

作業記憶の神経機構と前頭連合野

船橋 新太郎

京都大学・さきがけ研究 21

Neuronal mechanisms of working memory processes and the prefrontal cortex

Shintaro FUNAHASHI

Kyoto University and PRESTO

Working memory can be considered a dynamic system for retaining and processing information to perform a variety of cognitive tasks. Working memory is also closely related to prefrontal cortical functions. We hypothesized that the working memory system is composed of 4 processes (an input/selection process, a temporary storage process, an output process, and a processing process), and examined neuronal correlates among these processes in the prefrontal cortex while monkeys performed working memory tasks. Tonic activation during a delay interval was observed in many prefrontal neurons, and this activity was considered to be a neuronal correlate of the temporary storage process of information. In addition, a functional interaction among prefrontal neurons which exhibited a variety of task-related activities was observed. This interaction may play an important role in processing and integrating stored information.

Key words: working memory, prefrontal cortex, delay-period activity, dynamic system for information processing, neuronal interaction

キーワード: 作業記憶, 前頭連合野, 遅延期間活動, 情報処理のための動的な機構, ニューロン間相互作用

われわれの記憶は、情報が保持される時間的な長さの違いにより、大きく長期記憶と短期記憶に分類されている。長期記憶は文字どおり長期間にわたって情報を内的に貯蔵するしくみであり、その特徴やそれが関与する脳部位のちがいに、エピソード記憶、意味記憶、手続き記憶などに分類されている。一方、短期記憶も、感覚記憶、瞬時記憶、作業（あるいは作動）記憶など、いくつかに分類されている。なかでも作業記憶は、会話や文章の理解、暗算、思考、推論など、さまざまな認知機能の基礎過程となっておりと考えられ (Baddeley, 1986, 1992; Just & Carpenter, 1992), そのしくみの解明はこのような認知機能の理解に大いに貢献すると思われる。また、ヒトを被験者にした最近の非侵襲性脳活動記録や動物を用いた神経生理実験により、前頭連合野が作業記憶と密接に関係していることを示すデータが数多く報告

されている。ここでは、作業記憶とはどのような記憶システムであるか、前頭連合野の機能とどう関連するのか、そして、作業記憶のしくみとしてどのようなものが考えられるのかを議論したい。

1 短期記憶と作業記憶

われわれの内的な情報貯蔵に長期、短期の2つの系のあることは、自由再生課題にみられる系列位置曲線の分析で明らかにされた。この課題では、十数個の単語を被験者に順次呈示し、その直後に、呈示された単語の再生を被験者に要求する。すると、最後に呈示された数単語が最もよく再生される新近性効果と、最初に呈示された数単語の再生率も高くなる初頭効果が観察される。しかし、単語のリストを呈示した後、簡単な計算などを行わせ、その後単語の再生を行わせると、初頭効果に

は影響はみられないが、新近性効果が消失した。このように、自由再生の系列位置曲線には、単語の呈示順序により遅延の影響をうける部分とうけない部分があり、遅延再生により新近性効果は消失するが初頭効果は消失しないことから、新近性効果は短期記憶を反映し、初頭効果は長期記憶を反映すると考えられた。

一方、短期記憶、長期記憶という2貯蔵系が存在することは、ヒトの健忘症でも明らかにされた。Milner (1966) による H. M. に関する報告は、両側の海馬の破壊により長期記憶に重篤な障害が生じるが、数字の順唱や逆唱など短期記憶を必要とする課題の遂行に障害は見られないことを示した。一方、Shallice and Warrington (1970) は、左半球の外側溝周辺に損傷のある患者で、長期記

憶の形成や保持に障害はないが、短期記憶を必要とする課題の遂行が困難な例（直後再生で2～3個の数字しか再生できない）を報告した。このことは、短期記憶と長期記憶がそれぞれ独立した機能であり、異なる脳構造により維持されていることを示している。

ヒトの記憶には、このように短期記憶と長期記憶の2貯蔵系が存在するが、これらの貯蔵系の関係は Atkinson and Shiffrin (1968) による modal model と呼ばれる記憶モデル（図1）により説明された。彼らのモデルでは、受容された外部情報はまず感覚レジスター（感覚記憶）に入った後短期記憶貯蔵に入る。感覚レジスターに貯蔵できる外部情報の容量は相当に大きいものと考えられているが、これに続く短期記憶には容量

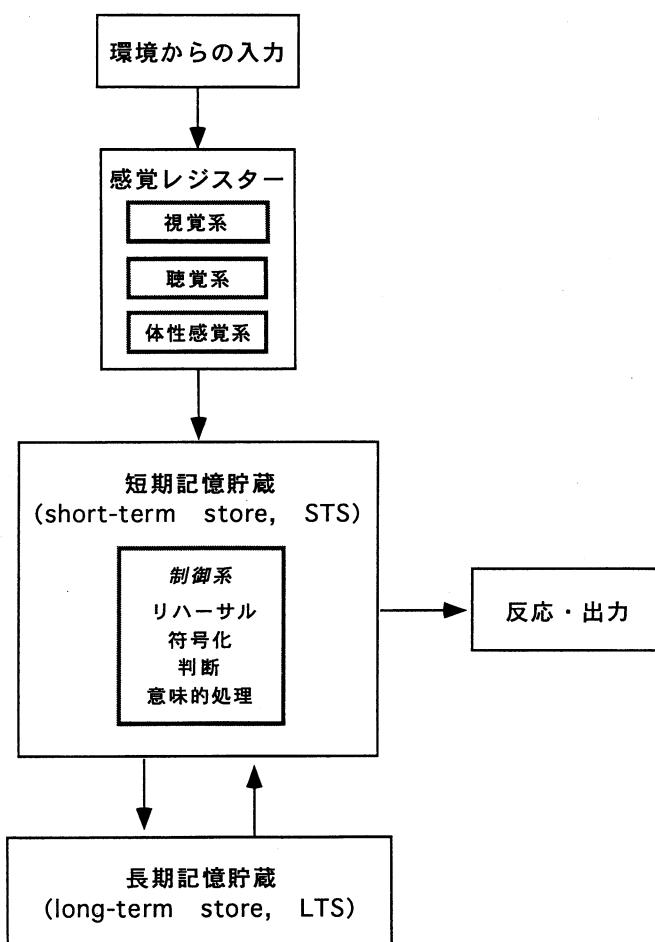


図1 Atkinson and Shiffrin (1968) による modal model

に限界がある。有名な Miller (1956) の報告にあるように、短期記憶に貯蔵できる情報の容量は 7 ± 2 チャンクと考えられている。そのため、感覚レジスターから入力された情報は、短期記憶貯蔵において取捨選択されることになる。選択された情報は、リハーサルにより短期記憶貯蔵に滞留する時間を長くし、その間に意味的な処理や符号化などを受けやすくして長期記憶への転送を容易にする。このようにして、制御過程のひとつであるリハーサルをうけ、符号化や意味的な処理をされた情報は長期記憶貯蔵に転送され、永続的な記憶として残る。つまり、このモデルでの短期記憶は、長期記憶貯蔵に転送するための一種の選択機構であると同時に、情報の符号化や意味的な処理、それらに基づいて行われる判断や行動決定などにも関与する一種の制御機構と考えられていた。

一方、会話や文章の理解、暗算、判断、推論や思考など、さまざまな認知活動に短期的な情報の保持が不可欠であることは、広く認められている。このような活動における短期的な情報の保持は、作業記憶 (working memory, または general working memory) という呼び名で用いられてきた (Baddeley & Hitch, 1974)。作業記憶とは、「状況の変化の文脈を過去数分間にわたって貯蔵するものであり、それによって事象の知覚、談話の理解、推理や算数の課題など、さまざまな活動や課題の遂行が可能になるようなものである」(平凡社『心理学事典』p. 132 より)。ある課題や作業のために必要な情報を一時的に貯蔵しておくシステムであると同時に、作業の進行に伴って操作や処理が加えられ、その内容が変化していくところに特徴がある。作業記憶は情報の一時貯蔵庫であり、さまざまな情報がここに入力されてくる。そして、そこで保持される情報は今行われている活動や課題の遂行に必須なものであり、また一時的な貯蔵とはいえず、その間はリハーサルなどにより能動的に保持される。つまり作業記憶とは、ある活動や課題の遂行に必要な情報を、必要な期間能動的に保持するメカニズムと考えることができる。

ところで、作業記憶は modal model の短期記憶とどこが違うのだろうか。短期記憶には長期記憶貯蔵へ転送する情報を選択する機能が付与されているが、作業記憶にはそのような機能は考えら

れていない。しかし、Atkinson and Shiffrin (1968) のモデルに見られるように、情報の符号化や意味的な処理、それらに基づいて行う判断や行動決定など、ある種の制御機構を短期記憶に付与すると、短期記憶貯蔵系が同時に作業記憶系としても機能することになる。

しかしながら、作業記憶系は modal model で考えられている短期記憶貯蔵系と同じではないことが、さまざまな研究で明らかにされている。たとえば、Shallice and Warrington (1970) の報告にみられる患者では、短期記憶に著しい障害が観察されたが、長期記憶にはなんら障害は見いだされず、また日々の生活においても特に困難はなかったと報告されている。このことは、短期記憶が障害されても会話の理解や判断・行動決定などに困難はないことを意味し、短期記憶が作業記憶として用いられているわけではないことを示している。

さらに Baddeley (1986) は、短期記憶貯蔵が作業記憶として用いられているかどうかを確かめるため、巧妙な実験を試みた。dual task technique と呼ばれるその方法は、被験者に 2 種類の課題を同時に行わせる。1 つの課題では 1 ~ 8 個の数字からなる数列の記憶を要求し、短期記憶に貯蔵される情報の容量を変化させた。この課題と同時に文章の意味の理解力テストを行わせた。たとえば、A follows B-BA, B is not preceded by A-AB などと記述された文章を被験者に呈示し、左側に呈示された文章どおりに右側に A, B が配置されているかを答えさせた。もし、短期記憶貯蔵系が作業記憶として用いられているとすると、数列の長さを増して短期記憶貯蔵の容量を限界値に近づけると、同時に行っている文章理解テストの成績が低下することになる。記憶しなければならない数字の数を増やし記憶負荷を増加させると、判断に要する時間が増加した。しかし、その増加率は、数字の記憶を要求しない時に比べ、8 個の数字の記憶を要求する条件でも 35% 程度であり、著しい影響をうけるという程度ではなかった。さらに、文章理解テストにおける誤反応の割合はいずれの条件でも 5% 前後であり、短期記憶の負荷を増加させても増加することはなかった。このようなことから、Baddeley (1986) は、短期記憶 = 作業記憶ではないこと、作業記憶は短

