



Title	視覚性弁別課題及びその逆転時のサル前頭前野ニューロン活動の解析
Author(s)	小松, 英彦
Citation	大阪大学, 1982, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/972
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

視覚性弁別課題
及びその逆転時の
サル前頭前野ニューロン活動の解析

小松英彦

要 旨

第1部では、大脳皮質前頭前野が、系列的な事象を処理する過程に關与する仕方を調べる目的で、色弁別課題を遂行中のサルの前頭前野からユニット活動を記録し、課題内の四つの事象に關係した活動変化を解析した。その結果三種類の活動パターンが見出された。第一は事象生起後の一過性の活動増加(タイプA)、第二は事象の開始に先行して増加し、事象開始後減少する活動(タイプB)、第三は二つの異なる事象間の持続的な活動である。(タイプC)

これらの活動は、刺激の物理的な性質には応じず、ユニット毎に特異的な事象に対して応答する。破壊実験から主張されているように、前頭前野が刺激の流れを時間的に構造化することに関係しているとする。得られた活動の機能として、タイプCは試行内の時間的な位置をコードし、タイプAとBは特異的な事象の生起における情報処理に関係していることが推測される。

第2部では、前頭前野が行動の切り替えに關与する様子を調べる目的で、第一部で行った弁別の逆転課題中のユニット活動を解析した。その結果手掛り刺激に対して反応したうちの約4割のユニットが逆転の前後で刺激に対する応じ方に変化を生じ、弁別反応の種類をコードする情報が前頭前野のニューロン活動に影響を与えている事が示された。

本論文の第1部に 関しては、その主要部分が
Brain Research に 掲載 予定 (in press)
である。

目次

頁

第1部

視覚性弁別課題における
サル前頭前野ニューロン活動

I
II

序論

2

実験方法

5

a 実験動物と実験装置

6

b 課題

8

c 訓練

10

C-1 段階 1

C-2 段階 2

C-3 段階 3

C-4 段階 4

C-5 段階 5

d 記録とデータ解析

18

e 組織検索

21

III

結果

23

a タイプ A

28

b タイプ B

33

c タイプ C

42

d その他の活動

45

IV

考察

47

第2部

逆転学習のときの色刺激への
サル前頭前野ニューロンの

応答特性について

I
II

序論

55

実験方法

57

a 訓練

58

b 記録及びデータ解析

63

III

結果

64

a 逆転における行動

64

目次 続き

		頁
b	CL オニセットにおける活動	67
b-1	タイプ I	
b-2	タイプ II	
c	CL オニセット 前の活動	73
d	RL オニセット後の活動	76
e	ピークの位置	78
IV	考察	80
謝辞		85
参考文献		

第 1 部

視覚性弁別課題における
サル前頭前野のニューロン活動

I 序論

前頭前野は大腦皮質前頭葉中、弓状溝より前方の領域の名称である。サルの前頭前野を破壊すると、遅延反応、或いは遅延交替反応の学習ができなくなることは、Jacobsenの研究以来よく知られている。(17) Jacobsen(16)は、この障害を、直前に生じた出来事の記憶(immediate memory)の障害であると考えたが、その後遅延中照明を暗くして動物の気が散るのを防ぐと成績が良くなること(31)や、鎮静剤、麻酔剤などを用いることにより成績が改善される(56)ことから他の要因が考えられるようになった。Pribramら(44, 46, 55)は、遅延交替反応を行なわせる時に、左右の試行の後異なる遅延時間を導入して、外的に時間的な構造を与えると、前頭前野を破壊したサルでも正しく反応が行なえることを見出した。従って前頭前野は、入力する刺激の流れを、適切に分解するのに重要な役割を担っており、遅延交替反応の障害は、そのような機能が失われたためであると考えた。このような機能は、系列的な行動を行なう時に、順次入ってくる入力刺激を区別して処理する必要があるため、とりわけ重要である。前頭前野を破壊したサルで内的な手掛りにもとづく系列的な行動が障害されることは、遅延反応の障害と同様古くから見出されている。Jacobsen,

Wolfe, Jackson (15) は、前頭葉切除を行なったチンパンジーが、いくつかの動作も正確な順序で実行しなければならぬ問題箱、及び道具使用の課題で失敗することを見出した。同様の障害はサルでも見出された。(57) Pinto-Hamuy と Linck (43) は、三つのキイを繰り返さずに全部押すと報酬が得られる課題で、前頭前野を破壊したサルができなくなることを見出した。これらの結果から、前頭前野は行動を時間的に構造化することに関係していることが主張されている。(11. 45)

一方 1970年代になって、サルの前頭前野で、行動時のニューロン活動を記録する研究が始められ、課題(task)内の出来事(event: イベント)に関係した活動変化が詳しく解析された。その結果、行動のいくつかの側面、例えば注意(9. 28. 37)、記憶(9. 10. 26)、運動の開始(25. 26. 28)などに関係するとされるニューロン活動が記載された。しかし、これらの研究では、イベントの系列的な側面と、前頭前野の機能の関係については、比較的重視されなかった。前頭前野が系列的な入力刺激も区別して処理することに関係しているとする、前頭前野から記録されるニューロン活動においても、これらの刺激に対して応答の違いが見られるであろう。実際に、遅延反応(38)や、遅延見合せ課題(28)などでは、手掛り刺激、及び反応選択刺激として、二回刺激が呈示されるがこれらの刺激に対する応答に差が見られる例が報告されている。しかし、

このようなことを系統的に調べるためには、課題を構成する各イベントに対する変化をすべて取り出し、イベント間で比較するという作業を行なう必要があるが、そのような作業はなされていない。

ところで、各イベントに対する変化を取り出すためには、取り出す上での単位が必要であるが、これまでの研究を見直すと、いくつかの基本的な活動パターンが存在し、一つのニューロン活動をイベントシーケンス（イベントのつながり）の中で見ると、これらの要素的な活動パターンの集まりとしてとらえられるのではないかと思われる。これらの基本的な活動パターンとは、例えばイベントの起った時点（event onset : イベントオンセット）の後の一過性の活動増加（9. 28. 49）や、異なるイベント間の持続的な活動（9. 40. 52）、或いはイベントオンセットに先行して徐々に活動が増加するパターン（38. 40. 49）などである。

この研究では、課題内のいくつかの異なるイベントの間に、そのような共通した活動パターンが存在するか、そしてそのような共通した活動パターンが見出されれば、それはイベントのつながりの中で一つのニューロン活動の中に、どのように組み合わせられて出現するかを系統的に調べることを目的とした。

II 実験方法

以上のような目的から 課題はいくつかのイベントからなり、かつそれらのイベントに対するニューロン活動が時間的に分離しうることが必要である。過去に用いられた課題において、反応のところに ゴーシグナル (反応を指示する刺激) としての 光や、報酬 (reward) が集中してニューロン活動の変化に対するこれらの影響を分離することが容易でなかったことを考慮して、GO と NO-GO という二つの反応を導入してこの困難の解決を付かった。

課題の詳細について述べる前に、実験動物及び実験装置について述べる。

2. 実験動物と実験装置

実験動物として、マカク属のサルを2匹用いた。
 一匹は日本サル (macaca fuscata 6.6 kg)、
 他は台湾サル (macaca cyclopis 3.5 kg)で
 ある。サルはモンキチェア (サルを固定するた
 めのアングル製の杵) につけてある。

実験装置は、刺激呈示用のパネルと反応の
 ためのレバー、及び報酬を与えるためのソレノイド
 バルブ (電磁弁) とパイプ、及びジュースを蓄えた
 液槽である。刺激としては時間的な立ち
 上がりによってすぐれた発光ダイオード (LED) を用いた。
 また動物の反応 (response) の測度は、反応
 としての均一さ、及び反応のタイミングが正確に
 測定できることからマイクロスイッチに小さな板
 を取りつけたレバーを押すこととした。

実験時には、チェアにつけたサルを、パネルから
 50-60 cm 手前に固定する。パネルはサルの
 肩の高さにあり、図1右下に示したように、中央に
 2色 LED (赤と緑) が一つ、それをとり囲ん
 で6つの黄色 LED が並んでいる。レバーは
 サルとパネルの中間にあり、サルが自由に
 押せるようになっている。実験中サルは
 液槽につながったパイプを口にくわえている。
 パイプはジュースが通るようになっていたが
 通常は、ソレノイドバルブでしめてある。

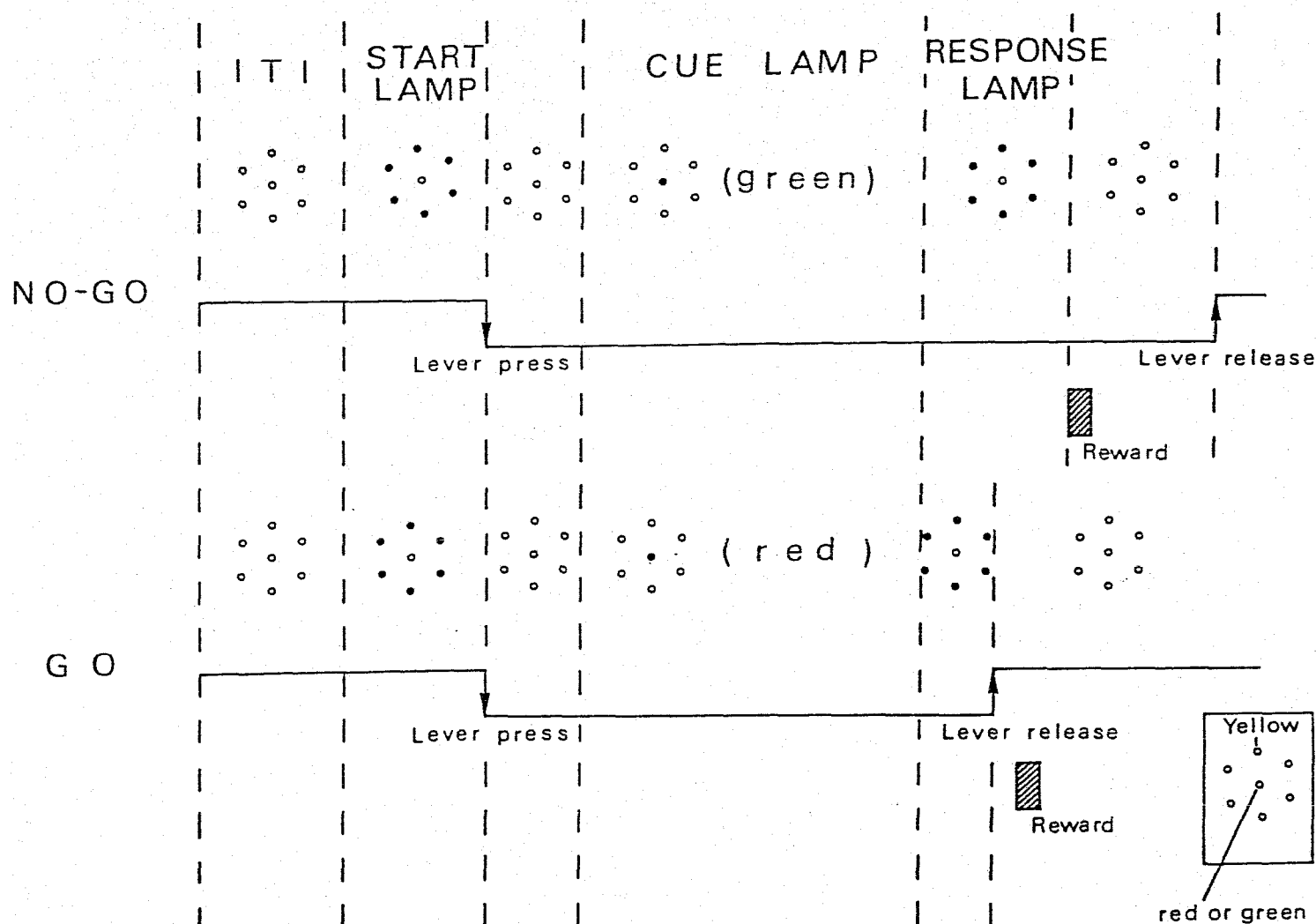


Fig.1 Schematic illustration of the temporal sequence of a color discrimination task with GO and NO-GO responses in the monkey and a stimulus panel (right bottom). NO-GO trials are shown in the upper part and GO trials in the lower part. After the end of an inter-trial-interval (ITI), yellow LEDs are turned on (Start Lamp; S.L.), and the monkey presses a lever. After a fixed period, a red or green LED is turned on (Cue Lamp; C.L.). If the monkey keeps pressing the lever, the Cue Lamp is turned off and yellow LEDs are turned on (Response Lamp; R.L.). The monkey keeps pressing the lever (NO-GO) or releases the lever (GO), is rewarded, and a new ITI starts. Open circle indicates an LED not illuminated and filled circle indicates an LED illuminated.

b. 課題

次に用いた課題を説明する。課題は色を弁別して GO または NOGO の反応を選択するものである。課題の時間経過を図1に示す。

2秒間の試行間隔 (ITI) の後、黄色の LED が点灯する。これを Start Lamp (SL) と呼ぶ。ITI 中にはサルはバーから手を離している。ITI 中にサルがバーを押すと ITI はリセットされ、ITI が再び最初から始まる。SL 点灯後、サルがバーを押すと SL は消え、サルがバーを押し続けていると、0.9秒後にパネル中央の2色 LED に赤か緑の色光が点灯する。これが弁別刺激であり、Cue Lamp (CL) と呼ぶ。CL が点灯している時間は、一頭では試行ごとに変化し (0.8-2.2秒)、一頭では一定 (1.2秒) である。CL が消えると同時に、周囲の黄色の LED が再び点灯する。ここでサルは反応を選択するのでこれを Response Lamp (RL) と呼ぶ。CL が緑色であった試行ではサルは RL 点灯後一定時間 (一頭では 0.6秒、他は 1秒) の間、バーを押し続けなければならない。これを NOGO 反応と呼ぶ。この時、RL 点灯後、上に書いた時間が経過すると、RL が消えると同時に、フレノイドバルブが開き、報酬 (Reward) として、オレンジジュースが一滴 (約 0.2cc) サルがくわえたパイプを通して与えられる。ジュースが与えられた後、サルは任意にバーを離れ、これによって次の ITI が始まる。

CLが赤であった試行では、サルはRL点灯後0.6秒以内にレバーを離さなければいけない。これをGO反応と呼ぶ。この時、レバーを離すと同時にRLは消え、100ミリ秒後に報酬のジュースが一滴与えられ、新しいエピソードが始まる。

ここに書かれた以外のタイミングでのレバー離しは誤反応 (error: エラー) とされ、報酬は与えられない。エラーの試行に対しては、次の試行に対しても同じ色のCLを点灯した。(correction method)。それ以外はGOとNOGOの試行はGellerman系列(12)に従って、ランダムに行われた。

課題のコントロールは、ミニコンピュータ(PDP-12)を用いた。

C 訓練

上に述べた課題は、ニューロン活動を記録する状態でサルに行わせる課題である。この課題を最終的に行わせるために次のような順序で訓練を行なった。二頭共同じような手順で行っており、一頭のデータについて記述する。訓練は一日約2時間、或いはサルが約100~200ccの水を飲むことを目安にして行った。試行数は1日400~1000試行程度である。

1. 段階1 (Lever press task without ITI)

実験室にサルを慣れさせた後、サルにレバーを押すことをまず学習(Learning)させねばならない。そのためサルがレバーを押したら直ちにジュースで強化(reinforcement)する。パネルのLEDは消えたままである。第1日目にサルはレバーを押すようになるが、足や腕を使って押すことも見られる。これでは反応として不均一であり適当でないので、手指でしか押せないようレバーをアングルで囲む。この行動の形成(shaping: シェイピング)が完成した後、ITIを導入する。

2. 段階2 (Lever press task with ITI)

この段階での目的は、サルにパネルのランプに従って行動すること(contingency to a lamp)を学習

させることである。そのため黄色のLED(SL)が点灯している時に、レバーを押した時のみ強化する。強化後次にSLが点灯するまでがITIである。

ITI中にレバーを押すと罰(punishment)としてITIをリセットし、ITI中にレバーを押さぬようにする。6日で9割以上の試行でITI中レバーを

一度も押さないという成績に到達した。

表1に6日目までの100試行ごとの誤試行(この場合ITI中にレバーを押した試行)数を書く。ITIは0.6-3秒である。また図2左

に、6日目の最初の100試行におけるSLオンセットからレバー押しまでの反応時間の分布を示す。

半数の試行が300-600ミリ秒に集中している。

ラングに従って行動するようになったので、次の段階に移り、レバーを押し続けることを学習させる。

3. 段階3 (Lever hold task : NOGO task)

これは、レバーを押した後、パネルの状態の変化にかかわらず押し続けていると報酬が与えられるもので、最終的な弁別課題におけるNOGO反応と同じ動作である。すなわち、SL点灯後、サル

がレバーを押すと緑色LEDが点灯し(CL)。

一定時間(TH: hold timeの略)の後、黄色のLEDに変わる(RL)。黄色のLEDが点灯している間(LH: limited hold timeの略)サルがレバーを押し続けていると報酬が与えられる。

表2にLever hold taskの開始からの日数とその日の最終のTHの条件、及び成績を示す。

Table I

Lever press task with ITI

the records of each day during training

day	No. of trials with lever press during ITI in 100 trials sessions						
1	56,	40,	26				
2	48,	50,	33,	19,	29		
3	27,	29,	19				
4	26,	31,	23,	28,	24,	19,	19
5	11,	7,	12				
6	6,	4,	6,	8,	3,	14,	5

