

手続き学習の神経機構  
—前補足運動野を中心に—

坂井克之

手続き学習の神経機構  
- 前補足運動野を中心に -

坂井克之

東京大学大学院医学系研究科  
脳神経医学専攻神経内科

1999年3月

## 目次

要旨	p. 2-5
はじめに	p. 6-8
1章 手続き学習に関係する脳領域の同定 (FMRI 実験)	p. 9-23
2章 手続き学習における脳活動時系列変化の解析 (FMRI 実験)	p. 24-33
3章 視覚運動連合学習と系列学習の関係の解析 (FMRI 実験)	p. 34-40
4章 手続き学習における神経細胞活動時系列変化の解析 (動物実験)	p. 41-52
5章 学習関連領域の機能ブロック (動物実験)	p. 53-58
6章 運動選択とタイミング調節の神経機構の解析 (FMRI 実験)	p. 59-66
おわりに	p. 67
謝辞	p. 68
学術雑誌発表論文	p. 69
学会発表	p. 70-71
文献	p. 72-98
図	49
表	3

## 要旨

我々は新しい行動パターンを獲得する際、最初のうちは一つ一つの場面ごとに試行錯誤をしながら正しい動作を選択する。ところが同じ動作を繰り返すにつれて、各場面ごとに正しい動作を行なえるのみならず、次第に先の場面までを想定できるようになり、一連の動作をスムーズに行えるようになる。このような繰り返しによる一連の行動の、注意に基づく処理から自動的処理への移行を手続き学習と呼び、認知的プロセスが宣言的段階から手続き的段階へと移行することによるものと考えられている。それではこのような学習の過程は脳内のどのようなメカニズムで起こっているのだろうか。脳は現在機能局在の考えに基づき多くの領域に細分化され、それぞれが固有の機能を有していると考えられる。ところが実際の我々の日常の行動は、1つの脳領域の単独の機能のみで行われることはあり得ず、個々の領域の相互作用で生成される機能によって営まれていると考えられる。特に学習は、各領域が担う情報が他の領域に伝達、統合、変換されていく動的相互作用の産物である。本論文は、学習に伴って脳活動がどのように変化していくかを解析することにより、学習における脳内のダイナミックな情報処理過程を明らかにすることを目的とする。ここで脳内情報処理過程を正しく理解するためには、単独の方法論のみでは限界がある。本研究ではヒトを対象とした機能的核磁気共鳴画像(fMRI)実験、及びサルを対象とした神経細胞活動記録実験を併用した。前者では脳全体の活動の測定が可能であり、脳のどの領域が学習に関係しているかを明らかにすることができる。一方後者ではその学習関連脳領域内の神経細胞活動を記録することにより、学習における情報処理が個々の神経細胞でどのように実現されているかを解析することが可能である。さらに動物実験において障害実験を行い、その脳領域が学習に際して必須であるかどうか、いわゆる "functional relevance" の検証を行なった。

まずヒトを対象としたfMRI実験を行い、学習関連脳領域を同定した。行動課題として用いた手続き学習課題は、10種類の視覚刺激それぞれに対応した正しいボタンの

押し方を試行錯誤により学習し、この10種類の刺激が一定の順序で繰り返し提示されることにより、一定のボタン押し系列動作を獲得していく課題である。すなわちこの課題では視覚運動連合学習の要素と系列学習の要素が含まれている。この課題を学習している際の脳活動を、どのような順序でボタンを押してもよいコントロール条件の脳活動と比較することにより、学習に関連した脳活動を解析した。その結果、背外側前頭前野、前補足運動野、頭頂葉内側部(楔前部)及び頭頂間溝後部の少なくとも4つの大脳皮質領域が手続き学習に関連していることが明らかとなった。これらの領域は互いに線維連絡をもち、学習のための脳内ネットワークを構成すると考えられる。次に各被験者の学習成績に基づいて、学習段階を初期、中期、後期と分けて脳活動の推移を追ったところ、これら4つの領域はそれぞれに異なった時系列活動変化を示すことが明らかとなった。すなわち背外側前頭前野は学習の初期に、前補足運動野は学習初期と中期に、楔前部は中期、頭頂間溝後部は学習中期と後期といったように、それぞれが学習の異なる段階で強く活動した。このような前頭葉から頭頂葉への脳活動の推移は、学習における認知的プロセスの宣言的段階から手続き段階への移行を反映するものと考えられた。またこの学習のための脳内ネットワークは固定した活動を示すものではなく、学習に伴い動的にその回路の中の比重を変化させるものであることが示された。

ところが、ここで用いた手続き学習課題には視覚刺激に対して正しい反応を獲得する連合学習の要素と順序を学ぶ系列学習の要素が含まれている。そこで次に、先に挙げた学習関連脳領域のうち前補足運動野に焦点を絞って、この領域が連合と系列のどちらに関係しているかの検討を行なった。この実験では運動系列学習課題、視覚系列学習課題及び視覚運動連合学習課題を用いた。この3つの課題はともに連合学習の要素を含むが、系列の要素は前二者の課題にのみ含まれる。ヒトを対象としたfMRI実験により、学習中の前補足運動野の時系列活動変化を解析したところ、系列学習が含まれる場合には学習に伴い次第に活動が減少するのに対して、連合学習のみの課題では一定の活動が持続した。系列の要素がなくても前補足運動野の活動がみられたことから、この領域は系列よりも視覚運動連合の要素に関わっていると考えられる。これに系列学習の要

素が加わると、一連の視覚あるいは運動情報処理過程の手続き化が行われることにより、視覚運動連合の読み出しの過程が自動化されることにより前補足運動野の活動が低下すると考えられた。従ってさらに言うならば、前補足運動野は視覚運動連合の記憶に対する意識的な操作、すなわちその獲得及び意識的な読み出しに関与していると考えられる。

次に以上のfMRI実験により観察された脳活動の変化が本当に神経細胞活動の変化を反映しているかどうかを確認するために、サルを用いた動物実験を行った。サルにヒトと同様の手続き学習課題を行うように訓練し、前補足運動野及びその後方部に位置する固有補足運動野より神経細胞活動記録を行なった。前補足運動野の神経細胞の30.2%は、fMRI実験の結果と全く同様に新しい系列動作を学習する際に顕著な活動を示し、学習が進むにつれてその活動が減少した。また完全に習熟した系列動作を行う際には、前補足運動野の3.7%に活動がみられるに過ぎなかった。これに対して固有補足運動野では、新しい系列動作に特異的に反応する細胞は10%、習熟した系列動作に反応する細胞は7.7%と、両者で差が見られなかった。これらの結果は、細胞レベルでも前補足運動野が新たな手続きの獲得に関係していることを示すものであり、またfMRI実験の結果と同様に学習に伴って活動が減少することが明らかとなった。さらに前補足運動野の細胞は、視覚刺激に対してボタン押し動作を選択する時点で発火しており、このことは前補足運動野が視覚運動連合に関係しているという前項の推論を支持する。さらにこれらの細胞が特定の視覚刺激ではなく、すべての視覚刺激パターンに対して同じように反応することは、この領域が視覚運動変換そのものではなく、この変換を行なうためのより高次な認知的要素に関与していることを示唆する。このことは、先に主張した連合の記憶に対する意識的操作という考えに一致する。

さらに、学習課題遂行中のサルの前補足運動野及び固有補足運動野に対して、抑制性神経伝達物質類似薬 (muscimol) を注入し局所神経活動阻害実験を行った。これらの領域のブロックにより、サルが新しい系列動作を学習する際の誤りの数は増加したが、前補足運動野をブロックした場合の方が学習障害効果は有意に大きかった。このことは前補足運動野が学習に必須であることの証明となる。一方、習熟した系列動作の遂行に

際しては、双方の領域のブロック共に効果がみられなかった。このことは系列動作がいったん習得されてしまった後では、前補足運動野は重要な役割を演じていないことを示唆しており、fMRI 実験でも神経細胞活動記録実験でも学習後期に前補足運動野の活動が減少を示したと一致する。

以上の結果から、前補足運動野は連合反応の獲得、すなわち正しい動作の選択に関与していることが示された。ところが学習の初期においては、すでに述べたように注意に基づく情報処理が行なわれている。そこで問題になるのは、前補足運動野の活動が非特異的な注意に関与しているだけではないかという疑問である。そこで正しい反応の選択に加えて、運動のタイミングの調節を要する選択反応課題を用いた実験を行なった。反応の種類あるいは反応のタイミングが予測不可能な場合には、予測できる場合に比べてより注意が必要とされると考えられるが、両者を独立に操作することにより、前補足運動野の活動が反応選択のみに関連しているのか、時間制御にも関与する非特異的な注意を反映したものかを明らかにすることが可能となる。fMRI 実験により脳活動を計測したところ、前補足運動野の活動は反応選択の過程にのみ影響され、時間制御の過程には影響されなかった。逆に小脳後葉外側部の活動は時間制御の過程にのみ影響されることが示された。このことは前補足運動野が、非特異的な注意ではなく反応選択に特異的に関与していることを示唆する。

以上、本論文では手続き学習における脳活動の動的変化について前補足運動野を中心に述べた。前補足運動野は、学習に関わる前頭頂連合野のネットワークの一部を構成し、特に視覚運動連合の獲得およびその意識的な読み出しに関わっていることが明らかとなった。またこの前補足運動野の活動は連合反応に選択的に関与し、時間的側面の運動制御とは独立して働いていることを示した。さらに、系列学習が進み一連の動作の手続き化が行われると、前補足運動野は学習に関与しなくなることが示された。こういった学習に伴う脳活動の変化は、連合から系列へ、あるいは注意に基づく処理から自動的処理へと推移する学習による情報処理の効率化を反映していると考えられる。

## はじめに

我々が支障なく日常生活を営めるのは、生まれたときから絶え間なく続く学習によるところが大きい。単に服を着替えたり、自転車に乗ったり、人ごみをぬって歩いたりといった動作でも、子供のころから何度も繰り返しているうちに、徐々に上達しスムーズに行われるようになっていく。このように学習とは「経験による比較的永続的な行動の変容」と定義することができる。特に行動主義心理学の分野では、学習とは反復練習や報酬あるいは罰による強化によって得られる行動の効率化と考えられる(時としては負の方向に学習が進むこともあり得る)。一方、認知心理学の立場では、外から観察される行動の変化よりも内的な知識構造の変化を強調した見方をする。例えば「記憶」という概念を導入し、記憶によって経験の効果が存続させられると考える。この立場からは学習とは、この記憶の記銘(memory acquisition)、保持(retention)、再生(re-call)といった種々の処理様式の変化の様相と考えられている。本研究では学習のメカニズムを、行動様式の変化と脳内情報処理の変化の双方の視点から解析する。

本研究の第1の特色は、脳の動態的側面を対象としていることである。脳はいくつかの領域に分けられ、それぞれが固有の機能をもつことが示されている。こういった機能局在の考えは、当初脳損傷患者を対象にした臨床症候学の知識の積み重ねと相伴って発展し、さらに動物実験による神経細胞活動の直接記録や機能画像研究により、現在ますます細分化された「Brain Map」が提唱されている。ところが、実際に我々の日常生活においてこれらの単独の機能のみが要求されることはあり得ず、いくつかの機能が組み合わされて行動に結びついているのが常である。従って我々の行動は、個々のモジュールによって表現される機能が相互作用することで生成されていると考えられる。特に学習はそれぞれの脳領域が担う情報が他の領域に伝達され、統合され変換されていく動的相互作用の産物である。今回の私の一連の研究は、学習に伴って脳活動がどのように変化していくかを解析することにより、学習における脳内のダイナミックな情報処理過程

を明らかにするを目的とする。

本研究の第2の特色は、複数の手法を併用した研究の方法論にある。脳活動解析手段としては、図 0-1 (Belliveau 1991) に示すように種々のものが現在用いられているが、その空間解像度及び時間分解能、さらには侵襲性の面から、それぞれに一長一短がある。従って、理想的にはこれらのいくつかの手段を組み合わせる統合的に実験を進めていくべきである。この考えに基づいて、本研究ではヒトを対象とした機能的核磁気共鳴画像 (fMRI) 実験及びサルを対象とした神経細胞活動記録実験を併用した。fMRI のような機能画像研究の利点は、脳全体の活動を測定できることである。従って脳のどの領域が課題 (ここでは学習) に関係しているかを知ることが可能である。さらにヒトを対象として非侵襲的に実験を行なえる点も利点の一つである。ところが、まずその時間分解能は数秒がせいぜいであり、また fMRI の空間解像度の向上は従来用いられてきた PET に比べて有利に働くとは考えられるが、同一の領域に存在する複数のタイプの細胞活動を分離することは不可能である。これに対して動物実験による神経細胞活動記録では、優れた時間分解能及び空間解像度をもって神経機構を解析することが可能となる。ところが、異なった領域での同時記録を行わない限り、領域間での活動の差、特に学習における時系列活動変化の相違を知ることは困難である。この両者を組み合わせることにより、より確かかつ示唆に富む結果が得られるものと期待される。また動物実験においては限局した脳領域の機能をブロックし、その行動に対する効果を解析することも可能である。これにより、上述の fMRI 実験及び神経細胞活動記録実験で活動がみられた領域が、実際にその行動に対して重要な役割を果たしているか (functional relevance) を検証することが可能になる。

以上の議論をふまえ、まずヒトを対象とした fMRI 実験により明らかとなった、手続き学習における脳活動動態的变化の様相について述べる。

> 手続き学習に関係する脳領域の同定 (fMRI 実験) (1章)

- > 手続き学習における脳活動時系列変化の解析 (fMRI 実験) (2 章)
- > 視覚運動連合学習と系列学習の関係の解析 (fMRI 実験) (3 章)

次いで同じ手続き学習課題を用いた動物実験の結果について述べる。

- > 手続き学習における神経細胞活動時系列変化の解析 (動物実験) (4 章)
- > 学習関連領域の機能ブロック (動物実験) (5 章)

最後に、以上の課題で解析された正しい動作の選択のための神経機構が、もうひとつの運動制御の要素であるタイミング調節の神経機構とどう関わっているかを fMRI 実験により解析する。

- > 運動選択とタイミング調節の神経機構の解析 (fMRI 実験) (6 章)

本論文では特に、前補足運動野についての議論が中心となる。前補足運動野は近年になって前頭葉内側面の前方部に同定された領域であり、サル及びヒトでその解剖学的位置づけが解明されてきた。本論文では前補足運動野が手続き学習における基本則、"注意に基づく処理から自動的処理への移行"に際しての key structure であるとの主張を行なう。

## 1章

### 手続き学習に關係する脳領域の同定 (fMRI 実験)

#### 目的:

本論文では、刺激反応連合学習(以下、単に連合学習と呼ぶ)と系列学習についての実験を中心に行なった。連合学習は外的刺激に対してある決まった正しい反応を獲得していく過程である。例えば、魚の切り身には細身の刺身包丁を使い、キャベツを切るには出刃包丁を使うといったように、状況に応じて適切な行動を選択することは、連合学習に属する。これに対して系列学習はある反応の次にどのような反応をすべきか、あるいはある刺激の次にどのような刺激が現われるか、を獲得する過程である。例えば、ナベにうすく油をひいてから、マナ板を出して肉を乗せこれに塩胡椒をし、次いでそれをナベににいれるといった一連の動作がこれにあたる。このような台所仕事を初めて台所に立った人が行なうと、一つ一つの動作が頼りなく全体として非常に遅いものとなる。主婦の一連の動作の手際の良さは、連合学習と系列学習の繰り返しにより得られた一種の技能といえる。このような繰り返しによる技能の獲得を手続き学習と呼ぶ。

従来の研究では表 1-1 に示すように、学習のタイプにより異なった脳領域が働くことが知られている。おおまかに言って、連合学習では前頭及び頭頂連合野、系列学習とりわけ潜在的系列学習では大脳基底核が重要な役割を演じているといえる<sup>41</sup>。ところが実際の日常的な環境では、これらの学習のタイプが単独で要求されることはまれで、先程の台所仕事のように複数の学習が平行して要求されることが多い。つまり、まずあ

<sup>41</sup> 潜在的系列学習とは意識しないうちに系列についての学習が進行するものである。一般的には、課題として次のような serial reaction time task が用いられている。横1列に並んだ4つの標的のうち1つが点滅し、被験者は4つのボタンのうちのこれに対応した1つのボタンをできるだけ早く押す。この時、被験者に知らせないで一定の順序で標的が現われるようにし、これを繰り返し行わせると、被験者にはその順序を認識していないにもかかわらず、次第にボタン押しの反応時間が短縮する。ランダムな順序で提示された場合にはこのような現象はみられない。このことから、被験者は意識的なプロセスを介さないでその一定の順序、系列を学習したものと考えられた (Nissen and Bullemer 1987)。

る場面に遭遇した際どういった行動をとればよいかを学習し(連合学習)、次いで次どのような場面が出現するかを覚え(刺激系列学習)、また次どのような行動をとればよいかを学び、最終的に一連の動作を獲得していく(運動系列学習)(図 1-1)。本章の実験では、こういった日常的な場面に近い学習モデルとして、連合と系列の要素を組み合わせた手続き学習課題を用いた。この課題では、被験者はまず系列的に提示される視覚刺激一つ一つに対して正しい動作を獲得し、同じ系列を繰り返すうちに次第に一連の系列動作として獲得されるものである。

本章ではヒトを対象としたfMRI実験により、まずこの手続き学習に関係する脳領域を同定した。

#### 対象:

右利き正常人7名(年齢:29-50)。

いずれの被験者からも書面によるinformed consentを得た。以下のfMRI実験のプロトコルは通信総合研究所の倫理委員会により承認された。

#### 方法:

##### 実験課題 :

被験者はMRI撮影装置の中で仰向けの姿勢で鏡を通してスクリーンを見、実験課題を行った(図 1-2a)。スクリーン上に2x2の配列で4個の升目が示され、このうちの2カ所に円形のターゲットが提示される(図 1-2b)。この二つのターゲットの組み合わせを“セット”と呼ぶ。被験者はこの視覚刺激と同様に2x2に配列された4個のボタンスイッチのついた板をもち、提示されたターゲットに対応する2つのボタンを、順に両手の人さし指と中指を使って押すよう指示される。この際、それぞれのボタンに対して同じ指を使う。2個のボタンの正しい押し方の順序はあらかじめ決められており、被験者は一定の順序で提示される10セットの視覚刺激についてそれぞれの正しいボタンの押し方を試行錯誤により見出さねばならない(図 1-2c)。ボタン押しの順序が正しけれ

ば、次のセットが現われ、再び試行錯誤により正しいボタン押し順序を見出す。もし押し順序を間違えた場合は最初の第1セットからやり直しとなる。このようにして10セットまでのボタン押しの順序を学習する。10セット完成すると再度同じ系列を第1セットから繰り返す。このように同じ系列を繰り返すにつれて、被験者は次第に正しくかつ容易にこの連続ボタン押し動作を行なうことができるようになる(図 1-3a)。また視覚刺激のパターンや正しいボタン押しの順序を変えることにより新たな10セットの系列を作り、同じ被験者に対して繰り返し実験を行ない、結果の再現性を確認することができる。本章ではこのような一連のボタン押し動作の学習に関連する脳領域を同定する。

ところがこの課題のみでは、学習過程だけではなく、刺激に対する視覚反応やボタン押しのための指の運動に関係した脳活動も測定されてしまう。機能画像実験においては、こういった関心外の脳活動を差し引く別の課題が必要となる。そこで上記の学習課題に加えて疑似学習課題を用いた(図 1-3b)。この疑似学習課題では、学習課題と同様に2つの視覚刺激(セット)が提示され、被験者はこれに対応したボタン押しをする。ところがボタン押しの順序が正しかったかどうかはコンピューターによって確率的に決定され、実際にはボタン押しの正しい順序は存在しない。被験者は前もってそのことを伝えられ、どのようにボタン押しをしてもよいと指示される。また無意識のうちに一定のパターンでボタン押しをするようになること(潜在的学習)を防ぐため、各セットはランダムな順序で提示された。ここで疑似学習課題におけるボタン押しの間違いの確率を、学習課題におけるそれとはほぼ一致するようにプログラムすることにより、被験者は学習課題と同様の視覚運動プロセスを経験するが学習の要素は含まれていない状態を作り出すことができる。従って、両課題間の脳活動の差は、学習に関連した成分のみを反映すると考えられる。

#### fMRI 実験:

##### Data acquisition

実験は各42秒ごとのテスト条件とコントロール条件の8回の繰り返しからなり(そ

れぞれをブロックと呼ぶ)、テスト条件においては学習課題を行い、コントロール条件では疑似学習課題を行った(図 1-4)。この8ブロックのテスト条件では各被験者は同じ系列を繰り返し学習した。すなわち1-10セットまでの視覚刺激及び正しいボタン押し順序が一定の系列を、42秒×8ブロック=6分間弱の間繰り返すことになる。ここで、両条件間の指の運動量を一致させるために、またさらに学習に伴い運動量が変化してしまうことを防ぐために、1 Hzの音刺激で1秒ごとに1セットのボタン押しをするように設定した。またテスト条件とコントロール条件の間に6秒間、次の条件の指示を"Test"あるいは"Control"といった形で提示し、被験者が余裕をもって課題を切り替えられるようにした(instruction period)。

この合計12分48秒の実験の間、1.5TのMRI撮影装置(Siemens Vision; Erlangen, Germany)を用い、6秒間隔で合計128回の機能画像撮影を行い脳活動の測定を行った。撮影はT2\*-weighted gradient-echo echo-planar imaging(EPI)法(TR/TE/TI: 6000/66/300 ms, FA: 90 degree)により行ない、空間解像度1.8×1.8mm、スライス厚5mmで10スライスの軸位断画像を得た。各スライス面は、前交連と後交連を結ぶ線(AC-PC line)に平行になるように決めた。これにより前頭葉及び頭頂葉の大部分の活動を測定することが可能となる(図 1-5)。またこのEPI法によるT2強調画像はやや解像度に劣り、解剖学的位置決め困難を生じうるため、全脳の矢状断高解像度画像をT1強調法により撮影した(FLASH; TR/TE/TI: 2800/4/300 ms, FA: 15 degree, 空間解像度1×1 mm、スライス厚1 mm)。

#### Data analysis :

##### 各被験者ごとの脳活動分布

まず実験中の被験者の頭部の動きによる画像のずれを補正するため、得られた機

能画像に対して motion correction program (AIR 3.0; Woods et al. 1992, 1993) を適用した<sup>11)</sup>。次にこうして補正した 128 回の機能画像のうち instruction period の 16 回の画像を除いた 112 回について、各画素 (ピクセル) ごとにその核磁気共鳴 (MR) 信号値の時系列変化とテスト-コントロール条件の繰り返しに基づく矩型波の基準関数との相関係数を求めた (cross-correlation 法<sup>12)</sup>; Bandettini et al. 1992, 1993, Friston et al. 1994)。この相関係数が 0.3 以上の場合、そのピクセルに相当する脳領域は有意な活動を示したと考えた。これは t-検定で 0.1 % の統計的有意水準に相当する。有意な活動を示した画素を各被験者の脳構造画像上に黄色から赤のカラーコードで表示した。これにより各被験者ごとの学習関連脳領域の解剖学的位置が示される。脳回、脳溝の同定は Duvernoy (1991), Naidich et al. (1995), Ono et al. (1990) の図譜に基づいて行なった。

#### 各被験者の脳活動部位座標表示

このようにして表示された活動部位のうち、すべての被験者間で同じ脳回上にみられた部位が特に学習に強く関連した領域と考えられる。ところが同じ脳回上にあるとはいえ、その脳回において同じ位置にあるという保証はない。そこで次にこういった被験者間で共通してみられる脳活動部位を標準脳上で座標表示した。まず MEDx (Sensor Systems) の解析ソフトウェアを用いて各被験者ごとに脳の標準化を行なった。この操作では、各被験者の脳において、前交連 (AC)、後交連 (PC)、AC を通り AC-PC line に垂直な面 (VCA-plane) 上の脳の上下左右端、及び AC-PC line 上の脳の前後端の計 8 点を基準点として、non-linear transformation により Talairach-Tournoux の図譜 (Talairach & Tournoux 1988) に示された標準脳への空間的合わせ込みを行う。その上で、学習関連脳活動部位

<sup>11)</sup> AIR 3.0 は得られた一連の画像データの 1 セット (1 回の撮影で得られた 14 スライス画像) を基準画像として、他の画像の上下左右前後方向のずれを最小自乗法により補正して、基準画像にあわせこむプログラムである。これにより一連の画像の空間的誤差範囲を 0.5 mm 以下にすることが可能である (Jiang et al. 1995)。

<sup>12)</sup> その他にも、テスト、コントロール条件の信号値の比較に際して unpaired t-test や Kolmogorov-Smirnov test, Wilcoxon signed rank test, Mann-Whitney test を行なう方法もあるが、今回用いた cross-correlation 法は特に検定効果が高い、すなわち false negative, false positive 共に少ないことを示す報告がある (Xiong et al. 1996)。

を前交連を基準点 (0, 0, 0) とし、x-座標はこれより前方を (+) 後方を (-)、y-座標はこれより右方を (+) 左方を (-)、z-座標はこれより上方を (+) 下方を (-) として mm 単位で表示した (Talairach coordinate)。

### 全被験者の統計的脳活動分布

以上の解析は、7人の被験者で共通してみられた活動部位に関するものである。ところがこれらの領域以外にも数人の被験者にのみ活動のみられる領域がある。このような散発的にみられた活動が、7人の被験者をまとめて解析した場合に統計的に有意といえるかどうかを検証する必要がある。このためSPMの解析ソフトウェア (SPM96; Wellcome Department of Cognitive Neurology, University of London, [http://www. fil. ion. ucl. ac. uk](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk)) を用いて、7人の被験者の脳を空間的に標準化し (Friston et al 1995a)、次いで各被験者間での各画素のMR信号値の偏差をANCOVAにより標準化した (Friston et al 1995b)。この後、8回のテスト-コントロール条件の繰り返しによるMR信号値の時系列変化に対して、cross-correlation法による解析を行い、threshold  $Z=3.09$  以上の有意な変化を示した脳領域を求めた。この際、full-width half-maximum (FWHM) 4.5 mmの空間フィルターを用い、MR信号値の空間的拡がり Gaussian 分布をとるとの仮定のもとに (Friston et al 1994)、128x128の画素間についての多重比較を行ない、最終的な活動の空間的 threshold を  $p<0.05$  とした。以上の処理で得られた7人の被験者での統計的脳活動分布 (statistical parametric map) を標準脳 template 上に重ね合わせた。

### 結果:

#### 学習過程の行動解析

学習の過程は各試行につき何セットまでのボタン押しが完成したか (完成セット数) を試行数に対してプロットすることで示すことができる。図 1-6a に示すように、被験者は初めのうちは10セットの系列の前半、数セット目で間違った順序のボタン押しをしているが、同じ課題を繰り返すにつれて次第に多くのセットを完成できるようになり、

遂には10セットまでのボタン押しが完成した。通常8回のテストブロックのうちで3-5ブロック目でこの段階に到達する。この段階ではまだ次の試行では間違えることもあるが、さらに同じ課題を繰り返すにつれて何度やっても間違いなく10セットまでのボタン押しを行なえるようになった。この段階は通常5-7ブロック目であった。学習のスピードには被験者間で差があったが、以下の解析の対象とした7人の被験者はすべて連続して10セットまで完成できる段階まで到達した。また図1-6bに示すようにコントロール条件(疑似学習課題)における完成セット数は、テスト条件(学習課題)のそれとほぼ同様の傾向で変化した。

## fMRI 実験

### 各被験者ごとの脳活動分布

図1-7に、まず代表的な一人の被験者の脳活動を8スライスの断面で示す(motion correctionの過程で、当初の10スライスのうち一番上と一番下のスライスのdataは失われる)。有意な活動を示した部位が黄色-オレンジ色で示されているが、特に前頭葉の外側及び内側部、また頭頂葉の外側及び内側部に顕著な活動が見出される(赤円で示した部位)。これらは手続き学習に関連した脳活動を反映したものと考えられる。特にこの4つの領域は7人の被験者で同じように活動が認められた。これをT1強調画像の別の断面上にプロットすることにより、各被験者について同じ脳回上にみられていることが確認された(図1-8)。すなわち前頭葉の外側部の活動は中前頭回、特にintermediate frontal sulcusに沿って認められ、背外側前頭前野(DLPFC)に相当すると考えられた(Petrides and Pandya, 1994)。また前頭葉内側部の活動部位は、帯状回より上方かつ前交連より前方にみられた。この領域は前補足運動野(pre-SMA)に相当すると考えられた(Picard and Strick 1996)。頭頂葉の内側の活動は、帯状溝辺縁枝より後方かつ頭頂後頭溝より前方にあり、特にsubparietal sulcusに沿ってみられた。これは楔前部(precuneus)と呼ばれる領域に相当する。頭頂葉の外側の活動は、特に頭頂間溝(IPS)の後方にみられた。以上の4つの領域、DLPFC、pre-SMA、precuneus、IPSが学習関連脳領域と考えら

れた。

#### 各被験者の脳活動部位座標表示

さらにこれらの学習関連脳活動が同じ脳回、脳溝の中でもさらにはほぼ同じ位置にみられているかを確認するため、MEDxにより各被験者の脳の標準化を行った。表 1-2 に示すように7人の被験者間でこの学習関連脳領域はほぼ同じ座標上にあることがわかる。またこのうちの4名の被験者で、新しい系列を用いて追試を行ったところ同じ脳領域に活動がみられ、dataの再現性が確認された。

#### 全被験者の統計的脳活動分布

各被験者ごとの脳活動をみると、これら4つの領域以外にも小さな活動領域が散在する。これらの領域についても、すべての被験者のデータから統計的に有意な活動を示したといえるかを検証するために、SPMソフトウェアを用いて7人の被験者の脳活動のstatistical parametric mapを作った。図 1-9 に7人の被験者を通じて有意に活動した領域が標準脳上に示されているが、これまで述べたDLPFC、pre-SMA、precuneus、IPSの4つの領域に加えて、帯状回前方部の領域が活動していることがわかる。これは吻側帯状回運動野 (rCMA) に相当すると考えられる (Picard and Strick 1996)。ただしその他の領域に関しては、統計的に有意と判定されなかった。従って例えば図 1-7 にみられる島皮質などの領域の活動は、有意な学習関連活動とはいえない。

#### 考察：

##### 手続き学習

試行錯誤の過程を伴う手続き学習においては、少なくとも4つの領域、DLPFC、pre-SMA、precuneus、IPSが関与することが示された。こういった前頭及び頭頂連合野は、従来の研究では顕在的系列学習課題において活動が認められた部位である (表 1-1)。実際、試行錯誤を重ねて学習していく本課題は、意識的に正しい動作を獲得し

ていくという意味で顕在的な学習といってよいであろう。また実際同様の試行錯誤の過程を伴う系列学習課題を用いた研究でも、同じような活動部位が報告されている (Passingham et al. 1997, Jenkins et al. 1994, Jueptner 1997a, Schlaug et al. 1994, Grafton et al. 1995)。これまでの研究ではpre-SMAの記載がほとんどみられていないが、これはこの領域が最近になって分離同定されたためであり、従来SMAとして記載されているものの中に含まれている可能性がある。

一方、従来の潜在的系列学習課題を用いた研究では特に大脳基底核が重要な役割を果たしていることが示されてきた (Jueptner et al. 1997b, Rauch et al., 1995, 1997, Doyon et al., 1996, Kernadi et al. 1995, Shidara et al. 1998)。今回の実験ではこの領域の活動は認められなかったことから、本課題においては大脳基底核は重要な関与はしていないように見える。ところがこの解釈は慎重になされるべきであろう。これまでの研究からもfMRIではPETほど大脳基底核の活動を明らかに検出できないようである。これは局所脳血流が、大脳基底核では皮質におけるほど顕著に変化しないことによる可能性がある。従来報告されているfMRI 実験における大脳基底核の活動は、ほとんどが "Rest" 条件をコントロールとした実験で観察されており運動実行の要素を含んだものである (Bucher et al. 1995)。学習といった高次の認知過程に関係する活動を検出するためには、MRIの機種や磁場強度の問題が関わってくると考えられる。実際、PETによる顕在的系列学習課題では大脳基底核の活動が観察されており (Jenkins et al. 1994, Jueptner et al. 1997b)、さらに今回の実験と同じ手続き学習を用いた動物実験でも大脳基底核が重要な役割を演じていることが明らかにされている (Miyachi et al. 1997)。

さらに、連合学習課題、特にconditional motor learning に関しても従来より多くの研究がなされており、本実験と同様に前頭及び頭頂連合野の活動が確認されている (表1-1)。本実験の手続き学習課題は系列学習の要素とともに連合学習の要素が加わっており、今回の実験でみられた4つの領域の活動が、どちらに関係しているかは明らかではない。ただし注目すべきは、連合学習課題を用いた実験でよく観察されている運動前野 (PM) の活動が、今回の実験では見られなかったことである (Mitz et al. 1991, Germain and

Lamarre 1993, Deiber et al. 1997)。この領域は提示された物体に手をのばすという到達課題でもよく活動する部位であるが (Crammond and Kalaska 1996, Kettner et al. 1996, Sawaguchi 1997)、今回の実験ではコントロール条件でもランダムに提示される視覚標的に対応したボタン押しをしなければならず、到達課題と同じような状況になっている。このことがテスト条件でのPMの活動をさしひいた可能性が考えられる。

これらに対して適応学習や条件学習の際には、小脳の役割が重視されている。今回の実験では小脳は撮影範囲に含まれていなかったため、追加実験で2名の被験者について同じ課題を用いて小脳活動を測定したが、小脳において再現性のある学習関連活動は認められなかった。このことは一つには、本課題が外的刺激の変化に応じてon-lineに運動行動を調節するといった意味での、適応的な要素が少ない課題であることが理由として挙げられる。またもう一点、今回の実験では運動のペースが一定となるように制限を加えているために、時間的側面での制御の要素が少ない。このためタイミングに関与していることが示されている小脳の活動がみられなかった可能性もある。時間的側面での制御の神経機構については6章で述べる。さらに同じ学習課題を用いた動物実験では小脳歯状核が学習が完成した時期に重要な役割を果たすことが示されており (Lu et al. 1998)、本実験のような10分程度の学習ではまだ有意な小脳活動を検出できなかった可能性もある。