期記憶で考えられている値よりも大きな記憶容量をもつものの一定の限界があること、さらに、情報の貯蔵や処理のための制御システムをもち、必要に応じて分割使用（トレードオフ）されることなどを明らかにしている。このように、さまざまな認知活動に不可欠な情報の一時貯蔵機構は、modal modelにおける短期記憶貯蔵ではなく、情報の貯蔵や処理のための制御システムをも含む作業記憶を考えるようになってきている。

2 さまざまな作業記憶の考え方

作業記憶とは、ある活動や課題の遂行に必要な情報を一時貯蔵するメカニズムであり、同時に情報の貯蔵や処理のための制御機構を含む1つのシステムと考えられる。さまざまな認知活動の基礎過程として機能していると考えられるが、実際にはさまざまな意味や概念で用いられている。

この研究の第一人者である Baddeley (1986) は作業記憶を、言語理解、学習、推論のような複雑な認知課題のために必要な情報の一時貯蔵や操作を提供するシステムであり、さまざまな活動や課題の要求に柔軟に対処できる性質を備えたものであると考えた。彼は、入力された情報が時間経過とともに徐々に消失してゆくような一時貯蔵様式を passive memory, リハーサルや注意などにより入力された情報がある期間能動的に保持し続ける貯蔵様式を active memory と呼んで区別し、作業記憶は後者のように能動的なプロセスにより情報を一時貯蔵するものであると述べている。そ

してその機能を説明するため、会話や文章の理解など言語的な情報処理に関わる音韻ループ (phonological loop), 視覚イメージなど言語化できない情報の処理に関わる視空間的記銘メモ (visuo-spatial sketch pad), そしてこれらを制御する中央実行系 (central executive) の3つのプロセスから構成されるモデル (図2) を提案した。われわれは情報を内的な言語により表現し、その反復により保持することがある。このような内的な言語の反復により情報を保持するメカニズムが音韻ループである。一方、情報を視覚イメージとして保持することもある。特に、言語化できない情報の場合には視覚イメージとして保持することがあり、このような情報保持メカニズムが視空間的記銘メモである。そして、中央実行系は、目的とする作業や活動がスムーズに行われるよう全体を見渡し、先の2つのプロセスに仕事を割り振ったり、必要な場所 (記憶容量) を確保したりする、一種の制御機構と考えられている。中央実行系は制御機構であって、情報の貯蔵機構ではなく、情報は音韻ループや視空間的記銘メモで保持されると考えられている。Baddeley は、これら3つのプロセスから成る1つのシステムとして作業記憶を考えることにより、会話や文章の理解、推理や判断などの認知機能を理解しようとしている。

Goldman-Rakic は作業記憶を、認知に必要な働きであり、決定や判断を下したり、反応を生じるために、情報を更新したり、情報を長期記憶から取り出したり、次々に入力する情報を統合する

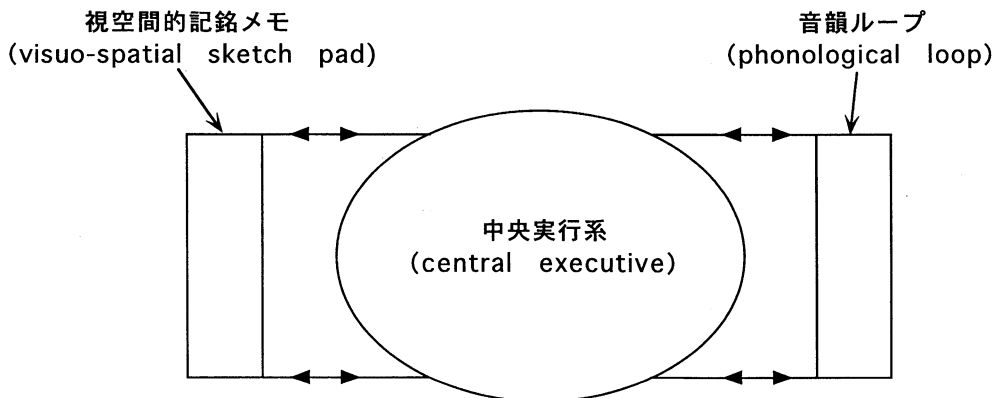


図2 Baddeley (1986) による作業記憶のモデル

機構であると説明している。また、長期記憶に貯蔵されている情報を取り出して使用可能な状態にし、一連の運動情報に翻訳する機構とも説明し、情報の処理や操作にも重点を置いた考えを述べている (Goldman-Rakic, 1994, 1996)。彼女は、前頭連合野の機能を理解するための概念として作業記憶を提案した (Goldman-Rakic, 1987)。前頭連合野の破壊実験で観察された障害や前頭葉損傷患者の行動変化から、これらの動物や患者はいわゆる“Out of sight, out of mind”の状態になると指摘し、このことから前頭連合野の機能を、外的な情報や長期記憶から取り込んだ情報を内的に表象 (internal representation) し、それをオンラインで保持するとともに、それを行動発現に結びつける働きにとらえた。そして、内的な表象をオンラインで持ち続け、行動発現に結びつける働きは作業記憶にはかならず、したがって前頭連合野の機能を作業記憶の概念で説明できるのではないかと提案したわけである。さらに、解剖学的知見、最近の神経生理学的研究、ヒトの PET (positron emission tomography) や fMRI (functional magnetic resonance imaging) による研究の成果をもとに、内的に表象され保持される情報の種類により関与する前頭連合野の部位が異なることから、空間的情報、非空間的情報、言語情報など、情報の種類の違いに依存した domain-specific working memory module が存在するのではないかという考えを提案している (Goldman-Rakic, 1994, 1996)。

一方、作業記憶とは、外界からの入力やある活動の遂行により活性化 (意識化) された状態にある長期記憶とも考えられ、このような場合には active memory と表現されることもある。ここでの active memory は、長期記憶に貯蔵されているが不活性 (意識されていない) 状態にある inactive memory に対置される。たとえば、Anderson (1983) は、作業記憶とはシステムが今アクセスできる情報であり、これは、長期記憶から検索された情報や、符号化の過程や行為によって活性化された一時的な構造からなる、と説明している。また、Just and Carpenter (1992) も、作業記憶とは長期記憶の活性化された状態であり、情報の保持とはその情報を活性状態に保つことであると考えている。最近 Fuster (1995)

も、外界からの入力や認知活動に伴う情報処理の過程で、長期記憶に貯蔵されている関連情報が一時的に活性化された状態になること、あるいは活性化された記憶情報の意味で active memory という言葉を使用し、作業記憶と同様の意味で用いている。

作業記憶の概念は、もともとヒトを対象にした認知科学研究から生み出された概念であるが、動物を用いた記憶研究においても広く用いられている。特にラットを用いた記憶研究では、作業記憶は参照記憶 (reference memory) と対をなして用いられ (Knowlton, Shapiro, & Olton, 1989; Sakurai, 1996)、作業記憶はある実験のある試行の遂行にのみ必要な情報を保持する機構として、参照記憶は試行やセッションを越えて共通な、その課題に特有な情報を保持する機構として説明されている (Honig, 1978; Olton, Becker, & Handelman, 1979)。そして、作業記憶を必要とする課題としては遅延反応課題や遅延見本合わせ課題が、参照記憶を必要とする課題として弁別学習課題がよく用いられている。

3 作業記憶のはたらきは情報の一時貯蔵のみか

このように作業記憶とは、ある認知活動中に一時的に保持され、操作や処理の対象となる記憶情報として、あるいは、そのような保持や処理を行うメカニズムとして、また、活動中に活性化され、意識される記憶情報として用いられていることがわかる。作業記憶として保持・貯蔵される情報や、活性化される情報にはさまざまな種類のものが考えられるが、実際に保持・貯蔵されたり活性化されるのは、今行われている認知活動、あるいは、これから行おうとする認知活動に特異的な情報である。このように、認知活動に必要な特定の情報を貯蔵し活性化するためには、内的・外的に存在するさまざまな情報の中から、活動に必要な情報を選択的に入力したり、選択的に活性化するメカニズムが必要であると思われる。また、認知活動に必要な情報は、その遂行に伴う状況の変化などにより時々刻々変化してゆくと考えられる。そのため、一時貯蔵されている情報は、状況や文脈の変化に応じて、次々に更新されたり、置換されたり、消去されたりすると考えられる。このように

考えると、作業記憶とは、さまざまな認知活動に不可欠な情報の一時貯蔵機構であると同時に、貯蔵すべき情報の選択や操作・処理を含む1つのシステムであると考えることができる。

ところで、作業記憶のようなシステムで、情報の一時的な保持や貯蔵のしくみと操作や処理のしくみを分離することができるだろうか。例としてコンピュータで行われている情報処理を考えてみよう。その中心部に制御装置や演算装置が存在し、そこでの情報処理はレジスターと呼ばれる一時記憶装置で行われる。そこでは、ディスク内に貯蔵されている情報の中の必要なものやキーボードから打ち込まれた情報がプログラムに従って入力され、それを短期間保持すると同時に、演算や処理が行われる。レジスターには、さまざまな情報が入力され、入力された情報は消えることなく貯蔵され、同時に、それらの情報は消去・置換・更新・統合などの操作をうける。このように、レジスターの働きとはすなわち作業記憶である、と考えることができる。ところで、コンピュータでの演算や処理はレジスターで行われるが、そこでの演算とは、保持されている16ビットあるいは32ビットの情報のうち、特定のビットの状態を変化させることに相当する。つまり、レジスターは情報を一時的に貯蔵する場であると同時に、情報処理のための場であると考えられる。そして、演算や情報処理とは、レジスターに一時貯蔵されている情報の変化にほかならない。

したがって、作業記憶は、ある特定の作業や認知活動のために必要な情報を一時的に貯蔵するメカニズムであると同時に、貯蔵している情報の操作や処理を行うための作業スペースを提供していると考えることができる。このように考えると、思考や推論などにみられる内的な情報処理過程とは、このような作業スペースに保持される情報の動的な変化の過程ととらえることができるかもしれない。

4 作業記憶をどのようなシステムと考えるか

作業記憶を、ある活動に必要な情報の一時貯蔵機構であると同時に、貯蔵されている情報の操作や処理を含む情報処理機構であると考え、これを実現するために必要な神経機構を考えると、次の

ようになる。

作業記憶とは、まず必要な情報を必要な期間消滅させることなく保持する機構である。そこで、短期的ではあるが能動的に情報を保持する神経機構（情報の一時貯蔵機構）が必要である。一方、作業記憶として保持されるであろう情報には、外界から入力された情報、長期記憶から取り出された情報、行動や行為に関する情報、処理された結果の情報、処理途中の情報など、さまざまなものが考えられる。しかし、実際に作業記憶として保持される情報は、今行われている認知活動に必須なものである。したがって、さまざまな情報の中から行われている認知活動に必須な情報を取捨選択する神経機構（情報の選択・入力機構）が必要である。ところで、先にも説明したように、作業記憶として保持される情報は行われている認知活動に必須な情報であるが、活動の進行に伴って内外の状況が変化するため、必要な情報も変化する。このような変化に対応するためには、状況に応じて保持されている情報に更新や変更や消去などの操作を加えたり、いくつかの情報を統合して新たな情報を生成したりしなければならない。このような情報の操作や統合のため、情報の処理機構が必要である。さらに、保持している情報あるいは処理された情報は、それを必要とする部位に効果的に出力される必要があると思われる。そこで、必要とする部位へ情報を出力・提供する神経機構（情報の出力・提供機構）が必要である。

