情報や処理途中の情報

など、さまざまなものが考えられる。しかし、一時貯蔵機構に入力され保持される情報は、今行われている活動に直接かかわるものである。そこでワーキングメモリには、さまざまな情報の中から必要な情報を取捨選択し、貯蔵機構に入力する神経機構（情報の選択・入力機構）が必要である。ところで、一時貯蔵機構に貯蔵されている情報は今行われている認知活動に直接かかわる情報であるが、活動の進行に伴って必要な情報も変化する。このような変化に対応するためには、貯蔵している情報を更新・置換したり、操作を加えたり、情報を統合して新たな情報を生成したりしなければならない。そこでワーキングメモリには、情報の操作や統合にかかわる処理機構（情報の処理機構）が必要である。さらに、一時貯蔵されている情報は必要とする脳部位に出力され、長期記憶として保存されたり、制御信号として他の脳部位で行なわれている情報処理に影響を与えたり、運動や行為として表出されるであろう。そこでワーキングメモリには、貯蔵している情報を必要とする部位へ効率よく出力する神経機構（情報の出力・提供機構）が必要である。

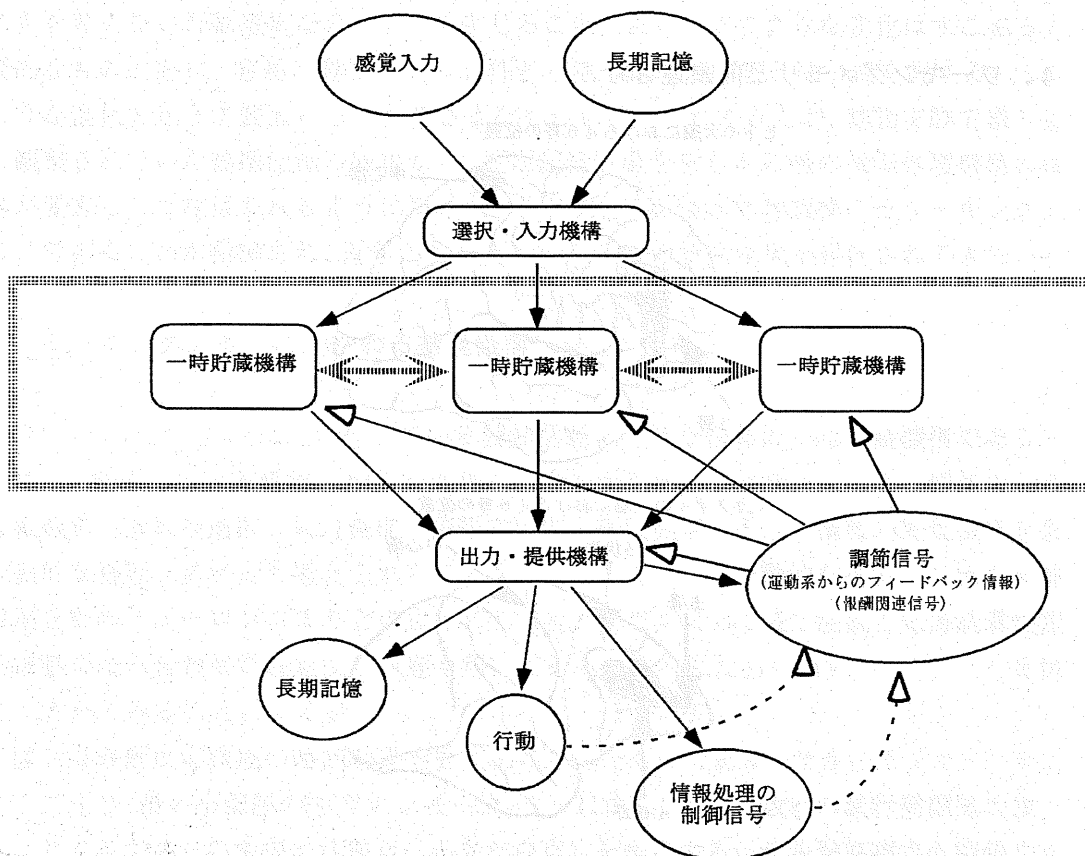


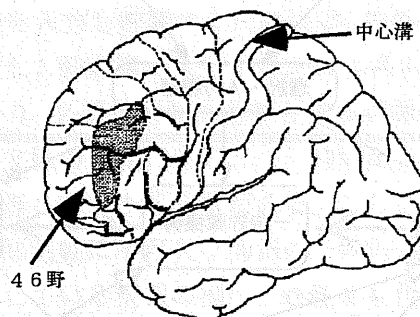
図1：4つの機構からなるワーキングメモリのモデル

このように考えると、ワーキングメモリとは、図1に示したように、能動的に情報を

貯蔵する「情報の一時貯蔵機構」、さまざまな情報の中から必要な情報を選択し一時貯蔵機構に入力する「情報の選択・入力機構」、貯蔵している情報を関連部位に出力する「情報の出力・提供機構」、そして、貯蔵している情報の操作や統合にかかわる「情報の処理機構」や「調節信号」から構成される情報処理システムであると考えられる^{4, 13)}。そして、後述するように、ここにあげた機構のいくつかは、単一のニューロンあるいはニューロン集団の機能として理解できる可能性がある^{4, 13)}。一方、情報の処理機構は、他の3つのように独立した機構と考えるよりはむしろ、情報の一時貯蔵機構どうしの相互作用や、一時貯蔵機構と入力機構や出力機構との間の相互作用により、貯蔵されている情報が変化してゆく過程と考えることができる証拠も存在する⁴⁾。このように、ワーキングメモリは、情報の一時貯蔵機構、情報の選択・入力機構、情報の出力・提供機構、そして情報の処理機構から成る動的な情報処理システムと考えることができる。そして、思考、推論、判断などに不可欠な内的な情報処理過程とは、情報の一時貯蔵機構間や情報の一時貯蔵機構と他の機構間の相互作用などによって生じる、脳内情報表現のダイナミックな変化過程ととらえることができるのではないだろうか。

4. ワーキングメモリと前頭連合野

ヒトの脳における46野の位置



マカクザルの脳における46野の位置

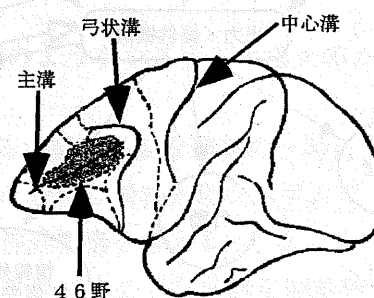


図2：ヒトとマカクザルの脳における前頭連合野の位置。

図では空間情報のワーキングメモリにかかわる領域である46野が強調されている。

ワーキングメモリにかかわる動的な情報処理システムは、脳のどこで担われているのだろうか。ワーキングメモリの概念を用いると前頭連合野の機能や障害の特徴をうまく説明できることを Goldman-Rakic (1987) が指摘し¹⁷⁾、前頭連合野に中央実行系が存在する可能性を Baddeley (1986) が示唆²⁾して以来、前頭連合野とワーキングメモリとの密接な関係を支持する研究が数多く報告されている。

前頭連合野は、図2に示したように、額のすぐ後ろ側にある大脳皮質の一部分（中心溝の前にある運動関連皮質より前の皮質部分）で、ヒトの大脳皮質全体の3割を占める大きな領域であり、また、霊長類の中でもヒトで最も大きく発達した部位である。そのため、人を理解する上で前頭連合野の機能の理解は不可避である、と考えられてきた。にもかかわらず、現在に至るまで未知の領域として残されてきた理由は、前頭連合野に大きな損傷を受けても、感覚・知覚障害や運動障害はもちろん、記憶や学習の障害も全く生じない一方で、性格や感情の変化（積極性・自発性・創造性の消失、多幸感、感情の起伏の増加など）、ある種の知性の変化（問題解決行動の欠如、計画性の欠如、定型的な問題の解決はできるが、応用問題を解決できない、など）、社会的行動の変化（リスクを考えない行動選択など）などを生じることにある。このような変化はすこぶる人間的なものであり、容易に動物モデルを作れる他の領域の障害とは一線を画する。このような変化を起こす要因としてさまざまなものが考えられてきたが、動物実験で繰り返し観察されていた短期記憶の障害から、短期記憶貯蔵を含むある種の情報処理機構の損傷が要因として注目されるようになった。そして、この情報処理機構こそワーキングメモリであることが指摘され、近年これを支持する多数の研究成果が報告されてきている。

