■シンポジウム

ワーキング・メモリーの神経機構

船 橋 新太郎*

要旨：われわれは、ワーキング・メモリーを、情報の選択・収集機構、一時貯蔵機構、出力・提供機構、操作・処理機構から成る動的な情報処理システムとしてとらえ、それらの機構を反映するニューロン活動を前頭連合野で解析してきた。その結果、情報の一時貯蔵機構を反映する活動（遅延期間活動）が前頭連合野の多数の細胞で見いだされた。また、複数の情報の保持に関連する活動も観察され、これは情報の一時貯蔵に関係する複数のニューロンの相互作用により生じることが示唆された。さらに、貯蔵されている情報の操作にはある種のフィードバック信号の関与が示唆され、この例として運動関連活動が考えられている。今後、選択・収集機構、操作・処理機構、出力・提供機構のさらに詳しい検討をすると同時に、それらの機構間のダイナミックな相互関係を検討することにより、ワーキング・メモリーに関する神経機構を明らかにすることができると思われる。

(失語症研究 17(2) : 126~133, 1997)

Key Words : ワーキング・メモリー, 前頭連合野, 動的相互作用, 情報処理システム

working memory, prefrontal cortex, dynamic interaction, information processes

I. ワーキング・メモリーとは

ワーキング・メモリー (working memory : 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」と一般に定義されている記憶形態である。これは、従来より用いられている短期記憶の概念を使っては十分に説明しきれないさまざまな認知機能 (たとえば会話の理解など) を、よりよく説明するために考えだされた概念である。しかし、ワーキング・メモリーをどのようなものとしてとらえるかは研究者によりさまざまであり、認知機能を生み出すシステム全体を含む説明から、貯蔵庫に一時的に保持される情報に局限した考え方で、幅広く存在する。

この研究の第一人者である Baddeley (1986)

はワーキング・メモリーを「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的な貯蔵や操作を提供するシステム」であると説明している。彼は、入力された情報が時間経過とともに消滅してゆくような情報貯蔵様式を 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そのままの形で保持し続ける貯蔵様式を active memory と呼んで区別し、ワーキング・メモリーとは後者のようなプロセスにより情報が保持されるメカニズムであると指摘している。そして、そこで処理される情報や制御のしかたの違いにより、1つのマスター・システムと2つのスレーブ・システムから成るシステムを提案している。すなわち、会話や文章の理解など言語的な情報処理にかかわる音韻ループ (phonological loop)、視覚イメージなど言語化

*京都大学総合人間学部自然環境学科環境適応論講座 〒606-01 京都市左京区吉田二本松町
科学技術振興事業団「さきがけ研究21」研究員

受稿日 1997年3月31日

できない情報の処理に主としてかわる視空間的
 記銘メモ (visuo-spatial sketchpad), そしてこ
 れら2つのスレーブ・システムを制御する中央実
 行系 (central executive) の3つである。

一方、Goldman-Rakic (1987) は、ワーキング・メモリーを「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思い出したり、次々に入力する情報を統合したりする能力」と説明し、Baddeley よりもさらに情報の処理や操作に重点を置いた考えを示している。そして、ワーキング・メモリーを使うことにより、ヒトやサルで観察されるさまざまな前頭連合野の障害や行動変化を説明できると提案している。

また、Anderson (1983) は「ワーキング・メモリー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生じた一時的な構造から成る」と説明している。この考え方は、長期記憶として保持されているが意識されない（不活性状態にある）情報が、外界からの刺激などにより意識化（活性化）された状態になること、あるいは活性化された情報を指しており、active memory と呼ばれることもある。