このように、作業記憶とは、図3に示したように、能動的に情報を保持する情報の一時貯蔵機構、必要な情報を取捨選択して一時貯蔵機構に入力する情報の選択・入力機構、保持している情報を必要とする部位に出力する情報の出力・提供機構、そして、保持している情報の統合や操作に関係する情報の処理機構から構成される情報処理システムであると考えることができる（Funahashi, 1996; Funahashi & Kubota, 1994）。そして、後述するように、これらの機構は単一のニューロンあるいはニューロン集団の機能として理解することができる可能性が示されている（Funahashi, 1996; Funahashi & Kubota, 1994）。さらに、情報の処理機構は、他の3つの機構同様に単独の機構と考えるよりはむしろ、情報の一時貯蔵機構どうしの相互作用や、一時貯蔵機構と入力機構や出

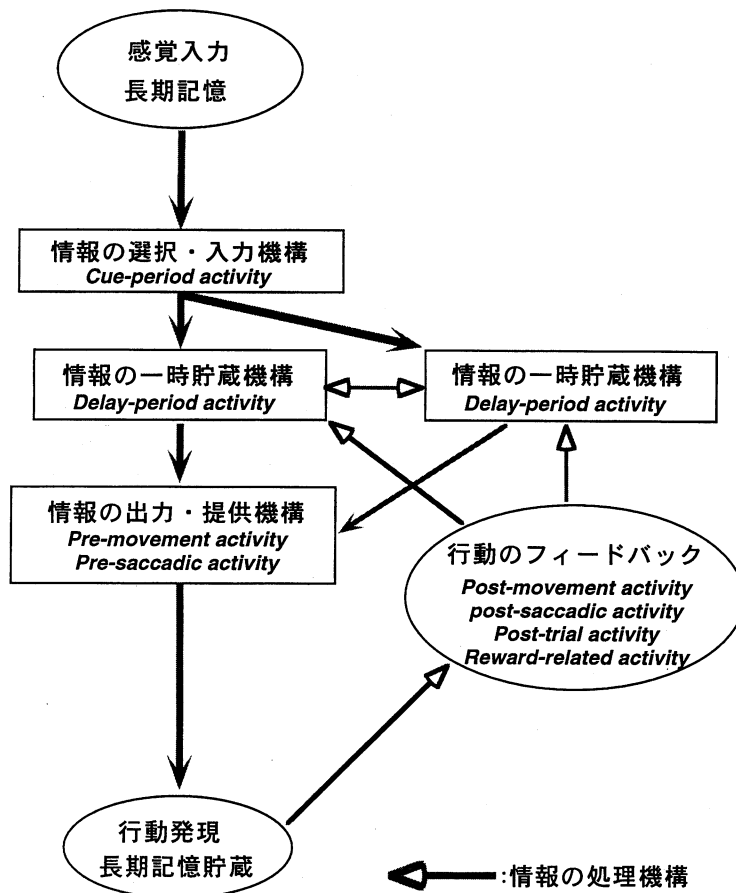


図3 4つの機構から成る作業記憶のモデル (Funahashi, 1996 を改変)

力機構との間の相互作用により、貯蔵されている情報を変化させる過程と考えることができる証拠も存在する (Funahashi, 1996)。このように、作業記憶とは、情報の一時貯蔵機構、情報の選択・入力機構、情報の出力・提供機構、そして情報の処理機構から成る動的な情報処理システムであり、情報の一時貯蔵機構は情報の操作や処理を行うための作業スペースを提供すると考えることができる。そして、内的な情報処理過程とは、機構間の相互作用などによって生じる情報の動的な変化の過程ととらえることができるのではないだろうか。

5 作業記憶と前頭連合野

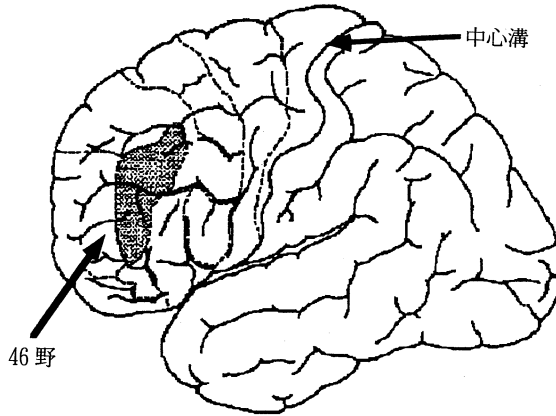
作業記憶も他の記憶同様脳の働きとして理解で

きる。では、脳のどの部分で作業記憶は担われているのだろうか。作業記憶の概念を用いると前頭連合野の機能をうまく説明できることを Goldman-Rakic (1987) が指摘し、前頭連合野に中央実行系が存在する可能性を Baddeley (1986) が示唆して以来、前頭連合野と作業記憶の関係を支持する研究が数多く報告されている。ここではいくつかの例を用いて、作業記憶と前頭連合野の関係を考えてみよう。

(a) サルを用いた研究

図4はマカクザルとヒトの大脳左半球の模式図で、マカクザルの場合、前頭連合野は弓状溝より前の部分に相当する。マカクザルでは、主溝とその周辺部(細胞構築学的な名称で46野と呼ばれる)の両側性破壊により遅延反応の遂行や再

ヒトの脳における 46 野の位置



マカクザルの脳における 46 野の位置

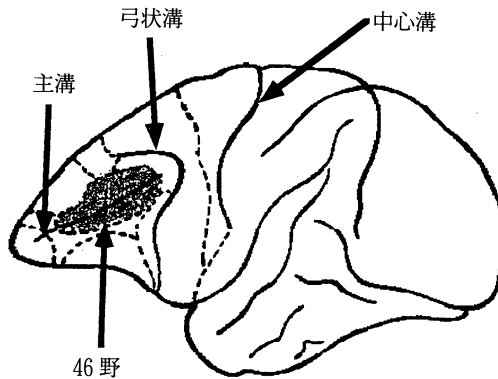


図 4 ヒトとマカクザルにおける前頭連合野と 46 野の位置 (Goldman-Rakic, 1987 を改変)

学習が不可能になることが繰り返し報告されている (Butters, Pandya, Stein, & Rosen, 1972; Goldman & Rosvold, 1970; Jacobsen, 1936)。図 5 は、ウィスコンシン式一般検査装置 (WGTA) を使った遅延反応の様子を示している。実験者は小型ケージ内にいるサルと机をはさんで向い合う。ケージの前の不透明スクリーンを実験者が上げることにより試行が始まる。まず、机の上に置いた左右の餌皿の一方に、サルに見えるようにして報酬 (リンゴ片や干しブドウ) を置く (手がかり刺激呈示期)。次に、両方の餌皿を同じ色や形の小板でおおって報酬を見えなくした後、不透明スクリーンを下ろす。数秒から数分の遅延期間の後スクリーンを上げ、サルに報酬の入っている餌皿を選ばせる (反応期)。もしサルが報酬

の入っている餌皿を正しく選べば正答となる。

この課題をサルに充分学習させた後、左右両側の主溝とその周辺領域を破壊すると、1秒の遅延期間の挿入でも報酬の入った餌皿を正しく選択できないばかりか、遅延反応の再学習も不可能になることが見いだされた (Butters et al., 1972)。さらに、遅延反応によく似た遅延交代反応の学習や遂行にも障害が生じること、遅延時間を長くするとエラーが著しく増加することも明らかにされた (Fuster, 1997; Goldman-Rakic, 1987)。

46 野の破壊で障害される遅延反応や遅延交代反応に共通する特徴がいくつかある。これらの課題では、正しい反応をするための手がかり情報が数秒から数十秒反応に先行して呈示され、実際の反応時には正しい選択肢を示唆する情報は一切呈

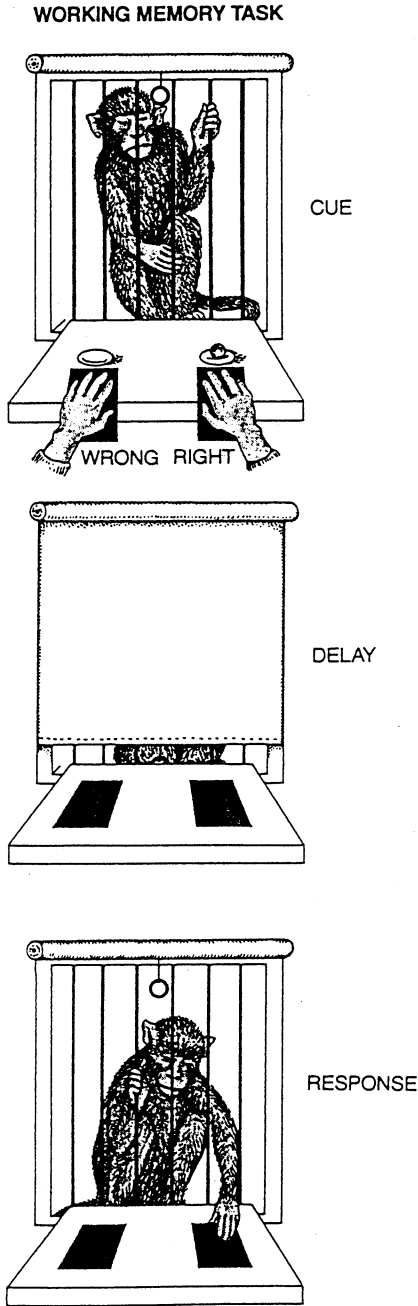


図5 遅延反応課題のようす (Goldman-Rakic, 1992 を改変)

示されない。したがって、正しい選択をするためには、先行して呈示された手がかり情報を内的に、オンラインで保持する必要がある。また、これらの課題では、反応選択の手がかりとなる情報と反応の間の関係が試行ごとに変化する。たとえば遅

延反応では、反応期に選択する位置が右側になるか左側になるかは、手がかり刺激呈示期に報酬が右側の皿に置かれるか左側に置かれるかに依存する。報酬の置かれる位置はランダムに選ばれるから、サルは試行ごとにその情報を保持し、正しい反応選択に供すると同時に、試行の終了ごとに情報を消去し更新してゆくことになる。

