

## 論文内容の要旨

### 論文題目

新近性識別記憶課題遂行中のマカクザル大脳皮質活動:磁気共鳴機能画像法による研究

(Macaque Cortical Activation during Recency Judgment: an fMRI Study)

氏名 長田 貴宏

磁気共鳴機能画像法 (functional magnetic resonance imaging; fMRI) は神経活動に伴う局所血流を測る手法であり、この手法は非侵襲的に計測できるため、現在ではヒトの脳機能を研究するのに強力なツールとして幅広く用いられている。fMRI を用いれば、ヒトの脳活動を数ミリメートルの空間解像度と数秒程度の時間解像度をもって、脳全体の活動を同時に計測することができ、特定の感覚入力や運動、さらには高次な認知機能と関連した活動を示す部位を同定することができる。しかし、霊長類での脳高次機能の研究は、マカクザルをモデル動物として用いて従来から行われてきた。微小電極を用いた電気生理学的手法や、破壊実験、解剖学的実験など侵襲的な手法が用いられてきたが、これらは個々の神経細胞の記録というマイクロレベルのものがほとんどであった。そのため、ヒトの fMRI の結果とサルの侵襲的実験の結果は、計測手法の違いにより、直接比較することができず、双方には隔たりが生じていた。その隔たりを埋め結びつけるためには、マカクザルにおいて fMRI による脳活動計測を行うのが一つの解となる。これによりヒトとマカクザルの脳活動地図を fMRI という共通の手法によって比較することが可能になる。

本研究では、4.7テスラ高磁場 MRI 装置を使って、新近性識別記憶課題遂行中のマカクザル

における脳活動を検出した。神経心理学の研究によると前頭前野を損傷した患者が見せる知的機能の障害の一つに、過去の出来事の時間的文脈に関する記憶の障害がある。これは新近性識別課題と呼ばれる課題で調べられる。この課題では複数の刺激(単語や絵)を連続的に提示した後、その中に含まれていた2つを見せどちらがより最近に(より後に)現れたかを選択させる。Milner による最初のヒトの症例報告(Milner, 1971)以来、いくつかのヒトの神経心理学的研究が報告されてきた。これらの研究によると、前頭前野の外側部の損傷で新近性識別は障害されるが、過去の出来事の有無を問う再認課題では障害は示さないことが報告されている。また、一方、健常者を対象とした fMRI や PET の非侵襲的手法を用いた実験も報告されている。これらの研究では新近性識別課題遂行時に前頭前野が賦活することを示した。中でも、Konishi らの研究では、外側前頭葉と内側側頭葉に有意な活動を検出し、前頭葉と側頭葉が領野間ネットワークを形成し働いていることを示唆した(Konishi et al., 2002)。ヒトでの fMRI の非侵襲的实验では、数ミリメートルの空間解像度および数秒程度の時間解像度以上の解像度で脳活動を調べることはできない。これを調べるには細胞レベルでの活動を計測する必要がある。また、領野間のネットワークを調べるには、ネットワークの一部を不活性化した際の影響をみる必要がある。以上の手法は侵襲的であり、ヒトに対して適用することは不可能である。そこで、実験動物を扱わなければならない。侵襲的手法を用いて時間的文脈の記憶想起のメカニズム解明のための第一段階として、本研究では実験動物であるマカクザルに対して fMRI 実験を行い、新近性識別課題遂行時の賦活領域を同定することを目的とした。

fMRI 実験においてサルがレバーを引くと画面に注視点の四角が提示され、レバーを引き続けたままにしていると7枚の絵のリストが順番に提示される。そして、遅延期間をはさんだ後、直前のリストに含まれていた2枚の絵が注視点をはさんで左右に提示される。サルはリストの中でより最近に(より後に)提示されていた絵を選ぶことを要求され、左右の絵のうち答となる側にレバーを倒し、正解すると報酬としてジュースが与えられる(新近性識別試行; **Recency Trial**)。不正解の場合、報酬は与えられない。直前の試行で正解した場合は、次にレバーを引くと別の絵の組み合わせが提示される場合と、注視点の四角が出続ける場合が続く。絵の組が提示された場合は同様に、リストの中でより最近に提示された絵を選び(**Recency Trial**)、注視点が出続けた場合はレバーを引き続けて待つとジュースが報酬として与えられる(**NULL Trial**)。全てに正解した場合は、1つのリストにつき **Recency Trial** を2回、**NULL Trial** を1回体験することになる。

