

- 2. 疲労及び疲労感の分子・神経メカニズムの解明
- 2. 1. 疲労感の脳担当部位とその役割の解明
- 2. 1. 1. 疲労にともなう神経攪乱機構の解明

(財)東京都医学研究機構、東京都神経科学総合研究所・心理学部門
尾上 浩隆

(1) 要約

学習初期で認知的な脳活動が必要とされる学習課題も、訓練を長期間続けることで、行動が熟練し、認知的活動が極端に省略され一連の系列行動パターンが手続き的なものとなることが知られている。今回サルに単純視覚運動課題を長期間訓練し、このように自動化した学習行動の遂行下、学習課題を連続試行させることによってサルにも疲労が起こるか否かについて、正解率と反応時間を測定し、行動科学的な解析を行った。その結果、熟練し、自動化した学習課題を連続的に100回試行させると、試行の回数に伴って反応時間が遅延することが明らかになった。この遅延の度合いは用いる視覚刺激の要注意度にしたがって変化すること、また、サルの反応様式において、レバーを離す時間には変化がなく、押す時間や元の位置に戻す時間に遅延が認められることから、連続試行で認められる反応時間の遅延は課題実行における前肢の単なる運動疲労によるものではないことが明らかとなった。さらにこの遅延傾向は、断眠による疲労回復過程の剥奪によって増大し、報酬価の増加によって抑制されることから、サルにおける疲労の評価に「自動化した学習課題の連続試行」が有用である可能性が強く示唆された。この疲労モデルを用いて、小動物実験で疲労回復効果が報告されている「緑の香り」について検討を行ったところ、サルにおいても疲労軽減作用が確認された。さらに、PETによる脳賦活実験を学習課題遂行中に行った結果、緑の香りは、視覚認知や基底核による視覚運動協調が疲労に伴って機能低下することを抑制している可能性が示唆された。

(2) 研究目的

我々は、これまでの倉恒・渡辺らのグループの研究により得られた慢性疲労症候群の結果を基礎に、サルを用い、疲労感の脳担当候補部位とされる前頭連合野の神経免疫・内分泌相関における位置づけを行い、疲労度の客観的・生物学的マーカーを見出すとともに、疲労の分子・神経メカニズムの解明と疲労軽減の方策を案出することを画策した。人に近く、高次の認知機能を有すると考えられるサルは、肉体的、精神

的活動による疲労やそれに伴う疲労感を総合的にとらえるための最適なモデルとなり得る可能性がある。このことから、我々は研究目的のひとつに「疲労による前頭葉・辺縁系の神経機能攪乱」をかかげ、疲労状態におけるサルの脳活動を陽電子断層撮像法 (positron emission tomography, PET) を用いて非侵襲的に測定することで疲労による脳機能の変化を明らかにしようと考えた。しかし、言語による表現法を持たないサルの疲労感を行動パターンや作業効率から捉えることはきわめて難しく、過去にもそのような報告を見ることはできない。このことから我々はまず、サルにおける疲労現象を明確に捉えるための手法を確立し、この疲労モデルを中心に以下の二点について検討を行った。

1) 疲労及び疲労関連物質による前頭葉・辺縁系の神経機能攪乱

前頭葉や辺縁系は、意欲や情動に深く関係しており、脳の疲労や疲労の認識(疲労感)に密接に関わっていると思われる。サルの疲労モデルを作成し、慢性疲労症候群にてアセチルカルニチン取り込みの落ちていた前頭前野の9野の一部や前帯状回24野の活動状態と疲労や疲労感の発現の関係について検討を行う。また、疲労関連物質であるTGFの疲労誘発効果のメカニズムとこれらの領域との関連を明らかにする。

2) 疲労状態の脳活動の解析とその神経回路の解明

サルに断眠などのストレスをかけて疲労状態にし、この時の脳活動をPET法を用いて非侵襲的に測定する。脳局所血流量や脳局所グルコース利用能の変化、GABA受容体やドーパミン、セロトニン受容体など神経情報伝達に関係する変化を検討する。

本研究では、サルにPET法を適用し機能局在と神経化学的な変化の二つの局面から疲労の分子・神経メカニズムの解明について検討することが主な目的である。PET法では、脳の局所領域における活動状態だけではなく、神経伝達物質受容体の結合活性などの神経化学的な側面を非侵襲的に測定することができる(1, 2)。これまでに我々はPET実験を無麻酔下のサルで行うシステムを開発し、学習課題遂行下に脳賦活実験を行うことによって、視覚や時間知覚など様々な情報処理過程を解析できることを示してきた(3, 4)。また、PET法は、ラジオアイソトープを使用したいわゆるトレーサー(標識分子追跡)法であり、神経伝達物質動態の化学的な解析法としての独自の研究領域を確立している。したがってPET法の応用は、脳局所の神経活動だけでなく、それを根底で調節している神経伝達物質や調節因子などの分子間の相互作用を“脳丸ごと”で描出することが可能である。

(3) 研究方法:

a) 自動化した単純視覚弁別課題の連続試行による疲労モデル

3頭のオスのアカゲザルを用いた。サルをコンピューター画面の前に置いたモンキーチェアに座らせ、モニター手前下に3つのレバーを横並びに配置した(図1)。学習課題では、視覚性幾何学図形の二者択一課題を行わせた。

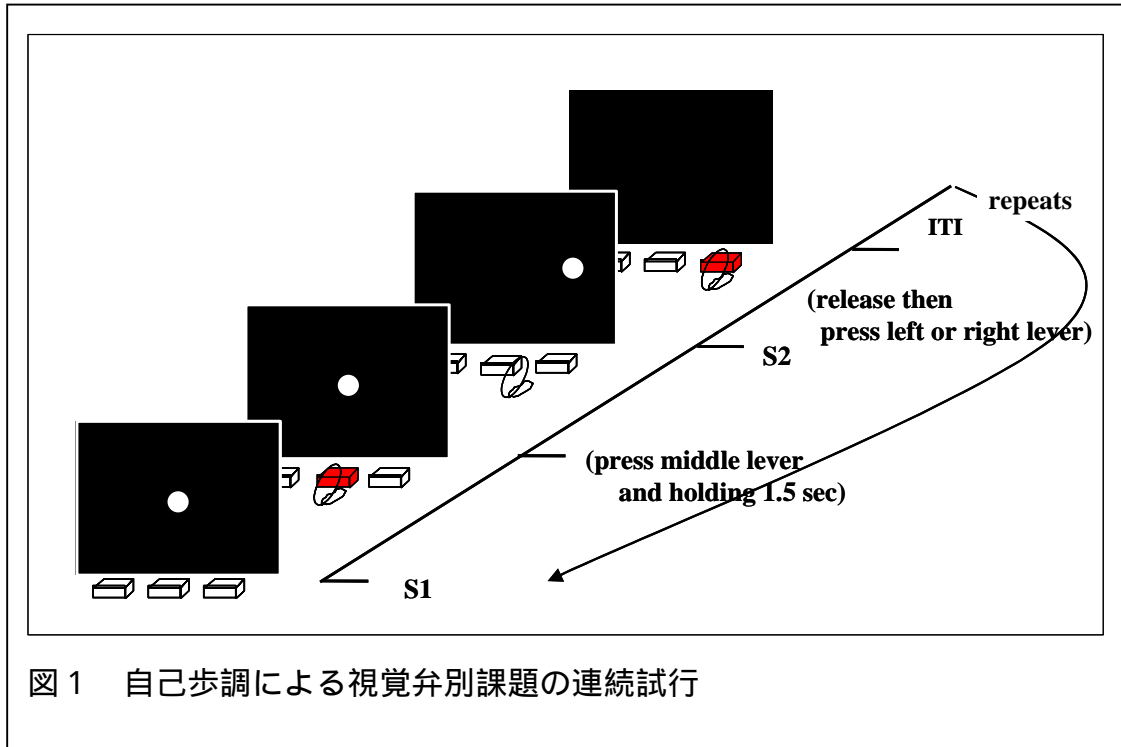


図1 自己歩調による視覚弁別課題の連続試行

すなわちこの課題では、サルが真中のレバーを押すとコンピューター画面の左右に一对の図形(幾何学図形またはサルの顔)からなるペアが提示される。このどちらかは報酬と結びついており、サルがその画像の下レバーを押すと即座に報酬が得られる(今回の実験では報酬は水が1cc/10正解の割合で与えられた)。同一セッションでは、同じペアが左右ランダムに提示される。実験の初期ではサルは新規の問題を与えられても試行錯誤を繰り返し、なかなか正解に至らない。しかし、長期間の訓練により数十種類の新規のペア図形に対する問題解決を経験することにより、サルはこの単純視覚弁別課題における問題解決方法を習得し、新規のペアの提示から数試行で毎回正解するようになる(学習セットの形成)。このような学習セットを獲得した状態でのサルの思考過程は極めて人のそれに近いと考えられることから、今回の実験では、この学習セットを獲得したサルを用いた。また、系列動作が同じで図形の視覚的特徴解析を必要としない単純な課題として、左右のどちらか一方に提示されたスポットの下レバーを押す課題(ポジション課題)を行った(図