前頭連合野の破壊により遂行に著しい障害が観察された課題は、手がかり情報と反応との関係が試行ごとに変化するため、その関係を一時貯蔵すると同時に絶えず消去・更新していかなければならないものである。刺激と反応の関係が常に一定である連合学習や長期記憶を必要とする課題（たとえば弁別学習）は障害されなかった (Fuster, 1997; Goldman-Rakic, 1987)。また、対照となる運動課題などの遂行も障害されなかった。さらに、遅延反応や遅延交代反応などを遂行しているサルを観察すると、個々の試行での正しい反応選択に障害が認められるものの、課題そのものに関する知識は正常に保たれていることがわかる。このように、前頭連合野 46 野の破壊で生じる障害は、長期記憶の障害や、運動性、感覚・知覚性の障害ではない。前頭連合野 46 野の破壊により遅延反応や遅延交代反応が障害される原因は、反応選択に必要な情報を遅延期間のあいだ一時的に貯蔵するしくみと同時に、その情報を絶えず消去・更新してゆくしくみが障害されたからであると考えられる。そして、このしくみは先に説明した作業記憶にほかならない。サルの大脳皮質 46 野の破壊により遅延課題が選択的に障害をうけることから、46 野が作業記憶と密接な関係にあることが示唆される訳である。

(b) ヒトの臨床症状による研究

前頭連合野に損傷のある人では、記憶障害、知覚・認知障害や運動障害は観察されず、いずれも普通の人と変わらない能力を示すにもかかわらず、ある種の複雑な障害を呈することが知られている。ヒトで観察される前頭葉症状として、Damasio and Anderson (1993) は、性格や感情（情緒）の変化、知性の変化、予期せぬ出来事に対する適切な行動の欠如、社会的行動の変化などの項目をあげている。また、Kolb and Whishaw (1990) は前頭連合野の背外側部の障害として、発散的思

考 (divergent thinking) の障害, 外的な刺激による行動制御の亢進 (反応抑制の欠如, 連合学習の障害など), 短期記憶の障害, 空間定位の障害などをあげている。一方, 鹿島・加藤 (1993) は前頭葉症状を特徴づける検査方法の特徴をもとに, 前頭葉症状に特有な障害の形式として次の5種をあげている。それは, 概念またはセットの転換障害 (固執傾向), ステレオタイプの抑制の障害 (習慣的な行為や認知傾向を抑制できない), 複数の情報の組織化の障害, 流暢性の障害 (word fluency test, idea fluency testなどにみられる障害), 言語による行為の制御の障害である。このように, 前頭連合野の障害といっても実にさまざまなものがあり, いずれにも共通する障害の特徴を見いだすのは容易ではない。

しかしながら, 前頭葉症状を特徴づける検査方法の多くが, 外的に呈示された刺激に対する直接的で反射的な反応を抑制し, 内的に表象している情報や内的に処理した情報に基づいて, 一種の問題解決行動をすることを要求していることは注目に値する。われわれが問題解決に直面した時には, 記憶・知識などの内的な情報の一時的な活性化, 外的情報の内的表象, それらの操作や処理, 複数の情報の関連づけなどを行い, 行動の内的モデルを形成し, それに基づいて行動を起こす。前頭連合野の損傷にみられるいくつかの障害, たとえば, カード分類課題にみられる概念の転換の障害, 複数情報の組織化の障害, word fluency testなどにみられる流暢性の障害などは, 情報の内的表象

や情報の内的処理の障害, あるいは, 内的に表象された情報に基づく行動発現の障害として理解できないであろうか (船橋, 1995)。もしそうだとすると, 前頭葉症状を作業記憶の障害としてとらえることが可能になるとと思われる。

このことを, 前頭連合野に損傷のある人で遂行が困難な課題として知られている, ウィスコンシン式カード分類テスト (Wisconsin card sorting test) (Milner, 1963) で考えてみよう。これは, 全体で128枚のカードを実験者の答 (YESかNO) に基づいて被験者に正しく分類させる課題である。各々のカードには, あるパターン (丸印, 星印, 十字, 三角) が, ある数 (1, 2, 3, または4個), ある色 (赤, 緑, 黄, 青) で描かれている。被験者の前に, 図6で示したように4枚のサンプル・カードを置く。被験者は積み重ねられたカードを上から順に取り, 各々のカードの示す属性 (形, 数, 色) をもとに, 実験者が決めた分類カテゴリーに従って分類してゆく。実験者は, 被験者に分類カテゴリーを直接教えることはなく, 被験者が分類した結果に対して 'YES' か 'NO' のみ返答し, 被験者に実験者が考えている分類カテゴリーを推測させる。つまり, 次のカード (緑色の三角形が4個) は, 実験者の分類カテゴリーが '色' であれば右から2番目のカードの所に, '形' であればいちばん左のカードの所に, '数' であればいちばん右のカードの所に置かれれば 'YES' の返答が得られる。被験者は正答した分類カテゴリーで次々にカードを分類

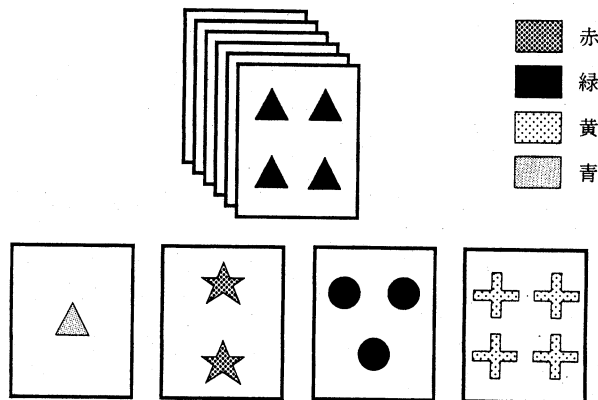


図6 ウィスコンシン・カード分類課題のようす
下側の4枚のカードがサンプル・カード

してゆくことを要求されるが、10回連続して正答すると、実験者は被験者に知らせることなく分類カテゴリーを変更する。すなわち、実験者は被験者の分類に対して‘NO’とだけ答え、分類カテゴリーが変更されたことを知らせる。そこで、被験者は実験者の‘YES’‘NO’の返答だけを頼りに新しい分類基準を探すことになる。

正常な被験者では、分類基準が変更された後1～2試行で新しい分類基準を探しあて、それを維持することができる。しかし、前頭連合野に損傷のある人では、変更後も同じ分類カテゴリーに固執する傾向があったり、ランダムに分類するのみで新しい分類カテゴリーを見いだすのに多くの試行が必要になったり、最後まで新しい分類カテゴリーを見いだすことができない(鹿島・加藤, 1993; Milner, 1963)。しかし、このような人でも、ある分類カテゴリーで連続してカードを分類するよう指示すると、分類することができた(Stuss & Benson, 1986)。そこで、この障害の原因として、カテゴリーの変換能力の障害や反応抑制の障害があげられている(鹿島・加藤, 1993; Kolb & Whishaw, 1990; Stuss & Benson, 1986)。

しかし、カテゴリーの変換能力や反応抑制を生じるメカニズムを考えると、それには作業記憶が密接に関係していることがわかる。カード分類テストにおいて、連続してカードを正しく分類するためには、被験者は‘YES’の返答の得られた分類カテゴリーを記憶していなければならない。しかし、実験者によって分類カテゴリーが変更されると、被験者は試行錯誤で新たな分類カテゴリーを探さなければならない。試行錯誤で行われる新たな分類カテゴリーの探索においては、選択に用いた分類カテゴリーの一時貯蔵と同時に、実験者の返答をもとに貯蔵しているカテゴリーを消去し別のカテゴリーに更新する操作が不可欠である。分類カテゴリーの一時貯蔵、消去、更新を効果的に繰り返すことにより、新たな分類カテゴリーを迅速に見つけ出し、連続して正しく分類することができるようになると考えられる。このように考えると、カテゴリーの変換能力の障害とは作業記憶の障害そのものではないかと思われる。

前頭連合野はヒトの大脳皮質の3割を占める大きな領域であり、それは背外側部、腹外側部、眼窩部、背側部、さらに吻側部、尾側部などいくつ

かの領域に区分され、機能的な違いが指摘されている(Fuster, 1997; Kolb & Whishaw, 1990; Stuss & Benson, 1986)。したがって、作業記憶は、前頭連合野の機能やその障害の原因の全てを統一的に説明できる概念ではないと思われるが、前頭連合野の一部、特に46野を中心とした背外側部の機能や障害の原因を説明する概念としては有効ではないかと思われる。

(c) 非侵襲性脳活動記録による知見

最近のPETやfMRIを用いた非侵襲性脳活動記録法により、作業記憶課題の遂行時にはほぼ例外なく前頭連合野の背外側部が活性化(血流量が一時的に増加)することが、多くの研究により報告されている(Cabeza & Nyberg, 1997)。たとえば、Jonides et al. (1993)は視覚刺激の呈示位置の作業記憶を必要とする課題を用い、PETによりこの課題遂行中に活性の見いだされる脳領域を調べた。その結果、右半球の前頭連合野に加えて、右半球の頭頂葉、後頭葉、運動前野に有意な活性を見いだした。さらに、Smith et al. (1995)は空間情報の作業記憶を必要とする課題と物体情報の作業記憶を必要とする課題を行わせ、いずれの場合も前頭連合野で活性が生じるものの、空間情報の作業記憶では右半球に、物の作業記憶では左半球に活性が見いだされることを報告している。McCarthy et al. (1996)も同様に空間情報(視覚刺激の呈示位置)の作業記憶と非空間情報(視覚刺激の形)の作業記憶を必要とする課題を行わせ、空間情報の作業記憶では右側の中前頭回に、非空間情報の作業記憶では両側の中前頭回および下前頭回に活性の生じることを見いだしている。さらに、Courtney, Ungerleider, Keil, and Haxby (1996)も同様の結果を報告している。視覚刺激を用いた空間性の情報や非空間性の情報の作業記憶課題に加えて、言語を用いた作業記憶での脳の活性部位に関する研究も行われており(Paulesu, Frith, & Frackowiak, 1993; Petrides, Alivisatos, Meyer, & Evans, 1993)、この場合にも両側の前頭連合野の背外側部が他の領域とともに活性化することが報告されている。

このように、一時貯蔵される情報の種類によらず、作業記憶の遂行により前頭連合野の背外側部に活性が生じること、しかし、保持する情報の種

類により前頭連合野内で活性化される部位に微妙な相違が生じたり、左右の半球間で差が生じたりすること、また、作業記憶に関与する脳領域は前頭連合野に限局されるわけではなく、処理される情報の種類に応じてさまざまな脳部位が活性化されること、などが明らかにされてきている。また、最近のfMRIを用いた研究により、遅延期間中に前頭連合野の活性化が持続することが見いだされている (Cohen et al., 1997; Courtney, Ungerleider, Keil, & Haxby, 1997)。これは、前頭連合野ニューロンで遅延期間中に観察される持続的な発火活動に対応し、後述するように、ヒトの脳内においても特定のニューロン集団の持続的な発火活動により情報が一時貯蔵されていることを示唆している。

