

学位論文題名

Neuronal correlates of executive functions in the
prefrontal cortex

(前頭前野による実行機能の神経基盤)

学位論文内容の要旨

【緒言】私たちは、環境や行動上の目的の変化に応じて、柔軟に行動を適合させることができる。このような能力は実行機能と呼ばれ、前頭前野が重要な役割を果たしていることが繰り返し示されてきた。しかし、その具体的な神経メカニズムは未だ解明されていない。本研究では、前頭前野が実行機能に必要な、どのような情報を保持しているか調べるとともに、同部位の神経活動と行動との因果性を明らかにすることを試みた。具体的には、眼球運動を行動の指標として用い、複数の動く物体のうち1つだけを内的に追跡する課題(内的追跡課題)や、物体の位置を短期的に記憶しなければならない課題(記憶誘導性サッカー課題)をサルに訓練し、それらの課題に関連した前頭前野のトップダウン信号について以下の3つの実験を行った。

実験 1. 「前頭前野による空間的注意のトップダウン制御」

【実験 1 の背景】これまでの研究によって、注意を向けた物体(標的刺激)に対しては感覚応答が増大し、その他の物体(妨害刺激)に対しては応答が減弱することが示されてきた。妨害刺激に対する反応の減弱は、脳の処理能力に限界があり、標的刺激の処理にその資源のほとんどが使われてしまうため2次的に生じると説明されてきた。しかし、最近の心理実験によると、標的刺激と妨害刺激が似ていて区別しにくい状況では、妨害刺激を積極的に無視する機構はたらくことが示唆されている。そこで、本研究では、標的刺激を選択してその処理を促進する機能とは別に、妨害刺激を選択して積極的に抑制するための神経機構を探った。

【実験 1 の方法】実験には2頭のニホンザルを用いた。内的追跡課題では、スクリーン中央の固視点とともに同形同色(白丸)の2つの視覚刺激を呈示した。いずれか1つを標的刺激として指示し、遅延期間の後、視覚刺激を数秒間、一定速度でランダムな方向に動かした。サルはこれらが動きを止めて固視点が消えると、はじめに指示された標的刺激に向かって素早く眼を動かさなければならない。追加実験では、これら同形同色の2つの視覚刺激に加えて、色の違う第2の妨害刺激(緑丸)を同時に提示して動かした。これらの課題の遂行中に前頭前野から単一ニューロン記録を行った。

【実験 1 の結果】前頭前野から記録した266個のニューロンのうち、195個(73%)は標的刺激の位置によって活動を変化させ(標的刺激選択型)、56個(21%)は妨害刺激の位置によって活動を変化させた(妨害刺激選択型)。他の15個(6%)のニューロンでは標的刺激と妨害刺激を区別せず、両者に対して同程度の応答がみられた。標的刺激選択型は、標的刺激の視覚情報処理の促進に関与していると考えられ、多くの先行研究の結果と一致する。一方で、妨害刺激選択型は、今回初めて記録されたもので、妨害刺激の視覚情報処理の抑制に関与している可能性が考えられる。さらに、標的刺激と色の違う第2の妨害刺激を同時に提示したところ、いずれのタイプのニューロンもこれに反応しなかった。このことから、これらのニューロンのもつ信号は、外見では見分けられない物体を内的に区別するようなより複雑な制御を要する場合に、有用であると考えられる。

実験 2. 「前頭前野における記憶と予測の表現」

【実験 2 の背景】前頭前野は、過去の情報を短期的に保持するとともに、未来におこる事象の予測にも関与している。しかし、それぞれの神経基盤は、これまで異なる実験で調べられてきたため、同一の神経細胞において、過去と未来に関する信号がどのように表現されているかは明らかでない。本研究では、内的追跡課題と記憶誘導性サッカード課題中の活動を、個々の神経細胞で比較した。