1の課題)。完全に熟知した課題を数100試行以上おこなうとそれまで認知的制御行動であったものが、認知過程が省略されて行動の自動化が起こる。このような自動化された行動は正確かつスピーディーで、ほとんどエラーが生じない(したがって正解率は常に100%)。このことから疲労や疲労感の有無を解析するために、図形が提示されてからレバーを押すまでの時間をパソコンにon-lineで取り込み、行動上の「反応時間」として記録し、解析した。実験では同じ課題を100回、サルに休みなく連続試行させた際の反応時間の経時変化を解析したが、連続試行はサルが自主的に自分のテンポで行うものとした。このため、サルはテスト日の前々日より給水を制限した。

b) 緑の香りの疲労行動および脳内活動への影響

緑の香り暴露下の行動解析には2頭のオスのアカゲザルを用い、そのうちの1頭については同状況下の脳活動をPET法により解析した。緑の香りは



図2 サル脳賦活実験のためのPET実験装置と学習実験装置(手前)
サルの固定のためのチェア(円内)

ヘキセノール (cis-3-hexenol, SODA AROMATIC CO. LTD., Tokyo, Japan) 0.1%とヘキサアルデヒド (trans-2-hexenal, SODA AROMATIC CO. LTD., Tokyo, Japan) 0.03%の混合液を実験当日に調合し、その100 μ lをバイアル瓶に詰めたキムワイブに浸した。これをサルの鼻先に置き、学習課題遂行中自然拡散させた。サルのPET実験は(図2) 我々がこれまでに行ってきた方法に従い、画像の解析には、SPM96 (画像解析ソフトMEDx に組み込まれたもの)を用いた。緑の香り成分の溶媒 (vehicle) には無臭性のクエン酸トリエチル (Triethyl Citrate, SODA AROMATIC Co. Ltd., Tokyo, Japan) を使用し、コントロール実験にはこの100 μ lをバイアル瓶に詰めたキムワイブに浸したものを使用した。

(4) 研究成果:

a) 自動化した単純視覚弁別課題の連続試行による疲労モデル

ポジション課題、顔画像を使った二者択一課題のどちらにおいても、連続100回の試行中に経時的な反応時間の増加が認められた。図3は monkey Ya において、ポジション課題を連続100回試行した際の反応時間の変化を示したものである。それぞれの

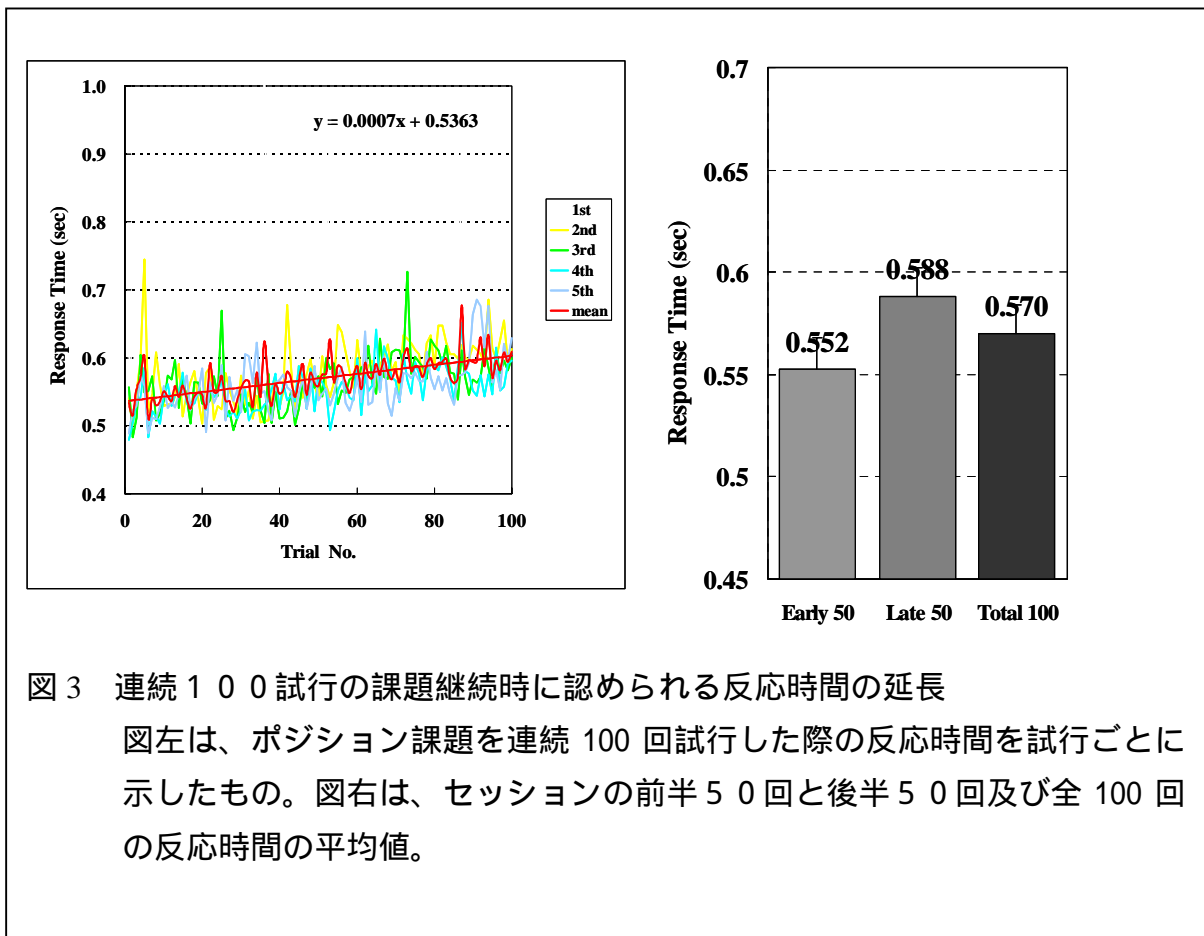


図3 連続100試行の課題継続時に認められる反応時間の延長

図左は、ポジション課題を連続100回試行した際の反応時間を試行ごとに示したものである。図右は、セッションの前半50回と後半50回及び全100回の反応時間の平均値。

セッションは約5分の休憩をはさみ、5セッション行い(計500試行) 近似直線はセッションの平均値を表している。左図から明らかなように、反応時間は課題の始まりからほぼ直線的に遅延した。セッション開始初期において540msec程度であった反応時間は最終的には610msec程度にまで遅延した。5セッションの平均値の近似直線より得られる傾きは0.0007であり、これは一回あたりわずか0.7msecの遅延に相当する。人における時間知覚の最少閾値は数十 msecであることが知られており、サルは試行毎に起こる反応時間の遅延を個体自信で知覚しているとは考えにくい。簡易的にセッション前半50回と後半50回の反応時間の平均値を比較すると(図右) 後半は前半に比べて40msec 反応時間が遅延していた。なお、セッション中の課題正解率は100%であった。

このような反応時間の遅延が課題の学習過程のどの時点から起こっているかについて、新規課題提示からの学習成績の経日的な解析を行った。新規課題の問題解決段階である新規課題提示初日は反応時間のばらつきが多く、連続100試行における経時的な変化は認められなかった(図左)。第2日目の反応時間にもまだばらつきが認められたが、ばらつきの減少とともに連続100試行における変化は負の傾きを示した(図中央)。しかし、第3日目にはサルは課題にスキルになり、ほとんど試行において、1秒以内に正答反応しただけでなく反応時間のばらつきはかなり小さくなった。この時、初めて連続100試行に伴い反応時間の遅延が認められ、連続100試行における変化が正の傾きを示した。したがって、反応時間の疲労的な遅延は、サルが課題の刺激

