

意思決定に係る前頭連合野
神経回路網動態の解明

望月 圭

要旨

意思決定に係る前頭連合野神経回路網動態の解明

京都大学 大学院 人間・環境学研究科 共生人間学専攻 認知・行動科学講座
望月 圭

変化し続ける外的・内的状況に応じて適応的に行動するため、われわれは常に、存在するさまざまな行動の選択肢のなかから、自身のとるべき行動を選択している。この意思決定の過程がどのような認知神経科学的メカニズムによって支えられているのかは、これまで多くの先行研究において、種々の課題を用いて調べられてきた。本研究では、こうした意思決定過程のなかでも、感覚刺激や報酬確率の違いといった外的手がかりなしで行なわれる自由選択の過程に注目した。選択すべき対象の物理的な属性や選択場面の報酬設定などに依存しない自由選択は、もっとも単純化された意思決定場面とみなすことができる。よってその神経基盤の探究は、意思決定を対象とするすべての認知神経科学研究に共通な礎となる知見を提供すると考えられる。

おもにヒトの損傷研究や機能的脳イメージング研究から、自由選択には前頭連合野が関与することが示唆されてきた。一方で電気生理学的研究において、前頭連合野の方向選択的活動は、視覚刺激の空間的な位置を記録・保持する、視空間性作業記憶の神経基盤と考えられている。こうした先行知見に基づき、本研究では、同時に呈示されたふたつの視覚的な手がかり刺激から、眼球運動によって一方を選択する、二肢選択の記憶誘導性眼球運動課題を作成した。そのうえで、この課題の遂行時におけるサルを選択行動を行動学的に検討するとともに、課題遂行中の前頭連合野ニューロンの活動を調べた。

選択行動の解析の結果、自由選択条件下において、サルは特定の選択肢（眼球運動方向）に対する選好性を示したものの、すべての選択が特定の選択肢のみに固定化されるわけではなく、サルは試行ごとに呈示されるいずれの選択肢も選択した。こうした眼球運動方向の自由選択課題を遂行中のサル前頭連合野外側領域から、眼球運動方向に選択性をもつニューロンの活動を記録し、解析を行なった。その結果、前頭連合野の方向選択性ニューロンは、自身の受容野の位置がサルによって最終的に選択される試行において、受容野外の位置が選択される試行よりも、強い活動をみせた。このようにして観察された、サルが次に選択する方向を予測するニューロン活動は、刺激呈示に先行し、サルがその試行での選択肢の組合せを知らされる以前の時点から弱くみられはじめた。このことは、空間位置の情報表現を担う前頭連合野外側領域

の神経回路網が、試行開始以前において、個々のニューロンの偶発の発火状態の高低に起因する空間位置表象のゆらぎを有し、これが直後に呈示された二選択肢の表象における早期のバイアスとしてはたらくことで、2つの空間位置情報が最初期の時点から不均一に表現され、より強く表現された空間位置をサルが選びやすかったことを示唆している。すなわち前頭連合野外側領域のニューロン活動は、単にサルの行なった選択の結果を反映するだけではなく、その活動のゆらぎによってサルの選択を左右していることが示された。

さらに本研究では、方向選択性ニューロンの発火特徴と、自由選択課題中におけるニューロンの活動との関係を調べた。その結果、空間位置情報の短期的保持に関与すると考えられるニューロンの活動の持続性の高さが、自由選択においてそのニューロンがサルの選択に与える影響の強さと正の相関を有することが明らかになった。また選択肢の配置の違いがニューロン活動に与える効果を検討したところ、2つの選択肢が片側の半視野内に存在する場合と、両側の半視野にわかれて存在する場合とで、単一の空間位置が選択される過程の時間推移が異なることがわかった。これらの結果は、自由選択条件下の眼球運動方向の選択が、作業記憶の神経基盤として知られている前頭連合野の神経回路網のなかで、異なる空間位置に選択性をもつニューロン間の競合のかたちで実現されていることを示している。

一方、本研究では、行動実験セッションにおいてみられたサルの自由選択行動について、連続する複数の試行系列のなかで、個体の選択が過去の試行の履歴によってどのような影響を受けるかについても検討した。その結果、自由選択条件において、サルは先行する試行で行なったのおなじ選択の反復を好む、選択の正の履歴効果を示す一方で、過去の試行とおなじ運動をするのを嫌う、運動の負の履歴効果を示すことが明らかになった。動物の行なう選択と運動は、通常、完全な従属関係にあるため、認知課題内におけるこれらの要素が区別されることはほとんどない。しかし本研究の課題を用いることで、両者が後続の試行に与える履歴効果の観点から、選択と運動を分離することが可能になった。

以上のように、本研究では、記憶誘導性眼球運動パラダイムに自由選択という要素を組み込み、そのなかでサルの行なう眼球運動方向の意思決定と、それを支える前頭連合野の細胞レベルの神経機構を検討した。これにより、これまでの研究ではわからなかった意思決定における選択と運動の相反する履歴効果を発見するとともに、空間位置情報の作業記憶を担う前頭連合野外側領域の神経回路網において、異なる空間位置表象を担うニューロン間の競合により、個体の眼球運動方向の選択が行なわれていることが明らかになった。

目次

要旨	i
目次	iii
第 1 章 研究の背景と目的	1
1.1 意思決定研究	1
1.1.1 意思決定	1
1.1.2 最初期の意思決定研究	2
1.1.3 経済学的意思決定研究	2
1.1.4 認知科学的意味決定研究	3
1.1.5 自由選択	4
1.2 自由選択の神経基盤	5
1.2.1 損傷研究	5
1.2.2 機能的脳イメージング研究	7
1.2.3 電気生理学的研究	8
1.3 前頭連合野	9
1.3.1 解剖学的特徴	9
1.3.2 系統学的特徴	11
1.3.3 発生学的特徴	11
1.3.4 電気生理学的特徴	12
1.4 本研究の目的	15
1.4.1 前頭連合野ニューロンの活動と自由選択	15
1.4.2 先行研究	15
1.4.3 先行研究の問題点	18
1.4.4 問題点の改善と発展	19
1.4.5 本研究の目的	19
1.4.6 論文の構成	19
第 2 章 自由選択課題におけるサルの意思決定過程の行動学的検討	21
2.1 緒言	21
2.2 方法	22