ワーキング・メモリーという用語は、このようにさまざまな認知活動の結果の記憶として用いられ、認知活動中に使われる記憶情報として用いられ、あるいは作業中に意識される記憶情報として用いられ、さまざまな意味で使用される。よく似た言葉で作業仮説やワーキング・グループなどがあるが、いずれもある目的を達成するために一時的に作成された考え方や人の集合体であり、その内容は必要に応じて不断に更新・変更されてゆくものである。ワーキング・メモリーの“working”を作業仮説やワーキング・グループなどで使われる“working”と同じ意味でとらえると、ワーキング・メモリーとは、ある特定の作業や活動のために必要な情報を集め一時的に貯蔵すると同時に、それらをもとにさまざまな操作や処理を行う内的なスペースやそのプロセス、あるいはそれらに一時的に貯蔵される情報と考えることができるのではないだろうか。

図1 ワーキング・メモリーを構成する4つの要素のプロセスとその相互関係の模式図

II. ワーキング・メモリーの要素過程

このように、ワーキング・メモリーという用語の説明はさまざまであるが、その実行にはどの説明にも共通する要素的なプロセスが存在している (Funahashi and Kubota 1994)。たとえば、ある行為や課題の遂行に必要な情報は、感覚情報など外的に、あるいは長期記憶などから内的に取り込まれる。さまざまな情報を必要に応じて入力するためには、内外のさまざまな情報を取捨選択し、必要な情報を収集する機構がなくてはならない。そして、入力された情報は、それを必要とする期間保持され続ける必要がある。そのためには、入力した情報をなんらかのメカニズムにより能動的に保持する機構がなくてはならない。また、保持し処理された情報は、それを必要とする部位に出力・提供される必要があり、そのための機構が必要である。さらに、必要な情報は課題や行為の進行に伴って時々刻々変化していくため、個々の情報は消去されたり、置換・変更などの操作が加えられるであろう。また、新たに入力されてくる情報との統合や、保持されている情報どうしの統

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2 実験に用いた遅延反応課題の模式図(A)と、前頭連合野で観察されるニューロン活動の例(B)
図中のC, D, Rはそれぞれ手がかり刺激提示期, 遅延期, 反応期を表す

合・関連づけなど、さまざまな情報の処理や操作が行われる必要がある。

ある作業や活動のために必要な情報を収集し、それを一時的に貯蔵すると同時に、それをもとにさまざまな操作や処理を行う内的なスペースやそのプロセスとしてワーキング・メモリーをとらえると、ワーキング・メモリーとは、図1に模式的に示したように、情報の一時的な貯蔵機構であるばかりでなく、情報の選択・収集機構、情報の出力・提供機構、情報の消去・変換・置換などの操作や統合機構を加えた動的なシステムと考えることができる (Funahashi 1996)。ワーキング・メモリーをこのようにとらえると、4つのプロセスを反映する個々のメカニズムを生理学的に検討できるとともに、ワーキング・メモリーの神経機構を生理学的に検討できるのではないかとと思われる。

III. ワーキング・メモリーの神経機構

ワーキング・メモリーは、情報の選択・収集機構、情報の一時貯蔵機構、情報の出力・提供機構、そして情報の操作・統合機構から成る動的なシステムととらえられることを述べてきた。このような機構を反映するニューロン群がどこに存在し、どのようにしてその機能を実現しているのかを調べるには、ワーキング・メモリーを必要とする課題を動物に行わせ、その課題の遂行にもっとも重要な役割を担っていると考えられている脳部位よりニューロン活動を記録し、解析する必要がある。

われわれは、ワーキング・メモリーを必要とする課題として遅延反応を選んだ。遅延反応とは次のような課題である。まず、動物の前に設けた2～3ヵ所のえさ置き場のうちの1ヵ所にえさを置く。

図3 方向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提示位置を示し、周囲の8個の図は各位置に手がかり刺激が提示された試行でのニューロン活動を示す

動物がえさの置き場所に注目したのを確認したのち、すべてのえさ置き場を同じ形、大きさ、色の小板で覆い、えさを隠す。数秒から数十秒の待ち時間（遅延時間）ののち、動物にえさのありかを選択させる。正しい場所を選択すれば、動物はえさを取って食べることができる。えさのありかをまちがえると、えさはもらえず次の試行が始まる。えさが隠される場所は試行ごとに変わるので、動物は試行ごとにえさの隠されている場所を覚える必要がある。このように、遅延反応の遂行には、えさが隠された場所の情報を抽出すること、抽出された場所の情報を遅延時間中保持すること、また、えさの隠される場所は試行ごとに変わるので、その情報を試行ごとに更新することが必要になり、ワーキング・メモリーが不可欠であ

