

学位論文題名

Involvement of the lateral prefrontal cortex in conditional suppression of gaze shift

(状況に依存した視線移動の抑制に外側前頭前皮質が関与する)

学位論文内容の要旨

【背景と目的】

私達は状況に応じて、視線を移動させたり、それを抑制したりする。こうした行動は日常生活、特に他者との関係において重要であるが、その神経機構は十分に明らかになっていない。これまで、このような状況依存的な行動の制御を調べるために、Go/No-Go 課題が広く使われてきている。また、先行研究において、外側前頭前皮質 (lateral prefrontal cortex; LPFC) には、視線の移動に関わる神経システムとその抑制に関わる神経システムがあることが示唆されてきた。本研究では、LPFC が状況依存的な視線の移動とその抑制のどの側面に関与するのかを系統的に明らかにするために、ヒトと相同の脳を持つマカクザルを被験体として、眼球運動性の Go/No-Go 課題と、抑制性伝達物質 GABA の作動薬 (ムシモール) を用いた局所的機能脱落法を組み合わせた実験を行った。

【対象と方法】

被験体として二頭のマカクザル (ニホンザル) を用いた。これらのサルに眼球運動性 Go/No-Go 課題を訓練した。この課題では、被験体が画面中央の注視点を 1.5 秒間注視していると、周辺視野 4 箇所、もしくは 8 箇所のうち 1 箇所に手がかり刺激が 1-3 秒のランダムな時間提示された。その後、注視点が緑色の四角か十字に変わった。緑色の四角に変わった場合はそれを Go の合図として、手がかり刺激の位置に 0.4 秒以内に視覚誘導性のサッカーダを行うことが要求された。緑色の十字に変わった場合はそれを No-Go の合図として、注視点を 1.5 秒間注視し続けることが要求された。正答の場合は報酬として水もしくはジュースが与えられた。被験体の課題の正答率を Go 試行、No-Go 試行で同程度とするため、Go 試行、No-Go 試行は通常 3:1 で擬似ランダムに提示した。また、一部のセッションではこの試行の偏りによる影響を調べるため、Go 試行、No-Go 試行を 1:1 で擬似ランダムに提示した。これらの課題を遂行している最中に、LPFC に GABA_A 受容体のアゴニストであるムシモールを 1-2 μ l (5 μ g/ μ l) 局所的に注入した。ムシモールは一日の実験セッションで一回、LPFC 内の一箇所にのみ注入した。また、対照実験として、一部のセッションでは同じ箇所に生理食塩水を注入した。注入前 60 分、注入後 90-120 分の行動を解析の対象とした。データ解析では、Go 試行、No-Go 試行それぞれにおいて、ムシモール注入前と注入後での正答率の変化、行動レベルのパラメータ (眼球運動の軌跡、Go/No-Go シグナル後のサッカーダの潜時、振幅、最大速度、方向) の変化を調べた。また、No-Go 試行において間違ったサッカーダの頻度が有意に増加した場合、行動レベルのパラメータを Go 試行における正しいサッカーダのものと比較した。正答率の変化を調べるのには Fisher の直接確立法を用い、行動レベルのパラメータの変化を調べるのには Student の *t*-test を用いた。

【結果】

二頭のサルは LPFC 計 66 箇所へムシモールを注入したところ、22 箇所では No-Go 試行においてのみ課題の正答率に影響が現れた。それらの箇所ではいずれも、ムシモール注入後、No-Go シグナル提示後に特定のターゲット（視覚刺激）の位置に向かう間違っただけの割合が有意に増加した。Go 試行のみ、もしくは Go と No-Go の両試行において正答率に変化がみられた部位はなかった。つまり、LPFC へのムシモール注入は、Go 試行の正答率には影響を与えなかった。Go 試行におけるサッカードのパラメータをムシモール注入前後で比較したところ、少数の部位（ $n=6, 27\%$ ）では有意な変化を認めたが、これらの部位では生理食塩水を注入したときにも同様の変化がみられた。ムシモール注入後、No-Go 試行における間違っただけの割合と Go 試行における正しい割合を比較したところ、前者は後者より潜時が有意に長かったが、振幅と最大速度の違いは見られなかった。No-Go 試行における間違っただけの割合が実際にターゲット位置に向かっていたかどうかを詳細に調べるために、それらの間違っただけの割合の方向とターゲットの方向、および間違っただけの割合の方向と Go 試行における正しい割合の方向との関係を調べたところ、両者の間で有意な相関がみられた。また、Go 試行と No-Go 試行が 1:1 で提示される条件においても、No-Go 試行において特定のターゲット位置に向かう間違っただけの割合が有意に増加した。

【考察】

LPFC へのムシモールの注入により、Go 試行の正答率は有意に変化しなかった。また、Go 試行におけるサッカードのパラメータの変化は生理食塩水を注入したときに見られた変化と同様であり、ムシモールの注入が Go 試行のパラメータに影響を与えたわけではないと考えられる。これらのことから、状況依存的な視覚誘導性の視線の移動には LPFC は必須な役割を果たさないように思われる。一方で、LPFC の不活性化により、No-Go 試行では正答率が有意に下がり、このときにみられた間違っただけの割合が特定のターゲットの位置に向かっていた。この間違っただけの割合の振幅と最大速度、方向は Go 試行における正しい割合のものと同様だった。これらのことから、No-Go 試行における間違っただけの割合は Go 試行における正しい割合とその発現機構を共有していると考えられる。また、No-Go 試行における間違っただけの割合は No-Go シグナル提示後に生じており、その潜時は Go 試行における正しい割合の潜時よりも長かった。この結果は、No-Go 試行における間違っただけの割合が周辺の視覚刺激の提示直後に生じる反射的な割合の抑制の障害によるものではないことを示唆する。さらに、Go 試行と No-Go 試行が 1:1 で提示される条件において、3:1 で提示される条件と同様の結果が得られた。このことは、No-Go 試行における間違っただけの割合が Go 戦略（No-Go 試行においても提示頻度の高い Go 試行と同様の反応をする）によって生じたものではないことを支持する。No-Go 試行において見られたこれらの結果は、状況依存的な視覚誘導性の視線移動の抑制に LPFC が役割を果たすことを示唆している。