2.2.1	実験動物	22
2.2.2	実験装置	22
2.2.3	課題	22
2.2.4	実験手続き	24
2.2.5	データ解析	24
2.3	結果	28
2.3.1	正答率	28
2.3.2	選択率	28
2.3.3	反応時間	30
2.3.4	眼球運動の軌跡	31
2.3.5	眼球運動の終点分布	31
2.3.6	注視位置の推移	31
2.4	考察	36
2.4.1	反応時間および眼球運動終点分布の課題間差異	36
2.4.2	注視位置の選択条件間差異	38
第3章	眼球運動方向の自由選択における前頭連合野ニューロンの役割	41
3.1	緒言	41
3.2	方法	42
3.2.1	実験動物	42
3.2.2	実験装置	42
3.2.3	課題	42
3.2.4	電気生理学的記録	43
3.2.5	実験手続き	43
3.2.6	データ解析	44
3.3	結果	48
3.3.1	行動成績	48
3.3.2	方向選択的活動	48
3.3.3	選択予測応答	49
3.3.4	集団活動	52
3.3.5	選択予測応答と活動維持特性	54
3.3.6	状態空間を用いた集団活動の比較	56
3.3.7	空間位置表象形成の時間推移	58
3.4	考察	60
3.4.1	先行性選択予測応答の生起メカニズム	60
3.4.2	記憶と意思決定の共通の神経基盤	61
3.4.3	半視野内/間での空間位置表象間の競合過程	62
第4章	自由選択における意思決定と運動実行の相反する履歴効果	65

4.1	緒言	65
4.2	方法	66
4.2.1	データセット	66
4.2.2	データ解析	66
4.3	結果	70
4.3.1	ロジスティック回帰モデルに基づく履歴効果	70
4.3.2	選択と運動の履歴効果の分離	70
4.3.3	強化学習モデルに基づく履歴効果	72
4.4	考察	74
4.4.1	動物の行動における反復の選好と忌避	74
4.4.2	一般的な強化学習モデルとの関係	75
4.4.3	選択の履歴効果における文脈特異性	76
4.4.4	効果器の影響	76
第5章	総合考察	79
5.1	自由選択の神経基盤	79
5.1.1	本研究の結果の汎化性	79
5.1.2	自由選択の結果の表象	80
5.1.3	自由選択そのものに対する課題関連活動	81
5.2	自由選択の定義	82
5.2.1	自由選択の難易度	82
5.2.2	報酬確率学習	83
5.2.3	不確実状況下の意思決定	84
5.2.4	高難度の知覚的意思決定	85
5.3	今後の研究への示唆	86
5.3.1	複数細胞同時記録	86
5.3.2	計算機シミュレーションによる理論研究	87
5.3.3	方向選択性細胞の特異的刺激	88
5.4	選択を左右する神経活動と履歴効果との関係	89
5.4.1	単一ニューロン記録法の限界	89
5.4.2	予想される神経メカニズム	90
5.4.3	履歴効果の神経基盤の検討に適した手法	91
	結論	93
	研究業績	95
	論文	95
	講演	95
	国際学会発表	95
	国内学会発表	96

受賞	96
参考文献	97
付録	111
Mochizuki and Funahashi (2014) <i>J Neurophysiol.</i>	113
謝辞	123

親友であり、恋人であり、家族でもある、
6年間の苦楽を共にした
私の担当個体「おじょう」に。

あなたがこの研究室にやってきて、
修士課程に入学した私と出会って以来、
辛抱強く私の研究に協力してくれてありがとう。

あなたと一緒に過ごしたあいだ、
喜んだり…
悲しんだり…
悩んだり…
がっかりしたり…
汚物にまみれたり…
計測器機が壊れたり…
辛かったり…
寝不足だったりしたけれど、
それでもあなたがいてくれたおかげで、
毎日楽しくて
充実した大学院時代を送ることができました。

あなたにとっては不満だらけのパートナーかもしれませんが、
もうしばらく、私のしがたい研究に付き合ってください。

第1章

研究の背景と目的

本論文では、自由選択と呼ばれる意思決定の様式を主題として、大脳皮質前頭連合野外側領域のニューロン活動が個体の選択行動を実現する過程の、細胞活動レベルでの解明を目指す。本章では、意思決定に関するこれまでの学術研究を概観し、現代の認知神経科学における意思決定の神経機構の知見をまとめる。とくに自由選択行動に重要な役割を担うと考えられる前頭連合野については、組織・解剖学的特徴や、電気生理学的に知られた前頭連合野外側領域のニューロン活動の特徴を詳細に解説する。さらに、こうした知見を踏まえ、前頭連合野が個体の自由選択に担う役割について、本研究の目的と仮説を明らかにする。

1.1 意思決定研究

本節では、動物の行なう意思決定の研究の歴史とその意義について、古典的な心理学や神経科学的研究の経緯をまとめる。

1.1.1 意思決定

認知科学 **cognitive science** は、心理学・神経科学・情報学・言語学といったさまざまなアプローチを集約し、ヒトや動物の為す行動の統合的理解を目指す学問領域である。多様な学術分野の融合により生まれた学際体系である認知科学は、個々の研究が主たる対

象とする学術命題に依存して、多くの下位分野にわかれている。しかしながら、如何なる形式の認知機能を主題にしようとも、個体が随機的に何らかの行動をする場合、それに先立って必ず「その行動をする」という選択が行なわれているはずである。よって、動物行動の原理を理解しようとする認知科学の営みは、動物が行なう選択のメカニズムを解き明かそうする試みだとみなすことができる。その意味で行動の選択過程の研究は、認知科学という広い学術体系全体に通底した根本的な命題を扱った研究だといえる。

複数のとり得る選択肢のなかから自身の行動を選択することを**意思決定 decision making** という。先述のとおり意思決定は、動物が随機的に何らかの行動を行なうとき、それに先行して必ず行なわれている、もっとも身近な認知機能のひとつだ。もちろん、動物が行なう行動のうち随意性のあるものは限られた一部であり、多くの行動は非随機的・半自動的に行なわれる。しかしこうした非随機的な運動においても、実際にはその行動を行なうかどうかや、どのように行なうかに関してさまざまな選択肢が存在し、そのうちのたったひとつのみが実際に実行されている。よって非随機的な行動に関しても、行動主体がその選択に意識的ではないというだけで、行動を行なうためには、それを行なうという意思決定が随伴している。このように考えると、意思

決定はほとんどすべての動物行動に付随する認知機能であり、われわれの日常生活は無数の意思決定の連続によって構成されているといえる。

1.1.2 最初期の意思決定研究

ヒトは、自分自身を含む人間存在やその行動について、根源的な興味を抱く生来の傾向を有しているようだ。古典科学としての哲学から現代の学術研究に至るまで、人間の心理や行動の分析とその意味づけには、多くの努力が積み重ねられてきた。たとえば Aristotle は『靈魂論 De Anima』において、動物が備えるさまざまな感覚機能とその認知過程に関して、知覚心理学の創始となる考察を行なった。またそのうえで、感覚機能の上位に位置し、下位の感覚入力や運動出力についての判断や制御を行なう「理性」の存在を指摘し、それについても議論を展開した。ここで理性と呼ばれた心理機能の一部は、人間の行なう行動の原理や法則性についての言及であり、現代の認知心理学の視点からいえば、意思決定研究の起りだともみなすこともできる。

一方で科学における知識の探求は、人間が抱く純粋な好奇心のみならず、知の蓄積によって得られる実用上の利益によっても動機づけられたものだと考えられる。その点、ヒトの意思決定の特性について理解することは、単なる知的探求だけでない、明確な実用的利点も有していた。たとえば『孫子 The Art of War』は、実戦戦技から軍事戦略まで戦争におけるさまざまな手法をまとめた兵法書であるが、そのなかでは、戦争にいたるまでの政治的な駆け引きや、実戦場面における戦況や敵軍動向の判断など、実際の戦技以上に、戦争場面における行動選択の方針と論理に重点がおかれている。すなわち、複数の行動主体がそれぞれの行動原理をもとに相互作