ところで、Baddeley (1986) は視空間的記銘メモ、音韻ループ、そして中央実行系から構成される作業記憶モデルを提案し、神経心理学からの知見をもとに、中央実行系が前頭連合野に存在することを示唆した。D'Esposito et al. (1995) は意味判断課題 (連続して話される単語の中からある特定のカテゴリーの単語を同定する) と空間性回転課題 (1つの辺が二重線になっている正方形で、その中に小円を1つもつものを2つ呈示し、二重線に対する小円の位置が両方の正方形で同じかどうかを判定する) を用いて、それぞれの課題を単独で行ったときに活性化の見られる脳部位、これらの課題を同時に行ったときに活性化の見られる脳部位をfMRIにより検討した。これらの課題を単独で行わせたときには前頭連合野の活性化は見られなかったが、同時に行わせる dual task 条件では前頭連合野の活性が観察された。このことは、作業の割り振りや必要な場所 (記憶容量) の確保など、制御機構を必要とする条件下では前頭連合野の活性化が生じること、すなわち、Baddeley が提案した中央実行系の機能が前頭連合野に存在することを示していると思われる。

6 作業記憶に関連する神経機構

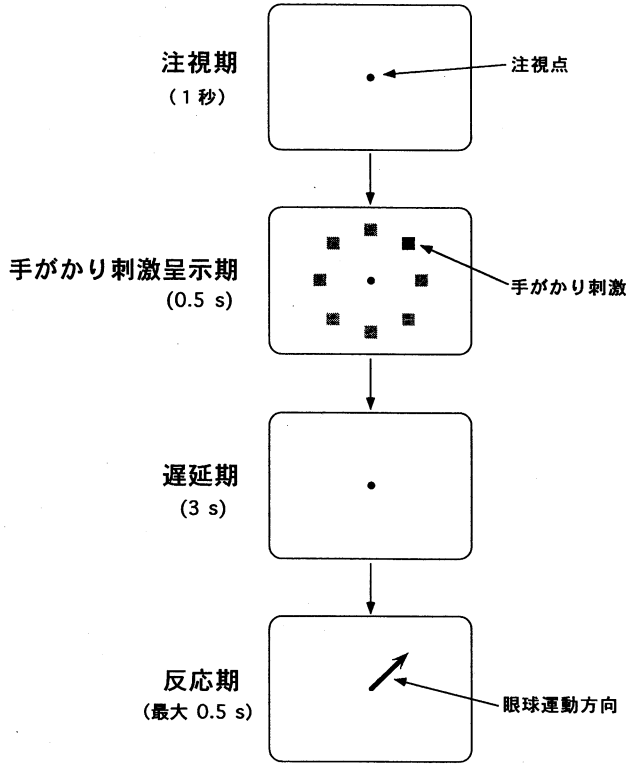
作業記憶とは、ある活動に必要な情報の一時貯蔵機構であると同時に、貯蔵されている情報の操作や処理を含む情報処理機構である。そして、これは、情報の一時貯蔵機構、情報の選択・入力機

構、情報の出力・提供機構、そして情報の処理機構から成る動的な情報処理システムと考えられることを述べた。さらに、前頭連合野の背外側部と作業記憶の密接な関係は、動物を用いた破壊実験、ヒトの臨床症状の観察をはじめ、PETやfMRIなどの非侵襲性記録法を使った最近の研究により示唆されていることを説明した。そこで、これらの事実から、前頭連合野の背外側部に先にあげたような作業記憶に関連する重要な機構のいくつかが存在するのではないかとと思われる。そして、これを確かめるには、作業記憶を必要とする課題 (たとえば遅延反応) を行っている動物の前頭連合野背外側部より課題関連ニューロン活動を記録し、情報の選択・入力機構、情報の一時貯蔵機構、情報の出力・提供機構、あるいは情報の処理機構を反映するニューロン群が存在するかどうかを検討すればよいと考えられる。注視と眼球運動を組み合わせた遅延反応課題を用いて行ってきたわれわれの研究 (Funahashi, Bruce, & Goldman-Rakic, 1989, 1990, 1991) を例に、作業記憶の神経機構を考えてみよう。

図7Aは眼球運動を使った遅延反応課題の時間経過を模式的に示したものである。サルはモンキー・チェアに座り、暗い部屋の中で大型のテレビ・モニターに面している。数秒の試行間隔の後、テレビ・モニターの中央に注視点 (小さな光点) が現れる。サルが注視点を注視していると、その周辺に白色の小さな四角形が0.5秒間現れて消える。四角形の現れている期間、そしてこれに続く3秒の遅延期の間サルが注視点を注視していると、遅延期の終了と同時に注視点が消える。これを合図に、四角形の現れた位置まで0.5秒以内に眼球運動をすれば、サルに報酬を与える。この課題では、眼球運動の目標となる四角形が、あらかじめ実験者が設定した8か所からランダムに選択された1か所に呈示される。四角形の現れる位置が試行ごとに変化するため、その位置の情報を試行ごとに入力し、遅延期間中保持し、試行が終了すれば消去して次の入力に備えるという操作を繰り返す必要がある。

図7Bは前頭連合野から記録されたニューロン活動の例である。ニューロン活動は、課題イベントとの関連により、手がかりとして呈示した視覚刺激に対する応答、遅延期間に生じる持続的な遅

A 眼球運動を使った遅延反応課題



B 遅延反応時のニューロン活動

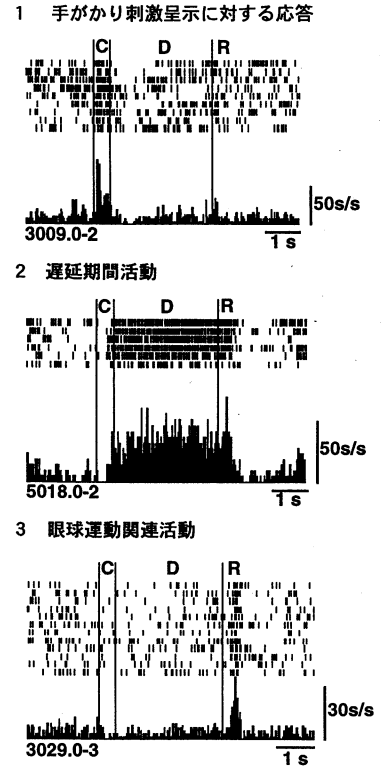


図7 眼球運動を使った遅延反応課題のようす (A) と前頭連合野で記録される課題関連活動の例 (B)
 図BのC, D, Rはそれぞれ、手がかり刺激呈示期 (0.5秒), 遅延期 (3秒), 反応期 (0.5秒)を示す。

遅延期間活動, 反応期に生じる眼球運動関連活動に分けられる。

(a) 情報の一時貯蔵機構

図7B-2は遅延期間中持続的に生じる興奮性の活動(遅延期間活動)の例である。このような遅延期間活動の大部分は、図8に見られるように、手がかり刺激の呈示される位置に依存した応答を示した。この例では、手がかり刺激が0°の位置に現れた試行でのみ遅延期間活動が生じるが、他の位置に現れた試行では生じなかった。遅延期間中に呈示される刺激(注視点)や動物の行動(注視点の凝視)はどの試行でも全く同じであるにもかかわらず、手がかり刺激の呈示される位置の違いにより遅延期間活動の出現に大きな違いが見いだされること、また、遅延期間活動の活動期間が遅延期の増減に伴って増減すること、さらに、こ

の活動は正しく反応した試行にだけ観察されることから、遅延期間活動は正しく反応するために必要な情報の一時貯蔵機構を反映していると考えられる(Funahashi et al., 1989)。

遅延反応課題において、正しく反応するために必要で、遅延期間中保持しなければならない情報は、反応の手がかりとなる四角形の現れた位置、あるいは遅延後に行う眼球運動の方向や大きさである。遅延期間活動がどちらの情報を保持しているのかを調べるため、Funahashi, Chafee, and Goldman-Rakic (1993)は遅延終了後に四角形の現れた位置へ眼球運動をする課題(遅延 pro-saccade 課題)と、遅延終了後に四角形の現れた位置とは反対方向に眼球運動をする課題(遅延 anti-saccade 課題)の両方をサルに行わせ、同一ニューロンで観察される遅延期間活動を解析した。その結果、分析したニューロンの約7割では、

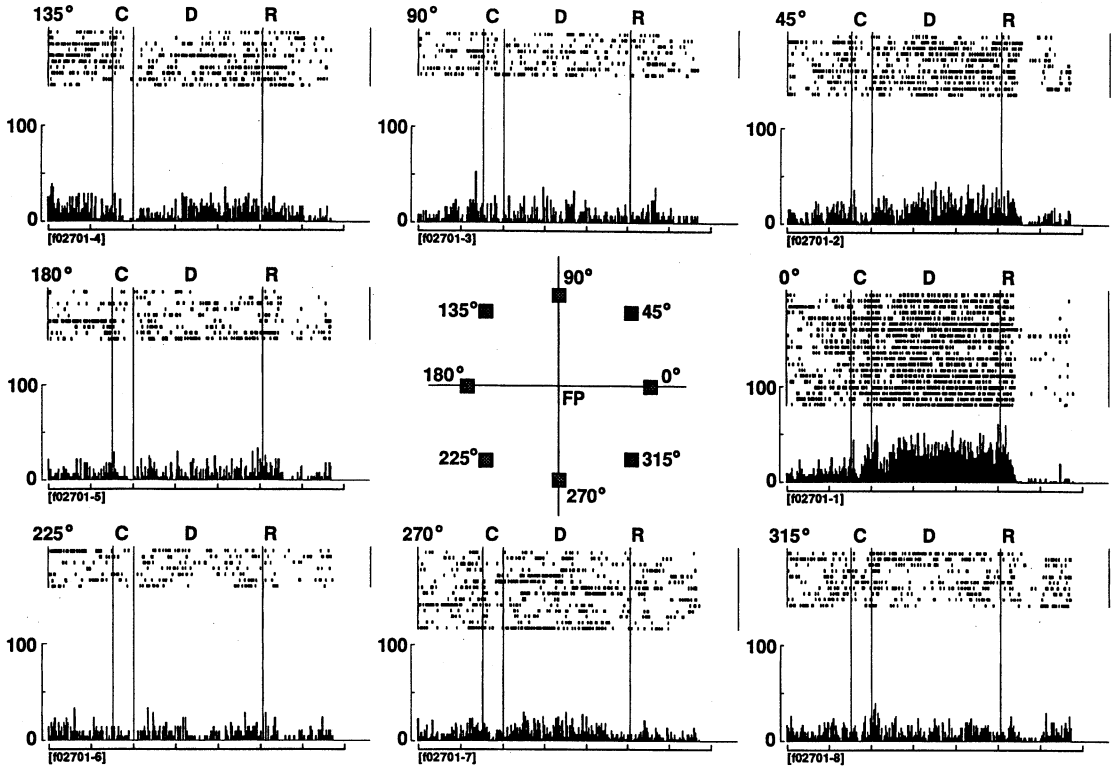


図8 手がかり刺激の呈示位置に対して選択性を示す遅延期間活動の例
 中央の図は手がかり刺激の呈示位置を、周囲の8つの図はそれぞれの呈示位置に視覚刺激が呈示された試行でのニューロン活動を示す。遅延時間は3秒。(Funahashi, 1996)