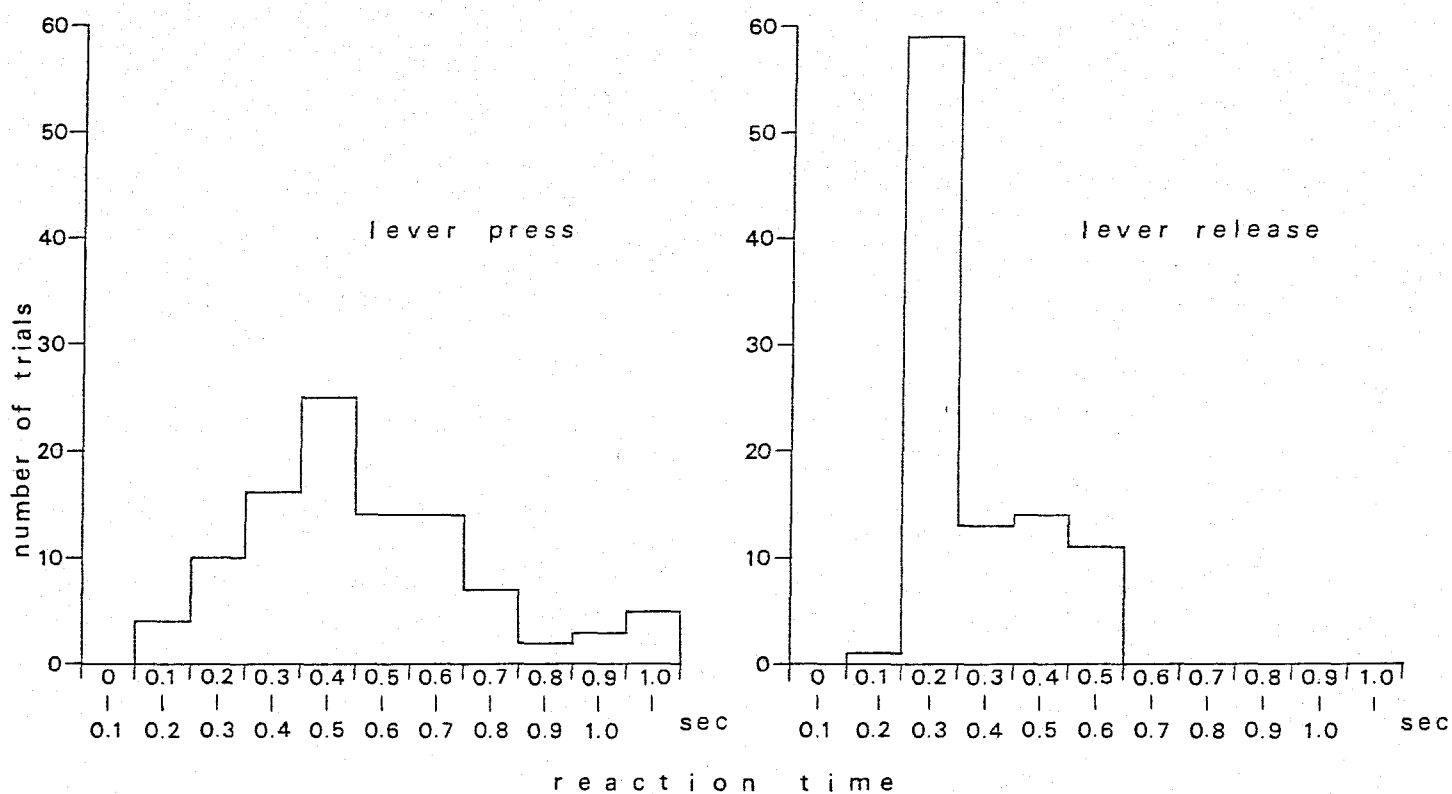


Fig.2 The reaction time of the lever press after S.L. onset and that of the lever release after R.L. onset in GO trials.

Table II

Lever hold task

the records of each day during training

day	TH(sec)	<u>No. of correct trials</u> <u>No. of total trials</u>	percent correct
1	0.6	386/400	96.5
2	2	483/504	95.8
3	2.2	597/649	92.0
4	3	700/728	96.2

表2でわかるように、容易に3秒以上レバーを押し続けていられるようになったので、次に黄色のLEDに従ってレバーを離すことを学習させる。

4 段階4 (Lever release task : GO task)

この段階では、赤のCLの場合、KL点灯後、一定時間(LH)以内にレバーを離すことを学習させることが目的であるが、緑に対するNOGOの反応が消去(extinction)されぬよう、適当な試行数ごとに緑-NOGO反応と、赤-GO反応とを交互に行かわすことにした。赤-GO反応における最初の条件は、LH無限大とし、KL点灯後、いつでもサルがレバーを離した時に、ジュースを与えることにした。

これはレバーを離すことが報酬と結びつくことをまず学習させ、その後徐々にLHを短くして最終条件に近づけるという段階をふめる。

学習が容易であろうと考えたからである。しかし赤のCLを導入した最初の日に、赤のCLに対する嫌悪性の反応が現われた。すなわち、緑のCL (Lever hold task) の試行では熱心にやるが、赤のCL (Lever release task) の試行では、CLが点灯するとすぐレバーを離したり、そのまますやらかくなった。これは、赤と緑の色の識別が容易に行われたこと、そして赤ではこれまで行っていた反応の仕方では報酬が得られないことを学習し、反応の抑制(inhibition)が起こったことを示している。そこでまず赤のCLに対する嫌悪を取り除くため、赤と緑の両方の色でLever hold taskを行わせ、赤のCLに慣れ

させた後、再び弁別を行行わせた。二日間
 緑-NO GO 反応と 赤-GO 反応を 適当な 試行数ごと
 に交互に行行わせた後、ランダムな順序で、赤と緑の
 CL を呈示する 弁別課題に移った。

5 段階5 (Discrimination task : 弁別課題)

弁別課題は ニューロンの活動を記録している時
 に行行わせることを目標とした課題で、条件の
 詳細は 前述した。 弁別課題に移ったあとの
 一日ごとの成績を表3に示す。 弁別課題に
 移行後 9日で 85%以上の成績で正しい反応
 (correct response) を安定して行行うようになった。

ここまでの訓練に要した日数は、一頭が41日、
 他は39日である。

一頭のサルでは、この後弁別反応の切り替え
 (behavioral switching) に関係した ニューロン
 活動を調べるために、色と反応の組合せを
 くり返し逆転する弁別逆転を行行わせた。
 この訓練及びニューロン活動の結果については、
 後で別にのべる。

GO 反応における RL オンセットから離れし
 までの時間の分布を図2右に示す。これは
 一頭のサルの訓練の最終日における最初の200
 試行内のGO反応の反応時間 (reaction time)
 の分布を示したものである。過半数の反応が
 200ミリ秒台に集中している。

Table III

Discrimination task

the records of each day during training

day	<u>No. of correct trials</u> <u>No. of total trials</u>	percent correct
1	286/537	53.3
2	808/1023	79.0
3	728/1048	69.5
4	700/859	81.5
5	532/692	76.9
6	546/635	86.0
7	256/307	83.4
8	565/692	81.6
9	866/992	87.3
10	884/1020	86.7
11	672/760	88.4
12	669/726	92.1
13	575/637	90.3
14	954/1043	91.5

記録とデータ解析

訓練の完成後、ネブタール麻酔下でサルの頭部にステンレス製の円筒 (stainless cylinder: シリンダー) (直径 19 mm) と頭部固定用ボルトを装着する手術を行った。ステンレスシリンダーに油圧式マイクロドライブ (成茂 MO-9 タイプ) を取り付け、電極を刺入するためのもので、記録目標の位置である前頭前野の上の頭骨に直径約 1 cm の穴をあけた上にデニタルセナントで固定した。頭部固定用ボルトは、露出した頭骨にデニタルセナントで固定した。約 1 週間術後回復期間の後課題を行わせる。保持しているかどうかを調べた。またこの時は頭部をモンキイチェアに固定した状態で課題を行おうことに慣れさせる意味も含んでいる。課題を十分に行おうことを確認した後ニューロン活動の記録を開始した。

電極は、ガラスによって先端以外を絶縁 (glass coating) したプラチナイリジウムまたはエルジロイ電極 (51) を用いた。電極抵抗は 60 Hz で測定して 2-5 M Ω である。ニューロン活動はプレアンプ (フィルブリック QFT-2) ナンブ (テクトロ 5A18K) により増幅し帯域フィルタ (0.3-5 Hz) を通した後ディスクリミネータで単一のスパイク (spike) に分離した。(unit spike: ユニット)。

実験中ユニットの発射頻度を CL 表示時点 (onset: オンセット) と分離して与えたヒストグラムを PDP-12 によって正反応と誤反応、及び GO と

NOGO 試行に分けて 実験室内のオシロスコープ (テクトロ 5110) に表示した。また シミットリガー回路、単安定マルチバイブレータ回路によって作ったユニットに対応する整形パルスを イベントシグナルと共にオシロスコープに表示し、同時にユニットに対応するパルス音を発生しユニット活動力のモニターとした。

これらの視覚的、聴覚的モニターによってユニットの活動変化を検出した。何らかのイベントに関係して活動変化を示すユニットが見出されると、導出した電位を整形パルス及び電圧に変換して イベントシグナルとレバーの位置と共に FMデータレコーダー (TEAC R260) に記録した。また同時にペン書きオシログラフにイベントシグナルと整形パルスを記録した。

個々のユニットの活動変化の解析は、すべて後にこれらの記録を再生して行った。
(off-line data analysis)

記録部位を同定する手掛りとして、ユニットの記録後、いくつかの電極トラックにおいて、記録に用いた電極トラックから $10-20 \mu A$ の正電流を $30-120$ 秒流した。

また記録と並行して数度、プラチナイリジウム針電極を用いて、水平、垂直眼電図 (EOG) を記録し、眼球運動のパターンとユニット活動力のパターンの比較を行った。その結果得られたユニットの活動パターンとの相関は見出されなかった。

ユニットの活動変化の解析は、記録した電気活動を再生しユニットに分離して整形したパルスを SL, CL, RL, Reward のオニセット

及びバー離しの各時点でえとえたヒストグラム。
及び試行毎の活動を並べたラスターを GO, NOGO
正反応、誤反応で区別して作り、えれをもとにして
行なった。ユニット活動の記録は各頭 6.5
ヵ月間行ない、のべ 334 か所のトラックに
刺入を行なった。

e 組織検索 (Histology)

実験終了後 サルは深い麻酔下で頚動脈からリンゲル液を灌流し、続いて10%のホルマリンを灌流して固定した。固定した脳は脳定位座標の垂直面に従って100 μ mの厚さの連続切片にし、cresyl violetで染色した。各切片は光学顕微鏡で検索し、刺入部位を調べた。図3はユニットを記録した刺入部位を、一頭のサルの左の大腦半球上に描いたものである。このように記録は主として主溝の背側及び腹側（いわゆる dorso-lateral prefrontal cortex と inferior convexity）からなされ、一部は弓状溝に囲まれた部分（いわゆる frontal eye field）からなされたことがわかる。

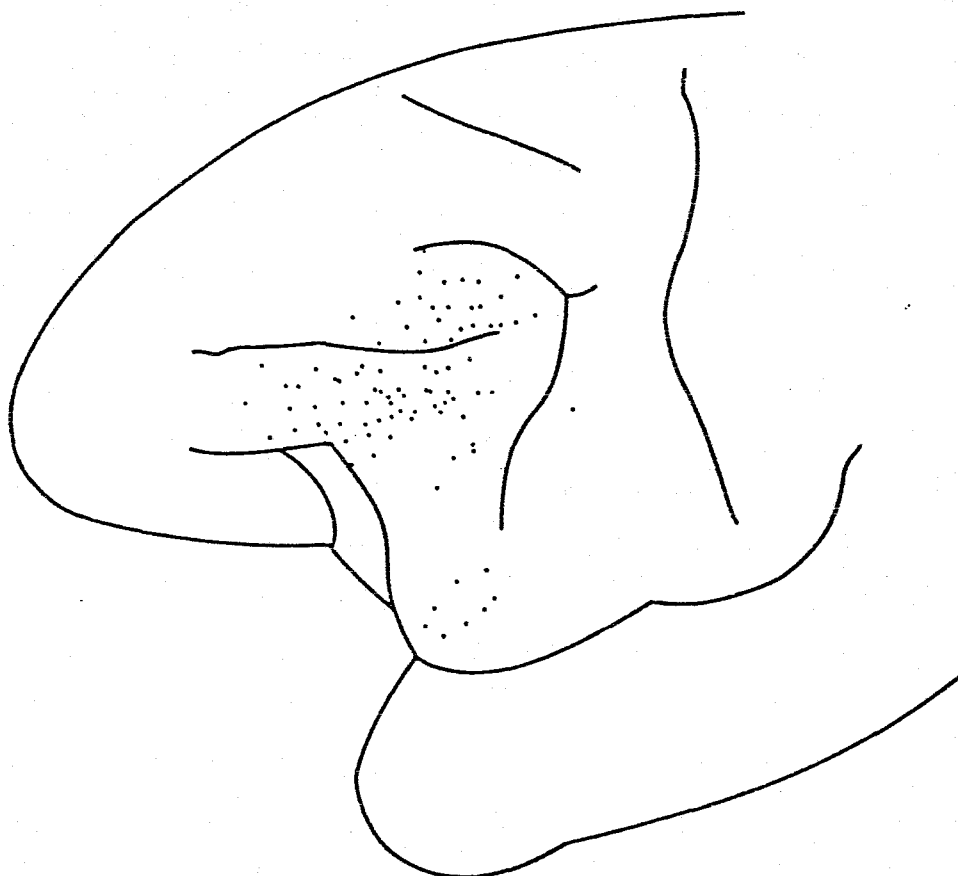


Fig.3 Reconstruction of 88 electrode penetrations from which records of single unit activity were obtained. Electrode sites were projected onto the cortical surface of the left hemisphere of one monkey.

Ⅲ 結果

10 試行以上の正反応の試行で記録が得られたユニットのみについて、活動変化の解析の結果を報告する。

178 個のユニットが、一つ或いはそれ以上の課題内のイベントに関係して活動変化を示した。このうち 167 個のユニットが、SL、CL、RL、Reward のいずれか、すなわち外的に与えられたイベントに関係した変化を示し、11 個のユニットがレバー運動に関係した活動変化を示した。また 3 コのユニットは課題内のイベントには変化を示さなかったが、それらのイベントに用いた刺激を、通常と違うタイミングで呈示すると活動を示した。この課題では、GO と NOGO の試行で、レバー離しと Reward の順序、及び RL オンセットとレバー離し、或いは Reward の時間間隔が異なっている。(図 1 参照) そのため、報酬に関係した活動とレバー離しに関係した活動を分離することができ、図 4 にそのような例を示す。図 4 の上の半分は、Reward の出た時刻でとらえたヒストグラムである。下の半分は、同じユニットの活動をレバー離しのタイミングでとらえ直して作ったヒストグラムである。二種類のヒストグラムを比較すると、このユニットは GO、NOGO いずれの試行でも Reward オンセットでとらえた時に類似の時間経過で発火していることがわかる。

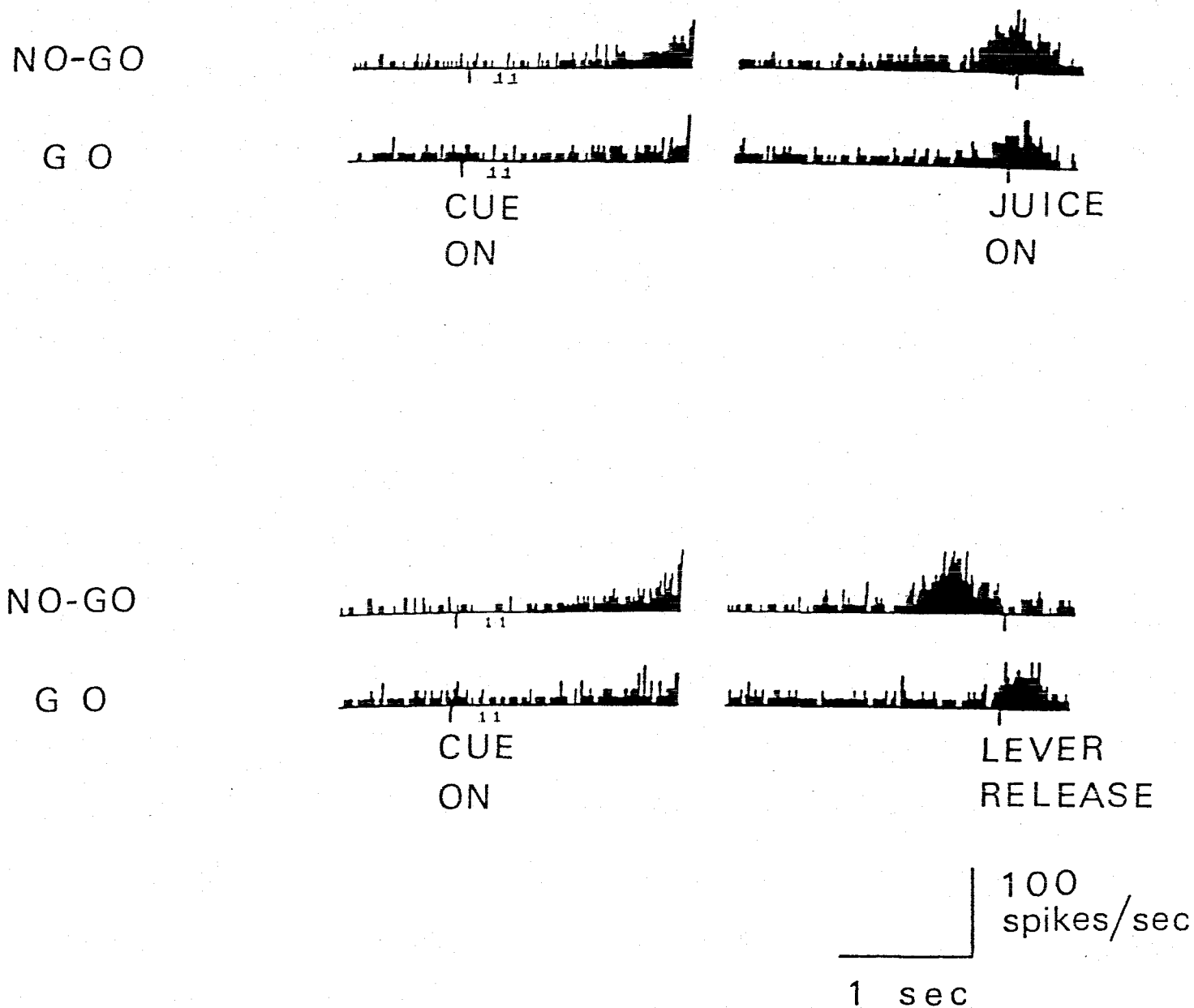


Fig.4 Peri-event-time-histograms (PETHs) of a unit activity. The activity was sorted according to the kind of the response (GO and NO-GO). Four PETHs in the left hand side were aligned at the C.L. onset. The same unit activity was aligned at the Reward onset (JUICE ON) in the PETHs at the upper part of the right hand side, and was aligned at the lever release in the PETHs at the lower part of the right hand side. These and subsequent PETHs in the section I are in 10 msec bins. 11 trials were averaged in each histograms.