今回の実験では海馬領域の活動の計測は行えなかった。海馬は短期記憶による記憶情報が長期的な脳内表現を獲得するのに必要な、固定化 (consolidation) の過程に関与していることが知られており (Squire and Alvarez 1995)、学習に伴って活動が上昇する可能性も考えられる。

以下に本実験で同定された4つの学習関連脳領域、DLPFC、pre-SMA、precuneus、IPSのそれぞれが果たす役割について考察を加える。

#### DLPFC

まずヒトの中前頭回 (DLPFC) は、空間的な注意や作業記憶に関係することが知ら

れている (Jonides et al. 1993, Petrides et al. 1993a, McCarthy et al. 1994)。この領域は、サルでは principal sulcus 周辺部に相当すると考えられており、遅延空間記憶課題<sup>11)</sup>ではその遅延期間中持続した活動を示す神経細胞が見出されており、空間的な情報を on-line に保持している過程を反映していると考えられている (Goldman-Rakic 1987, Funahashi et al. 1989)。ところが、ヒトでは一口に DLPFC といっても広範な領域であり、最近の機能画像を用いた研究によるとさらにいくつかの小領域に分けられる可能性がある。これまでの主要な論文における DLPFC の活動部位の座標を表 1-3 に示した。空間的注意あるいは空間的な作業記憶に関連する前頭連合領域は、本実験の DLPFC よりも高い位置にあり中前頭回でも上前頭溝と中心前回に近い部位に存在する。また本実験の課題を言語で学習する、すなわち右上、左下などといって言語を介して正しいボタン押し順序を覚えることも可能であるが、言語の作業記憶課題でみられる活動は、本実験よりも低い位置、下前頭回にある。今回の実験と近い座標で活動がみられた課題としては、Petrides et al. (1993a) の self-ordered generation や Nagahama et al. (1996) の card sorting 課題、Salmon et al. (1996) らの verbal working memory の updating がある。すなわち単なる作業記憶のみではなくこれを能動的に操作する必要がある時に活動する領域であると考えられる。この意味で Fletcher (1998) らの言語記憶課題を使った実験で、左の DLPFC が記憶の書き込みの際に organizational structure を作る際に活動し、右の DLPFC が記憶の読み出しにあたっての monitoring に際して活動するとの意見は示唆に富むものといえる。今回の実験の手続き学習が、セットごとの正しいボタン押し順序を系列として再構成し、かつ現在のセットのボタン押しをしているかをモニターしながら再生する過程であることを考えると、Fletcher et al. (1998) の実験と同様の領域が活動したことは妥当なものと考えられる。

<sup>11)</sup> 空間的位置の記憶を一定時間保持させた後、再生させる課題。例えば、スクリーン上の空間的位置に標的が示された後これが消え、ある遅延期間をおいた後にこの位置に向けて眼球運動あるいは到達運動を行なう。

#### Pre-SMA

次にpre-SMAに関してであるが、従来の研究では前頭葉内側面の活動は、補足運動野として一括して表現されていた。ところが最近のサルを用いた実験から、前頭葉内側面は生理学的、細胞構築学的に、前方のpre-SMAと後方の固有補足運動野(SMA-proper)の2つの領域から成ることが明らかとなった(Rizzolatti et al., 1990; Matelli et al. 1991; Matsuzaka et al. 1992; Tanji 1994)。さらにこの2つの領域は他の領域との線維連絡の面からも異なっていることが明らかにされている(Hutchins et al. 1988; Dum and Strick 1991; Bates and Goldman-Rakic 1993; Luppino et al. 1993, 1994; Lu et al. 1994; He et al. 1995; Matelli et al. 1995; Matelli and Luppino 1996)。これと対応するように、ヒトの前頭内側面も前交連を通る面で機能的に異なる2つの領域に分けられることが示され、サルと同様にそれぞれpre-SMAとSMA-properと命名された(Picard and Strick 1996)。Pre-SMAは運動制御の高次の側面に、SMA-properはより運動実行に近い側面を制御していることが示されている。実際、本課題を用いた先行研究でpre-SMAは学習に際して、SMA-properは運動実行に際して活動することが明らかになっている(Hikosaka et al. 1996)。Pre-SMAがDLPFCから投射を受けていることを考慮すると(Dum and Strick, 1991; Matsuzaka et al., 1992; Luppino et al., 1993)、DLPFCの高次の情報が運動に変換される過程にpre-SMAが関与している可能性が挙げられる。実際pre-SMAは作業記憶課題を行なう際にも活動することが示されている(Paulesu et al. 1993; Buckner et al. 1996; Fiez et al. 1996)。さらに運動課題を用いた研究ではこの領域は、運動の選択あるいは切り替えに関与していることが示されている(Deiber, et al. 1991, Deiber et al. 1996, Humberstone, et al. 1998)。Pre-SMAの果たす役割についてのさらなる検討、特にこの領域が連合学習と系列学習のいずれに関係しているかについての議論は3章で述べる。

#### Precuneus

Precuneusは従来動物実験による研究が少ない領域であるが、視覚運動変換に関係していることが報告されている(Ferraina et al. 1997)。ヒトではこの領域の傷害で道順記

憶傷害がみられ、海馬傍回の障害による街並みの記憶障害と対比されている(高橋、河村 1995)。さらに precuneus は機能画像研究でも道順探し課題やプロット課題において活動することが示されている(Ghaem et al. 1997, Maguire et al. 1997)。このことは precuneus が場面ごとの連合的な記憶ではなく、順序をもった場面の系列としての記憶に関与していることを示唆する。この意味で本課題の順序をもった視覚刺激と共通点があると考えられる。その他、precuneus が言語記憶の読み出しに関与しているとの報告もあるが(Grasby et al. 1993; Shallice et al. 1994; Buckner et al. 1996)、この領域は特に視覚的にイメージできる語について強い活動がみられることから、やはり視覚との深い関連が示唆される(Roland and Gulyas 1994; Fletcher et al., 1995b, 1996)。ところが一方で指の対立運動の系列の長さ按比例して precuneus の活動が上昇することも指摘されている(Sadato et al. 1996)。この領域が視覚あるいは運動の系列のいずれにより関与しているかは今後の検討を要するところである。

#### IPS

IPSは dorsal visual system の中に位置づけられており、空間的情報を担っていると考えられている(Ungerleider and Mishkin, 1982)。一方でこの領域の活動は知覚よりも運動や意思を反映したものであるとの意見もある(Goodale and Milner, 1992; Mazzoni et al. 1996; Snyder et al. 1997)。特に今回の手続き課題は視覚刺激の空間的位置の記憶あるいは空間的要素を含んだ運動の記憶を要求するものであり、IPSに学習関連活動がみられたことは妥当なものであろう。IPSはサルではAIP、LIP、PIP、MIPなどに細分化されているが(Andersen and Gnadt, 1989)、ヒトでもその前方部は手の運動に、後方部は眼球運動に関係することが示されている(Kawashima et al. 1996; Petit et al., 1996)。今回の学習関連活動は特にIPSの後方の領域にみられていることから、眼球運動に関係している可能性がある。ところで1名の被験者について同じ実験条件で眼球運動を記録したところ、サケット運動の数はテスト条件とコントロール条件で差がみられなかった。このことからIPSの活動は、眼球運動量そのものを反映するのではなく、眼球運動の中でも学習に関

連した要素、例えば学習によって獲得された予測的な眼球運動や手と目の協調動作を反映している可能性がある。

#### CMA

その他に帯状回前方部の領域にも有意な学習関連活動が同定された。近年のサルの研究からは帯状回運動野は、少なくとも3つの領域(CMAr、CMAv、CMAd)に分けられるとされている(Picard and Strick 1996)。今回の実験で学習関連活動のみられた領域はrCMAに相当すると考えられる。この部は運動そのものではなく、より高次の認知的過程に関与することが示されており、特に誤りの検出や行動の on-line monitoring に関係するとの報告がある(Carter et al. 1998)。新しい系列動作を獲得する際の注意深い行動には、この領域が重要な役割をもつといえよう。

#### Learning network

以上の領域はいずれも単独で機能しているわけではなく、お互いに線維連絡があることが知られている。前頭連合野と頭頂連合野の結合様式に関しては多くの研究があり、特にIPSの諸領域のうちLIPはprincipal sulcusの周辺から背外側部にかけて、またprecuneusに相当するarea 7mは補足運動野(おそらくはpre-SMAを含む)やprincipal sulcusの背側部に結合していることが示されている(Cavada and Goldman-Rakic 1989)。この結合により頭頂連合野における空間情報を主体にした視覚情報が前頭連合野に記憶として短期的に保持されたり、あるいは逆に前頭連合野からトップダウン的な注意の対象として頭頂連合野の視覚情報が操作されると考えられる。今回の実験の学習の過程でIPSとDLPFC、またprecuneusとDLPFCあるいはpre-SMA間でこのような情報のやりとりが行なわれていると考えられる。さらにpre-SMAはDLPFCから強い投射を受けていることが知られている(Dum and Strick, 1991; Matsuzaka et al., 1992; Luppino et al., 1993)。

このようにDLPFC、pre-SMA、precuneus、IPSは一つのネットワークとして学習に必要な情報操作を行なっていると考えられる(図 1-10)。それでは学習に伴う認知的情

報処理様式の変化は、具体的にはどのような脳活動の変化として現われてくるのであろうか。この学習のためのネットワークは、一つの固定したシステムとして一体となって働いているのであろうか。これに関しては次章の学習関連脳活動の時系列変化の解析で述べる。

#### 結論：

手続き学習にあたって、DLPFC、pre-SMA、precuneus、及びIPSが学習に関係した活動を示した。それぞれは学習に伴う能動的な記憶の操作を反映するものと考えられる。

## 2章

### 手続き学習における脳活動時系列変化の解析 (fMRI 実験)

#### 目的:

前章では手続き学習において、背外側前頭前野 (DLPFC)、前補足運動野 (pre-SMA)、楔前部 (precuneus)、頭頂間溝後部 (IPS) の4つの領域が活動することが明らかとなった。ところがこの課題を学習している最中に、被験者の行動様式は徐々に変化してくる。すなわち学習初期には試行錯誤をしながら注意深く課題を行っているのに対して、同じ系列を繰り返し行うにつれて次第に誤りがなくなり、学習後期にはさほど注意を払わなくとも正確かつスムーズに課題を行えるようになる。この attentive performance から automatic performance への行動様式の変化は、脳内の認知的情報処理過程の変化の現われと考えられる。すなわちこの学習過程は脳活動パターンの変化を伴っているであろう。従って前章でみられた学習関連領域の活動も学習に伴って徐々に変化していくことが考えられる。本章においては1章のfMRI実験のdataをもとに、DLPFC、pre-SMA、precuneus、IPSの学習に伴う時系列活動変化を解析する。従来の研究では、学習の初期に前頭連合野と頭頂連合野が活動し (Jenkins et al., 1994; Schlaug et al., 1994; Grafton et al., 1995; Jueptner et al., 1997a)、課題が十分学習されるとその活動が減少することが示されている (Seitz et al., 1990; Grafton et al., 1994; Jenkins et al., 1994)。ところが、これらの領域の活動が学習のどの時点で減少するか、また領域間で学習に伴う脳活動の時系列変化に差があるかについての研究は数少ない (Shadmehr and Holcomb, 1997; Toni et al. 1998)。これらの点を明らかにするため、まず被験者の行動実験から学習過程を初期、中期、後期の3段階に分け、各学習段階における脳活動を解析した。

#### 行動実験

##### 対象:

右利き正常人4名(年齢:33-38)

#### 方法:

まず学習のどの時点で脳内認知的情報処理様式が大きく変化したかを明らかにするため、学習過程におけるボタン押し反応時間の推移を4人の被験者について解析した。1章のfMRI実験では被験者は1Hzで一定のペースでボタン押しをするように指示されていたが、この行動実験では、できるだけ素早くボタン押しをし、かつ誤りをできるだけ少なくするように指示した。学習過程の指標としては、各試行で何セットまで完成したか(完成セット数)と、各試行で1セットを完成するのにかかった平均時間(セット完成時間)の2つを用いた。各被験者は同じ系列について、10分間でできるだけ多くの試行を行った。

#### 結果: 学習過程の行動解析

すべての被験者とも、同じ系列を繰り返すにつれて誤りが少なくなり、最後にはほとんど間違いなく10セットまでのボタン押しを行なえるようになった。図2-1に代表的な被験者の例を示したが、試行錯誤を繰り返している学習初期の段階ではボタン押しの反応時間はむしろ短く、試行数を重ねるにつれて次第に増加し、初めて10セット完成した段階では反応時間が最も長くなった。次いで同じ系列を繰り返すうちに誤りの回数が減少し、これとともに反応時間も次第に減少する(学習中期)。最後に、何度系列を繰り返しても間違いなく10セット完成できるようになった段階(学習後期)では、反応時間は短い値で一定となっている。次に4名の被験者の反応時間を、試行錯誤を繰り返して10セットまで完成していない学習初期の段階、初めて10セット完成したもののまだ間違いのある学習中期の段階、何度系列を繰り返しても間違いなく10セット完成できるようになった学習後期の3段階にわけて解析した。図2-2のように各段階の平均反応時間はそれぞれ657ms、839ms、662msとなり、初期には短く、次いで増加し、また短くなるという傾向が得られた。このような反応時間の変化は、脳内認知的情報処理過程の変化を表わしていると考えられる。そこでこの反応時間の分析結果に基づき、fMRI実験における学習過程も同様に3段階に分け、脳活動時系列変化の解析を行なっ

た。

#### fMRI 実験

対象：

右利き正常人 7 名 (年齢: 29 - 50)

方法：

#### 信号強度変化と学習成績との相関

各被験者ごとに、4つの学習関連領域、DLPFC、pre-SMA、precuneus、IPSについて instruction period を除いた合計 112 回の撮影それぞれについて画素間の平均 MR 信号値を算出した。次いで、各テストブロックについてその前後のコントロールブロックに対する相対的 MR 信号強度増加度 (delta SI) を計算した (図 2-3)。

$$\text{Delta SI} = 100 \times ([\text{SI-T}(n)] - [\text{SI-C}(n, n+1)]) / [\text{SI-C}(n, n+1)]$$

[SI-T(n)]： n 番目のテストブロックの平均 MR 信号値

[SI-C(n, n+1)]： n 番目と (n+1) 番目のコントロールブロックの平均 MR 信号値

この delta SI は、学習関連脳活動の程度の間接的な指標となる。従って 8 回のテストブロックについて対応する delta SI をプロットすることにより、学習関連脳活動の推移を表すことができる。この考えに基づき、各被験者ごとに delta SI を学習成績と対比させることにより両者の相関を解析した。

次いで 7 人の被験者全員の data をあわせた評価を行なった。各被験者ごとに学習の進む速さは異なるためこれを補正するため、8 回のテストブロックを完成セット数の推移に基づいて 3 つの学習段階、学習前期、中期、後期に分けた。

- > 学習前期：被験者がまだ10セットまで完成せず、試行錯誤を繰り返している段階のブロック
- > 学習中期：被験者は10セットまで完成したが、同じブロック内でまだ間違いをしている段階のブロック
- > 学習後期：被験者は10セットまで完成でき、そのブロック内で一度あるいは全く間違いをしない段階のブロック

これは先程の完成セット数の推移によって反応時間が異なるという行動実験の結果に基づいた分類である。各学習段階における脳活動を解析することにより、学習に伴う脳活動の時系列変化を評価することができ、またこの方法であれば被験者間の学習の速さの違いを補正することが可能となる。脳活動の解析には、MR 信号値の相対的増加度及び活動面積を指標とした。

#### 脳活動時系列変化：信号強度変化

まず1章で明らかとなった DLPFC、pre-SMA、precuneus、IPS の4つの領域について、3つの学習段階(学習初期、学習中期、学習後期)の delta SI の平均を算出し、各学習段階における脳活動の指標とした。各学習段階間での活動の差は、7人の被験者で各学習段階ごとの delta SI を Wilcoxon signed rank test で比較することにより解析した。

#### 脳活動時系列変化：活動面積変化

前項の信号強度変化に基づく脳活動の解析は、あらかじめ活動領域を DLPFC、pre-SMA、precuneus、IPS の4つにしぼったものである。この方法では他の領域にも活動が存在していても見逃されてしまう可能性がある。活動面積を指標とした解析法は、各学習段階ごとの脳活動分布(activation map)に基づいたものであり、この可能性はない。反面 MR 信号値の強弱については考慮していないため、前述の信号強度変化に基づく

解析とは相補的なものである。1章では、8回のテスト-コントロールの繰り返し全体における信号時系列に対してcross-correlation法を行ない、activation mapを解析した。これは3段階の学習過程の脳活動の平均を示しているに過ぎない。今回は図2-4に示すように、各学習段階の信号時系列に対して個別にcross-correlation法を行なった。この際、相関係数の閾値(threshold CC)がt検定で $p < 0.01$ に相当するように設定した。

$$\text{threshold CC} = [t^2/(t^2+n-2)]^{1/2}$$

t: (n-2)の自由度における $p < 0.01$ のt値

n: 各学習段階におけるdata point数(撮影回数)

例えば、ある被験者が4回目のテストブロックで10セットまで完成したとすると、初期の学習段階は1-3回目のブロックに相当する。従って、この間の撮影回数は7(scan) x 2(条件) x 3(ブロック)で42になる。自由度40の時の $p < 0.01$ に相当するt値は2.423であるから、threshold CCは上式より0.3578となる。このようにして、一人の被験者につき3つのactivation mapを作った。それぞれは、各学習段階における脳活動を反映していると考えられる。単独で活動している画素は解析からはずし、少なくとも4人以上の被験者で共通してみられた領域について各学習段階における活動画素数(活動面積)を計算し、Wilcoxon signed rank testで比較を行なった。

結果:

#### fMRI 実験

##### 信号強度変化と学習過程の相関

4つの学習関連領域についてのMR信号値の時系列変化をみると、図2-5に示すようにDLPFC及びpre-SMAは最初のうちは大きく次第に減少してくるのに対して、precuneusでは学習の中期で大きく、IPSは学習の後期で次第に上昇する傾向にあった。

さらにこの各テストブロックにおける MR 信号値の相対増加度 (delta SI) の推移は各被験者における学習の進行の速さと相関していた。図 2-6 に示すように学習の速い被験者 (B) では (下段に完成セット数の推移を示す) 平均的な被験者 (A) と比較して、早い段階で DLPFC 及び pre-SMA の delta SI が減少し始め、precuneus の delta SI のピークも早い段階にある。これに対して学習の遅い被験者 (C) では、DLPFC 及び pre-SMA の delta SI は高いままであり、反対に precuneus と IPS の delta SI は低いままであった。この被験者 (C) は実験期間中に学習後期にまで達しなかったため、以下の解析の対象となった 7 人の被験者には含まれていない。

#### 脳活動時系列変化：信号強度変化

前項では各テストブロックにおける脳活動の推移を解析した。ここでは各学習段階における脳活動の推移を解析する。7 人の被験者の 3 段階の学習過程の delta SI をみると (図 2-7)、左 DLPFC は学習初期に高く中期以降は減少を示す。また右 DLPFC と pre-SMA は学習初期と中期に高く後期には減少を示す。これに対して precuneus では学習中期にのみ高く、初期と後期は低くなっている。また IPS は初期には低く、中期と後期で増加を示した。これらはすべて  $p < 0.05$  で有意な変化であった。

#### 脳活動時系列変化：活動面積変化

次いで活動面積変化を指標とした解析を行なった。図 2-8 に 1 人の被験者の学習 3 段階の activation map の 3 スライスを示す。1 章の解析と同様に DLPFC、pre-SMA、precuneus 及び IPS に活動が認められた。ところが各段階の活動面積は、領域によって異なったパターンで推移していることが明らかとなった。すなわちこの図 2-8 では左 DLPFC の活動画素数は、学習初期、中期、後期にかけて  $7 \rightarrow 2 \rightarrow 2$  と減少を示した。ところが precuneus については、 $5 \rightarrow 9 \rightarrow 5$  と学習中期にのみ上昇し、左 IPS は  $0 \rightarrow 4 \rightarrow 5$  と次第に増加した。またその他の領域については 4 人以上の被験者で共通して活動した領域はなかった。従い、1 章であげた 4 つの領域が各学習段階においても主たる学習関

連領域と考えられる。次に7人の被験者で活動画素数の推移を追うと、DLPFCは学習初期に、pre-SMAは学習の初期及び中期に、precuneusは特に学習中期に、またIPSは学習の中期及び後期に最も高い活動を示した(図2-9)。この結果は、統計的に有意( $p<0.05$ )であることが示され、前項の信号強度変化に基づく測定法と全く同じ結果であった。

考察:

#### 学習における前頭葉から頭頂葉への脳活動推移

本実験で示された脳活動の推移は、被験者の行動上の学習過程と相関することから、学習における脳内情報処理過程を反映するものと考えられる。また信号強度変化と活動面積変化に基づく解析の双方から、1章で挙げたDLPFC、pre-SMA、precuneus、IPSの4つの脳領域が学習に伴って異なった時系列で活動を変化させることが明らかとなった。すなわち、まずおおまかに言って学習の初期には前頭葉が活動し、学習が進むにつれて頭頂葉が活動するようになるといえる。Shadmehr and Holcomb (1997)もforce fieldにおける運動学習に際して、同様の前頭葉から頭頂葉への脳活動推移を見出している。彼等は初期学習から6時間以上間隔をあけたmemory consolidationの時点で活動の変化を認めたが、本論文の約10分間の学習実験においても同様のconsolidationの機序が働いている可能性がある。またさらに今回の実験では、前頭葉あるいは頭頂葉の中でも活動の時系列変化が部位によって異なることが明らかとなった。すなわち左DLPFCの活動は学習初期に高く中期以降は減少を示すのに対して、右DLPFCとpre-SMAは学習初期と中期に高く後期には減少を示す。またprecuneusの活動は学習中期にのみ高く、初期と後期は低くなっているのに対して、IPSは初期には低く、中期と後期で増加を示した。このことは、1章で示した学習ネットワークはどの学習段階でも活動しているが、各段階によって異なった脳領域が特に強く活動することを示している。それでは個々の学習段階ではどのような情報処理、認知的プロセスが働いているのだろうか。

### 宣言的段階から手続き段階への推移

Fitts (1964) や Anderson (1982) によると、繰り返し学習により認知的過程は宣言的段階から手続き段階へと推移する (図 2-10)。すなわち学習初期の宣言的段階 (declarative stage) では、我々は一つ一つの動作を注意深く行い、もっぱら正しい動作を獲得することに注意をむける。また獲得された動作はしばしば言語的に作業記憶内で反復され、より強固なものとしていく。こうして得られた宣言的知識は直接実行されるわけではなく、意識的に想起された後、行動に変換され実行される。この段階では処理速度と行動の正確さは逆相関し、Fittsの法則に従う (trade-off between speed and accuracy)。ところが、同じ一連の動作が何度も反復されると、次第に一つ一つの動作同士が結びつきあい、一連の系列動作 (手続き動作) として獲得されるようになる。この過程を移行段階 (transitional stage あるいは knowledge compilation stage) と呼ぶ。こうして一連の系列として獲得された後も、手続きは実際に使われることによりより効率的な形に変化していく。また一旦手続き化が行なわれると意識的な想起や解釈が不要となり、行動は自動化される。この段階では正確にかつ素早く動作を行なうことができる。すなわちFittsの法則に従わなくなり、このことは行動のoperating characteristicそのものが変化したことを示唆する。この段階が手続き段階 (procedural stage) である。

行動実験で観察された学習に伴う反応時間の推移は、この宣言的段階から手続き段階への移行として説明可能である。初期には完成セット数に比例して反応時間 (情報処理時間) は増加する。このことは処理されるべきアイテムの数が増えるに従って処理時間が延長するという注意を必要とする操作の特徴に一致する (Sternberg 1966; Sternberg et al. 1978)。10セット完成した段階で反応時間は最大となるが、同じ系列を繰り返すにつれて反応時間は今度は減少に転じる。このことは自動的に実行され得る手続き化のプロセスが起こってきたことを示唆している。完全に手続き化が行なわれた学習後期の段階では反応時間は短くなる (Treisman and Gelade 1980; Schneider and Fisk 1982; Fendrich et al. 1991)。

前章で述べたように、DLPFC、pre-SMA、precuneus及びIPSは互いに線維連絡をもった1つのネットワークとして働いていると考えられる。ところが、領域間で活動の時系列変化に差がみられたことは、この学習のためのネットワークは、一つの固定したシステムとして一体となって働いているのではなく、そのネットワーク内での活動の比重が変化しつつ働くダイナミックな機構であることを示唆する。学習における前頭葉から頭頂葉への脳活動推移も、学習の宣言的段階から手続き段階への移行と考えられる。別の言い方をすると、学習過程においてそれぞれの領域が異なった役割を担っていることを示す。左DLPFCが学習初期にのみ活動し、右DLPFCが中期まで活動するのは、前者が記憶の書き込みに際して働くのに対して後者が記憶の読み出しに際して働くという従来の報告と一致する (Petrides et al., 1993b; Shallice et al., 1994; Tulving et al., 1994; Fletcher et al., 1995a; Fletcher et al., 1996)。また最終的にこれらの領域の活動が学習に伴って減少することもこれまでの報告と一致するものである (Jenkins et al., 1994; Shadmehr and Holcomb, 1997)。またpre-SMAはDLPFCと同じ時期に活動が認められており、この領域がDLPFCからの線維投射をうけることを考え合わせると、DLPFCと同様の記憶に対する操作を行なっている可能性が推測される (Paulesu et al., 1993; Buckner et al., 1996)。ただしこの領域の活動が単にDLPFCの活動を反映しただけの副産物ではなく学習に必須な領域であることは、5章のpre-SMAの機能的ブロックの実験で確認する。一方precuneusが学習中期に活動していることは、この領域が意識的な記憶、特に視覚的な系列記憶の読み出しに関係しているとの報告と矛盾しない (Ghaem et al., 1997; Maguire et al., 1997; Fletcher et al., 1995b; Fletcher et al., 1996)。こういった意識的な記憶の読み出しの過程は手続き化が進むにつれて自動化され、これに伴って右DLPFCやprecuneusの活動が減少したものと考えられる。これらに対してIPSの活動はこの実験では学習後期まで残っている。1章ではこの領域が学習に関連した予測的な眼球運動や手との協調に関与している可能性を示唆したが、サルを用いた実験では予測的な眼球運動はある程度学習が進んだ段階ではじめて観察されており (Miyashita et al. 1996a)、学習後期にみられたIPSの活動と一致したものと思われ

る。またこのようなIPSの活動変化はこの領域が長期的な記憶に関与している可能性を考えさせるが、別の機会の実験でさらに学習が進んだ段階で脳活動を計測したところ、IPSの活動もみられなくなった。学習が十分に進んだ段階では目を閉じてでも課題を行なうことができ、眼球運動制御そのものが不要となることを反映しているのかもしれない。

以上のように、DLPFC、pre-SMA、precuneus及びIPSで構成される学習関連ネットワークは固定したものではなく、ダイナミックにその活動の重みづけを変化させていく、すなわち情報処理の中心となる領域が刻々と変化していくことが明らかとなった(図2-11)。今回の実験では脳活動量の変化に基づいて解析を行なったが、より実際的には脳内の情報の流れの変化として理解していく必要がある。この意味で、最近の機能画像実験による領野間の機能的結合度(functional connectivity)の評価により、このような脳活動のダイナミックな側面が一層明らかになることが期待される(Buche and Friston 1997)。

#### 結論：

学習関連脳領域は学習に伴って異なった時系列で活動を変化させる。左DLPFCの活動は学習初期に高く中期以降は減少を示すのに対して、右DLPFCとpre-SMAは学習初期と中期に高く後期には減少を示す。またprecuneusでは学習中期にのみ高い活動を示すが初期と後期は低くなっているのに対して、IPSは初期には低く、中期と後期で増加を示した。このことは手続き学習に関与する脳内ネットワークは、学習の宣言的段階から手続き段階への移行に伴いダイナミックに変化していく機構であることを示唆する。

### 3章

#### 視覚運動連合学習と系列学習の関係の解析 (FMRI 実験)

##### 目的:

本章では特に前補足運動野 (pre-SMA) の役割に焦点をあてる。1、2章の実験からこの領域は手続き学習の初期、すなわち手続きを獲得する際に活動することが明らかとなった。ところがこの課題には、各セットごとに視覚刺激に対する正しいボタンの押し方を獲得するという視覚運動連合学習と、提示される10個のセットの順序を獲得する系列学習の2つの学習要素が含まれていた。またさらにこの系列の中には、視覚刺激の提示順序(視覚系列)と運動パターンとしての順序(運動系列)の2つの要素が含まれる。本章では、pre-SMAがこれら視覚運動連合、視覚系列及び運動系列のうちいずれと最も深く関わっているかを、学習に際してのpre-SMAの活動の時系列変化を手がかりに解析した。

##### 対象:

右利き正常人6名(年齢:29-50)

##### 方法:

##### 実験課題:

各被験者は、位置系列課題(Pos-Seq)、色系列課題(Col-Seq)、色運動連合課題(Col-Map)の3つの学習課題を行なった。1、2章の課題と同様に、スクリーン上の2x2のマスの中に2個の円形の視覚刺激(セット)が提示され、被験者はその刺激に対応したボタンを順に両手の人さし指と中指を使って押す(図3-1)。各セットごとのボタン押し順序はあらかじめ決められており、被験者は試行錯誤によりこれを見い出さなければならぬ。ボタン押しの順序が正しければ次のセットに進み、間違えれば第一セットか

らやり直しとなる。こうして合計6セットあるいは10セットの組み合わせのボタン押しの順序を学習する。

**位置系列課題 (Pos-Seq)** : これは、1、2章で用いたのと同じ課題である。すなわち10セットが一定の順序で提示され、各セットについて視覚刺激の位置に基づいて正しいボタン押し順序が定められている。例えば図3-2の場合は、第1セットは左下から右上へのボタン押しが正しい反応であり、第2セットは左上から右下が正しい反応である。図3-1に示すように、被験者は4つのボタンそれぞれに対して同じ指を使うように指示されているので、各試行ごとの指の運動順序は同じである。つまり運動の系列としては、図3-2の第1セットでは左手の人差し指次いで右手の中指で、第2セットでは左手の中指次いで左手の人差し指の順序でボタン押しをすることになり、これは全ての試行で不変である。すなわちPos-Seqでは、刺激の位置に基づく視覚系列と指の運動系列の両者が繰り返し学習される。

**色系列課題 (Col-Seq)** : これに対してCol-Seqは、同様に10セットが一定の順序で提示されるが、この場合は視覚刺激の色に基づいて正しいボタン押し順序が定められている。例えば図3-2の第1セットの場合は赤-青が、第2セットの場合は黄-赤が正しい反応である。ここで注意すべきことは、次の試行の際には刺激の提示される位置が変わっていることである。したがって(赤→青)→(黄→赤)→といった色の系列でどのボタンを押すべきかを覚えるものの、使う指は試行ごとに異なる。つまり図3-2の上の試行では、第1セットでは左手の人差し指次いで右手の中指でボタン押しをするが、次の試行では同じ第1セットに対して右手の中指次いで左手の中指でボタン押しをすることになる。すなわちCol-Seqでは刺激の色に基づく視覚系列は学習されるものの、指の運動系列は試行ごとに変化し学習されない。

**色運動連合課題 (Col-Map)** : Col-Mapも色に基づいて正しいボタン押し順序が決められているが、セット数は6である。この6種類の刺激は各試行ごとに順序を変えて提示される。従って何番目に提示されるかとは無関係に、色の組み合わせでボタン押し順序が決まる。例えば図3-2では、赤と青の組み合わせに対しては常に(赤→青)の順

でボタン押しをする。この組み合わせは図の上の試行では1セット目に提示されているが、次の試行では3セット目に提示されている。つまりCol-Mapでは視覚系列、運動系列ともに試行ごとに変化する。

以上の3つの課題では、各セットごとに刺激に対する正しいボタン押し反応を学習する過程、すなわち視覚運動連合の獲得が共通して必要とされる。ところが、Pos-Seqではさらに運動系列と視覚系列の両者が、Col-Seqでは視覚系列のみが獲得されるのに対してCol-Mapでは系列の要素がない(図 3-3)。

#### fMRI 実験:

##### Data acquisition:

これら3つの学習課題、Pos-Seq、Col-Seq、Col-Mapをテスト条件とし、どのような順序でボタンを押してもよい疑似学習課題(1、2章参照)をコントロール条件として、3つのfMRI実験を行なった。6人の被験者で3つの実験の順序をcounterbalanceした。テスト条件とコントロール条件は、42秒間ずつ交互に8回繰り返され、各条件の間には次の条件の指示が6秒間提示される(instruction period)。この間、1.5 TのMRI撮影装置(Siemens Vision; Erlangen, Germany)を用い、6秒間隔で合計128回の機能画像撮影を行い脳活動の測定を行った。撮影条件は1章と同様であり、空間解像度 $1.8 \times 1.8$  mm、スライス厚5 mmで10スライスの軸位断機能画像を得た。

##### Data analysis:

まずこの実験中の被験者の頭部の動きを補正するため、得られた機能画像に対してmotion correction program (AIR 3.0; Woods et al. 1992, 1993)を適用した。次に、各実験について補正した128回の機能画像のうちinstruction periodの16回の画像を除いた112回について、cross-correlation法により有意な学習関連脳領域を同定した(threshold coefficient: 0.35,  $p < 0.0001$ に相当)。この際活動の空間的拡がり Gaussian分布をとるものと考え、FWHM 4.5 mmの空間フィルターを適応した(Friston et al. 1994)。本章では特