5. ワーキングメモリにかかわる神経機構

ワーキングメモリとは、今行っている認知活動に必要な情報の一時貯蔵機構であると同時に、貯蔵している情報の操作や処理をも含む情報処理システムであり、情報の一時貯蔵機構、情報の選択・入力機構、情報の出力・提供機構、そして情報の処理機構を含む動的な神経システムと考えられることを述べた。このような動的な神経システムが前頭連合野のニューロンによりどのようにして担われているのかを、注視と記憶誘導性眼球運動を組み合わせた遅延反応課題を用いて行ってきた私たちの研究^{8, 9, 10, 11, 12)}を例に、考えてみることにする。

図3は遅延反応課題の時間経過を模式的に示したものである。サルはモンキー・チェアに座り、暗い小部屋の中でテレビ・モニターに面している。数秒の試行間隔の後、テレビ・モニターの中央に注視点（小さな白点）を呈示する。サルが注視点の凝視を1秒間（注視期間）続けると、注視点の周辺に白色の小さな四角形が1個0.5秒間現れて（手がかり刺激呈示期）、消える。手がかり刺激呈示期、そしてこれに続く3秒の遅延期（眼球運動開始までの待ち時間）の間、サルが注視点を凝視していると、遅延期の

終了と同時に注視点が消える。これを合図に、四角形の現れた位置まで 0.5 秒以内（反応期）に眼球運動をすれば、サルに報酬を与える。この課題では、眼球運動の目標位置を示す四角形が、実験者が設定した 8 か所の呈示位置のうちランダムに選択された 1 か所に呈示される。手がかりとなる四角形の現れる位置が試行ごとに変化するため、試行ごとに刺激呈示位置の情報の入力、保持、消去を繰り返す必要がある。

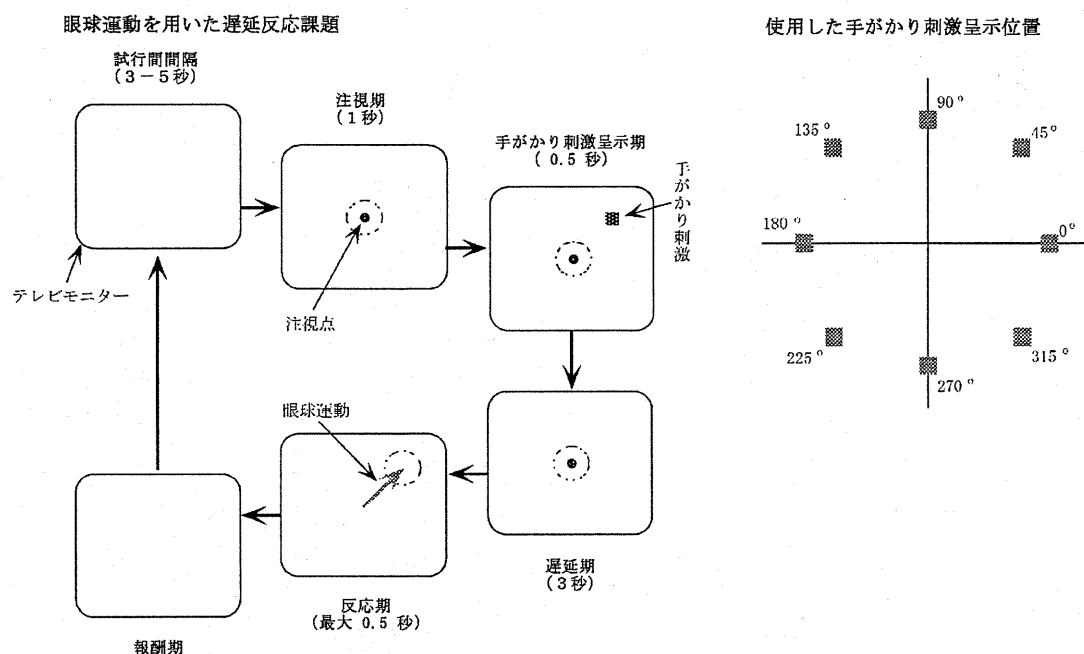
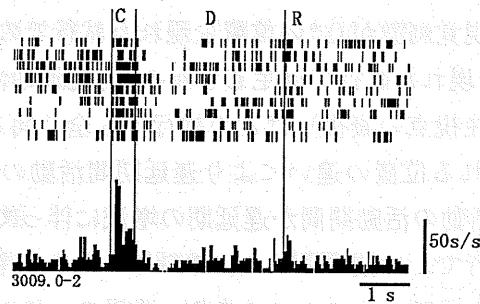


図 3：注視と記憶誘導性眼球運動を組み合わせた遅延反応課題の模式図と、この課題で用いられている 8 ケ所の手がかり刺激呈示位置。

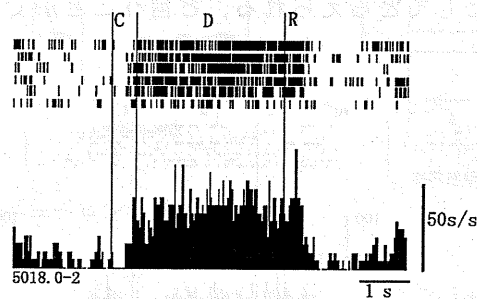
図 4 は前頭連合野から記録されたニューロン活動の例である。ニューロン活動は、課題イベントとの関連により、手がかりとして呈示した視覚刺激に対する応答、遅延期間に生じる持続的な遅延期間活動、反応期に生じる眼球運動関連活動に分類できる。課題関連活動をもつニューロンのうち約 3 割が手がかり刺激に対する応答を、約 6 割のニューロンが遅延期間活動を、そして約 6 割のニューロンが眼球運動関連活動を示した。以下に、観察された課題関連活動の特徴と、ワーキングメモリにかかわる神経機構との関係を考えてみる。

前頭連合野ニューロンの応答の例

手がかり刺激呈示に対する応答



遅延期間活動



眼球運動関連活動

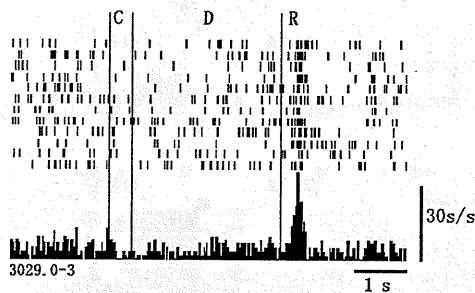


図4：前頭連合野ニューロンで観察される3種類の典型的な課題関連ニューロン活動。

それぞれの例の上図は各試行でのニューロンの発火の様子を、下図は課題の時間経過にともなうニューロンの発火量の推移を示す。図中のCは手がかり刺激呈示期、Dは3秒の遅延期、Rは眼球運動の行なわれる反応期を示す。

6. 情報の一時貯蔵機構

図4の中段の図は、遅延期間中に生じる持続的活動（遅延期間活動）の例である。遅延期間活動は、手がかり刺激の呈示後 300 - 400 ms の潜時で発火頻度の増加を生じ、遅延期間中発火を持続する。多くのニューロンではほぼ一定した発火頻度で持続するが、中には遅延期間の終了に向かって発火頻度が漸増するものや、漸減するニューロンも存在した。また、42%のニューロンでは、遅延期間中発火頻度の持続的減少が見いだされている⁸⁾。

このような遅延期間活動の特徴は、その大部分が、図5に見られるような手がかり刺激の呈示される位置に依存した応答の変化（位置選択性）を示すことである⁸⁾。この例では、手がかりとなる視覚刺激が0°の位置に現れた試行でのみ興奮性の遅延期間活動が生じるが、他の位置に現れた試行では生じなかった。遅延期間中の呈示される刺激（注視点）や動物の行動（注視点の凝視）はどの試行でも全く同じであるにもかかわらず、手がかり刺激の呈示される位置の違いにより遅延期間活動の出現に大きな違いが見られた。また、遅延期間活動の活動期間が遅延期の増減に伴って増減し、さらに、この活動は正しく反応する試行でだけ観察された。このことから、遅延期間活動は課題に必要な情報の一時貯蔵機構を反映すること、つまり、情報の一時貯蔵とは、特定のニューロンの持続的な発火活動としてとらえられる、とすることができる^{4, 8, 13)}。