以下では、外的なイベントに関係したユニットについて述べ、レバー運動に関係したユニットについては省略する。

SL, CL, RL, Reward のいずれかに関係して活動変化 (activity change) を示した 167 個のユニット中、6 個は一過性の活動減少のみを示した。残りの 161 個のユニットに見られた活動変化は、3つのパターンに区別された。

第一のパターンは、イベントオンセットの後、一過性に活動増加するパターンである。(図 5-A に模式的に示す) 第二のパターンは、イベントオンセットに先行して徐々に活動が増加し、イベントオンセットの後、活動が減少するパターンである。(図 5-B) 第三は、二つの異なるイベントの間、持続的な活動が見られるものである。(図 5-C) これらのパターンはどのイベントについても見出された。三つのパターンを順に以下ではタイプ A, タイプ B, タイプ C と呼ぶことにする。

161 個のユニットがこれら三つのうちのいずれかの活動変化を示した。各タイプの活動を示したユニットの数はタイプ A が全体の約三分の一の 52 個、タイプ C が全体の約半数の

83 個で、タイプ B はそれらの中間の 65 個であった。二つ以上のタイプを示したユニットがあるため、これらの数の合計は 161 より大きい。

161 個のユニット中、約五分の四にあたる 126 個は、三つのうちの一つのタイプだけを示したが、残りの五分の一 (35 個) は、試行中の異なる区間で二つ以上のタイプを示した。その内訳は、タイプ A と B の両方を示したものが 9 個、タイプ A と C

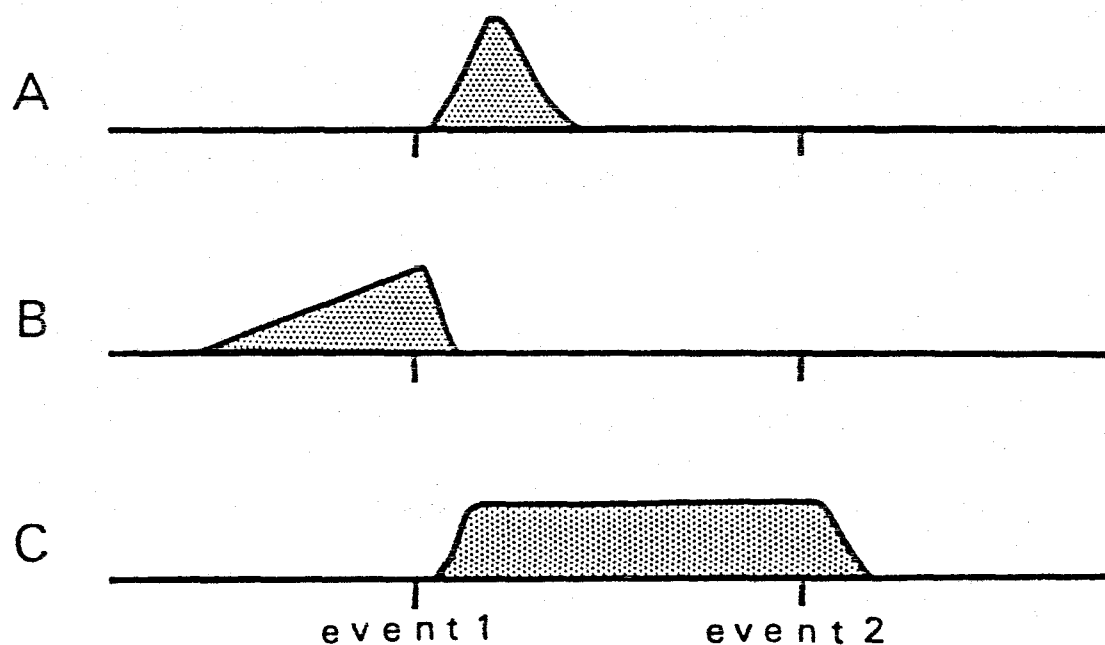


Fig.5 Schema of three basic types of the activity change in association with event onset. Type A represents a phasic activity increase after an event onset, Type B a gradual increase of activity preceding event onset followed by decrease after event onset. In Type C, continuous increased activity was seen between two different event onsets.

が 9 個。タイプ B と C が 13 個。そして タイプ A、B、C
 すべてを示したものが 4 個である。 このように
 ニつ以上のタイプを示したユニットの割合は低い。が
 その中で比較的多かったのは、CL に対するタイプ B の
 活動と、他のイベントにおけるタイプ A またはタイプ C
 の組合せであり、35 個のうち 18 個がこの
 組合せであった。 18 個のうち タイプ A の活動は
 9 個 (SL 4 個, RL 5 個) に見られ、タイプ C の
 活動は 13 個に見られた。 タイプ C の活動は
 RL と Reward の間の区間に集中していた。(9 個)
 以下では、タイプごとに分けて結果を述べる。

a タイプA

タイプAは イベントオンセット後 活動が増加し、次のイベントの 起こる 前に 減少する 一過性の活動増加である。 イベントオンセット後の増加は 50-350 ミリ秒の 潜時 (latency) で始まり、最大の活動 (peak: ピーク) は オンセットから 100-500 ミリ秒 後であり その後 徐々に 減少する。通常、活動の持続は 200-600 ミリ秒 である。図6の 左半分は、各イベントで見られた タイプAの活動変化の 例を ヒストグラムで 示したものである。これらはそれぞれ異なるユニットである。各ヒストグラムにおいて、活動増加は 小さい 縦棒で示した イベントオンセットの後に始まっている。いずれも ピークは 200-300 ミリ秒 程度のところにある。活動増加と 活動減少の 時間経過は ほぼ 同じ (SLと CLの例) が、後者が長い。(RLと Rewardの例)

52個のユニットが タイプAの活動変化を示した。 四分の三のユニット (52個中39個) が 単一のイベントで タイプAの活動を示し、残りの 四分の一 (52個中13個) が二つ以上の イベントで タイプAを示した。 単一のイベントでタイプAを示したものの内訳は SLが7個、CLが11個、RLが8個、Rewardが13個 である。二つ以上の イベントで 変化を示したものの内訳は SLとCLで 共にタイプAを示したものが3個、SLとRLが2個、SLとRewardが2個、CLとRLが1個、CLとRewardが1個、SL、CL、RLのいずれにも示したものが

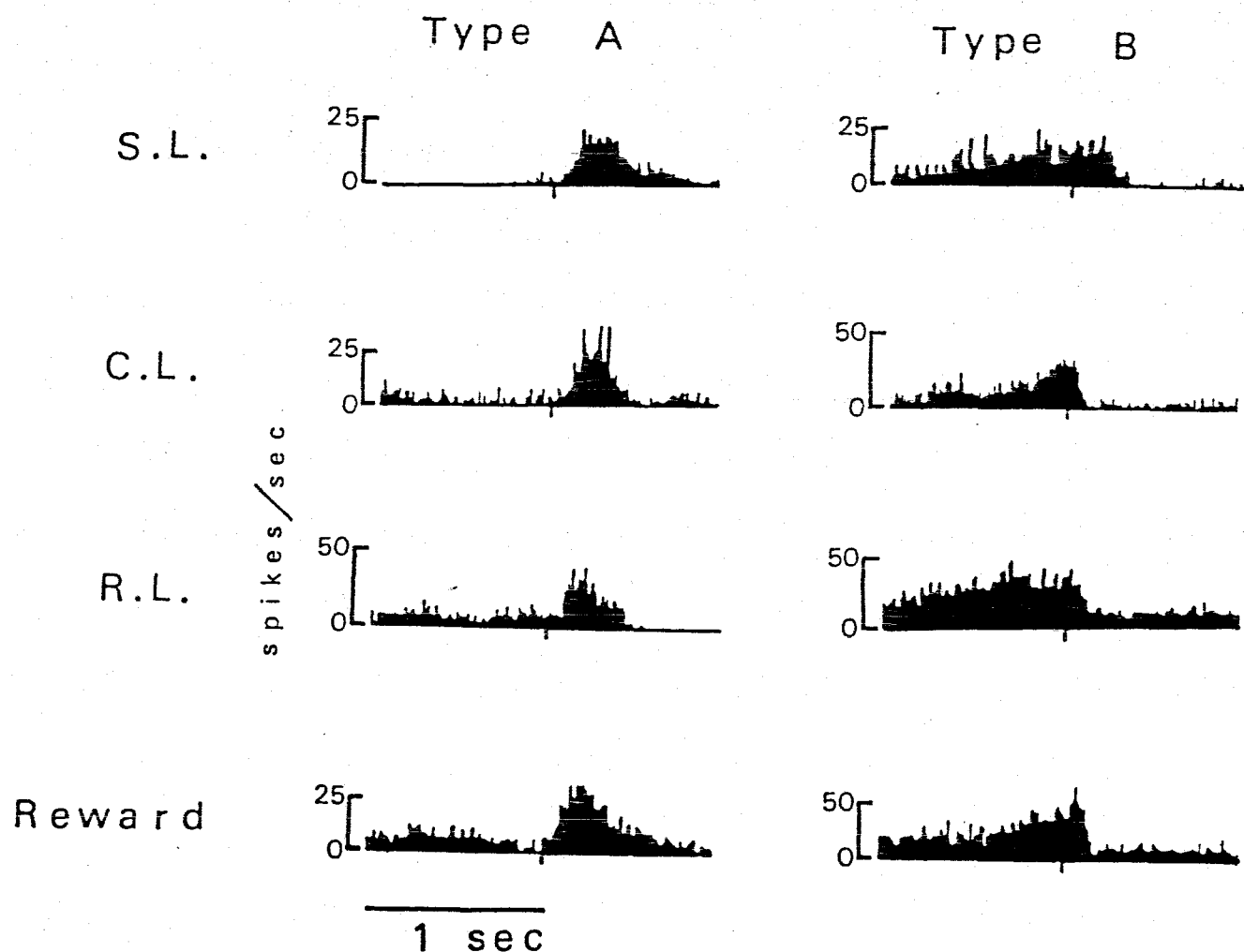


Fig.6 Peri-stimulus-time-histograms (PSTHs) of units with Type A and B changes resulting from different events ; S.L., C.L., R.L. and Reward. Each histogram represents a different unit. PSTHs were aligned according to event onset as indicated by a short vertical bar below each PSTH. The activity is displayed 1 sec before and after event onset respectively. They were obtained by averaging the activity during 18-33 trials.

3個。SL、CL、Rewardが1個であった。各イベントについて、他のイベントでもタイプAを示したユニット数は、SLが11、CLが9、RLが6、Rewardが4であり、これと各イベントでのみタイプAを示したユニット数の比をとると、SLが $\frac{11}{17} = 0.64$ 、CLが $\frac{9}{17} = 1.22$ 、RLが $\frac{6}{17} = 1.33$ 、Rewardが $\frac{4}{17} = 3.25$ であり、SLでタイプAを示したユニットは、他のイベントでも示す比率が高いこと、RewardにタイプAを示したユニットはRewardのみを示す傾向が強いことがわかった。

これらのイベントの組合せの中で、SLとRLは物理的に同じ刺激を用いているが、課題の上での意味は異なっている。27個のユニットが、SLとRLの少なくとも一方にタイプAを示した。このうち、いずれのイベントにも示したのは5個のみで、他の22個は一方のイベントでのみ示した。図7-Aにこれらの例を示す。3つのユニットのRLとSLにおける活動が1、2、3で示してある。ユニット1は、RLとSLのいずれにおいても一過性の活動増加を示している。ユニット2はRLで増加しているが、SLでは増加していない。RLオンセット後GOの試行でレバー離しが起こるので、運動との関係を考えねばならないが、このユニットはNOGOの試行でも、同様の活動増加を示しているので、レバーなしとの関係は否定される。ユニット3は、SLで増加しているが、RLでは増加していない。SLの後にはレバー押しが起こるが、ユニット3の発射と、レバー押しのタイミング関係を示したものが図7-Bである。これは試行毎の発射をSLオンセットの時点で見えたラスタ表示(raster display)であり、SLオンセットの時点は、

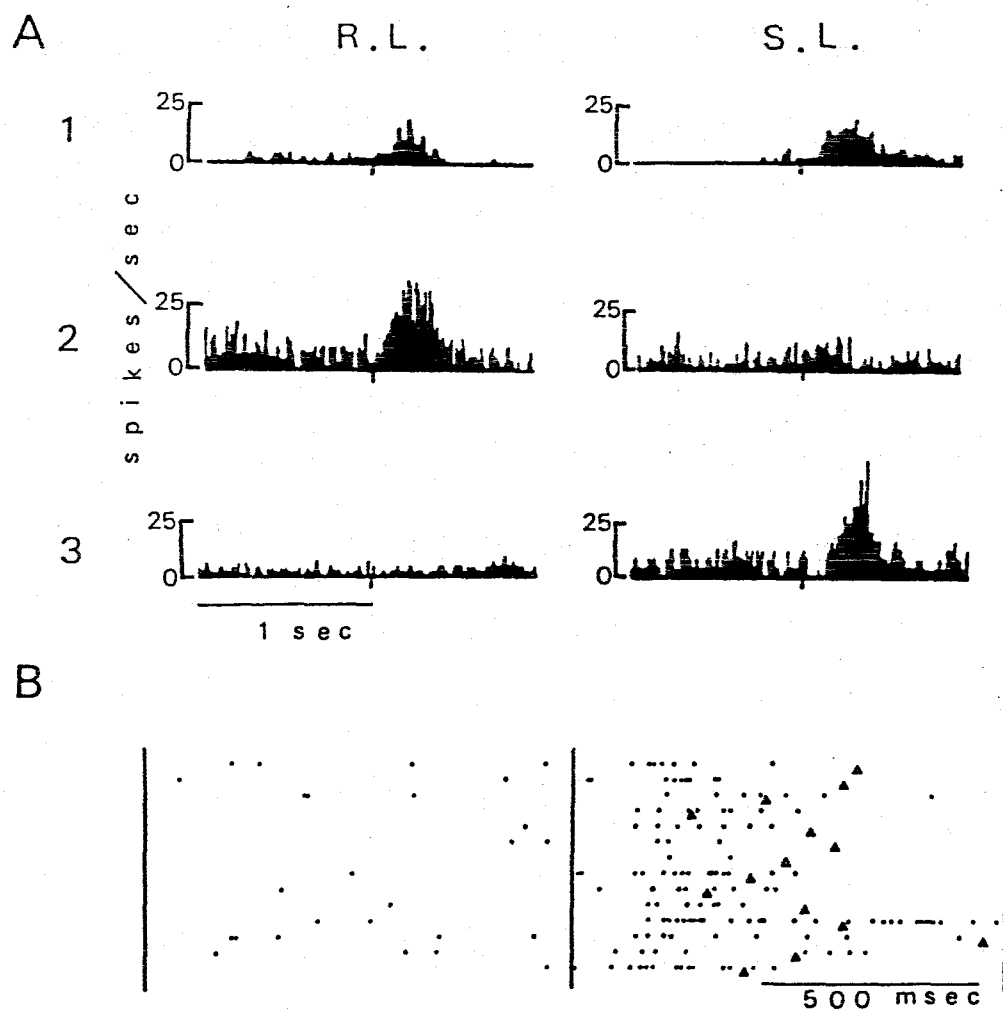


Fig.7 A : Activity changes after S.L. and/or R.L. PSTHs were aligned according to stimulus onset.
 B : Raster display of the activity of the unit illustrated in A3, aligned according to S.L. onset as indicated by the central vertical line. The filled triangle in each trial indicates the time of lever press. Note that the activity is related to the S.L. onset and not to the lever press. In each PSTH, 20-40 trials are averaged.