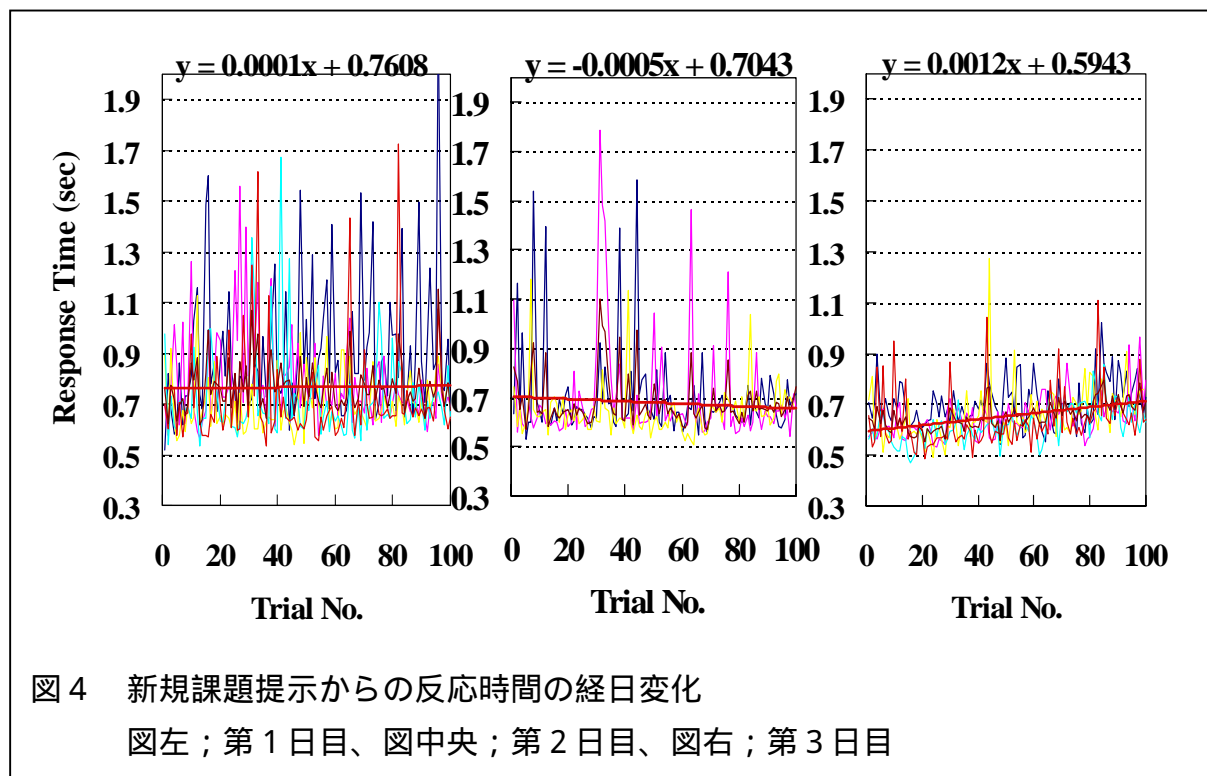


図4 新規課題提示からの反応時間の経日変化
 図左；第1日目、図中央；第2日目、図右；第3日目

に対して強い認知活動を伴う制御行動 (controlled behavior) 下では認められず、むしろ認知活動が極端に省略された状態である自動化行動 (automated behavior) 下で起こることが明らかになった。

反応の遅延が視覚弁別課題遂行のどの過程に起因するものであるかを明らかにするために、反応時間の内容を詳細に解析した (図5左)。その結果、試行の連続により遅延が起こるのは、弁別刺激が提示されてから中央のレバーを離すまでの時間ではなく (図5中央)、主として離してからターゲットの刺激に対応するレバーを押すまでの時間であった (図5右)。したがって、反応時間の遅延は少なくとも前肢による運動の疲労に起因するものではなく、弁別課題遂行に関わる脳内過程にあると考えられた。

