総説

前頭前野におけるワーキングメモリの神経生理学的研究 —その40年の歩み—

船橋新太郎

京都大学こころの未来研究センター

はじめに

日本で霊長類を対象とした研究が開始されて60年になるということであるが、同時に日本で霊長類を対象に、霊長類でしか行えない脳を対象にした神経生理学的研究が開始されて間もなく40年になろうとしている。京都大学霊長類研究所で久保田競、二木宏明両氏によって開始された前頭前野の機能、特に記憶機能に注目した研究は、1980年代の後半のワーキングメモリと前頭前野機能との緊密な関係の提案により、1990年以降のPET、fMRIなどの非侵襲性脳機能イメージングの研究とも相まって爆発的に増加し、神経科学分野の一大潮流となっている。日本国内でも、ヒトを対象にした脳機能イメージングにより前頭前野の機能に関する研究が幅広く行われていると同時に、サルを使用した前頭前野研究は今や日本のシステム神経科学の大きな柱の一つに発展している。サルを用いた神経生理学的研究が開始されてからの約40年間に日本で、そして世界で、前頭前野の機能に関するどんな研究がなされてきたのか、特に前頭前野と記憶機能との関係に関する研究を中心に、この機会に概観してみたい。

1960年代の前頭前野研究

サルの両側の前頭前野の実験的破壊により遅延反応課題の成績が著しく悪化することを明らかにした Jacobsen (1936) の最初の報告を皮切りに、サルを用いた前頭前野の実験的研究が開始された。遅延反応とは、報酬の隠されている場所に関する記憶を必要とする課題である。サルの前に2か所の報酬を隠す場所を用意し、その一方に報酬を置く。サルに報酬の置かれた場所を確認させた後、2か所の隠す場所の両方を小板で覆い、どちらに報酬があるかが直接見えないようにする。その後、数秒から数分の待ち時間（遅延期間）を入れ、それが終了したらサルに報酬の在りかを選択させる。サルが報酬の隠されている側を選択すれば報酬を獲得できる。Jacobsen による最初の報告、ならびにこれに続く多くの神経心理学者たちの研究により、前頭前野の破壊により数秒の遅延時間の導入によっても遅延反応課題を遂行できなくなってしまうこと、遅延反応課題の成績と前頭前野の破壊場所との間に密接な関係のあることが繰り返し報告された (Fuster, 1997)。また、前頭前野の破壊によって影響を受けるのは遅延反応課題

ばかりではなく、「遅延」を含む遅延交替反応課題や遅延見本合わせ課題なども含まれることが明らかにされた。一方、前頭前野の破壊が弁別学習課題や条件性課題など、刺激と反応の連合形成を必要とする課題にはほとんど影響しないことも明らかにされた。このように、Jacobsen に始まる前頭前野の破壊により、遅延反応、遅延交替反応など、反応のための手がかりとなる刺激と実際の反応との間に遅延が含まれる行動課題の遂行に顕著な影響の現れることが明らかにされ、動物実験により前頭前野の機能を調べるための行動学的な研究基盤が確立された。

一方、前頭前野の機能に関する神経生理学的な研究を行うには、さまざまな難しい問題が存在していた。19 世紀の半ばより麻酔下の動物を用いた脳の様々な研究が行われてきた。1950 年代になると、ニューロン活動の記録法の改良、記録装置や刺激装置の改良により、単一ニューロンの活動記録を含む電気生理学的な研究が盛んに行われるようになった。しかしながら、麻酔下の動物を用いた研究に限られていたため、記憶・学習・随意運動制御など、脳の重要な機能に関する神経生理学的な知見は十分には得られていなかった。記憶・学習・随意運動制御のメカニズムに関する神経生理学的研究には、無麻酔で、実際に記憶や学習を必要とする行動課題を行っている動物の脳から神経活動を記録し、解析する必要がある。脳の中の単一ニューロン活動の安定した記録のための新たな方法や電極の改良が試みられていたが、行動課題を行っている無麻酔の動物から長時間安定してニューロン活動を記録する方法は見出されていなかった。

1960 年代の半ばになり、無麻酔で行動課題を行っているサルの脳内から単一ニューロン活動を記録する方法（一般に慢性記録法と呼んでいる）が Evarts により提案された (Evarts, 1968a)。この方法では、サルをモンキー・チェアと呼ばれる椅子状の装置に座らせ、頭部の動きは特殊な金具を用いて制限する。ニュー

ロン活動を記録しようとする大脳皮質部分を覆っている頭蓋骨をトレフィンなどの器具によって小さな円状に取り除き、その部分に、ニューロン活動記録用の金属電極を操作するマニピュレータ取り付け用のステンレス製シリンドラーを取り付ける。ニューロン活動記録用の金属電極は大脳皮質を覆う硬膜を通して皮質内に刺入する。丈夫な硬膜を通して刺入しても電極の先端が曲がったり、電極を覆っている絶縁がはがれたりしない、エポキシ樹脂で被覆したタングステン電極や、ガラス被覆したプラチナ・イリジウム電極、エルジロイ電極などがニューロン活動記録用の電極として使用される。Evarts によって提案された方法と基本的には同様の方法が現在でも広く使用され、無麻酔で行動課題を行っているサルによる研究が行われている。

Evarts は自身で開発した方法を用いて、随意的な刺激—反応行動を行っている覚醒サルの大脳皮質運動野から単一ニューロン活動を記録した。そして、運動野のニューロンが運動の実行に関わる筋の活動に約 50 ms 先行して活動を開始すること (Evarts, 1966) や、運動野のニューロン活動は行われる運動の方向（たとえば、屈曲か伸展か）やその時に出される出力の大きさ（力の大きさ）などのパラメータと対応していることを示し (Evarts, 1968b)、運動野ニューロンの活動が上下肢の運動制御に実際に関わっていることを明確に示した。

Evarts の開発した慢性記録法とそれを用いて行った運動野での神経生理学的研究に端を発して、1960 年代の終わりから 1970 年代の初めにかけて、無麻酔の動物（特にサル）を用いた脳の働きに関する神経生理学的な研究が行われるようになった。たとえば、Wurts (1969) は無麻酔のサルがスクリーンの中央に呈示された光点を注視している間に、注視点の周辺にプローブとなる光刺激を呈示し、視覚野のニューロンの受容野の特徴を明らかにした。光点の注視行動を利用することにより、麻酔下で行われていた視覚情報処理に関する研究

を覚醒動物で実施できることを明らかにした。Bizzi & Schiller (1970) はサルに視覚誘導性の眼球運動課題を行わせ、眼球運動の制御に関わっていることが知られていた前頭眼野からニューロン活動を記録し、記録された大部分のニューロンは眼球運動の開始後に活動を開始するという知見を報告している。また、DeLong (1971) は上肢の運動を行っているサルの大脳基底核からニューロン活動を記録し、大脳基底核の運動制御に関わる機能を明らかにした。