遅延期間活動は四角形の現れた位置の情報を保持し、遅延終了後に行われる眼球運動の方向や大きさとは無関係であることがわかった。一方、残りの3割のニューロンでは、遅延期間活動は遅延後に行われる眼球運動の方向の情報を保持していることが明らかになった。

このように、一部の前頭連合野ニューロンが情報の一時貯蔵機構として機能していること、情報を貯蔵するしくみは遅延期間活動にみられるようなニューロンの持続的な発火活動としてとらえられることが考えられる。同様の持続的な遅延期間活動は、遅延見本合わせ課題 (Fuster, Bauer, & Jervey, 1982; Quintana, Yajeya, & Fuster, 1988), 遅延つきの条件性 Go/No-go 学習課題 (Watanabe, 1986 a, 1986 b) など、非空間性の遅延課題でも観察されている。したがって、作業記憶における情報の一時貯蔵とは関連する一群のニューロンの持続的な発火活動としてとらえられる、ということが出来る。

(b) 情報の処理機構

一時貯蔵されている情報の操作に関わる信号と思われるものに、運動系からのフィードバック入力がある。さまざまな行動課題を動物に行わせ、前頭連合野からニューロン活動を記録すると、運動関連活動をもつニューロンが多数見つかる (di Pellegrino & Wise, 1993; Kubota, Iwamoto, & Suzuki, 1974; Kubota & Niki, 1971)。発火のタイミング、活動の選択性、運動野のニューロン活動との類似性などから、運動関連活動は、反応期に行う行動のトリガーとして機能していると考えられてきた (Kubota, 1978; Kubota & Funahashi, 1982)。Funahashi et al. (1991) は眼球運動を反応に用いた遅延反応で、眼球運動に関係する一過性のニューロン活動を前頭連合野から多数記録した (図7B-3)。しかし、約8割のニューロンで記録された眼球運動関連活動は、眼球運動の開始と同時か、それより数十から数百ミリ秒遅れて活動を開始する post-saccadic 活動で

あった。post-saccadic 活動が眼球運動の方向に対する選択性をもち、その特徴が pre-saccadic 活動と同一であることから、pre-saccadic 活動と同様に眼球運動関連活動であることがわかる。しかも、記録された post-saccadic 活動は、課題の要素として眼球運動が行われる時には観察されるが、それと同じ方向、同じ大きさの眼球運動であっても、課題とは無関係に行われる自発性の眼球運動時には観察されなかった。前頭連合野で観察される post-saccadic 活動は、明らかに眼球運動中枢からのフィードバック情報であると考えられるが、このような活動が多数のニューロンで観察される理由は何か。図 7B-2 や図 8 から明らかかなように、遅延期間活動は反応期に入ったところで急速に減衰し、自発発火レベルにもどる。反応期において遅延期間活動をこのように急速に停止するためには、何らかの入力が必要であると思われる。そして、このような入力の候補として、眼球運動中枢からのフィードバック情報である post-saccadic 活動を考えることができる。post-saccadic 活動の開始するタイミングと遅延期間活動の停止するタイミングを比較したところ、両者の間に時間的な一致が見いだされた (Goldman-Rakic, Funahashi, & Bruce, 1990)。この結果は、post-saccadic 活動によって遅延期間活動が制御されている可能性を示している。行動が行われてしまうと課題は終了し、保持していた情報は不要になる。post-saccadic 活動は、新たな情報の入力に備えるべく、不要になった情報を消去するための信号として働いていると考えられる。

一方、一時貯蔵機構どうしの相互作用により、情報の統合や処理が行われている可能性も示唆されている。Funahashi, Inoue, and Kubota (1997) は運動の手がかりとなる 2 か所の視覚刺激呈示位置とそれらが呈示される順序の保持を要求する遅延反応課題 (DSR 課題) を用いて、遅延期間活動を分析した。その結果、図 9 に示したように、手がかりとなる視覚刺激が右 (R) — 中央 (M) の順に呈示された試行でのみ遅延期間活動が観察され、それ以外のいずれの条件でも、またいずれかの位置への刺激呈示条件 (DR 課題) でも、遅延期間活動が観察されない例が多数存在した。このように、刺激の現れる位置の組み合わ

せ、特定の位置と呈示順序の組み合わせ、両刺激の相対的な位置関係などの情報を遅延期間活動として保持しているニューロンが、前頭連合野で多数観察される。同時に、刺激呈示位置の組み合わせや呈示順序によらず、刺激がある位置に呈示されればいつでも遅延期間活動を生じるニューロンも多数観察された。さらに、位置の組み合わせや呈示順序に依存して遅延期間活動が観察されるニューロンの中には、手がかり刺激が 1 か所に呈示される従来の遅延反応課題でも、条件に応じて遅延期間活動を示すことも観察された。このような結果は、異なる刺激呈示位置情報の保持に関係するニューロン間の相互作用により、位置の組み合わせや呈示順序に依存した活動の生じることが示唆される。

また、Inoue, Funahashi, and Kubota (1997) は、ニューロンが遅延期間活動を生じる視野の領域 (記憶野) を決定した後、記憶野の内外 2 か所に順次視覚刺激を呈示し、数秒の遅延の後、視覚刺激の現れた位置へ現れた順序で眼球運動を行う課題をサルに行わせ、遅延期間活動を観察した。その結果、記憶野外に呈示された視覚刺激により、遅延期間活動が増強されたり抑制されたりすることが観察された。この結果は、視野のある場所に記憶野をもつニューロンは、その周辺に記憶野をもつ別のニューロンから興奮性または抑制性の入力を受けていることを示唆する。

さらに、Funahashi, Hara, and Inoue (1996) は、眼球運動を使った遅延反応課題を行っているサルの前頭連合野からマルチプル・ニューロン活動を記録し、これから複数の単一ニューロン活動を分離し、課題関連活動の有無を決定した後、これらのニューロンの発火活動の相互相関分析を行った。そして、相互相関分析の結果をもとに、どのようなニューロン間相互作用が前頭連合野内に存在するかを明らかにしようとした。その結果、さまざまな課題関連活動をもつニューロン間に相互作用が存在すること、課題の進行に準じた情報の流れを生み出す相互作用の存在と同時に、これとは逆方向の情報の流れも存在すること、さらに、遅延期間活動をもつニューロン間に高い頻度で相互作用が観察されること、などが見いだされている。

このように、運動系からのフィードバック信号

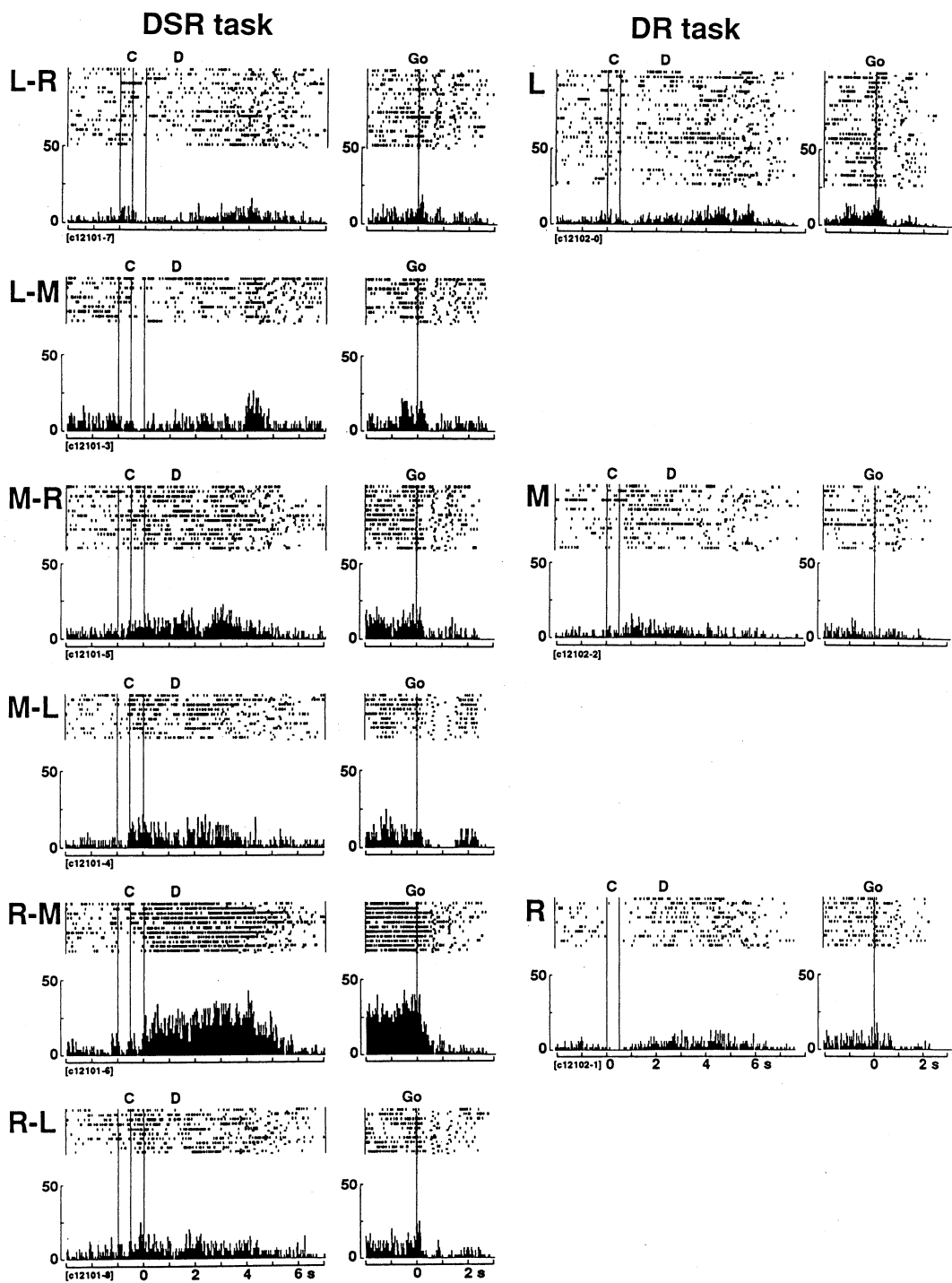


図9 手がかり刺激が呈示される位置と呈示順序に依存して遅延期間活動を生じるニューロンの例
この例では、刺激が最初に右側 (R)、次に中央 (M) に呈示される試行でのみ遅延期間活動が観察されている。(Funahashi et al., 1997)