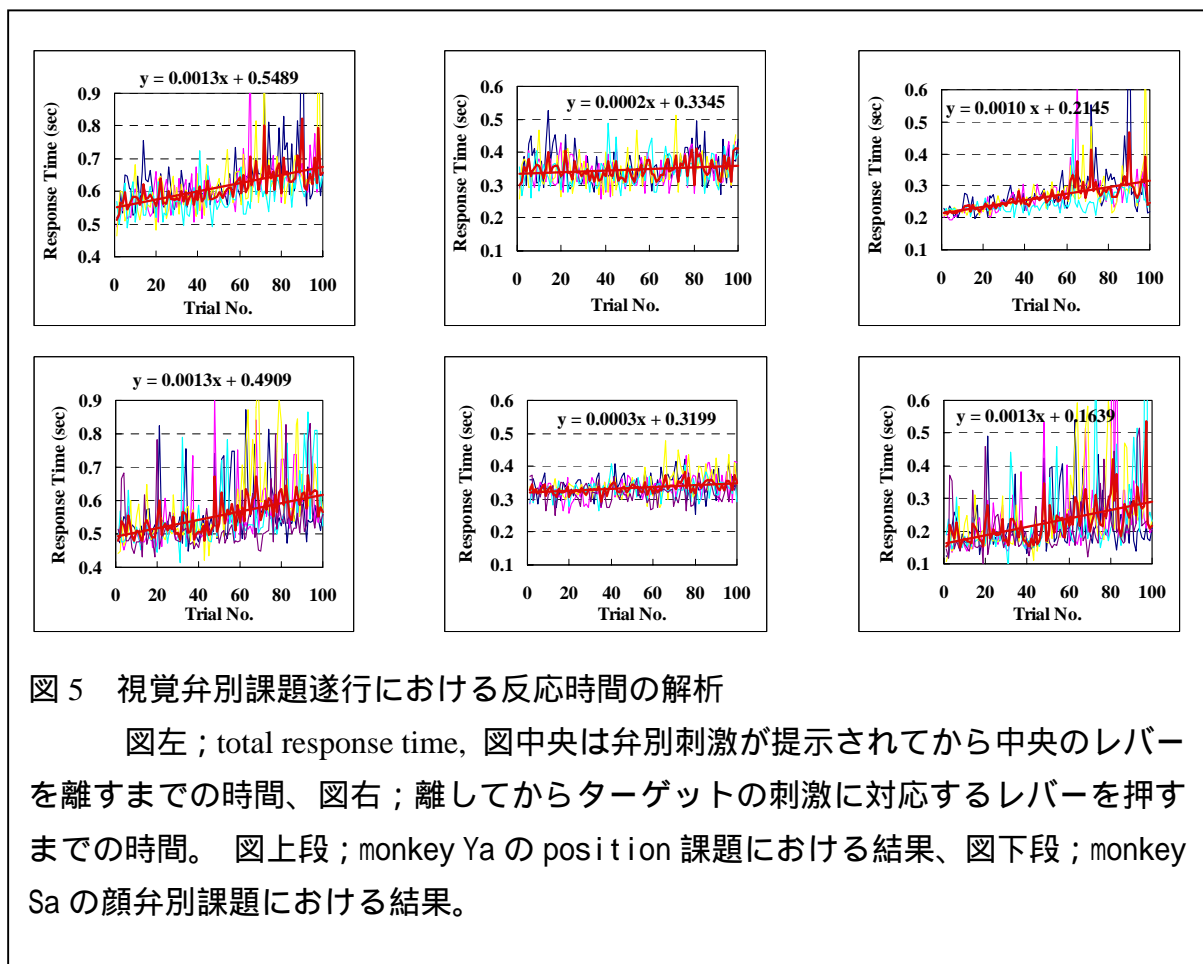


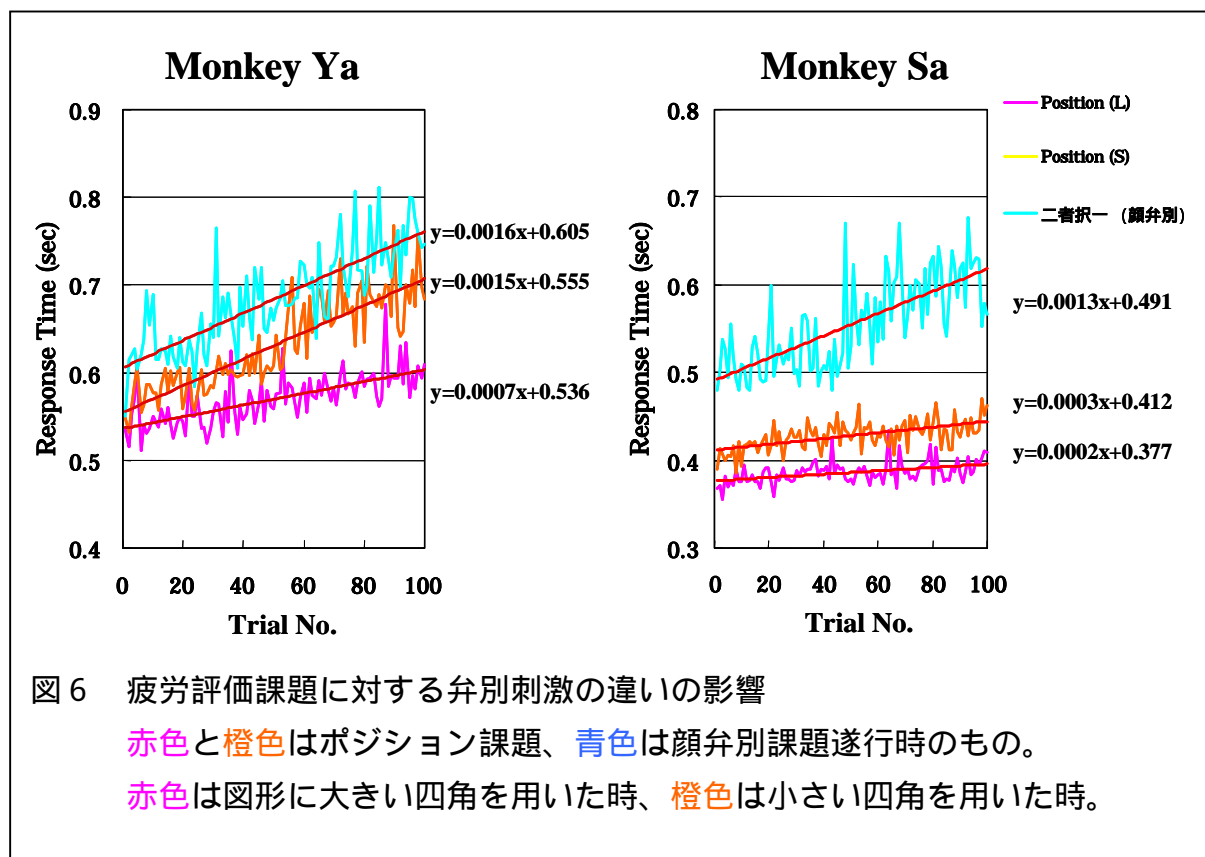
図5 視覚弁別課題遂行における反応時間の解析

図左；total response time, 図中央は弁別刺激が提示されてから中央のレバーを離すまでの時間、図右；離してからターゲットの刺激に対応するレバーを押すまでの時間。図上段；monkey Ya の position 課題における結果、図下段；monkey Sa の顔弁別課題における結果。

次に、このタスクの弁別刺激による影響を検討した。2頭のサルそれぞれにおいて、相関直線の傾きで表される遅延の程度はばらつきを示したが (個体差) 刺激の種類の違いによる効にはそれぞれに共通して傾向が認められ、遅延の傾きが、顔弁別 > Position(S) > Position(L) の順に高いことが明らかになった (0.0016 > 0.0015 > 0.0007 in monkey Ya 図6左、0.0013 > 0.0003 > 0.0002 in monkey Sa 図6右)。タスクに使

われる刺激画像の顔画像はポジション課題で使われる幾何学図形に比較して複雑性が増している、また同じ四角の図形で輝度が同じ場合、小さい図形の方がより多くの注意が必要となる。したがって、反応時間の遅延は注意の必要度に対応していると考えられた。

次に反応時間の遅延に対する報酬の影響を検討するために、学習課題における報酬を通常使われる水(水道水)から、サルにとってより報酬価の高い(サルがより好む)ポカリスエット(大塚食品)に代えてタスクを行った。その結果、2頭のサルそれぞれにおいて反応時間の遅延が著しく抑えられることが明らかになった(0.0007 vs. 0.0002 in monkey Es 図7左上段、0.0014 vs. 0.0007 in monkey Ya 図7右下段)。反応時間に対する効果はタスク前半には認められず、後半にのみ認められたことから(図7右上下) この効果は単純にタスクにおける運動効率やサルの覚醒レベルを高めたのではなく、連続試行によっておこる疲労を軽減しているものと考えられた。このポカリスエットによる反応時間遅延の低減効果は各々のセッションで同程度認められ、それまでの総飲水量には依存しなかった。また、今回嗜好性の詳細な検討は行っていないが、ほとんどのサルが水よりも適度な塩分や糖分を含むポカリスエットを好むことが知られている。すなわちこの効果は、ポカリスエットが疲労回復のビタミンや栄養源として効果を示したのではなく、報酬価が行動に影響したと推定される。



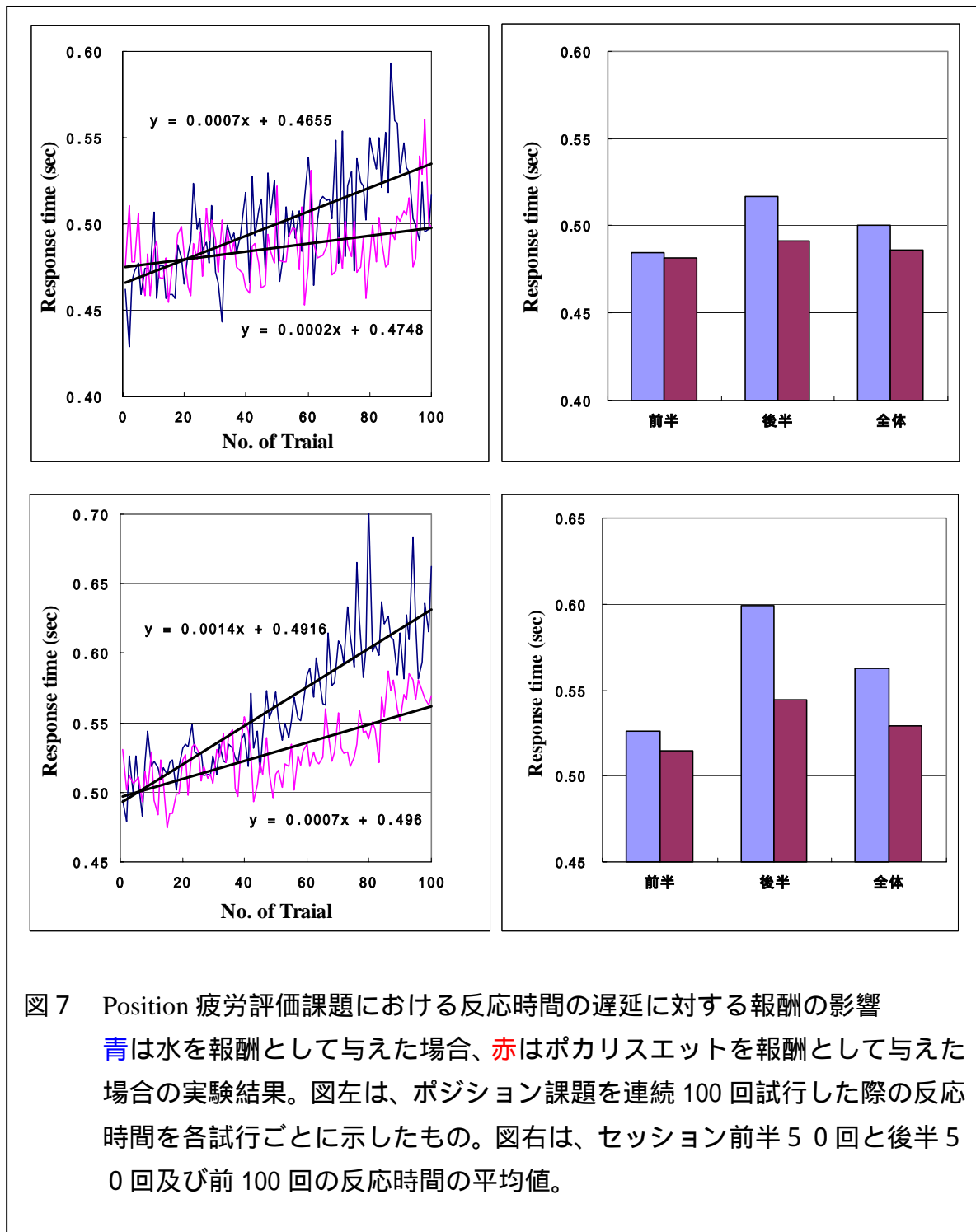


図7 Position 疲労評価課題における反応時間の遅延に対する報酬の影響
 青は水を報酬として与えた場合、赤はポカリスエットを報酬として与えた場合の実験結果。図左は、ポジション課題を連続100回試行した際の反応時間を各試行ごとに示したもの。図右は、セッション前半50回と後半50回及び前100回の反応時間の平均値。

b) 緑の香りの疲労行動および脳内活動への影響

前述のポジション課題による疲労モデルを用いて、緑の香り暴露下による影響の行動解析を行った。その結果、緑の香り暴露下における反応時間の遅延は、コントロールとし vehicle の暴露下に比較して起こりにくいことが明らかになった(図8左)。反応時間に対する効果はタスク前半には認められず、後半にのみ認められたことから