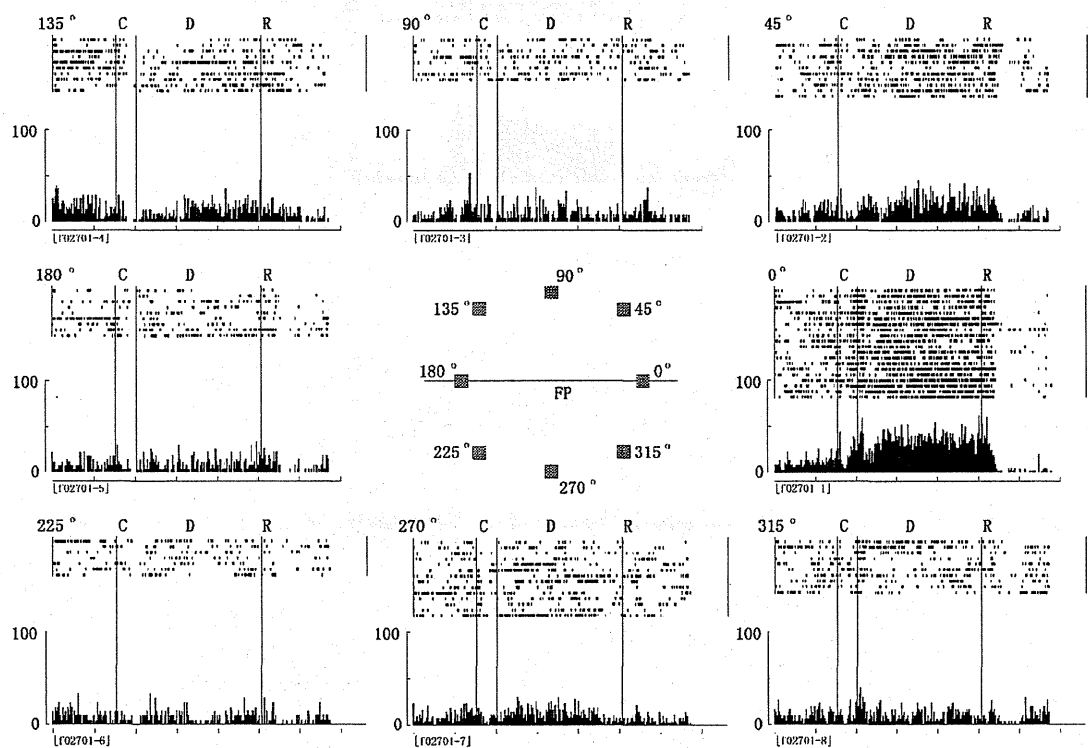


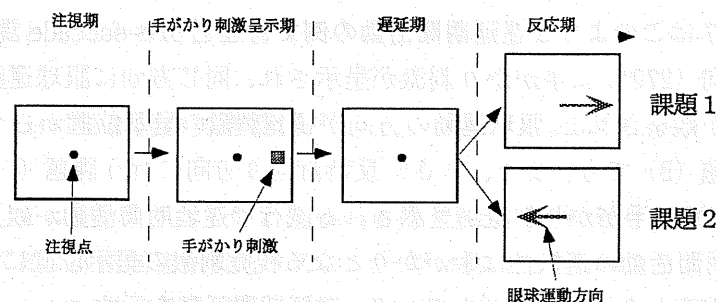
図5：あるニューロンが示した位置選択性をもつ遅延期間活動。

中央の図は手がかり刺激呈示位置を、周辺の8個の図は、それぞれの手がかり刺激呈示位置に視覚刺激が呈示された試行でのニューロン活動のようすを示す。

ところで、実験に使用している遅延反応課題において、正しく反応するために必要で、遅延期間中保持しなければならない情報は、手がかりとなる視覚刺激の呈示位置、あるいは、遅延後に行う眼球運動の方向や大きさである。そこで、遅延期間活動が、視覚刺

激に関する情報を反映しているのか、運動に関する情報を反映しているのかを調べるため、船橋ら（1993）は、遅延終了後に視覚刺激の呈示位置へ眼球運動をする課題（遅延 pro-saccade 課題）と、遅延終了後に視覚刺激の呈示位置とは反対方向に眼球運動をする課題（遅延 anti-saccade 課題）の両方をサルに行わせ、同一ニューロンで観察される遅延期間活動を解析した⁷⁾。

2種類の課題



両課題でのニューロン活動

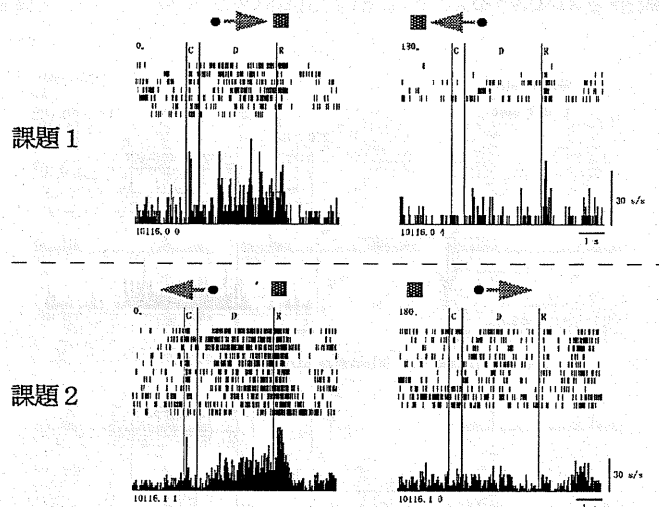


図6：遅延 pro-saccade 課題（課題1）と遅延 anti-saccade 課題（課題2）における同一ニューロンの遅延期間活動の比較。

両課題でのニューロン活動を示す図の上方には、注視点に対する手がかり刺激呈示位置と眼球運動の方向を模式的に示した。

その結果の1例を図6に示した。このニューロンは、遅延 pro-saccade 課題（課題1）では、手がかり刺激が注視点の右側に呈示され、反応時に右方向に眼球運動する条件で有意な遅延期間活動を生じ、一方遅延 anti-saccade 課題（課題2）では、反応時に左方向に眼球運動をする条件で遅延期間活動を生じた。遅延期間活動の出現が、眼球運動の方向の違いによらず、手がかり刺激が呈示された位置に依存することから、この遅延

期間活動は手がかりとして呈示した視覚刺激の呈示位置に関する情報を反映している
と結論できる。分析した遅延期間活動の約7割は視覚刺激が呈示された位置の情報を表
象し、残りの3割では遅延後に行われる眼球運動の方向を表象していることが明らかにな
った。同様の結果は、二木と渡辺（1976）の実験でも報告されている²⁹⁾。

また最近、遅延 pro-saccade 課題と、遅延後の眼球運動を視覚刺激の呈示位置から
90° 時計回り方向、または、90° 反時計回り方向に行う課題とを組み合わせ、同
一ニューロンの遅延期間活動の選択性を比較した実験でも、同様の結果が見いだされて
いる³⁵⁾。図7はこのような遅延期間活動の例で、遅延 pro-saccade 課題（A）では、注
視点の下方（270°）に手がかり刺激が呈示され、同じ方向に眼球運動をする試行で遅
延期間活動が観察された。眼球運動の方向が視覚刺激の呈示位置から90° 時計回り方
向になる課題（B）でも、また、90° 反時計回り方向に行う課題（C）でも、注視点の
下方（270°）に手がかり刺激が呈示される試行で遅延期間活動が観察された。この結
果は、遅延期間活動の選択性は手がかりとなる視覚刺激の呈示位置に依存し、眼球運動
の方向には依存しないことを示している。遅延期間活動を示すニューロンの約8割でこ
のような活動が観察されている。

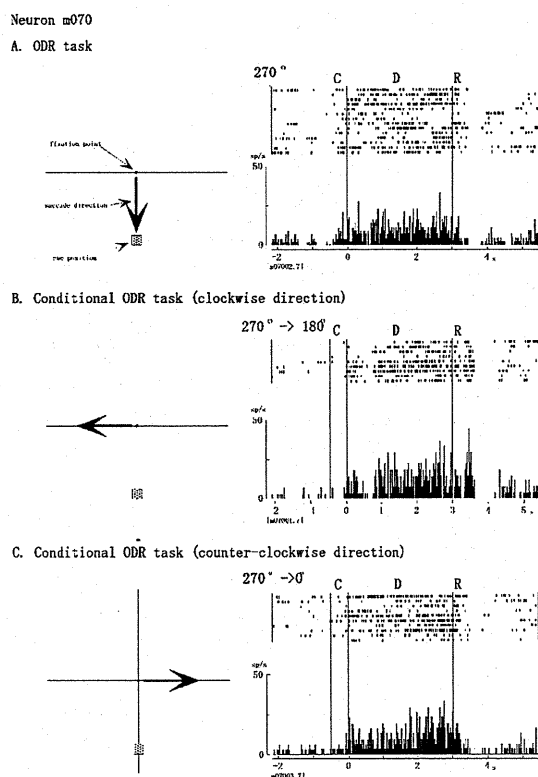


図7：あるニューロンで記録された、手がかり刺激の呈示位置は同じであるが、遅延後の
眼球運動の方向が異なる3種類の課題での遅延期間活動。

このように、前頭連合野ニューロンの一部が情報の一時貯蔵機構として機能していること、情報を一時貯蔵するしくみは遅延期間活動にみられるようなニューロンの持続的な発火活動としてとらえられることが明らかになっている。同様の持続的な遅延期間活動は、手の運動を用いた遅延反応課題^{12, 29)}、遅延見本あわせ課題^{14, 27, 30, 31, 32)}、遅延つきの条件性 Go/No-go 学習課題³⁹⁾など、遅延を含むさまざまな認知課題に関連して多くの前頭連合野ニューロンで観察されている。したがって、ワーキングメモリにおける情報の一時貯蔵とは、その情報と関わりのある一群のニューロンの、必要な期間持続する発火活動としてとらえられる、とすることができる。

