

氏名（本籍）	惲 夢曦 （中国）		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 9648 号		
学位授与年月	令和 2 年 7 月 31 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	Signal dynamics of midbrain dopamine neurons and orbitofrontal neurons during economic decision-making in monkeys（経済的意思決定時のサル中脳ドーパミンニューロンおよび眼窩前頭皮質の信号ダイナミクス）		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	櫻井 武
副査	筑波大学教授	博士（医学）	梶 正幸
副査	筑波大学教授	博士（医学）	武井 陽介
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	増田 知之

論文の内容の要旨

惲 夢曦氏の博士学位論文は、動物が経済的意思決定を行う時、評価した価値に基づいて行動の選択を行う際、意思決定のメカニズムにおいて、中脳ドーパミンニューロンがどのような役割をしているかを明らかにしたものである。その要旨は以下のとおりである。

著者は経済的意思決定を行う時、中脳ドーパミンニューロンはどのような情報をコードし、どのように価値から選択行動への変換に寄与するかを明らかにすることを目的とし、実験を行っている。著者はヒトに近縁なマカク属のサルを被験動物として、価値に基づく意思決定行動課題を訓練している。実験室の中では、サルがモニターに向かって座っており、その視線がモニターに注視し、右手でボタンを制御することで選択行動を行うことができる。この課題では、6種類の視覚刺激が用いられ、それぞれ違う量の液体報酬と関連づけられている。その中から、二つの刺激がランダムに、そして前後に呈示される。具体的に、一試行の最初に、まずモニターの中央に注視点が現れる。サルはこの点を見ながら、ボタンを押す必要がある。その後、注視点が消えて一つの視覚刺激（第一刺激）が選択肢として呈示される。サルはすぐにこの選択肢の価値に基づいて選ぶかどうかについて意思決定を行う必要がある。サルはボタンを離すことでこの選択肢を選ぶことができる。もしサルがこの選択肢を選んだ場合、次に呈示される刺激（第二刺激）がどのようなものであっても再度選ぶことができない。逆に、もしサルがこの選択肢を選ばなかった場合、第二刺激を選ばなければいけない。著者は、この課題で、選択肢が呈示されてから、サルが選択行動を行う期間に着目し、この期間中、ドーパミンニューロンの活動がどのように選択肢の価値情報からサルの選択行動の変換過程に関わっているかを解析している。

その結果著者は、一部のドーパミンニューロンは、選択肢の価値が高いほど強く応答し、その活動が選択肢の価値をコードすること、一方、一部のドーパミンニューロンは、選択肢の価値と関係なく、サルが選択肢を選ぶ時にだけ強く応答し、その活動は、サルの選択行動をコードすることを明らかにしている。そして著者は、これらの信号の時系列より、選択肢が呈示された後すぐに、ドーパミンニューロンはまず選択肢の価値をコードし、その後、ドーパミンニューロンが徐々にサルの選択行動をコードし始めることを見出している。さらに著者は、価値に基づく意思決定に重要な皮質領域である眼窩前頭皮質からも神経活動を記録しており、ドーパミンニューロンと同様に、最初に選択肢の価値を反映し、その後、サルの選択行動を反映するように変わっていくことを観察している。そして、価値から選択への変換は、眼窩前頭皮質よりも、ドーパミンニューロンにおいて、より早く完成されることを明らかにしている。また、両領域にコードされた選択に関わる信号は、サルが実際に選択行動を行うよりも前に現れており、このような選択信号はサルの選択行動を実際に制御することが可能であるとの示唆を得ている。

以上の結果から著者は、眼窩前頭皮質だけでなく、皮質下領域であるドーパミンニューロンも、価値から選択への変換過程に重要な役割を果たしていると考えられている。

審査の結果の要旨

(批評)

今までの先行研究により、ドーパミンニューロンは実際に得られた報酬の価値と期待した報酬の価値の差、いわゆる「報酬予測誤差」をコードし、その報酬予測誤差の信号は動物がより価値の高い報酬を手に入れる行動を強化させると報告されていた。しかし、このような先行研究のほとんどは、意思決定を必要としない場面、もしくは、意思決定を行った後におけるドーパミンニューロンの活動を調べたものであった為、意思決定中におけるドーパミンニューロンの役割はほとんど注目されていなかった。著者は、この盲点に注目し、意思決定中、ドーパミンニューロンのダイナミクスは、選択肢の価値から選択への変換と一致したことを明らかにした。つまり、高次機能を担う中枢である大脳皮質だけでなく、ドーパミンニューロンも実際に情報の変換に重要な働きをしていることが示唆された。

著者は、価値に基づいて合理的な意思決定を行うことに対して、ドーパミンニューロンの重要性を明らかにした。特に、本研究はヒトに近縁なマカク属のサルを用いて行ったもので、その成果は合理的な意思決定だけでなく、薬物依存症や強迫性障害などで見られる不合理的な意思決定に関する脳メカニズムの理解や治療薬の開発などに重要なヒントを与えられると期待できる。

令和2年6月10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（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。