

学位論文題名

オブジェクトの出現頻度の偏りによる
サル前頭前皮質ニューロン活動の変化

学位論文内容の要旨

1. 背景

ヒトを含めた霊長類において、変化する環境の中で柔軟に行動を選択することは重要である。行動選択に関係する意思決定を行う際に有用な知識として、本研究では行動選択に必要な事象の生起確率（出現頻度バイアス）に着目した。これまでに外側前頭前皮質は意思決定に関与することが示唆されてきており、同部のニューロンの活動が報酬情報や運動方向の出現頻度バイアスによって変化することが示唆されてきた。しかしながら、行動の選択に実際に必要となる手がかり事象の出現確率が外側前頭前皮質ニューロンの活動にどのように影響を与えるのかに関して、明らかではない。本研究においては、状況に応じた行動選択過程の脳内再現を理解する第一歩として、ヒトと相同の脳を持つニホンザルを用いて、意思決定を行うのに必須となるオブジェクトの出現頻度の変化が、外側前頭前皮質のニューロン活動に与える影響を調べた。

2. 方法

2頭のニホンザルに、眼球運動性遅延見本見合わせ課題を訓練した。サルが画面中央の固視点を1.5秒間固視していると、画面上の左右対称な位置に赤の十字と緑の円が第1手がかりとして0.8秒間提示された（第1手がかり期）。1.5秒間の遅延期間の後、注視点が消え、先に提示された2種類のオブジェクトのうちのいずれか一方が画面の中央に第2手がかりとして0.8秒間提示された（第2手がかり期）。固視点が再び1.5秒間提示され、それが消えるのを合図として、サルは第2手がかりと同じオブジェクト（ターゲット）が第1手がかり期に提示されていた位置へサッカードをするように要求された。第2手がかりとして提示される2種類のオブジェクトの出現頻度を、60–120試行ごとのブロックによって変化させた。1回の記録セッションは、第2手がかりにおけるオブジェクトの出現頻度に偏りのある2種類のバイアスありブロックがひとつずつ、そしてその2種類のブロックに続くどちらのオブジェクトも同じ頻度で提示されるバイアスなしブロック1つずつからなる、4つのブロックで構成されていた。この課題遂行中のサルの外側前頭前皮質から単一ニューロン活動を細胞外記録し、オフラインで解析した。

3. 結果

合計 388 個のニューロンから記録を行った。これらの第 2 手がかり期の活動に、1) 第 2 手がかり期で提示されたオブジェクトの種類と、2) 要求されたサッカード方向の 2 要について分散分析を行った。その結果、オブジェクトに依存して異なる活動を 156 個が示し、サッカードの方向に依存した異なる活動を 72 個が示したことを見出した。交互作用を示したものは 61 個存在した。そして、オブジェクトに依存した活動の変化を示したニューロンのうち 81 個 (56%)、サッカード方向に依存して異なる活動を示したもののうち 52 個 (73%) は、4 つあるブロックのうちいずれかひとつのブロックでのみそのような活動を示した。これらのニューロンで、バイアスありブロック活動の変化を示したニューロンの数と、バイアスなしブロックで活動を示したニューロンの数に有意な差はなかった。いずれの群においても、活動の変化は第 2 手がかり期でのみ現れ、また、ブロックの開始直後からそのブロックが終了するまで続いていた。

4. 考察

本研究においては、外側前頭前皮質の一部のニューロン群が、第 2 手がかり期において提示されるオブジェクトもしくは要求されたサッカードの方向に依存して、4 つのうち 1 つのブロックのみで活動を変化させること、こうした活動の変化は第 2 手がかり期の間持続し、そしてブロック開始直後から終了まで持続していたことを見出した。こうした活動の変化は、意思決定に必須な事象の現在のもしくは過去や将来の出現頻度バイアスが、外側前頭前皮質ニューロンの活動に影響を与えることを示す可能性がある。さらに今回の知見は、外側前頭前皮質ニューロンの示す様々な好みは、文脈情報がある条件で一定期間保持されることで現れるという可能性を示唆するだろう。そして、本研究は外側前頭前皮質ニューロンの意思決定における活動の特徴を明らかにしたことで、意思決定過程の脳内再現のニューロンレベルでの理解に貢献すると考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 福 島 菊 郎