に pre-SMA の活動の解析が目的である。そこで、各被験者について帯状溝より上方かつ前交連より前方の前頭葉内側面で活動した領域について、関心領域 (region of interest: ROI) を定めた。この際、3つの fMRI 実験で一致した脳領域の活動を解析するために、それぞれの実験のうちいずれか1つ以上で活動の認められた画素全てを含むように ROI を設定した。この ROI の MR 信号値の平均値を各ブロックごとに算出し、次いで各テストブロックについてその前後のコントロールブロックに対する相対的 MR 信号強度増加度 (delta SI) を計算した (2章と同様)。この delta SI を8つのブロックに対してプロットすると、pre-SMA の活動の時系列変化が得られる。

ところが各被験者、及び各実験ごとに学習のスピードは異なる。そこで各ブロックごとのボタン押しの正解率に基づいて、8個のブロックを4つの学習段階にわけた。まず各ブロックで行なった全セット数に対する正解したセット数の割合 (正解率) を出し、下のようにレベル1から4に分類した。

レベル1：70% < 正解率のブロック

レベル2：80% > 正解率 > 70% のブロック

レベル3：90% > 正解率 > 80% のブロック

レベル4：正解率 > 90% のブロック

そのうえで各レベルにおける pre-SMA の ROI の平均 delta SI を算出した。こうすることにより、被験者間及び実験間での学習のスピードの差を補正することができ、pre-SMA における学習関連活動の変化は、レベル1から4にかけての delta SI の変化として表現される。この時系列変化を実験間で比較するために、6人の被験者について、delta SI を従属変数とし2要因 (課題、レベル) のANOVAを行なった。

結果：

すべての被験者で、3つの課題においてレベル1からレベル4までの学習成績の

向上がみられた。3つの課題とも学習関連脳活動は、前頭葉の外側及び内側部、また頭頂葉の外側及び内側部にみられた。これらは1章の実験における DLPFC (前頭前野)、pre-SMA、precuneus、IPS に相当する。このうち本章では pre-SMA の活動について解析する。各被験者において、pre-SMA の活動は3つの課題ではほぼ重なり合う領域にみられた。これらをすべて含むように3つの実験で共通の ROI を設定した (図 3-4a、緑の線で囲まれた領域)。この領域の MR 信号値の時系列変化をみると、図 3-4b のようにテスト条件 (灰色) で高く、コントロール条件で低くなっている。この MR 信号値のテスト条件とコントロール条件の差は、学習関連活動を反映すると考えらる。ところがこの MR 信号値の差は、Pos-Seq あるいは Col-Seq では学習とともに次第に下がってくるのに対して、Col-Map では一定であった。このことは pre-SMA の活動の時系列変化が、学習課題によって異なることを示唆する。

6人の被験者において pre-SMA の活動 (delta SI) を学習レベルごとに算出して表わすと図 3-5 のようになる。先程と同様に Pos-Seq あるいは Col-Seq では次第に delta SI が下がってくるのに対して、Col-Map では一定となっている。ANOVA を行ったところ、課題とレベルは有意な相互作用 ( $F_{6,30} = 11.7; p < 0.01$ ) を示した。また post hoc testing (Tukey's HSD method) により、Pos-Seq と Col-Seq ではレベルによって delta SI が有意に変化するが ( $p < 0.01$ )、Col-Map については有意ではないことが示された ( $p > 0.05$ )。

#### 考察:

##### 連合学習と系列学習

本章の実験は、pre-SMA が連合 (視覚運動連合) と系列のいずれに関係しているかを知ることを目的としている。図 3-3 に示したように、Col-Map が連合学習のみを含むのに対して、Pos-Seq と Col-Seq は系列学習の要素も併せもっている。ここで pre-SMA の活動が3つの課題で共通して認められたことから、pre-SMA は系列よりも連合に関係しているといえる。一方系列の存在する学習課題 (Pos-Seq と Col-Seq) では、pre-SMA の活動は学習の進行に伴って徐々に減少した。これらの系列の要素を含んだ学習課題では、

学習初期には各セットごとに視覚運動連合に基づいたボタン押し行動を行っていたのが、学習後期には10セットを通した一連の系列としてのボタン押し行動へと移行する、すなわちボタン押し動作の手続き化が起これと考えられる(図 3-6)。手続き化が起これと、各セットごとの視覚運動連合の読み出しが自動化されることにより、被験者は意識的には連合に頼らずに課題を遂行できるようになる。これに伴って連合に関与している pre-SMA の活動が減少したと考えられる。これに対し、Col-Map では系列化が起これないために、学習後期になっても意識的に視覚運動連合を読み出さなければならず、pre-SMA の活動が持続すると考えられる。さらに Col-Map で学習に伴って間違いの数が次第に減少しているにもかかわらず、一定の pre-SMA の活動が見られたことは、この領域が単なる覚醒度や間違い直し反応に関係しているわけではないことを示唆する。以上の考察に基づく結論、“pre-SMA は視覚運動連合の獲得及びその意識的な読み出しに関与している”との考えは、次章で述べる pre-SMA の神経細胞活動の解析からも支持された。

視覚情報を適切な運動に変換する過程そのものは運動前野で行なわれていると考えられている (Deiber et al. 1996; Wise et al. 1992)。Pre-SMA はこの領域に線維投射を送っている (Luppino et al. 1993) ことから、Rizzolatti et al. (1996) は、pre-SMA は視覚運動変換のプロセスをコントロールしている (control of visuo-motor transformation) と考えている。この意見は、学習に際して pre-SMA が視覚運動連合の獲得と読み出しといった、連合反応の記憶を能動的かつ意識的に操作する役割を果たしているという今回の実験の結論と矛盾しないであろう。

#### 視覚系列と前補足運動野

さらにもうひとつの注目すべき結果は、Col-Seq 課題においても学習に伴って pre-SMA の活動が次第に減少することである。このように個々の指の運動系列に対する学習が存在しないにも関わらず pre-SMA の活動が変化することは、この領域が単なる運動学習だけではなく学習のより高次な側面に関わっていることを考えさせる。Fendrich et al. (1991) は視覚系列だけでも手続き化が行なわれることを示しており、Col-Seq にお

けるpre-SMAの活動の減少も視覚系列の手続き化を反映したものと考えることができる。実際pre-SMAの神経細胞は視覚刺激に対して応答することが示されており (Matsuzaka et al. 1992)、この領域が視覚的な側面、よりはっきりした言い方をすれば視覚的事象の予測性に関与していることが示唆される。また別の可能性としては、このCol-Seqでは視覚系列を言語を介して学習することも可能である。従来の研究でも言語の記憶課題でpre-SMAが活動することが示されており (Buckner et al. 1996)、Col-Seq課題におけるpre-SMAの活動変化が、言語の系列学習を反映している可能性は否定できない。いずれにせよこの結果は、pre-SMAが学習の非運動的側面に関与していることを示唆するものといえる。

#### 結論：

Pre-SMAは視覚運動連合の記憶に対する意識的な操作、すなわちその獲得及び意識的な読み出しに関係する。系列学習により手続き化が行なわれると、連合記憶の読み出しが自動化されることにより pre-SMA の活動が減少する。またpre-SMA の活動は運動系列のみではなく視覚系列の手続き化の過程をも反映する。

#### 4章

#### 手続き学習における神経細胞活動時系列変化の解析 (動物実験)

##### 目的:

1-3章のヒトを対象としたfMRI実験から、大脳皮質に存在するいくつかの領域が、学習に伴って動的にその活動を変化させることが明らかになった。ところがfMRI実験で観察される活動は、局所血液中ヘモグロビン酸素化度や局所流入血液量をもとに得られた間接的な神経活動の指標に過ぎない。この点で動物実験による神経細胞活動記録は直接的であると同時に、空間的、時間的により詳細な解析を行うことが可能である。反面、動物実験の弱点は、多くの領域の活動を同時に記録することが困難なことである。そこでfMRI実験で同定された学習関連脳領域のうち、特に前補足運動野(pre-SMA)に注目しこの領域から神経細胞活動記録を行なった。fMRI実験で用いたのと同じ手続き学習課題をサルに行なわせ、学習に伴う活動変化が神経細胞レベルではどういった形でみられるかを解析した。またこの際その後方に位置する固有補足運動野(SMA)の神経活動記録も行ない、pre-SMAとの対比を行なった。

##### 対象:

雄ニホンザル2頭(体重BO: 10.5 kg, GA: 5.5 kg)

##### 方法:

1章のfMRI実験で用いたのと同様のボタン押し学習課題を用いた(Hikosaka et al. 1995)。ただしサルを用いて実験を行うためには、その課題の難易度および動機づけを調整する必要がある。ヒトに対して用いた課題との主な相違点は以下の通りである。

1. 10セットではなく5セットの課題を用いた。各セットはヒトの場合と同様に

2つの視覚刺激からなる。

2。2x2ではなく4x4のボタンパネルを用いた。各セットの2つの視覚刺激はこの16個の中から選ばれるため、セット間で視覚的に同じ刺激が提示されることが避けられ課題の遂行が容易となる。またこの設定では $(16P_2)^5$ 通りの無数の種類の系列を作ることが可能となり、同じサルを用いて繰り返し学習過程を解析することが可能となる。

3。課題をサルに自発的に行なわせるため、新たにhome-keyボタンを設け、これを押すと、第1セットの視覚刺激が提示され課題が始まるようにした。

4。サルではヒトほど個々の指の分離運動が発達していないため、一本一本の指ではなく、腕全体を使ってボタン押しをするような設定にした。また片手のみでボタン押し系列動作を行わせ、用いている手と同側あるいは反対側の半球から神経細胞活動を記録した。

5。サルは普段水の供給を制限され、一つの系列が成功することに報酬として水を与えられた。この操作によりサルに1日およそ4時間程、課題を行なわせることができた。

さらに実験で用いたサルはこの課題を行うことに専従しているために、特定の系列を毎日継続して練習させることができる。従って、サルが初めて経験する新しい系列(new sequence)を学習する際の神経活動の変化の解析とともに、十分に習熟した系列(learned sequence)を行う際の神経活動をも解析することが可能となる。

#### サルの手術：

まず実験中サルの頭部を固定するためのhead holder、神経細胞活動を記録するためのrecording chamber、眼球運動を記録するためのeye coilを設置する手術を行なった。Ketamine (4.0-5.0 mg/ kg)及び xylazine (1.0-2.0 mg/ kg) 筋注により麻酔導入し、Pentobarbital sodium (5.0 mg/ kg/ hr) 静注で麻酔維持をした。サルの頭蓋骨を露出し、表面

をdelrinで覆い、その上にhead holderを頭頂に、recording chamberを前頭正中線上に設置した。また眼球運動をモニターするためのeye coilを強膜下に埋め込んだ (Robinson 1963; Judge et al. 1980)。以上の操作及び以下の実験はAmerican Physiological SocietyのGuiding Principles for Research Involving Animals and Human Beingsに沿って行なわれた。

#### 学習課題：

サルは椅子に座った姿勢で頭部を固定され、LEDボタンが4x4で配置されたパネルに向き合う。このパネルの下方にはもう一つ home key が設置されている (図 4-1a, b)。サルがhome key を1秒間押すと、4x4のLEDボタンのうちの2つが点灯し(セット)、サルは片方の手を使ってこれを順に押す。パネルの前面に斜めに板が設置され、もう一方の手ではボタンを押せないようになっている。またこの板の向きを変えることにより、反対側の手のみを使用するようにさせることもできる。そして2つのボタンを押す順序が正しければこの2つのLEDは消え、新たに2つのLEDボタンが点灯する。もし押し方を間違えればまたはじめの2つのLEDボタンの組み合わせ(第1セット)からやり直しをする。このようにして5セットのボタン押し動作を繰り返して学習する(図 4-2)。各セットが成功するごとに報酬として少量の水が与えられ、5セット完成するごとに別にボーナスとしてまた水が与えられる。1つの系列を20回成功すると、点灯するLEDの組み合わせ、ボタン押しの順序を変えてまた新たな系列を学習させる。ここで数個の系列に関しては数カ月以上にわたってほぼ毎日訓練し、間違えない程度まで習熟させた(learned sequence)。これと平行して全く新しい系列を日に数個ずつ学習させた(new sequence)。このようなnew sequenceはいずれもその日限り学習するものである。このようにして、new sequenceとlearned sequenceを行なう際の神経活動の違いを解析することが可能となる。

この学習課題をサルBOは2年、サルGAは8カ月訓練した後、細胞活動記録実験を行なった。この間、サルBOはnew sequenceを1327個、learned sequenceを16個、サルGAはnew sequenceを709個、learned sequenceを10個行なった。学習の行動上の指標としては

10試行成功するまでの間違えた回数 (number of errors) と、5セットまで行なうのに要した平均時間 (performance time) を用いた。2頭のそれぞれの行動指標は以下の通りである。

	number of errors		performance time (s)	
	new sequence	learned sequence	new sequence	learned sequence
BO	7.4+5.4	0.6+1.0	4.6+0.8	3.5+0.9
GA	10.3+5.9	0.5+1.2	5.0+0.5	3.6+0.3

このように new sequence に比べて、learned sequence はほとんど間違いなくかつ素早く行なうことができる。

#### 前補足運動野と補足運動野の同定：

サルが以上の課題 (new sequence あるいは learned sequence) を行なっている際の神経細胞活動を記録した。まず前補足運動野 (pre-SMA) と固有補足運動野 (SMA-proper 以下 SMA) を同定するために、皮質内微小電極による刺激実験を行った。タンゲステン電極 (1.5Mohm/1kHz, Fredrick Haer) をマイクロマニピュレーター (Narishige) を用いて皮質内に挿入し、深さ 500  $\mu\text{m}$  おきに cathodal pulse で持続時間 200  $\mu\text{s}$ 、300 Hz で 20-80  $\mu\text{A}$  の刺激を 20-60 発行なった。脳表からみた刺激部位は、前頭葉内側面に沿って前後方向に 2 mm 間隔となるようにした。このように皮質内電気刺激を行った際のサルの身体運動効果を二人の実験者が観察した。通常 pre-SMA と SMA の境界は、arcuate spur を通る前額面のレベルにはほぼ一致しているとされる。その後方に SMA が存在し、後方から前方へ足  $\rightarrow$  手  $\rightarrow$  顔の順で somatotopy をもち、一方その前方に pre-SMA が存在し、後方から前方へ肩  $\rightarrow$  腕  $\rightarrow$  指の順に somatotopy があることが知られている (Rizzolatti et al. 1990, Luppino et al. 1991, Matsuzaka et al. 1992)。従って、刺激部位を後方から前方へ移動していくと、上腕が動く部位に続いて顔面筋の運動が誘発される部位があり、さらに前方に進むとまた上腕が動く部位が出現する。この位置が pre-SMA と SMA の境界と考えられ

た。さらに、SMAでは20-40 mAの刺激20発で単関節の運動効果が観察されるのに対して、pre-SMAでは40-80 mAで40-60発の刺激が必要でありしかも複数の関節の運動が誘発されるかあるいは反対に運動の停止効果がみられた。以上のような基準に基づいて、前補足運動野と補足運動野の同定を行った(図4-3)。

#### 神経細胞活動記録:

前補足運動野と補足運動野の神経細胞活動記録を行なった。サルBOでは表面をガラスコーティングしたeligiloy電極(1-2 Mohm/1 kHz)を用い、サルGAではタングステン電極(1-5 Mohm/1 kHz, Fredrick Haer)を用いた。記録した神経活動を増幅し500 Hz-5 kHzのバンドパスフィルターをかけた後、window discriminatorでデジタルサンプリングした。サルBOでは1つの神経細胞について、記録側の大脳半球と反対側の手を用いて5個のnew sequenceと5個のlearned sequenceを行なわせた。一方サルGAは記録と反対側の手で3個のnew sequenceと3個のlearned sequenceを、さらに記録と同側の手で1個のnew sequenceと1個のlearned sequenceを行なわせつつ神経細胞活動記録を行なった。さらに神経活動記録を行なった後、2 mm間隔で、5 mA、200 secの電流を電極に流し、皮質表面から1-3 mmの部位に傷をつけ、後の組織学的な検索のための指標とした。

#### 神経細胞活動解析:

本章の実験には2つの目的がある。

##### 1. New sequenceとlearned sequenceにおける神経細胞活動の違いの解析。

New sequenceとlearned sequenceを行なっている際の神経細胞平均発火頻度をMann-Whitney U-testで比較した。いずれの系列を行なう際に活動が有意に上昇するかにより、各神経細胞をnew preferring cellとlearned preferring cellに分類した。New preferring cellの割合が多い領域は新しい系列の学習、すなわち新しい系列動作の獲得により関係しているといえる。反対にlearned preferring cellの割合が多い領域は、習熟した系列の保持により関与しているといえる。

## 2. New sequence を学習中の神経細胞活動変化の解析。

New sequence を行なわせた時、5 セットまで完成した20回の試行のうち、最初の5試行と最後の5試行の平均発火頻度を Mann-Whitney U-test で比較した。この解析によりその神経細胞が新しい系列の学習に伴ってその活動を増加させるか減少させるかが明らかとなる。

### 結果：

記録した全2098個の細胞のうち、学習課題に関連した活動を示した合計215個の pre-SMA 神経細胞 (サルBO：116、サルGA：99)、合計130個の SMA 神経細胞 (サルBO：69、サルGA：61) の活動を解析した。

### Laterality :

28個の pre-SMA 神経細胞及び34個の SMA 神経細胞については、記録側の大脳半球と同側及び反対側の手を用いて課題を行なわせた。このうち pre-SMA 神経細胞は64.3%が、SMA 神経細胞は47.1%が、どちらの側の手を使うかにかかわらず同じ様な活動を示した。その他の細胞は全て反対側の手を用いた時に優位な活動を示した。以下の解析は反対側の手を使って課題を行なっている際の神経細胞活動を解析の対象とした。

### New preferring cell :

個々の神経細胞につき、new sequence と learned sequence における活動を比較し、前者で有意に大きな活動を示したものを new preferring cell と呼ぶ。このような細胞は次頁の表に示すように、SMA よりも pre-SMA で多くみられた。代表的な1個の pre-SMA 神経細胞の活動を図 4-4 に示す。この細胞は new sequence のおいて著しい発火を示すが、learned sequence についてはほとんど活動がみられない典型的な new preferring cell である。またこの細胞は、使う手に関係なく、すなわち記録と反対側の手を用いようと同側の手を用いようと同様な活動を示している。さらに注目すべきことは、この細胞は新しい系

列に対して全てのセットにおいて、刺激が提示されてから1つめのボタンを押すまでの時点で活動している。Pre-SMA のnew preferring cell のうち73%が、このように刺激と1つめのボタンを押すまでの時点で活動した。またこれら全てがどの系列に対しても5セットで同じように発火した。またそのような細胞は、図にみられるように learned sequence の最初の数試行について、特に第1セットで発火する傾向にあった。

#### Learned preferring cell :

これに対して、learned sequence で有意に活動が増加した細胞、learned preferring cell は、下表に示すようにpre-SMA に比べて SMA に多く見られる傾向にあった。ところがSMA の中では、new preferring cell と learned preferring cell の割合はほぼ同じであり、pre-SMA に関していえば、先程のような new preferring cell が learned preferring cell よりも明らかに多くみられた。Learned preferring cell の例を図 4-5 に示す。このタイプの細胞の発火するタイミングは、視覚刺激の提示やボタン押し動作といった事象に対して一定の傾向を示さなかった。

	New preferring cell		Learned preferring cell	
	Pre-SMA	SMA	Pre-SMA	SMA
BO	22.4 %	5.8 %	4.3 %	8.7 %
GA	39.4 %	14.8 %	3.0 %	6.6 %
Total	30.2 %	10 %	3.7 %	7.7 %

#### New sequence 学習中の神経細胞活動の時系列変化 :

New preferring cell について new sequence を学習中の最初の5試行と最後の5試行の活動を比較したところ、46%が有意な活動の減少を示した。典型的な例として図 4-4 に示した細胞の new sequence 学習中の活動を、図 4-4# に拡大して示す。この活動のラスタ表示をみると、上段の初めの試行では顕著な活動を示しているものの、試行を重

ねるにつれて(すなわち図のラスターの下段にいくに従って)活動が減少することが明らかとなっている。この細胞の各試行ごとの平均細胞発火頻度を試行数に対してプロットすると、図 4-6 に示すように徐々に活動が減少していることが明らかとなる。さらに pre-SMA の new preferring cell 25 個について、それぞれの最大発火頻度を 100% とした時の相対的発火頻度で試行数に伴う活動量の変化を図 4-7 に示したが、やはり試行数を重ねるにつれ活動が徐々に減少するのがわかる。これに対して learned preferring cell では学習に伴いやや活動が上昇する傾向があった(図 4-7)。

考察：

#### 前補足運動野の学習関連活動

New sequence を学習する際に著しく発火し、learned sequence に対して活動を減少させる神経細胞は、SMA と比較して pre-SMA に多くみられた。このことは fMRI 実験で観察された pre-SMA の学習関連活動を、神経細胞レベルで確認する結果である。また fMRI 実験の結果と一致して、学習に伴いその発火頻度は徐々に減少した。これが単なる神経細胞の疲労減少でないことは、同じ細胞で new sequence を導入すると再び活動が上昇することより明らかである。視覚刺激や運動そのものが同じであるかどうかに関わらず、また使う手と同側か反対側の脳半球であるかに関わりなく、その系列動作が new か learned であるかのみ依存して pre-SMA の活動が変化したことより、この活動は運動効果器とは独立したさらに高次の、すなわち学習に関連した情報を表現していると考えられる。

#### 前補足運動野と視覚運動連合

またさらに個々の pre-SMA 細胞活動の解析により明らかとなったことは、これらのはほとんどが視覚刺激と 1 つめのボタン押しの時点での発火していることである。これは視覚刺激に対して正しい反応を選択する期間であり、3 章で述べた "pre-SMA は視覚運動連合に関係する" との考えを支持するものである。さらに pre-SMA 細胞は学習初期

には全てのセットの視覚刺激に対して同じように発火しており、特定の視覚刺激に反応しているわけではないことが示された。すなわち pre-SMA の活動は単なる視覚運動変換ではなく、連合の操作一般に関係していることが示唆される。また pre-SMA 細胞が、同じ刺激に対してもその系列が新しいか習熟したかにより異なった反応をすることは、単なる視覚刺激反応 (Matsuzaka et al. 1992) や視覚的注意では説明がつかない。これに関連した事実として Rizzolatti et al. (1990) は到達課題を用いて pre-SMA の活動を記録したところ、同じ物体を提示してもその物体が手の届く距離にあるかどうかによって活動が変化することを示した。こういったことから pre-SMA は単なる視覚運動変換ではなく、より高次の処理に関係していることが考えられる。今回の実験の学習課題では視覚刺激に対応した正しいボタン押し動作についての記憶の書き込みと読み出しが必要とされるが、言語の短期記憶課題においても pre-SMA の活動が報告されている (Paulesu et al. 1993, Buckner et al. 1996, Fiez et al. 1996)。Pre-SMA が前頭前野からの入力を強く受けている (Bates and Goldman-Rakic, 1993) ことからこの領域が記憶の操作と深く関わっていることが示唆される。学習に伴って pre-SMA 細胞の活動が減少していくのは、3章で述べたごとく一連のボタン押し動作が繰り返し学習によって手続き化されることにより、意識的に各セットごとの視覚運動連合の記憶を読み出す必要がなくなったためと考える。ところがいかに習熟し手続き化された系列であっても、最初の試行ではこの系列の記憶を読み出さなければならない。Learned sequence の最初の数試行の第1セットでみられた pre-SMA 細胞の活動は、このような手続きの最初の読み出し (reloading) を反映したものと考えられる。同様の現象は Shima et al. (1989) も見出している。

その他、pre-SMA は運動プランの変更の際に活動することも示されているが (Matsuzaka et al. 1996, Shima et al. 1996)、今回の実験の学習初期にはサルがボタン押しの順序を変更しなくとも顕著な pre-SMA の活動がみられた。このことは、学習中の pre-SMA の活動は単に運動を切り替える役割だけではなく、運動を選択する意識的な過程に関与していることを示唆する。すなわち結果として同じ動作を繰り返すことになろうとも、それが意識的に選択されたものであれば pre-SMA は有意な活動を示すものと考え

えられる。

#### 補足運動野の学習関連活動

一方、SMAの活動は学習に伴った変化に乏しかった。この領域は、運動技能や運動系列の貯蔵庫とされていることから、学習にともなって活動が増加する細胞あるいは learned preferring cell が多いことが予測された (Grafton et al. 1992, 1994, 1995; van Mier and Petersen, 1996; Seitz and Roland 1992, Jenkins et al. 1994)。実際に pre-SMA との比較においては、やや learned preferring cell が多い傾向にあったが、SMA 自体において learned preferring cell の割合は new preferring cell とほぼ同じであった。予測と異なった理由の一つとしては一連のボタン押し動作の記憶が、長期間の訓練によって SMA からさらに別の場所に移動した可能性が考えられる。Aizawa et al. (1991) によると同じ課題の訓練を続けるうちに SMA から一次運動野に運動記憶が移ることが示されている。その他の研究でも一次運動野が長期にわたる運動記憶を司る可能性を示唆している (Karni et al. 1995, Asanuma and Pavlides 1997, Nudo et al. 1996, Karni et al. 1998)。また SMA の学習に伴う活動の増加を示した Jenkins et al. (1994) と van Mier and Petersen (1996) の実験は視覚刺激がない状況で行なわれたものである。SMA が視覚刺激に基づく運動に際してはあまり反応しない (Mushiake et al. 1991) ことを考えると、いくらその動作に習熟しているとはいえ常に cue となる視覚刺激が与えられる今回の実験では SMA の活動が増加しなかった可能性が考えられる。

#### 前補足運動野から補足運動野へ

本章の実験では pre-SMA と SMA から神経細胞活動記録を行なった。この2つの領域は前者から後者へと強い線維連絡があることが知られており、またさらに pre-SMA は前頭前野からの入力を受けていることが明らかにされている (Bates and Goldman-Rakic 1993; Luppino et al. 1993; Lu et al. 1994) (図 4-8)。前頭前野がとくに注意や作業記憶に関連しており (Baddeley, 1998; Dias et al., 1996; Goldman-Rakic, 1996)、SMA が特に系列動作

に関連していることを考えると (Tanji and Shima, 1994)、その中間に位置する pre-SMA は注意に基づく個々の動作の獲得から一連の動作としての系列化へとすすめる役割を担っている可能性がある。このことは学習における基本原則、attentive performance から automatic performance への移行を仲介する役割を示唆する。本研究で用いた学習課題との関連でいえば、注意を要する試行錯誤を伴った連合反応の獲得と読み出しが、繰り返しのよって自動化していく過程に関わっていることが考えられる。

#### Remaining problem

今回の実験の解析は、古典的な "frequency coding" の考えに基づく。すなわち細胞の発火頻度とその情報量を反映しているとの考えに基づいて学習に伴う神経機構の変化を推測した。実際には、発火頻度があまり変化しない細胞においても細胞間での相互作用の動的な変化が起こっていることが充分考えられる。多チャンネル記録による神経細胞間の相互関係 functional connectivity の解析はまた別の側面を明らかにしてくれるであろう。さらにこういった学習に伴う活動の減少は、本当にこの領域が不要となったわけではなく、adaptive filtering のようにごく少数の細胞のみで充分機能を果たせるようになっただけである可能性もある。この点については、pre-SMA の活動をブロックすることにより learned sequence が正しく行われるかを観察することにより明らかにすることができよう。(次章)

#### 結論：

Pre-SMA が新しい手続き動作を獲得する際に選択的に活動することが、神経細胞レベルでも明らかとなった。この領域の神経活動は、特に視覚運動連合を司る高次の認知的処理、すなわち注意や意思を反映している可能性が示唆された。さらに手続き学習が進むにつれて、pre-SMA 細胞の活動は徐々に減少した。これは系列動作の読み出しの自動化を反映したものと考えられた。これに対して SMA では、新しい手続き動作を獲得する際に活動する細胞と、習熟した手続き動作を遂行する際に活動する細胞が同じ割

合でみられた。

## 5章

### 学習関連領域の機能ブロック (動物実験)

#### 目的:

1-4章までの実験により、前補足運動野 (pre-SMA) が新しい手続き動作を獲得する際に活動することが明らかとなった。ところがこの領域が手続き学習に必須であるかどうかは、その領域を障害することによってはじめて確かめられる。ヒト脳損傷患者を対象にした研究では障害部位の拡がりに限局した例は少なく、また障害がすでに起こってしまった時点で前補足運動野に相当する領域の範囲を知ることは困難である。この点で、動物実験による脳領域の限局的なブロックを用いた研究が欠くべからざるものとなる。本章ではサルを用いた実験により、pre-SMA が手続き学習に必須であることを示す (functional relevanceの検証)。この際、脳領域切除実験ではなく抑制性神経伝達物質類似薬 (muscimol) の注入実験を行うことにより、少頭数のサルでも繰り返し実験を行うことにより実験結果の再現性を確認することが可能となった (Hikosaka and Wurtz, 1985)。

#### 対象:

雄ニホンザル2頭 (体重 BO: 10.5 kg, GA: 5.5 kg, 4章と同じ)

#### 方法:

#### 行動課題:

実験課題及び設定は4章と同様である。サルが home key を押すと4x4に配置された16個のLEDボタンのうち2個が同時に点灯する (セット)。サルは試行錯誤によってこの2個のボタンを正しい順序で押すことを学習する。5セットを1つの系列とし、同じ系列を10回成功するまで繰り返し学習する。サルはいくつかの系列については数ヶ月にわたって学習を繰り返し完全に習熟する (learned sequence)。また同時にサルは毎日

その日だけ経験する new sequence の学習を行なう (new sequence)。

#### Muscimol 注入の手順:

本章の注入実験は4章の神経細胞活動記録実験を行った後に行なわれた。学習課題遂行中のサルの前補足運動野 (pre-SMA) あるいは固有補足運動野 (SMA) に、GABA agonist である muscimol (Sigma) の生理食塩水溶液 (5  $\mu$ l/ $\mu$ l) を注入した。注入のためには、ステンレス製パイプ (内径0.15 mm、外径0.3 mm) に Hamilton シリンジを接続し、その横にタングステン電極 (1-5Mohm/1kHz, Fredrick Haer) を接着させた器具を用いた。これをマイクロマニピュレーターを用いて、硬膜を剥離した前頭葉内側皮質に挿入、電極から細胞活動を記録しながら皮質内に進めた。課題遂行に関係する細胞活動がみられた時点で、皮質内電気刺激を行ないその体部位局在を確認した。その後、muscimol を Hamilton シリンジを通して 0.2  $\mu$ l ずつ合計 4  $\mu$ l 注入した。

#### 実験設定:

注入実験の設定を図 5-1a, b に示す。まずサルに new sequence と learned sequence を数個ずつ行わせ、サルが通常通りのコンディションであることを確認した後、muscimol 注入を行った。Muscimol を注入して 10 分経った後、1 つの系列につき 10 試行成功するまで行なわせ、1 分休んだ後、別の系列を行なわせるという手順で、new sequence と learned sequence を各 15 個ずつ、使用する手を交代させながら行なわせた。注入後の実験時間は平均 180 分間程度であった。この注入実験は 3 日おきに行い、注入の翌日は通常通りの訓練を行い、注入の影響が残っていないことを確認した。注入の翌々日も通常通りの訓練を 180 分間行い、この時の結果をコントロール条件とした。

注入部位は、サル BO では pre-SMA については 14 カ所、SMA については 10 カ所、サル GA では pre-SMA で 10 カ所、SMA で 9 カ所である (図 5-2)。Pre-SMA と SMA の位置の同定は 4 章の刺激実験の結果に基づいた。また SMA への注入は刺激によって確認された上肢領域について行なった。

#### Data analysis:

サル学習行動に対する muscimol 注入の効果の指標としては、各系列について10試行成功するまでの間違いの回数 (number of errors) を用いた。この時の間違いは、2個のボタン押しの順序を間違えた場合のみを数え、サルが制限時間以内にボタンを押さなかった場合は解析から除いた。またサルが違ったボタン (点灯していないボタン) を押すことはなかった。Pre-SMA、SMAそれぞれについて、learned sequence と new sequence に分けて、muscimol 注入条件とコントロール条件での number of errors を比較した (Mann-Whitney U-test)。

#### 結果:

Muscimol 注入後、learned sequence については pre-SMA、SMA ともに number of errors に有意な変化はみられなかった。反対に new sequence については pre-SMA、SMA ともに number of errors はコントロール条件に比べて有意に増加した (図 5-3) (サルBO: pre-SMA:  $p < 0.0001$ , SMA:  $p = 0.0041$ , サルGA: pre-SMA:  $p < 0.0001$ , SMA:  $p = 0.014$ )。また pre-SMA と SMA を比較すると、pre-SMA の方が有意に注入後の number of errors が大きかった (サルBO:  $p = 0.005$ , サルGA:  $p = 0.001$ )。またこの注入の new sequence に対する効果は、注入が課題を行なう手と同側であるか反対側であるかに関係なく認められた。

#### 考察:

##### 前補足運動野と手続きの獲得

Pre-SMA をブロックすると、新しい手続きの学習が障害されることが示された。すなわち 1-4 章で観察された pre-SMA の活動は、functional relevance をもつものであることが証明された。前章で議論したように学習に際しては正しい連合反応の記憶の書き込みと読み出しが必要であり、こういった機能のブロックにより学習が障害されたと考えられる。一方で注目すべきことは、learned sequence に関しては pre-SMA のブロックが