(図8右) 緑の香りは報酬で見られた効果同様に、単純にタスクにおける運動効率やサルの覚醒レベルを高めたのではなく連続試行によっておこる疲労を軽減しているものと考えられた。しかし、サルは緑の香りの容器を食べたり飲んだりしようとする

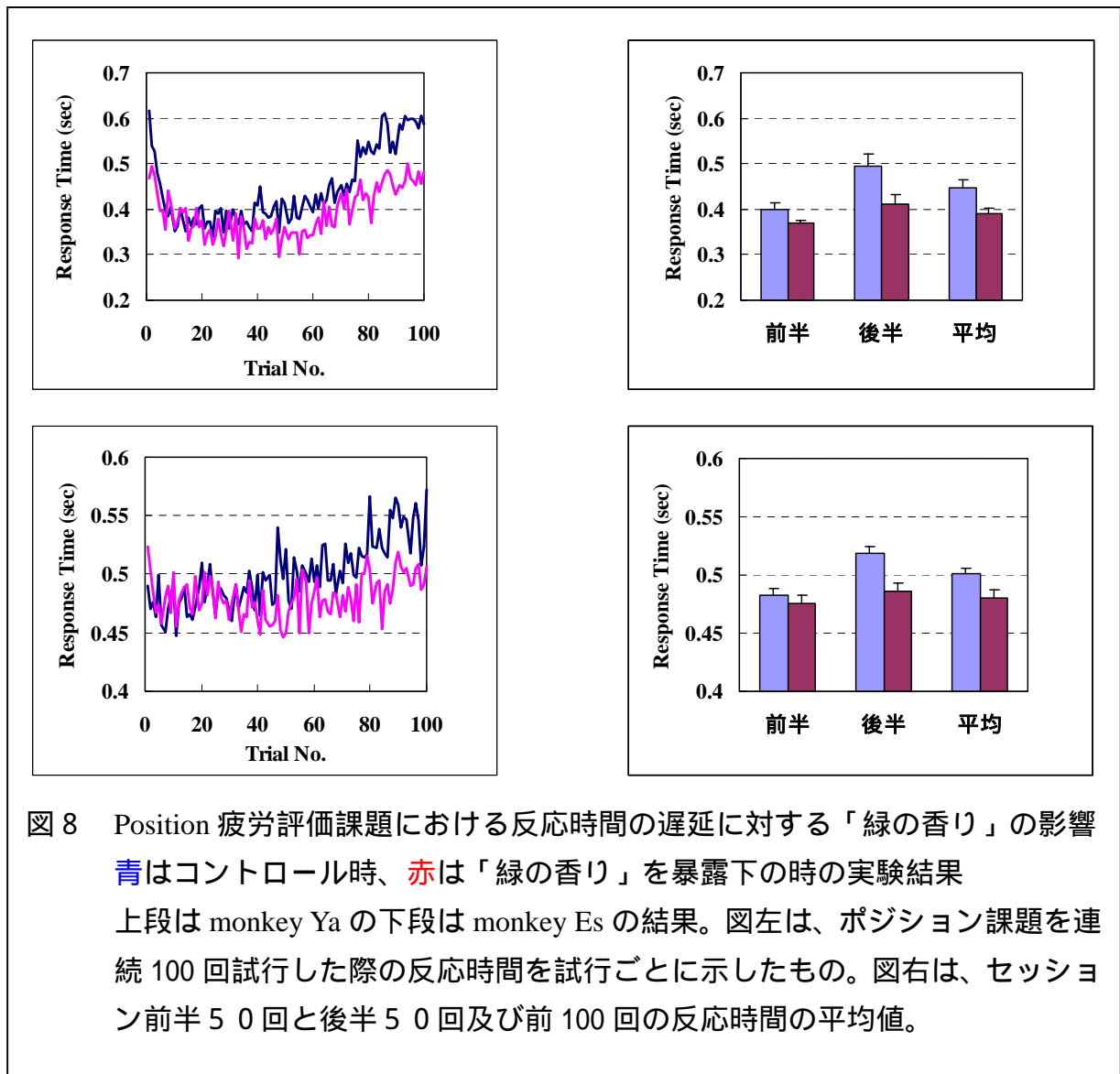


図8 Position 疲労評価課題における反応時間の遅延に対する「緑の香り」の影響
 青はコントロール時、赤は「緑の香り」を暴露下の時の実験結果
 上段は monkey Ya の下段は monkey Es の結果。図左は、ポジション課題を連続100回試行した際の反応時間を試行ごとに示したもの。図右は、セッション前半50回と後半50回及び前100回の反応時間の平均値。

る行動は示さなかったことから、緑の香りがサルにとって報酬的な意味合いを持っているとは考え難い。さらに、緑の香りの代わりに不快臭として知られるメルカプトエタノールを用いた際には、有意な行動変化は得られなかったことから、単に、匂い刺激のあるなしが影響したものではないことが示された (data not shown)。

上記の行動実験を行ったサルの内の1頭 (monkey Es、下段) について、行動実験させた場合と同状況下での脳活動の変化をPET法により解析を行った。その結果、緑の香りによって、前頭眼窩野 後外側部の嗅核領 (posterolateral orbitofrontal cortex)、被核 (putamen)、前頭前野 (prefrontal cortex)、上側頭溝皮質 (superior

temporal sulcus)、第4視覚野(V4)に有意な活動の上昇を認めた(表1と図9a)。一方、ポカリスエットでは、上記の領域以外に内側前頭眼窩野(medial orbitofrontal cortex)、扁桃核(amygdala)、尾状核(caudate nucleus)、下側頭葉のTE野、外側下頭頂葉皮質(lateral inferior parietal cortex)、視床下部(hypothalamus)に活動を認めたと、被核では有意な活動は認められなかった(表1と図9b)。図10には、緑の香りやポカリスエットによって有意な活動の増加が認められた部位における局所血流の変化を示したが、被核、前頭前野の活動が比較的緑の香りに特異的であり、前頭眼窩野後外側の嗅核領や外側下頭頂葉皮質ではほぼ同程度、前頭眼窩野や視床下部はポカリスエットに比較的特異的な増加を示した。

HEX-cont	Region	Z score	X	Y	Z
1l	pl OrbFC	3.125	56	33	5
2r	Putamen	3.142	40	41	6
3r	PFC	3.57	41	24	7
4r	STS	3.79	37	51	7
5r	V4	2.833	32	53	8
6l	V4	3.411	72	55	8

Pocari-cont	Region	Z score	X	Y	Z
1r	TE	3.787	56	42	3
2l	Amy	3.125	31	44	3
3r	OrbFC	4.005	47	30	5
4l	pl OrbFC	3.215	57	32	5
5	Hypothalamus	3.561	50	43	5
6r	V2	3.518	55	31	7
7l	Caudate nucleus	3.462	32	60	7
8r	STS	3.07	34	56	8
9l	V4	3.357	70	54	8
10r	LIP	3.332	42	55	10
11l	LIP	3.227	57	64	11

表1 緑の香りまたは、ポカリスエットによって賦活された脳領域
危険率はエリア内のピーク値が $p < 0.001$, uncorrected ($Z > 3.09$) とした。ただし、HEX-cont の V4 は $p < 0.01$ 。X, Y, Z, は画像マトリックス(100x100)におけるスポットの位置。