【実験 2 の方法】実験には 2 頭のニホンザルを用いた。内的追跡課題は、実験 1 と同様のもの、標的刺激のみを提示した。記憶誘導性サッカード課題では固視中に、視覚刺激を短期間提示した。サルは、その場所を数秒間覚えておき、固視点が消えた時点で、そこに向かって素早く眼を動かさなければならない。これら 2 つの課題遂行中に前頭前野から単一ニューロン記録を行った。

【実験 2 の結果】前頭前野から記録した 85 個のニューロンのうち、内的追跡課題において、42 個は視覚刺激が受容野内に呈示された後に反応性に活動を増加させ（回顧型）、43 個は視覚刺激が受容野内に呈示される前から予測的に活動を増加させた（予測型）。記憶誘導性サッカード課題では、回顧型は遅延期間中、持続的に活動していたのに対し、予測型では遅延期間中の活動が見られなかった。このことは、個々のニューロンのもつ時間特性が、課題によらず一定であることを示唆する。回顧的信号は過去の視覚入力的时间積分によって、予測的信号は未来の予測に基づいて、独立に生成されていると考えられる。

実験 3. 「前頭前野活動の物体選択に対する因果性」

【実験 3 の背景】実験 1 では、2 つの物体が同形同色であっても、課題における意味合い（標的刺激であるか妨害刺激であるか）によって、前頭前野では区別して表現されていることが明らかになった。しかし、このような前頭前野の活動が、物体選択に因果性を持つか否かは明らかでない。そこで、本研究では、内的追跡課題遂行中の前頭前野に電気刺激を行うことで、サルは物体選択を人為的に操作することを試みた。

【実験 3 の方法】実験 1 と類似の内的追跡課題を用いた。本実験では、サルによる自発的な物体選択を調べるため、標的刺激を指定せず、同形同色の 4 つの視覚刺激の中から、自由に選択させた。前頭前野への微小電気刺激 ($\leq 80\mu\text{A}$) は、物体を選択する期間（視覚刺激の動き始め）、選択した物体を追跡する期間（視覚刺激の動いている間）、選択した物体に対する眼球運動準備期間（視覚刺激の動き終わり）の各タイミングで行った。

【実験 3 の結果】電気刺激の影響を調べたところ、視覚刺激の動き始めに電気刺激を与えた時にのみ、最終的に選択する視覚刺激の位置を変えることができた。一方で、追跡期間中や眼球運動の準備期間中に電気刺激をしても、影響はなかった。このように、前頭前野の活動が物体選択に因果性を持つことが証明された。

【考察および結論】以上の研究により、1) 前頭前野では、標的刺激と妨害刺激が独立にモニターされていること、2) 過去と未来の情報が、文脈によらず一定の神経細胞群で、別々に表現されていること、3) これらの信号が物体選択に対して因果性を持つこと、が明らかになった。これらの結果は、前頭前野においては、たとえ外的には見分けのつかない情報であっても、課題における関連性や生起時間によって、前頭前野では区別して表現されていることを示唆する。このように多様かつ精密な情報は、前頭前野内で統合され、種々の学習や推論を可能にしているに違いない。また、他の皮質領域での様々な情報処理を制御することで、多種多様な実行機能に共通の神経基盤となっていると考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 神 谷 温 之
副 査 教 授 田 中 真 樹
副 査 教 授 吉 岡 充 弘
副 査 教 授 生 駒 一 憲

学位論文題名

Neuronal correlates of executive functions in the prefrontal cortex

(前頭前野による実行機能の神経基盤)

前頭前野によって担われる実行機能の神経基盤を解明するため、サルを用いて実験を行った。具体的には、眼球運動を行動の指標として用い、複数の動く物体のうち 1 つだけを内的に追跡する課題（内的追跡課題）や、物体の位置を短期的に記憶しなければならない課題（記憶誘導性サッカー課題）をサルに訓練し、以下の 3 つの実験を行った。