用する場面において、ヒトの為す意思決定の特性を理解していることは、相手の行動を予測し、それに対し適切な対応を準備することで、相手よりも優位に立つことを可能にするという実益を提供するものであった。そのためこうした実学としての意思決定の体系的研究は、ヒトが集団社会を発達させて以降、民衆から執政者まで、集団に属するさまざまな立場の人々にとって重要な命題だったと考えられる。

最初期の意思決定研究にあたるこれらの探求は、人間観や行動規範に関する研究者個人の意見や提案をまとめた、思想体系としての性質が強かった。その意味でこれらは、現代の視点における科学研究と呼ぶべきものからは程遠い。それでもなお、こうした研究の歴史は、意思決定に関する探求が、古来からヒトの根源的な興味の対象であったことを示している。

1.1.3 経済学的意思決定研究

真の意味で科学的と呼べる意思決定の研究は、17世紀前後における確率論の黎明とともに、経済学を基盤としてはじまったと考えられる。『パンセ Pensées』において有名な「パスカルの賭け」の議論を行なった Pascal は、17世紀末、一般的な賭博における確率的な選択方略の論理について考察している。また de Fermat も、Pascal との書簡のなかで、期待値に基づく賭け金の配分に関する議論を行ない、確率論の基礎を築いた。このような期待値に基づいた選択方略の議論は、後述するように、現在における意思決定研究においても中心を占めるものになっている。

またこの時代、産業の発達にともない、世界中に貿易商品を運送する海上運送が活発化した。そしてそれにともない、不慮の遭難等に備えるための海上保険が生まれた。保険業

においては確率計算に基づく商品設定が肝要となる。そのため先の賭博とおなじく、応用確率論に則って予測される将来の状態の良し悪しをみきわめ、よりよい行動（保険の場合には保険商品の諸規定や金額設定）を行なうという、意思決定理論の基本となる考え方が浸透していった。18世紀初頭、Bernoulliによる籤（くじ）と保険におけるリスクに関する議論は、科学的な意思決定理論の草分け的な存在といえる。

このように意思決定の研究は、17・18世紀において確率論が生まれるとともに、ミクロ的な消費者行動、マクロ的な商業活動の双方に関連した、経済学を基盤とする学問として興った。そしてそれは、主体の経済行動のより正確な予測と応用を求めて、期待効用理論 (Bernoulli, 1954; von Neumann and Morgenstern, 1944, 1947)、主観的期待効用理論 (Savage, 1972)、プロスペクト理論 (Tversky and Kahneman, 1974) といったかたちで修正されながら、経済学の一分野として現在まで発展を続けている。

1.1.4 認知科学的な意思決定研究

こうした経済学的な意思決定研究の一方で、心理学や認知科学は、個体の行なう選択行動の特性と、その水面下で行なわれている認知過程の理解を究極的な目的として、ヒトおよび動物での実験観察による意思決定の研究を進めてきた。Edwards (1954) にはじまる認知心理学的な意思決定の研究では、初期に**行動決定理論 behavioral decision theory** と呼びならわされたように (Edwards, 1961)、マクロレベルの大衆行動の予測よりも、ある意思決定場面において、個体が自己の行動を決めるまでの心的過程の詳細に重きをおく。そして近年では、そうした意思決定遂行中の脳活動を計測する認知神経科学的な研究が興

隆し、さまざまなかたちの意思決定の神経基盤の検討が進められている。

認知心理学は、体系化されたモデルにより消費者行動を簡潔な数式として表わすのではなく、行動主体の為す意思決定の特徴をそのままのかたちで記述しようとする。そのため、拠って立つ数学的モデル自体 (e.g., 期待効用理論, プロスペクト理論) が分類名として機能する経済学的な意思決定研究と異なり、認知科学的な意思決定研究においては、「何某というモデルに基づいた意思決定」のような、理論的基盤に依拠した分類や呼称が用いられることは少ない。そのかわり、認知科学的な意思決定研究では、実験で用いる課題上、行動主体が選択を行なうことになる対象の違いによって、研究を分類するのが一般的である。

たとえば、古くからの経済学的研究で想定される意思決定場面では、行動主体は価値の異なる複数の選択肢を呈示され、そのなかから何らかの判断に基づいて選択を行なうこととなる。このような課題構成を用いた実験は、認知科学的な意思決定研究においても用いられる。実験動物においてこうした課題を行なう場合、動物に質 (Padoa-Schioppa and Assad, 2006, 2008) や量 (Samejima et al., 2005)、あるいは確率 (Sugrue et al., 2004) などの異なる報酬 (ジュースや食餌) の選択肢を与え、そのあいだで選択を行なわせる。こうした選択肢のもつ価値を手がかりにして行なわれる意思決定を**価値に基づく意思決定 value-based decision making** と呼ぶ (Rangel et al., 2008)。

しかし認知科学研究において用いられる意思決定課題は、価値に基づく判断を問うもののみではない。たとえば、ランダム様に動く無数の点の全体的な運動方向を判別したり (Newsome et al., 1989)、呈示される刺激の質や強度について判断を求める

課題 (Niwa et al., 2012; Romo et al., 1999; Hernández et al., 2010) は、ヒト・動物を問わず、認知心理学において頻繁に用いられる。こうした外界刺激に関する意思決定を**知覚的意思決定 perceptual judgment** という (Gold and Shadlen, 2007)。

また近年では、単一の実験協力者や被験体を対象に意思決定を行なわせるだけでなく、複数の行動主体が相互に干渉し合うような意思決定場面を設定し、そのなかでの行動を調べる課題も用いられるようになってきた。こうした研究においては、実際に2個体を対面させた状態で自分や相手が得る報酬量を選択させたり (Chang et al., 2013)、他者の行動を観察することで、自分にとって有利な選択を行なえるような課題を用いて (Yoshida et al., 2012)、社会的場面における意思決定の特徴やその生物学的基盤が調べられる。こうした意思決定を**社会的意思決定 social decision making** と呼ぶ (Isoda, 2013)。

このように、認知科学における意思決定研究では、使用する行動課題の特徴により、それぞれの研究を分類して呼びかけるのが慣習となっている。もちろんこうした分類は、必ずしも相互に排反なわけではない。たとえば他者に関する情報も、もとをただせば視覚や聴覚などの知覚を通じて得られるものである。また動物実験において被験体に無報酬で課題を遂行させるのは困難であるから、ほとんどの研究では強化子を用いて動物を訓練することになる。よってこうした意思決定研究の分類は絶対的なものではなく、それぞれの実験が主たる研究対象とする認知機能の違いに基づいて、相対的な分類として便宜的に用いられている呼称だといえる。それでもなお多くの研究は、この課題構成に依拠した分類体系のもと、それぞれの分類のなかで、先行研究の経緯やそのときどきの研究テーマの趨勢に合わせるようにして、比較的独立した副