る。一方、前頭連合野が遅延反応の遂行に不可欠の部位であることは、Jacobsen (1936) が破壊実験で明らかにして以来、多くの研究者により追認されてきている (Fuster 1989 参照)。したがって、遅延反応課題を動物に行わせ、前頭連合野より課題に関係するニューロン活動を記録し、分析することによりワーキング・メモリーのための神経機構を明らかにすることができると考えられる。

われわれは、注視と記憶誘導性眼球運動を組み合わせた遅延反応課題をサルに行わせ、この課題の実行に関連するニューロン活動を前頭連合野から記録し、解析してきた (Funahashi ら 1989~91)。図2Aはこの課題の時間経過を模式的に示したものである。3~5秒の試行間間隔の

後、サル顔の前に置いたテレビ・モニターの中央に注視点が現れる。サルが注視点を注視していると、その周辺に視覚刺激（白の四角形）が0.5秒間提示されて消える（手がかり刺激提示期）。手がかり刺激提示の間、そしてこれに続く3秒の遅延期間中、サルは注視点を注視していなければならない。遅延期間の終了と同時に注視点が消える。これを合図に、0.5秒以内に先に視覚刺激の提示された位置までサックード眼球運動をするとサルは報酬をもらえる。この課題では、手がかり刺激の提示される位置が試行ごとに変化する（あらかじめ設定した8カ所のうちから1カ所がランダムに選択される）ため、提示される視覚刺激の位置情報を試行ごとにワーキング・メモリーとして保持しなければならない。

この課題実行時に記録されるニューロン活動の例を図2Bに示した。課題関連活動は、手がかりとして提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延期間活動、反応期に生じる眼球運動関連活動などに分けられる。

遅延期間活動は遅延期間中持続的に生じる興奮性または抑制性の活動で、その多くは図3に示したように、手がかり刺激の提示位置に依存して選択的な応答を示した（Funahashiら1989）。すなわち、手がかり刺激が視野のある位置（270度）に提示される試行では遅延期間活動が観察されるが、別の位置に提示される試行では遅延期間活動は観察されなかった。遅延期間中はいずれの試行でも、サルはモニターの中央に提示された注視点を注視しているだけであり、モニター上に提示される刺激は注視点のみである。外部より入力される刺激ならびに動物の行動とともに同じ条件であるにもかかわらず、試行により遅延期間活動に違いが見いだされた。さらに、遅延時間の増減に伴って遅延期間活動の活動期間も増減し、また遅延期間活動の出現は動物の正しい反応と密接に関係していることが見いだされた。これらの結果は、遅延期間活動がワーキング・メモリーを構成する要素的なプロセスの1つである情報の一時貯蔵機構を反映していることを示唆している。遅延期間中に保持しなければならない情報は、手がかり刺激として提示された視覚刺激の提示位置、ま

図4 遅延期間活動の停止のタイミングとpost-saccadic活動の開始のタイミングを表示したもの
各ヒストグラムは、それぞれの活動を持つ数十個のニューロンの活動を合算したものである

たは遅延終了後に行うべき眼球運動の方向に関する情報である。したがって、遅延期間活動は、視覚刺激の提示位置か眼球運動の方向か、いずれかの情報を反映していると思われるが、ここで用いた課題ではその判定ができない。そこで、この課題と遅延終了後、手がかり刺激提示位置とは反対方向に眼球運動を行わせる課題とを組み合わせ、遅延期間活動を解析したところ、遅延期間活動の多くは提示された視覚刺激の位置に関する情報を反映し、少数の活動が遅延後行われる眼球運動の情報を反映していることが明らかになった（Funahashiら1993）。このように、遅延期間活動は、手がかり刺激の位置の情報を遅延期間中能動的に保持する機構を反映していると考えられる。