このように、1970年代の初頭までに、サルを用いた神経心理学的研究により、遅延反応課題など、遅延を含む行動課題を使用することにより前頭前野の機能を明らかにすることができ、遅延を含む課題の遂行には前頭前野の中でも主溝とその周辺の皮質が関わっていること、この領域が短期的な記憶に関わっていること、などが明らかにされた。一方、Evartsが開発した慢性記録法を利用することにより、様々な行動を行っているサルの脳からニューロン活動を安定して記録することが可能になり、様々な領域での研究が開始されるようになった。

1970年代の前頭前野研究

このような動きの中、前頭前野においてもEvartsが開発した慢性記録法を用いた神経生理学的な研究が開始された。サルを用いた前頭前野の研究は、日本では京都大学霊長類研究所の久保田競と二木宏明により、アメリカではカリフォルニア大学ロサンゼルス校のJoaquin M. Fusterにより、ほぼ同時に開始された。1971年にFusterとAlexanderがScience誌に、“Neuron activity related to short-term memory”と題する論文を発表した(Fuster & Alexander, 1971)。彼らは遅延反応課題を行っているサルの前頭前野背外側部と間脳の視床から単一ニューロン活動を記録し、遅延期間中に持続的な発火をするニューロンを見出し

た。このようなニューロン活動が遅延反応課題の遂行に必要な報酬位置に関する短期的な情報の記憶に関わっていると考え、上記のタイトルの論文を発表した。この報告とほぼ同時に、KubotaとNikiによる論文がJournal of Neurophysiologyに発表された(Kubota & Niki, 1971)。彼らは遅延交替反応課題を行っているサルの前頭前野外側部から単一ニューロン活動を記録し、課題の遂行に必要な視覚刺激呈示やレバー押し反応に関わるニューロン活動が前頭前野に存在することを報告した。さらにKubota *et al.* (1974) は、前頭前野の視覚刺激呈示に応答するニューロンは反応期に行く運動時にも応答を示すことから、このような活動を“visuokinetic activity”と命名し、反応の手がかりとなる感覚情報と反応を生じるための運動情報の両方を表象しているニューロンの存在を明らかにした。

一方Fuster (1973) は、遅延反応課題を行っているサルの前頭前野ニューロンの活動を分析し、課題の遂行に関連して活動パターンを変化させるニューロンを、活動の時間的なパターンの違いに基づいて6つのグループに分類した。さらに、遅延期間中に持続的に発火するニューロン活動を詳細に検討し、①このような活動は遅延期間中持続し、遅延時間の長短に応じて活動の持続時間も変化すること、②遅延期間活動の有無は課題の正誤や報酬の有無と関係すること、つまり、正解した試行では遅延期間活動が持続していたが、間違った試行や報酬が呈示されないことを予め知っている試行では活動が生じないこと、③課題を十分に訓練していないサルの前頭前野や、課題を訓練したサルの頭頂葉からは、このような活動は記録されないこと、などを明らかにした。このような結果をもとにFuster (1973) は、遅延期間に前頭前野で観察される持続的な発火活動が情報の短期的な記憶に関係すると結論した。

Fuster (1973) の用いた遅延反応課題では、左右に配置された報酬呈示位置のどちらかに

報酬が隠される。したがって、前頭前野ニューロンで見られる遅延期間中の持続的な発火活動が報酬呈示位置に関する短期的な記憶に関わっているとすると、報酬の呈示される位置の違いに依存して活動の大きさやパターンの違いが生じるのではないかと想像されるが、Fuster (1973) ではそのような違いは見出されなかった。

しかし 1974 年、報酬を獲得するための反応位置の違いに依存して遅延期間活動の大きさが変化する前頭前野ニューロンが Niki によって報告された (Niki, 1974a)。この論文で用いられた遅延反応課題では、手がかり刺激呈示期に左右に配置した 2 個のランプのいずれか 1 個が短時間点灯し、そのあと遅延期間にはいる。遅延期間の終了後に左右のランプが同時に点灯する。この時、手がかり刺激呈示期に点灯したランプの側を手で押せば報酬が得られる。記録した全ニューロン数と比較するとごく少数ではあるが、反応位置の違いに依存して遅延期間活動の大きさが変化するニューロンが前頭前野で見出された。

Niki (1974b) はさらに左右に配置した 2 個のランプを用いた遅延交替反応課題をサルに行わせ、左右への反応位置の違いに依存して遅延期間活動の大きさを变化させるニューロンを前頭前野で見出した。さらに、左右の反応位置の違いに依存して大きさが変わるニューロン活動が、2 個のランプの相対的な位置の違いに依存しているのか、それとも、それぞれのランプが置かれている特定の空間位置（絶対的な位置）に依存しているのかを検討した。そのため、4 個のランプを水平に配置し、これら 4 個のランプから任意に選んだ 2 個のランプを用いて遅延交替反応課題を行わせた。その結果、前頭前野のニューロンは 2 個のランプの相対的な位置の違い（一方のランプが他方の右側にあるか、左側にあるかの違い）に依存して活動の大きさを变化させていることを明らかにしている (Niki, 1974c)。

Niki による一連の研究により、手がかりと

なる刺激や反応の位置の違いに依存して遅延期間活動の大きさを变化させるニューロンが前頭前野に存在することが明らかとなった。このようなニューロン活動が遅延反応課題や遅延交替反応の遂行に不可欠であることは明らかである。では、このようなニューロン活動は課題の遂行に不可欠などのような情報を表象しているのだろうか。遅延反応課題や遅延交替反応課題に必要な情報は、反応の手がかりとなる視覚刺激の呈示位置に関する情報であり、また、反応時に行う運動の方向や反応場所に関する情報である。どちらの情報をニューロン活動は表象しているのか。今まで用いられてきた課題では、手がかりとなる視覚刺激の呈示方向と、それに基づいて実行される運動の方向が一致している。そのため、上記のニューロン活動が手がかり刺激の呈示方向の情報を表象しているのか、反応時の運動方向の情報を表象しているのかを区別することはできない。そこで Niki & Watanabe (1976) は、上下に 2 個、左右に 2 個、合計 4 個のランプを十字形に配置した装置を使用し、左右のランプを使用した遅延反応課題、上下のランプを使用した遅延反応課題、そして、上のランプが点灯すれば右側に、下のランプが点灯すれば左側に反応するようにした遅延つき条件位置反応課題の 3 種類の課題をサルに行わせ、同一ニューロンのこれら 3 種類の課題での応答を比較した。たとえば、あるニューロンが左右の遅延反応課題の右反応時と条件位置反応課題の右反応時にのみ遅延期間活動を示したとすると、この遅延期間活動は右側への反応という運動方向の情報を表象していると結論できる。一方、別のニューロンが上下の遅延反応課題の上反応時と条件位置反応課題の右反応時にのみ遅延期間活動を示したとすると、いずれの課題でも視覚刺激が上位置に呈示されている場合に遅延期間活動が生じていることから、この遅延期間活動は視覚刺激が呈示された位置の情報を表象していると考えられる。多数の遅延期間活動の選択性