影響しなかったことである。Pre-SMA が視覚運動連合に関与しているとの考えに立つと、長期間にわたり訓練された系列については1つ1つのセットに対する連合の記憶を読み出す必要がなく、5セットまとめた一連の系列として自動的に読み出しが行なわれるためと考えられる。この結果は手続き化された記憶の読み出しには、pre-SMA は関与していないことを示唆するようである。ところが Shima et al. (1997) によると、サルに視覚刺激を用いずに系列動作を行なうように訓練した後 pre-SMA をブロックすると、習熟した動作でも障害がみられた。我々の実験では、learned sequence であっても手がかりとなる視覚刺激が存在することにより正しい動作を行なえた可能性がある。このことは本実験の課題では系列動作の記憶の読み出しが自動化されているように見えても、その手がかりとなる外的刺激が必要であることを示唆する。また Shima et al. (1997) の実験では両側半球に muscimol の注入を行なったのに対し、今回の実験は片側のみであったことも、両者の一見相反する結果に影響した可能性がある。

#### 補足運動野と手続きの獲得

もうひとつの重要な結果は、SMA の障害によっても新たな手続きの学習が障害されたことである。このことは、ヒトの fMRI 実験で SMA に学習関連活動がみられなかったことと矛盾するように見える。一つには、fMRI 実験ではボタン押し動作のペースを一定としていたのに対して、このサルの実験ではボタン押しの速さに制限を加えていなかったことが両者の相違の原因となっている可能性がある。SMA は、運動の素早さも要求される学習に際して重要な役割を果たすとも考えられる<sup>9)</sup>。またこの結果は前章の神経細胞活動記録の結果とも矛盾するようであるが、前章で考察したように複数の細胞間での相互作用も情報処理機構として重要であると考えられる。すなわち個々の神経細胞の活動としては十分変化が観察されなくとも細胞間の相互作用により学習に必要な情

<sup>9)</sup> 視覚刺激が提示されてからボタン押しをするまでの反応時間の解析を行なったところ Pre-SMA、SMA-proper のブロックによりともに反応時間は延長したが、その効果は後者の方が強かった。このことは SMA-proper が運動の速さをコントロールしている可能性を支持している。

報が担われており、muscimolの注入によってこれが阻害されるために行動上の変化が現われた可能性も十分考えられる。ただしSMAの阻害による効果はpre-SMAのそれと比べて有意に弱く、pre-SMAが学習に際してより重要な役割を果たしているとの考えの変更を迫られることはないであろう。さらにSMAの神経細胞が特定の系列に関連して発火するとの報告 (Mushiake et al. 1991; Tanji and Shima 1994) からすると、SMAの阻害ではlearned sequenceの遂行が障害されることが予想されたが、今回の実験では変化が見られなかった。この理由として先程のpre-SMAに関する考察と同様に、今回の実験ではlearned sequenceであってもボタン押しの手がかりとなる視覚刺激が存在したことが影響した可能性がある。

#### 手続き学習における脳内情報処理の変化

このようなmuscimol注入実験は他の脳領域に対しても行われた(図 5-4)。Miyachi et al. (1997) は大脳基底核にmuscimol注入を行い、尾状核及び被殻の前方部のブロックではnew sequenceの獲得が障害されるのに対して、被殻の後方部のブロックではlearned sequenceの遂行が困難になることを示した。この結果は、pre-SMAが大脳基底核前方部と強い線維結合をしている (Parthasaarthy et al. 1992) ことを考慮すると本章の結果と一致するものと思われる。またさらにLu et al. (1998) は小脳歯状核にmuscimol注入を行い、その背側部のブロックではlearned sequenceが障害されるのに対して、腹側部のブロックではlearned sequence及びnew sequenceともに効果がなかった。このことは小脳歯状核背側部がlearned sequenceの記憶を担っている可能性を示唆するものである。これらに対して1-3章のfMRI実験はあくまでも学習の初期についての解析である。サルは、ヒトに対して比べものにならないほど長期間にわたって、同じ系列を行なっている(サル：1年余、ヒト：10分)。従ってこれまでの実験結果を合わせると、学習の初期の時点では、DLPFC → pre-SMA → precuneus → IPSといった皮質領域間での活動推移があり、また皮質下では基底核前部がこの時期に重要な役割を果たす。さらに学習が進み系列動作に習熟すると、皮質よりも基底核後部、及び小脳歯状核背側部が重要な役割を担うよ

うになる。従って少なくとも解析された脳領域に関しては図 5-5 に示すような脳活動の時系列変化が存在するといえる。このように同じ課題を繰り返すにつれて、活動する脳領域は刻々と変化していき、全体を通して皮質連合野から皮質下構造へと活動が推移していく可能性が示唆される。

#### 結論：

Pre-SMAは新たな手続きを学習する際に必須な領域である。視覚的手がかりの存在する習熟した系列動作の遂行には pre-SMA はさほど重要な関与はしていない。また SMA も新たな手続きの学習に関与していることが考えられるが、役割としては pre-SMA の方が重要と考えられる。

## 6章

### 運動選択とタイミング調節の神経機構の解析 (fMRI 実験)

#### 目的:

1-5章にわたって、手続き学習課題遂行中の脳活動について論じた。またこの中で特に前補足運動野 (pre-SMA) に焦点をあて、この領域が視覚運動連合、すなわち刺激に対して正しい動作を選択していく過程で、重要な役割を果たすことを明らかにした。ところが既に論じてきたように pre-SMA は視覚運動連合そのものではなく、この記憶を意識的に操作する過程に関わっていることが示唆された。この場合問題となるのは、この領域の活動が学習初期における予測不可能な事象に対する非特異的な処理過程、例えば注意を反映している可能性があることである。手続き学習の基本となる attentive performance から automatic performance への移行を考えてみても、学習初期に活動を示す pre-SMA が注意に関係していることは十分考えられる。従ってこれまでの実験のみでは pre-SMA が連合における反応の選択 (response selection) の過程に限らず、その他の注意を要する運動制御過程に際しても活動する可能性が否定できない。

適切な行動をとるにあたっては、正しい反応の選択に加えて正確なタイミングで動作を行う必要がある。本章ではこの反応選択と時間的側面での制御がどう関わり合っているのか、さらにいえばこれまで反応選択に関わっていることが示された pre-SMA が、時間的側面での制御にも関与しているのか、あるいは反応選択にのみ特異的に関与しているのかを検討した。

#### 対象:

正常被験者 6 名 (右手利き、年齢: 26 - 44、男性 4 名、女性 2 名)

#### 方法:

提示順序と提示間隔を regular と random の2つのレベルに設定し、2 x 2 の factorial design で実験を行なった。

#### fMRI 実験:

##### Data acquisition :

図 6-2b のように"Random-"条件のうちの一つを"Regular"条件および"Rest"条件と組み合わせて、3種類のfMRI実験を各被験者について行った。実験中、被験者はスクリーン中央の固視点をみるように指示され、現在の条件名は固視点の下に表示される。"Rest"条件では音刺激はなく被験者は動かないで固視のみをしているように指示される。こうして1つの実験の中で、"Random-"、"Regular"、"Rest"の3つの条件を各42秒づつ、順序を counter-balance して計6回繰り返した。この間 1.5 tesla の MRI 撮影装置を用い、各実験につき6秒間隔で126回の全脳撮影を行った。撮影条件は EPI 法により (TR/TE/TI: 6000/ 66/ 300 ms, FA: 90 degree)、図 6-3a に示すようなスライス位置で空間解像度 1.8x1.8 mm、スライス厚 7 mm で14スライスの軸位断機能画像を得た。

##### Data analysis :

##### SPM analysis :

まず6人の被験者の統計的脳活動分布をSPMソフトウェアを用いて解析した。各被験者の脳を標準化し、次いで被験者間のMR信号値の差をANCOVAにより補正した。この後、各実験ごとに"Regular"条件と"Random-"条件におけるMR信号値の時系列変化に対してcross-correlation分析を行ない、height threshold  $Z=3.09$ 、spatial threshold  $p=0.05$  (corrected for multiple comparison) で有意な変化を示した脳領域を同定した。この際、MR信号値の空間的拡がりGaussian分布をとるとの仮定に基づき、FWHM 4.5 mmの空間フィルターを使用した。それぞれの実験につき得られた脳活動分布は、response uncertainty、time uncertainty、及びdual uncertaintyの効果を反映するものと考えられる。結果で述べるように、音刺激課題、視覚刺激課題双方で前頭葉内側面及び小脳に有意な活

動がみられた。次いでこれらの領域の活動を各被験者ごとに解析した。

#### Region-based analysis for individual subject :

前頭葉内側面、および小脳皮質に関心領域 (volume of interest: VOI) を設定し、各領域の活動量の統計的解析を行なった (図 6-3b)。ヒトでは前頭葉内側面の運動関連領域は前交連を境にして前方のpre-SMAと後方のSMAに分けられ (Picard and Strick, 1996)、また小脳はprimary fissureを境にして前葉と後葉に分けられる。これをもとにそれぞれの領域をさらに2つの領域に分けた。すなわち前頭内側面に関しては、帯状溝より上方で前頭葉内側面の正中から左右に3 cm、前交連から前方に3 cmの領域を pre-SMA、前交連と後交連の間の領域を SMA とした。小脳については前葉はprimary fissureより前方の領域 (Cbll-ant)、後葉はprimary fissureより後方かつsuperior posterior fissureより上方の領域とした (Cbll-post)。これは後葉の一部、simplex lobuleとsuperior semilunar lobuleを含む領域 (H VI-VIIa) に相当する。この Cbll-post は後葉の限局した領域のみを含んでいるが、これは先行研究の結果から特にこの限局した領域が高次の運動制御に関係していることが明らかにされていることに基づく<sup>44)</sup>。以上の pre-SMA、SMA、Cbll-ant、Cbll-post の4つの領域について、“Rest”条件に対して“Regular”条件および“Random”条件で有意に活動した脳体積 (active volume size) を計算した。これを従属変数とし、各実験ごとに6人の被験者で2要因 (領域、課題条件) のANOVAを行なった。

#### 結果 :

##### SPM analysis :

“Regular”条件に対して各“Random”条件で有意に活動が増加した領域を図 6-4 に

<sup>44)</sup> 被験者は一定の間隔で提示される音刺激に対して finger tapping をし、音刺激がランダムなタイミングで欠落する場合と、一定のタイミングで欠落する場合で小脳活動を比較した。両条件で小脳前葉の活動がみられ運動実行そのものにより関係していると考えたのに対して、小脳後葉外側部はタイミングがランダムな場合にのみ活動を示した。このことより小脳後葉外側部が on-line な timing の調節過程を反映する可能性が示唆された。この活動は特に Lateral HVI-VIIa にみられた (Sakai et al. 1998b)。

示す。実験1 ("Random-Response" - "Regular") では両側の pre-SMA の活動がみられるのに対して、実験2 ("Random-Time" - "Regular") では Cbll-post に活動がみられ、この2つの領域の活動が二重垂離していることが示された。これに対して実験3 ("Random-Both" - "Regular") ではこの双方の領域に活動が見られるとともに、中心前回背側に両側性に活動が認められた。この領域は背側運動前野 (PMd) に相当すると考えられた (Fink et al. 1997)。

#### Region-based analysis

次に pre-SMA、SMA、Cbll-ant、及び Cbll-post に VOI を設定し、それぞれの領域における active volume size を実験条件間で比較した (図 6-5)。4つの VOI と2つの課題条件で ANOVA を行なうと3つの実験ともに有意な interaction がみられた (実験1:  $F_{3,15} = 9.98, p < 0.01$ , 実験2:  $F_{3,15} = 8.43, p < 0.01$ , 実験3:  $F_{3,15} = 12.39, p < 0.01$ )。このことは response uncertainty、time uncertainty、dual uncertainty の脳活動量に対する効果が領域によって異なることを示唆している。そこでそれぞれの実験について post hoc test (Tukey's HSD 法) を行なったところ、実験1については pre-SMA にのみ課題条件間 ("Regular" vs "Random-Response") で有意 ( $p < 0.01$ ) な active volume size の差がみられた。これに対して、実験2については Cbll-post のみに課題条件間 ("Regular" vs "Random-Time") で有意 ( $p < 0.01$ ) な active volume size の差がみられた。また実験3では pre-SMA と Cbll-post の両方で課題条件間 ("Regular" vs "Random-Both") で有意 ( $p < 0.01$ ) な差がみられた。すなわちこの結果は pre-SMA と Cbll-post の機能的な二重垂離を示すものである。

以上の実験は音刺激を用いたものであるが、この結果のみでは pre-SMA や Cbll-post の活動が聴覚情報処理を反映している可能性がある。そのため視覚刺激を用いて同様の実験を行なった。同じように4つの VOI について active volume size を計測したところ、やはり pre-SMA の活動のみが "Random-Response" 条件で有意に活動が上昇し、また Cbll-post の活動のみが "Random-Time" 条件で有意に活動が上昇、"Random-Both" 条件では、pre-SMA と Cbll-post の双方に活動の上昇がみられた ( $p < 0.01$  で有意差あり)。すな

わち刺激の modality にかかわらず同様の結果が得られたことは、これらの領域が感覚情報処理ではなく、運動制御に関係していることを示唆する。

考察：

#### 反応選択と前補足運動野

この実験での "Random-" 条件では次に行うべき反応の種類あるいはタイミングが予測不可能であり、こうした状況下での on-line な運動制御はいずれも注意を要する過程と考えられる。ところが pre-SMA の活動が反応選択の不確実性には影響をうけるが、時間制御の不確実性には影響されないことは、非特異的な注意でこの領域の活動を説明することは困難である。むしろ pre-SMA は外的刺激に対する適切な運動の選択に特異的に関係していることを示す結果である。この課題ではどの刺激に対してどのような反応をするべきかという刺激反応連合に関しては over learned の状態となっており、学習の要素は含まれていないが、学習初期の予測不可能な状況下での on-line な運動制御を要するという点で学習の初期の段階と共通した側面をもつと考えられる。すなわち 1-5 章で議論してきた学習初期の pre-SMA の活動は、注意のレベルのみを反映しているのではなく、適切な動作を選択する過程、すなわち刺激反応連合により特異的に関係しているといえる。

#### 反応選択と時間制御

本実験のもうひとつの重要な結果は、時間制御に関しては小脳後葉の外側が特異的に活動し、反応選択の過程には関与していないことである。すなわち反応選択と時間制御が、pre-SMA と小脳後葉で解剖学的に二重乖離を示していることを示している。反応選択と時間制御の処理の独立性については、これまでの心理実験でもすでに示唆されていた (Sanders 1977; Frowein et al. 1981)。これらの研究では図 6-6 に示すような precued choice reaction task が用いられた。被験者はまず precue を与えられ、次の go signal でボタン押し反応をする。Precue で次に行うべき反応が指示されている時に比べ、何も指示し

ない neutral cue が提示された時には、反応時間は延長し (response uncertainty の効果)、また precue と Go signal の間隔、foreperiod が一定の場合に比べ、variable な場合にも反応時間が延長した (time uncertainty の効果)。また反応と時間の双方が予測不可能である場合、反応時間はさらに延長し、この dual uncertainty の反応時間に対する効果は、response uncertainty の効果と time uncertainty の効果の和にはほぼ等しい、いわゆる additive effect が得られた (Sternberg 1964)。この結果に基づいて response uncertainty と time uncertainty は reaction process における異なった処理段階に作用し、こういった状況下で反応時間が延長するのは、on-line な反応選択及び時間制御が要求されるからと考えられた。今回の fMRI 実験では、precue を用いた課題ではないが、一つ一つの音刺激がボタン押しのための go signal であると同時に、次の刺激に対する response precue あるいは time precue として働いていると考えられ、従来の心理実験とほぼ同じ過程を観察していると考えられる。事実今回の実験でも反応時間に対する additive effect がみられた。すなわち "Regular" 条件と比較した場合の "Random-Response" 条件、"Random-Time" 条件、"Random-Both" 条件の反応時間の増加 (それぞれ response uncertainty、time uncertainty、dual uncertainty の効果を反映すると考えられる) は 47.1 ms、22.4 ms、68.6 ms と、前二者の和は後者に等しかった。今回の実験では on-line な反応選択及び時間制御が、解剖学的にも独立した機構で制御されていることを示すものである。このことはすなわち "何をすべきか" と "何時すべきか" を決定する脳システムが分離していることを示すものと考えられる。

Pre-SMA が反応選択に関係していることは、従来の神経細胞活動記録実験、機能画像研究の結果と一致する (Deiber et al. 1991; Deiber 1996; Ikeda et al. 1996; Humberstone et al. 1998; U. Halsband, Y. Matsuzaka, J. Tanji, 1994; Y. Matsuzaka and J. Tanji, 1996)。一方小脳に関しては特に後葉あるいは外側部がタイミングに関係していることを示す結果がこれまでも得られており (Ivry et al. 1988; Keele and Ivry, 1991; Ivry 1993)、このことはまた条件付け瞬目反射の実験からも裏付けられている (Yeo and Hardiman 1992; Gruart and Yeo 1995)。このように pre-SMA が反応選択に、小脳後葉が時間調節に関係しているという結果は、従来の研究とも一致するものであるが、両者が 2 重乖離していることを示し

たのは今回が初めてであろう。

### 直列処理と並列処理

さらにこの実験で浮かび上がる新たな問題としては、この反応選択と時間制御の過程が直列的に処理されているか、並列的に処理されているかの問題がある。これまでの心理実験では反応時間に対するadditive effectから直列処理モデルが提唱されてきた。ところが今回の実験の結果は、少なくとも脳内処理過程としては並列処理モデルの可能性が示唆される。すなわち、特に"Random-Both"条件でのみ PMd に強い活動がみられたことは、この領域が選択された反応の情報と時間的側面での情報を統合している可能性を考えさせるものである。このことはひいては、反応選択と時間制御が並列的に処理されていることを考えさせる。Dual uncertainty で最も反応時間が延長したのは、この統合のために処理時間が余計にかかるものと解釈できる。実際 Mauritz et al. (1986) は同様の precued choice reaction task を用いて、response uncertainty 及びtime uncertainty 双方の条件で PMd の神経細胞活動が増加する結果を示している。今回の実験の反応選択と時間制御が、PMd で実際にどのような形で統合されているかは今後の検討が必要である。

### 結論：

Pre-SMA の活動は非特異的な注意を反映したものではなく、外的刺激に対して正しい反応を選択するという連合の過程に選択的に関与している。このことは手続き学習初期にみられた pre-SMA の活動が連合の操作に関与しているとの考えを支持するものである。

おわりに

本論文では手続き学習における脳活動の動的変化について前補足運動野 (pre-SMA) を中心に述べた。Pre-SMAは、学習に関わる前頭頭頂連合野のネットワークの一部を構成し、特に手続き学習の初期に必要とされる視覚運動連合の獲得およびその意識的読み出しに関わっている。さらに学習が進み一連の動作の手続き化が行われると、連合反応の読み出しが自動化することによりpre-SMAの活動が減少する。またこの連合における正しい動作の選択の機構は時間的側面での運動制御機構とは独立して働いていることを示し、このpre-SMAの活動が非特異的な注意を反映したものではないことを示した。

以上のように本論文では正しい反応の選択に重点をおいた学習課題を用いたが、6章で触れたように時間的側面での運動制御あるいは学習も我々の日常生活になくてはならないものである。今後の研究の方向としては、時間情報を加味した形での学習過程における脳動態的側面の理解をめざす。このことは、ダイナミックに機能する脳に対する深い理解を促すばかりでなく、局所脳損傷患者における運動障害メカニズムの解明、及びその回復過程における脳動態的側面の解明にもつながるであろう。このような脳損傷患者のリハビリテーションも、制限された神経機構を用いて行なう学習の一種と考えられる。正常人の学習における脳活動の解析は、このような患者さんへのより有効なりハビリテーション方法の開発という形で寄与することが可能であると信じる。

## 謝辞

最後に本論文のfMRI実験および動物実験を行なうにあたっての共同研究者、研究協力者である以下の諸氏に深謝する(敬称略)。特に彦坂興秀教授からは個々の実験に関してのみならず、生理学、心理学全般にわたる思考法を御指導頂いた。また中村加枝氏より動物実験にあたっての生理学的手法の、宮内哲氏からはfMRI実験遂行にあたってのデータ解析手法の御指導を頂いた。

### 順天堂大学第一生理学教室

彦坂興秀 氏

中村加枝 氏 (現 University of Pittsburg)

### 通信総合研究所

宮内哲 氏

藤巻則夫 氏

佐々木由香 氏 (現 Harvard Medical School)

Benno Puetz 氏 (現 Max-Planck Institute)

Matthew Nielsen 氏

### 白梅学園大

多喜乃亮介 氏

### 科学技術振興事業団川入学習動態脳プロジェクト

玉田朋江 氏

今水 寛 氏

學術雜誌發表論文

Sakai K, Hikosaka O, Miyauchi S, Takino R, Sasaki Y, Putz B. Transition of brain activation from frontal to parietal areas in visuo-motor sequence learning. *J. Neurosci.* 1998; 18: 1827-1840.

Sakai K, Hikosaka O, Miyauchi S, Sasaki Y, Fujimaki N, Putz B. Pre-SMA activation during sequence learning reflects visuo-motor association. *J. Neurosci.* 1999, in press.

Sakai K, Takino R, Hikosaka O, Miyauchi S, Sasaki Y, Putz B, Fujimaki N. Separate cerebellar areas for motor control. *NeuroReport.* 1998; 9: 2359-2363.

Nakamura K, Sakai K, Hikosaka O. Neuronal activity in medial frontal cortex during learning of sequential procedures. *J. Neurophysiol.* 1998; 80: 2671-2687.

Nakamura K, Sakai K, Hikosaka O. Effects of Local Inactivation of Monkey Medial Frontal Cortex in Learning of Sequential Procedures. *J. Neurophysiol.* submitted

学会発表

Sakai K, Hikosaka O, Miyauchi S. Time Course of Brain Activation during Learning of Sequential Procedures -fMRI study-. Finish-Japanese Symposium on Temporal Aspects of Human Cortical Information Processing, Helsinki, 1998. 6.

Sakai K, Hikosaka O, Miyauchi S, Sasaki Y, Fujimaki N, Putz B. Role of pre-SMA in learning of sequential and non-sequential procedures. 4th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Montreal, Canada, 1998. 6.

Sakai K, Takino R, Miyauchi S, Hikosaka O, Sasaki Y, Putz B, Fujimaki N. Functional topography within the cerebellar cortex: motor execution and sensori-motor readiness. 27th Annual Meeting of Society for Neuroscience, New Orleans, 1997. 10.

Sakai K, Takino R, Hikosaka O, Miyauchi S, Sasaki Y, Putz B. Dissociation of neural correlates for motor execution and sensori-motor readiness within the cerebellum. 3rd International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, Denmark, 1997. 5. (NeuroImage 1997; 5: S260)

Sakai K, Hikosaka O, Miyauchi S. Different time courses of frontal and parietal lobe activation during learning of sequential procedures. Symposium on Non-Invasive Measurement of Brain Activity, Inuyama, 1996. 2.

Sakai K, Hikosaka O, Miyauchi S, Takino R, Sasaki Y, Putz B. Activation of human pre-SMA in early acquisition of sequential memory. 26th Annual Meeting of Society for

Neuroscience, Washington DC 1996, 11.

坂井克之、多喜乃亮介、宮内哲、彦坂興秀 反応選択と時間調節の神経機構 第  
21回日本神経科学大会 東京 1998. 9.

坂井克之、多喜乃亮介、宮内哲、彦坂興秀 小脳皮質における機能局在：運動実  
行と準備 第20回日本神経科学大会 仙台 1997. 7.

## 文献

### はじめに

Belliveau JW, Kennedy DN, McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, Rosen B. (1991) Functional mapping of the human visual-cortex by magnetic-resonance-imaging. *Science* 254: 716-719.

### 1章

Aizawa H, Inase M, Mushiake H, Shima K, Tanji J (1991) Reorganization of activity in the supplementary motor area associated with motor learning and functional recovery. *Experimental Brain Research* 84: 668-671.

Andersen RA, Gnadt JW (1989) Posterior parietal cortex. In: *The Neurobiology of Saccadic Eye Movements* (Wurtz RH, Goldberg ME, eds), pp. 315-335. Amsterdam: Elsevier.

Aosaki T, Tsubokawa H, Ishida A, Watanabe K, Graybiel AM, Kimura M (1994) Responses of tonically active neurons in the primate's striatum undergo systematic changes during behavioral sensorimotor conditioning. *Journal of Neuroscience* 14: 3969-3984.

Asanuma H, Keller A (1991) Neuronal mechanisms of motor learning in mammals. *NeuroReport* 2: 217-224.

Baizer JS, Glickstein M (1974) Role of cerebellum in prism adaptation. *Journal of Physiology* 236: 34-35.

Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS (1992) Time course of EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med* 25: 390-397.

Bandettini PA, Jesmanovic A, Wong EC, Hyde JS (1993) Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn Reson Med* 30: 161-173.

Bates, J. F., and Goldman-Rakic, P. S. Prefrontal connections of medial motor areas in the

rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 336: 211-228, 1993.

Bell CC, Han VZ, Sugawara Y, Grant K (1997) Synaptic plasticity in a cerebellum-like structure depends on temporal order. *Nature* 387: 278-281.

Blaxton TA, Zeffiro TA, Gabrieli JDE, Bookheimer SY, Carrillo MC, Theodore WH, Disterhoft JF (1996) Functional mapping of human learning: A positron emission tomography activation study of eyeblink conditioning. *Journal of Neuroscience* 16: 4032-4040.

Bucher SF, Seelos KC, Stehling M, Oertel WH, Paulus W, Reiser M (1995) High-resolution activation mapping of basal ganglia with functional magnetic resonance imaging. *Neurol.* 45, 180-182.

Buckner RL, Petersen SE, Ojemann JG, Miezin FM, Squire LR, Raichle ME (1995) Functional anatomical studies of explicit and implicit memory retrieval tasks. *J Neurosci* 15, 12-29.

Buckner RL, Raichle ME, Miezin FM, Petersen SE (1996) Functional anatomic studies of memory retrieval for auditory words and visual pictures. *Journal of Neuroscience* 16: 6219-6235.

Canavan AGM, Nixon PD, Passingham RE (1989) Motor learning in monkeys (*Macaca fascicularis*) with lesions in motor thalamus. *Exp. Brain Res.* 77: 113-126.

Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD (1998) Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* 280: 747-749.

Cavada C, Goldman-Rakic PS (1989) Posterior parietal cortex in rhesus monkey: II. evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J. Comp. Neurol.* 287: 422-445.

Chen LL, Wise SP (1995) Neuronal activity in the supplementary eye field during acquisition of conditional oculomotor associations. *Journal of Neurophysiology* 73: 1101-1121.

Chen Y-C, Thaler D, Nixon PD, Stern CE, Passingham RE (1995) The functions of the medial premotor cortex. II. The timing and selection of learned movements. *Experimental Brain Research* 102: 461-473.

Cohen NJ, Squire LR (1980) Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in

Amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that. *Science* 210: 207-210.

Cohen JD, Perlstein WM, Braver TS, Nystrom LE, Noll DC, Jonides J, Smith EE (1997) Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature* 386: 604-608.

Corbetta M, Miezin FM, Shulman GL, Petersen SE (1993) A PET study of visuospatial attention. *Journal of Neuroscience* 13: 1202-1226.

Courtney SM, Ungerleider LG, Keil K, Haxby JV (1997) Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature* 386: 608-611.

Courtney SM, Petit L, Maisog JM, Ungerleider LG, Haxby JV (1998) An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science* 279: 1347-1351.

Crammond DJ, Kalaska JF (1996) Differential relation of discharge in primary motor cortex and premotor cortex to movements versus actively maintained postures during a reaching task. *Experimental Brain Research* 108: 45-61.

Deiber M-P, Wise SP, Honda M, Catalan MJ, Grafman J, Hallett M (1997) Frontal and parietal networks for conditional motor learning: a positron emission tomography study. *Journal of Neurophysiology* 78: 977-991.

Dolan RJ, Fletcher PC (1997) Dissociating prefrontal and hippocampal function in episodic memory encoding. *Nature* 388: 582-585.

Dominey PF, Ventre-Dominey J, Broussolle E, Jeannerod M (1997) Analogical transfer is effective in a serial reaction time task in Parkinson's disease: Evidence for a dissociable form of sequence learning. *Neuropsychologia* 35: 1-9.

Doyon J, Owen AM, Petrides M, Sziklas V, Evans A (1996) Functional anatomy of visuomotor skill learning in human subjects examined with positron emission tomography. *European Journal of Neuroscience* 8: 637-648.

Doyon J, Gaudreau D, Laforce R, Castonguay M, Bedard PJ, Bedard F, Bouchard J-P (1997) Role of the striatum, cerebellum, and frontal lobes in the learning of a visuomotor sequence. *Brain and Cognition* 34: 218-245.

Drewe EA (1975) Go/No-go learning after frontal lobe lesions in humans. *Cortex* 11: 8-16.

Dum, R. P., and Strick, P. L. (1991) The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J. Neurosci.* 11: 667-689.

Duvernoy HM (1991) The human brain, surface, three dimensional sectional anatomy and MRI. Springer, Wien.

Fabre-Thorpe M, Leversque F (1991) Visuo-motor relearning after brain damage crucially depends on the integrity of the ventrolateral thalamic nucleus. *Behavioral Neuroscience* 105: 176-192.

Faglioni P, Scarpa M, Botti C, Ferrari V (1995) Parkinson's disease affects automatic and spares intentional verbal learning a stochastic approach to explicit learning processes. *Cortex* 31: 597-617.

Ferraina S, Johnson PB, Garasto MR, Battaglia-Mayer A, Ercolani L, Bianchi L, Lacquaniti F, Caminiti R (1997) Combination of hand and gaze signals during reaching: Activity in parietal area 7m of the monkey. *Journal of Neurophysiology* 77: 1034-1038.

Fiez JA, Petersen S.E., Cheney MK, Raichle ME (1992) Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage. *Brain* 115: 155-178.

Flament D, Ellermann JM, Kim S-G, Ugurbil K, Ebner TJ (1996) Functional magnetic resonance imaging of cerebellar activation during the learning of a visuomotor dissociation task. *Human Brain Mapping* 4: 210-226.

Fletcher PC, Frith CD, Grasby PM, Shallice T, Frackowiak RSJ, Dolan RJ (1995) Brain systems for encoding and retrieval of auditory-verbal memory. *Brain* 118: 401-416.

Fletcher PC, Frith CD, Baker SC, Shallice T, Frackowiak RSJ, Dolan RJ (1995b) The mind's eye - precuneus activation in memory related imagery. *NeuroImage* 2: 195-200.

Fletcher PC, Shallice T, Frith CD, Frackowiak RSJ, Dolan RJ (1996) Brain activity during memory retrieval: The influence of imagery and semantic cueing. *Brain* 119: 1587-1596.

Fletcher P.C., Shallice T., Frith C.D., Frackowiak R.S.J., and Dolan R.J. The functional

roles of prefrontal cortex in episodic memory I. Encoding. *Brain* 121, 1249-1256 (1998)

Fletcher P.C., Shallice T., Frith C.D., Frackowiak R.S.J., and Dolan R.J. The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory II. Retrieval. *Brain* 121, 1249-1256 (1998)

Friston KJ, Jezzard P, Turner R (1994) The analysis of functional MRI time series. *Hum Brain Mapp* 1: 153-171.

Friston KJ, Worsley KJ, Frackowiak R.S.J., Mazziotta J.C., Evans A.C. (1994) Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Hum. Brain Mapp.* 1, 210-220.

Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline JB, Heather JD, Frackowiak R.S. (1995a) Spatial registration and normalization of images. *Hum Brain Mapp* 3, 165-189.

Friston K.J., Holmes A.P., Worsley K.J., Poline J.-B., Frith C.D., & Frackowiak R.S. (1995b) Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum. Brain Mapp.* 2, 189-210.

Frith CD, Bloxham CA, Carpenter KN (1986) Impairments in the learning and performance of a new manual skill in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 49: 661-668.

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.

Germain L, Lamarre Y (1993) Neuronal activity in the motor and premotor cortices before and after learning the associations between auditory stimuli and motor responses. *Brain Research* 611: 175-179.

Ghaem O, Mellet E, Crivello F, Tzourio N, Mazoyer B, Berthoz A, Denis M (1997) Mental navigation along memorized routes activates the hippocampus, precuneus and insula. *NeuroReport* 8: 739-744.

Goldman-Rakic PS (1987) Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In: *The Nervous System, Vol. V. Higher Functions of the Brain, Part 1* (Plum F, Mountcastle VB, eds), pp. 373-417. Bethesda, MD: American Physiological Society.

- Goodale MA, Milner AD (1992) Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci* 15: 20-25.
- Grafton ST, Mazziotta JC, Presty S, Friston KJ, Frackowiak RSJ, Phelps ME (1992) Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *Journal of Neuroscience* 12: 2542-2548.
- Grafton ST, Hazeltine E, Ivry R (1995) Functional mapping of sequence learning in normal humans. *J Cognit Neurosci* 7: 497-510.
- Grasby P, M., Frith CD, Friston KJ, Bench C, Frackowiak RSJ, Dolan RJ (1993) Functional mapping of brain areas implicated in auditory-verbal memory function. *Brain* 116: 1-20.
- Halsband U, Freund HJ (1990) Premotor cortex and conditional motor learning in man. *Brain* 113: 207-222.
- He, S. -Q., Dum, R. P., and Strick, P. L. (1995) Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the medial surface of the hemisphere. *J. Neurosci.* 15: 3284-3306.
- Hikosaka O, Sakai K, Miyauchi S, Takino R, Sasaki Y, Puetz B (1996) Activation of human presupplementary motor area in learning of sequential procedures: A functional MRI study. *Journal of Neurophysiology* 76: 617-621.
- Hutchins, K. D., Martino, A. M., and Strick, P. L. (1988) Corticospinal projections from the medial wall of the hemisphere. *Exp. Brain Res.* 71: 667-672.
- Inoue K, Kawashima R, Satoh K, Kinomura S, Goto R, Sugiyama M, Ito M, Fukuda H (1997) Activity in the parietal area during visuomotor learning with optical rotation. *NeuroReport* 8: 3979-3983.
- Jackson GM, Jackson SR, Harrison J, Henderson L, Kennard C (1995) Serial reaction time learning and Parkinson's disease: Evidence for a procedural learning deficit. *Neuropsychologia* 33: 577-593.
- Jenkins IH, Brooks DJ, Nixon PD, Frackowiak RSJ, Passingham RE (1994) Motor

sequence learning: a study with positron emission tomography. *Journal of Neuroscience* 14: 3775-3790.