中心の垂直線を示してある。各試行におけるレバー押しのタイミングは黒三角で示してある。

SL オンセットとレバー押しの間隔は試行毎に違っているが、レバー押しが遅く起こった試行では、ユニットの発射は、その前に止まっていることが多く、ユニットの発射のタイミングは、SL オンセットにより遅っており、SL に対する視覚性の応答と考えられる。

これらのユニットは、物理的な刺激が同じでも、その指示するイベントによって応答が異なるという性質を持っている。同様の性質は、ジュースに応答したユニット中にも見出された。これらのユニットは、報酬として与えられたジュースには応答するのであるが、課題と無関係に実験者が与えたジュースには応じなかった。

b タイプ B

タイプ B は、イベントオンセットに先行して徐々に活動が増加し、イベントオンセットの後減少するタイプである。活動増加の開始はイベントオンセットに 0.1 - 1.2 秒先行しておこり、ユニットごとに広くばらつきが見られた。イベントオンセットの後 0.1 - 0.5 秒で発射頻度は減少し一定値になる。

タイプ B の半数では、活動減少は減少の開始から 100 ミリ秒以内に急激な経過で起こった。図 6 の右半分は、各イベントで見られたタイプ B の活動の例をヒストグラムで示したものであるが、いずれも活動減少が短時間で起こった例である。これらは、それぞれ異なるユニットである。いずれのヒストグラムにおいても、活動増加は先行するイベントオンセットの後始まっているが、図中の CL と Reward ではこれらのイベントのオンセットまで増加が続き、図中の SL と RL ではこれらのイベントのオンセットの前に活動増加が止まり、一定の活動レベルになっている。

タイプ B の約四分の一の活動では、イベントオンセットの後活動が一過性に増加し、その後減少した。これらのユニットでは、イベントオンセットの後 0.1 - 0.3 秒で活動が最大になった。

65 コのユニットがタイプ B の活動を示した。約三分の一 (45 コ) が単一のイベントでタイプ B を示し、残りの三分の一 (20) が二つ以上のイベントでタイプ B を示した。図 8 に、三つの光刺激

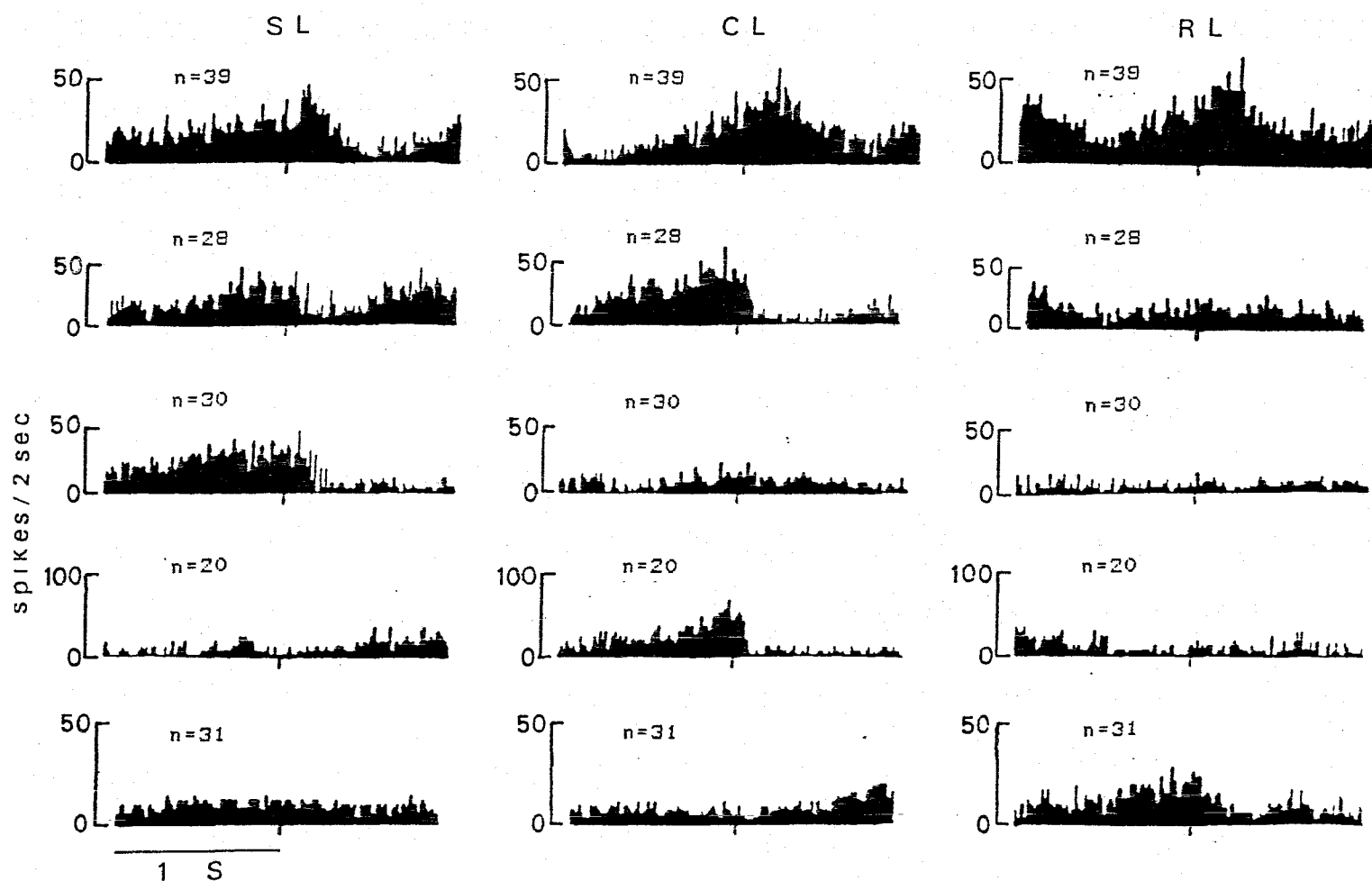


Fig.8 PSTHs of units with Type B change with respect to at least one of the S.L., C.L. or R.L. onset. Each row of three PSTHs at the numbers 1 to 5 represent the same unit.

のイベント (SL, CL, RL) について それらのうち一つまたは二つ以上のイベントに対してタイプBを示した5コのユニットの例を示す。1のユニットはSL, CL, RLのいずれのイベントにもタイプBを示している。2のユニットはSLとCLで示しているが、RLでは活動変化が見られない。ユニット3, 4, 5はそれぞれSL, CL, RLでのみタイプBを示したユニットである。

単一のイベントでタイプBを示したものの内訳は、SLが5、CLが2、RLが1、Rewardが10である。二つ以上のイベントでタイプBを示したものの内訳は、SLとCLで共にタイプBを示したものが9、CLとRewardが3、SLとRLが2、CLとRLが2、SLとRewardが1、SL, CL, RLのいずれにもタイプBを示したものが3であった。各イベントについて他のイベントでもタイプBを示したユニットの数は、CLが14、SLが15、RLが7、Rewardが4であり、これらと各イベントでのみタイプBを示したユニット数の比をとると、SLが $\frac{5}{15} = 0.33$ 、CLが $\frac{2}{14} = 1.5$ 、RLが $\frac{1}{7} = 1.28$ 、Rewardが $\frac{10}{4} = 2.5$ であり、タイプAと同様に、SLにタイプBを示したユニットは、他のイベントでも示す比率が高く、RewardにタイプBを示したユニットは、Rewardにのみ示す傾向の強いことがわかった。

CLにタイプBを示したユニットの多さが、エラーの次の試行で、イベントに先行する発火頻度の低下を示した。図9にラスター表示でそのような例を示す。左のラスターはエラーを起こした試行のCLオンセットで示した活動である。この後サルはRLオンセットに対して誤った

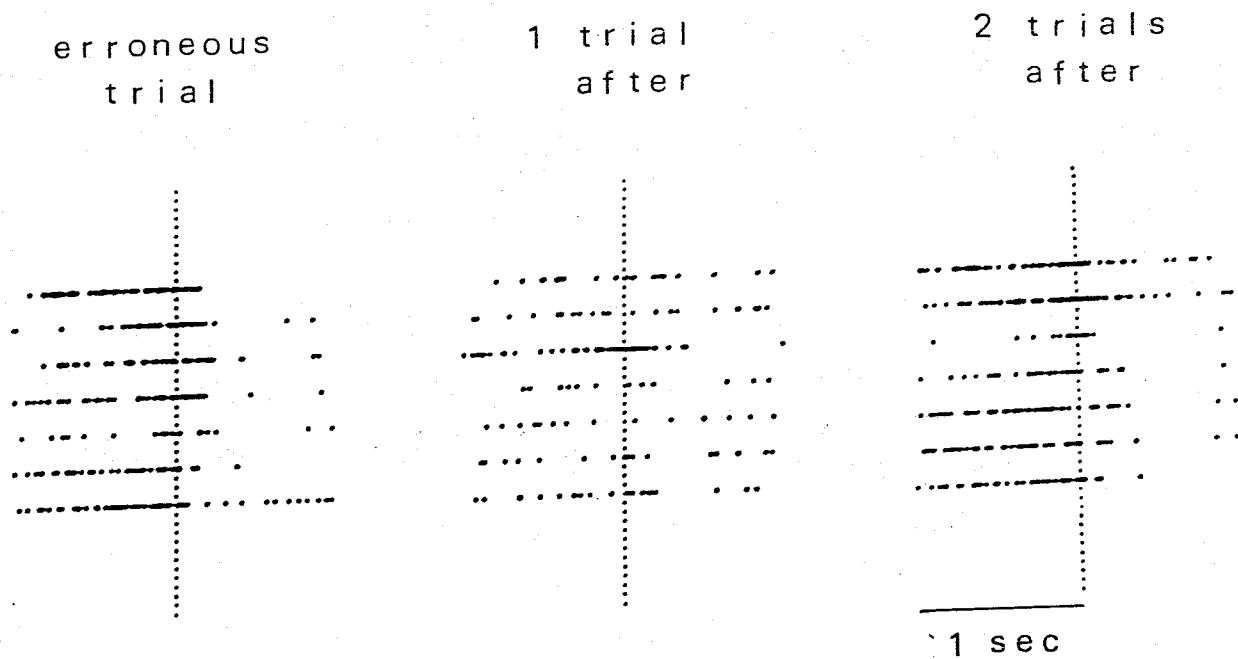


Fig.9 Raster displays of a unit with Type B change at the C.L. onset which is shown by the dotted lines. Each row of the discharges in three rasters represents consecutive three trials.

反応を行っている。真中のラスタはエラーの生じた直後の試行のCLオンセットで与えられている。右のラスタはエラーが生じてから二試行目のCLオンセットで与えたラスタである。ラスタの各列は連続した三試行の活動である。このユニットは通常はCLオンセットに先行して活動増加を示すがエラーの次の試行では活動増加はほとんど見られない。このようなエラー後の活動の低下はエラーに対して correction method を用いたことと関係していると思われる。そのために、サルはエラーの次の試行では、CLの色を識別しなくとも、前の試行で行ったのと違う反応を行えば報酬が得られる。従ってCLの前に増加する活動がエラーの次の試行で見られなかったことは、この活動がCLの色に対する注意 (attention) の強さに関係している可能性を示している。

次に、イベントオンセット後の急激な活動減少がイベントオンセットXのものによって起こるか、或いは先行するイベントのオンセットからの一定の時間経過によって起こるかを調べるため、イベントオンセットをいくつかの試行で遅らせてXの影響を調べた。調べたのはCLが4コのユニット、SLが3コのユニット。また3コのユニットでNOGOの試行のみ、Rewardを遅らせてXの影響を見た。Xの結果、これらすべてのユニットにおいて、持続的な活動増加の延長が見られ、通常より遅く呈示したCL、SL、Rewardのオンセットの後、活動減少が起こった。図10にSLの呈示を遅らせたユニットの活動を示す。上半分は通常の条件であるITI 2秒におけるヒストグラムとラスタである。このユニット

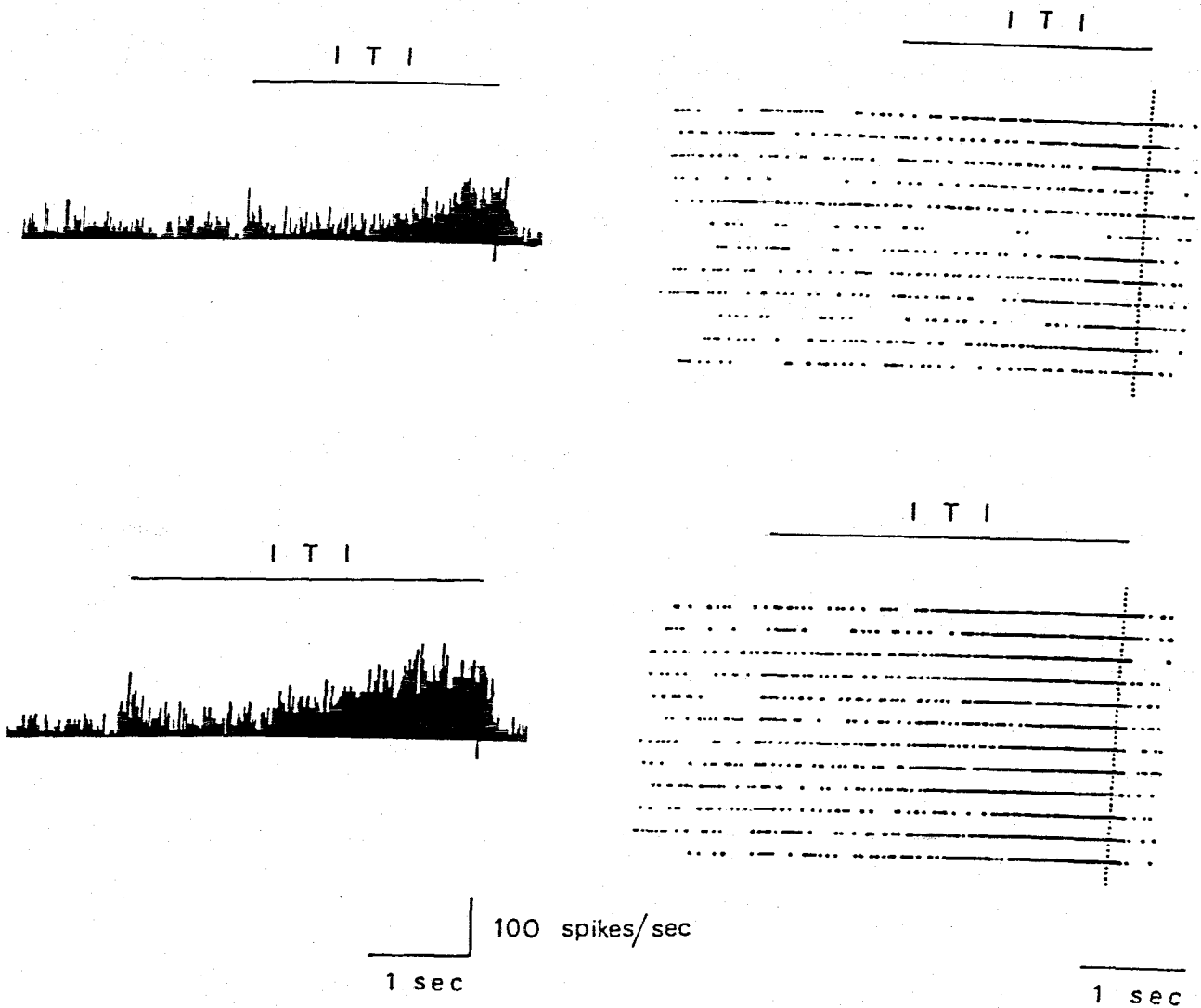


Fig.10 PSTHs and raster displays of a unit with Type B change in relation to S.L. onset delay. The upper bars of each figure represent ITI period. Upper PSTH and raster are at 2 sec ITI condition and the lower PSTH and raster at 3 sec ITI condition. The small vertical bars below PSTHs and the broken line in the raster indicate the S.L. onset. In both PSTHs, 12 trials are averaged.

は ITI 開始後約 1 秒あたりから活動増加を始め SL オンセットの後、急激に活動が減少する。ユニット記録中、ITI を 2 秒から 3 秒に変えた時の活動が下半分のヒストグラムとラスターに示されている。この時、活動増加の開始は前と同様であるが、ITI 2 秒経過後も活動増加が続き、3 秒経過して SL が点灯すると急激に活動が減少している。次に同様の目的で、

イベントオンセットを早めた時の影響を見た。3 コのユニットにおいて、Reward に先行する活動増加中、ジュースを与えたところ、いずれの場合にも直ちに活動減少が起った。

これらの結果は、タイプ B における活動の減少が、イベントオンセット X のものによって起っていることを示している。

Reward に先行して活動増加を示したユニット中、3 コにおいて、エラーの試行で報酬が得られなかった時、報酬が得られた試行より急激な活動の減少が見られた。このようなユニットの

例を図 11 に示す。図 11 は RL のオンセット

X 3 えたヒストグラムとラスターであるが、上はジュースの出た 6 試行、下はジュースの出なかった 6 試行の活動である。これらはすべて NO GO

反応が行われなかった試行である。RL オンセットからジュースまでの時間は一定であり、ジュースのタイミングを黒三角で示してある。このユニットは、ジュースに

約 200 ミリ秒先行して活動増加が始まり、

ジュースが出た時は、約 500 ミリ秒で徐々に増加前の発射頻度に戻るが、ジュースが出なかった時は

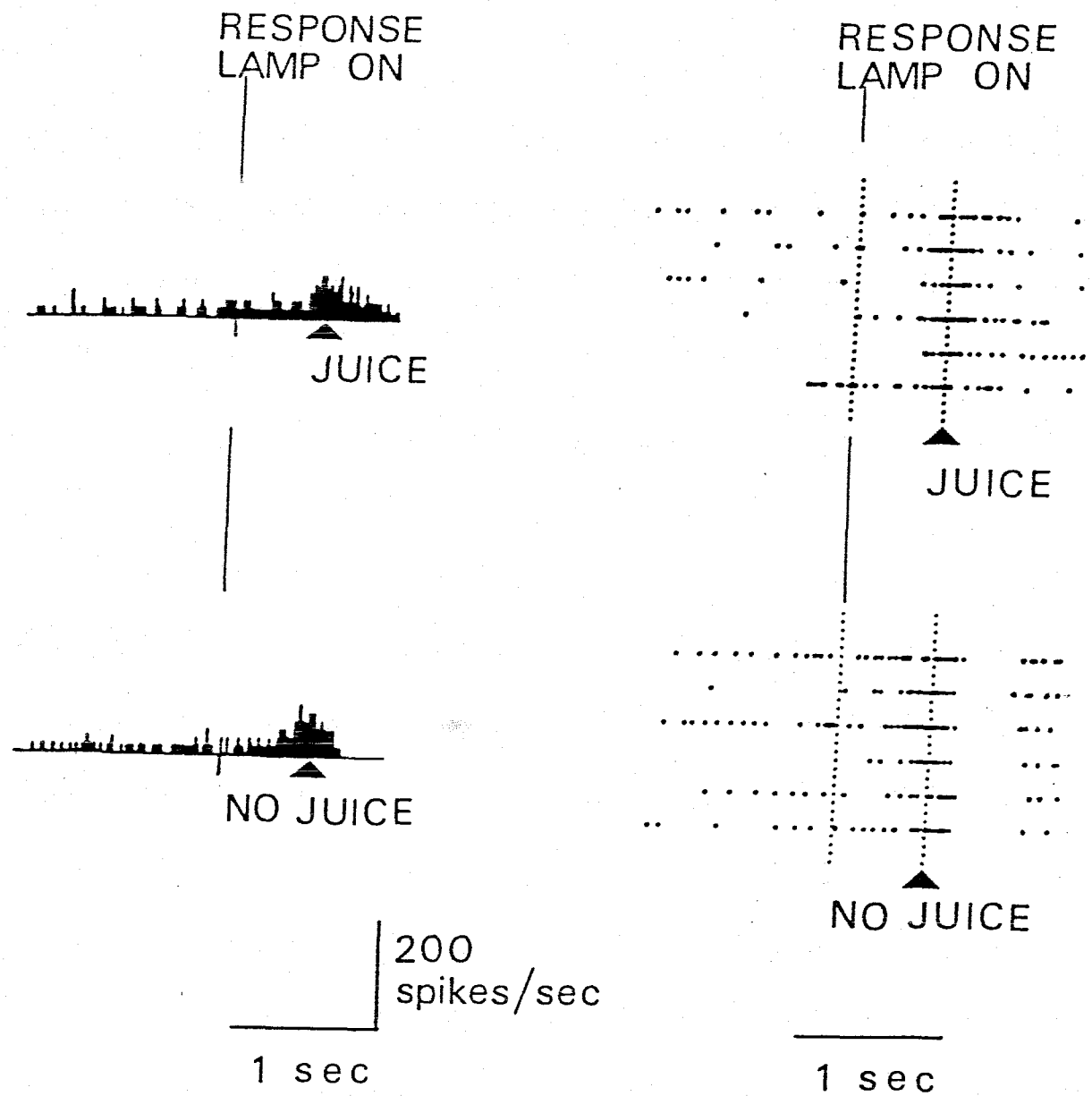


Fig.11 PSTHs and raster displays of a unit with Type B change in relation to reward onset. The upper PSTH and raster was obtained from rewarded trials. The lower PSTH and raster were obtained from unrewarded trials.