を課題間で比較した結果、視覚刺激の呈示位置に関する情報を表象する遅延期間活動も、反応期に行う運動方向に関する情報を表象する遅延期間活動も見いだされるが、遅延期間活動の7割は視覚刺激に関する情報を、残りの3割は運動に関する情報を表象していることを明らかにした。

このように、Fuster (1973) によって見出され、その特徴から短期記憶と関係すると結論された遅延期間活動は、その後の Niki (1974a, b, c) や Niki & Watanabe (1976) の研究により、その特徴がより一層明らかにされた。試行の条件の違いが遅延期間活動の出現の有無と密接に関連していること、遅延期間活動の多くは事前に呈示される視覚刺激の位置に関する情報を表象しているが、これから行う反応行動の方向に関する情報を表象するものも少数ではあるが存在すること、さらに、表象している空間的な情報は絶対的なものではなく、相対的なものであること、などが明らかにされた。これらの実験結果は、遅延期間活動が遅延反応課題の遂行に必要な空間情報の短期的な記憶メカニズムを反映するものであることを示している。

このように、1970年代は、今われわれが知っている前頭前野に関する多くの基本的な知見が明らかにされた、ある意味で画期的な10年であった、と言うことができる。

1980年代の前頭前野研究

1970年代に行われた前頭前野の神経生理学的研究は、空間性の短期記憶を必要とする遅延反応課題や遅延交替反応課題を用いて行われ、遅延期間活動が空間性の情報を表象していることが明らかにされた。1980年代にはこれらの知見をもとに、異なる観点からの研究が継続しておこなわれている。

Kubota & Funahashi (1982) は手首の屈曲・伸展運動を用いた遅延反応課題をサルに行わせ、前頭前野のニューロン活動と運動野の

ニューロン活動を比較した。その結果、前頭前野では次に行う運動方向に依存した遅延期のニューロン活動が多くニューロンで観察されることを報告した。Kojima & Goldman-Rakic (1982) は左右に配置した2個の反応位置の選択を必要とする遅延反応課題をサルに行わせ、遅延期の長さを4段階(2秒, 4秒, 8秒, 12秒)に変化させた時に観察される遅延期間活動の時間パターンを解析した。その結果、約2/3のニューロンでは遅延期の長さとは無関係に一定の発火パターンを示したのに対して、約1/3は遅延期の長さにより発火の時間パターンが変化することを見出した。また多くのニューロンで、遅延期の初期に遅延期間活動が最大になることを観察した。Kojima & Goldman-Rakic (1984) は、遅延期に観察されるニューロン活動が記憶と関わるかどうかを直接確かめるため、左右に配置した2個の反応位置の選択を必要とする従来の遅延反応課題に加えて、反応すべき方向が遅延期間中視覚刺激によって呈示され続けるコントロール課題を用意し、同一ニューロンの遅延期間活動を両課題で比較した。その結果、遅延反応課題で観察された遅延期間活動がコントロール課題では消失するニューロンが存在することを明らかにした。このように、遅延期間活動が記憶と関わっていることが明らかにされている。しかし同時に、両課題で同様の遅延期間活動をするニューロンや、コントロール課題で遅延期間に顕著な活動をするニューロンも存在することを報告している。

前頭前野の研究では、手のリーチング運動を利用した遅延反応課題が広く用いられてきたが、Joseph & Barone (1987) は眼球運動と手のリーチングを用いた遅延反応課題をサルに行わせ、前頭前野のニューロン活動を解析した。その結果、従来観察されてきた遅延期間活動に該当するニューロン活動(signal-related pre-saccadic tonic activity)が観察された。この活動は眼球運動の目標位置を指示する音刺激の呈示から眼球運動を行って目標位置を

注視するまでの間持続すること、そして、眼球運動方向に依存して活動が出現することから、このような活動をするニューロンは眼球運動の目標位置を符号化するシステムの一部を構成していると結論している。

1980年代になると、空間性の課題に加えて、色や形の異なる視覚刺激を用いた非空間性の遅延見本合わせ課題を用いた研究が開始され、遅延期間活動が非空間性の情報をも表象していることが明らかにされた(Kubota & Komatsu, 1985)。Fuster et al. (1982)は、色刺激を用いた遅延見本合わせ課題と、左右に配置した2個の反応位置の選択を必要とする遅延反応課題を用いて前頭前野ニューロン活動を記録し、手がかり刺激の色の違いや呈示位置の違いに依存して活動の大きさを変化させるニューロンの存在を報告している。Quintana et al. (1988)は、色刺激を用いた遅延見本合わせ課題と、同じく色刺激を用いた条件性位置弁別学習課題を用いて前頭前野のニューロン活動を解析した。その結果、Fuster et al. (1982)の結果を再確認すると同時に、遅延期間活動の大きさが条件によって異なることから、前頭前野のニューロンは感覚情報と運動情報の関係を時間をまたいで媒介する働きをもち、これによって行動の時間的なパターンの形成に関与していることを示唆した。

一方、前頭前野のニューロン活動は、刺激として呈示される視覚刺激の色や形などの物理的な特徴の違いではなく、それらの刺激のもつ行動上の意味の違いを反映していることも明らかにされている。Watanabe (1981, 1986a,b)は条件性視覚弁別課題を用いてこのことを明らかにしている。この課題では、サルが保持キーを押しているときまず赤または緑の色刺激が短時間呈示される。その後1-2秒の遅延期間を置いて2種類のパターン刺激(縦縞と円形)のいずれかが短時間呈示され、さらに1.5-2.5秒の遅延期間に入る。サルがこの間保持キーを押し続けていると白色刺激が呈示され、反応を開始する。赤色刺激が円形と

組み合わせられていればGo反応(白色刺激が呈示されているキーを押す)、縦縞と組み合わせられていればNo-Go反応(保持キーを押し続ける)を行うと報酬が得られる。一方、緑色刺激が円形と組み合わせられているとNo-Go反応を、縦縞と組み合わせられているとGo反応をしなければならない。つまり、同じ円形または縦縞刺激に対して、先に呈示された色刺激の違いによりサルは異なる反応をしなければならない。このような条件下で前頭前野ニューロンの視覚刺激に対する反応を調べると、多くのニューロンが刺激の物理的な特徴の違い(円形か縦縞か)ではなく、反応の違い(Go反応かNo-Go反応か)によって活動の大きさを大きく変化させることを示した。視覚刺激の物理的な特徴の違いによってニューロン活動の大きさが影響されるが、それだけではなく、行動発現における重要度の違いによっても活動の大きさが影響されることが明らかになった。同様のニューロン活動はYajeya et al. (1988)によっても報告されている。