Jiang A, Kennedy DN, Baker JR, Weisskoff RM, Tootell RBH, Woods RP, Benson RR, Kwong KK, Brady TJ, Rosen BR, Belliveau JW. (1995) Motion detection and correction in functional MR imaging. *Hum Brain Mapp* 3: 224-235.

Jonides J, Smith EE, Koeppe RA, Awh E, Minoshima S, Mintun MA (1993) Spatial working memory in humans as revealed by PET. *Nature* 363: 623-625.

Jueptner M, Frith CD, Brooks DJ, Frackowiak RSJ, Passingham RE (1997a) Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. *Journal of Neurophysiology* 77: 1325-1337.

Jueptner M, Stephan KM, Frith CD, Brooks DJ, Frackowiak RSJ, Passingham RE (1997b) Anatomy of motor learning. I. Frontal cortex and attention to action. *Journal of Neurophysiology* 77: 1313-1324.

Kami A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG (1995) Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 377: 155-158.

Kawashima R, Naitoh E, Matsumura M, Itoh H, Ono S, Satoh K, Gotoh R, Koyama M, Inoue K, Yoshioka S, Fukuda H. (1996) Topographic representation in human intraparietal sulcus of reaching and saccade. *NeuroReport* 7: 1253-1256.

Kermadi, I., and Joseph, J. P. (1995) Activity in the caudate nucleus of monkey during spatial sequencing. *J. Neurophysiol.* 74: 911-933.

Kettner RE, Marcario JK, Port NL (1996) Control of remembered reaching sequences in monkey. II. Storage and preparation before movement in motor and premotor cortex. *Experimental Brain Research* 112: 347-358.

Kim JJ, Krupa DJ, Thompson RF (1998) Inhibitory cerebello-olivary projections and blocking effect in classical conditioning. *Science* 279: 570-573.

Kleim JA, Lussnig E, Schwarz ER, Comery TA, Greenough WT (1996) Synaptogenesis

and FOS expression in the motor cortex of the adult rat after motor skill learning. *Journal of Neuroscience* 16: 4529-4535.

Kleim JA, Vij K, Ballard DH, Greenough WT (1997) Learning-dependent synaptic modifications in the cerebellar cortex of the adult rat persist for at least four weeks. *Journal of Neuroscience* 17: 717-721.

Knopman D, Nissen MJ (1991) Procedural learning is impaired in Huntington's disease: evidence from the serial reaction time task. *Neuropsychologia* 29: 245-254.

Knopman DS, Nissen MJ (1987) Implicit learning in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology* 37: 784-788.

Knowlton BJ, Mangels JA, Squire LR (1996) A neostriatal habit learning system in humans. *Science* 273: 1399-1402.

Krupa DJ, Thompson JK, Thompson RF (1993) Localization of a memory trace in the mammalian brain. *Science* 260: 989-991.

Kubota K, Komatsu H (1985) Neuron activities of monkey prefrontal cortex during the learning of visual discrimination tasks with GO/NO-GO performances. *Neuroscience Research* 3: 106-129.

Lang W, Lang M, Podreka I, Steiner M., Uhl F, Suess E, Maeler C, Deecke L (1988) DC-potential shifts and regional cerebral flow reveal frontal cortex involvement in human visuomotor learning. *Experimental Brain Research* 71: 353-364.

Lisberger SG (1984) The latency of pathways containing the site of motor learning in the monkey vestibulo-ocular reflex. *Science* 225: 74-76.

Lou JS, Bloedel JS (1992) Responses of sagittally aligned Purkinje cells during perturbed locomotion: Relation of climbing fiber activation to simple spike modulation. *Journal of Neurophysiology* 68: 1820-1833.

Lu, M.-T., Preston, J. B., and Strick, P. L. (1994) Interconnections between the prefrontal cortex and the premotor areas of the frontal lobe. *J. Comp. Neurol.* 341: 375-392.

Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., and Rizzolatti, G. (1993) Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 338: 114-140.

Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., and Rizzolatti, G. (1994) Corticospinal projections from mesial frontal and cingulate areas in the monkey. *NeuroReport* 5: 2545-2548.

Maguire EA, Frackowiak RSJ, Frith CD (1997) Recalling routes around London: Activation of the right hippocampus in taxi drivers. *Journal of Neuroscience* 15: 7103-7110.

Malamut BL, Saunders RC, Mishkin M (1984) Monkeys with combined amygdalo-hippocampal lesions succeed in object discrimination learning despite 24-hour intertrial intervals. *Behavioral Neuroscience* 98: 759-769.

Matelli, M., Luppino, G., and Rizzolatti, G. (1991) Architecture of superior and mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 311: 445-462.

Matelli, M., Luppino, G., and Rizzolatti, G. (1995) Convergence of pallidal and cerebellar outputs on the frontal motor areas. *Acta Bio-Medica* 66: 83-92.

Matelli, M., and Luppino, G. (1996) Thalamic input to mesial and superior area 6 in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 372: 59-87.

Matsuzaka, Y., Aizawa, H., and Tanji, J. (1992) A motor area rostral to the supplementary motor area (presupplementary motor area) in the monkey: neuronal activity during a learned motor task. *J. Neurophysiol.* 68: 653-662.

Mazzoni P, Bracewell RM, Barash S, Andersen RA (1996) Motor intention activity in the macaque's lateral intraparietal area. I. Dissociation of motor from sensory memory. *J Neurophysiol* 76: 1439-1456.

McCarthy G, Blamire AM, Puce A, Nobre AC, Bloch G, Hyder F, Goldman-Rakic P, Shulman RG (1994) Functional magnetic resonance imaging of human prefrontal cortex activation during a spatial working memory task. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 8690-8694.

McCormick DA, Thompson RF (1984) Cerebellum: essential involvement in the classically

conditioned eyelid response. *Science* 223: 296-299.

Mitz AR, Godschalk M, Wise SP (1991) Learning-dependent neuronal activity in the premotor cortex: activity during the acquisition of conditional motor associations. *J. Neurosci.* 11: 1855-1872.

Miyachi S, Hikosaka O, Miyashita K, Karli Z, Rand MK (1997) Differential roles of monkey striatum in learning of sequential hand movement. *Experimental Brain Research* 115: 1-5.

Miyashita K, Hikosaka O, Lu X, Miyachi S (1995) Neuronal activities in medial premotor area of monkey during learning of sequential movements. *Society for Neuroscience Abstracts* 21: 1928.

Miyashita K, Rand MK, Miyachi S, Hikosaka O (1996) Anticipatory saccades in sequential procedural learning in monkeys. *J Neurophysiol* 76: 1361-1366.

Molinari M, Leggio MG, Solida A, Ciorra R, Misciagna S, Silveri MC, Petrosini L (1997) Cerebellum and procedural learning: Evidence from focal cerebellar lesions. *Brain* 120: 1753-1762.

Nagahama Y, Fukuyama H, Yamauchi H, Matsuzaki S, Konishi J, Shibasaki H, Kimura J (1996) Cerebral activation during performance of a card sorting test. *Brain* 119: 1667-1675.

Naidich TP, Valavanis AG, Kubik S. (1995) Anatomic relationships along the low-middle convexity: Part I - normal specimens and magnetic resonance imaging. *Neurosurg* 36: 517-532.

Nissen M and Bullemer P (1987) Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. *Cognit. Psychol.* 19: 1-32

Ojakangas CL, Ebner TJ (1994) Purkinje cell complex spike activity during voluntary motor learning: Relationship to kinematics. *Journal of Neurophysiology* 72: 2617-2630.

Olmstead CE, Villablanca JR, Marcus RJ, Avery DL (1976) Effects of caudate nuclei and frontal cortex ablations in cats. IV. Bar pressing, maze learning, and performance. *Exp. Neurol.* 53: 670-693.

Ono M, Kubik S, Abernathy CD. (1990) Atlas of the cerebral sulci. Thieme, Stuttgart.

Pascual-Leone A, Dang N, Cohen L, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Hallett M (1995)

Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *Journal of Neurophysiology* 74: 1037-1045.

Pascual-Leone A, Grafman J, Clark K, Stewart M, Massaquoi S, Lou J-S, Hallett M (1993) Procedural learning of Parkinson's disease and cerebellar degeneration. *Annals of Neurology* 34: 594-602.

Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M (1994) Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* 263: 1287-1289.

Pascual-Leone A, Wassermann EM, Grafman J, Hallett M (1996) The role of the dorsolateral prefrontal cortex in implicit procedural learning. *Experimental Brain Research* 107: 479-485.

Passingham RE, Toni I, Krams M, Turner R, Ashburner J, Friston K. (1997) The time-course of activity in motor areas during motor learning. *NeuroImage* 5: S12

Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RSJ (1993) The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature* 362: 342-345.

Petit L, Orssaud C, Tzourio N, Crivello F, Berthoz A, Mazoyer B (1996) Functional anatomy of a prelearned sequence of horizontal saccades in humans. *J Neurosci* 16: 3714-3726.

Petrides M (1982) Motor conditional associative-learning after selective prefrontal lesions in the monkey. *Behavioural Brain Research* 5: 407-413.

Petrides M (1985) Deficits on conditional associative-learning tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia* 23: 601-614.

Petrides M, Alivisatos B, Evans AC, Meyer E (1993a) Dissociation of human mid-dorsolateral from posterior dorsolateral frontal cortex in memory processing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 873-877.

Petrides M, Alivisatos B, Meyer E, Evans AC (1993b) Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 878-882.

Petrides M, Pandya DN (1994) Comparative architectonic analysis of the human and the macaque frontal cortex. In: Handbook of Neuropsychology (Boller F, Grafman J, eds), pp. 17-58. Amsterdam: Elsevier.

Picard N, Strick PL (1996) Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb Cortex* 6: 342-353.

Raichle ME, Fiez J, Videen TO, MacLeod AM, Pardo JV, Fox PT, Petersen SE (1994) Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. *Cerebral Cortex* 4: 8-26.

Rauch SL, Savage CR, Brown HD, Curran T, Alpert NM, Kendrick A, Fischman AJ, Kosslyn SM (1995) A PET investigation of implicit and explicit sequence learning. *Human Brain Mapping* 3: 271-286.

Rauch SL, Whalen PJ, Savage CR, Curran T, Kendrick A, Brown HD, Bush G, Breiter HC, Rosen BR (1997) Striatal recruitment during an implicit sequence learning task as measured by functional magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping* 5: 124-132.

Rizzolatti, G., Gentilucci, M., Camarda, R. M., Gallese, V., Luppino, G., Matelli, M., and Fogassi, L. (1990) Neurons related to reaching-grasping arm movements in the rostral part of area 6 (area 6ab). *Exp. Brain Res.* 82: 337-350.

Roland PE, Gulykg B (1994) Visual imagery and visual representation. *Trends Neurosci* 17: 281-287.

Rolls ET, Critchley HD, Mason R, Wakeman EA (1996) Orbitofrontal cortex neurons: Role in olfactory and visual association learning. *Journal of Neurophysiology* 75: 1970-1981.

Sadato N, Campbell G, Ibanez V, Deiber MP, Hallet M. (1996) Complexity affects regional cerebral blood flow change during sequential finger movements. *J Neurosci* 16: 2693-2700.

Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE (1988) Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain* 111: 941-959.

Sakai K, Hikosaka O, Miyauchi S, Takino R, Sasaki Y, Puetz B (1998) Transition of brain

activation from frontal to parietal areas in visuo-motor sequence learning. *Journal of Neuroscience* 18: 1827-1840.

Sakamoto T, Arissian K, Asanuma H (1989) Functional role of the sensory cortex in learning motor skills in cats. *Brain Research* 503: 258-264.

Salmon E, Van der Linden M, Collette F, Delfiore G, Maquet P, Degueldre C, Luxen A, Franck G (1996) Regional brain activity during working memory tasks. *Brain* 119: 1617-1625.

Sanes JN, Dimitrov B, Hallett M (1990) Motor learning in patients with cerebellar dysfunction. *Brain* 113: 103-120.

Sasaki K, Gemba H (1981) Changes of premovement field potentials in the cerebral cortex during learning processes of visually initiated hand movements in the monkey. *Neuroscience Letters* 27:

Sasaki K, Gemba H (1982) Development and change of cortical field potentials during learning processes of visually initiated hand movements in the monkey. *Experimental Brain Research* 48: 429-437.

Sasaki K, Gemba H (1983) Learning of fast and stable hand movement and cerebro-cerebellar interactions in the monkey. *Brain Research* 277: 41-46.

Sawaguchi T (1997) Attenuation of preparatory activity for reaching movements by a D1-dopamine antagonist in the monkey premotor cortex. *Journal of Neurophysiology* 78: 1769-1774.

Schlaug G, Knorr U, Seitz RJ (1994) Inter-subject variability of cerebral activations in acquiring a motor skill: a study with positron emission tomography. *Exp Brain Res* 98: 523-534.

Schultz W, Apicella P, Ljungberg T (1993) Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *Journal of Neuroscience* 13: 900-913.

Seitz RJ, Canavan AGM, Yaguez L, Herzog H, Tellmann L, Knorr U, Huang Y, Homberg V (1994) Successive roles of the cerebellum and premotor cortices in trajectory learning.

Neuroreport 5: 2541-2544.

Shadmehr R, Holcomb HH (1997) Neural correlates of motor memory consolidation. *Science* 277: 821-825.

Shallice T, Fletcher P, Frith CD, Grasby P, Frackowiak RSJ, Dolan RJ (1994) Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory. *Nature* 368: 633-635.

Shidara M, Aigner TG, Richmond BJ (1998) Neuronal signals in the monkey ventral striatum related to progress through a predictable series of trials. *Journal of Neuroscience* 18: 2613-2625.

Snyder LH, Batista AP, Andersen RA (1997) Coding of intention in the posterior parietal cortex. *Nature* 386: 167-170.

SPM96. Wellcome Department of Cognitive Neurology, University of London <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>

Squire LR, Alvarez P (1995) Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Current Opinion in Neurobiology* 5: 169-177.

Stern CE, Passingham RE (1995) The nucleus accumbens in monkeys (*Macaca fascicularis*) III. Reversal learning. *Experimental Brain Research* 106: 239-247.

高橋伸佳、河村満 (1995) 街並み失認と道順障害. *神経進歩*. 39, 689-696.

Talairach J, Tournoux P (1988) Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York: Thieme.

Thaler D, Chen Y-C, Nixon PD, Stern CE, Passingham RE (1995) The functions of the medial premotor cortex. I. Simple learned movements. *Experimental Brain Research* 102: 445-460.

Tanji J (1994) The supplementary motor area in the cerebral cortex. *Neurosci Res* 19: 251-268.

Ungerleider LG, Mishkin M (1982) Two cortical visual systems. In: *Analysis of Visual Behavior* (Ingle DJ, Goodale MA, Manfield RJM, eds), pp. 549-585. Cambridge, MA: MIT Press.

Watanabe M (1990) Prefrontal unit activity during associative learning in the monkey. *Exp.*

Brain Res. 80: 296-309.

Woods RPW, Cherry SR, Mazziotta JC (1992) Rapid automated algorithm for aligning and reslicing PET images. J Comput Assist Tomogr 16: 620-633.

Woods RPW, Cherry SR, Mazziotta JC (1993) MRI-PET registration with an automated algorithm. J Comput Assist Tomogr 17: 536-546.

Xiong J, Gao J-H, Lancaster JL, Fox PT (1996) Assessment and optimization of functional MRI analyses. Hum Brain Mapp 4: 153-167.

Zola-Morgan S, Squire LR (1984) Preserved learning in monkeys with medial temporal lesions: sparing of motor and cognitive skills. Journal of Neuroscience 4: 1072-1085.

- Anderson JR (1982) Acquisition of cognitive skill. *Psychol Review* 89: 369-406.
- Buche C and Friston KJ. (1997) *Cerebral Cortex* 7, 768-778.
- Buckner RL, Raichle ME, Miezin FM, Petersen SE (1996) Functional anatomic studies of memory retrieval for auditory words and visual pictures. *J Neurosci* 16: 6219-6235.
- Fendrich DW, Healy AF, Bourne LEJ (1991) Long-term repetition effects for motoric and perceptual procedures. *J Exp Psychol Learn Mem Cognit* 17: 137-151.
- Fitts PM (1964) Perceptual-motor skill learning. In: *Categories of human learning* (Melton AW, eds), pp. 243-285. New York: Academic Press.
- Fletcher PC, Frith CD, Grasby PM, Shallice T, Frackowiak RSJ, Dolan RJ (1995a) Brain systems for encoding and retrieval of auditory-verbal memory. *Brain* 118: 401-416.
- Fletcher PC, Frith CD, Baker SC, Shallice T, Frackowiak RSJ, Dolan RJ (1995b) The mind's eye - precuneus activation in memory related imagery. *NeuroImage* 2: 195-200.
- Fletcher PC, Shallice T, Frith CD, Frackowiak RSJ, Dolan RJ (1996) Brain activity during memory retrieval: The influence of imagery and semantic cueing. *Brain* 119: 1587-1596.
- Ghaem O, Mellet E, Crivello F, Tzourio N, Mazoyer B, Berthoz A, Denis M (1997) Mental navigation along memorized routes activates the hippocampus, precuneus and insula. *NeuroReport* 8: 739-744.
- Grafton ST, Woods RP, Tyszka M (1994) Functional imaging of procedural motor learning: Relating cerebral blood flow with individual subject performance. *Hum Brain Mapp* 1: 221-234.
- Grafton ST, Hazeltine E, Ivry R (1995) Functional mapping of sequence learning in normal humans. *J Cognit Neurosci* 7: 497-510.
- Jenkins IH, Brooks DJ, Nixon PD, Frackowiak RSJ, Passingham RE (1994) Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J Neurosci* 14: 3775-3790.

- Jueptner M, Stephan KM, Frith CD, Brooks DJ, Frackowiak RSJ, Passingham RE (1997) Anatomy of motor learning. I. Frontal cortex and attention to action. *J Neurophysiol* 77: 1313-1324.
- Maguire E. A., Frackowiak R. S. J. and Frith C. D. (1997) Recalling routes around London: Activation of the right hippocampus in taxi drivers. *J. Neurosci.* 15: 7103-7110.
- Miyashita K, Rand MK, Miyachi S, Hikosaka O (1996) Anticipatory saccades in sequential procedural learning in monkeys. *J Neurophysiol* 76: 1361-1366.
- Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RSJ (1993) The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature* 362: 342-345.
- Petrides M, Alivisatos B, Meyer E, Evans AC (1993b) Functional activation of the human frontal cortex during the performance of verbal working memory tasks. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 878-882.
- Schlaug G, Knorr U, Seitz RJ (1994) Inter-subject variability of cerebral activations in acquiring a motor skill: a study with positron emission tomography. *Exp Brain Res* 98: 523-534.
- Schneider W, Fisk AD (1982) Concurrent automatic and controlled visual search: Can processing occur without resource cost?. *J Exp Psychol Learn Mem Cognit* 8: 261-278.
- Seitz RJ, Roland PE, Bohm C, Greitz T, Stone-Elander S (1990) Motor learning in man: a positron emission tomographic study. *NeuroReport* 1: 57-66.
- Shadmehr R, Holcomb HH (1997) Neural correlates of motor memory consolidation. *Science* 277: 821-825.
- Shallice T, Fletcher P, Frith CD, Grasby P, Frackowiak RSJ, Dolan RJ (1994) Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory. *Nature* 368: 633-635.
- Sternberg S (1966) High-speed scanning of human memory. *Science* 153: 652-654.
- Sternberg S, Monsell S, Knoll RL, Wright CE (1978) The latency and duration of rapid movement sequences: Comparisons of speech and typewriting. In: *Information Processing in Motor Control and Learning* (Stelmach GE, eds), pp. 117-152. New York: Academic Press.
- Treisman AM, Gelade G (1980) A feature-integration theory of attention. *Cognit Psychol* 12:

Tulving E, Kapur S, Craik FIM, Markowitch HJ, Houle S (1994) Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. Proc Natl Acad Sci USA 91:2016-2020.

- Buckner R. L., Raichle M. E., Miezin F. M. and Petersen S. E. (1996) Functional anatomic studies of memory retrieval for auditory words and visual pictures. *J. Neurosci.* 16: 6219-6235.
- Deiber M.-P., Wise S. P., Honda M., Catalan M. J., Grafman J., and Hallett M. (1997) Frontal and parietal networks for conditional motor learning: a positron emission tomography study. *J. Neurophysiol.* 78: 977-991.
- Fendrich D. W., Healy A. F. and Bourne L. E. J. (1991) Long-term repetition effects for motoric and perceptual procedures. *J. Exp. Psychol. Learning, Memory, and Cognit.* 17: 137-151.
- Friston KJ, Worsley KJ, Frackowiak RSJ, Mazziotta JC, Evans AC. (1994) Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Hum. Brain Mapp.* 1, 210-220.
- Luppino G., Matelli M., Camarda R., and Rizzolatti G. (1993) Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 338: 114-140.
- Matsuzaka Y, Aizawa H., Tanji J. (1992) A motor area rostral to the supplementary motor area (presupplementary motor area) in the monkey: neuronal activity during a learned motor task. *J. Neurophysiol.* 68, 653-662.
- Rizzolatti, G., Luppino, G., Matelli, M. (1996) The classic supplementary motor area is formed by two independent areas. *Adv. Neurol.* 70: 45-56.
- Wise S. P., Di Pellegrino G. and Boussaoud D. Primate premotor cortex: dissociation of visuomotor from sensory signals. *J. Neurophysiol* 68: 969-972, 1992.
- Woods RPW, Cherry SR, Mazziotta JC (1992) Rapid automated algorithm for aligning and reslicing PET images. *J Comput Assist Tomogr* 16: 620-633.
- Woods RPW, Chery SR, Mazziotta JC (1993) MRI-PET registration with an automated algorithm. *J Comput Assist Tomogr* 17: 536-546.

Aizawa, H., Inase, M., Mushiake, H., Shima, K., and Tanji, J. (1991) Reorganization of activity in the supplementary motor area associated with motor learning and functional recovery. *Exp. Brain Res.* 84: 668-671.

Asanuma H, Pavlides C (1997) Neurobiological basis of motor learning in mammals. *NeuroReport* 8: i-vi.

Baddeley A (1998) Recent developments in working memory. *Current Opinion in Neurobiology* 8: 234-238.

Bates, J. F., and Goldman-Rakic, P. S. (1993) Prefrontal connections of medial motor areas in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 336: 211-228.

Buckner, R. L., Raichle, M. E., Miezin, F. M., and Petersen, S. E. (1996) Functional anatomic studies of memory retrieval for auditory words and visual pictures. *J. Neurosci.* 16: 6219-6235.

Dias R, Robbins TW, Roberts AC (1996) Dissociation in prefrontal cortex of affective and attentional shifts. *Nature* 380: 69-72.

Fiez, J. A., Raife, E. A., Balota, D. A., Schwarz, J. P., Raichle, M. E., and Petersen, S. E. (1996) A Positron emission tomography study of the short-term maintenance of verbal information. *J. Neurosci.* 16: 808-822.

Goldman-Rakic PS (1996) Regional and cellular fractionation of working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 13473-13480.

Grafton, S. T., Mazziotta, J. C., Presty, S., Friston, K. J., Frackowiak, R. S. J., and Phelps, M. E. (1992) Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *J. Neurosci.* 12: 2542-2548.

Grafton, S. T., Woods, R. P., and Tyszka, M. (1994) Functional imaging of procedural

motor learning: Relating cerebral blood flow with individual subject performance. *Hum. Brain Map.* 1: 221-234.

Grafton, S. T., Hazeltine, E., and Ivry, R. (1995) Functional mapping of sequence learning in normal humans. *J. Cogn. Neurosci.* 7: 497-510.

Hikosaka, O., Rand, M. K., Miyachi, S., and Miyashita, K. (1995) Learning of sequential movements in the monkey - Process of learning and retention of memory. *J. Neurophysiol.* 74: 1652-1661.

Jenkins, I. H., Brooks, D. J., Nixon, P. D., Frackowiak, R. S. J., and Passingham, R. E. (1994) Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J. Neurosci.* 14: 3775-3790.

Judge, S. J., Richmond, B. J., and Chu, F. C. (1980) Implantation of magnetic search coils for measurement of eye position: an improved method. *Vision. Res.* 20: 535-538.

Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG (1995) Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 377: 155-158.

Karni A, Meyer G, Rey-Hipolito C, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG (1998) The acquisition of skilled motor performance: Fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95: 861-868.

Lu, M.-T., Preston, J. B., and Strick, P. L. (1994) Interconnections between the prefrontal cortex and the premotor areas of the frontal lobe. *J. Comp. Neurol.* 341: 375-392.

Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R. M., Gallese, V., and Rizzolatti, G. (1991) Multiple representations of body movements in mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex: an intracortical microstimulation study in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 311: 463-482.

Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., and Rizzolatti, G. (1993) Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 338: 114-140.

Matsuzaka, Y., Aizawa, H., and Tanji, J. (1992) A motor area rostral to the supplementary

motor area (presupplementary motor area) in the monkey: neuronal activity during a learned motor task. *J. Neurophysiol.* 68: 653-662.

Matsuzaka, Y., and Tanji, J. (1996) Changing directions of forthcoming arm movements: Neuronal activity in the presupplementary and supplementary motor area of monkey cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 76: 2327-2342.

Mitz, A. R., Godschalk, M., and Wise, S. P. (1991) Learning-dependent neuronal activity in the premotor cortex: activity during the acquisition of conditional motor associations. *J. Neurosci.* 11: 1855-1872.

Nudo RJ, Milliken GW (1996) Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. *Journal of Neurophysiology* 75: 2144-2149.

Paulesu, E., Frith, C. D. and Frackowiak, R. S. J. (1993) The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature* 362: 342-345.

Rizzolatti, G., Gentilucci, M., Camarda, R. M., Gallese, V., Luppino, G., Matelli, M., and Fogassi, L. (1990) Neurons related to reaching-grasping arm movements in the rostral part of area 6 (area 6ab). *Exp. Brain Res.* 82: 337-350.

Rizzolatti, G., Luppino, G., Matelli, M. (1996) The classic supplementary motor area is formed by two independent areas. *Adv. Neurol.* 70: 45-56.

Robinson, D. A. (1963) A method of measuring eye movement using a scleral search coil in a magnetic field. *IEEE Trans. Bio-med. Eng.* 137-145.

Shima, K., Mushiake, H., Saito, N., and Tanji, J. (1996) Role for cells in the presupplementary motor area in updating motor plans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 8694-8698.

Seitz, R. J., and Roland, P. E. (1992) Learning of sequential finger movements in man: a combined kinematic and positron emission tomography (PET) study. *European J. Neurosci.* 4: 154-165.

Tanji, J., and Shima, K. (1994) Role for supplementary motor area cells in planning several

movements ahead. Nature 371: 413-416.

van Mier, H., and Petersen, S. E. (1996) Practice related performance changes in motor learning show different time courses. Soc. Neurosci. Abstr. 22: 1862.

Hikosaka, O., and Wurtz, R. H. Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. I. (1985) Effect of muscimol and bicuculline in the monkey superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 53: 266-291.

Lu, X., Hikosaka, O., and Miyachi, S. (1998) Role of monkey cerebellar nuclei in skill for sequential movement. *J. Neurophysiol.* 79, 2245-2254.

Miyachi, S., Hikosaka, O., Miyashita, K., Karadi, Z., and Rand, M. K. (1997) Differential roles of monkey striatum in learning of sequential hand movement. *Exp Brain Res.* 115:1-5.

Mushiake, H., Inase, M., and Tanji, J. (1991) Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. *J. Neurophysiol.* 66: 705-718.

Parthasarathy, H. B., Schall, J. D., and Graybiel, A. M. (1992) Distributed but convergent ordering of corticostriatal projections: analysis of the frontal eye field and the supplementary eye field in the macaque monkey. *J. Neurosci.* 12: 4468-4488.

Shima, K., Hoshi, E., and Tanji, J. (1997) Reversible blockade of supplementary motor area (SMA) or pre-SMA prevents sequential performance of multiple movements. *Soc. Neurosci. Abstr.* 23: 1553.

Tanji, J., and Shima, K. (1994) Role for supplementary motor area cells in planning several movements ahead. *Nature* 371: 413-416.

Allen G, Buxton RB, Wong EC, Courchesne E (1997) Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science* 275: 1940-1943.

Deiber M-P, Ibanez V, Sadato N, Hallett M (1996) Cerebral structures participating in motor preparation in humans: A positron emission tomography study. *Journal of Neurophysiology* 75: 233-247.

Deiber M-P, Passingham RE, Colebatch J, G., Friston KJ, Nixon PD, Frackowiak RSJ (1991) Cortical areas and the selection of movement: a study with positron emission tomography. *Experimental Brain Research* 84: 393-402.

Desmond JE, Gabrieli JDE, Wagner AD, Ginier BL, Glover GH (1997) Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional MRI. *Journal of Neuroscience* 17: 9675-9685.

Fink GR, Frackowiak RSJ, Pietrzyk U, Passingham RE (1997) Multiple nonprimary motor areas in the human cortex. *Journal of Neurophysiology* 77: 2164-2174.

Frowein HW, Reitsma D, Aquarius C. (1981) Effects of two counteracting stresses on the reaction process. in *Attention and Performance IX*, J. Long and A. Baddely, Eds. (Erlbaum, Hillsdale) pp. 575-589

Gruart A and Yeo CH. (1995) Cerebellar cortex and eyeblink conditioning: bilateral regulation of conditioned responses. *Exp. Brain Res.* 104, 431-448.

Halsband U, Matsuzaka Y, Tanji J (1994) Neuronal activity in the primate supplementary, pre-supplementary and premotor cortex during externally and internally instructed sequential movements. *Neuroscience Research* 20: 149-155.

Humberstone M, Sawle GV, Clare S, Hykin J, Coxon R, Bowtell R, Macdonald IA, Morris PG (1997) Functional magnetic resonance imaging of single motor events reveals human

presupplementary motor area. *Annals of Neurology* 42: 632-637.

Ikeda A, Luders HO, Collura TF, Burgess RC, Morris HH, Hamano T, Shibasaki H. (1996) Subdural potentials at orbitofrontal and mesial prefrontal areas accompanying anticipation and decision making in humans: a comparison with Bereitschaftspotential. *Electroencephalogr Clin. Neurophysiol.* 98, 206-212.

Ito M (1984) *The Cerebellum and Neural Control* New York: Raven Press.

Ivry RI, Keele SW, Diener HC. (1988) Dissociation of the lateral and medial cerebellum in movement timing and movement execution. *Experimental Brain Research* 73: 167-180.

Ivry R. (1993) Cerebellar involvement in the explicit representation of temporal information. *Ann. NY Acad. Sci.* 682, 214-230.

Kawato M, Gomi H (1992) A computational model of four regions of the cerebellum based on feedback-error learning. *Biological Cybernetics* 68: 95-103.

Keele SW and Ivry R. (1991) Does the cerebellum provide a common computation for diverse tasks? *Ann. NY Acad. Sci.* 608, 179-211

Kitazawa S, Kimura T, Yin P-B (1998) Cerebellar complex spikes encode both destinations and errors in arm movements. *Nature* 392: 494-497.

Kurata K (1993) Premotor cortex of monkeys: set- and movement-related activity reflecting amplitude and direction of wrist movements. *Journal of Neurophysiology* 69: 187-200.

Matsuzaka Y, Tanji J (1996) Changing directions of forthcoming arm movements: Neuronal activity in the presupplementary and supplementary motor area of monkey cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology* 76: 2327-2342.

Picard N, Strick PL (1996) Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cerebral Cortex* 6: 342-353.

Sakai K, Takino R, Hikosaka O, Miyauchi S, Sasaki Y, Puetz B, Fujimaki N (1998) Separate cerebellar areas for motor control. *NeuroReport* 9: 2359-2363.

Sanders AF. (1977) Structural and functional aspects of the reaction process. in *Attention*

and Performance VI, S. Dornic, Ed. (Academic Press, New York)

Sternberg S. (1969) The discovery of processing stages: extensions of Donder's method. *Acta Psychologica* 30, Attention and Performance II (W.G. Koster ed) pp 276-315 (North-Holland Publishing Comp., Amsterdam)

Thach WT, Goodkin HP, Keating JG (1992) The cerebellum and the adaptive coordination of movement. *Annual Review of Neuroscience* 15: 403-442.