分野として研究が進められている。

1.1.5 自由選択

前項のとおり、認知科学における意思決定の研究では、各研究が用いている主要な課題要素に基づいて分野が細分化し、分野ごとの文脈のなかでそれぞれの研究が展開している。たとえば知覚的意思決定のひとつであるランダムドットモーション課題は、もともとは視覚刺激の運動方向に選択性をもつ大脳皮質 **MT 野** や **外側頭頂間領域 lateral intraparietal area (LIP)** におけるニューロンの活動と、サルが行なう知覚的意思決定との関係を調べるために用いられたものだった。しかしこの課題は、ランダムドットの運動同期の強弱や刺激の輝度・色の操作により、被験体の正答率や反応率等を実験者側から制御しやすいため、現在では、運動弁別課題を用いる必然性のない研究においてまで、知覚的意思決定課題のデファクトスタンダードとして多岐に利用されている。一方、価値に基づく意思決定の研究では、強化学習理論という強力な理論的基盤の台頭により、非常に多くの研究が、試行錯誤的な選択肢間の探索過程を含んだ報酬確率学習課題を用いている。

こうした研究の流れは、それぞれの副分野のなかでは活発でハイペースな研究展開をもたらしているが、一方で異なる分野間での知見の関係性は希薄になっている。たとえば、知覚的意思決定の研究でランダムドットの弁別に関して得られた知見が、報酬確率を手がかりに選択を行なう価値に基づく意思決定場面とどのように関連するかは不明瞭である。こうした意思決定研究の分野間でのつながりの希薄化を解決するためには、特定の課題をベースとして細部をつきつめていくだけでなく、逆にさまざまな意思決定場面において

共通となる課題要素を抽出し、課題条件に関わらず多様な選択行動の説明に役立てられる知見の創出が必要である。

そこで本研究では、**自由選択 free choice**と呼ばれる意思決定の様式に着目した。自由選択とは、複数呈示された選択肢のうち、どれを選んでも個体が得られる結果が変わらないような場面における選択のことである。この場合、最終的に得られる報酬の質や量が変わらないため、個体は選択肢のうち一方を只々選択すればよく、その選択肢の知覚的な特徴や、それがもつ強化子としての価値について判断を行なう必要はない。すなわち自由選択とは、さまざまな意思決定課題のそれぞれがもつ「選択肢の価値の計算」「知覚的な情報の比較」「他の行為者の観察」といった個別の要素を排し、それらに共通する「選択をする」という部分のみを抽出した課題だといえる。その意味で自由選択は、もっとも単純化された意思決定課題と考えることができる。よってこの課題を用いた個体の選択行動の特徴やその神経基盤についての研究は、課題構成の違いを越え、意思決定研究全体に適用可能な知見を提供することが期待できる。

1.2 自由選択の神経基盤

前節では、古典科学から初期経済学、そして現代の認知科学に至るまでの、意思決定研究の流れを簡単に説明した。そのうえで、認知科学における意思決定研究の細分化とその問題点について指摘し、異なる意思決定場面を用いた知見をつなぎとめる存在としての、自由選択というもっとも単純化された選択様式について説明した。しかし自由選択の神経基盤については、それがどのような脳部位の賦活やニューロン活動によって担われているか、直接的に検討した先行研究は多くない。そこで本節では、厳密な意味での自由選択に

限らず、自由選択と関連のあるいくつかの選択行動の神経基盤について、先行研究で報告されている知見をまとめる。

1.2.1 損傷研究

梗塞や事故による外傷などの脳損傷を負った患者において、損傷により生じた心身機能の障害を精査する損傷研究は、脳機能を調べるためのもっとも古典的な方法といえる。損傷患者の運動・感覚・高次認知機能に健常者と明確な違いがみられれば、損傷を受けた脳部位が、本来その機能を担っていたことがわかる。

たとえば一次運動野に損傷を受けると、損傷と反対側の身体運動に強い麻痺が生じる。また一次視覚野に損傷を受けると、それと対側の半視野の視知覚が大きく障害される。このように感覚運動皮質の損傷例では、一般的な日常生活の遂行に直接的な困難をもたらす明確な運動麻痺や感覚障害が生じる。また高次連合野と呼ばれる皮質領域のうち、言語関連の脳部位に損傷を受けることで生じる失語症状についても、その日常生活に与える影響の大きさから、神経学・神経心理学における詳細な研究の対象となってきた。

しかしさまざまな脳損傷例のなかには、要素的な運動・感覚機能や言語的意思疎通には問題はないものの、より高次な認知機能のみが障害を受けてしまう症例がある。たとえば前頭性の脳損傷を受けた患者において、損傷後、性格面での変化が生じ、自発的な行動が低減する例がある。こうした高次脳機能障害はいまではよく知られたものであるが、そのような現象の存在を世に知らしめたもっとも有名なケースが Phineas Gage の症例だろう。Gage は鉄道線路敷設工事中の事故で脳損傷を負った、19 世紀の症例である。敷設工事の先遣隊としての作業中、障害物の発

破のための火薬が暴発し、それによって飛び出した鉄棒によって、Gage は左眼窩から頭頂にかけてを貫かれる重傷を負った。しかし彼は、Harlow 医師の治療により奇跡的に回復し、直接外傷を受けた左目の失明や左顔面の部分的麻痺を除くと、ほとんど目立った運動・感覚障害も残らなかった (Harlow, 1848, 1868)。しかし Gage は事故後、それまでのような積極性をなくし、身の回りのできごとや自分自身についても無頓着になってしまった。このような Gage の性格面での変化は、事故により大きな損傷を受けた**前頭連合野 prefrontal cortex (PFC)** の機能と関係があると指摘されている (Damasio et al., 1994; Macmillan, 2000)。

現在では、前頭連合野に損傷を受けた患者において、発話減少・無動・アパシーなど、さまざまな自発性行動の減少が起こることがわかっている (Fuster, 2008)。こうした高次脳機能障害は、直接的に自由選択という課題を用いて調べられたものではない。しかし前節で論じたように、自由選択はさまざまな意思決定場面において共通した「選択をする」というもっとも基礎的な機能である。よってこの機能が失われれば、自己・外界を問わず、あらゆる現象についてみずから判断する能力を失い、アパシー様の症状を呈することが予想される。その意味で、前頭連合野の損傷により観察される自発性の低下は、前頭連合野と自由選択との関連を示唆するものとみなすこともできるだろう。

一方、Petrides and Milner (1982) は、**自己順序づけ課題 self-ordered task** と呼ばれる一種の自由選択課題を用いて、前頭葉損傷患者の意思決定能力を検討した。この課題では 6-12 個のイラストが描かれた刺激が呈示され、それらのイラストを重複なく、自由な順ですべて系列的に選択することが求められる。この課題において前頭連合野に損

