

学位論文題名

Retrospective monitoring of behavioral context
in monkey prefrontal neurons

(サル前頭前皮質ニューロンによる行動文脈の逆行性モニタリング)

学位論文内容の要旨

【序論】

私たちは、あらかじめ決められた行動を単純に繰り返すだけでなく、状況に応じて柔軟に行動を制御することができる。このためには、過去の一連の行動文脈をモニタすることが不可欠である。これまでヒトやサルの損傷事例や脳機能イメージングによる先行研究などから、前頭前皮質の背外側部 (Dorsolateral Prefrontal Cortex; DLPFC) がこの行動文脈の '逆行性モニタリング' に重要な役割を果たすと考えられてきた。しかしながら、そのニューロン機構の理解はあまり進んでいない。本研究では、この認知機能の神経基盤をニューロンレベルで系統的に明らかにするために、ヒトと相同の脳を持つマカクザルを被験体として、単一ニューロン活動記録法を用いた2つの実験を行った。

【実験1】

まず実験1では、先行研究等をふまえて、「DLPFCの一部のニューロン群が直前の行動反応とその結果を再現する」という仮説を立てた。これを検証するため、記憶誘導性サッカード (memory-guided saccade) 課題の改変版である MGS-R 課題を2頭のマカクザル (*Macaca fuscata*) に訓練した。この課題では、被験体が画面中央の注視点で1.5秒間注視していると、周辺視野6ヶ所のうち1ヶ所に手がかり刺激が0.5秒間提示された。続く3秒間の遅延期のあと注視点の消滅を合図として、手がかり刺激が提示されていた場所に向かって記憶誘導性のサッカードを行った。正しくサッカードすると、Immediate-Reward (IM-Rw) 条件ではすぐに報酬(水)が供給され、Delayed-Reward (DL-Rw) 条件では電磁弁のクリック音のみが提示された。両条件ともその後2秒間(F2期) その位置を注視していると必ず報酬が与えられた。両条件はランダムとしたので、サルは反応結果(報酬有無)を予測できなかった。この課題を遂行中のサルのDLPFCから単一ニューロン活動を記録し、サッカード後のF2期の活動に注目して方向×結果(報酬有無)の2要因分散分析を行った。

その結果、156個のニューロンがサッカード後に報酬条件間(報酬の有無)で有意に異なる活動を示した。それらの大半(104個, 67%)では、F2期活動がターゲットの方向にも影響され、空間チューニングを示した。この方向選択性がサッカード反応と注視の位置のどちらに結びついているのかを調べるために、コントロール課題として注視(FIX)課題を導入した。FIX課題では、サッカードは必要とせず、6ヶ所のうちの1

ヶ所に提示されるターゲットを注視することのみが要求された。MGS-R 課題と同様の 2 条件を設け、ランダムに行った。その結果、両課題で調べられた 11 個のニューロン全てが、FIX 課題では報酬条件による活動の違いを示さなかった。つまり、本研究で注目した報酬と方向の両方に影響を受ける F2 期活動の空間選択性は、眼球の位置ではなく直前のサッカード反応の方向と結びついていた。これらの結果は、DLPFC の一部のニューロン群が直前の行動反応とその結果の連合を再現することを示唆する。このようなニューロン群は、空間性の行動の制御や学習に重要な役割を持つかもしれない。

【実験 2】

実験 2 では、実験 1 で得られた事実も踏まえて、「DLPFC のニューロン群が直前の行動反応とその結果を、反応を導くのに用いた情報に依存して再現する」という仮説を立てた。この仮説を調べるため、MGS-R 課題に加えて、視覚誘導性サッカード (visually guided saccade) 課題を改変した VGS-R 課題を導入した。VGS-R 課題は、MGS-R 課題と同様の時間経過で同様の報酬条件を持つが、遅延期および反応期にも手がかり刺激が提示され続けていたので、「見えている」ターゲットに向かってサッカードを行った。つまり、両課題間では、サッカードのガイドに使われる情報 (記憶/視覚) が異なっていた。これらの課題を遂行中のサル DLPFC からニューロン活動を記録し、F2 期に注目して実験 1 と同様の解析を行った。

その結果、69 個のニューロンの F2 期活動が、少なくともどちらか一方のタスクで報酬有無とサッカードの方向の 2 つの要因に有意な影響を受けた。そのうち 39 個は MGS-R 課題のみで、また 18 個は VGS-R 課題のみで、そのような活動を示した。すなわち、これらのニューロンの活動は、直前の行動反応とその結果のみならず、その反応を導くために用いた情報にも影響を受けた。このようなニューロン機構は、行動反応を導いた情報と反応結果を結びつける役割を持つと考えられる。DLPFC におけるこのようなニューロン機構は、行動文脈の“逆行性モニタリング”とそれに基づく行動制御に重要な役割を果たすだろう。