副 査 教 授 神 谷 温 之

副 査 教 授 渡 邊 雅 彦

学 位 論 文 題 名

オブジェクトの出現頻度の偏りによる

サル前頭前皮質ニューロン活動の変化

本学位論文は、意思決定において必須となる事象の出現頻度バイアスが外側前頭前皮質のニューロン活動にどのような影響を与えるかを調べたものである。学位申請者は、ヒトと相同な脳を持つマカクザルに、2つの手がかりによってサッカード方向が指示される課題を訓練した。この課題では、サッカード方向を決定するのに必須と考えられる2つ目の手がかり（第2手がかり）として提示されるオブジェクトを2つ用意した。意思決定に必須となる事象の出現頻度の影響を見るため、どちらかのオブジェクトが第2手がかりとして提示される頻度が偏っている2種類のバイアスありブロックと、どちらのオブジェクトも同じ頻度で提示されるバイアスなしブロックを設けた。一つの記録セッションは2つのバイアスありブロックと、そのそれぞれにひとつずつ続くバイアスなしブロックの4つのブロックからなっていた。この課題遂行中のサル外側前頭前皮質の単一ニューロン活動を記録した結果、いずれかひとつのブロックでのみ、提示されたオブジェクトもしくは指示されたサッカード方向に依存して有意に異なる活動を示すニューロンを見出した。この活動の差は1試行内では第2手がかりが提示されている期間のみ現れ、そのブロックの開始直後から終了まで続いた。これらの活動の変化は、出現頻度バイアスが、外側前頭前皮質ニューロンの活動に影響を与えることを示したと結論付けた。そして、記録セッションにおいてはバイアスなしブロックが2つあったにもかかわらず、どちらか一方のバイアスなしブロックでのみ活動を変化させるニューロン群が存在したことから、こうした活動は、現在の出現頻度バイアス以外から、つまり過去や将来のバイアスやバイアスのシーケンスからも影響を受けることを示すのではないかという考察をしている。この論文は、最近注目されてきているゲーム理論や経済学の理論を用いた意思決定の研究と関連している。様々な領野でのサルを用いたニューロン活動の研究や、ヒトを被験者とするfMRIの研究などでも取り上げられている、意思決定における確率の概念を採用し、前頭前皮質で活動を記録している点は評価できる。また、これまでの先行研究においては、将来与えられる報酬の有無や量、将来行うべき運動方向における出現頻度バイアスが外側前頭前皮質ニュー

ロンの活動を変化させることは示されてきたが、本研究においては初めて入力される感覚刺激の提示頻度を変えることでサルの前頭前皮質ニューロン応答が変化することを明らかにした点で高く評価され、今後の前頭前皮質ニューロン活動の特性の研究やニューロンレベルでの意思決定過程の解明に貢献するものとして期待される。公开发表においては、副査渡辺教授から、ブロックごとの出現確率の変化と、サルの主観的な確率の認知、ブロック内での神経活動の選択性の変化に関する質問があった。これについて申請者は、課題のブロックの切り替えはサルに明示されており、またサルは長期に渡るトレーニングによってブロックの条件にも慣れていった点、また、ブロック内の期間によって Go の合図からサッカーカードまでの潜時に差がないことなどを挙げ、今回見られた結果の解釈は妥当であると回答した。ついで副査神谷教授から、出現頻度バイアスの条件として 80% の確率を用いた理由について質問があった。これについて申請者は、どちらの事象も生じるようにした上で頻度のバイアスの条件を設定し、また、試行 1 パターンの記録数との兼ね合いを考えると今回の 3 パターンが限度であったと回答した。ついで主査福島教授からニューロンのスパイク数からみて実際に行動制御に関与するかどうかクリアな結果ではないとの指摘があった。これについて申請者は、自身の記録したニューロンの発火頻度自体が低かったこと、またスパイク数の少なさが必ずしも行動制御に関与しないことを示さないと考えると回答した。最後にフロアから田中助教授が、今回見られた出現頻度と神経活動の相関があったということが、実際に行動のコントロールに関与することを調べるための方法論について質問があった。これについて申請者は、条件を操作することでサルの行動データが変わりうるような課題を考案するべきであると回答した。審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位などもあわせ申請者が博士(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。