による遅延期間活動の操作, 遅延期間活動をもつニューロン間の興奮性または抑制性の相互作用, あるいは, さまざまな課題関連活動をもつニューロン間のさまざまな相互作用が, 情報の統合や処理のしくみではないかと思われる。先にも述べたように, 情報の処理機構は, 他の3つの機構のように単独の機構と考えるよりはむしろ, 情報の一時貯蔵機構どうしの相互作用や, 一時貯蔵機構と入力機構や出力機構との間の相互作用により, 貯蔵されている情報が変化してゆく過程と考えることができるのではないかと思われる (Funahashi, 1996)。

(c) 情報の出力・提供機構

情報の出力・提供機構を反映する活動の一種として, 反応遂行時に生じる一過性のニューロン活動 (pre-movement 活動, pre-saccade 活動など) が考えられる。これら活動は, 皮質の運動関連領域で報告されている運動関連活動や, 前頭眼野や上丘で観察される眼球運動関連活動との類似から, 行動の発現に関与している可能性が示唆されている (Funahashi et al., 1991; Kubota, 1978)。そこで, このような活動は, 一時貯蔵機構に保持されている情報を行動の発現や制御に供するため, 運動関連領域に出力される情報を反映していると考えられる。しかし, 前頭連合野の損傷や破壊によって顕著な運動障害は起きないこと, 前頭連合野は運動関連領域に直接投射をしないことなどから, 遅延期間活動をもつ前頭連合野ニューロンに運動関連情報を出力し, この活動の操作に関与している可能性や, 運動開始のタイミングの決定や行動の選択に関連している可能性も考えられる。

(d) 情報の選択・入力機構

図7B-1に見られるような, 手がかり刺激として呈示した視覚刺激に対する一過性の応答は, 選択されて前頭連合野に入力された情報を反映している (Funahashi et al., 1990)。必要な情報の選択が, 脳のどの部位でどのように行われるのかは明らかではない。前頭連合野が他の連合野, 大脳辺縁系, 皮質下領域などさまざまな部位と密な線維連絡をもつ (Goldman-Rakic, 1987) ことは, このような経路を通じて効率よく情報を選

択・入力することが可能であることを示している。ドットやスリットといった比較的単純な視覚刺激に対する応答が前頭連合野のニューロンで報告されている (Mikami, Ito, & Kubota, 1982; Suzuki & Azuma, 1983) 一方, 物理的には同一の視覚刺激 (同じ色や形の刺激) でありながらその行動文脈 (それが反応の方向を指示する場合や, 反応するかしないかの決定に関与する場合など) の違いにより異なった応答をするニューロンが前頭連合野で見いだされている (Sakagami & Niki, 1994; Watanabe, 1986 a, 1986 b)。このような行動文脈に依存した感覚応答の存在は, 必要な情報の選択が前頭連合野以外の部位で行われ, 前頭連合野は選択された結果の情報を受けていることを示唆する。脳のどこで, どのようにして必要な情報が選択され, 入力されてくるのかは今後の重要な問題である。

7 domain-specific か, process-specific か?

作業記憶とは, このように, ある活動に必要な情報の一時貯蔵機構であると同時に, 貯蔵されている情報の操作や処理を含む1つの情報処理機構と考えられる。そして, これは, 遅延期間活動としてとらえられる情報の一時貯蔵機構, 未だその実態は不明の情報の選択・入力機構, 運動関連活動に代表される情報の出力・提供機構, そして, 一時貯蔵機構間あるいは一時貯蔵機構と他の機構間の相互作用として理解できると思われる情報の処理機構から成る, 動的なシステムととらえられる。さらに, 前頭連合野と作業記憶の密接な関係がさまざまな研究により示唆されることから, これらの機構のいくつかが前頭連合野内に存在すると考えられ, これは前述したように動物を用いた神経生理学的研究で支持されている。しかし, 作業記憶に関連する神経機構の前頭連合野内での局在に関しては議論が存在する。

前頭連合野内での作業記憶機構にはある種の局在が認められるが, それは情報の種類 (たとえば, 空間性の情報, 非空間性の情報, 言語情報など) に依存したものか, それとも, そこで行われる情報処理の種類 (たとえば, 情報の保持, 情報の処理や操作など) に依存したものか, という議論である (Owen, 1997)。Goldman-Rakic (1994,

1996) は domain-specific working memory という考えを提唱し、前頭連合野内での作業記憶機構には保持や処理される情報の種類に依存した局在が存在すると提唱している。この考え方は、他の皮質との間に見いだされる解剖学的な入出力関係のトポグラフィ (Goldman-Rakic, 1987), サルを用いた破壊実験 (Fuster, 1997) や神経生理実験 (Funahashi et al., 1989; Ó Scalaidhe, Wilson, & Goldman-Rakic, 1997; Wilson, Ó Scalaidhe, & Goldman-Rakic, 1993) の結果などをもとにしたものである。これらの実験結果は、前頭連合野の背外側部、特に 46 野、9 野を中心とした領域は空間性の情報 (ものの位置や動き) の作業記憶に、45 野、12 野を中心とした腹外側部は非空間性の情報 (ものの形や色、顔など) の作業記憶に関与することを示唆している。そして、それぞれの領域で入力された情報の一時貯蔵や処理が平行して行われていることから、前頭連合野内には情報の種類に依存した作業記憶システムが並列して存在すると考え、domain-specific working memory system という考えを提案している。空間性の情報処理と非空間性の情報処理が前頭連合野の異なる領域で処理されていることを示す実験結果は、最近の fMRI による研究でも明らかにされており (Courtney et al., 1996; McCarthy et al., 1996; Smith et al., 1995), ヒトではこれらに加えて言語情報を処理する作業記憶システムの存在が示唆されている (Goldman-Rakic, 1996)。

一方、Petrides (1994, 1996) は、self-ordered task を用いて検討を加え、行われる情報処理の種類に依存した作業記憶機構の局在が前頭連合野内に存在すると指摘している。この課題では、同じ刺激セットが毎回異なる配置で被験者に呈示され、被験者は今までに選択しなかった新しい刺激を毎回選択しなければならない。この課題では、正しく刺激選択をするために、選択した刺激を作業記憶として一時貯蔵すると同時に、一時貯蔵している情報とまだ貯蔵されていない情報をたえず比較しなければならない。つまり、作業記憶として保持されている情報をたえずモニターしなければならない。彼は、前頭連合野背外側部の 46 野や 9 野の破壊されたサルで self-ordered task ができなくなるが、外的な手がかりにより正しい刺

激を選択する課題 (externally ordered task) では障害が生じないことを見いだした。用いられた self-ordered task も externally ordered task も非空間的な情報の一時貯蔵を要求するものであることから、46 野や 9 野を空間情報の作業記憶に特異的な領域と考えるよりはむしろ、何らかの処理様式の違いが存在すると考えるほうが妥当であると指摘する。そして、従来からの破壊実験の結果などから、前頭連合野の外側部には 2 つのレベルの処理過程が存在するとする process-specific な見解を提案した。つまり、45 野、47 野を中心とする腹外側部は、外界から入力された情報の選択や符号化、長期記憶からの想起、行動の選択などの過程に関与し、一方、46 野、9 野を中心とする背外側部は、今行っている課題や計画の遂行のため、作業記憶として保持している情報をモニターしたり操作したりする過程に関与している、というわけである。この考えを支持するデータもいくつか報告されている (Rao, Rainer, & Miller, 1997; Rushworth, Nixon, Eacott, & Passingham, 1997)。しかし、前頭連合野での作業記憶のしくみとして、domain-specific な見方が正しいのか、process-specific な見方が正しいのか、現在議論が進んでいるが [たとえば、Cohen and Smith (1997); Courtney, Ungerleider, and Haxby (1997); Owen (1997) 参照], まだ判断を下すための十分なデータが存在しない。

8 今後の問題点

最後に、残されている多くの未解決問題のうち重要と思われるいくつかを考えてみよう。

内的な情報処理過程とは作業記憶に保持されている情報の動的な変化の過程としてとらえることができること、そして、ニューロン間の相互作用が内的な情報処理機構を明らかにする手がかりになるのではないかとと思われることから、ニューロン間の相互作用、特にその動的な側面を明らかにする研究が不可欠であると思われる。従来より、単一ニューロン活動を分離し、その機能的な特徴を明らかにする研究手法が、主として用いられてきた。しかし、個々のニューロンが、周辺のニューロンからはもとより、遠く離れたニューロンからも不断に影響を受けていることを考えると、

ニューロン間の相互作用, 特に, 状況や処理内容・結果に応じて柔軟に変化する動的な相互作用のしくみを明らかにする必要があると思われる。

また, 前頭連合野が作業記憶を実現する上で重要な関与をしていることは前述したとおりであるが, 作業記憶が前頭連合野でのみ担われているとは考えられない。これは作業記憶を必要とする課題において, 脳の広範囲の部位が活性化されることから明らかである (Cabeza & Nyberg, 1997; Smith & Jonides, 1997)。したがって, 作業記憶の神経機構を理解するためには, 前頭連合野と他の連合野, 皮質下構造などとの相互作用を明らかにする必要があると思われる。

さらに, 情報の一時的貯蔵を反映すると思われる持続的な発火活動はどのようなメカニズムで維持されるのか。処理に必要な情報はどのようにして選択され, 入力されるのか。長期記憶に貯蔵されている情報はどのようなしくみで選択され, 活性化され, 処理の場に運びこまれるのか。処理された結果はどのようなしくみで行動やその他の認知活動に反映されるのか。等々, 作業記憶のしくみを明らかにするために, 解決されなければならない重要な問題がまだ数多く残されている。今後長い時間をかけてこのような問題をひとつひとつ解決してゆきたいと筆者は考えている。