【結論】

LPFC は中枢神経系において最も高次の位置を占めていると考えられている。本研究では LPFC が状況依存的な視線移動の抑制に重要な役割を果たすことを明らかにした。これまでの研究から、LPFC は眼球運動だけでなく、手の運動と関係する領域とも強い結合があることが明らかにされている。従って、LPFC は効果器に依存しない、トップダウン的な抑制シグナルを下位の運動関連領域に送っているのかもしれない。このような LPFC の機能は、日常生活の様々な場面、例えば社会的な状況において重要になると考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 福 島 菊 郎
副 査 教 授 渡 辺 雅 彦
副 査 教 授 神 谷 温 之

学位論文題名

Involvement of the lateral prefrontal cortex in conditional suppression of gaze shift

(状況に依存した視線移動の抑制に外側前頭前皮質が関与する)

本研究は、外側前頭前皮質が状況に依存した視線移動の実行と抑制にいかに関与するかを系統的に明らかにすることを目的としたものである。

この目的のため、申請者は、状況に依存して視線移動させること (Go 反応) とその抑制 (No-Go 反応) を必要とする眼球運動性 Go/No-Go 課題を二頭のマカクザルに訓練した。訓練後、サル外側前頭前皮質に、GABA_A 受容体のアゴニストであるムシモールによる局所機能脱落法を適用した。本研究では、課題の正答率を Go 試行と No-Go 試行で同程度とするため、Go 試行と No-Go 試行は通常 3 : 1 の割合で擬似ランダムに提示した。また、一部のセッションではこの試行の偏りによる影響を調べるため、Go 試行と No-Go 試行を 1 : 1 の割合で擬似ランダムに提示した。

結果として、ムシモール注入後、No-Go 試行の正答率が有意に減少したが、Go 試行の正答率は有意に変化しなかった。このような部位では、ムシモール注入後、No-Go 試行において特定のターゲット位置に向かう間違っただカードの割合が有意に増加した。それらの間違っただカードの潜時は Go 試行における正しいサッカードのものより有意に長かったが、振幅と最大速度に有意な差は見られなかった。また、Go 試行と No-Go 試行が 3 : 1 で提示される条件でも、1 : 1 で提示される条件でも、同様の結果が得られた。

以上の結果から、外側前頭前皮質が、おそらくトップダウン的な抑制機構を介して、状況に依存した視線移動の抑制に関与することが結論付けられた。

質疑応答では、まず、副査の渡辺教授から、No-Go 試行における間違っただカードの潜時が Go 試行における正しいサッカードの潜時より有意に長かった一方で、振幅と最大速度に有意な差が見られなかった結果の解釈に関する質問を受けた。これに対し、申請者は得られた結果から、外側前頭前皮質の抑制機構とは状況に依存してサッカードの発現を抑える役割、つまり Gating の役割を果たすのではないかと回答した。次に、Go 試行と No-Go 試行が 3 : 1 で提示される条件と 1 : 1 で提示される条件では、No-Go 試行の誤答率が異なるように見えるため、その考察に関する質問を受けた。これに対し、申請者は両条件の間では構えが異なる可能性があるかと回答した。また、「抑制」という言葉を使うのは妥当なのか、抑制ならばもっと下位の領域でも可能ではないかとの質問を受けた。これに対し、申請者は、外側前頭前皮質の抑制機構とは下位の領域のものとは異なり、効果器に

依存しない抑制機構、さらには情動の抑制も含むような高次な抑制機構だと考える、と回答した。次に、副査の神谷教授から、状況に依存した視線移動の実行に関与する領域はどこか、との質問を受けた。これに対し、申請者は局所機能脱落法を用いた先行研究 (Sawaguchi & Iba., 2001) を引用して、前頭眼野が状況に依存した視線移動の実行に関与することを示した。次に、状況に依存した手の運動の抑制に関してはいかなる先行研究があるか、との質問を受けた。これに対し、申請者はヒトでのイメージング研究 (Konishi et al., 1999) を引用して、状況に依存した手の運動制御を必要とする Go/No-Go 課題遂行中に No-Go 試行遂行に関係して外側前頭前皮質が賦活することを示した。さらに、主査から、サルは誤った試行を補正したかとの質問を受けた。これに対し、申請者は試行の間の眼球運動に関しては解析していない、と回答した。最後に田中准教授から、外側前頭前皮質の抑制性シグナルはどの領域に伝えられると考えるか、との質問を受けた。これに対し、申請者はサッカーの制御に関する総説 (Munoz & Everling., 2004) を引用し、外側前頭前皮質からの抑制性シグナルは、前頭眼野や上丘へ伝えられるだろう、と回答した。以上の質疑応答は、博士課程修了予定者としては、おおむね妥当なものだった。

この論文は、外側前頭前皮質が状況依存的な視線移動の抑制に必須であることを初めて明らかにした点で、重要な研究である。これまで、眼球運動性の Go/No-Go 課題を用いて状況に依存した視線移動の実行と抑制の脳内機構に注目した研究はほとんどない。それ故、申請者の問題意識と研究の方向性は独自性の高いものである。審査員一同は、本論文の構成、すなわち目的、手法、流れ、完成度を高く評価し、本研究が、社会状況における行動抑制の脳内機構解明に寄与する基礎的研究になると期待した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院過程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士 (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。