

氏名(本籍)	稲葉清規(東京都)			
学位の種類	博士(神経科学)			
学位記番号	博甲第6558号			
学位授与年月日	平成25年3月25日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当			
審査研究科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	Dorsal raphe neurons in monkey code schedule and reward information (アカゲザル背側縫線核ニューロンはスケジュールや報酬の情報をコードする)			
主査	筑波大学教授	博士(医学)	一谷幸男	
副査	筑波大学教授	理学博士	志賀隆	
副査	筑波大学教授	博士(理学)	松本正幸	
副査	筑波大学教授	医学博士	松村明	

論文の内容の要旨

背側縫線核はセロトニンニューロンの起始核であり、前頭前野、大脳基底核や視床など、脳の大部分と投関関係を持つ。先行研究から、セロトニンは報酬の獲得、衝動的選択や罰をもたらす行動の抑制に関与することが示唆されているので、目標へと到達する行動にはセロトニンが重要な役割を持つことが予想されるが、電気生理学的にこれを示した報告はまだ少ない。本研究では背側縫線核ニューロンが複数のステップを経て報酬を獲得する際にどのような情報を持つのかを調べるため、アカゲザルに多試行報酬スケジュール課題を訓練し、課題遂行中の背側縫線核から単一ニューロン活動記録を行なった。

アカゲザルに視覚弁別試行を訓練した。サルがバーに触れるとモニターに赤色の視覚ターゲットが提示され、この間サルはバーに触れ続けていることを要求された。ランダムな時間でターゲットは赤色から緑色に変わり、サルは1秒以内にバーから手を離すことができたなら、報酬として水が与えられた。視覚弁別試行の成功率が80%以上となった後、多試行報酬スケジュール課題の訓練へと移行した。報酬を獲得するために最小1回、最大3回の視覚弁別試行を成功しないと報酬を得られず、報酬を得るまでの系列をスケジュールと呼んだ。報酬を得るまでに必要な試行数はモニター上部に提示される視覚キューの長さによって示された。また、獲得できる報酬の量を1~3滴と調節し、報酬の量は視覚キューの明るさによって示された。スケジュールの長さや報酬量がキューによって示された条件を valid cue condition とし、一方、提示されるキューをランダムにすることでスケジュール数や報酬量を予測できない条件 (random cue condition) も行なった。課題を学習した後、ニューロン活動記録を行なうための手術を行った。

多試行報酬スケジュール課題遂行中の2頭のサルの背側縫線核から、98個のニューロン活動を記録できた。課題を開始する前と課題イベント区間中の発火頻度を比較した結果、約50%のニューロンが課題イベントに反応を示し、それらを分類するためクラスター解析を行なったところ、視覚キュー提示後の区間のニューロン反応はスケジュールの開始試行とそれ以外の試行に分けられた。報酬イベントの前後の区間のニューロン反応は、報酬試行と無報酬試行で分けることができた。

ニューロン反応の特徴は以下の通りであった。① 32 個のニューロンが視覚キュー提示後にスケジュールの開始試行とそれ以外の試行で異なった活動を示した。うち 17 個は valid および random cue condition のどちらの条件でも区別していた。15 個は valid cue condition のみでスケジュールの開始試行とそれ以外の試行を区別していた。このように、キュー提示後ではスケジュールの開始に関する情報を持つニューロンが見られた。② 33 個のニューロンが報酬イベントの前の区間で valid cue condition の報酬試行と無報酬試行で異なった活動を示した。そのうち 17 個は random cue condition では反応が消失した。これらの反応は報酬の予測を示していると考えられた。15 個のニューロンは random cue condition のすべての試行で高い発火頻度を示した。これらの反応は報酬獲得の可能性を示していると考えられた。③ 26 個のニューロンが報酬イベント後の区間で報酬試行と無報酬試行で異なる活動を示した。これらのニューロンは valid と random cue condition のどちらでも同様な反応が見られたため、報酬の獲得を示していると考えられた。④ 24 個のニューロンは獲得した報酬量を区別していた。無報酬試行を 0 滴とし、1～3 滴の報酬を得られたときの活動と比較すると、14 個のニューロンが 3、2 滴と 1、0 滴というような、ある閾値で分けた 2 つのレベルで報酬量を区別していた。

ニューロン集団が持つ情報の推移を調べたところ、試行の開始時（キューの提示後）にはスケジュールの開始をコードしているニューロンが多く、試行が進行するにつれてその割合は減少していった。一方で報酬の情報をコードするニューロンは試行の開始時にはあまり見られず、試行の終わり（報酬イベントの前後）で多く見られた。また、valid cue condition では報酬イベントの前から見られたのに対し、random cue condition では報酬イベントの後で見られた。報酬の量を区別するニューロンは実際に報酬が与えられた後に多く見られた。

ニューロン反応がスケジュール数や進行に関する情報を持つかどうかを調べるために、平均発火頻度を用いて情報量解析を行なった。また、時間変化を主成分分析によって評価し、情報量解析を行なった。その結果、ニューロン反応の時間変化による情報量は平均発火頻度による情報量よりも約 1.7 倍大きいことがわかった。さらに、スケジュールの進行や各状態に関する情報はニューロン反応の時間変化に含まれていることが明らかとなった。

背側縫線核内の記録位置によってニューロンの活動に違いがあるかどうか、課題開始前の活動と記録位置の関係を回帰分析によって調べた。その結果、記録位置が吻側であるほど発火頻度が高い傾向が見られた。ニューロンの課題への反応と記録位置の関係を調べたところ、報酬イベント前に無報酬試行で高い反応を示すニューロンはより尾側で、報酬試行で高い反応を示すニューロンはより吻側で記録されていた。

以上の結果から、背側縫線核ニューロンは報酬を得るために必要なスケジュールの開始や進行、また、報酬予測や報酬量の情報を発火頻度や反応の時間パターンによってコードしていることが明らかになった。さらに、報酬量を分けるニューロンは実際に報酬を獲得した後で見られたことから、背側縫線核は将来得られる報酬の価値は表現せず、得られた報酬の価値を表現していることが示唆された。報酬に関する情報表現が豊富であることや、前脳への広い投射関係などを考慮すると、背側縫線核は目標到達のための情報を脳の他の領域と同期・共有するための役割を持つことが示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、サルが多試行報酬スケジュール課題遂行中の単一ニューロン活動記録を行なったものである。背側縫線核ニューロンは報酬を得るために必要なスケジュールの開始や進行、報酬予測や報酬量の情報を発火頻度や反応の時間パターンによって符号化していることを明らかにし、また、将来得られる報酬の価値は表現せず、得られた報酬の価値を表現していることを示唆した。背側縫線核ニューロンが複数のステップを

経て報酬を獲得する際に、報酬に関する情報をどのように符号化しているのかについて、新しい知見を提示した点で高く評価できる論文である。

平成 25 年 2 月 1 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（神経科学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。