1970年代には前頭前野の主溝とその周辺の皮質(Walker (1940)の46野を中心とする領域)からのニューロン活動の記録が行われたが、1980年代に入ると前頭前野の腹外側部や眼窩部からの記録も開始されるようになった。Rosenkilde (1979)によってまとめられた前頭前野の部位による機能の違いは、このような研究を促進したと思われる。

さらに、前頭前野への情報の入出力において重要な皮質領域である下側頭葉や後頭頂葉との相互作用を調べる研究や、下側頭葉・後頭頂葉のニューロン活動と前頭前野のニューロン活動とを比較する研究なども実施されるようになった。たとえばFuster et al. (1985)は、前頭前野に冷却プローブを装着したサルと下側頭葉に冷却プローブを装着したサルを用意し、前者では下側頭葉のニューロン活動を、後者では前頭前野のニューロン活動を記録し、ニューロン活動に与える冷却の効果(冷却により一時的で可逆的な機能障害を生じさせる

ことができる)を検討した。その結果、一方の領域の冷却により、他方のニューロン活動の増加・減少や、視覚刺激に対するニューロン応答の弁別能力の増減などが生じることを明らかにしている。一方、Quintana *et al.* (1989) は両側の後頭頂葉に冷却プローブを設置し、遅延色合わせ課題と色刺激を用いた条件性位置反応課題(黄色の場合は右側を、青色の場合は左側を選択する)を行っているサルの前頭前野からニューロン活動を記録し、冷却の効果を調べた。その結果、頭頂葉の冷却により自発活動に変化が見られるが、課題関連活動には顕著な変化は見られなかった。また、行動パラメータには影響が現れたが、課題の正答率には影響がなかったことから、頭頂葉は前頭前野の活動に影響を与えるものの、その影響は前頭前野の機能に異常をきたすほどのものではないと結論している。このように、前頭前野と他の連合野との解剖学的な関係に関する詳細な研究と同時に、両者の機能的な相互作用に関する研究も開始されるようになった。

このように1980年代には、空間性の情報を使用した遅延反応課題や遅延交替反応課題に加えて、非空間性の情報を使用した遅延見本合わせ課題などを用いて前頭前野のニューロン活動が検討され、遅延期間活動が空間性の情報だけではなく非空間性の情報の保持にも関わることが明らかになった。また、前頭前野のニューロン活動は、感覚刺激の物理的な特徴ではなく、その行動文脈上の意味を反映することも明らかになった。さらに、研究の対象は主溝とその周辺の皮質に限局されず、腹外側部や眼窩部からのニューロン活動記録が行われ、さらに、側頭葉や頭頂葉との機能的関係を明らかにする研究も行われ、前頭前野の機能的な特徴を明らかにしようとする試みが行われた。このような研究の広がりが、1990年代の前頭前野研究の大きな広がりの基礎となっていると思われる。

前頭前野の働きとワーキングメモリ

1980年代における前頭前野研究での最も重要な出来事は、Fusterによる1980年の“The Prefrontal Cortex: anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe”の出版、Goldman-Rakicの編集によるTrends in Neuroscience 1984年の特集号“The Frontal Lobe: Uncharted Provinces of the Brain”の発刊、そしてHandbook of Physiology 第5巻に掲載されたGoldman-Rakicによる総説(Goldman-Rakic, 1987)であろう。

Fusterの著書(Fuster, 1980)は、それまでに得られている解剖学的、神経心理学的、生理学的、そして臨床的な知見をまとめたものであり、その後1997年に発刊される第3版(Fuster, 1997)まで、前頭前野研究におけるバイブル的な著作である。その中でFusterは前頭前野の機能としてcross-temporal contingencyという概念を出し、前頭前野は時間的に隔てられた感覚情報と運動情報の関係を媒介する働きをもち、これによって行動の時間的なパターンの形成に関与していること、このような情報の媒介に遅延期間活動が重要な働きをしていることを指摘している。

一方、1984年11月に出版された雑誌Trends in Neuroscience 特集号で、Goldman-Rakicは今もなお機能を明確に定めることができない前頭前野を「脳の地図のない領域(The Frontal Lobes - uncharted provinces of the brain)」と表現し、8つの研究グループで行われている前頭前野の研究を紹介した。そして、このような研究により集積されている知見は、現代の神経生物学的な研究方法が前頭前野のような複雑な脳機能の理解に有効であることを確信させると述べ、更なる研究の進展を期待している。

さらに、1987年に発刊されたHandbook of Physiology 第5巻の中で、Goldman-Rakicは、それまで認知心理学の分野で用いられてきたワーキングメモリの概念を前頭前野の機能を統合的に説明する概念として用いた(Goldman-

Rakic, 1987)。サルを用いた前頭前野外側部の破壊により、遅延を含む課題（遅延反応、遅延交替反応など）の遂行に障害の現れることが繰り返し明らかにされてきた。この課題を正しく遂行するためには、報酬の呈示された位置に関する情報を記憶し、その記憶をもとに選択行動をしなければならないことから、前頭前野外側部の機能として「短期記憶機能」が提唱された。動物を用いた破壊実験では顕著に現れた短期記憶の障害であったが、前頭前野に損傷をもつヒトでは短期記憶障害は観察されず、計画性・自発性・問題解決能力などの欠如が顕著に現れる。このように、ヒトと動物では一見すると異なるパターンの障害が生じる。しかし、両者の障害の特徴を詳しく分析することにより、両者の障害を統一的に説明できる概念を見出すことができるのではないかと考えた。その結果、Goldman-Rakic は「ワーキングメモリ」（注：1987年の総説では *working memory* という用語ではなく、*representational memory* という用語が使われている。その後 *working memory* という用語が使用され、これが定着した）の概念を用いることによって、ヒトと動物で観察されている前頭前野の障害を統一的に説明できると提案した。

ワーキングメモリとは情報の一時的な保持メカニズムであると同時に保持されている情報の処理をも含むシステムであり、暗算、話ことばや文章の理解をはじめ、思考、判断、意思決定など、さまざまな認知機能の遂行に不可欠なメカニズムである。1974年に Baddeley & Hitch により提唱された概念であり (Baddeley & Hitch, 1974), Baddeley (1986) によってワーキングメモリのモデルが提唱されている。思考、判断、意思決定などの機能は、計画的な行動の発現や実行、自発性の発揮、問題解決などの場面で不可欠なものである。ヒトの前頭前野の損傷では、感覚・知覚障害、運動障害、言語障害、長期記憶の障害などは観察されないものの、感覚情報や長期記憶に