Yeo CH and Hardiman MJ. (1992) Cerebellar cortex and eyeblink conditioning: a reexamination. *Exp. Brain Res.* 88, 623-638

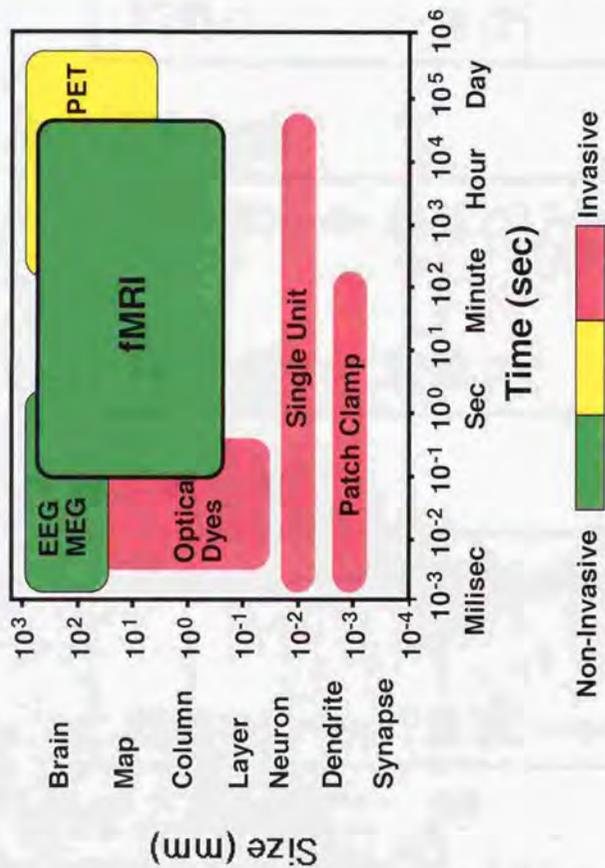


図 0-1: 神経活動記録法の比較

空間解像度と時間解像度、侵襲度の相違 (Belliveau et al. 1991 より)

## 刺激運動連合学習



## 刺激系列学習



## 運動系列学習

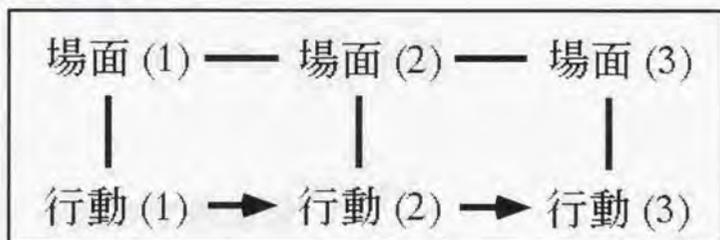
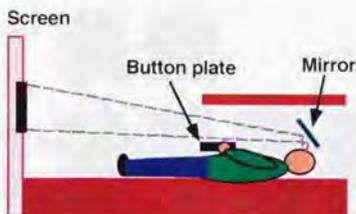


図 1-1: 連合学習と系列学習

(a)

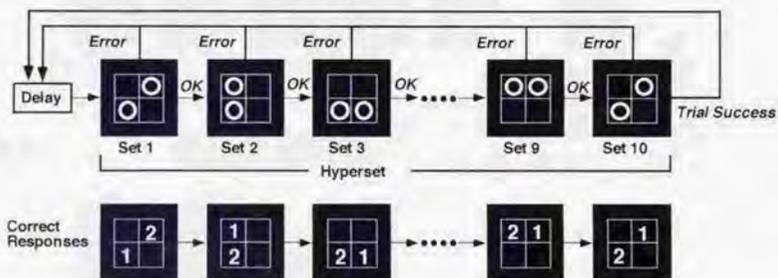


(b)



(c)

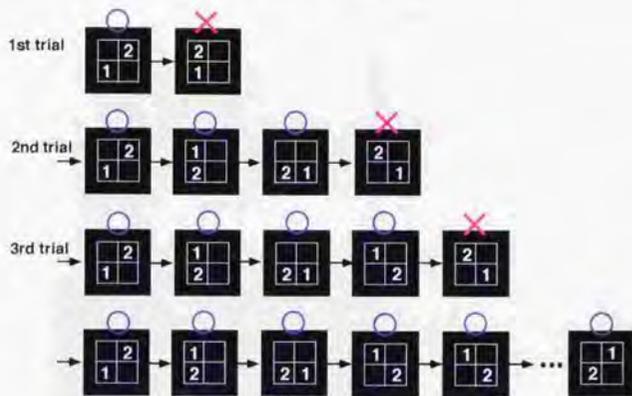
2x10 sequence task



## 図 1-2: 手続き学習課題

- (a) 被験者は撮影装置の中で仰向けの姿勢で鏡を通してスクリーンに提示される視覚刺激を見る。
- (b) 2個の視覚刺激が提示され(セット)、被験者はこれに対応するボタンを両手を使って順に押す。
- (c) 2個のボタンの正しい押し方の順序はあらかじめ決まっており、被験者はこれを試行錯誤により見出さなければならない。順序が正しければ次のセットに進み、間違っていれば第1セットからやり直しとなる。このようにして10セットのボタン押しを学習する。

(a) 手続き学習課題



(b) 疑似学習課題

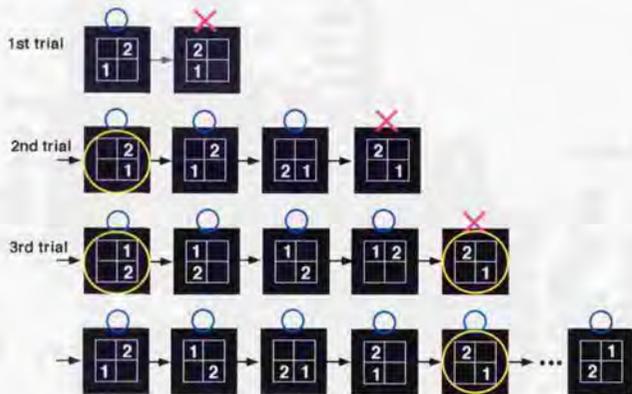


図 1-3 手続き学習と疑似学習の過程

- (a) 手続き学習では、被験者は試行錯誤しながら一定の順序で繰り返される 10 セットまでのボタン押し動作を学習する。
- (b) これに対して疑似学習課題では、刺激の提示順序及び正しいボタン押し順序は試行ごとに変わり(黄色の円内)、被験者はどのようにボタン押しをしてもよい。完成セット数が試行を重ねるにつれて次第に増加するようにプログラムすることにより手続き学習と同様な視覚運動過程が得られる。



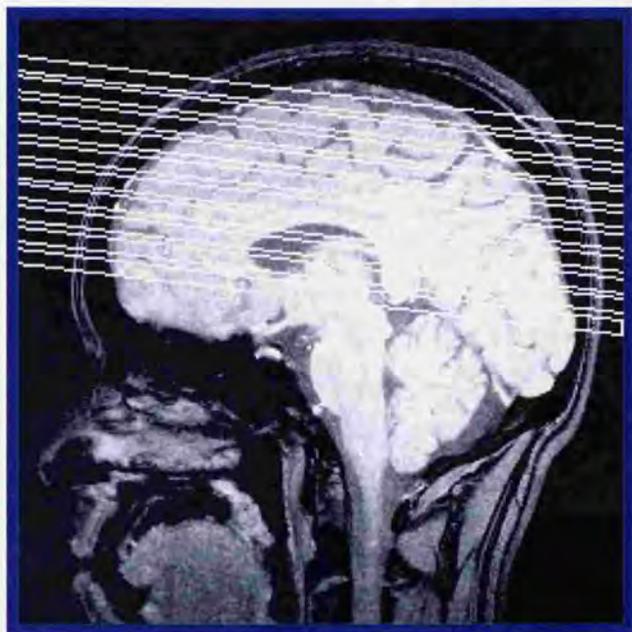
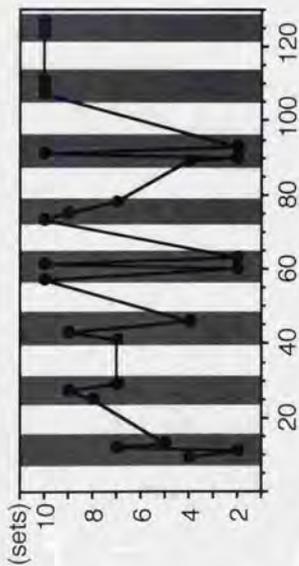


図 1-5: 機能画像撮影スライス位置

前交連と後交連を通る面に平行に 10 スライス of 軸位断撮影を行った。これにより前頭葉と頭頂葉の大部分をカバーできる。

### (a) 手続き学習



### (b) 疑似学習

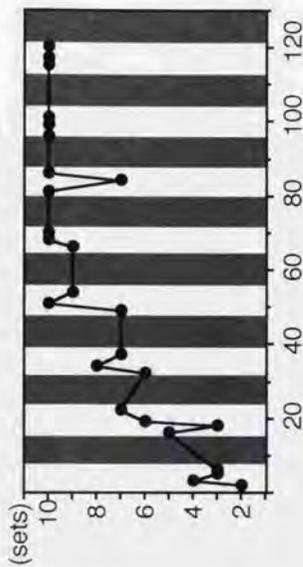


図 1-6: 1 人の被験者の学習過程

被験者が一回の試行で何セットまで完成したか (number of completed sets) を、試行ごとにプロットした。影の部分に 8 回のテストブロックに相当する。横軸の数字は撮影回数を示す。

- (a) テスト条件における手続き学習課題
- (b) コントロール条件における疑似学習課題

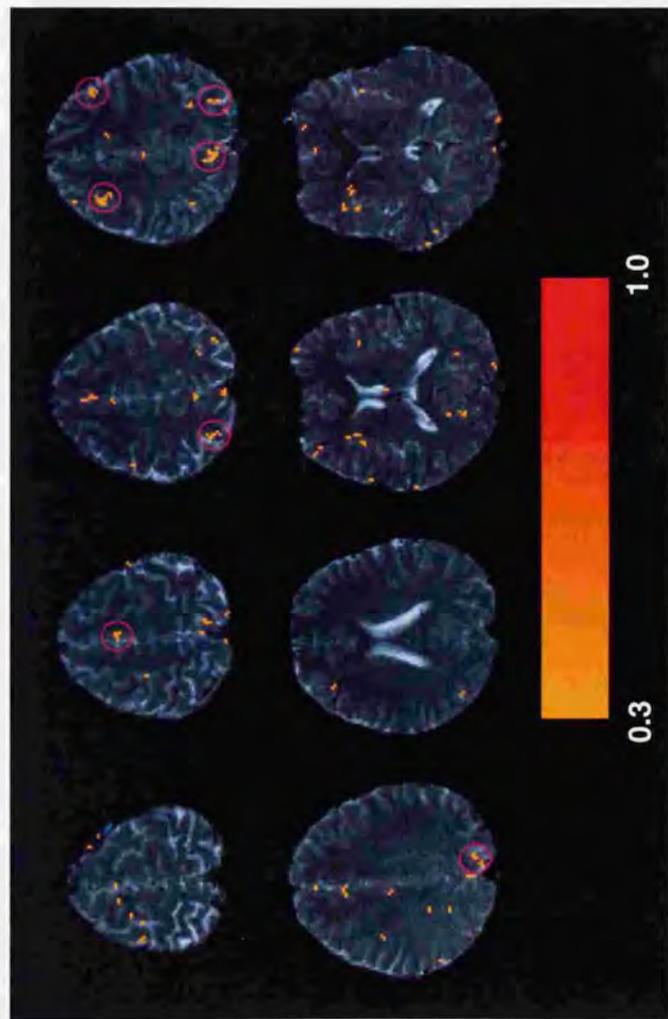


図 1-7: 1 名の被験者の脳活動分布

有意な学習関連連活動を示した脳領域を黄色から赤色で示す。カラーバーの数字はMR信号値と基準関数との相関係数。向かって右が被験者の左半球に相当する。

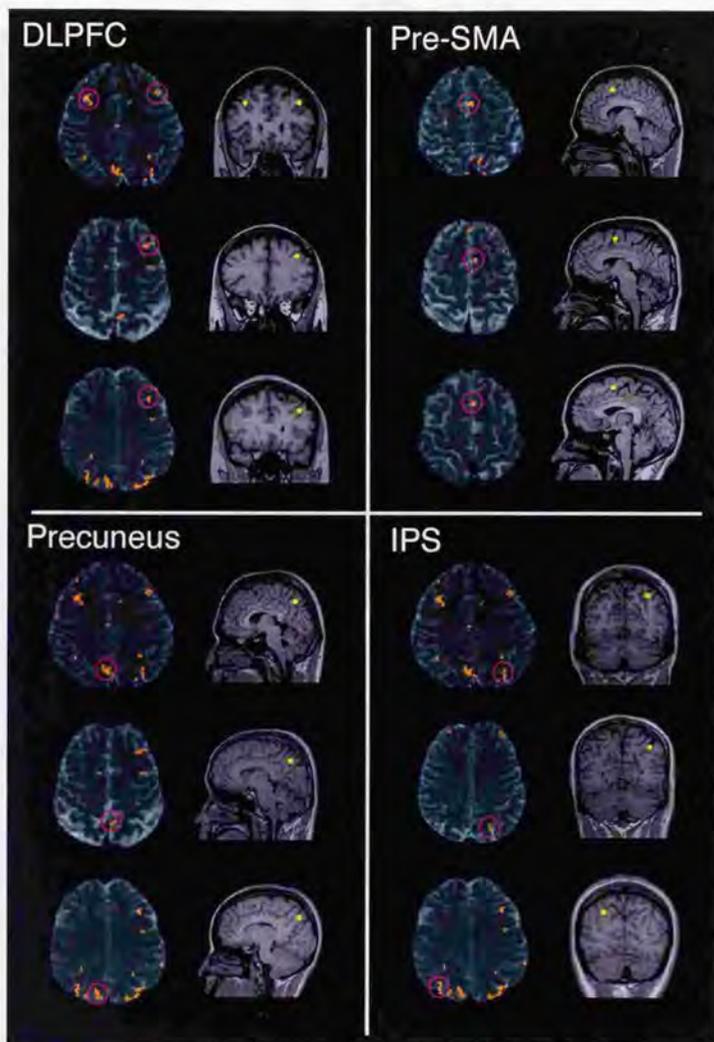


図 1-8: 4つの学習関連脳領域(3人の被験者例)

左に各被験者の機能画像上に示された脳活動分布図を示す。赤円で囲まれた領域が被験者間で共通する。右にこの領域を別の脳断面上に黄色の点で示す。

DLPFC 背外側前頭前野、Pre-SMA 前補足運動野、Precuneus 楔前部、IPS 頭頂間溝

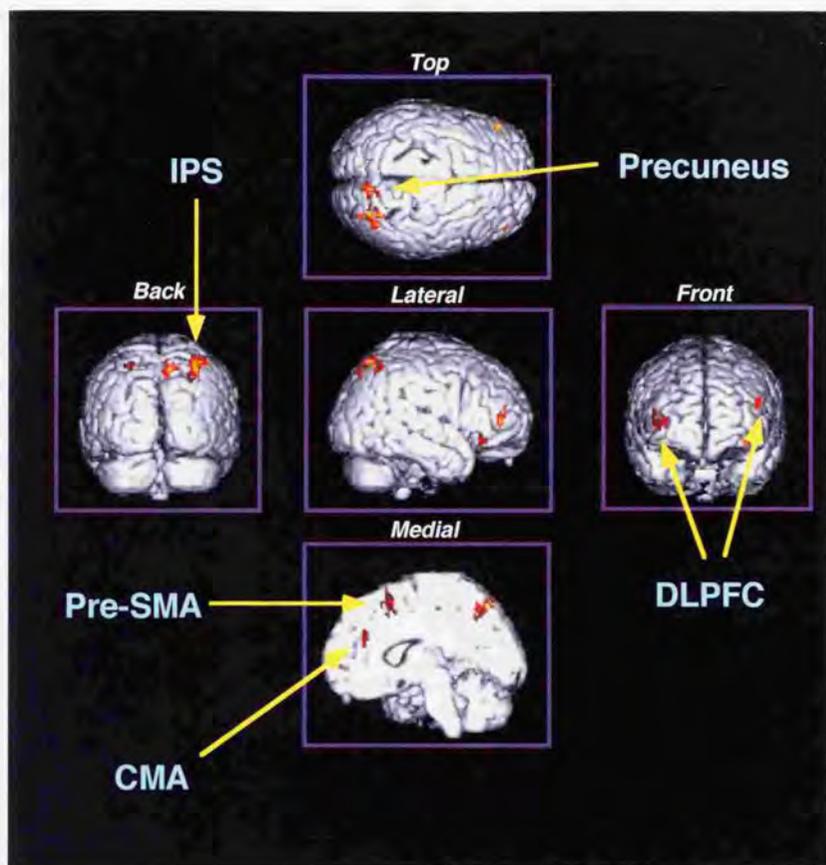


図 1-9: Statistical parametric maps

7人の被験者で統計的に有意と考えられた学習関連脳活動を標準脳上に赤で示した。

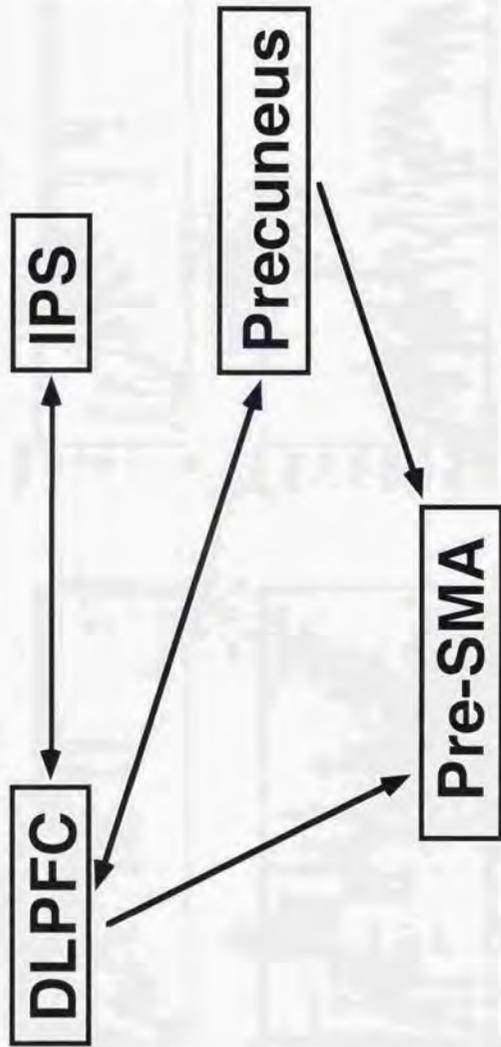
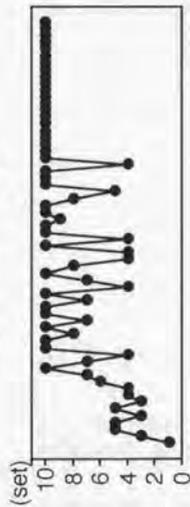


図 1-10: 学習ネットワーク

DLPFC: 背外側前頭前野、Pre-SMA: 前補足運動野、Precuneus: 楔前部、  
IPS: 頭頂間溝

### 手続き学習課題



### 疑似学習課題

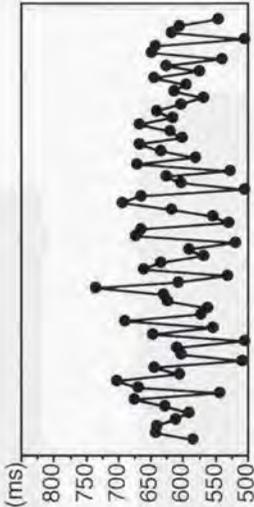
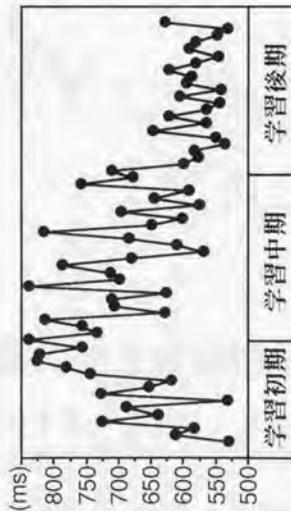
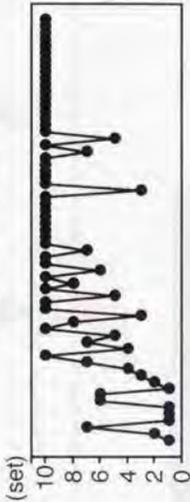


図 2-1: 1 人の被験者の行動実験の成績

被験者は 10 分間にできるだけ早くかつ正確に課題を行うよう指示された。上に各試行で完成したセット数 (number of completed sets) を、下に各試行で 1 セットにかかった平均時間 (set completion time) を試行ごとにプロットした。手続き学習過程における set completion time の推移から学習が 3 つの段階に分け得ることが示される。

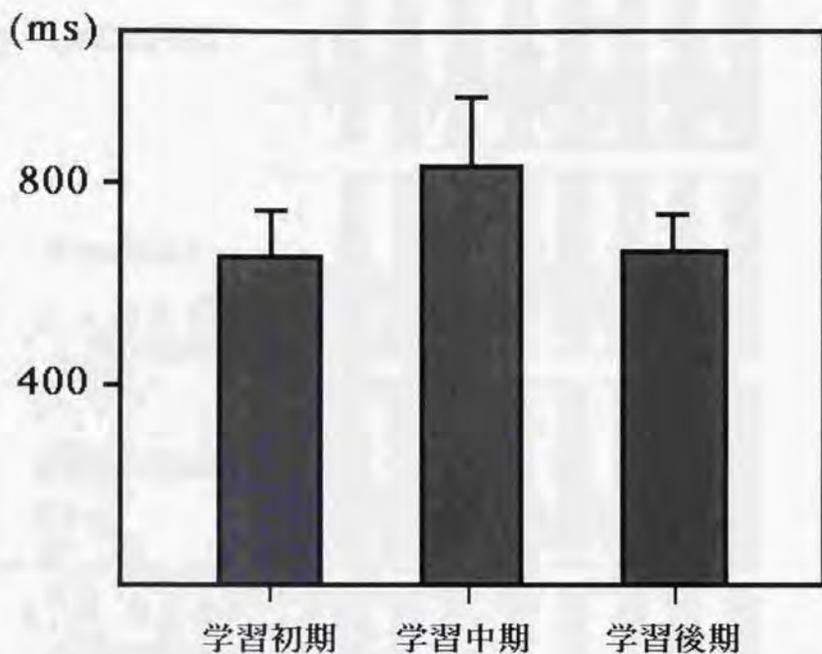


図 2-2: 学習に伴う反応時間の推移

4人の被験者にできるだけ素早く手続き学習課題を行わせた際の1セットにかかる平均時間を示す。

- 学習初期：被験者がまだ10セット完成していない時期
- 学習中期：10セット完成できたがまだ間違いのある時期
- 学習後期：間違いなく10セット完成できる時期

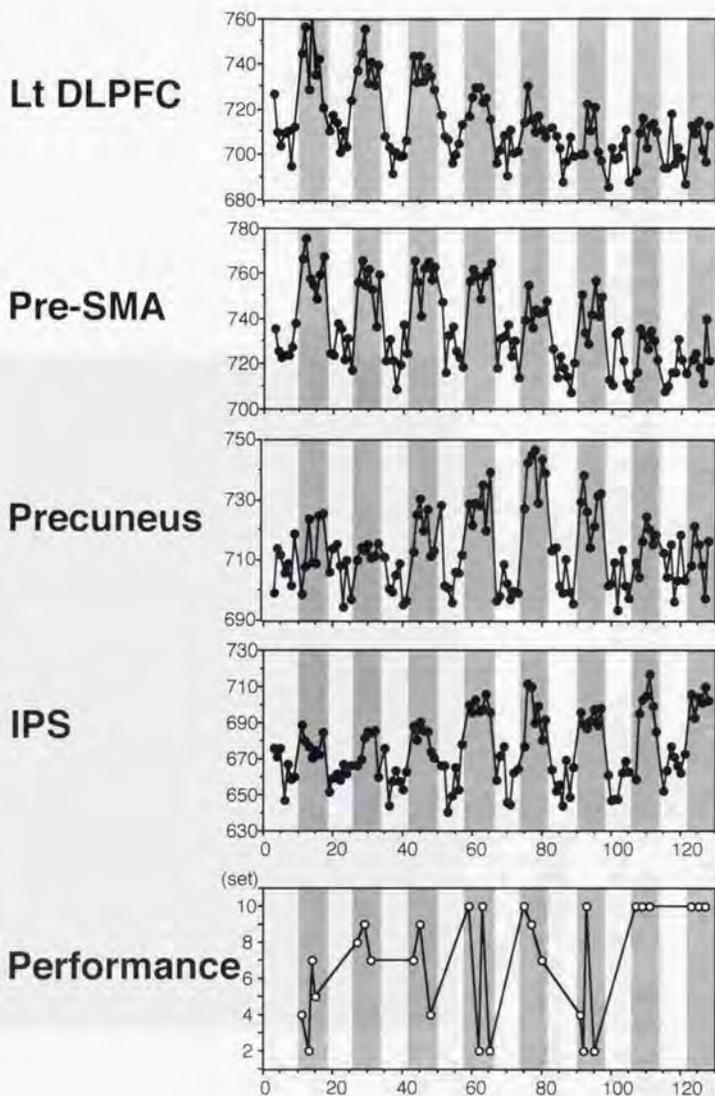


図 2-3: 1人の被験者の信号強度の時系列変化

影の部分に8回のテストブロックに相当し、この間被験者は手続き学習課題を行っている。各学習関連脳領域の平均MR信号値を128回の撮影に対してプロットした。下に完成セット数の推移を示す。

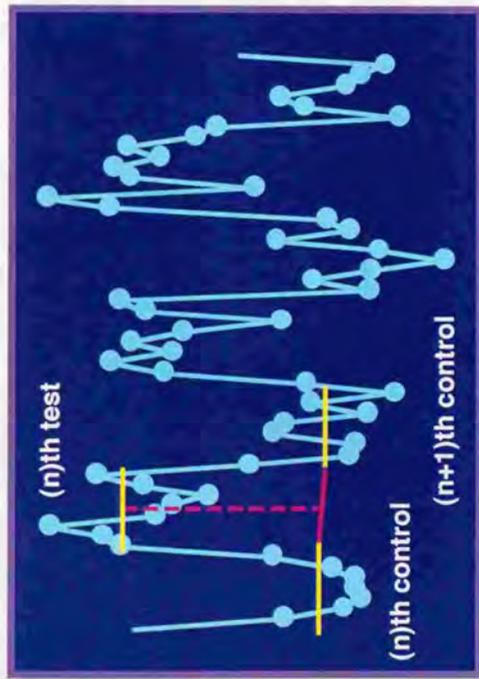


図 2-4: Delta SI の算出法

あるテストブロックにおける平均信号値から、その前後のコントロールブロックの平均信号値を差し引き、これをコントロールブロックの平均信号値に対する割合で表わす。

$$\text{Delta-SI} = 100 \times ([\text{SI-T}(n)] - [\text{SI-C}(n, n+1)]) / [\text{SI-C}(n, n+1)]$$

[SI-T(n)]: n 番目のテストブロックの平均信号値

[SI-C(n, n+1)]: n 番目と(n+1)番目のコントロールブロックの平均信号値

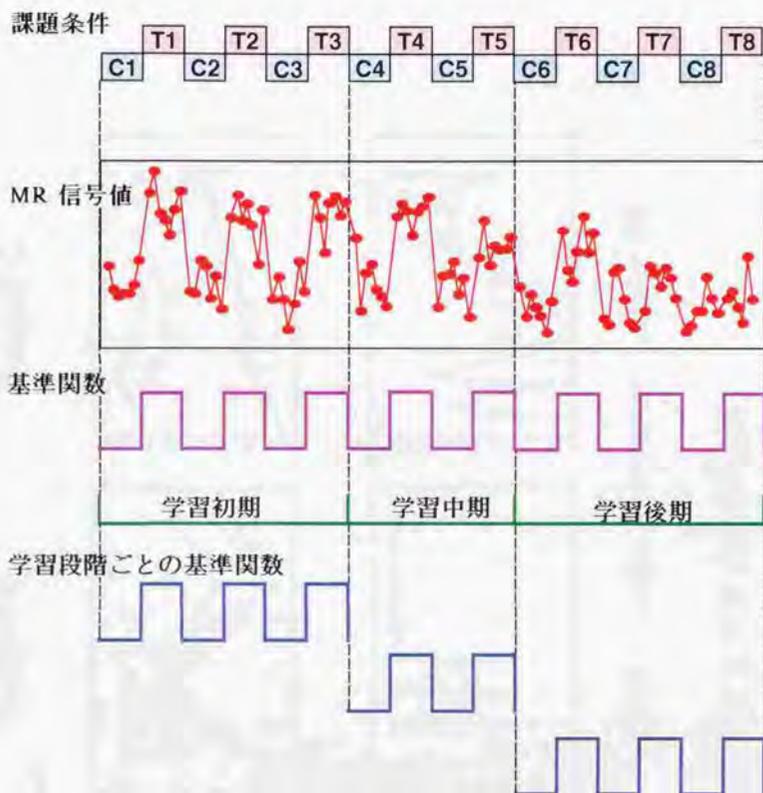
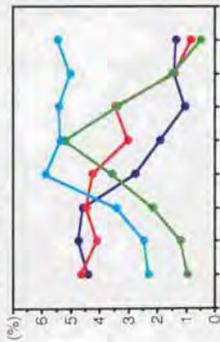


図 2-5: 学習段階ごとの脳活動分布の解析法

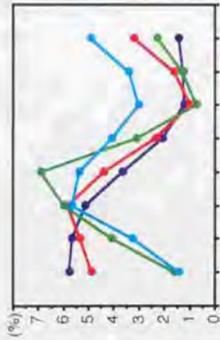
1章の解析では112回の撮影についてのMR信号値の時系列(赤)に対して1つの基準関数(紫)を用いてcross correlation法を行った。ここではMR信号値の時系列を被験者の学習成績に基づいて3段階に分け(緑)、それぞれに対してcross correlation法を行い(青)脳活動分布図を作成した。この図では1-3番目のテストブロックが学習初期、4-5番目のテストブロックが学習中期、6-8番目のテストブロックが学習後期に相当する。

### Subject A

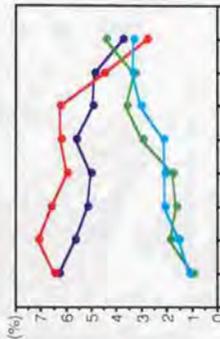
相対 MR 信号強度変化



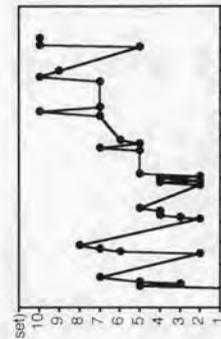
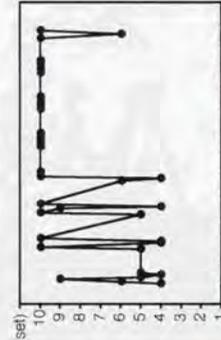
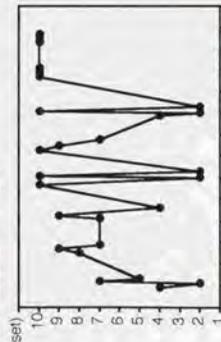
### Subject B



### Subject C



学習成績(完成セット数)



● Lt DLPFC ● Pre-SMA ● Precuneus ● IPS

図 2-6: 相対 MR 信号強度変化と学習成績の相関

平均的な被験者 (A)、優秀な被験者 (B)、拙劣な被験者 (C) について、4 つの学習関連脳領域における相対 MR 信号強度変化と、学習成績(完成セット数)の推移を示す。

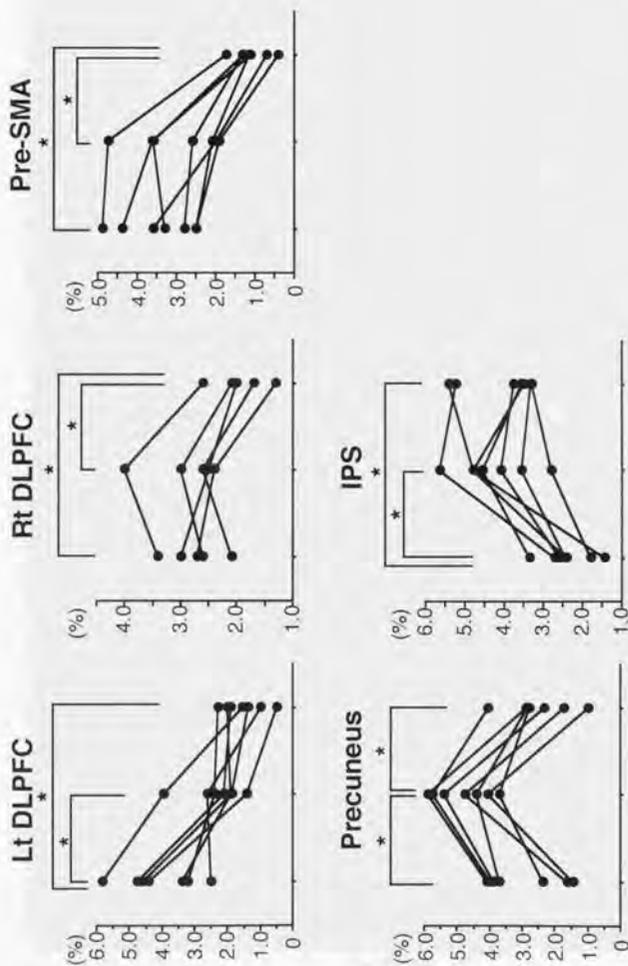


図 2-7: 脳活動時系列変化 (MR 信号強度変化)

4つの学習関連脳領域について3つの学習段階のMR信号強度変化を示す。  
\*印は Wilcoxon signed rank test により  $p < 0.05$  で有意と判定された比較。