急激に活動が減少し、200ミリ秒で発射が完全に止まり、約400ミリ秒経過後再び発射が見られた。また、このユニットと同一の電極刺入部位から、報酬の後タイプAで活動するユニットが記録された。

C タイプC

タイプCは二つの異なるイベントオンセット間の持続的な活動である。イベントオンセットと

活動増加及び減少の時間関係は、タイプAやタイプBに比べて試行間のばらつきが大きかった。図12にタイプCの活動の例を示す。

1から5は、タイプCを示したユニットのヒストグラムで、活動増加を示したイベントと、活動減少を示したイベントで示したヒストグラムのみ示してある。

これらの間活動は持続しているが、ヒストグラムは省略した。ユニット1、2、3は、CLオンセット

の後活動が増加する。ユニット1の活動はRLオンセットの後徐々に減少している。ユニット2

の増加した活動は、RLの点灯中持続し、Rewardが出たあたりで減少する。ユニット3の増加した

活動は、RLの期間だけでなく、ITI中も持続し、SLオンセットのあたりで減少している。ユニット4は、

RLオンセットの後活動増加し、Rewardが出た後徐々に減少した。ユニット5はITIの全長に

わたって持続的な活動を示した。

これらのユニットは、一定の刺激条件でのみ持続的な活動を示したものもあるが、異なる刺激条件の区間にわたって活動が持続したものも含まれている。ユニット1と4の活動

した区間はCLとRLの区間にそれぞれ対応している。ユニット2と3の活動した区間は

二つの異なる光刺激（CLとRL）の区間を含み、ユニット3は刺激のない区間（ITI）

でも活動が続いている。ユニット5の活動は

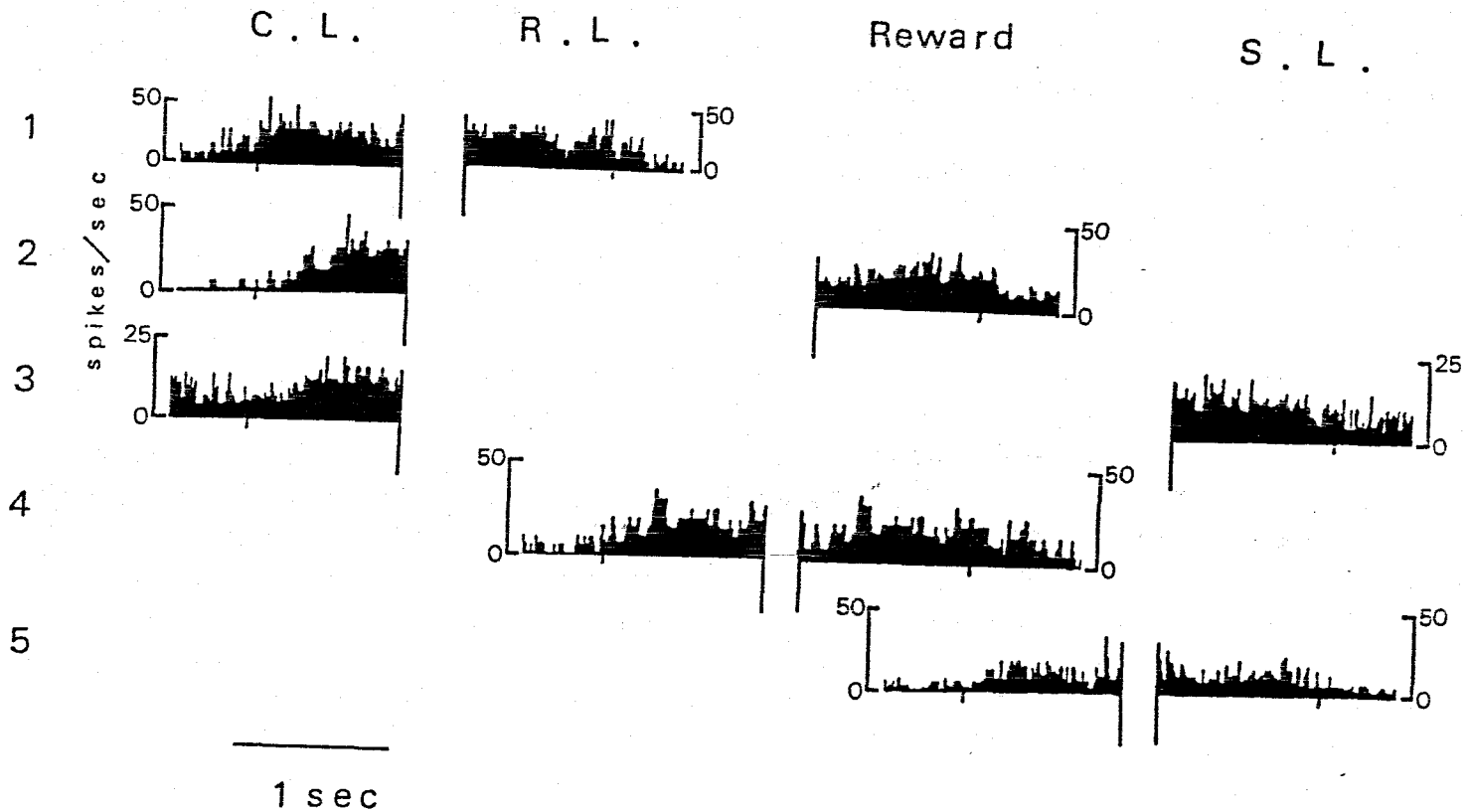


Fig.12 PSTHs of five units with Type C changes between two of four different event combinations. Each row with two histograms represents onset and termination of activity during 1.5 sec. The activity during intervening events is not shown. Averaged for 19-37 trials. In the PSTH of unit 4, only NO-GO trials are sampled.

刺激の無い区間に生じている。

83個のユニットがタイプCを示したが、
 Xの総数は98である。25コのユニットが
 CLオニセットとRewardオニセットの間活動し、24コ
 がRewardとSLの間、16コがCLとRewardの間、
 14コがCLとRLの間、10コがSLとCLの間、
 4コがCLとSLの間、4コがSLとRewardの間、
 そして1コがRewardとCLの間に持続的方活動
 を示した。

タイプBにおいて調べたのと同様、タイプC
 でも活動減少が何によって起こるのかを知る
 手掛りとして、イベントオニセットを早めた時の影響
 を調べた。CLとRewardの間活動した
 9コのユニットで活動中にジュースを出した。
 Xの結果、2コのユニットでは発射頻度が減少
 したが、他の7コでは変化は見られなかった。
 これらのユニットでは、活動の減少にイベント
 オニセットXのものは重要でないことを示している。

d その他 の活動

3コのユニットは予期しないイベントが生じた時に発射が起った。これらのユニットは、通常

の試行中には、どのイベントにも応じないが、

課題に用いた光刺激やジュースを試行内で通常と異なる時点で呈示すると活動した。

図13にAのようなユニットの例を示す。図には通常の課題のイベントシーケンス及び異常なイベントも実験者が起こした時点及びユニット活動が示してある。このユニットは通常の

シーケンスで課題が進行している時はほとんど発射しない。しかし黒の三角で示されたように黄色のLED (SL, RLに用いたものと同じ)、

緑や赤のLED (CLに同じ)、或いはジュースを異常なタイミングで点灯、或いは与えた時に高頻度で発射 (discharge) した。また光刺激

やジュースがイベントとして呈示されるべき時点でそれを呈示しない活動が生じた。しかし、

実験者が急に大きな声を出すとが、サルに伝わる。或いは顔前に手を急に差し出すなどしても、低頻度の発射しか得られなかった。単なる驚きといった情動の変化によるものとは考えられない。この発射は、課題に用いた

刺激が通常のシーケンスからずれて呈示されたことを検出して生じた活動と考えることができる。

このようなユニットは少数しか得られていないが、

これは通常の試行で発射が見られなかったため

発見されにくいことによるという可能性が考えられる。

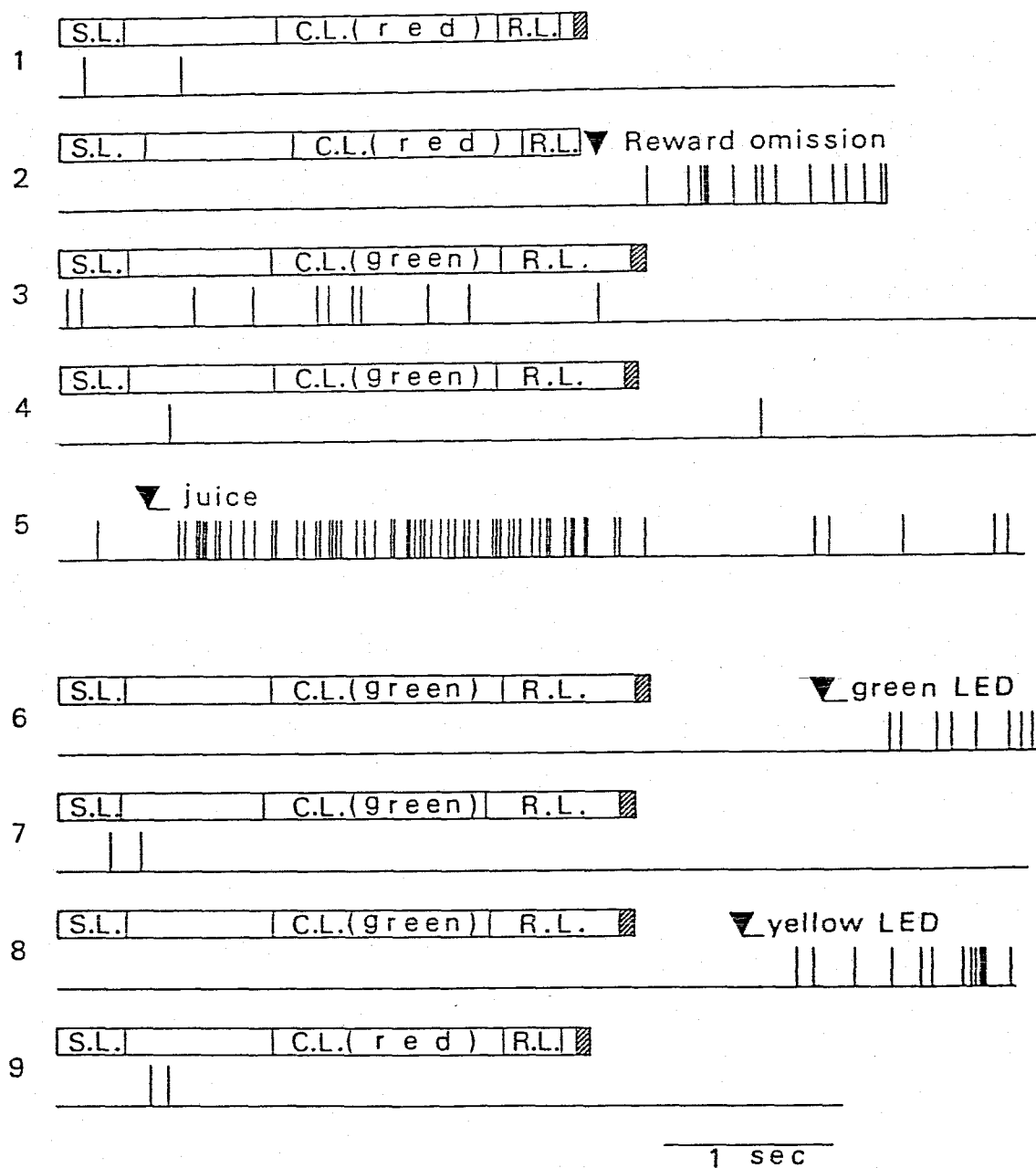


Fig.13 Activity induced by additional, unexpected events. Such events (juice delivery or its omission, green or yellow LEDs presentation) are illustrated by triangles. Nos. 1 to 5 and Nos. 6 to 9 are continuous records aligned in relation to S.L. onset during each trial. The rectangles above the units show the task sequence. Hatched areas indicate the moment of reward delivery.

IV 考察

色を弁別して GO と NOGO の反応を展現する課題を行方っているサルの前頭前野のユニット活動を調べた結果、課題内の各イベントに対して、三種類のパターンの活動が見出された。

タイプ A は、イベント onset 後、一定の潜伏時間で起こる一過性の活動増加。タイプ B は、イベントが起こる前に増加し、イベントが起こると減少する活動であり、タイプ C は異なる二つのイベント間の持続的な活動である。

これらのタイプが一つのユニットにおいて、四つのイベント (SL, CL, RL, Reward) と関係して現われる様子をまとめると次のようになる。39 コのユニットがタイプ A の活動を、45 コがタイプ B を、いずれも単一のイベントで示した。また 69 コのユニットが試行内の一つの区間でのみタイプ C の活動を示した。従ってのべ 153 コのユニットが単一のイベント (或いは区間) でのみ活動を示したことになるが、サンプル全体の約 2 割のユニットが、試行内の異なるイベントに対して異なるタイプを示しており、これを差し引くと単一のイベント (或いは区間) でのみ活動を示したユニットは、93 個であり、全体のユニット数 161 コの約 6 割であった。他の 68 コは、一回の試行中二回以上活動したということである。

一つのユニットが試行中二回以上活動する場合、活動の生じたイベントの組合せの出来方に傾向が見られた。タイプ A、B いずれにおいても

報酬において活動したユニットは、他のイベントで活動することが少ない。光刺激のイベントで活動したユニットは、他のイベントでも活動することがあり、特にSLで活動したユニットに λ の傾向が強い。

それぞれのタイプの背後に、これらのタイプの活動パターンを形づくる神経回路の存在を仮定すると、ここで見られた組合せの傾向は、前頭前野においてこれらの神経回路が互いに回路の一部を共有し合っている様子を示していると考えることができる。例えば光刺激の情報を処理する回路は比較的共通の部分が多くのに対して、報酬に関係した回路は、それらと独立して働いていることが上に示した結果をもたらしただけではないかと考えられる。

しかし、より強い傾向は過半数のユニットが単一のイベント或いは区間でのみ活動を示し、そうではない場合でも同じタイプを試行内で二回以上示したユニットは少なかったということである。タイプAでは四分の三、タイプBでは三分の二のユニットが、単一のイベントでこれらのタイプを示した。従ってこれらの活動はかなりの程度、イベント特異的な活動である。

タイプAの場合、それぞれのイベントの刺激の呈示が活動を引き起こしたと考えられるが、刺激の物理的な性質に依存したものは考えにくい。

それは、SLとRLという物理的に同じ刺激に対する一方のみで活動したユニットが非常に多く、またこれらの両方で活動したユニットの比率 $\frac{5}{27}$ は、

物理的に異なる刺激。例えばSLとCLの両方に
応じたユニットの比率 $\frac{7}{31}$ に比べて低いため
である。

このように物理的に同一の刺激でありながら
その意味によって反応する程度が異なる例は、サル
前頭前野で、色記憶課題 (28) のサンプル刺激
とマッチング刺激への応答の違いや、条件性
弁別課題 (58) でも報告されている。また報酬
として与えられたジュースには応ずるが、ジュースを
課題の進行と無関係に実験者が与えた時
には応じないユニットも既に報告 (40) が見られる。

このような応答の違いをもたらした原因
として既に報告されているものには、運動力との関連
があげられる。光刺激を見せ、それによって運動
を起させた時のニューロニ活動が、光刺激を見
せて運動をさせない時の活動より大きくなる
例が前頭前野で報告されている。 (49) しかし
この研究では、運動力との関連は否定されるので
他の要因を考えねばならない。

タイプBの活動もその三分の二はイベント
特異的であった。これと類似のパターンは、
これまで前頭前野において、遅延反応 (38) 遅延
交替反応 (37)、光によるレバー押し (49)、長潜伏時
差別強化課題 (40) などにおいて、光刺激に
先行する活動として報告されている。また
注視課題 (14) においては、注視光点の明るさ
の変化する時点に先行して発射頻度が増加し
明るさの変化後急激に活動が減少する例が
見出されている。これらの報告は、いずれもイベント
構成がこの研究と比して単純であり、課題内

の一つのイベントに關してのみ、 λ のような活動の報告がなされているが、この研究では、異なるイベント間の活動力の比較を行なうことができた。これらの活動力は、イベントへの期待 (expectancy) を表わすに解釈されているが (37, 38, 40, 41) 各イベントに先行する特異的な準備状態であると考えられる。

タイプ C と似たイベント間の持続的な活動は、遅延反応における遅延中の活動 (9) や、注視課題の注視中の活動 (14, 52) などに見られる。

Fuster (9) は、遅延中に見られるこのような活動力は、刺激と反応を結合する活動であると考えた。ここで得られた活動も同様に考えると、二つの異なるイベントの両方に關係し、それらを結びつける活動であると考えられる。遅延反応と異なる点は、イベントの組合せが多数あり、 λ の多くに対応する持続的な活動が存在することである。この機能的な意味は次のように考えられる。

タイプ A、B の活動力がイベント特異的に生ずるためには、あるイベントを他と区別する情報が必要であり、先行するイベントが何であったかということが一つの重要な情報になると考えられる。