貯蔵している情報を利用した的確な判断や意思決定ができなかったり、的確な行動を組み立てることができなくなることから、判断、意思決定、行動のプログラミングに必要な情報を外界や長期記憶貯蔵から一時的に取り込んで保持し、それらをもとに処理するシステムに異常が生じていると考えることができる。一方、動物で使用されている遅延を含む課題では、手がかりとして呈示された刺激を一時的に保持し、それをもとに判断し、意思決定し、行動として発現しなければならない。手がかりとして呈示される刺激は試行ごとに変化するので、そのつど更新や置換などの処理をしなければならない。このように考えると、ヒトと動物で共通する前頭前野の機能として、ワーキングメモリの概念が現れてくる。前頭前野（特に外側部）の機能としてワーキングメモリを考えると、前頭前野の損傷や破壊で生じるヒトや動物の障害を同時に説明できる可能性が考えられる。

このように、Goldman-Rakic の提案したワーキングメモリの概念やモデルは Baddeley (1986) のそれとは直接関係はなかった。しかしながら、Goldman-Rakic による「前頭前野の機能はワーキングメモリの概念を使うことによって説明できる」という提案は、さまざまな方法を用いて行われてきたヒトや動物の研究の成果を「ワーキングメモリ」という用語で統一的に解釈しようとする試みであり、これにより神経心理学的な研究はもとより、1970年代から行われてきた神経生理学的な研究をも統合できる可能性が見出されることになった。

ワーキングメモリに関わる前頭前野のニューロン活動

1980年代の後半に Goldman-Rakic によって提案された前頭前野の機能としてのワーキングメモリの考えは、Funahashi *et al.* (1989) の研究によって多くの研究者からの支持を集め、

1990年代の前頭前野研究の爆発的な増大を生じることになった。

Funahashi *et al.* (1989) は、それまでよく用いられてきた腕の運動による反応行動や2選択肢による課題ではなく、行動をより詳細に統制でき、また選択肢を多くすることにより課題を複雑にし、記憶の負荷を増やすことが可能になる課題として、Hikosaka & Wurtz (1983) が黒質の研究で使用した記憶誘導性眼球運動課題を利用した遅延反応課題 (oculomotor delayed-response task, ODR 課題) を使って、前頭前野外側部のニューロン活動を解析した。ODR 課題は、サル顔面のモニター中央に呈示される注視点の注視と、その周辺に等分に8カ所配置された視覚刺激 (眼球運動の目標) への記憶誘導性の眼球運動を利用した課題である (サルが注視点を注視していると、8カ所のうちの1カ所に視覚刺激が短時間呈示されて消える。サルは視覚刺激の呈示期およびこれに続く数秒の遅延期の間注視点を見続け、注視点の消失を合図に、先に視覚刺激が呈示された位置まで眼球運動をしなければならない)。

この課題を用いて前頭前野のニューロン活動を記録したところ、遅延期間中に持続的な発火をするニューロンが多数存在し、しかもこのような持続的な発火には明確な視覚刺激呈示位置に対する選択性のあることが明らかになった。位置選択性の特徴を調べたところ、多くのニューロンが最大の遅延期間活動を示す方向が、ニューロンの存在する大脳半球とは反対側の視野方向を向いていることが明らかになっている。一方の半球の前頭前野の部分的な破壊による ODR 課題への効果をみると、破壊を受けた半球の反対側の視野に視覚刺激が呈示される試行で正答率が有意に低下することから (Funahashi *et al.*, 1993a), ニューロンで観察された位置選択性の特徴が破壊実験でも支持されている。このことは、前頭前野においても、視覚野と同様に、片側の半球ではそれとは反対側の視野に呈示された視覚

情報が主として処理されていることを示している。多くの前頭前野のニューロンで遅延期間活動の方向選択性を調べたところ、ニューロンによってその最大応答方向が異なること、片側の半球で記録すると、最大応答方向は半球とは反対方向を向くものが多く、方向選択性にバイアスがあるものの、全体としては全方向をカバーしていること、などが明らかになっている。また、遅延期間の長さを変化させると遅延期間活動の持続期間が変化すること、正しく反応できた試行では遅延期間活動が観察されたが、間違った試行では遅延期間活動の大きさが減弱したり、遅延期間の途中で消滅したり、最初から遅延期間活動が生じなかったりすることが観察されること、などが明らかにされた。遅延期間活動の示すこのような特徴から、遅延期間活動がワーキングメモリにおける情報の一時的な保持メカニズムに対応するニューロン活動であることが明らかとなっている。

さらに、Funahashi *et al.* (1993b) は ODR 課題と、ODR 課題に類似しているが、反応期に視覚刺激が呈示された方向とは反対方向に眼球運動をしなければならない課題を組み合わせ、遅延期間に生じる持続的な発火活動がどのような情報を表象しているのかを検討した。同一ニューロンで記録される遅延期間活動の最大応答方向を両方の課題で比較することにより、遅延期間活動が視覚刺激の呈示位置の情報を表象しているのか、それとも眼球運動の方向の情報を表象しているのかを決定しようとした。その結果、7割のニューロンが視覚刺激の呈示位置を、残りの3割が眼球運動の方向を反映していることが明らかになった。この結果は、1970年代にNiki & Watanabe (1976) によって得られた結果とよく一致している。また、その後 Takeda & Funahashi (2002) によってさらに詳細な検討が行われたが、その結果とも一致している。

このように、Goldman-Rakic によって提案された前頭前野の機能としてのワーキングメモ

りの考えは、Funahashi *et al.* による一連の研究 (Funahashi *et al.*, 1989, 1990, 1991, 1993a, 1993b) によりその実態が明らかにされた。前頭前野の多くのニューロンで観察される遅延期間活動がワーキングメモリにおける情報の一時的な保持メカニズムを反映したものであり、情報はニューロンの持続的な発火により保持されること、異なるニューロンの遅延期間活動は異なる方向選択性をもつことから、異なる情報は異なるニューロンにより保持されること、遅延期間活動として保持されている情報には回顧的な情報や先見的な情報など、様々な情報が保持されることなどが明らかにされた。

これらの研究により、Goldman-Rakic の提案した前頭前野の機能としてのワーキングメモリの考えは多くの研究者に支持され、前頭前野研究の大きな潮流を形成することになった。特に、1990年代に始まったPET (positron emission tomography) やMRI (magnetic resonance imaging) を用いた非侵襲性の脳機能イメージングにより、ヒトを対象にした膨大な数の前頭前野研究が報告されることになる (Stuss & Knight, 2002)。