傷をもつ患者は、すでに選択したイラストを誤って再度選択してしまう傾向がみられた (Petrides and Milner, 1982)。こうした誤答は、損傷群における自由な系列行動の計画能力の障害を示唆する。同様の自己順序づけ課題における成績低下は、サルにおける**背外側前頭連合野 dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC)** の破壊実験によっても報告されている (Petrides, 1995)。

また Hadland et al. (2001) は、**反復経頭蓋磁気刺激 repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)** を用い、自由選択課題遂行中の実験協力者の前頭連合野機能を阻害して行動の変化を調べた。彼らは先行研究で用いられた課題において、自由選択だけでなく、みずから行なった反応の系列を記憶しておく**作業記憶 working memory** の要素が含まれていた点を批判し、記憶の要素を含まない自由選択課題を作成し、なお前頭連合野が自由選択に関与するかどうかを調べた。課題は左右の人差指から小指の 8 本の指を用いたタッピングによる自己順序づけ課題であり、実験協力者は自由な順序で重複なくタッピングを行なうことを求められた。このとき、どの指ですでに反応を行なったかは画面上に呈示されたため、協力者は自分の行なった選択の系列を記憶しておく必要はなかった。このような条件においても、rTMS によって前頭連合野の機能を阻害すると、課題の遂行に障害が生じることがわかった。このことから自己順序づけ課題における前頭連合野の関与は、選択の系列を記憶しておく作業記憶負荷のみによるものではなく、みずから自由に選択を行なうという自由選択の能力そのものと関連したものであることが示唆される。

このように、ヒトや実験動物における損傷研究から、前頭連合野の損傷と、自発行動の減少や自由選択能力の障害との関連が示されてきた。すなわち前頭連合野は、自由選択

行動の実現において、何らかの重要な役割を担っているものと考えられる。

1.2.2 機能的脳イメージング研究

こうした損傷研究の報告をもとに、近年では、**機能的脳イメージング functional brain imaging** の手法を用いた健常者での脳活動計測から、前頭連合野と自由選択との関係が調べられている。Frith et al. (1991) は、指タッピング課題および単語発話課題において、実験協力者みずからが選択をする自由選択条件と、反応を外的に指示する強制選択条件を使用して、**陽電子放射断層撮像法 positron emission tomography (PET)** により局所脳血流量の違いを検討した。その結果、自由選択条件において、**DLPFC** と**前帯状皮質 anterior cingulate cortex (ACC)** の血流増加がみとめられた。同様の結果は、**機能的核磁気共鳴画像法 functional magnetic resonance imaging (fMRI)** を用いた実験でも確認された (Hyder et al., 1997)。以降、さまざまな課題を用いて、自由選択条件と強制選択条件のあいだで脳活動を比較する研究が行なわれており、多くの研究において、**DLPFC** を含む前頭連合野外側領域や、**ACC** を含む前頭連合野内側領域など、前頭連合野を中心とした脳部位での活動が報告されている (Deiber et al., 1991; Bunge et al., 2002; Jahanshahi et al., 2000; Rowe et al., 2000; Lau et al., 2004a,b)。また近年では、脳賦活信号から実験協力者の反応を予測するデコーディングを用いた研究により、前頭連合野の内側領域の活動から、より正確に協力者の選択を予測できるという報告がされている (Haynes et al., 2007; Soon et al., 2008)。

しかし自由選択と強制選択のあいだで脳賦活を単純に比較した場合、条件間において、認知的負荷の大きさなどの他の要因に

も差が生じるという問題が発生する。たとえば選択を行なうためには、必然的に対象となる選択肢が複数必要であるため、強制的にひとつの選択肢を選ばせる条件と比べると、潜在的な反応間での**競合 conflict** が大きくなる。**ACC** はこうした競合の解消が必要な場面において強く活動することが、多くの先行研究から示されている (Kerns et al., 2004; Passingham et al., 2010)。よって前頭連合野内側領域の自由選択場面における賦活は、こうした競合の強さを反映したもので、自由選択の過程そのものに関与しているわけではない可能性がある。Nachev et al. (2005) は、課題における選択の種類と選択肢間競合の強さを独立に変化させ、それぞれに選択的に関与する脳部位を検討した。その結果、高次運動野のひとつである**前補足運動野 pre-supplementary motor area (pre-SMA)** において、尾側部は自由選択の遂行に、吻側部は競合解消に関与していることが示唆された。しかしこの研究においても、自由選択条件には選択肢間の競合が存在するため、尾側 **pre-SMA** が自由選択のみに選択的に関与しているかどうかは明らかではない。

このように、健常者における機能的脳イメージングの先行研究は、自由選択と強制選択という課題間での脳賦活のパターンを比較することで、前頭連合野が自由選択の遂行に関与することを示してきた。しかし種々の交絡要因による制限などから、課題間での比較から自由選択の神経基盤を調べるアプローチには、限界が存在する。自由選択における前頭連合野の役割や選択過程のメカニズムの理解には、巨視的な課題関連応答の課題条件間比較だけに留まらない、より微視的なレベルでの詳細な研究が必要とされる。

1.2.3 電気生理学的研究

自由選択の神経科学的メカニズムの解明には、機能的脳イメージングにおける局所脳血流量の比較のような巨視的な研究だけでなく、時間的・空間的により解像度の高い電気生理学的な研究が不可欠である。実際、いくつかの先行研究では、実験動物における慢性記録実験などから、自由選択における前頭連合野や周辺の前頭領域の役割が調べられている。

Coe et al. (2002) は、サルにおける単一ニューロン活動の慢性記録実験により、自由選択遂行中の前頭・頭頂領域のニューロン活動を調べた。この研究では、ニューロンの**受容野 receptive field** およびそれと正反対の位置の2ヶ所に選択肢となる視覚刺激を呈示し、そのいずれかへの視覚誘導性眼球運動を行なわせた。視覚刺激に応答性をもつ**前頭眼野 frontal eye field (FEF)**・**補足眼野 supplementary eye field (SEF)**・**LIP**のニューロン活動記録により、いずれの領域のニューロンも、自身の受容野内の刺激が選択された試行において、より強い応答をみせた。またこうした選択と関連する発火頻度の違いは、視覚刺激の呈示以前の時点から生じていた。彼らはこれを、毎試行おなじ2ヶ所が選択肢となる自由選択課題が、試行ブロックとして繰り返し呈示されたことによるものだと結論した。彼らの実験においては、自由選択課題ブロックでは何試行ものあいだまったくおなじ選択肢が呈示され続けたため、サルは視覚刺激を見ずとも、試行開始に先行して運動を準備しておくことが可能だったからである。そのうえで Coe et al. は、記録領域間での選択関連活動の生起の早さを比較し、選択条件間での差がもっとも早く生じる SEF が自由選択において重要であると主張

した。しかしながら、ブロック化された同一選択肢の自由選択課題では、前述のとおり、サルは試行開始前のいつの時点でも選択を行なっておくことが可能であったため、SEFでの比較的早い選択条件間の活動の差が、本当に選択そのものを反映したものだだったかには疑問が残る。