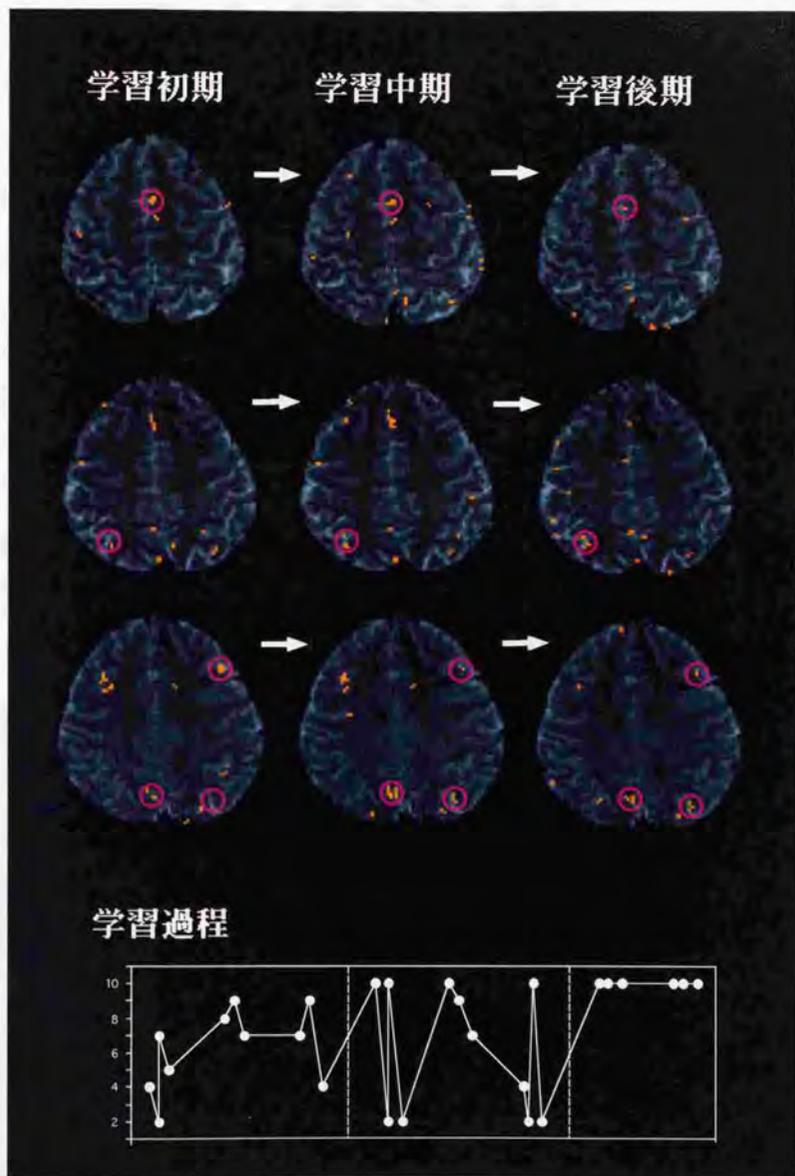


図 2-8: 各学習段階の脳活動分布 (single subject)

代表的な 3 スライスを示す。学習関連領域が赤で囲まれている。  
下にこの被験者の学習過程を完成セット数で示す。

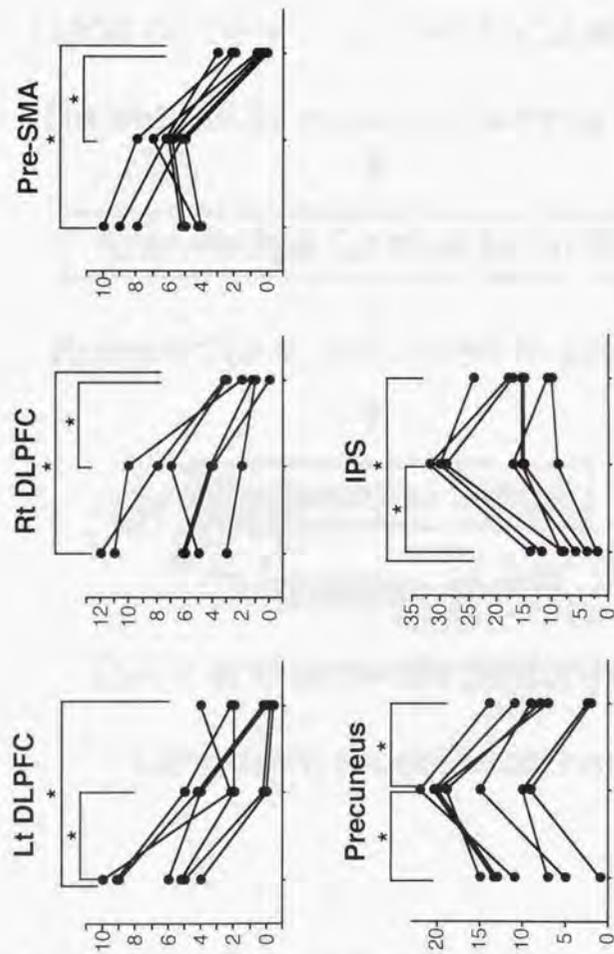


図 2-9: 脳活動時系列変化 (活動面積変化)

4つの学習関連脳領域について3つの学習段階で活動した画素数を示す。  
\*印は Wilcoxon signed rank test により  $p < 0.05$  で有意と判定された比較。

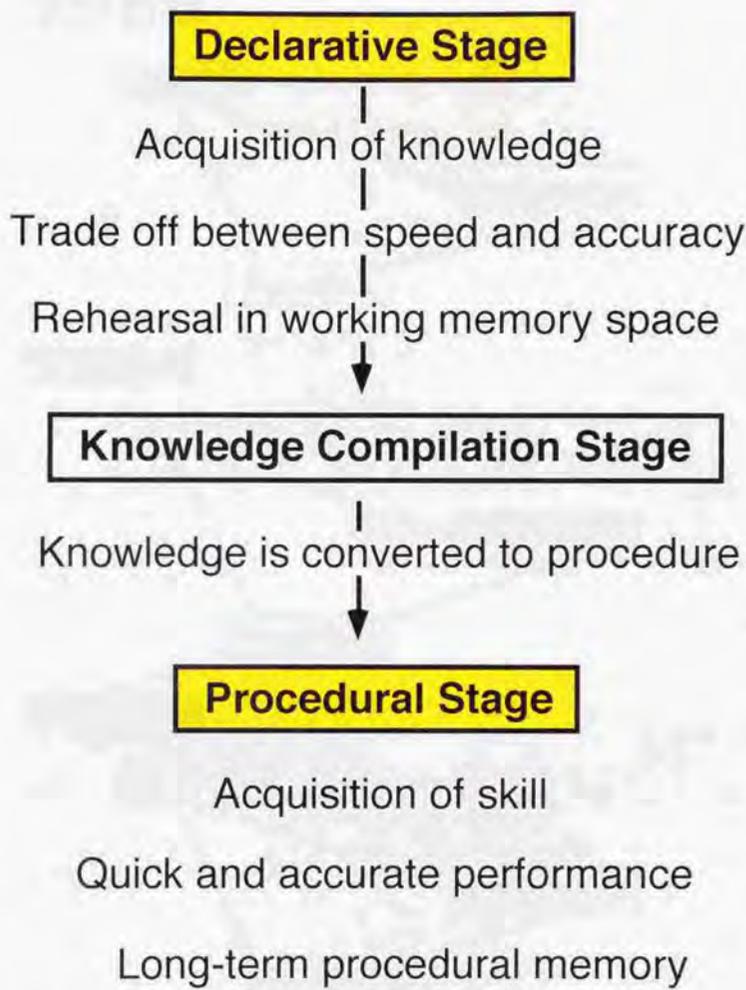
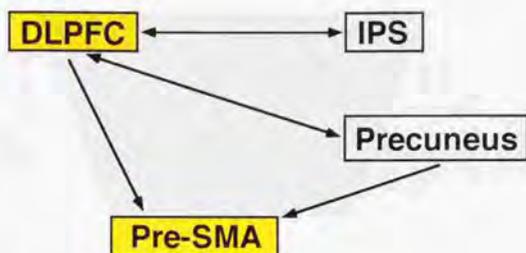


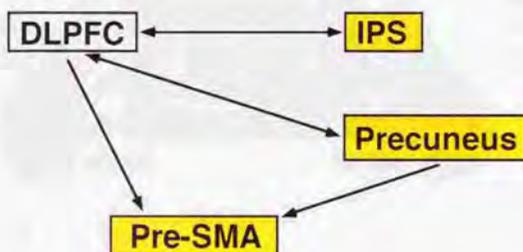
図 2-10: 技能の獲得過程 (Anderson 1982)

学習に伴い認知的処理は宣言的段階から手続き段階へ移行する。

## 学習初期



## 学習中期



## 学習後期

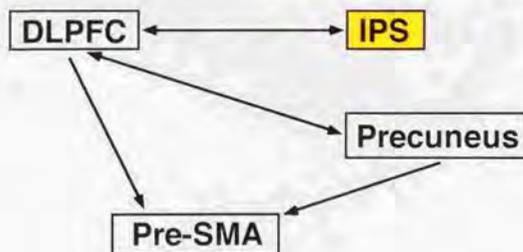


図 2-11: 学習ネットワークの動的変化

黄色で示した領域が活動の中心になる。

DLPFC: 背外側前頭前野、Pre-SMA: 前補足運動野、Precuneus: 楔前部、  
IPS: 頭頂間溝



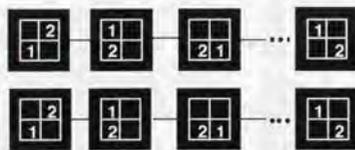
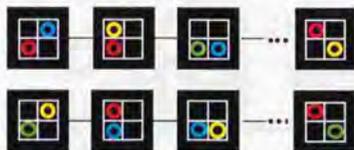
図 3-1: 視覚刺激とボタン及び指の対応

被験者は両手の人さし指と中指を使って、視覚刺激に対応したボタンを押す。この際、各ボタンに対して同じ指を使う。

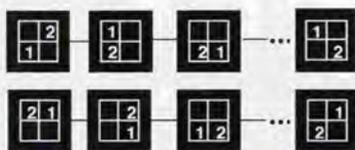
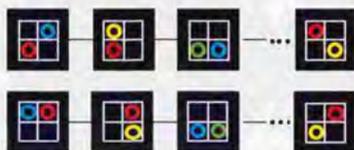
## 視覚刺激

## 正しいボタン押し順序

### Pos-Seq



### Col-Seq



### Col-Map

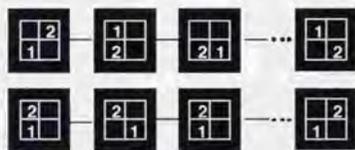
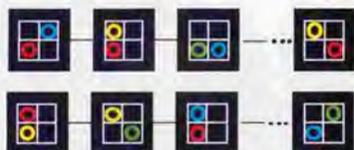


図 3-2: 3つの学習課題

3つの学習課題における視覚刺激と正しいボタン押し順序の例を、2回の試行にわたって示す。Pos-Seq では正しいボタン押し順序は視覚刺激の位置によって決められ、10セットが一定の順序で提示される。これに対して、Col-Seq は視覚刺激の色によってボタン押し順序が決められ、10セットが一定の順序で提示される。Col-Map では同様にボタン押し順序は視覚刺激の色によって決められるが、6セットがランダムな順序で提示される。

	Visuo-motor Association Learning	Visual Sequence Learning	Motor Sequence Learning
Pos-Seq	+	+	+
Col-Seq	+	+	-
Col-Map	+	-	-

図 3-3: 連合学習と系列学習

3つの課題は全て視覚運動連合学習を含むが、視覚系列学習の要素は Pos-Seq と Col-Seq のみに、運動系列学習の要素は Pos-Seq にのみ含まれる。従って Col-Map は連合学習のみを含む。

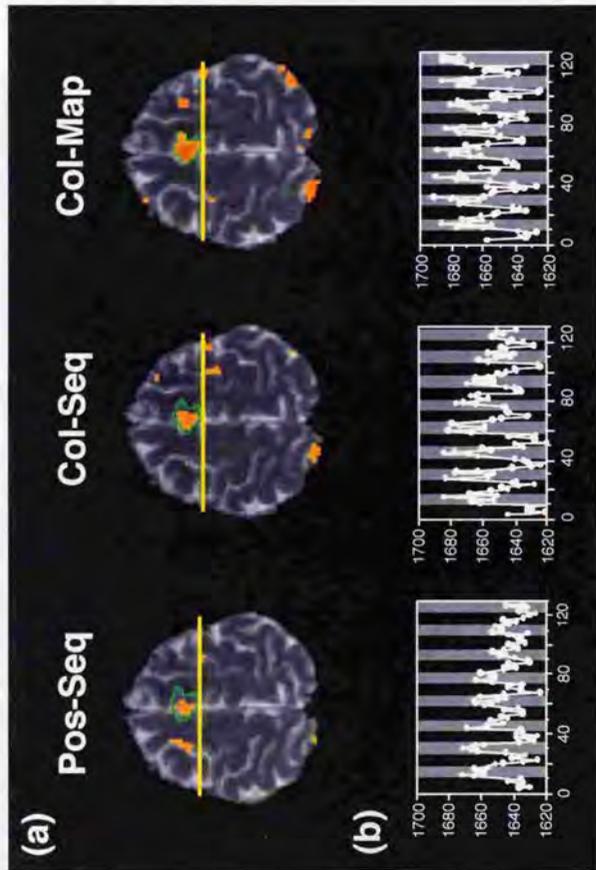


図 3-4: 前補足運動野の活動とMR信号値時系列変化

- (a) 3つの学習課題における前補足運動野の活動。黄色の線が前交連を通る前額断レベル、緑で囲まれた領域が前補足運動野の関心領域を示す。3つの実験で共通の領域に設定されている。
- (b) (a)の関心領域の平均MR信号値の時系列変化。灰色の部分がテストブロック(学習期間)に相当する。

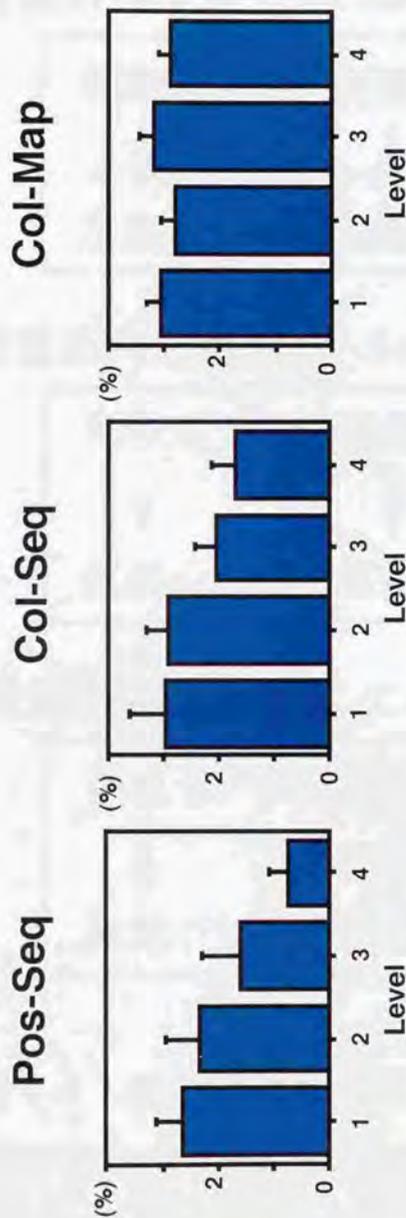


図 3-5: 学習レベルごとのMR信号値時系列変化

6人の被験者について各学習レベルごとに、前補足運動野の相対的MR信号値増加度をプロットした。これは前補足運動野の学習関連活動の時系列変化を表わす。

### 運動系列学習 (Pos-Seq)



### 視覚系列学習 (Col-Seq)



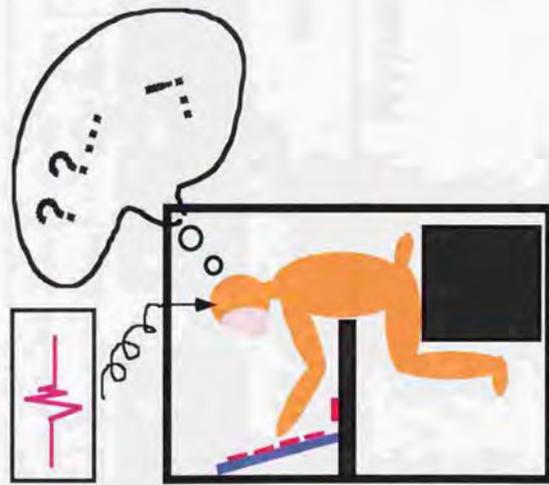
### 視覚運動連合学習 (Col-Map)



## 図 3-6 連合学習と系列学習

学習初期には視覚刺激と運動の連合学習 (縦の矢印) が主体となるが、系列が存在すると次第に系列学習 (横の矢印) が主体となり手続き化が進む。

(a)



(b)

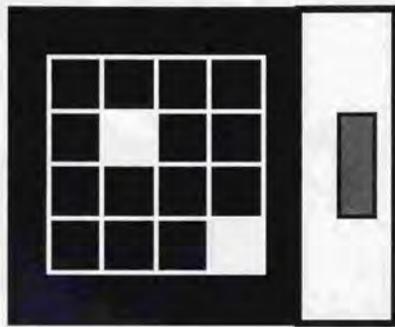


図 4-1: 実験設定

- (a) サルは 4x4 に LED ボタンが配置されたパネルに向かい合って座り、片手でボタン押しをする。
- (b) サルがパネルの下にある home key (灰色の長方形) を押しと LED ボタンの 2 つが点灯し、これを正しい順序で押さなければならない。

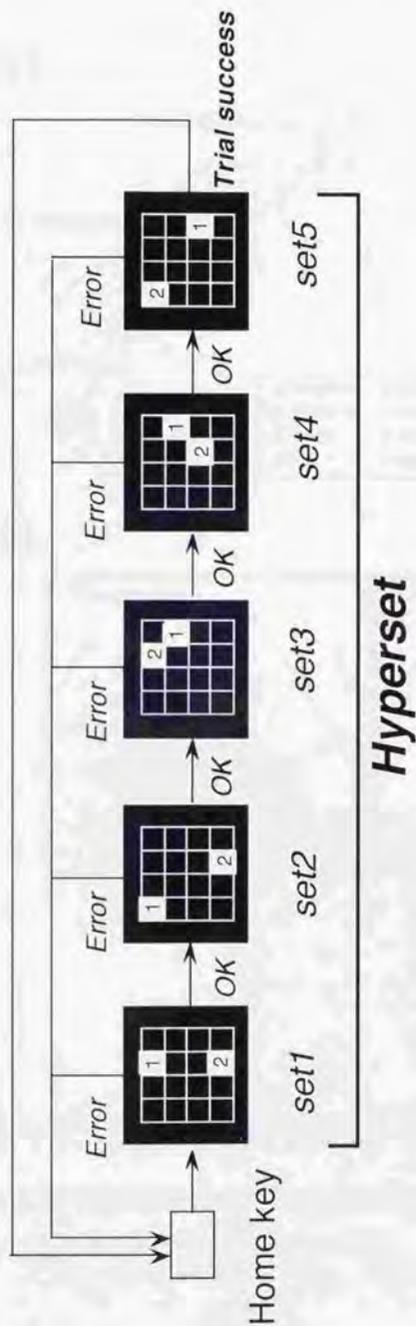
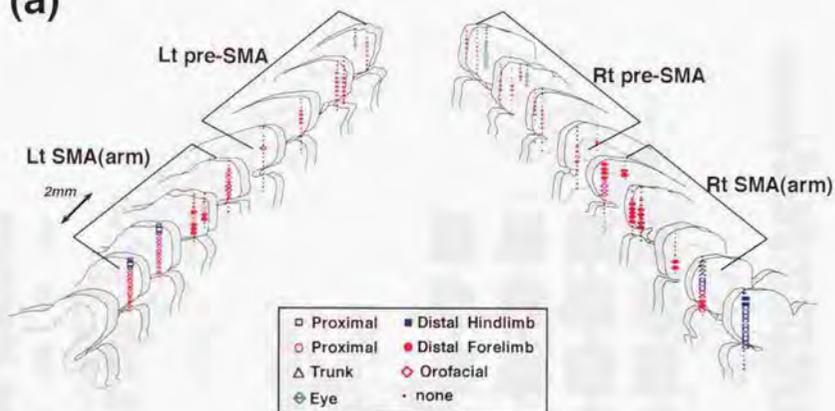


図 4-2: サルの手続き学習課題

サルは2つのLEDボタン(セット)の正しい押し方の順序を試行錯誤により学習する。押し方が正しければ次のセットに進み、間違えればまた第1セットからやりなおす。個のようにして5セットのボタン押し動作を繰り返し学習する。

(a)



(b)

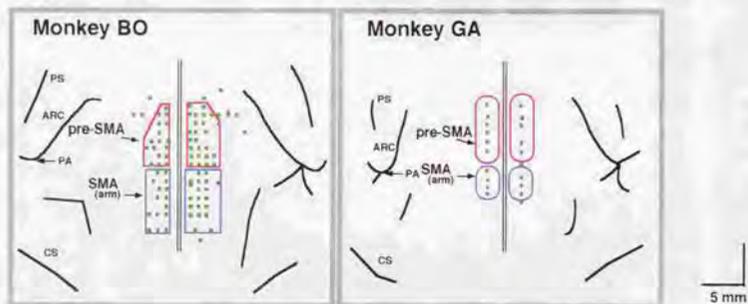


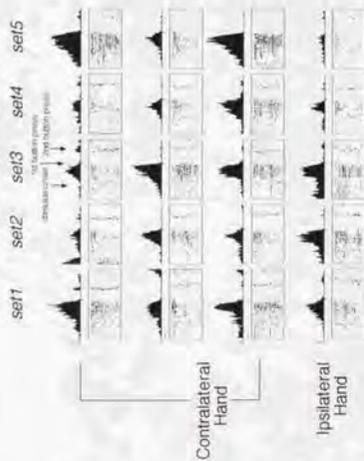
図 4-3: 前補足運動野と補足運動野の同定

(a) 皮質内刺激実験により誘発された身体運動

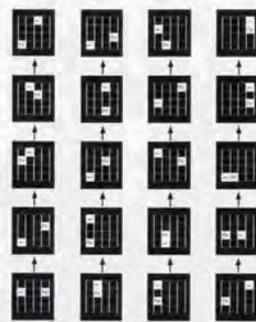
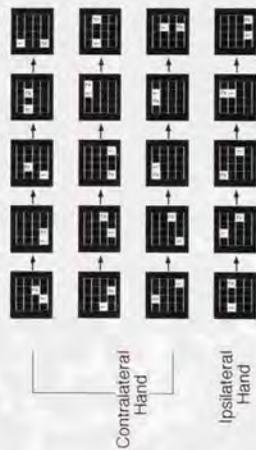
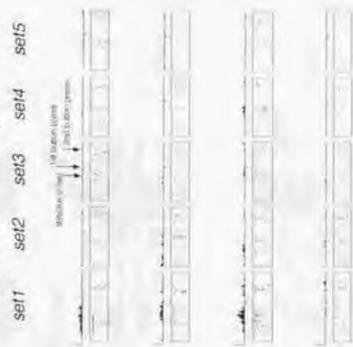
(b) 神経活動記録部位を緑の点で示す。

PA: genu of arcuate sulcus, ARC: arcuate sulcus, PS: principal sulcus

## New sequence



## Learned sequence



20 spikes  
1 s

図 4-4: New preferring cell (前補足運動野)

4つのnew sequenceと4つのlearned sequenceを行っている際の、同一の前補足運動野神経細胞の活動記録。上段に1つめのボタン押し時の時点でのろえたヒストグラムとラスタターを、下段は各系列の視覚刺激と正しいボタン押し時の順序を示す。

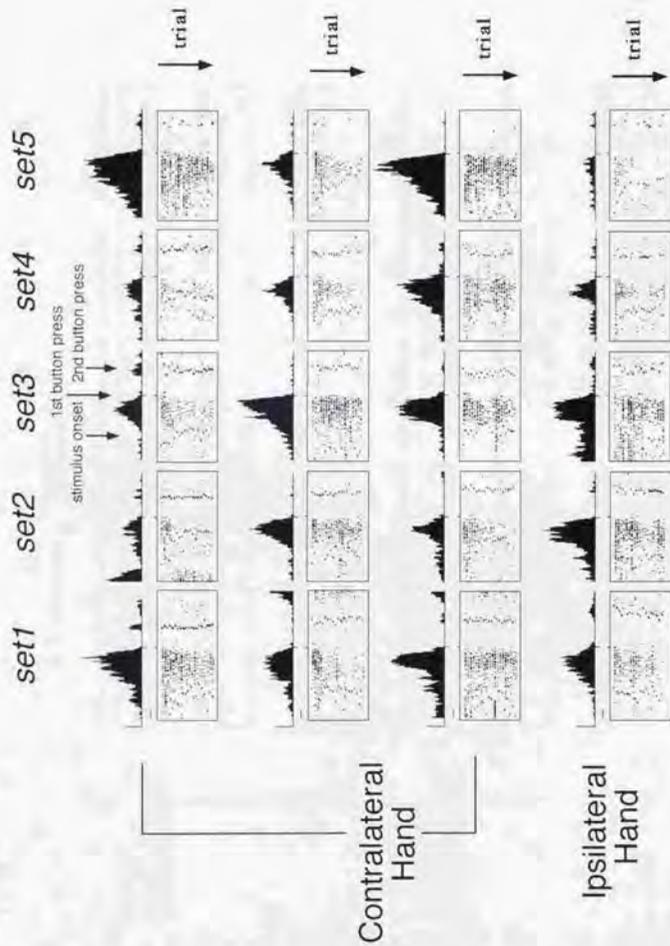


図 4-4#: 図 4-4 の new sequence に対する細胞活動の拡大図

各系列を 20 試行行なった際の活動を上段にヒストグラムで、下段にラスターで示す。各ラスターでは最初の試行の活動が 1 段目に (最上段)、試行を重ねるにつれて下方に表示される。

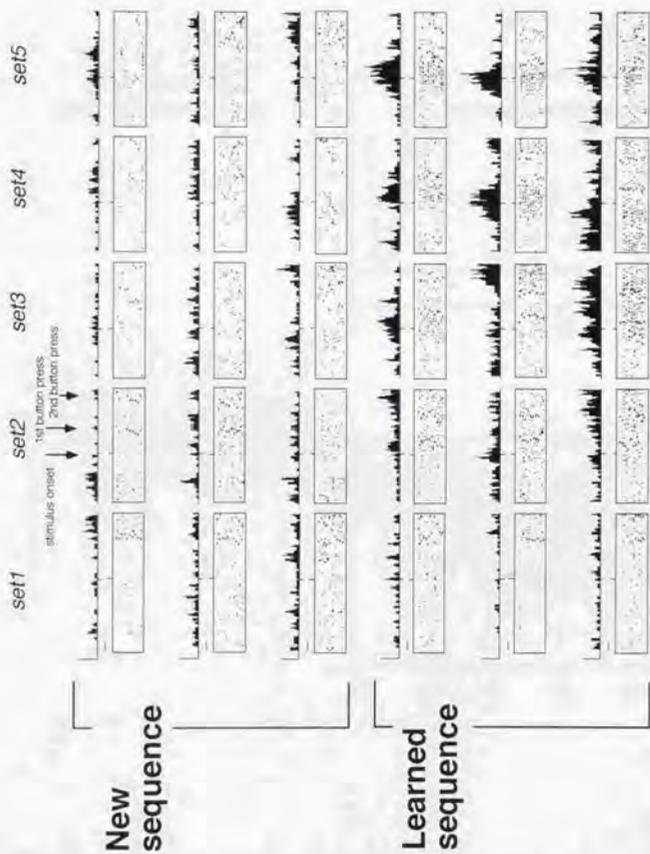
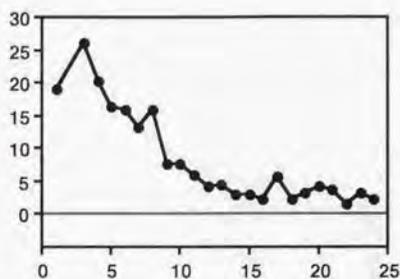


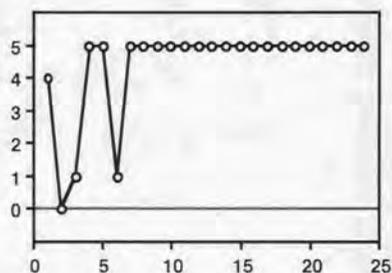
図 4-5: Learned preferring cell (補足運動野)

3つのnew sequenceと3つのlearned sequenceを行っている際の、同一の補足運動野神経細胞の活動記録。1つめのボタン押し時点でのろえたヒストグラムとラスタターを示す。

Neuronal activity  
(spikes/sec)



Number of  
completed sets



Performance time  
(sec)

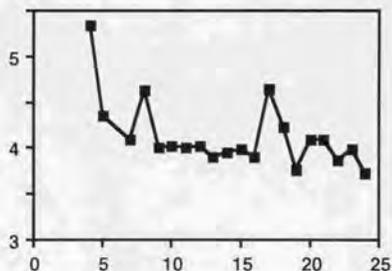
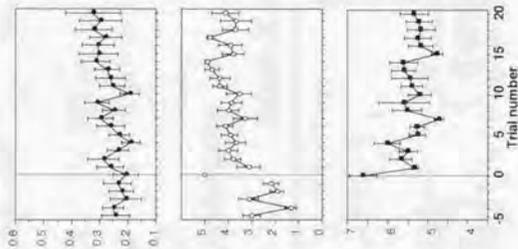


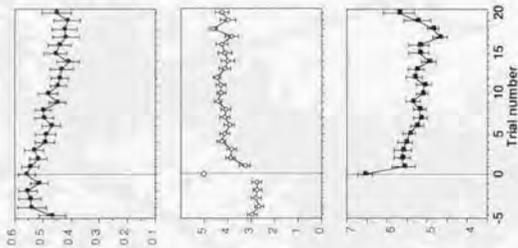
図 4-6: 前補足運動野神経細胞活動の時系列変化  
(single cell)

上から神経細胞発火頻度、完成セット数、5セット完成するのにかった時間を各試行ごとにプロットした。

### Learned-preferring cells



### New-preferring cells



Normalized neuronal activity

Number of completed sets

Performance time (sec)

図 4-7: New preferring cell と learned preferring cell の時系列活動変化 (population)

25 個の new preferring cell、及び 6 個の learned preferring cell の平均発火頻度をその最高発火頻度を 1 とした割合で示す (上段)。また完成セット数を中段に、5 セット完成するのに要した時間を下段に示す。横軸は初めて 5 セット完成した時点をと 0 としている。

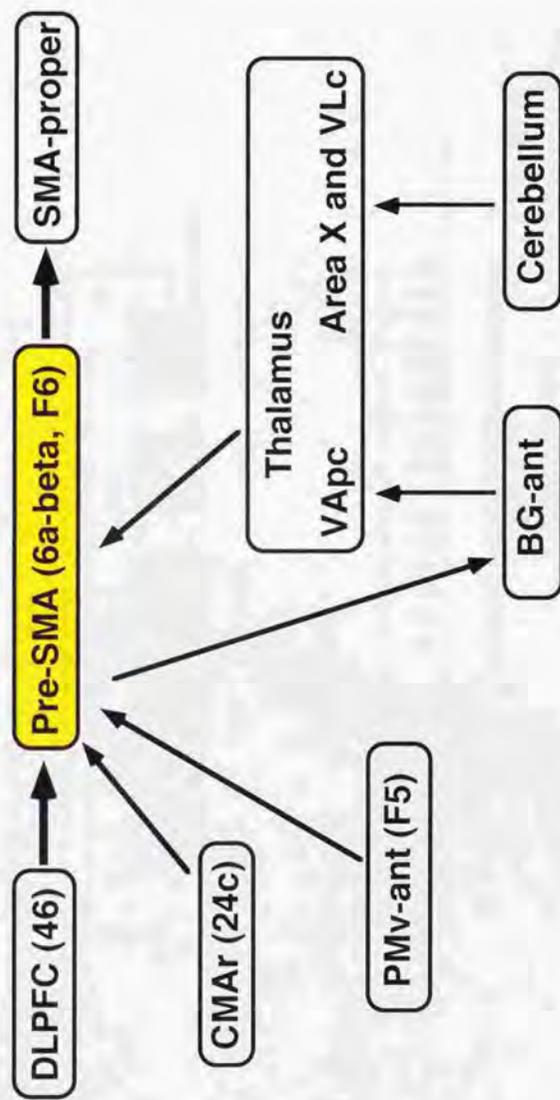
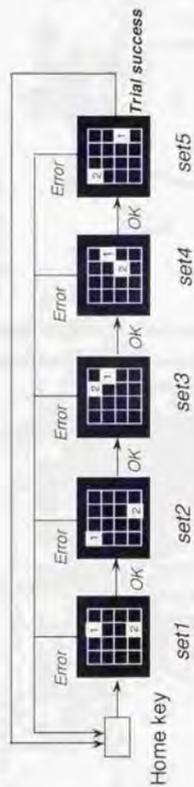


図 4-8: 前補足運動野の解剖学的線維連絡

DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex, Pre-SMA: presupplementary motor area, SMA-proper: supplementary motor area proper, CMAR: cingulate motor area (rostral portion), PMv-ant: ventral premotor area (anterior portion), BG-ant: basal ganglia (anterior portion), VApC: ventroanterior nucleus (parvocellularis), VLc: ventrolateral nucleus (caudal portion)

A



B

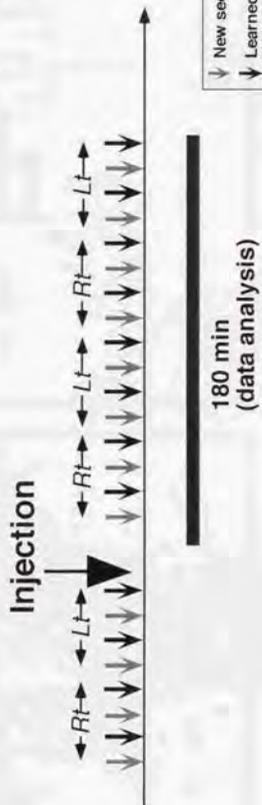


図 5-1: 注入実験の設定

- (a) 行動課題。サルは 2 x 5 の系列ボタン押しを学習する。
- (b) Muscimol 注入手順。Muscimol を注入した後、サルは習熟した系列と新しい系列をそれぞれ 10 試行成功するまで交互に繰り返す。各系列を 8-10 個ずつ、使う手を左右切り替えながら行わせた。