7. 前頭連合野における情報の処理機構

情報の処理としては、貯蔵されている情報の置換や変換・操作・統合などが存在する。これには、さまざまな課題関連活動をするニューロン間の相互作用、さまざまな選択性の違いをもつニューロン間の相互作用、あるいは、前頭連合野に入力してくるさまざまな信号と前頭連合野のニューロンとの相互作用などが、そのメカニズムとして考えられる。

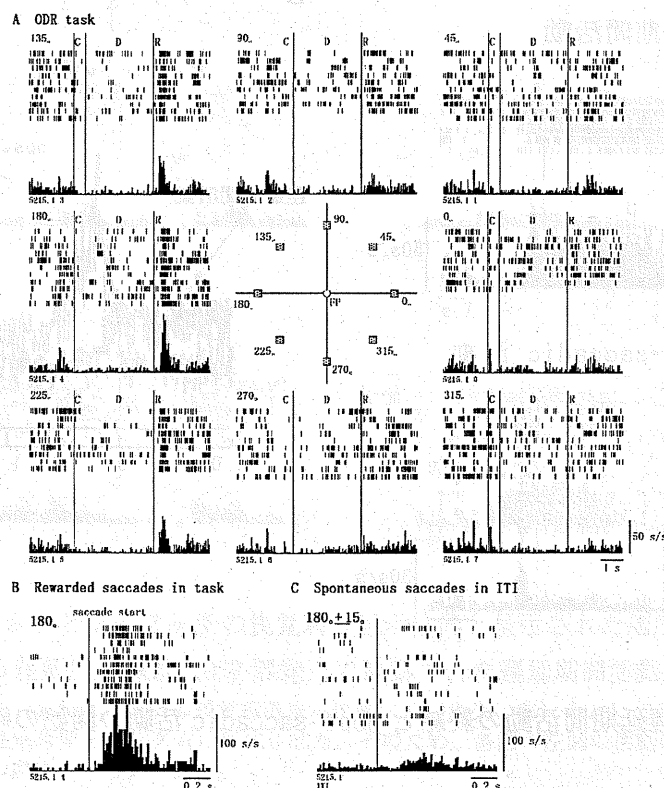


図8：前頭連合野で観察される眼球運動に関連したニューロン活動。

このニューロンの活動の強さは眼球運動の方向に選択性をもつが、Bに見られるように、眼球運動の開始後にニューロン活動が開始する pos-saccadic 活動であり、この活動は自発性の眼球運動では起こらず(C)、報酬を伴う眼球運動時にのみ観察される。

一時貯蔵されている情報の操作にかかわる信号の一つに、運動系からのフィードバック入力がある。さまざまな行動課題を動物に行わせ、前頭連合野のニューロン活動を分析すると、運動に関連して一過性に活動増加するニューロンが多数見つかる^{3, 23, 24)}。発火の潜時、運動パラメータとの関係、運動野や前頭眼野、上丘で観察されている運動関連活動との類似性などから、前頭連合野で記録される運動関連活動は反応期の行動のトリガー信号として機能していると考えられてきた^{21, 22)}。しかし、船橋ら(1991)¹⁰⁾は、前頭連合野で記録された眼球運動関連活動の大部分は、眼球運動の開始と同時に、それより数十から数百ミリ秒遅れて活動を開始する post-saccadic 活動であることを見いだした。図8の例に見られるように、post-saccadic 活動の大きさは眼球運動の方向に対する選択性をもち、その特徴が pre-saccadic 活動と類似していることから、pre-saccadic 活動と同様に眼球運動関連活動であることがわかる。しかし、記録された post-saccadic 活動は、報酬を伴う眼球運動時には生じたが(図8B)、それと同じ方向、同じ大きさの眼球運動であっても、報酬を伴わない自発性の眼球運動時には生じなかった(図8C)。

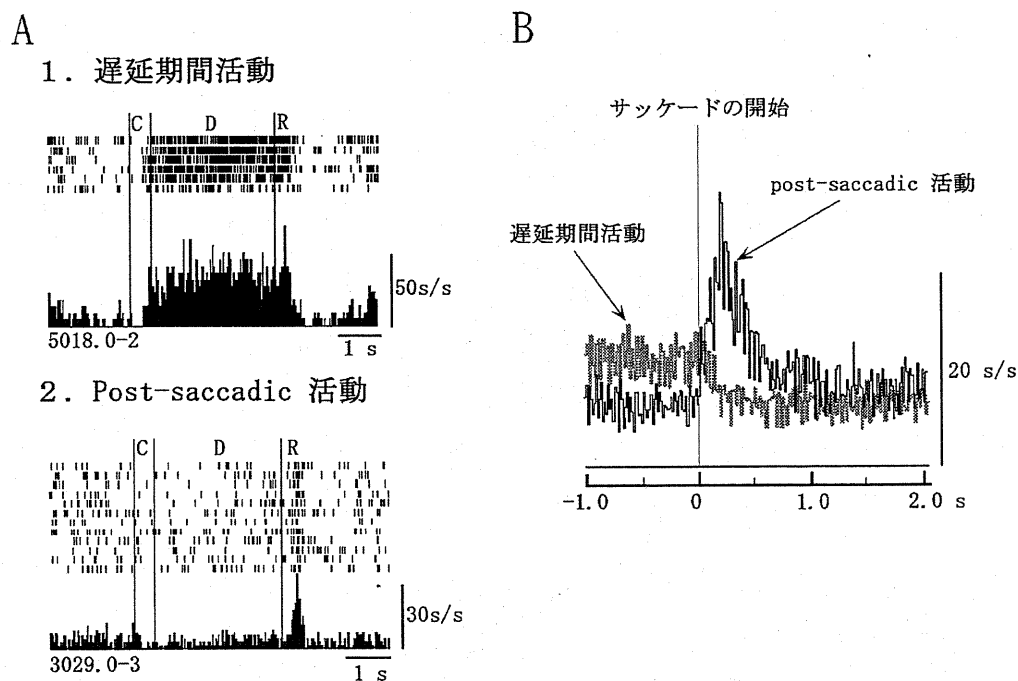


図9：遅延期間活動の終結と post-saccadic 活動の開始の時間関係。

前頭連合野で観察される post-saccadic 活動は、明らかに眼球運動中枢からのフィードバック情報と考えられるが、なぜこのような活動が多数の前頭連合野ニューロンで観察されるのだろうか。図9から明らかなように、遅延期間活動は反応期に入ったとこ

ろで急速に減衰し、自発発火レベルにもどる。反応期に遅延期間活動をこのように急速に消滅させるためには、何らかの入力が必要であり、この候補として post-saccadic 活動を考えることができる。post-saccadic 活動が始まるタイミングと遅延期間活動が停止するタイミングを比較したところ、図 9B に見られるように、両者の間に時間的な一致が見いだされた¹⁸⁾。この結果は、post-saccadic 活動によって遅延期間活動が制御されていることを示している。反応期に反応が生じると、結果はどうであれ課題は終了し、貯蔵していた情報は不要になる。post-saccadic 活動は、新たな情報の入力に備えるべく、不要になった情報を消去するために運動系から送られてきた信号と考えられる。