【結論】

以上のように本研究は、サル DLPFC のニューロン群が直近の過去の行動文脈、特に刺激・反応・結果に関する情報を逆行性に再現することを明らかにした。これらのニューロン機構は、状況に応じて柔軟に行動を制御する際に重要な役割を果たすと考えられる。実際、損傷事例の研究などから、DLPFC は文脈依存的な柔軟な行動制御に必須であると考えられてきた。このような機構を、ニューロンレベルで系統的に理解することは、私たち人間で高度に発達してきた認知機能の神経基盤の解明に大きく貢献するだろう。そしてそうした理解がさらに進めば、精神・神経疾患のメカニズムの理解、そしてそれに基づいた治療へとつながり得る。さらにそれのみならず、健常な子供や成人における発達・教育分野などへの応用を通して、よりよい社会作りへとつながってゆくだろう。本研究の成果は、そのような脳科学の発展における一助となり得るものである。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 澤 口 俊 之
副 査 教 授 福 島 菊 郎
副 査 教 授 神 谷 温 之

学 位 論 文 題 名

Retrospective monitoring of behavioral context in monkey prefrontal neurons

(サル前頭前皮質ニューロンによる行動文脈の逆行性モニタリング)

状況に応じて柔軟に行動を制御することは、私たちが持っている重要な能力のひとつである。これまでヒトやサルの損傷事例や脳機能イメージングによる先行研究などから、前頭前皮質の背外側部 (Dorsolateral Prefrontal Cortex; DLPFC) がこの行動文脈の‘逆行性モニタリング’とそれに基づく行動制御に重要な役割を果たすと考えられてきた。しかしながら、そのニューロン機構の理解はほとんど進んでいない。本研究では、この問題にニューロンレベルで系統的にアプローチした。

まず実験 1 では、先行研究等をふまえて、「DLPFC の一部のニューロン群が直前の行動反応と結びついた結果を再現する」という仮説を立てた。これを検証するため、記憶誘導性サッカード (memory-guided saccade) 課題を改変した MGS-R 課題を 2 頭のマカクザル (*Macaca fuscata*) に訓練した。この課題では、被験体は手がかり刺激の位置を遅延期間のあいだ記憶し、その位置へ向かって記憶誘導性のサッカードを行った。正しくサッカードすると、Immediate-Reward (IM-Rw) 条件ではすぐに報酬 (水) が供給され、Delayed-Reward (DL-Rw) 条件では電磁弁のクリック音のみが提示された。またコントロール課題として、同様の 2 つの条件を持つがサッカードは必要としない FIX 課題も行った。これらの課題を遂行中のサルの DLPFC から単一ニューロン活動を記録し、サッカード後の活動に注目して方向×結果 (報酬有無) の 2 要因分散分析を行った。その結果、多くのニューロンのサッカード後の活動がサッカードの方向と報酬有無の両方に影響を受けた。また MGS-R と FIX の両課題で調べられたニューロン全てが、FIX 課題では報酬条件による活動の違いを示さなかった。これらの結果は、DLPFC の一部のニューロン群が直前の行動反応と結びついた結果を再現することを示唆する。

実験 2 では、DLPFC における反応結果の再現がワーキングメモリに導かれた反応に特異的であるかどうかを調べるため、MGS-R 課題に加えて、視覚誘導性サッカード (visually guided saccade) 課題を改変した VGS-R 課題を導入した。VGS-R 課題は、MGS-R 課題と同

様の時間経過で同様の報酬条件を持つが、遅延期および反応期にも手がかり刺激が提示され続けて、‘見えている’ターゲットに向かってサッカードを行った。その結果、MGS-R 課題のみで反応方向と結果に影響を受けるニューロンと、VGS-R 課題のみでそれらの影響を受けるニューロンが存在した。すなわち、これらのニューロンの活動は、直前の行動反応とその結果のみならず、その反応を導くために用いた情報にも影響を受けた。このようなニューロン機構は、行動文脈の“逆行性モニタリング”とそれに基づく行動制御に重要な役割を果たすだろう。

公開発表後、副査の福島教授から他の脳領野との関係、他のタスクイベント中の活動、および左右差についての質問があった。これらの質問に対して申請者は、自身の実験データと過去の研究を引用しながら、頭頂連合野や速頭連合野と DLPFC の相違点、他のイベント中のニューロンの活動とその意味、左右差がなかったことなどを的確に解答した。次いで副査の神谷教授から行動反応として眼球運動を用いた点、ニューロン活動の記録部位、および本研究で想定している「過去」の時間の長さに関する質問があった。申請者はこれらの質問に対しても、自身の実験データと多くの過去の研究を考慮に入れた上で、自身の考えを的確に答えた。最後に、主査の澤口教授から今後の研究の問題意識・展望に関する質問があり、申請者は他の領野や環境とのインタラクション、および過去と未来との関係の中での役割など、自分なりの前頭連合野像を説明しながら妥当な解答をした。実験データの引用、過去の研究の引用、自身の見解の説明などすべてにおいて、申請者の答えは極めて妥当なものであった。

この論文は、DLPFC のニューロン群が文脈依存的な動的な行動制御過程に関与することを世界で初めて明らかにした重要なものであり、高く評価される。今後、精神・神経疾患の理解、治療・予防などの医学分野、および脳のシステム的理解に基づいた人工知能やロボットなどの工学、さらには心理学、教育分野などへの応用が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院過程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。