

# 論文審査の結果の要旨

氏名 長田 貴宏

本研究では、4.7 テスラ高磁場 MRI 装置を用いてマカクザルの新近性識別課題 (recency judgment task) 遂行中の脳活動を時間順序の記憶想起の負荷を変えた事象関連デザイン磁気共鳴機能画像法 (event-related design fMRI) によって検出した。

脳損傷患者での認知機能の障害を研究する神経心理学によると、前頭前野を損傷した患者が見せる機能障害の一つに、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を用いて調べられる。この課題では複数の刺激を連続的に提示し、後にその中に含まれていた 2 つを同時に見せどちらがより最近に現れたかを選択させる。ヒトでの神経心理学研究によると、前頭前野の外側部の損傷で新近性識別が障害されるが、過去の出来事の有无を問う再認課題では障害を示さないことが報告されている。一方、健常者を対象とした脳科学研究は、脳活動を非侵襲的に計測できるという利点を持つ fMRI を強力なツールとして用い急速な進歩を遂げている。多くの fMRI 研究で対象としているのは BOLD (blood oxygenation level dependent) 信号である。脳の神経細胞に活動が起こるとその部分の局所血流量が増加し、その結果酸化型ヘモグロビン (反磁性) を含んだ血液が多量に流入し、還元型ヘモグロビン (常磁性) の濃度は減少する。磁化率の違いにより局所磁場の変化が生じ MRI 信号が増加する。MRI 信号の増加から脳の賦活部位を推定するのが fMRI の測定である。健常者を対象とした fMRI 研究によると新近性識別課題遂行時に前頭前野が賦活することが報告されている。

ヒトでの fMRI の非侵襲的実験では、数ミリメートルの空間分解能および数秒程度の時間分解能以上の高い分解能で脳活動を調べることはできない。これを調べるためには神経細胞レベルでの活動を計測する必要がある。また、前頭葉と他の領野とのネットワークの性質を調べるためには、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ため、実験動物を用いなければならない。そこで本研究では、その一段階として新近性識別記憶課題遂行中のマカクザルにおいて 4.7 テスラ fMRI 実験を行った。

マカクザルでの fMRI 実験を行うにあたり克服しなければならない技術な問題点はいくつかあったが、なかでも頭部固定装置取り付けに伴う MRI 機能画像における磁化率アーチファクトを防ぐために、論文提出者は樹脂製のリングおよび先を研磨さ

れたボルトネジ（スパイク）からなる新しい頭部固定装置のデザインを行った。この頭部固定装置では、課題遂行中および MRI 撮像中のマカクザルの頭部は良い安定性をもって固定されており、また MRI 機能画像においてもアーチファクトの軽減および画像の質の改善がみられた。

マカクザルの行う新近性識別課題では、図形刺激のリストを連続的に提示した後、リストに含まれていた 2 つの図形（選択刺激）を同時に提示し、そのどちらがより最近に（より後で）提示されたかを選択することが要求される。すなわち、リスト内の刺激の時間順序の記憶想起が要求される。選択刺激の組み合わせを変えることにより時間順序の記憶想起の負荷を操作し、高い場合と低い場合の 2 種類のレベルの試行を準備した。これらを混ぜた状態で事象関連デザイン fMRI 実験を行った。新近性識別試行での負荷の高い試行および低い試行においてはともに、前頭葉、頭頂葉、後頭葉、側頭葉の広範囲にわたる多く領域で賦活が共通して見られた。これらは負荷の高い試行と低い試行において共通した認知行動成分が多いことによると考えられる。また、図形刺激のリストが提示されている期間では、後頭葉、側頭葉の領域が中心となって賦活されていた。これは画面に図形刺激が出ることによって賦活した視覚関連の活動であると考えられる。さらに、負荷の高い試行と負荷の低い試行での活動を比べることにより、時間順序の記憶想起の負荷によって活動の変化を受ける部位、すなわち時間順序の記憶想起の認知情報処理を行っている部位を同定することができる。負荷の高い試行と低い試行で活動に差を示していた部位として、前頭前野の弓状溝前壁の前頭眼野および前頭眼野より前方に続く部分の主溝付近、弓状溝の下行枝付近の前頭前野腹外側部が同定された。

以上、本研究では新近性識別課題遂行中のマカクザルを対象とした fMRI 実験を行い、マカクザルでは従来十分な知見が得られていなかった大脳皮質における時間順序の記憶想起の認知情報処理を行っている前頭前野の部位について明らかにした。今回の結果は前頭前野における時間的文脈の記憶想起の神経機構の解明に関して重要な貢献をなすと考えられる。また、今回行われたマカクザルでの fMRI に加えて、微小電極を用いた電気生理学的手法や薬剤投与による可逆的な機能損失などの侵襲的な方法を組み合わせることで時間的文脈の記憶に関して新たな研究の発展性を広げることができ、本研究はその発展に重要な寄与をなすと考えられる。

この論文は、足立雄哉氏、宮下保司教授との共同研究であるが、論文提出者が主体となって研究を行ったもので、提出者の寄与が十分であると認められる。従って審査員一同は同提出者に博士（理学）の学位を授与出来ると判断する。