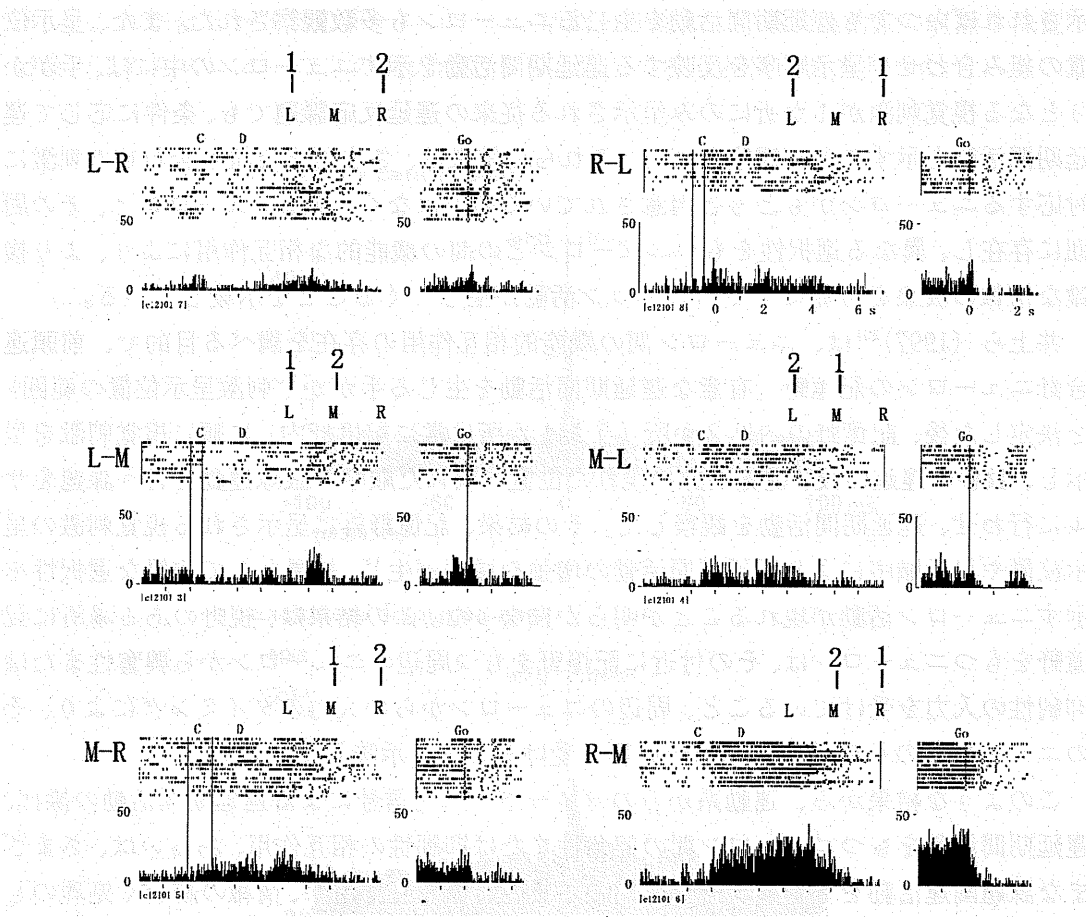


図 10：運動の手がかりとなる 2 ケ所の視覚刺激呈示位置と呈示された順序の記憶を必要とする遅延反応課題（DSR 課題）で観察された遅延期間活動。

各図の上に表示された L, M, R は 3 ケ所の視覚刺激呈示位置（左、中央、右）を、1, 2 は呈示された順序を示す。この課題では遅延時間をランダムに変化させた。そのため、各図の左図の活動は遅延期の開始で、右図の活動は反応期の開始でそろえてある。

一方、一時貯蔵機構どうしの相互作用により、情報の統合や処理が行われている可能

性が示唆される。船橋ら (1997)¹²⁾は、運動の手がかりとなる2か所の視覚刺激呈示位置と呈示された順序の情報を保持しなければならない遅延反応課題 (DSR 課題) を用いて、遅延期間活動を分析した。その結果、図10の例に見られるように、刺激が呈示された位置 (中央と右側) と、呈示された順序 (右→中央の順) の組み合わせを反映した遅延期間活動が見出された。このほかにも、刺激の位置の組み合わせ、刺激の位置と呈示順序の組み合わせ (例; 右側の刺激が2番目に呈示される)、呈示される2刺激の相対的な位置関係などの情報を反映した遅延期間活動が、前頭連合野で多数観察された。同時に、刺激呈示位置の組み合わせや呈示順序によらず、手がかり刺激がある位置に呈示されればいつでも遅延期間活動を生じるニューロンも多数観察された。また、呈示位置の組み合わせや呈示順序を反映する遅延期間活動を示すニューロンの中には、手がかりとなる視覚刺激が1か所にのみ呈示される従来の遅延反応課題でも、条件に応じて遅延期間活動を示すことが観察された。これらの結果は、さまざまな組み合わせの刺激に対応するニューロンがもともと用意されているのではなく、あるニューロンと、その周囲に存在し、異なる選択性をもつニューロンとの間の機能的な相互作用により、より複雑な情報の表象を可能にするニューロン活動が生じてくることを示唆している。

井上ら (1997)²⁰⁾は、ニューロン間の機能的相互作用の存在を調べる目的で、前頭連合野ニューロンの記憶野 (有意な遅延期間活動を生じる手がかり刺激呈示位置の範囲) を決定した後、記憶野の内外2か所 (うち1か所は常に記憶野内) に順に視覚刺激を呈示し、数秒の遅延の後、視覚刺激の現れた位置へ現れた順序で眼球運動を行う課題をサルに行わせ、遅延期間活動を観察した。その結果、記憶野外に呈示される視覚刺激の呈示位置や呈示順序により遅延期間活動の増強や減弱が生じ、結果として複雑な選択性を示すニューロン活動が現れることが明らかになった。この結果は、視野のある場所に記憶野をもつニューロンは、その付近に記憶野をもつ周辺のニューロンから興奮性または抑制性の入力を受けていること、周辺のニューロンからの入力のタイミングにより、そのニューロンのその後の活動性が影響を受けることを示唆している。

このような結果から、運動系からのフィードバック信号による遅延期間活動の操作、遅延期間活動をもつニューロン間の興奮性または抑制性の相互作用、あるいは、さまざまな課題関連活動をもつニューロン間のさまざまな相互作用が、情報の統合や処理のしくみではないかと思われる。したがって、ワーキングメモリにおける情報の処理機構を、独立した一つの神経機構と考えるよりはむしろ、情報の一時貯蔵機構どうしの相互作用や一時貯蔵機構と入力機構や出力機構との間の相互作用により、貯蔵されている情報が変化してゆく過程と考えた方がいいと思われる⁴⁾。

8. 前頭連合野ニューロン間に観察される機能的相互作用

前頭連合野のニューロン間にさまざまな相互作用が存在し、それにより複雑な情報表

現が可能になることが示唆されるが、実際に前頭連合野のさまざまなニューロン間に機能的な相互作用が存在するのだろうか。近隣のニューロン間に存在する相互作用の研究法として、同時記録した2個のニューロンの発火の時間的相関をもとにする相互相関分析法がある。得られる相互相関グラフの形やピークの位置をもとに、同時に記録した2個のニューロン間に存在する入出力関係を推定することができる方法で、外山ら(1981)^{37, 38)}により第1次視覚野の局所回路の研究に適用されて以来、局所神経回路を推定する方法として広く用いられている。私たちは、眼球運動を使った遅延反応課題を行っているサルの前頭連合野から単一記録電極を用いてマルチプル・ニューロン活動を記録し、これから2—3個の単一ニューロン活動を分離し、課題関連活動の有無を決定した後、これらのニューロンの発火活動をもとにして相互相関分析を行った¹¹⁾。

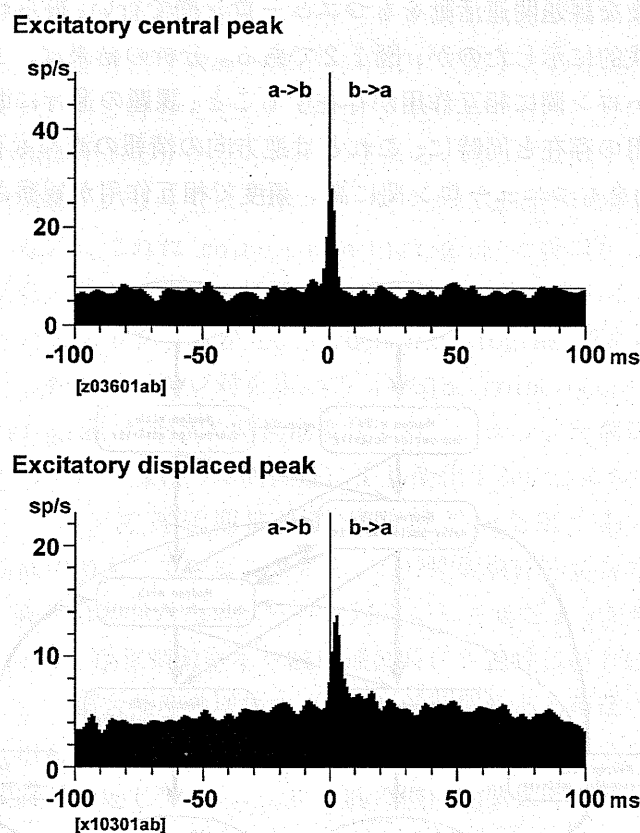


図 11：同時記録した2個の前頭連合野ニューロンの活動をもとに得られたニューロン活動の相互相関グラフの例。

168組のニューロン対を使って相互相関分析を行ったところ、その半数で有意な活動相関が得られた。得られた相関グラフの例を図11に示す。図11の上図では、時間0に有意なピークが生じている。この結果は、相関を求めた2個のニューロンが同時に