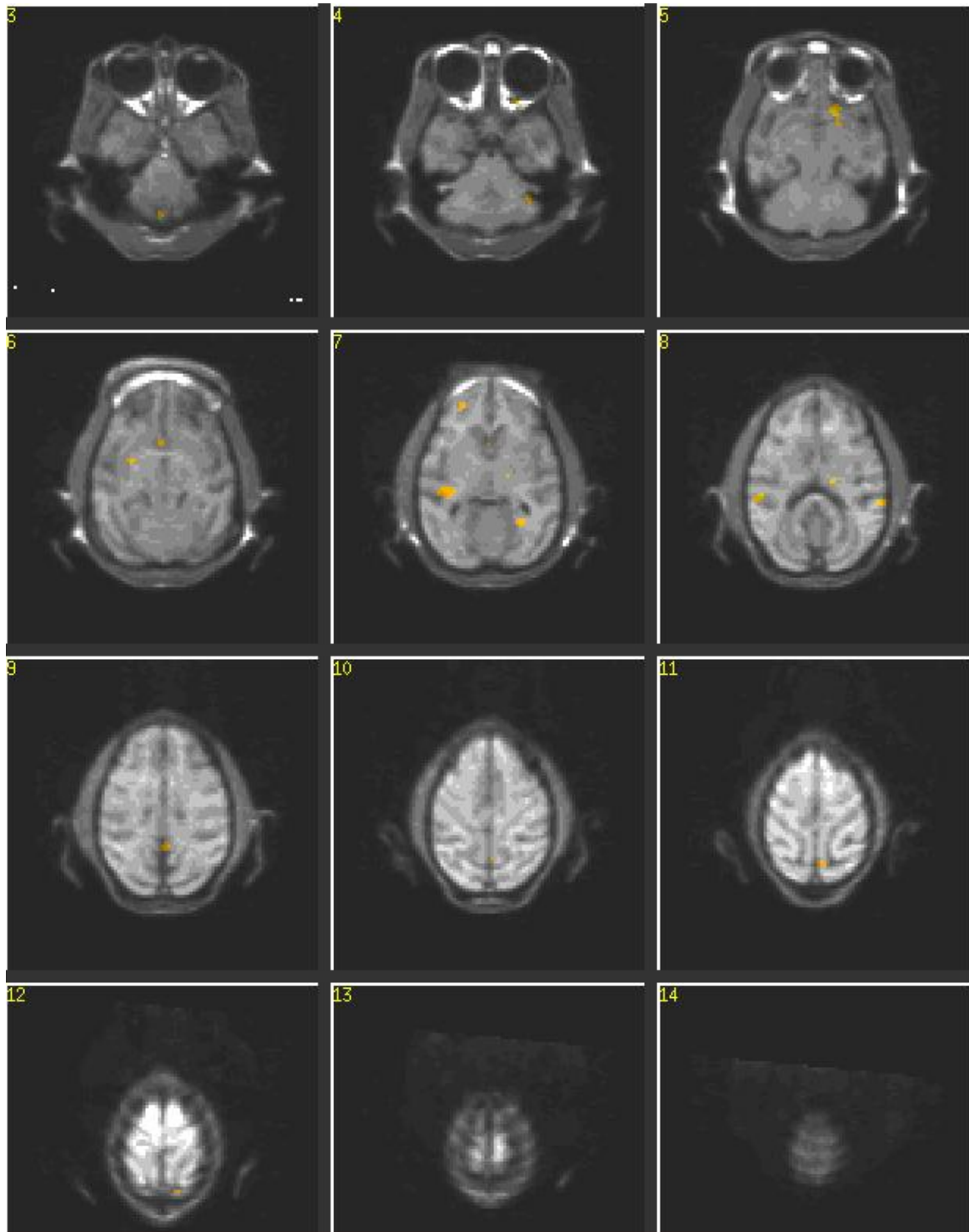


図 9a 緑の香りの局所脳活動に対する影響

赤で示されたスポットは、コントロールとの比較で有意な ($p > 0.001$) 活性化が認められた部位。水平断面の左が右半球。

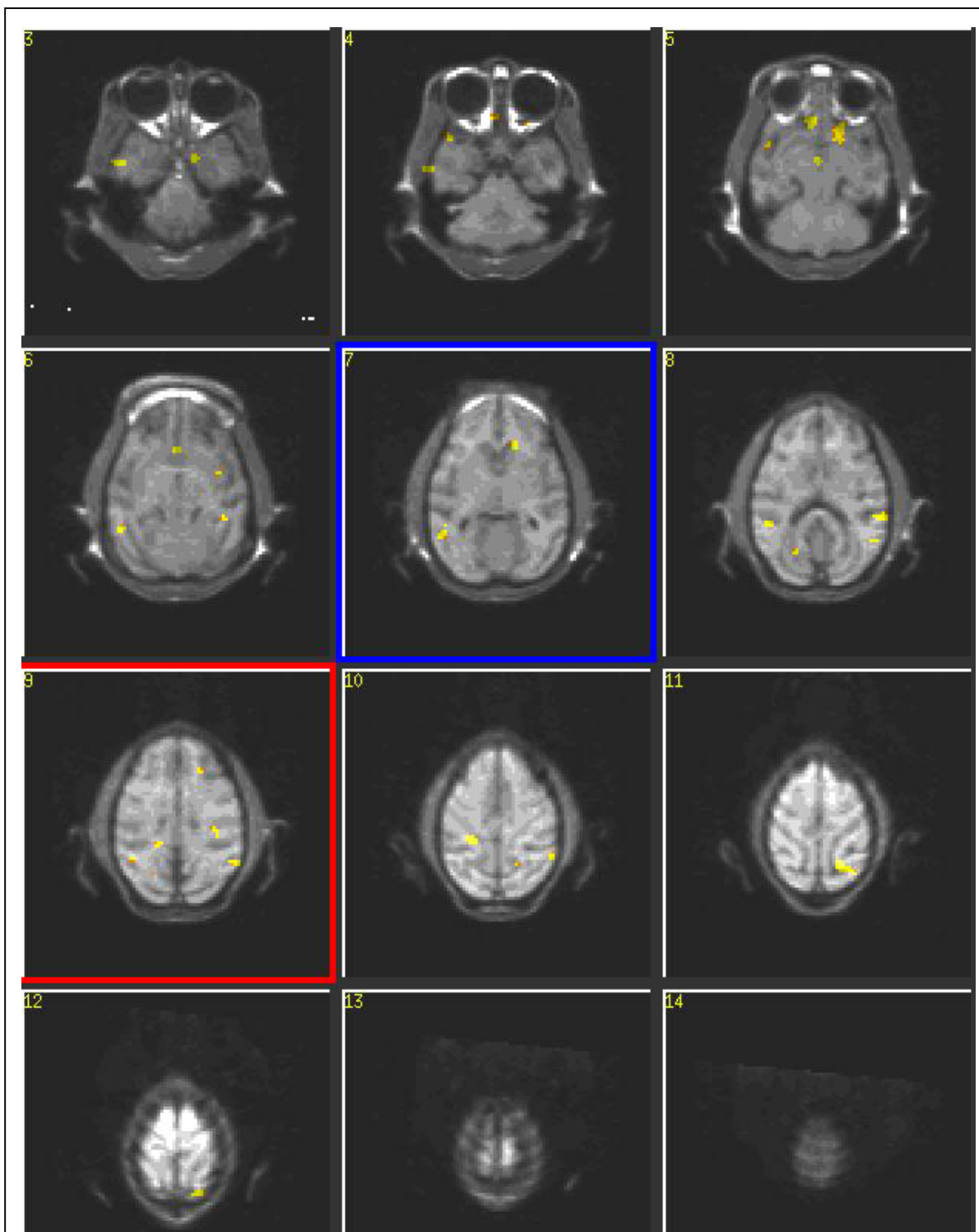


図 9b ポカリスエットを報酬として与えた場合の局所脳活動に対する影響
 赤で示されたスポットは、コントロールとの比較で有意な ($p > 0.001$) 活性化が認められた部位。水平断面の右が左半球。