1990年代以降の前頭前野研究

サルを用いた研究においても、エール大学の Goldman-Rakic のグループ、MIT の Earl Miller のグループを中心に、様々な研究が実施されるようになった。Goldman-Rakic のグループでは、Wilson *et al.* (1993) が空間性ならびに非空間性のワーキングメモリ課題を使用して研究を行い、前頭前野の背外側部は主として空間性のワーキングメモリに、一方腹外側部は非空間性のワーキングメモリに関わっていることを示した。また、O'Scalaidhe *et al.* (1997) は顔などの視覚刺激を用いて前頭前野のニューロン応答を調べ、腹外側部でこのような刺激によく応答するニューロンのあることを示した。このようなことから、

Goldman-Rakic は、前頭前野の場所によってワーキングメモリへの関わり方が異なり、背外側部では空間性の視覚情報、腹外側部では非空間性の視覚情報に関わるワーキングメモリ・システムが作動しているという、domain-specific な考えを提唱した (Goldman-Rakic 1996a, b)。しかしながら、Goldman-Rakic が主張した domain-specific なワーキングメモリという考えに対して、Petrides は process-specific な考えを提唱した (Owen *et al.* 1996, 1999; Petrides *et al.* 2002)。Petrides らは、自己順序付け課題を用いたサルの前頭前野の破壊実験の結果 (Petrides, 1995, 2000) や、ヒトの非侵襲性脳機能イメージングの研究 (Owen *et al.*, 1996, 1999) により、情報の種類の違いにより前頭前野の関わる場所が違うのではなく、前頭前野の場所の違いにより情報の処理様式が違うという考えを提案した。つまり、前頭前野の腹外側部は情報の一時的な保持に主として関わるのに対して、背外側部は腹外側部で行われている情報処理の制御や監視に関わっていると結論した。この議論に関連して、Miller のグループの Rao *et al.* (1997) は、空間性・非空間性視覚情報のワーキングメモリを必要とする課題をサルに行わせ、主溝の背側部や腹側部から記録されるニューロン活動の解析により、多くのニューロンで空間性の視覚情報が表象されているが、同時に非空間性の視覚情報をも同時に表象するニューロンも存在することを示し、domain-specific な考えに疑問を呈した。Domain-specific か、それとも process-specific かの議論は脳機能イメージングを用いた多くの研究で継続され、どちらをも支持する結果が報告されており決着が待たれていたが、2003年のGoldman-Rakicの突然の死によってこの論争も終息してしまった。

一方、MIT の Miller のグループからは前頭前野に関する興味深い研究が1990年代の後半から次々に出されてきている。Miller *et al.* (1996) は、視覚パターンの見本合わせ課題を用いて、前頭前野のワーキングメモリ機

能を下側頭葉のそれと比較した。サンプル刺激の呈示に続く遅延期間中にいくつかの異なる視覚刺激を次々に呈示し、サンプル刺激と同じ刺激が呈示されたら反応をするようにサルを訓練した。サンプル刺激に対して選択性を示す前頭前野の遅延期間活動をもつニューロンは、無関係な刺激の呈示に対しても妨害されずに、サンプル刺激の再呈示まで活動を維持した。これに対して下側頭葉のニューロンでは、特定のサンプル刺激によって生じた遅延期間活動は無関係な刺激の呈示によって消失し、サンプル刺激の再呈示まで維持されないことが示された。このことは、ワーキングメモリに関わるニューロン活動が前頭前野でも下側頭葉でも観察されるが、前頭前野の活動がより重要な働きをしていることがわかる。Rainer *et al.* (1998) は、3つの視覚刺激の配列の中からターゲットとなる刺激を見つけ出し、その場所を記憶させる遅延見本合わせ課題をサルに行わせ、前頭前野のニューロンが特定の試行に必要な視覚情報を選択し、それをニューロン活動として表象していることを明らかにした。Assad *et al.* (1998) は、特定の視覚刺激と特定の眼球運動方向を組み合わせた連合学習課題をサルに行わせ、視覚刺激とそれに連合した眼球運動の両方に関わるニューロン活動を見出し、このような活動をもつニューロンが連合学習に関与していることを示唆した。さらに、Rainer *et al.* (1999) は、遅延付きの視覚刺激を用いた対連合学習課題を使用し、遅延期の初期にはサンプルとして呈示された視覚情報を表現しているニューロン活動が、遅延期の後半には予想されるターゲット刺激に関する情報を表現し始めるようになることを見出した。このような課題においては、ターゲット刺激に関する先見的な情報を長期記憶から読み出し、その情報を表現するニューロンが前頭前野に存在することを示唆している。これらの他にも、視覚刺激の表象における視覚経験の効果の検討 (Rainer & Miller, 2000)、遅延見本合わせ課題における視

覚刺激関連ニューロン活動の時間パターンに関する検討 (Rainer & Miller 2002)、視覚刺激のカテゴリー表現に関わるニューロン活動の報告 (Freedman *et al.*, 2001, 2002)、視覚刺激の数量表現に関わるニューロン活動の報告 (Nieder *et al.*, 2002, 2003)、課題特異的な活動をするニューロン活動の報告 (Asaad *et al.*, 2000)、抽象的なルールを符号化しているニューロン活動の報告 (Wallis *et al.*, 2001) など、前頭前野の機能に関する重要な知見が次々と出されてきている。

日本国内においては、1980年代までは京都大学霊長類研究所の久保田グループ、東京都神経科学総合研究所の二木・渡邊グループなど、ごく少数のグループでサルを用いた前頭前野の研究が行われていた。しかしながら、1990年代に入ると、北海道大学の澤口グループ、東北大学の丹治・虫明グループ、筒井グループ、東京大学の宮下グループ、理化学研究所脳科学総合研究センターの田中グループ、入来グループ、玉川大学の丹治・坂上グループ、東京都神経科学総合研究所の渡邊グループ、京都大学霊長類研究所の三上グループ、近畿大学の稲瀬グループ、そして京都大学のわれわれのグループと、多くのグループで研究が行われるようになり、現在ではサルを用いた前頭前野研究は国内で実施されているシステム神経科学の分野の中で最も活発な研究分野のひとつとなっている。

このように、最初は記憶を対象に研究が開始された前頭前野研究であったが、1990年代後半から2000年代には記憶に限定されないさまざまな研究が日本国内はもとより、世界で実施されてきている (詳しくは Stuss & Knight (2002) を参照)。

前頭前野研究：今後の展望

京都大学の久保田と二木、UCLA の Fuster によって始まった前頭前野の研究は、1990年以降の脳機能イメージング研究の発展とともに

に大きく進展した。前から予想されていたように、前頭前野が思考、推論、判断、意思決定を始めとする様々な認知機能に関わっていることが明白に証明された。サルを用いた研究によって明らかにされたワーキングメモリに関わる仕組みも、脳機能イメージングによりヒトの前頭前野で確認されている。ヒトでもっともよく発達した脳の場所であり、ヒト特有の機能がこの場所で担われているとすると、ヒトを対象にした脳機能イメージングがその理解に大きく貢献することは間違いない。しかしながら、ヒトの行う認知機能の基礎となる思考や判断や意思決定などの仕組みを解明するためには、動物を用いた研究が不可欠であり、ヒトのモデルとなる霊長類を用いた研究が前頭前野の機能の理解には必須である。