発火する確率が高いことを示し、機能的な相関が強いこと、何等かの共通する入力により駆動されている可能性が示唆される。このような相関グラフを示すニューロン対は、有意な相関の観察されたものの4.4%で観察され、事実、両方のニューロンが同じ課題イベントに関連して発火する傾向や、課題関連活動の刺激呈示位置や運動方向に対する選択性の類似が観察された。一方、図11の下図の例のように、時間0の前後に少しずれた所に相関グラフのピークが生じ、また、時間0の前後で非対称的な形のグラフが5.6%のニューロン対で得られた。この結果は、2つのニューロンがある時間差で発火する確率が高いことを示し、一方のニューロンから他方のニューロンへの情報伝達が生唆される。そして、そのピーク位置の時間的ずれから、情報伝達が単シナプス性のものか多シナプス性のものかを推定することができる。今回の実験ではこの時間ずれの平均値が2ms程度であることから、単シナプス性の結合関係であることがわかる。このような分析をさまざまな課題関連活動をもつニューロン間で行い、得られたニューロン間の機能的関係を模式的に示したのが、図12である。分析の結果は、さまざまな課題関連活動をもつニューロン間に相互作用が存在すること、課題の進行に準じた情報の流れを生み出す相互作用の存在と同時に、これとは逆方向の情報の流れも存在すること、さらに、遅延期間活動をもつニューロン間に高い頻度で相互作用が観察されることが明らかになっている。

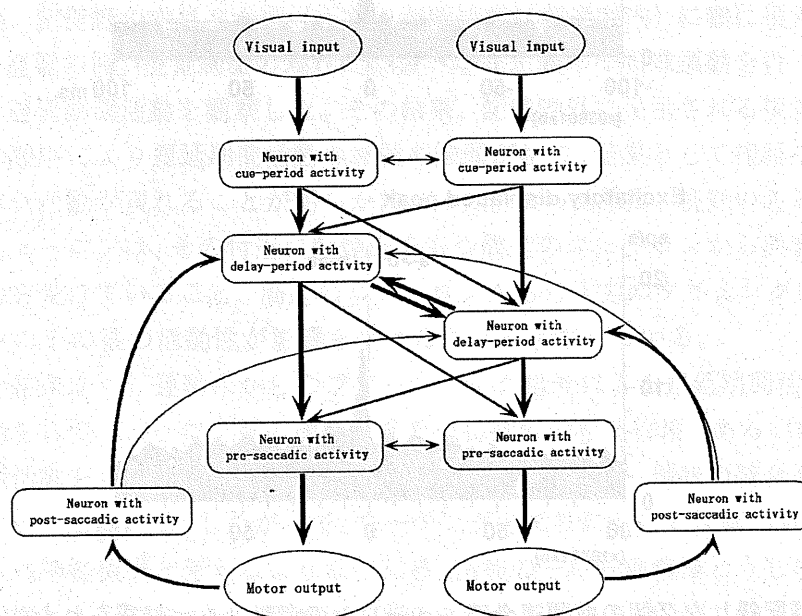


図12：前頭連合野の課題関連ニューロン間で観察された機能的関係の模式図。

矢印の方向は情報の流れる方向を示す。

ところで、図11に示した相互相関グラフは、課題の開始から終了までの間に生じたスパイク発火の全てを用いて計算したものであり、こうして得られる2個のニューロン

間の機能的関係は解剖学的な入出力関係を反映したものと考えられている。しかしながら、個々のニューロンの発火活動の大きさは課題イベントに依存して大きく変化する。そこで、相互相関分析で得られた相関グラフのピーク値は、課題の条件の違いや課題の時間経過により変化するのではないかと考えられる。

同時記録した2個のニューロン間の機能的結合関係の強さの時間的な変化を調べる方法として、Gerstein と Perkel (1969, 1972)^{15, 16)} および Aertsen ら (1989)¹⁾ によって提案されている方法がある。これは joint peri-stimulus time histogram (j-PSTH) 分析法と呼ばれている方法である。図13の左図に見られるように、一方のニューロンの課題遂行時の発火活動を時間経過に従って横軸方向に表示し、もう一方のニューロンの活動を時間経過に従って縦軸方向に表示する。適当な時間幅(たとえば 20 ms)で時間軸を区切ってマトリックスを作り、試行ごとに両方のニューロンが発火している区間を求める。全ての試行でこれを繰り返し、マトリックスの各ます目の間に生じる発火の確率を求める。このような方法で求めた図が j-PSTH (図13の左図)である。この図は、一方のニューロンのある時点で生じたスパイク発火が、もう一方のニューロンのどの時点の発火と強い相関があるかを示したものである。従って、図13の左図の左下から右上に引かれる対角線上のます目は、両ニューロンがほぼ同時に発火する確率の時間的な変化を表すことになる。これは coincidence histogram と呼ばれ、両ニューロン間に見られる機能的結合の強さの変化の指標となることが示されている。図13の右側の対角線上に表示されたヒストグラムが coincidence histogram である。

相互相関分析を行ったニューロン対を用いて j-PSTH、coincidence histogram を求め、coincidence histogram の形状や時間的な変化より、ニューロン間に存在する機能的結合の強さが課題イベントや課題の時間経過により変化するかどうかを検討した⁶⁾。図13は両方のニューロンで遅延期間活動が観察された例である。coincidence histogram は遅延期間中増大していることから、この期間機能的結合の強さが増加していることがわかる。組み合わせられたニューロン対によりさまざまな形状の coincidence histogram が得られるが、視覚刺激呈示や眼球運動時に一過性に結合強度の増加する例、遅延期間全体にわたって結合強度の増加する例、遅延期間のある時期に結合強度が増加する例、また反対に相互抑制が強化される例などが得られている。このことは、課題イベントや課題の時間経過に応じて、ニューロン間の機能的関係がダイナミックに変化することを示しており、このような変化をさらに詳しく解析することにより、さまざまな情報の統合や処理の原理を明らかにすることができるのではないかと考えられる。