タイプ C の活動力は、試行内の時間的位置の情報を保持しているので、イベントを区別する手掛りを提供している可能性が考えられる。

タイプ A、B、C に關する以上の考察をまとめると、タイプ A と B は、ユニット毎に決まったイベントのオンセットに關係した情報処理を行ない、タイプ C はイベントの区別のための手掛りを保持すること

になる。

このような機能上の違いは、それぞれの活動力を担う神経回路の違いでもあると考えられる。

前頭前野は感覚性の連合皮質と相互に結合を持つと同時に、皮質下の多くの構造とも結合を持っている。イベントを構成する感覚

刺激の情報は感覚野を経て感覚連合野に伝えられる。図13'に示したように前頭前野

とも結合をもつ視覚性の連合皮質である

下側頭回(19, 41)からは色(32)や形状(13)といった視覚刺激の物理的な性質に応ずるユニットが記録され、また破壊実験の結果視覚性の弁別に関係することが示されている。

(6, 7, 33, 34) タイプBのイベントに先行する活動は、前頭前野からの出力線維を通して感覚性連合野の一定領域の活動を変化させ、次に出現が予想される感覚刺激の検出の準備状態を作るという可能性が考えられる。イベントが起った後は、逆に感覚性連合野から前頭前野に情報が伝わり、タイプAの活動増加や、タイプBの活動減少を生じるのではないだろうか。

一方、タイプCの活動は、前頭前野との間に強い相互結合を持つ視床背内側核(DM)(1, 21, 36)との間のループによって担われている

可能性が考えられる。Fusterら(8)は前頭前野における遅延中の持続的な活動が視床とのフィードバック回路によって担われている可能性を指摘しており、前頭前野の冷却によりDMにおける遅延中の持続的な活動が失われることを示

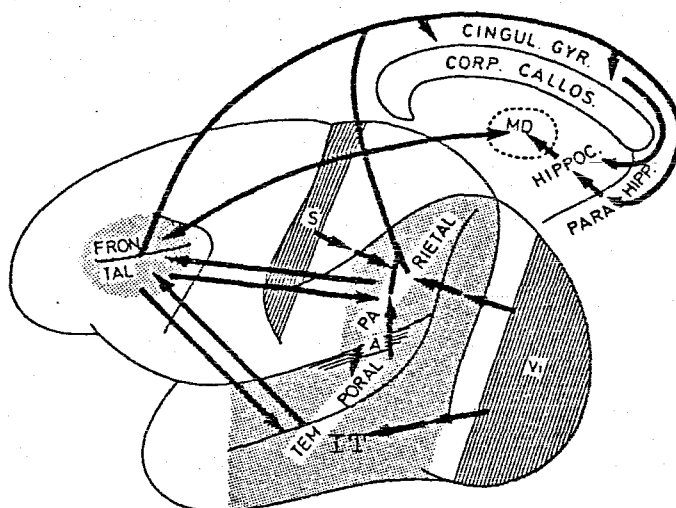


Fig.13' Neuronal connection related to the prefrontal cortex. A : auditory cortex
 MD : mediodorsal nucleus of thalamus
 S : somatosensory cortex
 Vi : visual cortex
 IT : inferotemporal cortex

している。(2)

皮質内の層別結合部位は、出力線維については、三層が他の皮質(4) 五層、六層は視床と結合しており(3)。入力線維は三層より浅い部位が皮質(20) DM(53) 視床枕(54) などに起始部を持つことが示されている。

注視課題中の持続的な活動を示すユニットが比較的深部に見られること(52)。遅延中持続的な活動を示すユニットが五層、六層に見られること(9)が報告されている。また酒井ら(50)は慢性下の細胞内HKP注入によって注視課題で活動変化を示した神経細胞の形態、及び層内存在部位も同定した結果一過性の活動を示した細胞は二層と三層に限局し、持続的な活動を示した細胞は六層に多いことを示した。これらの結果は持続的な活動にDMとの結合が重要であることを示唆している。

第 2 部

逆転学習のときの色刺激への
サル前頭前野ニューロンの
応答特性について

I 序論

随意運動の神経機構の研究において行動の切り替え (behavioral switching) の機構は一つの重要な問題である。行動の切り替えのメカニズムを調べるためには次のような方法が考えられる。すなわち、一つの刺激に対して異なった二つの反応 (response) を行なうことを学習させ (learning)、条件に応じて選択すべき反応を変化させながらニューロン活動を記録すれば、行動の切り替えに関係したニューロン活動が得られるであろう。

ところでサルの前頭前野における行動下のニューロン活動の記録の結果、この部位には、光刺激と運動の発現の両方にかけられるニューロンの存在することがいくつかの実験によって示されている。Kubota ら (20) や Niki (29) は間接法を用いた遅延反応の手掛り刺激と反応選択刺激 (imperative stimulus) の両方の光刺激に応じるが、刺激の後に動物の運動を伴う後者の刺激への応答がより大きいニューロンを多数見出した。Sakai (40) は光刺激によってレバー押しを行なわせた時、単に光刺激を見せただけの時より応答が大きくなるニューロンを報告している。また注視課題において、Suzuki ら (43) は、光刺激を注視中活動するニューロンの一部が、光刺激呈示によって活動が始まり、レバー離しによって

活動が減少することを見出した。これらの結果は、前頭前野が光刺激と運動を媒介する過程に何らかの関わりを持つことを示していると考えられる。

この実験では、前頭前野において運動にも関係を持つとされる光刺激に反応するニューロンが行動の切りかえにどのように関与しているかを調べるため、弁別課題の刺激と反応の組合せを繰り返し交替し、前頭前野からニューロン活動を記録して、光刺激に対する反応の変化を調べた。

II 実験方法

ユニットを記録する時にサルに行方せたいことは、ある刺激に対して、二つの反応のいずれかを選択させ、且つ反応の選択が一方から他へ直ちに切りかえられるということである。

又、ために前記した赤-GO、緑-NOGOの弁別反応と、これの組合せを逆転した赤-NOGO、緑-GOの弁別反応を、直ちに切り替えて正しく行方えるようにサルを訓練した。以後

この二つの弁別反応を区別するために、赤-GO、緑-NOGOの組合せを Schedule A (SDL A)、赤-NOGO、緑-GOの組合せを Schedule B (SDL B) と呼ぶ。

用いたサルは一頭 (macaca cyclopis) である。

a 訓練

SDL A の弁別が完成した状態（第一部の報告における訓練の最終状態）で、CL と反応の組合せを逆転した。（SDL B） 逆転後 2 日間

SDL B の赤 - NO GO 反応と 緑 - GO 反応を別々に学習させた後、3 日目から弁別を行わせた。

弁別 1 日目の成績は、834 試行中 514 試行正反応で 61.6% の正反応であった。

85% 以上の正反応率は 5 日目に到達し、8 日目に SDL B から A に逆転した。逆転後 4 日目に

85% 以上の正反応率に到達し、7 日目に逆転。

以下 SDL B が 5 日、A が 3 日、B が 2 日でそれぞれ 85% 以上の正反応率に到達した。これまでの

各日の SDL と正反応率をまとめたものが表 4 である。次に SDL A に逆転したが、その第 1 日目の 100 試行ごとの正反応数は、

48.	51.	63.	59.	63.	
70.	64.	51.	79.	82.	91

で、逆転後約 1000 試行で 100 試行中 9割以上正しい反応も行なっている。ユニット記録中により早く逆転することが必要であり、逆転のための反応の成績の基準 (criterion) を変更し

一日の間で高い成績で弁別を行なうようになったところで、逆転することにした。逆転の基準は、大体 20 試行中 18 試行以上正反応を行なうこととした。この基準が最初に到達されるまでの 20 試行を 1 セッション (session) としたセッション数を各日について表 5 に示す。表 5 の最終日の成績を見ると 1 回、或いは 2 回

Table IV

The reversal of the discrimination task
the records of each day during training

SDL	percent correct of each 100 trials session						
2	61.6,	67.7,	66.8,	76.6,	<u>89.1</u> ,	89.3,	93.4
1	47.6,	72.4,	78.6,	<u>87.4</u> ,	92.8,	91.1	
2	42.8,	51.6,	81.1,	80.3,	<u>86.6</u>		
1	38.1,	58.3,	<u>88.2</u>				
2	67.6,	<u>87.6</u>					

Table V

Discrimination reversal task

the records of each day during training
early sessions (criterion is 18 correct trials
in 20 consecutive trials)

day	No. of 20 trials sessions before reaching criterion											
1	16,	7										
2	14,	13										
3	3,	13										
4	13,	6										
5	5,	3,	4,	4,	5							
6	7,	4,	5,	5,	3,	4,	4					
7	7,	4,	3,	3,	4,	3,	5					
8	3,	3,	12X									
9	4,	5,	4,	2,	1,	3						
10	6,	4,	4,	11,	3,	3,	3,	6,	2,	5,	2	
11	2,	4,	4,	3,	3,	4,	3,	6				
12	12,	2,	1,	6,	2,	2,	3,	2,	4,	3,	1,	4X

のセッションで早く逆転後の新しいSDLでの弁別のできることもあるが、6回、或いはそれ以上の長いセッションを要することも見られる。この逆転に長く要したセッションの成績を見ると、

途中かなり良い成績で弁別ができるようになった後、再びエラーが増加し、最初から元のSDLの弁別をやり直すことがよく見られる。

これは、この段階でのSDL内の学習が刺激と反応の結合強度が強くなることによりなされる

というより、一方のSDLへの反応態度の形成と、その持続ということにより説明が容易である。

すなわちサルは、SDL A と SDL B の弁別反応の両方を保持しており、一方のSDLに従って反応を行おうようになることは比較的やさしいが、それを20試行という期間にわたり持続することが困難であるということである。この

訓練では、あるSDLに従って行動を行なっている状態を作り出すのが目的であり、一つのSDLを長時間持続することは必要でないので、

短期間で逆転ができ、且つ一方のSDLに従わねば到達が困難な基準として、6試行連続正反応すれば逆転するという条件に変更した。但し逆転後5試行以内の正反応は数えないこととし、6試行目以降で6試行連続正反応を行なった時に逆転した。

従って、同一のSDLが最低11試行連続することになる。この基準に移行後の各日の

1回の逆転に要した平均試行数、及び1日の逆転数をまとめたものが表6である。

Table VI

Discrimination reversal task

the records of each day during training
late sessions (criterion is that 11 trials have passed
after reversal and that 6 correct trials have continued)

day	mean No. of trials per reversal	No. of reversals
1	14.2	54
2	14.4	52
3	19.6	62
4	17.4	44
5	20.7	29
6	15.6	73
7	17.9	49
8	20.6	55
9	19.6	39
10	14.4	45
11	16.1	18
12	17.8	25

6 記録及びデータ解析

表6の最終日の後、このサルは手術を行なってシリンドーを取り付け、ユニットの記録を開始した。これらの手続きについては第一部で述べたので省略する。

記録したユニット活動力から、SDL AとSDL BでのCLとRLに対する活動変化を調べた。サンプルに用いた試行は、各SDLの弁別が完全に行われている区間として、次の逆転が起こる直前の6試行ずつを用いた。各試行についてCLまたはRLのオセットの前後500乃至900ミリ秒の間、100ミリ秒の区間(bin) ユニットのスパイク数を数え、SDL A, BとGO, NO-GOの組合せて、試行を4種類に分け、各種類ごとに区間ごとの平均発射頻度を計算した。xの値をもとにしてCL, RLオセットでx3えた peristimulus time histogram (PSTH) を作り、またSDL A, BそれぞれにおいてGOとNOGOの発射頻度の差の有意性をt検定によって調べた。

Ⅲ 結果

α 逆転における行動

ユニット記録期間中の逆転の成績を示すため記録期間から無作為に抽出した10日の各日の1回の逆転当りの平均試行数及び1日の逆転数を表7に示した。

記録期間における逆転の様子を示すため記録期間中のある一日における63回の逆転について逆転後の試行数と、 λ での正反応と誤反応の割合を示したものが図14である。

6試行目以降で誤反応が生じた場合は12試行目以降も同じSDLが続くが少数であり12試行目以降は省略した。図から逆転直後の試行では非常に高い割合で誤反応が起こっておりSDLの切りかえが反応後報酬が得られないことを手掛りとしてなされていることを示している。

Table VII

Discrimination reversal task

the records of some days during unit recording

date	mean No. of trials per reversal	No. of reversals
7/IV	14.9	76
12/IV	29.0	29
22/V	13.7	61
9/VI	14.6	41
7/VII	13.9	46
5/VIII	12.5	40
25/IX	12.8	64
6/X	14.7	56
29/X	13.0	74
12/XI	14.2	26

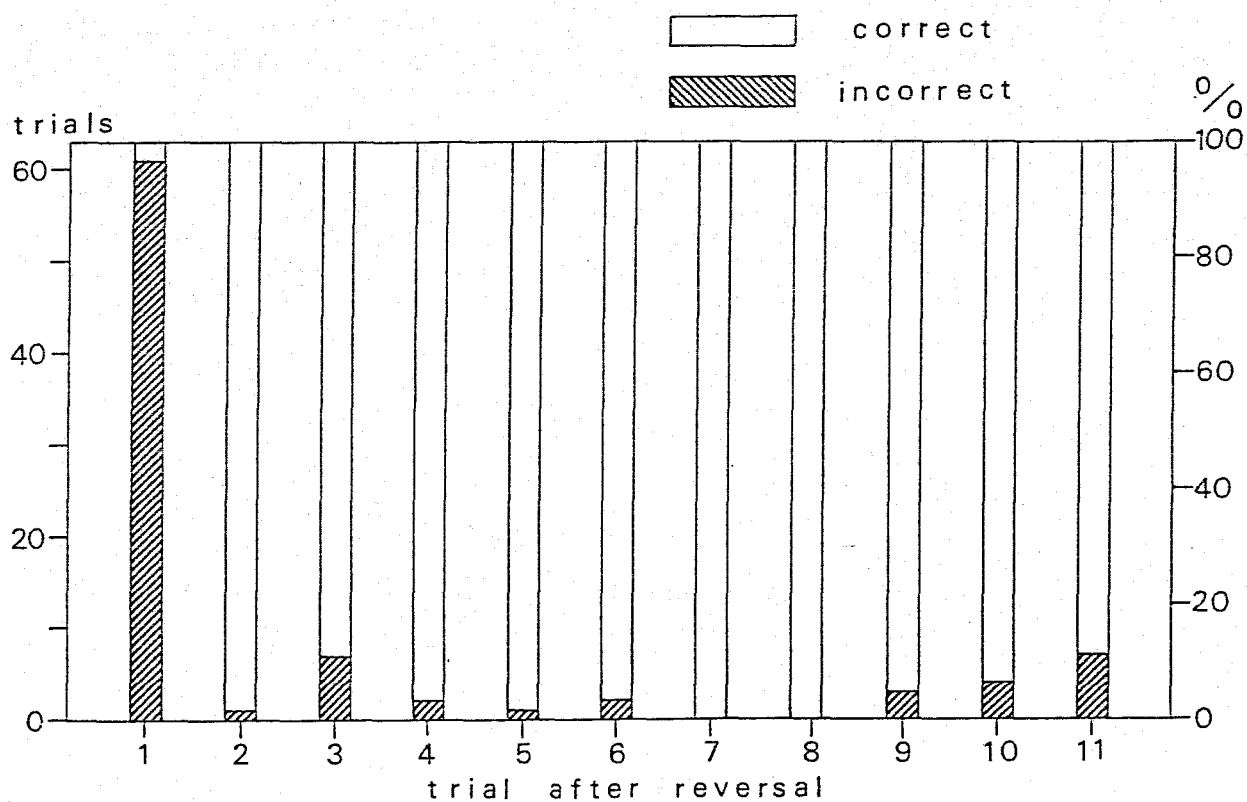


Fig.14 The record of each trial within a schedule in a day during the recording session. The records of one to 11 trials after reversal are displayed.

b. CL オンセットにおける活動

CL オンセットで活動変化の見られた 53 個のユニット (タイプ A 14 個, タイプ B 28 個, タイプ C 11 個) で SDL A, B それぞれにおいて GO の試行と NOGO の試行の発射を比較した。

その結果、少なくとも一方の SDL において GO と NOGO の試行で活動に差の見られユニットは 22 個あった。これらのユニットは GO と NOGO の活動の差が、二つの SDL で共通しているかしていないかによって二つのタイプに分けることができる。

第一は、GO の試行と NOGO の試行で活動に差があり、それが SDL A, B で共通しているユニットであり、以下ではタイプ I のユニットと呼ぶ。

第二は、一方の SDL の方が他の SDL より GO の試行と NOGO の試行の活動の差が大きいユニットであり、以下ではタイプ II のユニットと呼ぶ。

1. タイプE

このタイプのユニットの例を図15に示す。これはCLオンセットでユニット活動を捉えたヒストグラムで、CLオンセットの前後600ミリ秒ずつの区間について100ミリ秒ごとの平均発射頻度をプロットしたものである。左側のヒストグラムはSDLAのもの、右がSDLBのものである。いずれも黒の三角で赤のCLの試行を、白抜きの三角で緑のCLの試行を示す。

このユニットは、いずれのSDLでもCLオンセットの約200ミリ秒前から活動増加を始めている。SDLAではCLオンセットの後、更に活動が増加し、100-200ミリ秒でピークに達し、その後活動は低下している。ピークの大きさは、赤のCLの試行が緑のCLの試行に対して有意($p < 0.05$)に大きい。一方SDLBでは、CLオンセットの後、緑のCLの試行では200-300ミリ秒でピークに達し、その後活動が低下しているが、赤のCLの試行では100-200ミリ秒で弱いピークを作った後、活動が減少している。このピークの大きさと活動減少の時間経過の違いによって、SDLBではCLオンセット後100-400ミリ秒の区間で緑のCLの試行の活動力が、赤のCLの試行に比べて有意に大きくなっている。

すなわち、このユニットはSDLA、B、いずれもCLオンセットの後GOの試行の活動力がNOGOの試行の活動力に比べて大きい。このようにCLオンセット後SDLによらずGOとNOGOの試行で活動に差が見られたユニットをタイプEに分類した。

このタイプのユニットは8個あった。(タイプA 4個、タイプB 3個、タイプC 1個) このうち7個はCLオンセットの後、一過性の活動増加に

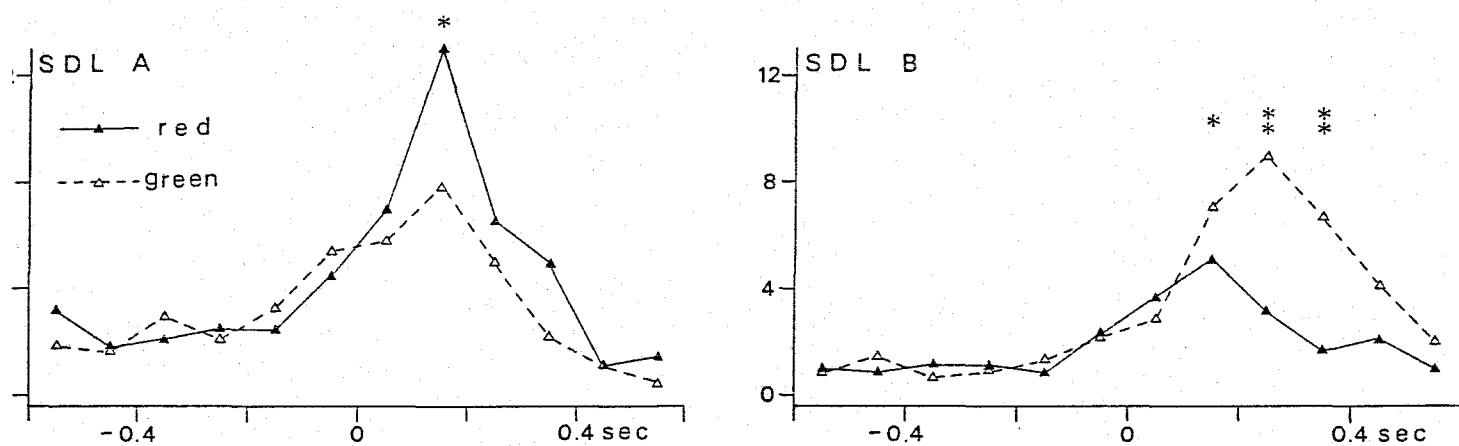


Fig.15 PSTHs of a Type I unit. The left hand side is a PSTH of schedule A (SDL A). The right hand side is a PSTH of schedule B (SDL B). Histograms are aligned according to C.L. onset. These and subsequent histograms are in 0.1 sec bins. Statistical significance between red and green trials are shown by * ($p < 0.05$) or * ($p < 0.01$).