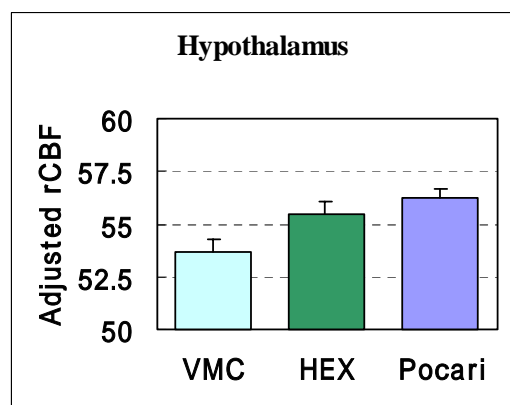
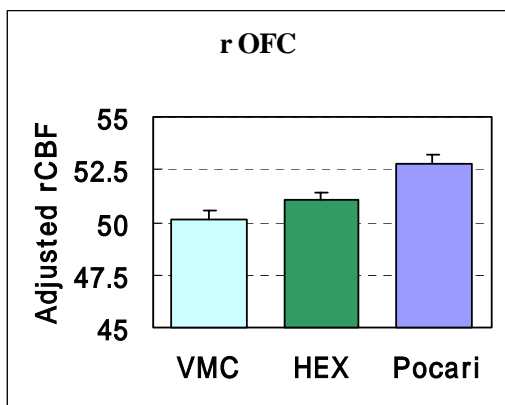
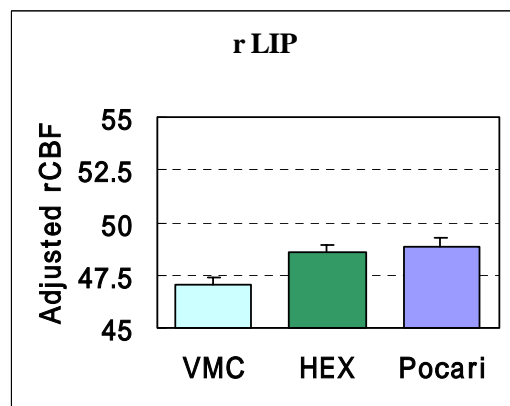
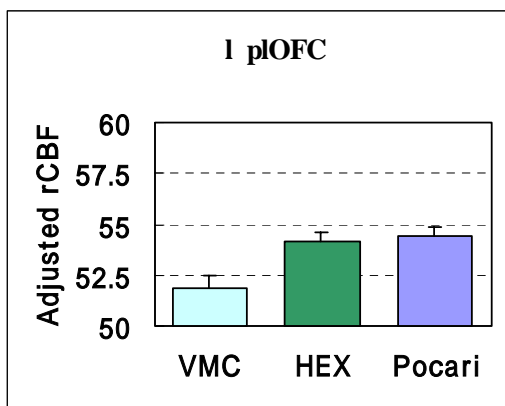
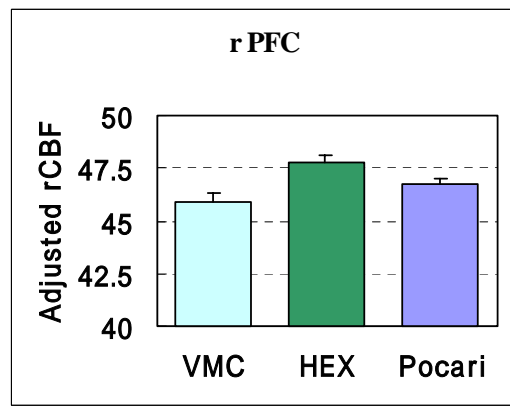
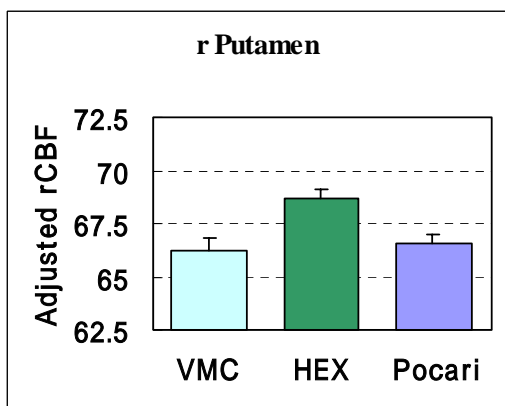


図 10 緑の香り (HEX) やポカリスエット (Pocari) によって有意な活動の増加が認められた脳の領域における局所血流の変化

l pl OFC; left posterolateral orbito frontal cortex, VMC; visuomotor control.

(5) 考察

精神的疲労の影響を行動的に評価するために、まず我々はより注意力や認知力を必要とする学習、弁別課題を用いて課題の成績に及ぼす影響を検討した。しかし、精神的疲労を生じさせるであろう長時間の学習負荷は、それらの学習成績や反応時間には影響を与えないか（または与えていても定量化できない）、サルが課題の遂行を途中で放棄するなどして行動評価することができなかった。しかし、二者択一課題である単純視覚弁別課題の経験を積み、いわゆる学習セットを形成したサルを用いて検討したところ、単一刺激ペアの弁別について完全に習熟し、熟練した後の課題の連続試行中にのみ反応時間の遅延が起こることを見出した。この反応時間の遅延は、新規の課題提示後の問題解決過程や習熟化の途中過程では起こらない。すなわち、学習課題の習熟化が進み、ほとんど認知過程を必要としない系列行動的な手続き行動となった自動化行動 (automated behavior) 遂行下にのみこの遅延が観察される。Benjamin H. Natelson は彼の最近の著書「Facing & Fighting Fatigue (邦題：疲れる理由)」(5) のなかで疲労の客観的な評価方法について次のような4つの項目を掲げている。

- 1) 普遍的な繰り返し作業であること。
- 2) 単純で容易、特別な集中力を必要としないこと。
- 3) 考える余裕がない。
- 4) 作業を行うのに要する時間を正確に測定できること。

我々が行った自動化された単純視覚弁別課題の連続試行は、これらの項目をすべて満たしており、疲労評価モデルとしても最適であることが示唆された。

反応時間の詳細な解析により、遅延は刺激の特徴分析に対応する「刺激提示から手を離すまでの時間」よりもむしろ弁別決断後の「手を話してから標的レバーを押すまでの時間」に起こっていることが明らかになった。しかし、本タスクの場合には最初のレバープレスから刺激提示までの時間は1.5秒と固定されており、サルは刺激の特徴を分析する以前にタイミングによって手を離す傾向がある。したがって、遅延が手を離してから押すまでに起こったことは、遅延が前肢の運動疲労ではない可能性を強めることはあっても、視覚認知過程には関係しないことを支持するものではない。むしろ、弁別刺激の種類の違いによる検討の結果は、反応時間の遅延が視覚刺激に対する注意の必要度に対応して疲労が起こりやすいことを明確に示している。

単純な刺激を何度も繰り返し知覚する場合には馴化という刺激に対する反応閾値の低下現象が認められ、これには知覚神経系の働きの低下が関与していると考えられている。同じ刺激の弁別が繰り返される点で高い類似性を持つ今回の単純視覚弁別課題の連続試行でも、馴化と同様の神経機構が関与していることが考えられるが、馴化

は刺激が単純なほど起こり易いことが一般的であり、複雑性でより注意度を必要とする刺激を使った課題ほど疲労傾向が強い結果となった今回の結果はこの馴化の原則とは矛盾している。

ポカリスエットを水の変わりにタスク正解の報酬として与える報酬価の増加によってこの反応時間の遅延が低減されたことは、連続試行で見られる反応時間の増加には、単純な腕の運動による筋肉性の疲労よりもむしろ、精神疲労や疲労感と密接な関係にある意欲（やる気）や覚醒度の低下が関与していることを示唆している。したがって、熟練し自動化した学習課題の強制的な連続試行における行動解析はサルにおける疲労の評価に有用であるばかりでなく、人の疲労評価にも同様の課題を使った応用が可能であると考えられる。

緑の香りによるサルの疲労評価モデルでの反応時間の遅延の抑制は、この香りにはポカリスエットと類似の疲労抑制作用があることを強く示唆している。しかし、サルの一般行動に基づいた観察からは、緑の香りに報酬としての意味合いが付加されていることは示されなかった。また、PETによる脳賦活実験の結果は、緑の香りはサルの嗅覚系を強く刺激するものの、ポカリスエットで認められたような報酬系の中核的役割をする内側前頭眼窩野の活動の増加は起こっておらず、このことも緑の香りが報酬とは関係しないことを支持している。

脳賦活実験において、緑の香りおよびポカリスエットの両刺激で共通して認められたのは視覚認知系と基底核による運動協調系の活動の増加である。匂いによる嗅覚系も報酬による味覚系もこれらの領域への直接の投射はない。したがって、通常の水を報酬とするコントロール条件下では、連続試行によってこれらの神経系の活動が低下しており、緑の香りやポカリスエットはこれを防いでいるのではないかと推測される。いずれにせよ、自動化された学習課題の連続試行において本当に視覚認知系や運動協調反応性の機能低下が起こっているのか。また、その場合、緑の香りが嗅覚系を刺激した後に、どのような神経機構を介して、疲労によるこれらの神経機能の低下を抑えるのかは今後の重要な研究課題である。