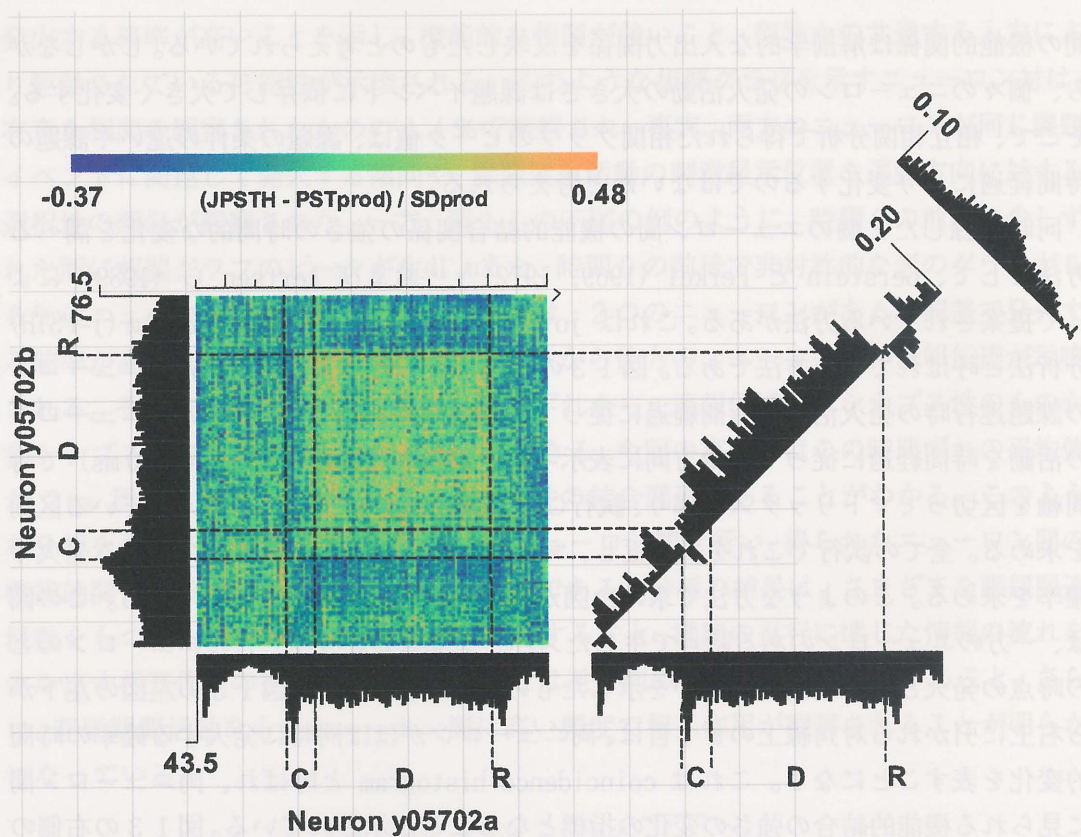


図 13：同時記録した 2 個の前頭連合野ニューロンの活動をもとに作成した j-PSTH (左図) と coincidence histogram (右図)。

J-PSTH の縦軸、横軸に表示されているヒストグラムは、2 個のニューロンの課題時の活動を示す。C, D, R はそれぞれ、手がかり刺激呈示期、遅延期、反応期を示す。

9. 情報の出力・提供機構

情報の出力・提供機構を反映する活動の一つとして、反応時に生じる一過性のニューロン活動 (pre-movement 活動、pre-saccade 活動など) がある。この活動は、運動野や、前頭眼野、上丘で観察されている運動関連活動との類似から、行動の発現や制御に関与している可能性が示唆されている^{10, 21)}。そこで、この活動は、行動の発現や制御に供するため運動関連領域に出力される情報を表現していると考えられる。しかし、前頭連合野の損傷や破壊によって運動障害は起きないこと、前頭連合野は運動関連領域に直接投射をしないことなどから、観察される運動関連活動は、遅延期間活動をもつ前頭連合野ニューロンに運動関連情報を出力し、この活動の操作に関与している可能性や、運動開始のタイミングの決定や行動の選択に関連している可能性も考えられる。一方、

前頭連合野が、他の領域で同時並列的に行われている情報処理を制御するトップ・ダウン的な制御信号を出力しているという証拠が存在する^{19, 25, 36)}。しかしながら、前頭連合野が、どの領域に、どのようなタイミングで、どのような信号や情報を送っているのかはまだ明らかではない。前頭連合野が担っていると考えられる実行機能の神経機構を考えるためには、このような視点からの研究が不可欠であると思われる。

10. 情報の選択・入力機構

図4の上段の図に見られるような、手がかり刺激として呈示した視覚刺激に対する一過性の応答は、選択されて前頭連合野に入力された情報を反映している⁹⁾。課題に必要な情報の選択が、脳のどの部位でどのようにして行われるのかは明かではない。前頭連合野が他の連合野、大脳辺縁系、皮質下領域などさまざまな部位と密な線維連絡をもつ¹⁷⁾ことは、このような経路を通じて効率よく情報を選択・入力することが可能であることを示している。ドットやスリットといった比較的単純な視覚刺激に対する応答が前頭連合野のニューロンで報告されている^{26, 34)}。一方、物理的には同一の視覚刺激（同じ色や形の刺激）でありながらその行動文脈（それが反応の方向を指示する場合や、反応するか、しないか、の決定に関与する場合など）の違いにより異なった応答をするニューロンが前頭連合野で見いだされている^{33, 39)}。このような行動文脈に依存した感覚応答の存在は、必要な情報の選択が前頭連合野以外の部位で行われ、前頭連合野は選択された結果の情報を受けていることを示唆する。脳のどこで、どのようにして必要な情報が選択され、入力されてくるのかは今後の重要な問題である。

11. 情動系からの影響

ワーキングメモリにかかわる神経系の構成要素や神経回路、それらの間に存在する相互作用を、前頭連合野で見出された知見をもとに考察してきた。ワーキングメモリにかかわる神経回路は、図1にまとめることができる。課題や行為に必要な情報は選択・入力機構を通して一時貯蔵機構に入力される。一時貯蔵機構は作業台や作業机として機能し、その上でさまざまな情報処理が行われる。情報の一時貯蔵とは、それにかかわる一群のニューロンの持続的発火としてとらえることができ、貯蔵されている情報の相違は、それにかかわるニューロンの選択性の相違としてとらえることができることが明らかになった。また、一時貯蔵機構上で行われる情報処理とは、貯蔵されている情報どうしの相互作用、貯蔵されている情報と新たに入力された情報との相互作用、また、外部から入力されてきたある種の調節信号との相互作用による情報の変化としてとらえることができるであろう。この場合の相互作用とは要素間の機能的関係の変化、あるいは入出力関係の強度の変化と考えられ、それは j-PSTH を用いた分析により明らかにできる

可能性が示された。

このように、思考、推論、判断の基礎過程にかかわるワーキングメモリの構成要素やそれらの働きが明らかになってきた。さらに、ワーキングメモリにおける情報処理とは、構成要素間に存在する機能的相互作用の文脈に依存したダイナミックな変化にその基礎があるらしいことが明らかになってきている。しかし、課題や行動の文脈に依存した機能的相互作用のダイナミックな変化がどのようなしくみで生じるのかは明らかではない。図14の中にひとくくりのものとして記載した「調節信号」の役割が、この問題を解く最重要な鍵になると思われる。

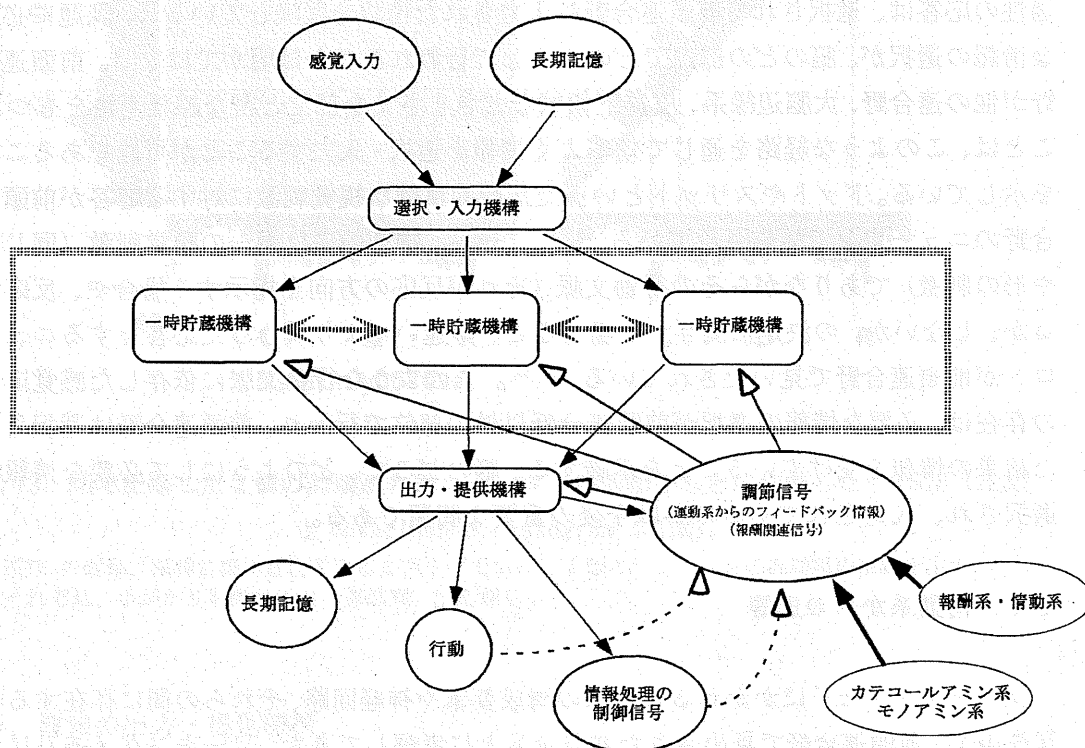


図14：ワーキングメモリの神経機構に及ぼす情動系、報酬系の影響の模式図。

前頭連合野に入力してくる情報で、前頭連合野の神経活動を変化させるものとして最も重要なものが報酬系、あるいは情動系の入力である。情動系の中核として扁桃体が知られている。扁桃体からワーキングメモリにかかわる前頭連合野背外側部への直接的な入力とは報告されていないが、視床背内側核や前頭眼窩野を経由する入力経路、また前部帯状回を経由する経路も知られている。視床背内側核、前頭眼窩野、前部帯状回のいずれでも情動や動因にかかわる神経活動が記録されており、このような活動が前頭連合野に入力され、構成要素間の機能的相互作用の強さを変化させている可能性が考えられる。