一方 Barraclough et al. (2004) は、経済学的な意思決定研究に類似した課題を用いて、自由選択遂行中の DLPFC のニューロン活動を報告している。彼らもまた、画面左右に呈示される視覚刺激のうち一方をサル自身に選択させる、自由選択性の眼球運動課題を用いた。この課題では、試行中でのサルの選択と並行し、計算機アルゴリズムによって組まれた対戦相手が、おなじく左右の選択を行なった。サルとコンピュータの選択が一致した試行においてサルは報酬を与えられたが、両者が異なった場合には報酬は与えられなかった。Barraclough et al. (2004) らはこの課題を「ジャンケン課題」と呼んでいる。計算機アルゴリズムは、セッションの開始から現在の試行までのサルの選択系列を記録しており、それに基づいてサルの次の手を予測し、なるべくサルの選択と異なるほうの選択肢を選ぶようにプログラムされていた。そのためこの課題は、自由選択と命名されてはいるものの、サルにとっては、対戦相手の選択方略に依存して変動する左右の選択肢の報酬確率（それを選んだ場合に報酬が得られる確からしさ）をもとに、選択肢の価値を計算し、それに基づいて選択を行なう課題であったと考えられる。実際、この課題では、サルがどちらか一方の選択肢を選び続けると、アルゴリズムは選択の履歴からそれを検知し、サルの選好と逆の選択肢を選ぶようになるため、サルが得られる報酬量は減ってしまう。よってサルにとっての最適な選択戦略は、左右の偏りなく、両方の選択肢を等確率で選ぶ

ことであった。これは経済学のゲーム理論における、非協力ゲームの**ナッシュ均衡 Nash equilibrium** そのものである。すなわちこの課題は、ふたつの選択肢に対するランダムな選択の分配を意図的にサルに強いる課題であり、本研究の定義における自由選択とは異なる認知機能の神経相関を調べているとみなすことができる。

このように、これまでいくつかの電気生理学的研究において、それぞれの定義で、自由選択課題遂行中の脳活動が調べられてきた。しかしながらそれらの研究は、課題設定上の問題点や、損傷研究・機能的脳イメージング研究において知られた前頭連合野の役割との関係の観点からいまだ十分ではなく、自由選択において前頭連合野が担う役割のニューロン活動レベルでの理解のため、さらなる研究が必要である。

1.3 前頭連合野

前節においては、自由選択の神経基盤に関連するこれまでの研究を簡単に紹介し、前頭連合野が自由選択に関与する可能性を指摘した。本研究では、こうした研究の経緯をもとに、前頭連合野におけるニューロン活動と、動物が行なう自由選択との関係を検討する。本節では、本研究における仮説と目的を提示するのに先立ち、前頭連合野という脳部位についての神経科学的な基礎知見をまとめる。とくに本研究は、前頭連合野外側領域のニューロン活動と自由選択の関係を主題とするため、本節においても、おもに外側前頭連合野の神経科学的な特徴に重点をおく。

1.3.1 解剖学的特徴

前頭連合野は、大脳のもっとも前方に位置する大脳新皮質の一領域である (Figure 1.1)。

ヒトにおける前頭連合野は、外側観からは中心前溝の前壁を境界とし、それより前方の領域として解剖学的に定義される。一方、ニホンザルやアカゲザルなどのマカカ属のサルにおいては、おおまかに**弓状溝 arcuate sulcus** よりも前方の領域が前頭連合野に相当する (Petrides and Pandya, 1999; Petrides, 2005)。ヒト・サルのいずれにおいても、解剖学的な部位に基づいて、前頭連合野は**外側前頭連合野 lateral PFC (IPFC)**・**内側前頭連合野 medial PFC (mPFC)**・**眼窩前頭皮質 orbitofrontal cortex (OFC)** の3つに分けられる。

前頭連合野は、別名**前頭顆粒皮質 frontal granular cortex** と呼ばれ、細胞構築学的にはその名のとおり発達した**顆粒層 granular layer** (皮質第 IV 層) をもつ。これは明瞭な顆粒層をもたない一次運動野や運動前野などの**無顆粒皮質 agranular cortex** と明確に異なるミクロ解剖上の特徴であり、運動情報の出力を主たる役割とするこれらの皮質領域と、情報の入出力による複雑な処理を担う前頭連合野との機能的違いを反映したものだと考えられている。細胞構築に基づき大脳皮質を分類したブロードマンの脳地図 (Brodmann, 1909, 2006) においては、前頭連合野にはおおまかに 8-10・44-47 野 (外側面)、14・24-25・32 野 (内側面)、11-13 野 (眼窩面) などが含まれる。

局所回路的な特徴として、前頭連合野のニューロンは低次の感覚運動野と異なり、明瞭な**柱状構造 columnar organization** を形成しない。たとえば頭頂連合野や前頭連合野には、後述するような眼球運動方向に選択性をもつニューロンが存在するが (Funahashi et al., 1989, 1990, 1991; Barash et al., 1991a,b)、LIP などの頭頂領域では同一の眼球運動方向に選択性をもつニューロンが柱状に集まっているのに対し (Thier and An-

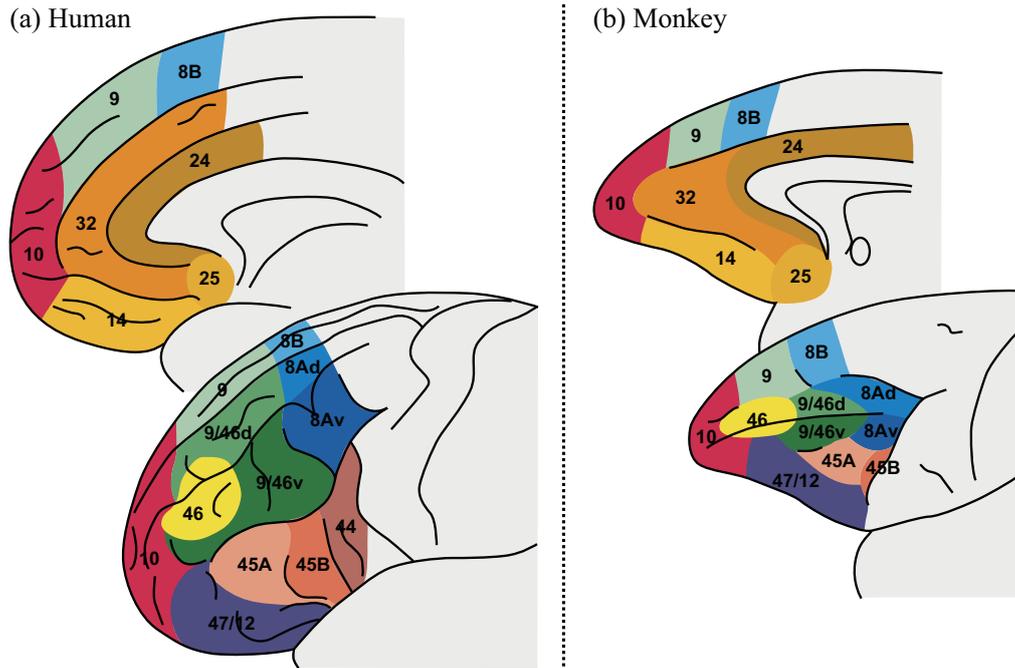


Figure 1.1 ヒトおよびサルの前頭連合野

ヒト (a) およびマカカ属のサル (b) における前頭連合野の模式図。図左を吻側とし、上段が内面観、下段が外面観。Petrides and Pandya (1999) をもとに作成。

