

学位論文題名

Memory and Decision Making in the Frontal Cortex during Visual Motion Processing for Smooth Pursuit Eye Movements

(前頭葉における滑動性追跡眼球運動の視覚情報処理：作業記憶と運動決定)

学位論文内容の要旨

【背景と目的】 ゆっくり動く対象を明視するためには、網膜中心窩に対象を保持し続けなければならない。この時に、滑動性追跡眼球運動(smooth pursuit)が行われる。Smooth pursuitは、対象の網膜上の運動を主要入力とし、眼球運動が出力となるが、網膜上の入力がなくても予測的に起こることが知られている(e.g. Becker & Fuchs 1985)。補足眼野(Supplementary Eye Fields : SEF)において smooth pursuit 関連ニューロンの予測に関連した応答が報告されている(Heinen & Liu 1997, de Hemptinne et al. 2008)が、これらの研究では予測的な応答が視覚情報処理または記憶の過程と、眼球運動の準備過程のどちらを反映したものか区別していない。これらを区別する新しい眼球運動課題を用い、予測性 smooth pursuit における SEF の役割を明らかにするため、ニューロン応答と不活性化効果を調べた。

【対象と方法】 2頭のニホンザルに以下の課題を訓練した。コンピュータディスプレイ上の固視点の周囲に一方方向に動くランダムドット(100% correlation, Newsome and Pare, 1988)を提示し(cue 1)、その色と運動方向をサルに記憶させた。遅延期間(delay 1)の後、静止したランダムドット(cue 2)を提示した。Cue 2は、その色が cue 1と同じであれば、cue 1の方向へ smooth pursuit を行う準備をさせ(go trial)、異なる色であれば固視を継続させた(no-go trial)。さらに遅延期間(delay 2)の後、action 期間として、固視点から cue 1と同一および反対方向に 10°/sec で動く2つの視標と、静止視標を提示した。サルには delay 2まで固視点を注視したのち、action 期間に3視標から正解を一つ選び、smooth pursuit または固視を行わせ、正解であれば報酬を与えた。この課題で、眼球運動準備(go trial の delay 2)と視標の運動の記憶(delay 1)を区別した。眼球運動はサーチコイル法で記録した。課題の誤答率が10%以下となるまで訓練したのち、SEF から細胞外記録を開始した。課題関連ニューロンを同定し、最適方向を決定して記録を行った。また、cue 1としてランダムドットのそれぞれをランダムに動かす(0% correlation, Newsome and Pare, 1988)試行を行って、cue 1には運動方向情報を与えず、go trialの際、action 期間の smooth pursuit の方向を、サルに決めさせた。さらに、action 期間に、10°/sec で2つの視標を動かす代わりに、cue 1方向および反対方向 10°にジャンプさせ、saccade を要求する試行もそれぞれブロックで行った。個々のニューロンについて、各期間(最初の固視期間、cue 1, delay 1, cue 2, delay 2, action, action completed)の平均発射頻度を求め、最初の固視期間をコントロールとし、一期間以上で有意な発射を示したニューロンを課題関連ニューロンとした。不活性化効果を調べるために、両側 SEF にムシモルを注入し、誤答率および正解時の眼球運動を注入前と比較した。

【結果】208 個の課題関連ニューロンを記録した。2 頭のサルでニューロン応答に明らかな違いはなかった。そのうち delay 1 と delay 2 で方向特異的または指示特異的に応答したニューロンを、1) visual memory neurons : delay 1 のみで方向特異的に応答したニューロン (n=14)、2) visual memory + movement preparation neurons : go trial で delay 1 および delay 2 で方向特異的に応答したニューロン (n=25)、3) movement preparation neurons : go trial で delay 2 のみに方向特異的に応答したニューロン (n=20)、4) no-go neurons : no-go trial の delay 2 のみに応答したニューロン (n=50)、の 4 グループに分類した。Visual memory + movement preparation neuron では、応答した方向は delay 1 と delay 2 で一致していた。Cue 1 を 0% correlation で提示し、cue 1 には運動方向情報を与えなかった試行でも、100% correlation で応答した方向に smooth pursuit を行った試行では、delay 1 および delay 2 の応答がみられた。また、saccade を要求した試行でも 100% と 0% の cue 1 提示により、それぞれで同様な応答がみられた。No-go neuron は saccade を要求する試行でも no-go trial の際に、delay 2 の応答がみられた。4 グループのニューロンは、SEF の中に混在して記録された。両側 SEF にムシモルを注入すると、誤答率が注入前 $8.8\% \pm 3.3\%$ から注入後 $21.1\% \pm 4.9\%$ と有意に上昇した。また、catch-up saccade の潜時が延長し、その直後の smooth pursuit の速度が低下した。