さらに、視覚刺激が提示される2カ所の位置とその提示順序の記憶を要求する課題を使った最近の研究では、2つの位置の組み合わせ、特定の位置と提示順序の組み合わせ、両刺激の相対的な位置関係など、いくつかの情報を組み合わせた形で保持している前頭連合野ニューロンが多数観察された（Funahashiら1997）。そして、このような位置の組み合わせや提示順序など、複数の情報やその組み合わせを反映する遅延期間活動は、遅延期間活動を持つ複数のニューロンの相互作用

により生じることを示唆する結果も得られている (Funahashi 1996)。この結果は、一時貯蔵機構間の相互作用により、情報の操作や関連づけ、統合などが行われていることを示し、情報の一時貯蔵機構間の相互作用が情報処理機構の重要な要素となっていることを示唆している。

また、情報の消去・置換・変更などの操作や処理に関連する別の神経機構として、ある種のフィードバック信号が関与している可能性が考えられる。眼球運動に関連したニューロン活動を分析したところ、大部分の活動は眼球運動の開始と同時にそれより遅れて活動する post-saccadic 活動であることが見いだされた (Funahashi ら 1991)。また図4に示したように、全体的な post-saccadic 活動開始のタイミングや活動のピークのタイミングと、遅延期間活動の停止するタイミングや自発発火のレベルに戻るタイミングとの間に、時間的な一致が見いだされた (Goldman-Rakic ら 1990)。これは、眼球運動中枢からのフィードバック信号である 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。post-saccadic 活動の大部分が方向選択性を持つこと、post-saccadic 活動の開始のタイミングや遅延期間活動の停止のタイミングはニューロンによりさまざまであることなどから、特定のフィードバック信号が特定の情報の操作に関与している可能性も示唆される。

一方、反応遂行時に生じる一過性のニューロン活動が多くの研究で報告されている。このような活動は、運動野や運動前野、補足運動野で報告されている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おり (Kubota and Funahashi 1982)、貯蔵機構に保持されている情報に基づく行動発現に関連する機構を反映していると考えられる。

手がかり刺激として提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した情報を反映している (Funahashi ら 1990)。しかし、必要な情報の選択・収集が、どの部位でどのようにして行われるのかは明らかではない。前頭連合野が、他の連合野をはじめ大脳辺縁系、大脳基底核など、さまざまな皮質下領域と密な線

維連絡を持つことは、このような経路を通じて効率よく情報を収集したり、選択したりしていることを示唆する。点形や棒形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) でありながらその文脈的意味 (たとえば、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 (Watanabe 1986)。このような感覚刺激に対する応答でありながら行動文脈に依存して反応性を変化させるニューロンは、情報の選択・収集機構の一側面を反映していると思われるが、このような応答の文脈依存性がどこでどのようにして形成されるのか、興味ある問題である。

おわりに

ワーキング・メモリーは、図1で示したようないくつかの要素的なプロセスから成る動的なシステムと考えられること、このような機構を反映するニューロン群が前頭連合野で見つかることを述べてきた。前頭連合野はワーキング・メモリーを実現するうえで重要な関与をしていることは事実であろうが、ワーキング・メモリーが前頭連合野でのみ担われているとは考えられない。そ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の解明が不可欠であると思われるが、一方で、前頭連合野はこの研究にもっとも適した場所であるとも考えられる。そして、ワーキング・メモリーが動的な情報処理システムであることから、その神経機構を理解するために今後必要なことは、それを構成するプロセス間のダイナミックな相互作用の解明であろう。そのためには、機能的にある程度分業化したニューロン間や、それらのニューロンとそこへの入力間の、状況や条件の変化に応じたダイナミックな相互作用を明らかにしてゆく必要があると思われる。