dersen, 1998)、IPFC ではそのような構造は存在しないか、あるとしてもあいまいである (Rao et al., 1999; Goldman-Rakic, 1999)。また一次視覚野などの低次感覚領域では、皮質の単一の点にトレーサを注入すると、いずれの皮質層からも、皮質接線方向の狭い範囲を深さ方向へと縦断する、相互に連絡されたニューロン群のつくる**機能円柱 functional column**が、微小な斑点状のスポットとして観察される (Fitzpatrick et al., 1985; Blasdel et al., 1985; Kisvarday et al., 1989)。しかし IPFC においては、トレーサの分布は層ごとに異なるパターンをとり、全体として複雑な縞状構造をつくりながらより広い範囲へと拡散する (Levitt et al., 1993; Kritzer and Goldman-Rakic, 1995)。このことは前頭連合野において、類似した機能的選択性を有するニューロン群が、低次感覚野などでみられる単純な柱状構造と比較し、より複雑な局所回路構造によって連絡されていることを示唆し

ている。

領域間投射の入力パターンでみると、前頭連合野は多様な感覚皮質からの投射を受け、特定の感覚モダリティに依らない広範な情報を受けとる (Barbas and Pandya, 1989, 1991; Petrides and Pandya, 1999; Petrides, 2005; Cavada et al., 2000; Goldman-Rakic, 2011)。同時に、OFC や ACC は**扁桃体 amygdala**などの情動関連領域からの投射を受け (Carmichael and Price, 1995; Cavada et al., 2000)、ACC については扁桃体や海馬・視床下部・側坐核などとともに**大脳辺縁系 limbic system**を構成する (Groenewegen and Uylings, 2000)。一方、出力の観点からは、前頭連合野は他の高次連合野である頭頂連合野へと出力を送ると同時に (Goldman-Rakic, 1988; Cavada et al., 2000)、補足運動野・運動前野などの高次運動野へも出力を送り (Bates and Goldman-Rakic, 1993)、動物の行動を制御している。皮質下投射については、

大脳基底核 **basal ganglia** の線条体 **striatum** および淡蒼球 **globus pallidus** に投射するとともに (Alexander et al., 1986)、視床背内側核 **thalamic mediodorsal nucleus** との強い相互投射関係をもつことが知られている (Tobias, 1975; Ilinsky et al., 1985; Giguere and Goldman-Rakic, 1988)。

1.3.2 系統学的特徴

異なる生物種において脳機能を比較するとき、議論の対象となっている脳部位の相同性がしばしば問題となる。動物実験によって特定の脳部位の機能を細胞のレベルで調べたとしても、その領域がヒトの脳におけるどの部位にあたるのかがわからなければ、得られた結果の汎化性に制限が生じてしまう。そこで本項では、異なる種間において前頭連合野を定義・同定する方法を簡単にとりあげる。

前項で説明したとおり、前頭連合野は細胞構築学上、発達した IV 層をもつという特徴を有する。しかし大脳皮質の細胞構築は生物種によって大きく異なることが知られており、この特徴を異なる生物種における前頭連合野の同定に利用するのは難しいと考えられている。そもそもヒトやサルにおいても、前頭連合野の内側面や眼窩面では IV 層の発達が未熟であり、細胞構築だけから前頭連合野全体の境界を定義することには問題がある。

そこで前頭連合野の種間同定には、前項末に挙げた領域間投射特徴を利用することが多い。なかでも視床背内側核との相互投射の存在は、ヒト前頭連合野の広範にわたって比較的明瞭にみられる特徴である。また視床背内側核からの上行性出力は、多くが前頭連合野に終止している。こうした知見をもとに、視床背内側核を前頭連合野への皮質下からの入力の中継核とみなすことで (Markowitsch and Pritzel, 1979)、この相互投

射を目印として、多くの動物種で前頭連合野を同定することができる (Akert, 1964; Divac et al., 1978a,b)。もちろん、前頭連合野には背内側核以外の視床核からの入力も存在し、同時に背内側核は前頭連合野以外の皮質にも投射をもっているため、この定義も絶対的なものではない。しかし現在では多くの研究者が、こうした投射パターンの特徴を主たる根拠とし、これに細胞構築上の特徴などをあわせることで、さまざまな生物種において前頭連合野を同定する方法に賛成している。

この方法により前頭連合野を定義すると、ヒトの場合、大脳皮質のなかで前頭連合野の占める皮質面積の割合は平均 29.0% となり、前頭連合野が脳全体のなかでかなり大きな割合を占めていることがわかる (Fuster, 2008)。それに対し、ヒトに近縁なチンパンジー (17.0%) やアカゲザル (11.5%) でも前頭連合野の占める割合はヒトに比して大きく減少し、イヌ (7.0%) やネコ (3.5%) では脳全体の 1 割にも満たない大きさとなる。このように前頭連合野の大きさを生物種間で比較すると、この領域が、ヒトに至る系統発生のなかで比較的新しい時期に生まれ、ヒトにおいてとくに大きく発達した脳部位であることがわかる。このことは前頭連合野が、運動や感覚といった多くの動物に共通する生存上不可欠な機能には直接関与しない一方で、ヒトという種において高度に発達した、言語・思考・推論などの知的活動において重要な役割を果たしている可能性を示唆する、比較分類学上の根拠となっている。

1.3.3 発生学的特徴

前項のとおり、前頭連合野は系統発生的に新しい大脳新皮質の領域であるが、同時にこの部位は、個体発生においても新しい脳領域といえる。「個体発生は系統発生を繰り返す」といわれるように、個体発生は系統発生を繰り返す。

返す」ということばのとおり、前頭連合野は発生における成熟が遅く、ヒトにおいては出生から成人期にいたるまで、長い期間をかけて成熟する。たとえばニューロンへの情報入力を中心となる樹状突起 **dendrite** の分枝は、前頭連合野において出生時点では未成熟であるが、生後半年のあいだに 5–10 倍に増加し、その後、2 歳までのあいだ増加を続ける (Mrzljak et al., 1988, 1990, 1992)。同様にニューロンの情報処理において重要な役割を果たすシナプス **synapse** についても、他の皮質領域と比べ、前頭連合野はシナプス新生とその後の刈り込みによる成熟の過程が遅いという報告がある (Huttenlocher, 1979; Huttenlocher and Dabholkar, 1997)。また軸索 **axon** はニューロンの情報出力の場であるが、その情報伝達の速度と安定性を担う軸索の髄鞘化 **myelination** に関しても、前頭連合野は成熟が遅い (Flechsig, 1901)。初期感覚野や運動野にあたる皮質領域では、軸索の髄鞘化が早く、出生時点において髄鞘化が完了しているが、前頭連合野では 20 歳代にいたるまでのあいだゆっくりと髄鞘化が進行するといわれている。こうした前頭連合野の発生学的な細胞構造レベルの特徴は、直接的にこの領域が担う認知機能の高度さや情報処理の複雑さを担保するわけではない。しかしながら、生存に不可欠な感覚野や運動野においては、発生の初期の段階から細胞構造的な成熟は済んでおり、一方で前頭連合野は幼少から成人までの発達を時期を通じて成熟を続けることを総合すると、前頭連合野の微視的な発生の過程は、機能レベルの認知発達の過程と関係している可能性が高いと解釈されている。