また、調節信号として重要な鍵を握るものとして、ドーパミン、ノルアドレナリンなどのカテコールアミン系の伝達物質などが考えられる。これらの伝達物質が報酬の有無、報酬出現への期待、注意などと深く関わっていることは、さまざまな研究により明らかにされてきている。また、前頭連合野のニューロン活動の大きさがこれらの伝達物質の局所的な濃度変化により影響されることや、ワーキングメモリ課題の遂行に伴ってこれらの伝達物質の放出量が増加することなどが明らかにされている。このような事実は、課題や行為の文脈に依存した報酬系、情動系からの入力の変化により、前頭連合野内の情報処理が影響を受けていることを示している。

今後は、情動系や報酬系からどのような情報がワーキングメモリを構成するどのような要素に入力されているのか、入力される情報は課題文脈によりどのように変化するのか、このような変化により前頭連合野で観察される活動の時間的・空間的パターンはどのように変化するのか、さらに、前頭連合野のニューロン間で見出された機能的入出力関係の課題文脈に依存したダイナミックな変化をどのように変容するのか、それによって出力がどのように変化するのか、を明らかにする必要がある。これにより、さまざまな状況で直面するさまざまな問題を、適切に、そして、迅速に解決できる、脳の柔軟で可塑的な情報処理のしくみを理解することができるであろう。

文献

- 1) A.M.H.J. Aertsen, G.L. Gerstein, M.K. Habib, and G. Palm: Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of "effective connectivity". *J Neurophysiol* 61: 900-917 (1989)
- 2) A. Baddeley: *Working Memory*, Oxford University Press (1986)
- 3) G. de Pellegrino and S.P. Wise: Visuospatial versus visuomotor activity in the premotor and prefrontal cortex of a primate. *J Neurosci* 13: 1227-1243 (1993)
- 4) S. Funahashi: Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neurosci Res* 39: 147-165 (2001)
- 5) 船橋新太郎, "作業記憶の神経機構と前頭連合野", 心理学評論, 41: 96-117 (1998)
- 6) S. Funahashi: Dynamic changes in interactions among prefrontal neurons in relation to working memory processes. *Soc Neurosci Abstr* 24: 1426 (1998)
- 7) S. Funahashi, M.V. Chafee, and P.S. Goldman-Rakic: Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed anti-saccade task. *Nature* 365: 753-756 (1993)
- 8) S. Funahashi, C.J. Bruce, and P.S. Goldman-Rakic: Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 61: 331-349 (1989)
- 9) S. Funahashi, C.J. Bruce, and P.S. Goldman-Rakic: Visuospatial coding in primate prefrontal neurons revealed by oculomotor paradigms. *J Neurophysiol* 63: 814-831 (1990)

- 10) S. Funahashi, C.J. Bruce, and P.S. Goldman-Rakic: Neuronal activity related to saccadic eye movements in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 65: 1464-1483 (1991)
- 11) S. Funahashi and M. Inoue: Neuronal interactions related to working memory processes in the primate prefrontal cortex revealed by cross-correlation analysis. *Cereb Cortex* 10: 535-551 (2000)
- 12) S. Funahashi, M. Inoue, and K. Kubota: Delay-period activity in the primate prefrontal cortex encoding multiple spatial positions and their order of presentation. *Behav Brain Res* 84: 203-223 (1997)
- 13) S. Funahashi and K. Kubota: Working memory and prefrontal cortex. *Neurosci Res.* 21: 1-11 (1994)
- 14) J.M. Fuster, R.H. Bauer, and J.P. Jervey: Cellular discharge in the dorsolateral prefrontal cortex of the monkey in cognitive tasks. *Exp Neurol* 77: 679-694 (1982)
- 15) G.L. Gerstein and D.H. Perkel: Simultaneously recorded trains of action potentials: analysis and functional interpretation. *Science* 164: 828-830 (1969)
- 16) G.L. Gerstein and D.H. Perkel: Mutual temporal relationships among neuronal spike trains. Statistical techniques for display and analysis. *Biophys J* 12: 453-473 (1972)
- 17) P.S. Goldman-Rakic: Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. *Handbook of Physiology, The Nervous System, Higher Functions of the Brain, Section 1, Vol. 5.*, (F. Plum ed.), 373-417, American Physiological Society (1987)
- 18) P.S. Goldman-Rakic, S. Funahashi, and C.J. Bruce: Neocortical memory circuit. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 55: 1025-1038 (1990)
- 19) I. Hasegawa, T. Fukushima, T. Ihara, and Y. Miyashita: Callosal window between prefrontal cortices: cognitive interaction to retrieve long-term memory. *Science* 281: 814-818 (1998)
- 20) M. Inoue, S. Funahashi, and K. Kubota: Delay-period activity is affected by visual cues presented outside the memory field. *Neurosci Res Suppl* 21: 253 (1997)
- 21) K. Kubota: Neuron activity in the dorsolateral prefrontal cortex of the monkey and initiation of behavior. *Integrative Control Functions of the Brain, Vol. 1* (M. Ito, N. Tsukahara, K. Kubota, and K. Yagi, 407-417, Kohdansha-Elsevier (1978)
- 22) K. Kubota and S. Funahashi: Direction-specific activities of dorsolateral prefrontal and motor cortex pyramidal tract neurons during visual tracking. *J Neurophysiol* 47: 362-376 (1982)
- 23) K. Kubota, T. Iwamoto, and H. Suzuki: Visuokinetic activities of primate prefrontal neurons during delayed-response performance. *J Neurophysiol* 37: 1197-1212 (1974)

- 24) K. Kubota and H. Niki: Prefrontal cortical unit activity and delayed alternation performance in monkeys. *J Neurophysiol* 34: 337-347 (1971)
- 25) E.D. Lumer and G. Rees: Covariation of activity in visual and prefrontal cortex associated with subjective visual perception. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 1669-1673 (1999)
- 26) A. Mikami, S. Ito, and K. Kubota: Visual response properties of dorsolateral prefrontal neurons during visual fixation task. *J Neurophysiol* 47: 593-605 (1982)
- 27) E.K. Miller, C.A. Erickson, and R. Desimone: Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque. *J Neurosci* 16: 5154-5167 (1996)
- 28) A. Miyake and P. Shah: *Models of Working Memory: Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control*. Cambridge University Press, Cambridge, UK (1999)
- 29) H. Niki and M. Watanabe: Prefrontal unit activity and delayed response: relation to cue location versus direction of response. *Brain Res.* 105: 79-88 (1976)
- 30) J. Quintana, J. Yajeya, and J.M. Fuster: Prefrontal representation of stimulus attributes during delay tasks. I. Unit activity in cross-temporal integration of sensory and sensory-motor information. *Brain Res* 474: 211-221 (1988)
- 31) G. Rainer, W.F. Asaad, and E.K. Miller: Selective representation of relevant information by neurons in the primate prefrontal cortex. *Nature* 393: 577-579 (1998)
- 32) S.C. Rao, G. Rainer, and E.K. Miller: Integration of what and where in the primate prefrontal cortex. *Science* 267: 821-824 (1997)
- 33) M. Sakagami and H. Niki: Encoding of behavioral significance of visual stimuli by primate prefrontal neurons: relation to relevant task conditions. *Exp. Brain Res* 97: 423-436 (1994)
- 34) H. Suzuki and M. Azuma: Topographic studies on visual neurons in the dorsolateral prefrontal cortex of the monkey. *Exp Brain Res* 53: 47-58 (1983)
- 35) K. Takeda, S. Funahashi, and A. Mikami: Neurons in the primate prefrontal cortex participate in transformation from visual to motor information. *Soc Neurosci Abstr* 25: 885 (1999)
- 36) H. Tomita, M. Ohbayashi, K. Nakahara, I. Hasegawa, and Y. Miyashita: Top-down signal from prefrontal cortex in executive control of memory retrieval. *Nature* 401: 699-703 (1999)
- 37) K. Toyama, M. Kimura, and K. Tanaka: Cross-correlation analysis of interneuronal connectivity in cat visual cortex. *J Neurophysiol* 46: 191-201 (1981)
- 38) K. Toyama, M. Kimura, and K. Tanaka: Organization of cat visual cortex as investigated by cross-correlation technique. *J Neurophysiol* 46: 202-214 (1981)
- 39) M. Watanabe: Prefrontal unit activity during delayed conditional go/no-go discrimination in the monkey. I. Relation to the stimulus. *Brain Res* 382: 1-14 (1986)