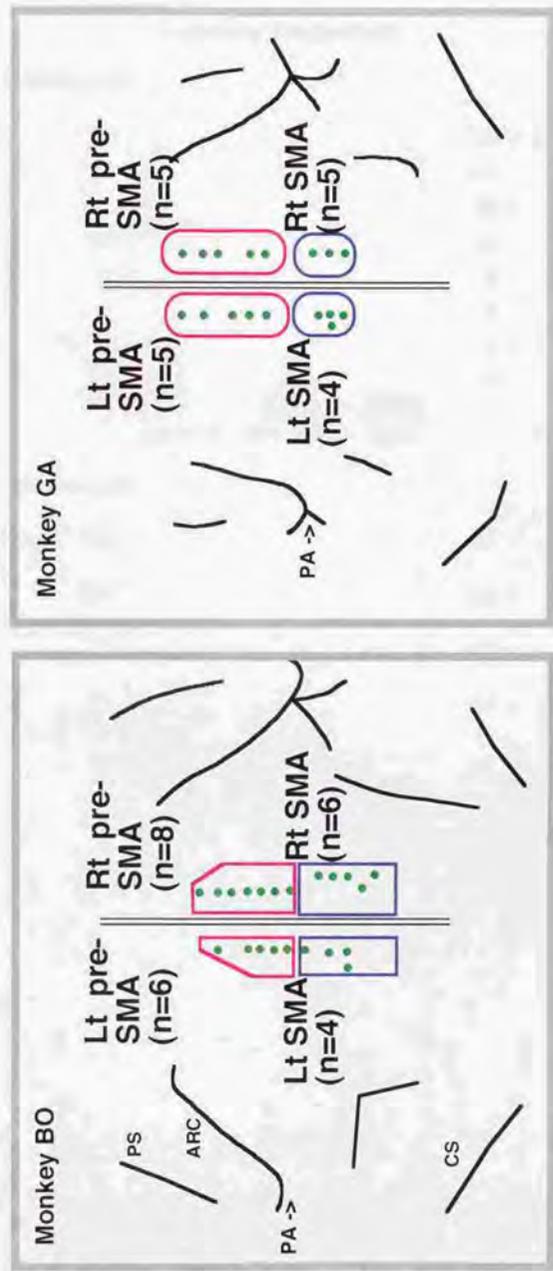


図 5-2: Muscimol 注入部位

注入部位を緑の点で示す。n は注入の回数

PS: principal sulcus, ARC: arcuate sulcus, PA: genu of arcuate sulcus  
CS: central sulcus

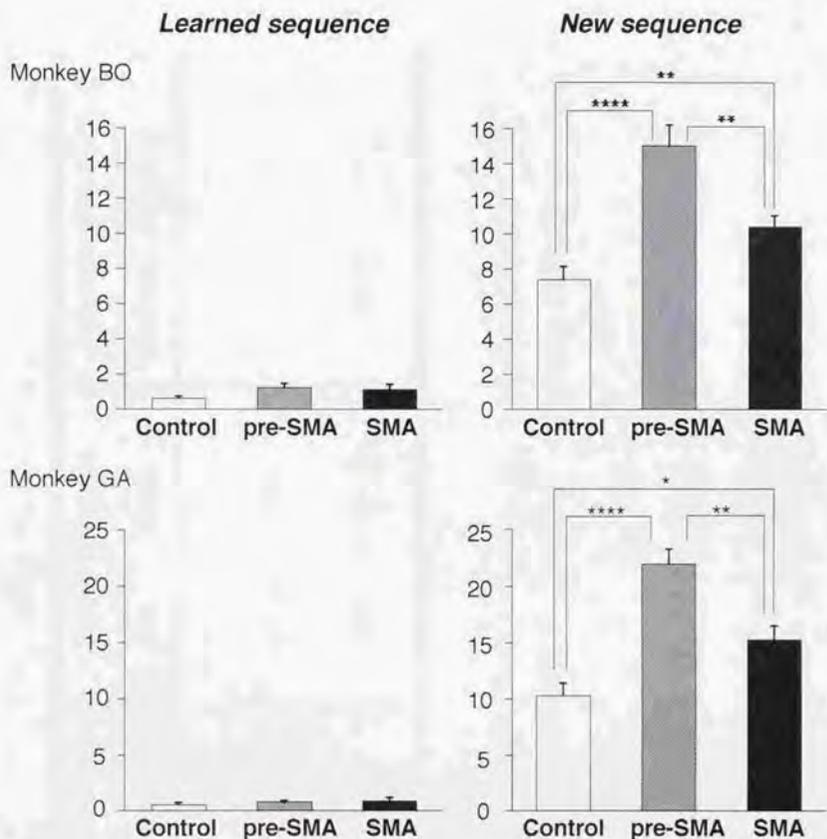


図 5-3: 注入の効果

Muscimol を pre-SMA と SMA に注入した後、系列動作を 10 試行成功するまでの間違いの数を示す。習熟した系列と新しい系列とに分けて示す。検定は Mann-Whitney u-test で行った。

\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , \*\*\*\*:  $p < 0.0001$

Brain region	Medial Premotor		Basal Ganglia		Dentate Nucleus	
	Pre-SMA	SMA	Ant	Post	Dorsal	Ventral
No. of errors						
New Sequence	++	+	++	—	—	—
Learned Sequence	—	—	+	++	++	—

— No Change    + Increased Error (mild deficit)    ++ Increased Error (severe deficit)

図 5-4: Muscimol 注入の部位別効果

間違いの数を指標にした muscimol 注入の部位別効果を示す。  
(Nakamura et al., Miyachi et al., Lu et al. の実験結果に基づく)

Transition of Brain Activation  
during Learning of Sequential Procedures

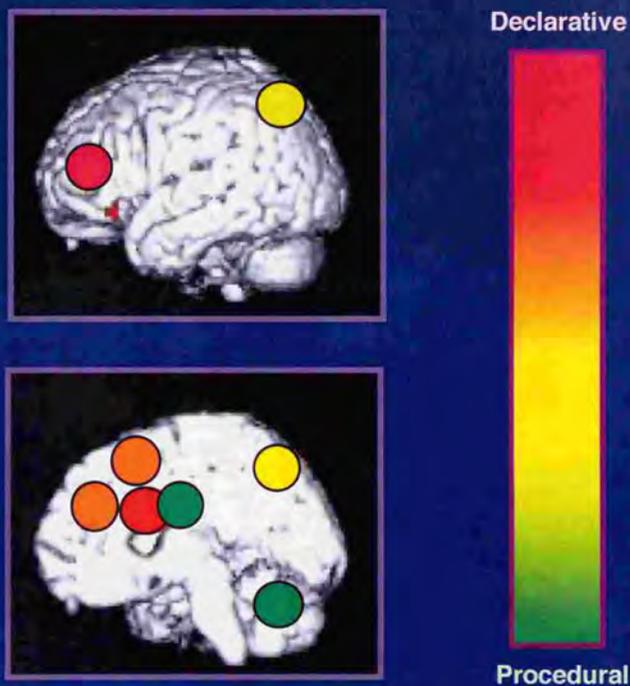


図 5-5: 手続き学習における脳活動の推移

学習段階が宣言的段階から手続き段階へと進むに従って、活動脳領域は赤から緑へと移行する。

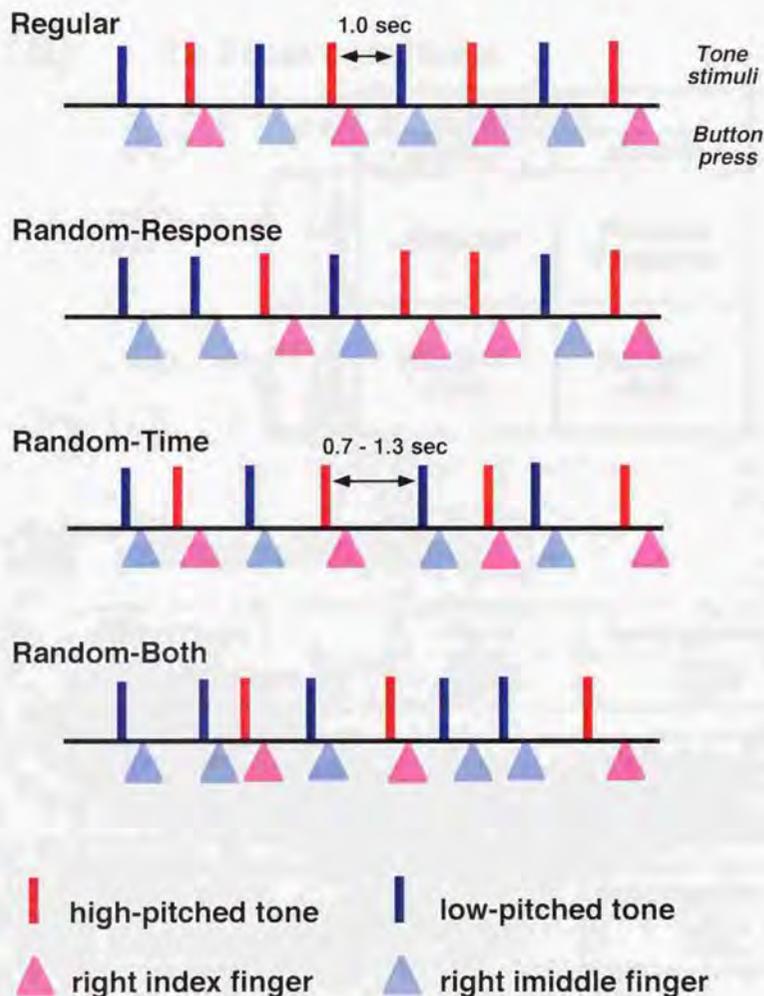


図 6-1: 実験課題

被験者は2種類の異なったピッチの音刺激を提示され、それぞれに対して右手の入さし指及び中指でボタン押しをするように指示される。2種類の音の提示順序が交互に一定の場合とランダムな場合、さらに音刺激間隔が1秒で一定の場合と0.7-1.3秒の間でランダムな場合の計4通りの条件設定をした。提示順序がランダムな場合は一定の場合に比べてon-lineな反応選択が要求され、一方音刺激間隔がランダムな場合は一定の場合に比べてon-lineな時間調節が要求される。

(a) 2 x 2 task conditions

		Order	
		<i>regular</i>	<i>random</i>
ISI	<i>regular</i>	Regular	Random-Response
	<i>random</i>	Random-Time	Random-Both

(b) Experimental setting

Experiment 1 <i>Response uncertainty</i>	Order ISI	Regular regular regular	Random-Response random regular
Experiment 2 <i>Time uncertainty</i>	Order ISI	Regular regular regular	Random-Time regular random
Experiment 3 <i>Dual uncertainty</i>	Order ISI	Regular regular regular	Random-Both random random

図 6-2: 実験条件

- (a) 刺激提示順序及び刺激間隔が *regular* と *random* の 2 つのレベルに設定した 2x2 factorial design で条件間の比較を行なった。
- (b) 実験 1、2、3 の条件間に比較はそれぞれ *response uncertainty*、*time uncertainty*、*dual uncertainty* の効果を反映すると考えられる。

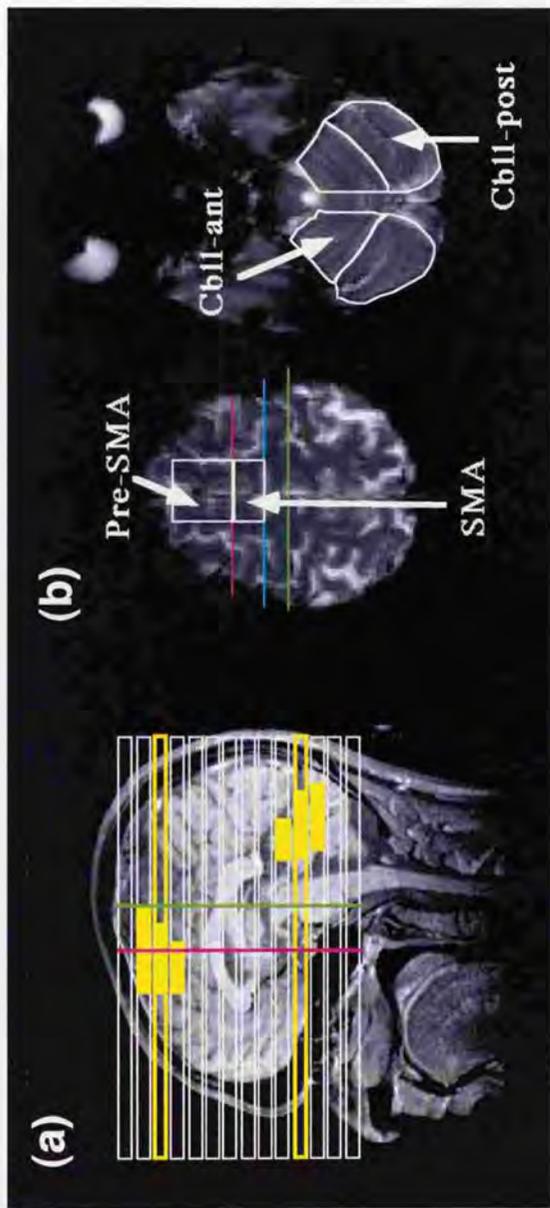


図 6-3: 前頭葉内側面及び小脳の関心領域 (ROI)

- (a) 矢状断面上でROIが黄色で示されている。黄色で囲まれたスライスを (b) に示す。
- (b) 軸位断上で前補足運動野 (pre-SMA)、補足運動野 (SMA) のROIを左に、小脳前葉 (CbII-ant) と小脳後葉 (CbII-post) のROIを右に示す。  
赤線が前交連を通る前額断レベル、緑線が後交連を通る前額断レベル、青線が上帯状溝のレベル。

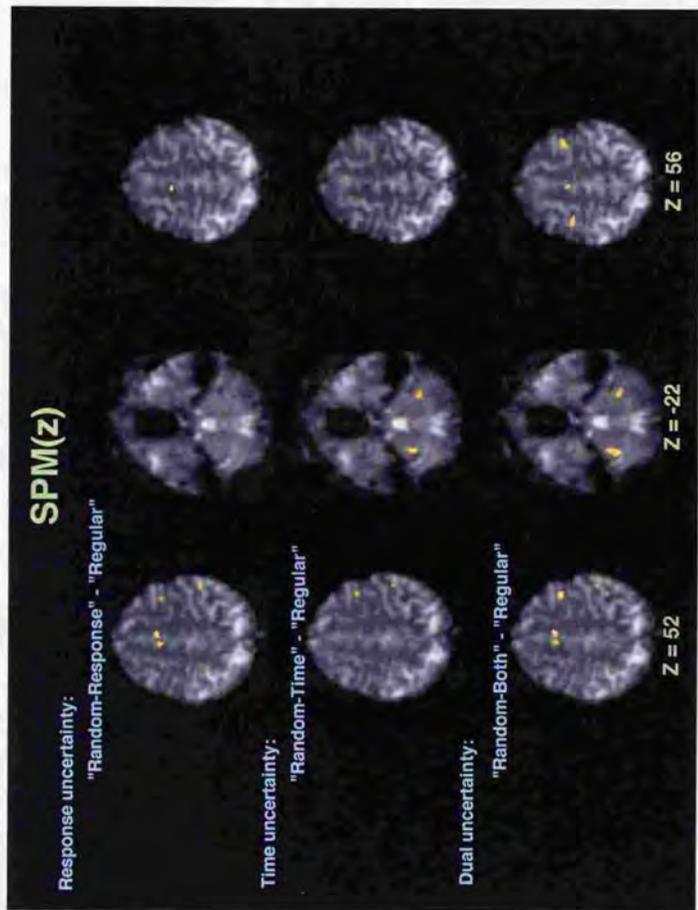


図 6-4: Statistical parametric map

各実験において "Random-" 条件を "Regular" 条件と比較した際に有意に活動の増加した領域を示す。

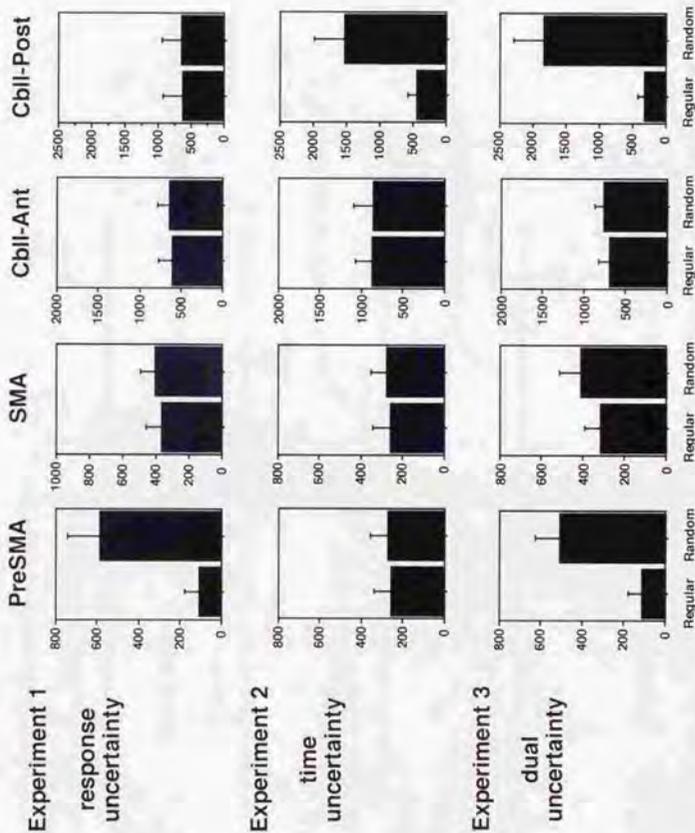


図 6-5: 関心領域における活動体積の比較

前補足運動野、補足運動野、小脳前葉、小脳後葉における活動した脳体積を立法 mm 単位で表示した。それぞれを“Regular”条件と“Random”条件で比較した。

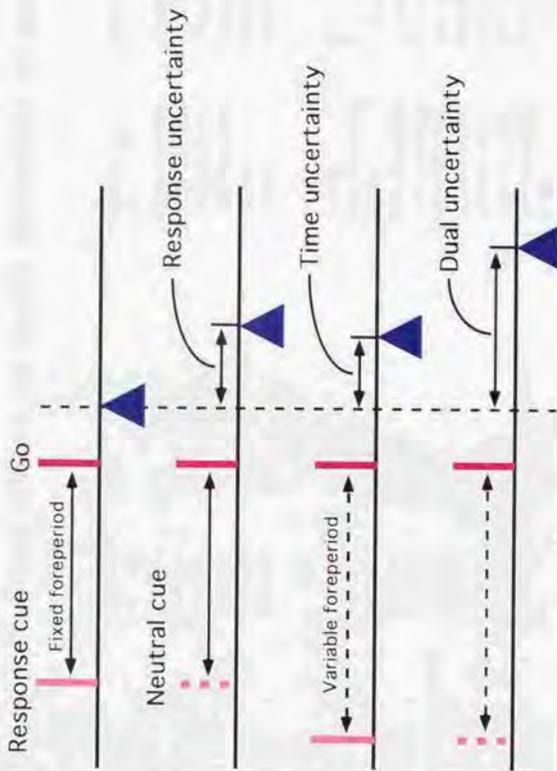


図 6-6: Precued choice reaction time task

Precue が neutral な場合は、Go signal に対する反応についての指示を与える場合 (response cue) に比べて反応時間は延長する。また foreperiod の長さがランダムな場合は、これが一定の場合に比べて反応時間は延長する。それぞれ反応時間の延長分が response uncertainty 及び time uncertainty の効果と考えられる。従来の心理実験では dual uncertainty は response uncertainty 及び time uncertainty の和に等しいことが明らかにされている。

Table 1-1 Previous studies on neural mechanism of learning

Animal studies # 1	Species	Area	Experiment	Task
<References>				
<i>Simple motor task</i>				
1. Sasaki & Gamba (1981)	Macaque	M1	Field potential	Visually-triggered
2. Sasaki & Gamba (1982)	Macaque	M1	Field potential	Visually-triggered
3. Sasaki & Gamba (1983)	Macaque	Cbl	Field potential	Visually-triggered
4. Alzawa et al. (1991)	Macaque	M1, SMA	Unit recording	Visually triggered
5. Thaler et al. (1995)	Macaque	SMA	Lesion	Self-paced
6. Chen et al. (1995)	Macaque	SMA	Lesion	Internal selection
<i>Association learning</i>				
7. Pétrides (1982)	Macaque	PF	Lesion	S-R association (visual-motor)
8. Kubota & Komatsu (1985)	Macaque	PF	Unit recording	S-R association (visual - Go/NoGo)
9. Canavan et al. (1989)	Macaque	Thalamus	Lesion	S-R association (visual-motor)
10. Watanabe (1990)	Macaque	PF	Unit recording	S-reward association
11. Mitz et al. (1991)	Macaque	PM	Unit recording	S-R association (visual-motor)
12. Germain & Lanarre (1993)	Macaque	PM	Unit recording	S-R association (auditory - motor)
13. Schultz et al. (1993)	Macaque	SN	Unit recording	S-reward association
14. Aosaki et al. (1994)	Macaque	Str	Unit recording	S-R association
15. Chen & Wise (1995)	Macaque	SEF	Unit recording	S-R association (visual - oculomotor)
16. Rolls et al. (1996)	Macaque	PF (orbitofrontal)	Unit recording	S-S association (olfactory - visual)
17. Bell et al. (1997)	Fish	Cbl-CTX	EPSP	S-S association (ES-ES (in vitro))
<i>Eyeblink conditioning</i>				
18. Glickstein et al. (1983)	Rabbit	Cbl-N	Lesion	Eyeblink conditioning
19. McCormick & Thompson (1984)	Rabbit	Cbl-N	Lesion	Eyeblink conditioning
20. Yeo et al. (1985)	Rabbit	Cbl-N	Lesion	Eyeblink conditioning
21. Yeo & Hardman (1992)	Rabbit	Cbl-CTX	Lesion	Eyeblink conditioning
22. Krupa et al. (1993)	Rabbit	Cbl-N	Lesion	Eyeblink conditioning
23. Perrett et al. (1993)	Rabbit	Cbl-CTX	Lesion	Eyeblink conditioning
24. Gnuart & Yeo (1995)	Rabbit	Cbl-CTX	Lesion	Eyeblink conditioning
25. Kim et al. (1998)	Rabbit	Cbl-CTX	Unit/ Lesion	Eyeblink conditioning

Table 1-1 (no. 2)

## Animal studies # 2

## Adaptation

26. Baizer & Glickstein (1974) Macaque  
 27. Keating & Thach (1990) Macaque  
 28. Asanuma & Keller (1991) Cat  
 29. Lou & Bloedel (1992) Ferret  
 30. Lisberger & Sejnowski (1992) Macaque  
 31. Ojakangas & Ebner (1994) Macaque  
 32. Stern & Passingham (1997) Macaque

Cbl-CTX  
 Cbl-CTX  
 M1  
 Cbl-CTX  
 Vestibular N7?  
 Cbl-CTX  
 Accumbens

Lesion  
 Unit recording  
 Lesion  
 Unit recording  
 Unit recording  
 Unit recording  
 Lesion

Prism adaptation  
 Gain adaptation  
 Pursuit rotor  
 Perturbed locomotion  
 VOR  
 Gain adaptation  
 Reversal adaptation

## Motor sequence

33. Miyashita et al. (1995) Macaque  
 34. Miyashita et al. (1996) Macaque  
 35. Miyachi et al. (1997) Macaque  
 36. Lu et al. (1998) Macaque

PreSMA  
 PreSMA, SMA  
 Str  
 Cbl-N

Unit recording  
 Inactivation  
 Inactivation  
 Inactivation

Visuo-motor sequence  
 Visuo-motor sequence  
 Visuo-motor sequence  
 Visuo-motor sequence

## Motor skill

37. Zola-Morgan & Squire (1984) Macaque  
 38. Sakamoto et al. (1989) Cat  
 39. Fabre-Thorp & Leversque (1991) Cat  
 40. Kleim et al. (1996) Rat  
 41. Kleim et al. (1997) Rat

Hip(-)  
 S1  
 Thalamus  
 Cbl-CTX  
 M1

Barrier motor skill & Lifesaver motor skill  
 Picking up foods  
 Visuo-motor reaching  
 Running through obstacles  
 Running through obstacles

## Others

42. Olmstead et al. (1976) Cat  
 43. Malamut et al. (1984) Macaque

PF  
 Hip(-)

Lesion  
 Lesion

T-maze learning  
 Object-discrimination

## Human studies #1

## &lt;References&gt;

## Association Learning

1. Drewe (1975) Human
2. Petrides (1985)
3. Halsband & Freund (1990)
4. Canavan et al. (1994)
5. Deliber et al. (1997)

## Eyeblink conditioning

6. Blaxton et al. (1996)
7. Daum et al. (1993)

## Adaptation

8. Cohen & Squire (1980)
9. Frith et al. (1986)
10. Lang et al. (1988)
11. Sanes et al. (1990)
12. Gaffon et al. (1992)
13. Flament et al. (1996)
14. Imamizu et al. (1997)
15. Inoue et al. (1997)
16. Shadmehr et al. (1997)

Experiment	Area	Task
Patients	PF	Go/Nogo
Patients	PF, Hip	S-R association (visual - motor)
Patients	PM	S-R association (visual - motor)
Patients	Cbl	S-R association (visual - motor)
PET	PF, Cing, PM, PA	S-R association (visual - motor)
PET	PF, Cbl-CTX, Hip	Eyeblink conditioning
Patients	Cbl	Eyeblink conditioning
Patients	Hip(-)	Mirror reading
Patients	SN	Visuomotor tracking
EEG	PF	Visuomotor tracking (reverse adaptation)
PET	Cbl	Mirror writing
PET	SMA, M1, Thalamus	Pursuit rotor
fMRI	Str, Cbl-CTX	Visuomotor tracking
fMRI	Cbl-CTX	Visuomotor tracking (rotation)
PET	PA	Visuomotor reaching (rotation)
PET	PF, PA	Force field adaptation

Table 1-1 (no. 4)

## Human studies #2

*Motor sequence*

17. Knopman & Nissen (1987)	Patients	Hip(-)	SRT
18. Knopman & Nissen (1991)	Patients	Str	SRT
19. Pascual-Leone et al. (1993)	Patients	SN, Cbl	SRT
20. Jenkins et al. (1994)	PET	PF, PM, SMA, P, Cbl-CTX	Motor sequence with trial and error
21. Pascual-Leone et al. (1994)	TMS	M1	SRT
22. Seitz et al. (1994)	PET	PM, Cbl-CTX	Hand writing
23. Jackson et al. (1995)	Patients	SN	SRT
24. Karri et al. (1995)	fMRI	M1	Finger sequence
25. Pascual-Leone et al. (1995)	TMS	M1	SRT
26. Rauch et al. (1995)	PET	PM, Str, Thalamus	SRT
27. Doyon et al. (1996)	PET	vPF, Cing, PA, Str, Cbl-N	SRT
28. Hikosaka et al. (1996)	fMRI	PreSMA	Visuo-motor sequence with trial and error
29. Pascual-Leone et al. (1996)	TMS	FF	SRT
30. Petit et al. (1996)	PET	PF, SMA, PA	Sequential saccades
31. Doininey et al. (1997)	Patients	SN	SRT
32. Doyon et al. (1997)	Patients	PF(-), SN, Cbl	SRT
33. Jueptner et al. (1997)	PET	PF, Cing	Motor sequence with trial and error
34. Jueptner et al. (1997)	PET	BG, Cbl-N	Motor sequence with trial and error
35. Molinari et al. (1997)	Lesion	Cbl	SRT
36. Rauch et al. (1997)	fMRI	Str	SRT
37. Sakai et al. (1998)	fMRI	PF, PreSMA, PA	Visuo-motor sequence with trial and error

*Verbal*

38. Fiez et al. (1992)	Patients	Cbl	Verb generation
39. Raichle et al. (1994)	PET	PF, Cing, Cbl-CTX	Verb generation
40. Faglioni et al. (1995)	Patients	SN	Automatic verbal recall

*Others*

41. Saint-Cyr et al. (1988)	Patients	SN	Cognitive skill (Tower of Hanoi)
42. Knowlton et al. (1996)	Patients	SN	Habit (Probabilistic)

Table 1-2. Coordinates of learning-related areas

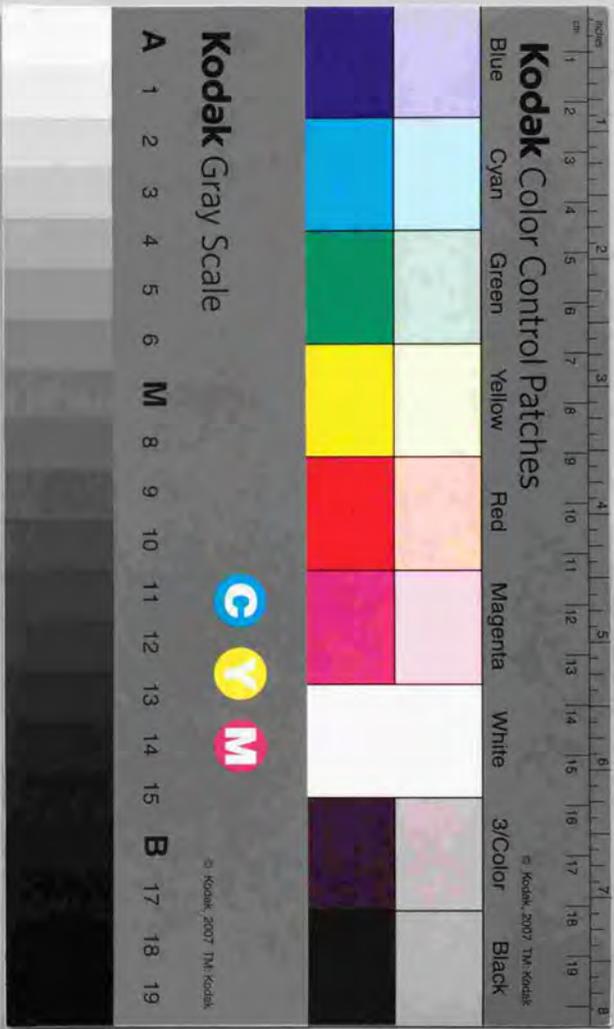
Subject	DLPFC				Pre-SMA			
	Left x y z z score	Right x y z z score	Left x y z z score	Right x y z z score				
1-1	(-42, 28, 34) 5.62	(38, 28, 34) 5.20	(-8, 10, 46) 7.56					
1-2	(-44, 24, 32) 5.61		(-6, 10, 46) 4.21					
2-1	(-34, 30, 34) 4.29	(38, 36, 40) 4.80	(-2, 6, 54) 4.97					
2-2	(-36, 26, 38) 7.64	(28, 26, 38) 6.49		(4, 6, 52) 6.53				
3	(-34, 32, 34) 4.91	(34, 36, 34) 3.14	(-8, 8, 54) 3.34					
4	(-42, 26, 32) 4.04	(40, 20, 38) 4.23	(-4, 12, 48) 4.02					
5	(-34, 28, 38) 4.99	(38, 36, 32) 4.38	(-4, 8, 46) 7.74					
6	(-38, 24, 38) 4.29		(-6, 6, 54) 4.28	(4, 4, 54) 4.60				
7	(-42, 24, 34) 4.56							

Subject	Precuneus				IPS			
	Left x y z z score	Right x y z z score	Left x y z z score	Right x y z z score				
1-1	(-12, -62, 40) 8.75	(2, -66, 34) 10.4	(-26, -68, 34) 8.53	(24, -72, 40) 8.13				
1-2	(-10, -64, 40) 7.64	(4, -66, 40) 6.17	(-30, -72, 40) 7.51	(24, -76, 40) 5.56				
2-1	(-4, -68, 36) 5.26	(4, -58, 40) 5.47	(-26, -66, 36) 4.74	(28, -64, 36) 4.77				
2-2	(-6, -60, 38) 5.46	(6, -64, 38) 7.30	(-28, -68, 38) 4.44	(30, -66, 38) 4.31				
3	(-10, -66, 42) 6.17	(4, -68, 42) 6.35	(-30, -64, 42) 6.25	(34, -64, 42) 5.09				
4	(-2, -62, 38) 5.74	(2, -66, 44) 6.28	(-22, -72, 36) 4.51	(28, -66, 40) 4.55				
5	(-2, -64, 36) 3.60	(2, -68, 36) 3.44	(-24, -66, 32) 4.31	(32, -66, 26) 5.08				
6	(-6, -70, 38) 6.77	(4, -68, 38) 6.02	(-26, -78, 38) 5.88	(28, -76, 38) 5.57				
7	(-2, -70, 42) 4.91	(4, -70, 42) 4.27	(-32, -64, 42) 4.63	(38, -68, 42) 5.02				

**Table 1-3 Prefrontal activation in the preceding studies**

<i>Task</i>	<i>Coordinates</i>	<i>Reference</i>
Present study	(-38, 27, 35/38, 31, 36)	Sakai et al. 1998
Spatial attention	(21, 17, 42)	Corbetta et al. 1993
Spatial WM	(-31, -7, 46/27, -5, 49)	Courtney et al. 1998
Feature (face) WM	(-38, 15, 25/42, 13, 26)	Courtney et al. 1997
	(-20, 40, 11/28, 43, 16)	<i>ib/d</i>
Verbal WM	(-46, 2, 16/48, 4, 12)	Paulesu et al. 1993
	(-31, 34, 8) encoding, (18, 28, 24) retrieval	Shallice 1994
	(29, 38, 20), (31, 42, 22)	Cohen 1994
	(-32, 34, 8) encoding, (48, 34, 8) retrieval	Fletcher 1995
	(44, 18, 39), (30, 29, 34/-36, 19, 40)	Buckner 1995
	(39, 23, 28)	Buckner 1996
	(-46, 16, 32)	Dolan 1997
Self ordered card pointing	(-38, 30, 33/32, 32, 36)	Petrides 1993
Self ordered number generation	(40, 32, 30)	Petrides 1993
Card sorting	(-42, 22, 32)	Nagahama 1996
Verbal WM updating	(40, 24, 28)	Salmon 1996
Executive control in WM	(37, 32, 30)	Cohen 1997
Monitoring for recall	(36, 34, 32)	Fletcher 1998
Structuring for encoding	(36, 22, 28)	Fletcher 1998





**Kodak Color Control Patches**

Blue Cyan Green Yellow Red Magenta White 3/Color Black

**Kodak Gray Scale**

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19

C Y M

© Kodak, 2007 TM, Kodak