第一の実験では、標的刺激の内的追跡中、前頭前野には、2 つのタイプのニューロン群が存在することを示した。1 つは、標的刺激選択型で、標的刺激の位置によって活動を変化させた。他方は、妨害刺激選択型で、妨害刺激の位置によって活動を変化させた。このことから、前頭前野は、標的刺激の情報処理の促進と、妨害刺激の情報処理の抑制の、2 種類のトップダウン信号を生成していると示唆された。第二の実験では、内的追跡課題と記憶誘導性サッカー課題の 2 つの課題遂行中の、個々のニューロン活動を比較したところ、視覚刺激呈示に遅れて反応し、記憶関連活動を示す回顧型と、視覚刺激呈示に先んじて反応し、記憶関連活動を示さない予測型の、2 つのニューロン群を見出した。このことは、過去と未来の視覚情報が、別々に表現されていることを示唆する。第三の実験では、電気刺激を使って、前頭前野の神経活動が物体選択において因果性を持つことを示した。

学位審査の口頭試問において、副査の吉岡教授から、第二の実験で記憶誘導性サッカー課題では、ワーキングメモリと長期記憶のどちらを見ているのか、説明を求められた。これに対し、申請者は課題のルールなどは長期記憶によると考えられるが、試行ごとに変わる手がかり刺激の位置記憶には、ワーキングメモリが関わっていると答えた。さらに、前頭前野内の部位による機能的差異について説明が求められ、申請者はこれまでの解剖学的検討や今回の結果をふまえて適切に説明を行った。

続いて、副査の生駒教授から、動物の訓練期間や単一ニューロン活動の確立法および記

録部位の決め方等について、説明を求められ、申請者は適切に回答した。さらに、第一の実験で、標的刺激選択型と妨害刺激選択型のニューロンは、連携して働いているのかについて質問がなされた。これに対し、申請者は、生成過程は独立であると考えているが、それらの活動が下流へ影響を及ぼす段階では、2つの信号が統合・比較されることで、物体の意味が解釈されたり、物体選択などの行動を制御すると考えられる、と答えた。

続いて、主査の神谷教授から、電気刺激実験では何を調べようとしたのか、説明を求められ、申請者は、標的刺激選択型のニューロン活動が、標的刺激の位置を表現するのに留まらず、物体選択という行動を左右することができるか、その因果性を調べようとした、と答えた。さらに、電気刺激の軸索への影響の可能性についての質問がなされた。これに対し、申請者は、これまでの先行研究や、今回行ったパイロット実験等の結果を交えて、ニューロンへの影響が主と考えられることを説明し、一方で、技術的な限界があることを認めた。さらに、第一の実験の標的刺激選択型と妨害刺激選択型の解剖学的投射様式の考え得る違いについての質問がなされ、申請者は、解剖学および神経生理学の先行研究の知見を引用し、その可能性について適切に回答した。

続いて副査の田中教授から、妨害刺激選択型ニューロンの存在や、電気刺激の物体選択への影響が、前頭前野に特異的と考えるべきかについて質問がなされた。これに対し、申請者は、ヒトにおける症例研究や神経生理学の先行研究の知見を引用し、前頭前野の特異性について現在考え得る解釈を適切に説明した。さらに、単一ニューロン活動記録では、情報表現の存在までしか言えず、その神経回路における解剖学的基盤が不明という弱点があるが、今後どのように進めていきたいかについて質問がなされた。これに対し申請者は、現在ある方法論に対する批判的考察をふまえて、自身の将来の展望について説明した。

この論文は、神経活動記録と電気刺激を組み合わせることで、前頭前野がどのようなトップダウン制御に関わっているかを詳細に検討した点で重要な研究である。この結果により、たとえ外的には見分けのつかない情報であっても、課題における関連性や生起時間によって、前頭前野では区別して表現されており、多種多様な実行機能に共通の神経基盤となることが示唆された。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院博士課程における研鑽や単位取得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。