霊長類を用いた研究により、認知機能に関わるニューロン活動が記録され、報告されてきた。これらは、極端に言うとも、前頭前野で観察されるニューロン活動のカatalogが作成されてきた、と言えるかも知れない。その場所の機能の理解には機能に関連したニューロン活動のカatalogを持つことは重要である。しかしながら、これからはカatalog作りではなく、カatalogをもとに、機能を発現する仕組みの理解に進む必要がある。ニューロン活動によって表象されている情報を明らかにすることは可能になった。今後はこれをもとに、どのような情報「処理」が前頭前野で行われているのかの理解に進む必要があると思われる。これにより、前頭前野の機能が本当に理解されることになると思われる。

引用文献

- Assad WF, Rainer G, Miller 1998: Neural activity in the primate prefrontal cortex during associative learning. *Neuron* 21: 1399-1407.
- Assad WF, Rainer G, Miller EK 2000: Task-specific neural activity in the primate prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 84: 451-459.
- Baddeley AD 1986: *Working Memory*. Oxford University Press, New York.
- Baddeley AD, Hitch GJ 1974: Working memory. In Bower GH (ed.), *The Psychology of Learning and motivation: Advances in Research and Theory*, Vol. 8, Academic Press, New York, p. 47-89.
- Bizzi E, Schiller PH 1970: Single unit activity in the frontal eye fields of unanesthetized monkeys during eye and head movement. *Exp Brain Res* 10: 151-158.
- DeLong MR 1971: Activity of pallidal neurons during movement. *J Neurophysiol* 34: 414-427.
- Evarts EV 1966: Pyramidal tract activity associated with a conditioned hand movement in the monkey. *J Neurophysiol* 29: 1011-1027.
- Evarts EV 1968a: A technique for recording activity of subcortical neurons in moving animals. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 24: 83-86.
- Evarts EV 1968b: Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. *J Neurophysiol* 31: 14-27.
- Freedman DJ, Riesenhuber M, Poggio T, Miller EK 2001: Categorical representation of visual stimuli in the primate prefrontal cortex. *Science* 291: 312-316.
- Freedman DJ, Riesenhuber M, Poggio T, Miller EK 2002: Visual categorization and the primate prefrontal cortex: neurophysiology and behavior. *J Neurophysiol* 88: 929-941.
- Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS 1989: Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 61: 331-349.
- Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS 1990: Visuospatial coding in primate prefrontal neurons revealed by oculomotor paradigms. *J Neurophysiol* 63: 814-831.
- Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS 1991: Neuronal activity related to saccadic eye movements in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 65: 1464-1483.
- Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS 1993a: Dorsolateral prefrontal lesions and oculomotor delayed-response performance: evidence for mnemonic scotomas. *J Neurosci* 13: 1479-1497.
- Funahashi S, Chafee MV, Goldman-Rakic PS 1993b: Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed-saccade task. *Nature* 365: 753-756.
- Fuster JM 1980: *The Prefrontal Cortex: Anatomy, Physiology, and Neuropsychology of the Frontal Lobe*, 1st Edition, Raven Press, New York.
- Fuster JM 1997: *The Prefrontal Cortex: Anatomy, Physiology, and Neuropsychology of the Frontal Lobe*, 3rd Edition, Lippincott-Raven, Philadelphia.

- Fuster JM 1973: Unit activity in prefrontal cortex during delayed-response performance: neuronal correlates of transient memory. *J Neurophysiol* 36: 61-78.
- Fuster JM, Alexander GE 1971: Neuron activity related to short-term memory. *Science* 173: 652-654.
- Fuster JM, Bauer RH, Jervey JP 1982: Cellular discharge in the dorsolateral prefrontal cortex of the monkey in cognitive tasks. *Exp Neurol* 77: 679-694.
- Fuster JM, Bauer RH, Jervey JP 1985: Functional interactions between inferotemporal and prefrontal cortex in a cognitive task. *Brain Res* 330: 299-307.
- Goldman-Rakic PS 1987: Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In Plum F (ed.) *Handbook of Physiology: Section 1: The Nervous System: Volume V. Higher Functions of the Brain*, American Physiological Society, Baltimore, p. 373-417.
- Goldman-Rakic PS 1996a: Regional and cellular fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 13473-13480.
- Goldman-Rakic PS 1996b: The prefrontal landscape: implications of functional architecture for understanding human mentation and the central executive. *Phil Trans R Soc Lond B* 351: 1445-1453.
- Hikosaka O, Wurtz RH 1983: Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. III. Memory-contingent visual and saccade responses. *J Neurophysiol* 49: 1268-1284.
- Jacobsen CF 1936: Studies of cerebral function in primates. I. The functions of the frontal association areas in monkeys. *Comp Psychol Monog* 13: 1-60.
- Joseph JP, Barone P 1987: Prefrontal unit activity during a delayed oculomotor task in the monkey. *Exp Brain Res* 67: 460-468.
- Kojima S, Goldman-Rakic PS 1982: Delay-related activity of prefrontal neurons in rhesus monkeys performing delayed response. *Brain Res* 248: 43-49.
- Kojima S, Goldman-Rakic PS 1984: Functional analysis of spatially discriminative neurons in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Brain Res* 291: 229-240.
- Kubota K, Funahashi S 1982: Direction-specific activities of dorsolateral prefrontal and motor cortex pyramidal tract neurons during visual tracking. *J Neurophysiol* 47: 362-376.
- Kubota K, Iwamoto T, Suzuki H 1974: Visuokinetic activities of primate prefrontal neurons during delayed-response performance. *J Neurophysiol* 37: 1197-1212.
- Kubota K, Komatsu H 1985: Neuron activities of monkey prefrontal cortex during the learning of visual discrimination tasks with GO/NO-GO performances. *Neurosci Res* 3: 106-129.
- Kubota K, Niki H 1971: Prefrontal cortical unit activity and delayed alternation performance in monkeys. *J Neurophysiol* 34: 337-347.
- Miller EK, Erickson CA, Desimone R 1996: Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque. *J Neurosci* 16: 5154-5167.
- Nieder A, Freedman DJ, Miller EK 2002: Representation of the quantity of visual items in the primate prefrontal cortex. *Science* 297: 1708-1711.
- Nieder A, Miller EK 2003: Coding of cognitive magnitude: compressed scaling of numerical information in the primate prefrontal cortex. *Neuron* 37: 149-157.
- Niki H : 1974a Differential activity of prefrontal units during right and left delayed response trials. *Brain Res* 70: 346-349.
- Niki H 1974b: Prefrontal unit activity during delayed alternation in the monkey. I. Relation to direction of response. *Brain Res* 68: 185-196.
- Niki H 1974c: Prefrontal unit activity during delayed alternation in the monkey. II. Relation to absolute versus relative direction of response. *Brain Res* 68: 197-204.
- Niki H, Watanabe M 1976: Prefrontal unit activity and delayed response: relation to cue location versus direction of response. *Brain Res* 105: 79-88.
- O'Scalaidhe SP, Wilson FAW, Goldman-Rakic PS 1997: Areal segregation of face-processing neurons in prefrontal cortex. *Science* 278: 1135-1138.
- Owen AM, Evans AC, Petrides M 1996: Evidence for a Two-stage model of spatial working memory processing within the lateral frontal cortex: A position emission tomography study. *Cereb Cortex* 6: 31-38.
- Owen AM, Herrod NJ, Menon DK, Clark JC, Downey SPMJ, Adrian-Carpenter T, Minhas PS, Turkheimer FE, Williams EJ, Robbins TW, Sahakian BJ, Petrides M, Pickard JD 1999: Redefining the functional organization of working memory processes within human lateral prefrontal cortex. *Eur J Neurosci* 11: 567-574.
- Petrides M 1995: Impairments on nonspatial self-ordered and externally ordered working memory tasks after lesions of the mid-dorsal part of the lateral frontal cortex in the monkey. *J Neurosci* 15: 359-375.
- Petrides M 2000: Dissociable roles of mid-dorsolateral prefrontal and anterior inferotemporal cortex in visual working memory. *J Neurosci* 20: 7496-7503.
- Petrides M, Alivisatos B, Frey S 2002: Differential activation of the human orbital, mid-ventrolateral, and mid-dorsolateral prefrontal cortex during the processing of visual stimuli. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 5649-5654.
- Quintana J, Fuster JM, Yajeya J 1989: Effects of cooling