文 献

- Anderson, J. R. (1983). *The architecture of cognition*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human memory: A proposed system and its control process. In K. W. Spence & J. T. Spence (Eds.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory: Vol. 2* (pp. 89-195). New York: Academic Press.
- Baddeley, A. (1986). *Working memory*. Oxford: Oxford University Press.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255, 556-559.
- Baddeley, A., & Hitch, G. J. (1974). Working memory. In G. H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory: Vol. 8* (pp. 47-89). New York: Academic Press.
- Butters, N., Pandya, D., Stein, D., & Rosen, J. (1972). A search for the spatial engram within the frontal lobes of monkeys. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 32, 305-329.
- Cabeza, R., & Nyberg, L. (1997). Imaging cognition: An empirical review of PET studies with normal subjects. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 1-26.
- Cohen, J. D., Perstein, W. M., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Noll, D. C., Jonides, J., & Smith, E. E. (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*, 386, 604-608.
- Cohen, J. D., & Smith, E. E. (1997). Response from Cohen and Smith. *Trends in Cognitive Science*, 1, 126-127.
- Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., & Haxby, J. V. (1997). Response from Courtney, Ungerleider, and Haxby. *Trends in Cognitive Science*, 1, 125-126.
- Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K., & Haxby, J. V. (1996). Object and spatial visual working memory activate separate neural systems in human cortex. *Cerebral Cortex*, 6, 39-49.
- Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K., & Haxby, J. V. (1997). Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature*, 386, 608-611.
- Damasio, A. R., & Anderson, S. W. (1993). The frontal lobes. In K. M. Heilman & E. Valenstein (Eds.), *Clinical neuropsychology* (pp. 409-460). New York: Oxford University Press. 村田知樹 (訳) (1995) 前頭葉 杉下守弘 (監訳) 臨床神経心理学 (pp. 279-314) 朝倉書店.
- D'Esposito, M., Detre, J. A., Alsop, D. C., Shin, R. K., Atlas, S., & Grossman, M. (1995). The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, 378, 279-281.
- di Pellegrino, G., & Wise, S. P. (1993). Visuospatial versus visuomotor activity in the premotor and prefrontal cortex of a primate. *The Journal of Neuroscience*, 13, 1227-1243.
- 船橋新太郎 (1995) 前頭連合野の機能とワーキング・メモリー仮説 脳と精神の医学, 6, 323-328.
- Funahashi, S. (1996). Prefrontal cortex and working memory. In K. Ishikawa, J. M. McGaugh, & H. Sakata (Eds.), *Brain processes and memory* (pp. 397-410). Amsterdam: Elsevier.
- Funahashi, S., Bruce, C. J., & Goldman-Rakic, P. S. (1989). Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of Neurophysiology*, 61, 331-349.
- Funahashi, S., Bruce, C. J., & Goldman-Rakic, P. S. (1990). Visuospatial coding in primate pre-

- frontal neurons revealed by oculomotor paradigms. *Journal of Neurophysiology*, 63, 814-831.
- Funahashi, S., Bruce, C. J., & Goldman-Rakic, P. S. (1991). Neuronal activity related to saccadic eye movements in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *Journal of Neurophysiology*, 65, 1464-1483.
- Funahashi, S., Chafee, M. V., & Goldman-Rakic, P. S. (1993). Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed anti-saccade task. *Nature*, 365, 753-756.
- Funahashi, S., Hara, S., & Inoue, M. (1996). Neuronal networks related to working memory processes in the primate prefrontal cortex revealed by cross-correlation analysis. *Society for Neuroscience Abstract*, 22, 1389.
- Funahashi, S., Inoue, M., & Kubota, K. (1997). Delay-period activity in the primate prefrontal cortex encoding multiple spatial positions and their order of presentation. *Behavioural Brain Research*, 84, 203-223.
- Funahashi, S., & Kubota, K. (1994). Working memory and prefrontal cortex. *Neuroscience Research*, 21, 1-11.
- Fuster, J. M. (1995). *Memory in the cerebral cortex*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Fuster, J. M. (1997). *The prefrontal cortex: Anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe* (3rd ed.). Philadelphia: Lippincott-Raven.
- Fuster, J. M., Bauer, R. H., & Jervey, J. P. (1982). Cellular discharge in the dorsolateral prefrontal cortex of the monkey in cognitive tasks. *Experimental Neurology*, 77, 679-694.
- Goldman, P. S., & Rosvold, H. E. (1970). Localization of function within the dorsolateral prefrontal cortex of the rhesus monkey. *Experimental Neurology*, 27, 291-304.
- Goldman-Rakic, P. S. (1987). Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In F. Plum (Ed.), *Handbook of physiology. The nervous system. Higher functions of the brain: Section 1, Vol. 5* (pp. 373-417). Bethesda, MD: American Physiological Society.
- Goldman-Rakic, P. S. (1994). The issue of memory in the study of prefrontal function. In A.-M. Thierry, J. Glowinski, P. S. Goldman-Rakic, & Y. Christen (Eds.), *Motor and cognitive functions of the prefrontal cortex* (pp. 112-121). Berlin: Springer-Verlag.
- Goldman-Rakic, P. S. (1996). The prefrontal landscape: Implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London: B*, 351, 1445-1453.
- Goldman-Rakic, P. S., Funahashi, S., & Bruce, C. J. (1990). Neocortical memory circuit. *Cold Spring Harbor Symposium of Quantitative Biology*, 55, 1025-1038.
- Honig, W. K. (1978). Studies of working memory in the pigeon. In S. H. Hulse, H. Fowler, & W. K. Honig (Eds.), *Cognitive processes in animal behavior* (pp. 211-248). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Inoue, M., Funahashi, S., & Kubota, K. (1997). Delay-period activity is affected by visual cues presented outside the memory field. *Neuroscience Research, Suppl. 21*, S253.
- Jacobsen, C. F. (1936). Studies of cerebral function in primate: I. The functions of the frontal association areas in monkeys. *Comparative Psychological Monograph*, 13, 1-60.
- Jonides, J., Smith, E. E., Koeppe, R. A., Awh, E., Minoshima, S., & Mintun, M. A. (1993). Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature*, 363, 623-625.
- Just, M. A., & Carpenter, P. A. (1992). A capacity theory of comprehension: Individual difference in working memory. *Psychological Review*, 99, 122-149.
- 鹿島晴雄・加藤元一郎 (1993) 前頭葉機能検査——障害の形式と評価法——神経研究の進歩, 37, 93-109.
- Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (1990). *Fundamentals of human neuropsychology* (3rd ed.). New York: W. H. Freeman.
- Knowlton, B. J., Shapiro, M. L., & Olton, D. S. (1989). Hippocampal seizures disrupt working memory performance but not reference memory acquisition. *Behavioural Neuroscience*, 103, 1144-1147.
- Kubota, K. (1978). Neuron activity in the dorsolateral prefrontal cortex of the monkey and initiation of behavior. In M. Ito, N. Tsukahara, K. Kubota, & K. Yagi (Eds.), *Integrative control functions of the brain: Vol. 1* (pp. 407-417). Tokyo: Kohdansha-Elsevier.
- Kubota, K., & Funahashi, S. (1982). Direction-specific activities of dorsolateral prefrontal and motor cortex pyramidal tract neurons during visual tracking. *Journal of Neurophysiology*, 47, 362-376.

- Kubota, K., Iwamoto, T., & Suzuki, H. (1974). Visuokinetic activities of primate prefrontal neurons during delayed-response performance. *Journal of Neurophysiology*, *37*, 1197-1212.
- Kubota, K., & Niki, H. (1971). Prefrontal cortical unit activity and delayed alternation performance in monkeys. *Journal of Neurophysiology*, *34*, 337-347.
- Logie, R. H. (1995). *Visuo-spatial working memory*. Hove, UK: Lawrence Erlbaum.
- McCarthy, G., Puce, A., Constable, R. T., Krystal, J. H., Gore, J. C., & Goldman-Rakic, P. S. (1996). Activation of human prefrontal cortex during spatial and nonspatial working memory tasks measured by functional MRI. *Cerebral Cortex*, *6*, 600-611.
- Mikami, A., Ito, S., & Kubota, K. (1982). Visual response properties of dorsolateral prefrontal neurons during visual fixation task. *Journal of Neurophysiology*, *47*, 593-605.
- Miller, G. A. (1956). The magical number seven, plus or minus two: Some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*, *63*, 81-97.
- Milner, B. (1963). Effects of brain lesions on card sorting. *Archives of Neurology*, *9*, 90-100.
- Milner, B. (1966). Amnesia following operation on the temporal lobes. In C. W. M. Whitty & O. L. Zangwill (Eds.), *Amnesia* (pp. 109-133). London: Butterworths.
- Olton, D. S., Becker, J. T., & Handelmann, G. E. (1979). Hippocampus, space, and memory. *Behavioral and Brain Science*, *2*, 313-365.
- Ó Scalaidhe, S. P., Wilson, F. A. W., & Goldman-Rakic, P. S. (1997). Areal segregation of face-processing neurons in prefrontal cortex. *Science*, *278*, 1135-1138.
- Owen, A. M. (1997). Tuning in to the temporal dynamics of brain activation using functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Trends in Cognitive Sciences*, *1*, 123-126.
- Paulesu, E., Frith, C. D., & Frackowiak, R. S. J. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature*, *362*, 342-345.
- Petrides, M. (1994). Frontal lobes and working memory: Evidence from investigations of the effects of cortical excisions in nonhuman primates. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), *Handbook of neuropsychology: Vol. 9* (pp. 59-82). Amsterdam: Elsevier.
- Petrides, M. (1996). Specialized systems for the processing of mnemonic information within the primate frontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London: B*, *351*, 1455-1462.
- Petrides, M., Alivisatos, B., Meyer, E., & Evans, A. C. (1993). Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, *90*, 878-882.
- Quintana, J., Yajeya, J., & Fuster, J. M. (1988). Prefrontal representation of stimulus attributes during delay tasks: I. Unit activity in cross-temporal integration of sensory and sensory-motor information. *Brain Research*, *474*, 211-221.
- Rao, S. C., Rainer, G., & Miller, E. K. (1997). Integration of what and where in the primate prefrontal cortex. *Science*, *276*, 821-824.
- Rushworth, M. F. S., Nixon, P. D., Eacott, M. J., & Passingham, R. E. (1997). Ventral prefrontal cortex is not essential for working memory. *The Journal of Neuroscience*, *17*, 4829-4838.
- Sakagami, M., & Niki, H. (1994). Encoding of behavioral significance of visual stimuli by primate prefrontal neurons: Relation to relevant task conditions. *Experimental Brain Research*, *97*, 423-436.
- Sakurai, Y. (1996). Hippocampal and neocortical cell assemblies encode memory processes for different types of stimuli in the rat. *The Journal of Neuroscience*, *16*, 2809-2819.
- Shallice, T., & Warrington, E. K. (1970). Independent functioning of verbal memory stores: A neuropsychological study. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, *22*, 261-273.
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1997). Working memory: A view from neuroimaging. *Cognitive Psychology*, *33*, 5-42.
- Smith, E. E., Jonides, J., Koeppe, R. A., Awh, E., Schumacher, E. H., & Minoshima, S. (1995). Spatial versus object working memory: PET investigations. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *7*, 337-356.
- Stuss, D. T., & Benson, D. F. (1986). *The frontal lobes*. New York: Raven Press.
- Suzuki, H., & Azuma, M. (1983). Topographic studies on visual neurons in the dorsolateral prefrontal cortex of the monkey. *Experimental Brain Research*, *53*, 47-58.
- Watanabe, M. (1986a). Prefrontal unit activity during delayed conditional Go/No-go discrim-

- ination in the monkey: I. Relation to the stimulus. *Brain Research*, 382, 1-14.
- Watanabe, M. (1986b). Prefrontal unit activity during delayed conditional Go/No-go discrimination in the monkey: II. Relation to Go and No-go responses. *Brain Research*, 382, 15-27.
- Wilson, F. A. W., Ó Scalaidhe, S. P., & Goldman-Rakic, P. S. (1993). Dissociation of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex. *Science*, 260, 1955-1958.

— 1998. 3. 10 受理 —