**Recency Trial** での2つの絵の組み合わせについては、時間順序の記憶想起の負荷を変えて、負荷の高い試行 (**HIGH Trial**)と負荷の低い試行 (**LOW Trial**)の2種類を用意した。組となる2つの刺激の間隔が短いほど時間順序の記憶想起の負荷は高くなることが知られている。また、リストの端の刺激を含む場合、負荷は最も低くなることも知られている(初頭効果、新近効果による)。これらの知見に基づき、**LOW Trial** では、Pic1-Pic5、Pic1-Pic6、Pic1-Pic7、Pic2-Pic7、Pic3-Pic7の組み合わせを提示し、**HIGH Trial** では、Pic2-Pic4、Pic2-Pic5、Pic3-Pic5、Pic3-Pic6、Pic4-Pic6の組み合わせを提示した。**HIGH Trial** の時と **LOW Trial** の時の活動を比べると、時間順序の記憶想起の負荷によって変化する部位を同定することができると考えられる。1つのリストに対して、**LOW Trial** と **HIGH Trial** は1つずつ含まれるように割り当てた。そのため、全て正解した場合は、**LOW-NULL-HIGH**、**LOW-HIGH-NULL**、**HIGH-NULL-LOW**、**HIGH-LOW-NULL** の組み合わせのように進行していく。課題遂行時に **fMRI** 撮像を行った。

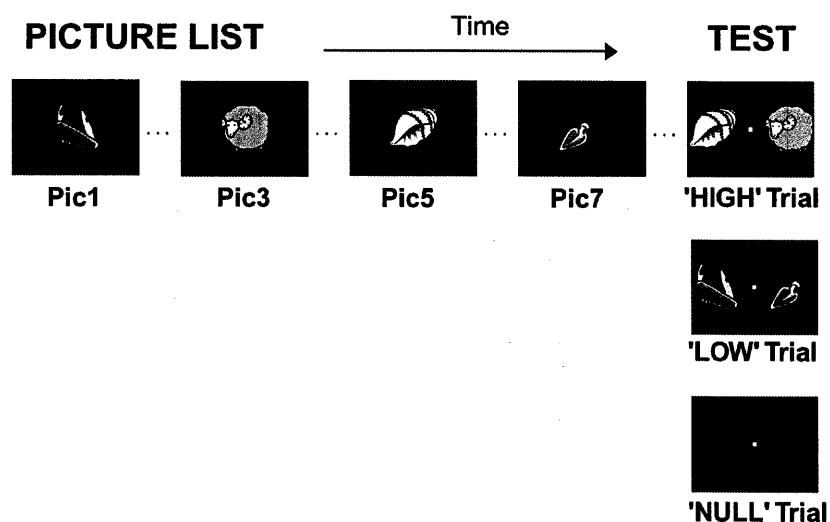


図1: 実験に用いた図形刺激と新近性識別課題の例

新近性識別課題の成績と正解試行の反応時間は、想定していた通り、時間順序の記憶想起による負荷の違いを反映しているものであった。成績と反応時間それぞれに対して、試行の種別および **Recency Trial** の場所を因子に取った2元配置分散分析を行ったところ、ともに試行の種別による効果は有意であったが、**Recency Trial** の場所による効果や交互作用は有意ではなかった。

新近性識別課題を行っているときに活動を示す部位を同定したところ、多くの賦活領域が見られた。HIGH、LOW Trial どちらも後頭葉、側頭葉、前頭葉、頭頂葉の広範囲にわたる多くの領域

が賦活されており、HIGH、LOW Trial ともに活動する領域の多くが重なっていた。また、7枚の絵のリストが提示されている際に活動を示す部位は、後頭葉と側頭葉が中心となっており、第1次視覚野をはじめ高次視覚野が賦活されていた。

新近性識別課題の際に、HIGH Trial と LOW Trial での活動に差を示す部位 (HIGH minus LOW) には、弓状溝(arcuate sulcus)の前壁の前頭眼野(frontal eye field; FEF)、弓状溝の下行枝付近の前頭前野腹外側部がそれぞれ両側に含まれており、前頭眼野より前方に続く部分の主溝(principal sulcus)付近も含まれていた。また、HIGH Trial に比べて LOW Trial で有意な活動の差を示す部位 (LOW minus HIGH) はなかった。

以上の結果は、以前のヒトに対して行われた fMRI 研究で同定された部位に対応する部位も含まれるが、対応しない部位もあり、完全には一致していない。これらは種による違いなのか、課題で使用していた刺激による違いなのかは特定できない。そのため、ヒトを被験者として、絵を刺激とした課題を使って fMRI 実験を行い、結果を比較する必要があるであろう。

また、今回サルを用いた fMRI 実験で同定された部位に対して侵襲的な方法を組み合わせることによって、時間順序の記憶想起のメカニズムについてより深く調べることができる。侵襲的な方法を導入するのはヒトの fMRI 実験では不可能なことであり、実験動物でなし得るである。たとえば、GABA アゴニストであるムシモルを同定された部位に投与し可逆的に機能損失をさせれば、新近性識別課題遂行中に働く領野間ネットワークにどのような影響を与えるのかを調べることができるであろう。また、同定された部位について微小電極を用いた単一神経細胞活動記録を行えば、fMRI よりも高い時間および空間分解能で機能を調べることができる。このように、今回行ったサルを用いた fMRI 研究の研究は、ヒトを対象とした研究では行うことのできない、新たな方向性を導き出せるものと考えている。