- parietal cortex on prefrontal units in delay tasks. *Brain Res* 503: 100-110.
- Quintana J, Yajeya J, Fuster JM 1988: Prefrontal representation of stimulus attributes during delay tasks. I. Unit activity in cross-temporal integration of sensory and sensory-motor information. *Brain Res* 474: 211-221.
- Rainer G, Asaad WF, Miller EK 1998: Selective representation of relevant information by neurons in the primate prefrontal cortex. *Nature* 393: 677-579.
- Rainer G, Miller EK 2000: Effects of visual experience on the representation of objects in the prefrontal cortex. *Neuron* 27: 179-189.
- Rainer G, Miller EK 2002: Timecourse of object-related neural activity in the primate prefrontal cortex during a short-term memory task. *Eur J Neurosci* 15: 1244-1254.
- Rainer G, Rao SC, Miller EK 1999: Prospective coding for objects in primate prefrontal cortex. *J Neurosci* 19: 5493-5505.
- Rao SC, Rainer G, Miller EK 1997: Integration of what and where in the primate prefrontal cortex. *Science* 276: 821-824.
- Rosenkilde CE 1979: Functional heterogeneity of the prefrontal cortex in the monkey: a review. *Behav Neural Biol* 25: 301-345.
- Stuss DT, Knight RT (eds.) 2002: *Principles of Frontal Lobe Function*. Oxford University Press, New York.
- Takeda K, Funahashi S 2002: Prefrontal task-related activity representing visual cue location or saccade direction in spatial working memory tasks. *J Neurophysiol* 87: 567-588.
- Walker AE 1940: A cytoarchitectural study of the prefrontal area of the macaque monkey. *J Comp Neurol* 73: 59-86.
- Wallis JD, Anderson KC, Miller EK 2001: Single neurons in prefrontal cortex encode abstract rules. *Nature* 411: 953-956.
- Watanabe M 1981: Prefrontal unit activity during delayed conditional discriminations in the monkey. *Brain Res* 225: 51-65.
- Watanabe M 1986a: Prefrontal unit activity during delayed conditional go/no-go discrimination in the monkey. I. Relation to the stimulus. *Brain Res* 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 Res* 382: 15-27.
- Wilson FAW, O'Scalaidhe SP, Goldman-Rakic PS 1993: Dissociation of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex. *Science* 260: 1955-1958.
- Wurtz RH 1969: Visual receptive fields of striate cortex neurons in awake monkeys. *J Neurophysiol* 32: 727-742.
- Yajeya J, Quintana J, Fuster JM 1988: Prefrontal representation of stimulus attributes during delay tasks. II. The role of behavioral significance. *Brain Res* 474: 222-230.

(Summary)

Neurophysiological Studies in the Prefrontal Cortex using Monkeys: Progress in These 40 years

Shintaro FUNAHASHI

Kokoro Research Center, Kyoto University

Experimental studies to understand prefrontal functions started after Jacobsen (1936) first reported that bilateral prefrontal lesions produced a permanent deficit of delayed-response performance in monkeys. However, neurophysiological experiments to understand neural mechanisms of prefrontal functions began in the early 1970s using awake behaving monkeys first by Kubota's group in Japan and Fuster's group in USA. These groups reported many important and basic findings, including the finding of delay-period activity and its characteristics. Although spatial tasks, such as a delayed-response task or a delayed alternation task, were initially used to examine neural mechanisms of prefrontal functions, non-spatial tasks, such as a delayed matching-to-sample task, were also used for these experiments in the 1980s and the importance of delay-period activity was gradually recognized as a key activity to understand prefrontal functions. In the late 1980s, Goldman-Rakic proposed "working memory" as a key concept to combine findings of behavioral and neurophysiological experiments using animals with findings of clinical studies using human frontal patients and to interpret all these findings using one common concept. Her proposal was supported by a series of neurophysiological and behavioral studies conducted by her group. The term working memory became a key word in prefrontal studies in the 1990s, especially in non-invasive brain imaging studies. Although working memory may not be an appropriate concept to interpret functions of whole prefrontal cortex, working memory is a useful concept to understand functions of the lateral prefrontal cortex. Only a small number of groups in the world started neurophysiological studies in the primate prefrontal cortex in the 1970s. Studies of prefrontal functions have now become one of the major fields in neuroscience. The prefrontal cortex is the most important cortical area to understand the human mind. Although a huge volume of new findings regarding prefrontal functions have been accumulated since the 1970s, the prefrontal cortex is still a not-well-understood cortical area. We need further experiments to solve the secrets of prefrontal functions.

Key words: prefrontal cortex, neurophysiological investigation, working memory, delay-period activity, delay task

船橋新太郎 京都大学こころの未来研究センター

〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町 46

Shintaro FUNAHASHI Kokoro Research Center, Kyoto University

46 Shimoadachi, Yoshida, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8501 Japan

e-mail: sfunahashi@mbox.kudpc.kyoto-u.ac.jp