GOとNOGOで差が見られたものであり、残りの1個
(タイフンB)はCLオンセット後の活動減少に差が
見られた。

2. タイプII

このタイプのユニットの例を図16に示す。
図の作り方は図15と同じである。

このユニットは SDL A・B いずれも CL オフセットの前 200ミリ秒あたりから活動が増加している。SDL Aでは CL オフセットの後 赤の CL の試行で活動が更に増加しているのに対し、緑の CL の試行では増加が見られず減少が始まり、そのため CL オフセット後 100-400 ミリ秒の区間で 赤と緑の試行に有意な活動の差が生じている。一方 SDL B では CL オフセット後 赤の CL の試行で活動の増加が SDL A より小さく、緑の CL の試行でも活動が増加しているため 赤の試行と緑の試行の活動の差は有意に存在するものの、その程度は SDL A に比べて小さくなっている。

このように、一方の SDL でのみ CL オフセット後に 赤と緑で有意な活動の差が現われたか、或いは、一方の SDL の方が 赤と緑の活動の差が大きかったユニットを タイプ II に分類した。このタイプのユニットは 14 個あった。(タイプ A 4 個、タイプ B 8 個、タイプ C 2 個)

タイプ II のユニットで 発射の差の大きかった方の SDL で より強い発射を示した色、及び反応の種類をユニットごとに集計した。色について見ると 緑 赤ともに 7 のユニットが、これらの色の試行で より強い発射を示しており、差が小さいが、反応で分けると GO が 11 NOGO が 3 で、GO の試行で強い発射を示したユニットの 7/14 ことがわかった。

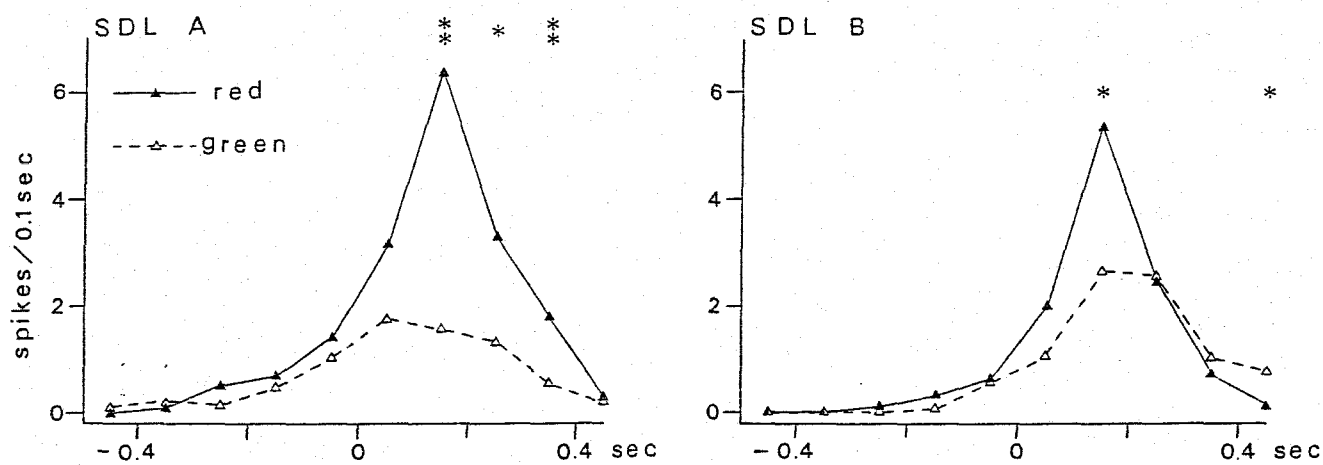


Fig.16 PSTHs of a Type II unit. Designations are same as in Fig.15.

C. CL オンセット前の活動

タイプIIで 見られた活動の差は CLの色や反応の種類といった 試行内の イベントに関する変数だけでなく SDL 色のものが変数として 影響を与えている。

CL オンセットの前に SDL による発射頻度の違いが見られるかどうか調べるため タイプBの活動変化を示している各ユニットについて CL オンセットの前の 500ミリ秒間の活動を SDL A, B 間で比較した。

方法は前述したものと同様であるが GOとNOGOの試行は区別せず 100ミリ秒ごとのビンの平均発射頻度を求め SDL間で各ビンの値も比較した。

調べた27個のユニットのうち 8個において CL オンセットの前 500ミリ秒以内に SDL A, B 間で有意な発射頻度の差 ($p < 0.05$) が見られた。このうち5個が 500ミリ秒の間、一方のSDLが他より持続的に強い活動を示した。

このようなユニットの例を図17に示す。この図は CL オンセットでユニット活動をえらえたヒストグラムであるが、図15, 16と異なり CL オンセットの前の発射頻度として、赤と緑を区別せずすべての試行の平均値をプロットし、SDL AとBの活動を一枚の図にまとめたものである。CL オンセット後の活動は赤と緑の試行に分けて示してある。SDL Aのヒストグラムは実線で示し、SDL Bのものは破線で示してある。赤の試行の発射頻度は黒の三角、緑の試行の値は白抜きの三角、赤と緑を区別しない全試行の平均発射頻度は白抜きの丸で示してある。

このユニットは SDL Aでは CLの前後で 顕著な

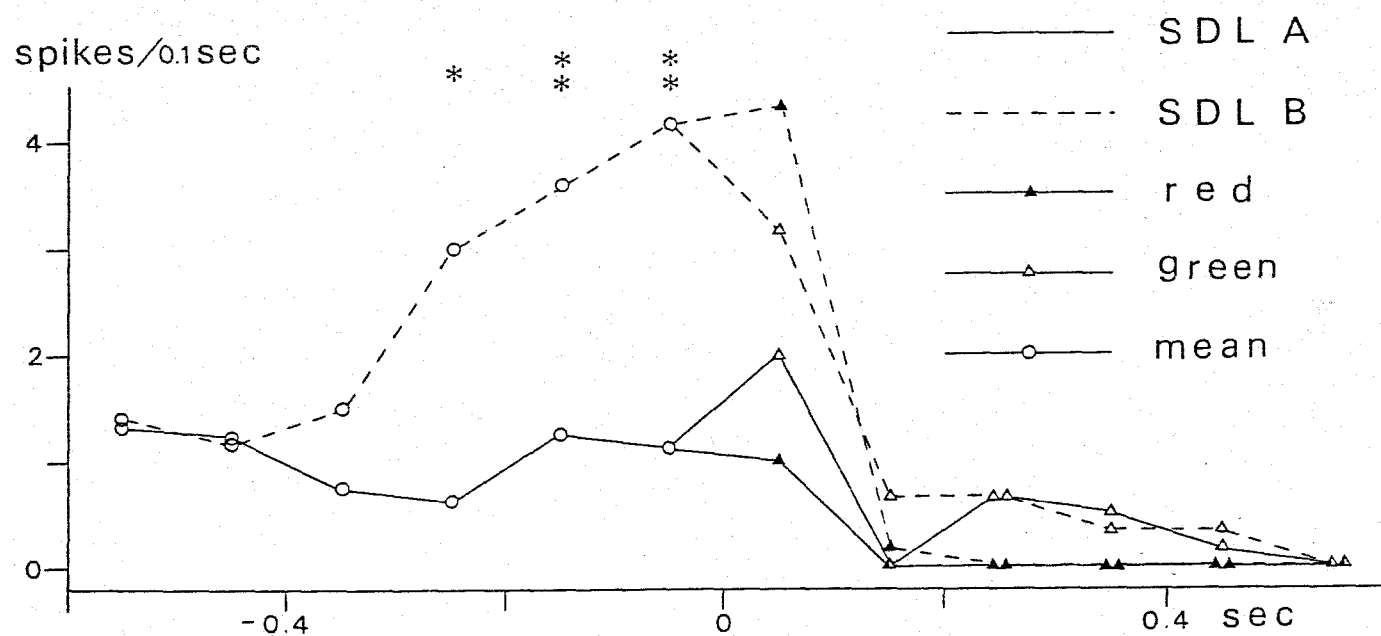


Fig.17 PSTHs of a unit aligned at C.L. onset. Before C.L. onset, the mean firing rate of red and green trials is displayed with respect to each SDL. After C.L. onset, the firing rates of red and green trials are displayed separately. Statistical significance between SDL A and SDL B are shown by * ($p < 0.05$) or * ($p < 0.01$).

活動変化を示せず、徐々に活動が減少しているが、
SDL Bでは、CL オンセットの前 400 ミリ秒あたりから
活動が増加し、CL オンセットの後急激に減少している。
そのため CL オンセットの 300 ミリ秒前から CL オンセット
までの区間で、SDL A と SDL B の活動に有意な差が
生じている。

CL オンセットの前に SDL 間で活動の差を示した
8 個のユニットのうち 3 個がタイプ II、1 個がタイプ E
のユニットであった。

d. RL オンセット後の活動

CL オンセットにおける活動と RL オンセットにおける活動の関係も調べるため 16 個のユニットで RL オンセットの前後の発射を CL におけると同様の方法で調べた。16 個のうち 11 個は CL オンセットの後タイプ C の発射を示したユニットで、その発射が RL オンセットまで持続していたものである。他の 5 個は CL オンセットでタイプ A (3 個) または タイプ B (2 個) の活動変化を示し、RL オンセットで再び発射を示したユニットである。

RL オンセットの前後 500 ミリ秒ずつの活動を各 SDL で GO の試行と NOGO の試行と比較したところ、2 個のユニットで RL オンセットの後活動に有意な差 ($p < 0.05$) が見られた。CL オンセット後の活動の差が RL オンセットまで持続したユニットを除く)

図 18 にその一例を示す。図の左半分の二つのヒストグラムは CL オンセットでとったもので、右半分の二つは RL オンセットでとったものである。いずれも上が SDL A、下が SDL B で、黒三角で赤の試行を、白抜きの三角で緑の試行を表す。

このユニットは SDL A では赤の CL の試行、SDL B では緑の CL の試行、すなわちいずれの SDL でも GO の試行で CL、RL 共にイベントオンセットの後一過性の活動増加を示している。但しピークでの発射頻度は RL 後のものが 3-4 倍大きい。一方 SDL A の緑の試行、SDL B の赤の試行すなわち NOGO の試行では、CL オンセット後は活動増加が見られず、RL オンセットの後には GO の試行に比べて弱い活動増加を同様の時間経過で示している。

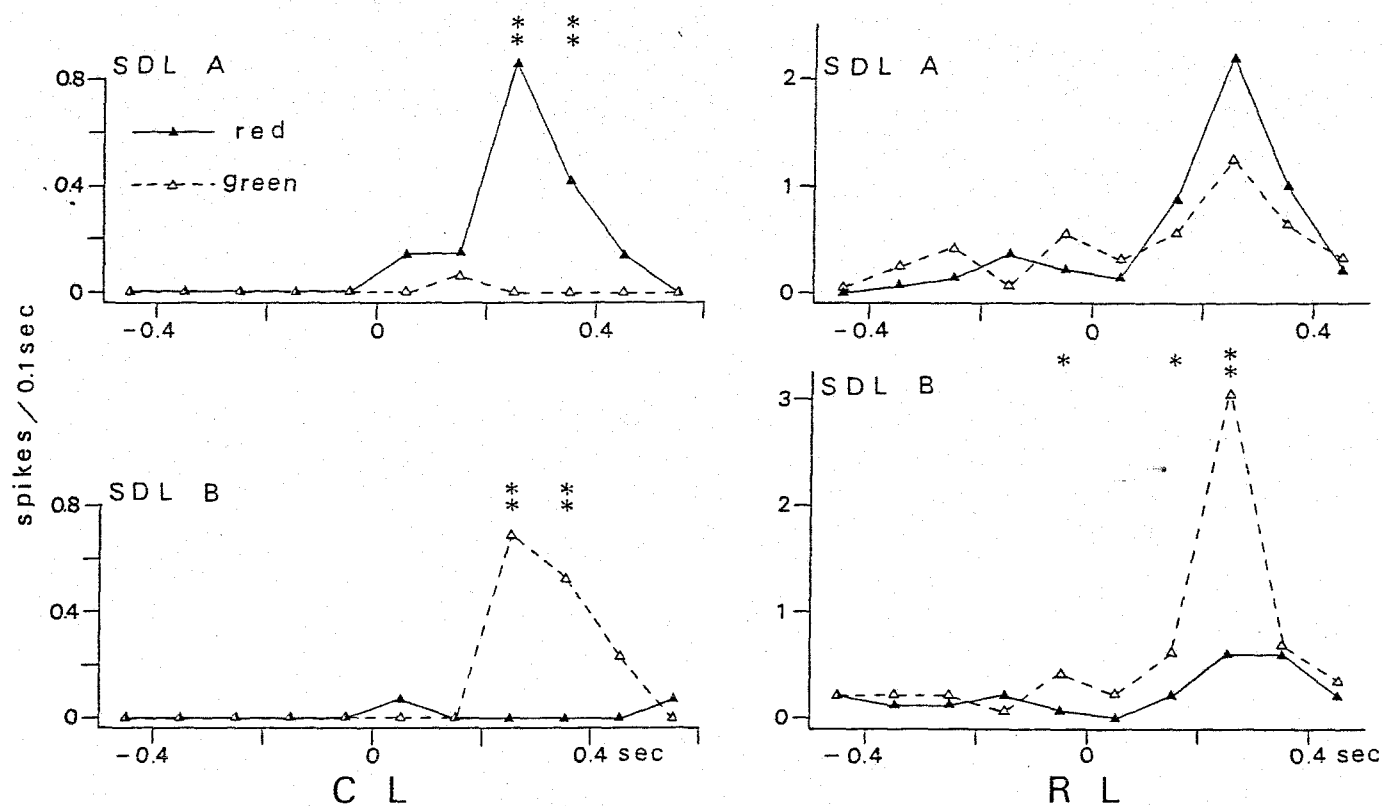


Fig.18 PSTHs of a unit aligned at C.L. onset (left) and R.L. onset (right). Designations are same as in Fig.15. Note that scales of firing rate are different between left PSTHs and right PSTHs.

e. ピークの位置

タイプⅠ、タイプⅡの活動力と、CLオニセットの時間関係を調べるため、これらのタイプのユニットの中で、CLオニセット後に一過性の活動増加を示したタイプAまたはタイプBの活動パターンの14個のユニット(タイプⅠ6個、タイプⅡ8個)のピーク発生の時点を求めた。その結果を図19に示す。

例数は少ないが、タイプⅡのユニットでは100ミリ秒と200ミリ秒の間にピークが集中しているのに対し、タイプⅠのユニットでは、100ミリ秒と500ミリ秒の間に分散し、タイプⅠの方が遅くピークを持つ傾向を示している。

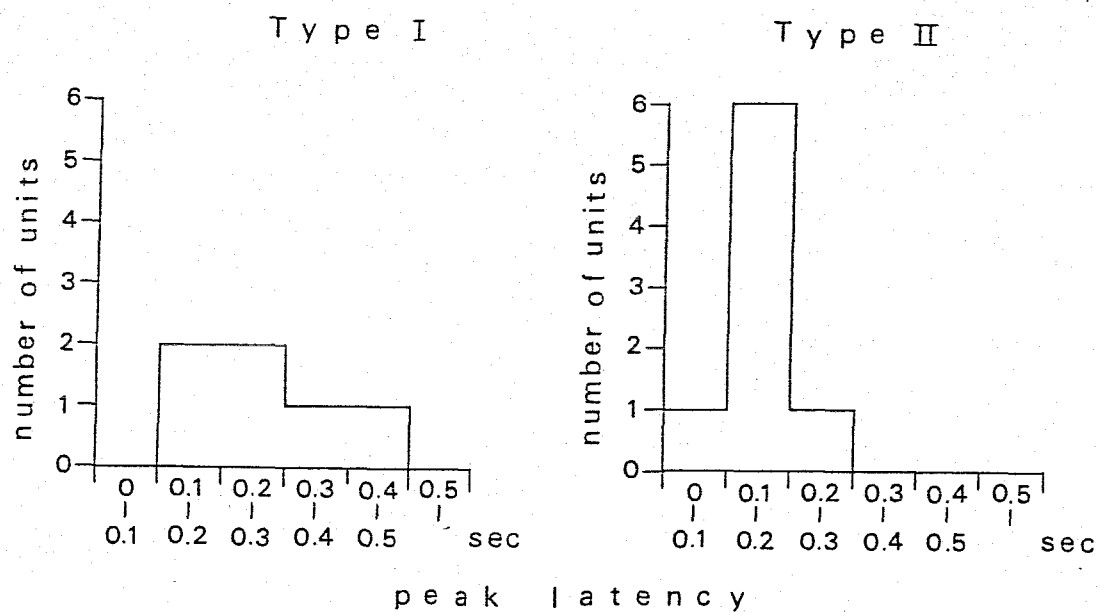


Fig.19 The distribution of peak latency of Type I units (N=6) and Type II units (N=8).