今回、研究目的に掲げた項目のうち、疲労関連物質である TGF- β の疲労誘発効果については、定量的な実験に至らなかった。これは、実験に用いた TGF- β 3 が人のリコンビナントであり、サルの受容体には反応しなかった可能性がある。本研究期間内において、我々の研究組織ではこの問題を解決することができなかった。この点については、今後は他の研究成果をもとに、人、サルに共通に使える疲労関連物質による脳機能修飾作用について検討を行うのが望ましいと考えている。

(6) 参考文献

- 1) Onoe, H., Inoue, O., Suzuki, K., Tsukada, H., Itoh, T., Mataga, N., and Watanabe, Y. Ketamine increases the striatal N-[¹¹C]methylspiperone binding in vivo: positron emission tomography study using conscious rhesus monkey. *Brain Res.*, 663, 191-198, 1994.
- 2) Onoe, H., Tsukada, H., Nishiyama, S., Nakanishi, S., Inoue, O., Långström, B., Watanabe, Y., A subclass of GABAA/benzodiazepine receptor exclusively localized in the limbic system. *Neuroreport* 8(1): 117-22, 1996.
- 3) Takechi, H., Onoe, H., Imamura, K., Onoe, K., Kakiuchi, T., Nishiyama, S., Yoshikawa, E., Mori, S., Kosugi, T., Okada, H., Tsukada, H., and Watanabe, Y. Brain activation study by use of positron emission tomography in unanesthetized monkey. *Neurosci. Lett.*, 182, 279-282, 1994.
- 4) Takechi, H., Onoe, H., Shizuno, H., Yoshikawa, E., Sadato, N., Tsukada, H., and Watanabe, Y. Mapping of cortical areas involved in color vision in nonhuman primate. *Neurosci Lett.*, 230, 17-20, 1997.
- 5) Benjamin H. Natelson, 「Facing & Fighting Fatigue(邦題 : 疲れる理由)」(武藤芳照、山本義春監訳、日経 B P センター (2000, 11. 13)

(7) 成果の発表

1) 原著論文による発表

ア) 国内誌 (国内英文誌を含む)

なし。

イ) 国外誌

1. Onoe H., Komori M., Onoe K., Takechi H., Tsukada H., Watanabe Y. [Cortical networks recruited for time perception: a monkey positron emission tomography (PET) study.], *Neuroimage*, 13 (1): 37-45. 2001.
2. Tanaka, H-K, Onoe H., Tsukada, H., and Fujita, I., Attentional modulation of neural activity in the macaque inferior temporal cortex during global and local processing., *Neurosci. Res.*, 39 (4): 469-72, 2001.
3. Sakai, K., Crochet, S., and Onoe, H., Pontine structures and mechanisms involved in the generation of paradoxical (REM) sleep., *Atch. Ital. Biol.*, 139, 93-107, 2001.
4. Obayashi S., Suhara T., Kawabe K., Okauchi T., Maeda J., Akine Y., Onoe H., Iriki A., [Functional brain mapping of monkey tool use.] *Neuroimage*, 14 (4):

853-61, 2001.

2) 原著論文以外による発表(レビュー等)

ア) 国内誌(国内英文誌を含む)

1. 尾上浩隆, 陽電子断層撮像法(PET)を用いた睡眠研究、臨床脳波、42(2): 69-73, 2000.
2. 尾上浩隆、「睡眠と疲労」、疲労の科学(井上正康、倉恒弘彦、渡辺恭良編、講談社サイエンティフィック(2001、5)。

イ) 国外誌

なし

3) 口頭発表

ア) 招待講演

1. 尾上浩隆、サルPET賦活実験でみる弁別学習時の海馬の活動、第9回「海馬と高次機能学会」・シンポジウム「海馬と高次機能—ハトからヒトまで、種間の比較—」(金沢)(2000, 11.25)
2. Onoe, H., [Brain activation study by PET with learning monkeys], The 10th Anniversary of Uppsala University PET Center Symposium / PET in Drug Development (Uppsala, Sweden) (2001, 8)

イ) 応募・主催講演等

1. 笹部哲也、小林真之、竹田昌己、近藤祐介、吉久保真一、尾上浩隆、今村一之、澤田 徹、渡辺恭良., 覚醒サルにおける嗅覚刺激による脳賦活領域の検索: PET研究., 第23回日本神経科学大会、第10回日本神経回路学会大会合同大会、横浜(2000, 9.4)
2. 横山ちひろ、尾上浩隆、塚田秀夫、渡辺恭良, 視覚弁別課題における転移学習経験の効果: 学習セット形成に伴う認知行動学的特徴., 第23回日本神経科学大会、第10回日本神経回路学会大会合同大会、横浜(2000, 9.4)
3. 大林 茂、須原哲也、川辺光一、岡内 隆、前田 純、尾上浩隆、入来篤史, サル道具操作時のPETによる脳機能画像解析., 第23回日本神経科学大会、第10回日本神経回路学会大会合同大会、横浜(2000, 9.4).
4. Tanaka, H.-K., Onoe, H., Tsukada, H., Fujita, I., Attentional modulation of neuronal activity in the macaque inferior temporal cortex during global and local processing of hierarchical visual patterns., 30th Annual Meeting of the

- Soc. for Neuroscience, New Orleans, LA, USA (2000. 11.7).
5. Obayashi, S., Suhara, T., Kawabe., K., Okauchi, T., Maeda, J., Onoe, H., Iwamura, Y., Iriki, A., PET imaging of the monkey brain during tool-use., 30th Annual Meeting of the Soc. for Neuroscience, New Orleans, LA, USA (2000. 11.7)
 6. Yokoyama, C., Onoe, H., Tsukada, H. and Watanabe, Y., [Transformation of the strategy in solving problems by monkeys along with the formation of a learning set], The 30th Annual Meeting of Society for Neuroscience (New Orleans, U.S.A.) (2000, 10)
 7. 尾上浩隆、横山ちひろ、塚田秀夫、渡辺恭良，熟練した視覚性レバー押し課題の連続試行で認められる反応時間の疲労的遅延，第24回 日本神経科学 第44回 日本神経化学 合同大会，京都府宝ヶ池 (2001, 9.26)
 8. 田島世貴、山本茂幸、岩瀬真生、梶本修身、吉川悦次、尾上浩隆、横山ちひろ、岡田裕之、中村未左央、塚田秀夫、倉恒弘彦、志水彰、三池輝久、尾内康臣、渡辺恭良，PET試行時の疲労評価，第24回 日本神経科学 第44回 日本神経化学 合同大会，京都府宝ヶ池 (2001, 9.27)
 9. 横山ちひろ、尾上浩隆、山本茂幸、塚田秀夫、渡辺恭良，視覚弁別学習に関わる神経ネットワークの学習経験による変化，第24回 日本神経科学 第44回 日本神経化学 合同大会，京都府宝ヶ池 (2001, 9.28)
 10. Yokoyama, C., Onoe, H., Tsukada, H. and Watanabe, Y., [Experience dependent change in neuronal circuits recruited for new learning in monkeys], The 10th Anniversary of Uppsala University PET Center Symposium / PET in Drug Development (Uppsala, Sweden) (2001, 8)
 11. Onoe, H., Tsukada, H., Fujita, I., Monkey PET study during face perception and discrimination., The 9th International Conference: Peace through Mind/Brain Science., Abstracts, p.10, (Hamamatsu, Japan), (2002, 1.31).
 12. Mori, F., Nakajima, A., Tachibana, A., Takasu, C., Tsujimoto, T., Tsukada, H., Onoe, H., Mori, S., Higher-order CNS activity in the bipedally walking Japanese monkey, *M. fuscata*: an FDG-PET study, The 9th International Conference: Peace through Mind/Brain Science. Abstracts, p.7, (Hamamatsu, Japan), (2002, 1.31).
 13. Kojima, T., Watanabe, M., Onoe, H., Hikosaka, K., Tsukada, H., PET activation

study in the monkey during the spatial delayed response task and delayed conditional discrimination task, The 9th International Conference: Peace through Mind/Brain Science. Abstracts, p.9, (Hamamatsu, Japan), (2002, 1.31).

14. Yamamoto, S., Onoe, H., Yokoyama, C., Tsukada, H., Watanabe Y., Monkey PET study during conditional pattern discrimination task,. The 9th International Conference: Peace through Mind/Brain Science. Abstracts, p.11, (Hamamatsu, Japan), (2002, 1.31).
15. Yokoyama, C., Onoe, H., Yamamoto, S., Tsukada, H., Watanabe Y., Monkey PET study during the learning set formation,. The 9th International Conference: Peace through Mind/Brain Science. Abstracts, p.12, (Hamamatsu, Japan), (2002, 1.31).

4) 特許等出願等
なし。