【考察】SEF は、学習、saccade の計画、連続的な saccade、意志決定の過程、antisaccade などの複雑な行動に重要な役割を果たすことが報告されている。また、予測的な smooth pursuit に関わることが示唆されたが、その役割は明らかにされていなかった。今回の課題では、視標の運動方向を記憶することが適切な smooth pursuit に必要とされるので、方向特異的な delay 1 応答がみられたことは、視標の方向についての working memory が SEF に存在することを示す。また、方向特異性のない delay 1 応答もみられたが、方向情報を持たない視標の運動や、cue 1 と cue 2 を関連付ける学習に関与している可能性がある。0% correlation における visual memory + movement preparation neuron の delay 1 と delay 2 の応答は、100% correlation における応答とほぼ同様であった。0% correlation では cue 1 は方向情報を持たないので、delay 1 の応答は網膜上の視標運動方向ではなく、サルによる運動方向の判断を反映しており、delay 2 の応答は delay 1 の情報に基づく運動準備を反映していると考えられる。SEF における視標の運動方向についての情報の重要性は、ムシモル注入によって眼球運動方向の誤りが増加したことから示唆される。さらに、No-go neuron の存在とムシモル注入により go と no-go の誤りが増加したことは、SEF が滑動性追跡眼球運動を行うか否かの決定に重要であることを示す。また、no-go neuron の応答と visual memory + movement preparation neuron の応答は、saccade と smooth pursuit で同様であったことから、SEF では二つの眼球運動システムで視標運動の記憶、運動準備、運動を行うか否かの決定に関する信号は共通であることが示唆される。

【結論】SEF は予測性滑動性追跡眼球運動における視標の運動方向の判断と記憶、眼球運動を行うか否かの決定、眼球運動準備の過程に関わることが示された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 石 田 晋
副 査 教 授 福 島 菊 郎
副 査 教 授 佐々木 秀 直

学 位 論 文 題 名

Memory and Decision Making in the Frontal Cortex during Visual Motion Processing for Smooth Pursuit Eye Movements

(前頭葉における滑動性追跡眼球運動の視覚情報処理：作業記憶と運動決定)

ゆっくり動く対象を明視するためには、網膜中心窩に対象を保持し続けなければならない。この時に、滑動性追跡眼球運動(smooth pursuit)が行われる。Smooth pursuit は、対象の網膜上の運動を主要入力とするが、網膜上の入力がなくとも予測的に起こることが知られている。補足視野(Supplementary Eye Fields : SEF)において smooth pursuit 関連ニューロンの予測に関連した応答が報告されているが、予測的な応答が視覚情報処理または記憶の過程と、眼球運動の準備過程のどちらを反映したものは区別していない。これらを区別する新しい眼球運動課題をニホンザルに訓練し、予測性 smooth pursuit における SEF の役割を明らかにするため、ニューロン応答と不活性化効果を調べた。その結果、SEF には予測性 smooth pursuit における視標の運動方向の判断と記憶、眼球運動を行うか否かの決定、眼球運動準備の過程に関わる信号が存在すること、SEF の不活性化により smooth pursuit を行うか否かのエラー、行ったときの眼球運動方向のエラーが増加し、さらに、正しい方向の眼球運動の初期成分が障害されることが示された。以上の結果から、SEF は視覚情報処理または記憶の過程と、眼球運動の準備過程の両者に関わり、予測性 smooth pursuit において必須であることが示された。

博士学位論文公開発表において、申請者は副査の佐々木教授と福島教授、主査の石田教授より質問を受けた。佐々木教授から、課題における集中力の影響について質問を受け、申請者は、課題正答率が上がるまで訓練に約 1 年を要し、長時間の実験では集中力の低下に伴って正答率が落ち、ニューロン応答も低下することがあったと回答した。また、smooth pursuit の記憶について詳しい説明を求められ、正弦波状に規則的に動く視標を追視する際は、視標のそれまでの運動を記憶して予測的に眼球を動かすことを説明した。複雑に動く物体を追視する能力は、訓練によってどのように改善していくのかという質問に対しては、訓練によって記憶と眼球運動準備の両方が改善すると考えられるが、今回の実験では、ムシモル注入で眼球運動潜時が延長したことから、運動準備の成分の改善については証明されたと回答した。

次いで福島教授から、今回発表された機能は、smooth pursuit の経路で SEF に特異的か、他に同じ機能を持つ領域があるかとの質問を受けた。申請者は、MST (medial superior

temporal area)と FEF(frontal eye fields)で同じ実験を行ったことを述べ、MST のニューロンは delay 期間に応答せず visual motion にのみ応答していたことから、MST は visual motion の信号を SEF に送っていると考えられ、FEF では SEF と同様の応答を示すニューロンが存在したが、記憶より運動準備に応答するニューロンの割合が高かったことから、より運動の実行に近い段階に関わると考えられると回答した。

石田教授から、ムシモルで SEF を不活性化した際に誤答率の増加がチャンスレベルまで至っていないことをどう考えるかと質問を受け、申請者は、delay 期間に応答するニューロンが SEF の他に FEF、小脳虫部でもみられたことから、SEF の他に記憶、運動決定、運動準備に関わる領域があり、FEF や前頭前野などが候補として考えられると回答した。また、4 種類のニューロンの局在はどうであったかとの質問には、左右対称性や規則性はなく、混在していたと回答した。最後に今回の実験がどのように臨床の疾患の病態解明につながるかと質問を受け、眼球運動は脳の多くの領域を使って行われ、定量的な評価が可能であることから、これまでサッカードの眼球運動課題で統合失調症や発達障害での異常が報告されており、今回の smooth pursuit 課題もそのような疾患をはじめとした病態の解明、診断につながる可能性があるとして回答した。

この論文は smooth pursuit における神経機構の各段階を独自の課題によって区別し、SEF において視標の運動方向の判断と記憶、眼球運動決定、運動準備に関連した信号が存在し、SEF が適切な smooth pursuit に必須であることを示した研究である。洗練された課題を用いて、smooth pursuit の神経機構における前頭葉の役割を明らかにした点で高く評価され、今後の smooth pursuit の神経機構の解明が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課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。