IV 考察

色刺激と GO/NOGO の反応の組合せを逆転した二つの弁別反応 (Schedule A, Schedule B) をサルに行わせて、ユニットを記録した結果、CLオニセット後活動するユニットの中に、両方のスケジュール (Schedule : SDL) で GO, NOGO 間に同様の活動の差が見られるユニット (タイプ I) と一方の SDL で GO, NOGO 間の活動の差が大きいユニット (タイプ II) が見出された。

この課題では、同じ色に対して二つの SDL で違う反応が行なわれるので、刺激の色に対するユニット活動の差と、反応の種類に対するユニット活動の差を分離することができると考えられる。

タイプ I の活動は、同じ色に対する活動は SDL 間で異なるが、同じ反応の種類、試行では SDL 間で同様の活動を示す。従ってこのタイプの活動の差は、Cue が指示する反応の差に応じていくことになる。

前頭前野で視覚性弁別刺激に対する応答が、その刺激の指示する反応の種類を反映しているという報告は少ない。

左右遅延反応では、特定のユニットが右左の手掛り刺激に対する応答の差を示すが (38, 48) これは刺激のものの差を反映しているのか、或いは引き続く反応の差が正別がつけられる。刺激と反応の影響を分離するため Niki ら (39) は三種類の遅延反応 (上下遅延反応、左右遅延反応、条件性位置弁別遅延反応) を行なわせ

その活動を比較した。その結果、遅延中の活動については、刺激の位置に応じているものと、反応の方向に応じているものがあることがわかったが、刺激に対する早い応答については示されていない。

Watanabe (58) は最近 条件性弁別課題を用いて刺激と反応の影響を分離し、弁別刺激の呈示期に応答したユニットの中に、引き続く反応の種類に従って異なる応答を示すものがあることを見出している。これが現在までに前頭前野で報告されている。反応の種類を反映した視覚刺激に対する早い応答の唯一の例であると思われる。但し彼の反応は左か右のキー押しであり、反応の選択は空間的になされるが、この研究では GO と NOGO で 分離したタイミングを選択するものであり、非空間的な選択である。

従って非空間的な反応の選択が弁別刺激に対する応答に影響を与えることは前頭前野ではこれまで公けには報告されていないと思われる。(注)

Response Lamp (RL) オンセットで一過性の活動を示したユニットが、CL オンセットでタイプ I の一過性の活動を示したことは、CL オンセットでの活動が反応の種類だけを示す活動というよりは、光刺激のオンセットの情報の前頭前野に伝えられる過程で、一方の反応の種類の方が情報が流れやすいフィルターのようなものが入っており、そのために反応の種類によって差が生じたと考え

(注) 渡辺も GO/NOGO 課題を用いた最近の研究で、手掛り刺激への一過性の応答中に、非空間的に選択される反応によって活動の違うものがあることを見出している。(渡辺正孝; personal communication)

る事が適切ではないかと思わせる。

このような反応の種類を反映した活動が前頭前野においてどのような役割を果たしているかは明確でない。GOとNOGOの試行で有意な活動の差があっても、多くの場合、これはそのユニットの活動全体から見れば小さな部分であり、GOとNOGOの運動パターンを形成する回路からの副次的な影響と見た方が良くても知れない。ここではこのような方法によって刺激の性質と反応の種類の影響を明確に区別しうることを強調するにとどめた。

次にタイプIIの活動であるが、この活動は刺激や反応以外の変数として、SDLという変数の影響を受けている点で興味深い活動である。この場合も、ユニットの活動全体から見ると、SDLの影響を受けるのは一部分であることが多く、そのユニットに固有な活動パターンの上にSDLの影響が重なりて現れたとみなすことができる。

SDLの影響は、タイプBのユニットで、CLオニセットに先行する活動中にも見られ、SDLの種類がCLオニセットの前後を問わず前頭前野のニューロン活動に影響を与えていることがわかる。

SDLを示す手掛りが外的に与えられていないため、一種の短期記憶によって、内部的にSDLの種類を保持しなければならない。

しかしその保持する内容は、分別刺激と反応の種類、組合せという高次の情報であり、これまで行われた遅延反応課題や遅延見本合せ課題で保持すべき内容が刺激の性質、或いは反応の種類といった単純な内容であったこと

非常に異なっている。Watanabe は (58) 最近条件性弁別課題で刺激 或いは 反応だけでは説明されない活動を報告している。(IC-DC related unit) このユニットはある条件の刺激にしか応じないという性質を持ちこの研究のタイプIIのユニットに類似しているが、ここでは条件(SDL)を指示する外的な手掛りを与えていないのに対して彼の課題では、先行する条件刺激が与えられている点において異なっている。この課題の逆転における SDL に相当する短期記憶の内容は、異なる課題をいくつか動物に学習させ、そのうちの一つを行なわせている時、動物が保持しなければならぬ情報に似ている。何故なら、このような条件下の動物は、異なる課題に応じて、刺激と反応の結合をもち、実行する課題の種類によって、どちらの結合だけを選択しなければならぬと考えられるからである。前頭前野では、これまでにいくつか複数の課題を行なわせてユニットを記録した報告があり (22, 27, 39, 48, 58)。これらの結果が注目されるが、Rosenkilde のもの (48) と Kubota のもの (27) において課題の種類が変数として活動に差が見られた。Rosenkilde の報告 (48) では、左右遅延反応と遅延見本合せを行なわせてユニットを記録したところ、一方の課題の手掛り刺激のみで応答を示したユニットと、一方の課題の遅延期にのみ活動を示したユニットが記録された。しかし、遅延反応と遅延見本合せでは、手掛り刺激の性質は異なり、また遅延期に保持すべき情報の内容も異なっているので、課題

を指示する活動であるとは考えられたい。

Kubota (27) では 遅延反応と遅延交替反応を行なわせた時に二つの課題における活動に差の見えるユニットが記録されている。

このことに関係して興味深い活動が最近 Ranck ら (24) によってラットの海馬 (Hippocampus) で報告されている。彼らはいくつかの異なる環境の間でユニットを比較したところ、持続的な活動を示すユニットが環境が変わると活動の強さが非常に変化することを見出し、このような活動は文脈 (context) 或いは状況 (situation) に関係した活動であると考えている。サルでは海馬は subiculum (47), cingulate cortex (42) を介して前頭前野につながっていると考えられるので、Ranck の見出したのと同様の活動が SDL をコードし、前頭前野での活動に影響を与えたという可能性が考えられ、将来このような部位でのユニット活動の記録が必要であると考えられる。

謝辞

博士論文の作製にあたり御指導いただいた
堀原伸晃先生、鈴木良次先生、有働正夫
先生に感謝いたします。またこの研究の
すべての過程において御指導いただいた
京都大学霊長類研究所の久保田競先生に
心からお礼を申し上げます。

REFERENCES

1. Akert, K., Comparative anatomy of frontal cortex and thalamofrontal connections, In Warren, J.M. and Akert, K. (eds), The Frontal Granular Cortex and Behavior., McGraw-Hill, New York, (1964) 372-396.
2. Alexander, G. E. and Fuster, J. M., Effects of cooling prefrontal cortex on cell firing in the nucleus medialis dorsalis, Brain Research, 61 (1973) 93-105.
3. Arikuni, T. and Gotow, T., Afferent connections of the mediodorsal thalamic nucleus in the rabbit studied with horseradish peroxidase technique, Neurosci. lett. (Suppl.), 2 (1979) 24.
4. Arikuni, T. Sakai, M. Hamada, I. and Kubota, K., Topographical projections from the prefrontal cortex to the post-arcuate area in the rhesus monkey, studied by retrograde axonal transport of HRP, Neurosci. lett., 19 (1980) 155-160.
5. Butter, C. M., Perseveration in extinction and in discrimination reversal tasks following selective frontal ablations in Macaca Mulatta, Physiol Behav, 4 (1969) 163-171.
6. Chow, K. L., Effects of partial extirpation of posterior association cortex on visually mediated behavior in monkeys, Comp. Psychol. Monogr., 20 (1951) 187-218.
7. Chow, K. L., Further studies on selective ablation of associative cortex in relation to visually mediated

- behavior, *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 45 (1952) 109-118.
8. Fuster, J. M. and Alexander, G. E., Neuron activity related to shortterm memory, *Science*, 173 (1971) 652-654.
 9. Fuster, J. M., Unit activity in prefrontal cortex during delayed-response performance: neuronal correlates of transient memory, *J. Neurophysiol.*, 36 (1973) 61-78.
 10. Fuster, J. M., Cryogenic and microelectrode studies of the prefrontal cortex, In S.Kondo, M.Kawai, A.Ehara and S.Kawamura (Eds.), *Proc. Symp. Fifth Congr. Int. Primatol. Soc.*, Japan Science Press, Tokyo, (1974) 445-458.
 11. Fuster, J. M., *The prefrontal cortex*, Raven Press, New York, (1980) 125-142.
 12. Gellerman, L. W., Chance orders of alternating stimuli in visual discrimination experiments, *J. genet. Psychol.*, 42 (1933) 207-209.
 13. Gross, C. G. Rocha-Miranda, C. E. and Bender, D. B., Visual properties of neurons in inferotemporal cortex of the macaque, *J. Neurophysiol.*, 35 (1972) 96-111.
 14. Ito, S., Prefrontal unit activity of macaque monkeys during auditory and visual reaction time tasks, Doctor thesis of Kyoto Univ., (1981) .
 15. Jacobsen, C. F. Wolfe, J. B. and Jackson, T. A., An experimental analysis of the functions of the frontal association areas in primates, *J. Ner. Ment. Dis.*, 82 (1935) 1-14.
 16. Jacobsen, C. F., Function of the frontal association area

- in primates, *Arch. Neurol. Psychiat.*, 33 (1935) 558-569.
17. Jacobsen, C. F., Studies of cerebral function in primates, *Comp. Psychol. Monographs*, 13 (1936) 3-60.
 18. Jacobson, S. and Trojanowski, J. Q., Prefrontal granular cortex of the rhesus monkey. I. Intrahemispheric cortical afferents, *Brain Research*, 132 (1977) 209-233.
 19. Jones, E. G. and Powell, T. P. S., An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey, *Brain*, 93 (1970) 793-820.
 20. Jones, E. G. Coulter, J. D. and Hendry, S. H. C., Intracortical connectivity of architectonic fields in the somatic sensory, motor and parietal cortex of monkeys, *J. Comp. Neurol.*, 181 (1978) 291-348.
 21. Kievit, J. and Kuypers, H. G. J. M., Organization of the thalamo-cortical connections to the frontal lobe in the rhesus monkey, *Exp. Brain Res.*, 29 (1977) 299-322.
 22. Kojima, S., Prefrontal unit activity in the monkey : Relation to visual stimuli and movements, *Exp. Neurol.*, 69 (1980) 110-123.
 23. Komatsu, H. and Kubota, K., Monkey prefrontal neuron activity during GO/NO-GO task with color cues, *J. Physiol. Soc. Japan*, 43 (1981) 322.
 24. Kubie, J. L. and Ranck, J. B. Jr., Sensory-behavioral correlates in individual hippocampal neurons of the rat across four situations, *Neuroscience Abst.*, 7 (1981) 358.
 25. Kubota, K. and Niki, H., Prefrontal cortical unit activity

- and delayed alternation performance in monkeys, J. Neurophysiol., 34 (1971) 337-347.
26. Kubota, K. Iwamoto, T. and Suzuki, H., Visuokinetic activities of primate prefrontal neurons during delayed-response performance, J. Neurophysiol, 37 (1974) 1197-1211.
27. Kubota, K., Prefrontal unit activity during delayed response and delayed alternation performances, Jap. J. Physiol., 25 (1975) 481-493.
28. Kubota, K. Tonoike, M. and Mikami, A., Neuronal activity in the monkey dorsolateral prefrontal cortex during a discrimination task with delay, Brain Research, 183 (1980) 29-42.
29. Kubota, K. and Komatsu, H., Prefrontal neuron activity related to task reversal, Neuroscience Abst., 7 (1981) 359.
30. Kubota, K. and Komatsu, H., Neuron activities of the dorso-lateral prefrontal cortex during a GO-NO GO task with visual cues in macaque monkeys, Electroenceph. clin. Neurophysiol., 52 (1981) S135.
31. Malmö, R. B., Interference factors in delayed response in monkeys after removal of frontal lobes, J. Neurophysiol., 5 (1942) 295-308.
32. Mikami, A. and Kubota, K., Inferotemporal neuron activities and color discrimination with delay, Brain Research, 132 (1980) 65-78.
33. Mishkin, M., Visual discrimination performance following

- partial ablation of the temporal lobe: II. Ventral surface versus hippocampus, *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 47 (1954) 187-193.
34. Mishkin, M. and Pribram, K. H., Visual discrimination performance following partial ablations of the temporal lobe: I. Ventral versus lateral, *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 47 (1954) 14-20.
35. Mishkin, M., Perseveration of central sets after frontal lesions in monkeys, In Warren, J.M. and Akert, K. (eds.), *The Frontal Granular Cortex and Behavior.*, McGraw-Hill, New York, (1964) 219-241.
36. Nauta, W. J. H., Some efferent connections of the prefrontal cortex in the monkey, In Warren, J.M. and Akert, K. (eds.), *The Frontal Granular Cortex and Behavior.*, McGraw-Hill, New York, (1964) 397-407.
37. Niki, H., Prefrontal unit activity during delayed alternation in the monkey. I. Relation to direction of response., *Brain Research*, 68 (1974) 185-196.
38. Niki, H., Differential activity of prefrontal units during right and left delayed response trials., *Brain Research*, 70 (1974) 346-349.
39. Niki, H. and Watanabe, M., Prefrontal unit activity and delayed response : Relation to cue location versus direction of response, *Brain Research*, 105 (1976) 79-88.
40. Niki, H. and Watanabe, M., Prefrontal and cingulate unit activity during timing behavior in the monkey, *Brain*

Research, 171 (1979) 213-224.

41. Pandya, D. N. and Kuypers, H. G. J. M., Corticocortical connections in the rhesus monkey, *Brain Research*, 13 (1969) 13-36.
42. Pandya, D. N. and Van Hoesen, G. W. and Mesulam, M. M., Efferent connections of the cingulate gyrus in the rhesus monkey, *Exp. Brain Res.*, 42 (1981) 319-330.
43. Pinto-Hamuy, T. and Linck, P., Effect of frontal lesions on performance of sequential tasks by monkeys, *Exp. Neurol.*, 12 (1965) 96-107.
44. Pribram, K. H. and Tubbs, W. E., Short-term memory, parsing, and the primate frontal cortex, *Science*, 156 (1967) 1765-1767.
45. Pribram, K. H., The primate frontal cortex: progress report 1975, *Acta Neurobiol. Exp.*, 35 (1975) 609-625.
46. Pribram, K. H. Plotkin, H. C. Anderson, R. M. and Leong, D., Information sources in the delayed alternation task for normal and "frontal" monkeys, *Neuropsychologia*, 15 (1977) 329-340.
47. Rosene, D. L. and Van Hoesen, G. W., Hippocampal efferents reach widespread areas of cerebral cortex and amygdala in the rhesus monkey, *Science*, 198 (1977) 315-317.
48. Rosenkilde, C, E., Bauer, R, H., Fuster, J, M., Single cell activity in ventral prefrontal cortex of behaving monkeys, *Brain Research*, 209 (1981) 375-394.
49. Sakai, M., Prefrontal unit activity during visually guided

- lever pressing reaction in the monkey, *Brain Research*, 81 (1974) 297-309.
50. Sakai, M. and Hamada, I., Intracellular activity and morphology of the prefrontal neurons related to visual attention task in behaving monkeys, *Exp. Brain Res.*, 41 (1981) 195-198.
51. Suzuki, H. and Azuma, M., A glass-insulated "Elgiloy" microelectrode for recording unit activity in chronic monkey experiments, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 41 (1976) 93-95.
52. Suzuki, H. and Azuma, M., Prefrontal neuronal activity during gazing at a light spot in the monkey, *Brain Research*, 126 (1977) 497-508.
53. Tobias, T. J., Afferents to prefrontal cortex from the thalamic mediodorsal nucleus in the rhesus monkey, *Brain Research*, 83 (1975) 191-212.
54. Trojanowski, J. Q. and Jacobson, S., Areal and laminar distribution of some pulvinar cortical efferents in rhesus monkey, *J. Comp. Neurol.*, 169 (1976) 371-392.
55. Tubbs, W. E., Primate frontal lesions and the temporal structure of behavior, *Behavioral Science*, 14 (1969) 347-356.
56. Wade, M., The effect of sedatives upon delayed response in monkeys following removal of the prefrontal lobes, *J. Neurophysiol.*, 10 (1947) 57-61.
57. Warden, C. J. Barrera, S. E. and Galt, W., The effect of

- unilateral and bilateral frontal lobe extirpation on the behavior of monkeys, J.comp. Psychol., 34 (1942) 149-171.
58. Watanabe, M., Prefrontal unit activity during delayed conditional discriminations in the monkey, Brain Research, 225 (1981) 51-65.