文 献

- 1) Anderson, J.R.: The Architecture of Cogni-

- tion. Harvard University Press, Cambridge, MA, 1983.
- 2) Baddeley, A. : Working Memory. Oxford University Press, Oxford, U.K., 1986.
- 3) Funahashi, S. : Prefrontal cortex and working memory. In : Brain Processes and Memory (eds Ishikawa, K., McGaugh, J.L., & Sakata, H.). Elsevier, Amsterdam, 1996, pp.397-410.
- 4) Funahashi, S., Bruce, C.J. & Goldman-Rakic, P.S. : Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J. Neurophysiol.*, 61 : 331-349, 1989.
- 5) Funahashi, S., Bruce, C.J. & Goldman-Rakic, P.S. : Visuospatial coding in primate prefrontal neurons revealed by oculomotor paradigms. *J. Neurophysiol.*, 63 : 814-831, 1990.
- 6) Funahashi, S., Bruce, C.J. & Goldman-Rakic, P.S. : Neuronal activity related to saccadic eye movements in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J. Neurophysiol.*, 65 : 1464-1483, 1991.
- 7) Funahashi, S., Chafee, M.V. & Goldman-Rakic, P.S. : Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed anti-saccade task. *Nature*, 365 : 753-756, 1993.
- 8) Funahashi, S., Inoue, M. & Kubota, K. : Delay-period activity in the primate prefrontal cortex encoding multiple spatial positions and their order of presentation. *Behav. Brain Res.*, 84 : 203-223, 1997.
- 9) Funahashi, S. & Kubota, K. : Working memory and prefrontal cortex. *Neurosci. Res.*, 21 : 1-11, 1994.
- 10) Fuster, J.M. : The Prefrontal Cortex. 2nd Ed., Raven Press, New York, 1989.
- 11) Goldman-Rakic, P.S. : Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In : Handbook of Physiology, Sect. 1 : The Nervous System, Vol. V : Higher Functions of the Brain (ed Plum, F.). American Physiological Society, Bethesda, MD, 1987, pp.373-417.
- 12) Goldman-Rakic, P.S., Funahashi, S. & Bruce, C.J. : Neocortical memory circuit. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, 55 : 1025-1038, 1990.
- 13) Jacobsen, C.F. : Studies of cerebral function in primate. I. The functions of the frontal association areas in monkeys. *Comp. Psychol. Monog.*, 13 : 1-60, 1936.
- 14) Kubota, K. & Funahashi, S. : Direction-specific activities of dorsolateral prefrontal and motor cortex pyramidal tract neurons during visual tracking. *J. Neurophysiol.*, 47 : 362-376, 1982.
- 15) Watanabe, M. : Prefrontal unit activity during delayed conditional go/no-go discrimination in the monkey. I. Relation to the stimulus. *Brain Res.*, 382 : 1-14, 1986.

■ Abstract

Neuronal mechanisms of working memory processes

Shintaro Funahashi*

Working memory has been commonly defined as temporary active storage mechanism of information. Although its definition differs from scientist to scientist, working memory can be considered as a dynamic system for retaining and processing information, which consists of 4 elementary processes ; an input/selection process, a temporary storage process, an output process, and a processing process of information. We have analyzed single-neuron activity in the prefrontal cortex while monkeys performed working memory tasks, and found that many neurons exhibited delay-period activity which lasted tonically during the delay period and showed preferences depending upon stored information. Therefore, delay-period activity is considered to reflect a temporary active storage process of information. In addition, we found cue-period activity and pre-movement activity, each of which may reflect an input/selection process and an output process, respectively. We also observed delay-period activity related to integrating multiple information and a feedback signal from a motor center (post-movement activity) to manipulate stored information. These latter results suggest that an interaction among prefrontal neurons is important for a processing process to integrate or manipulate information. Since working memory is a dynamic system for processing information, we need to further examine neuronal mechanisms of each elementary process as well as dynamic interactions among these processes to understand neuronal mechanisms of working memory.

*Laboratory of Neurobiology, Faculty of Integrated Human Studies, Kyoto University, Yoshida-Nihonmatsu-cho, Sakyo-ku, Kyoto, 606-01, Japan ; PRESTO, JST