1.3.4 電気生理学的特徴

このように前頭連合野は、系統的・発生学的特徴から、ヒトにおける高度な認知機能の座としての有力な候補である。しかし一方で、直接的には運動や感覚機能に関与せず、生命機能に直結するような機能を担っていないがゆえに、前頭連合野を損傷しても明らかな運動麻痺や感覚障害が起こることは少なく、その中核的な機能は長いあいだ謎とされてきた。Gage の症例は前頭連合野とヒトの高次認知機能との関係についての議論を巻き起こしたが、それでも、大きな損傷を受けても日常生活に支障をきたす麻痺や言語障害が残らないというのは、神経学的には非常に「マイルドな」症例であった。そのため前頭連合野は、「損傷を受けても何も起こらない皮質」として、沈黙野 **silent area** と呼ばれることもあった。こうした前頭連合野機能の未解決問題の解決には、この領域のニューロンのはたらきを直接調べることが不可欠であった。

1960–70 年代にかけて、覚醒状態の動物において、認知課題遂行中の脳内のニューロンの活動を直接記録する技術が確立されていった。これにより、それまではたらきのわからなかった前頭連合野の役割を、細胞活動のレベルで検討することが可能になった。とくに動物実験においては、20 世紀前半において、サルの前頭連合野を破壊することで、遅延反応における短期記憶の正確性に問題が生じることがわかっていた (Jacobsen, 1935, 1936)。そのため前頭連合野に関する初期の電気生理学的研究では、動物に何かを覚えさせ、その内容についてあとから再生や再認を求める遅延反応課題 **delayed response task** を用いて、課題遂行中の前頭連合野のニューロン活動が調べられた (Fuster and Alexander, 1971;

Fuster, 1973; Kubota and Niki, 1971; Kubota et al., 1974; Mikami et al., 1982)。

Funahashi et al. (1989, 1990, 1991) は、視覚刺激の呈示位置をサルに記憶させ、数秒の遅延ののちにその位置へと眼球運動を行なわせる遅延眼球運動課題 **oculomotor delayed response task** (ODR 課題) を用い、サルの外側前頭連合野のニューロン活動と作業記憶の関連を調べた。この課題において、手がかり刺激と呼ばれる視覚刺激は、毎試行、視野周辺の 8 ケ所のうちランダムな 1 ケ所に呈示され、サルはその位置を記憶した。視覚刺激は 0.5 秒間だけ呈示されたのち消灯され、その後 3.0 秒のあいだ、サルは画面中央の注視点を注視し続けたまま、刺激の位置を記憶しておく必要があった。遅延の終了後、中央の注視点が消灯されるのを合図として、サルは記憶していた位置に急速眼球運動 (サッケード **saccade**) を行ない、それが正しければ報酬としてジュースを与えられた。

この課題中の前頭連合野からの電気生理学的なニューロン活動記録により、IPFC のニューロンは、課題遂行中に特徴的な活動をみせることが明らかになった。Figure 1.2 は、ODR 課題における手がかり刺激の呈示、遅延、眼球運動反応の時点それぞれにおいて、特異的な活動増加をみせたニューロンの例である (Goldman-Rakic et al., 1990)。このように課題中の特定のタイミングで起こるニューロン活動の変化を、**課題関連活動 task-related activity** という。Funahashi et al. (1989) はこうした IPFC ニューロンの課題関連活動と、サルが記憶している空間位置情報との関係を調べた。その結果、一部の IPFC ニューロンが、サルが特定の空間位置を覚えている試行においてのみ、遅延期間のあいだに持続的な活動を示すことがわかった。Figure 1.3 は、サルが左上方向を記憶しているときのみ活動を示したニューロン

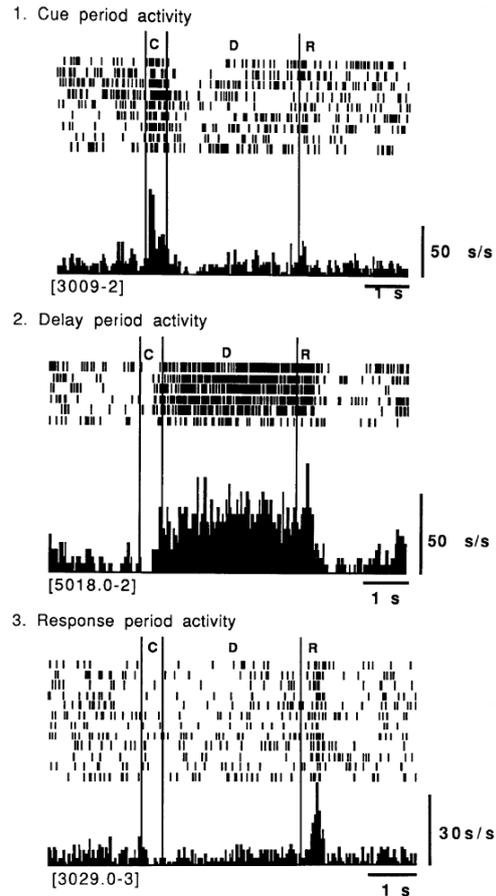


Figure 1.2 ODR 課題中の IPFC ニューロンの課題関連活動

3つの異なる代表例の IPFC ニューロンにおける、ODR 課題遂行中の課題関連活動の例。横軸は試行内時間、縦軸はヒストグラムにより示されるニューロンの発火頻度を表わす。鉛直線は左から順に、視覚刺激の呈示 (手がかり刺激呈示期の開始)、刺激呈示の終了 (遅延期の開始)、中央注視点の消灯 (反応期の開始)。ヒストグラム上部のラスタは、ドットが 1 回の活動電位を表わし、各行が 1 試行におけるニューロンの発火系列を示す。(1) 手がかり刺激関連活動。(2) 遅延期間活動。(3) 反応関連活動。Goldman-Rakic et al. (1990) より転載。

の例である。このような遅延期にみられる、記憶中の空間位置情報に特異的な活動を、**方向選択的活動 directionally selective activity** という。低次視覚野においても、特定の空間位置に呈示された視覚刺激のみに選択的な応答をみせるニューロンは存在するが、そうしたニューロンの活動は、画面上から視覚刺激が消えれば終息してしまう。前頭連合野において、方向選択的な活動が遅延期間にお

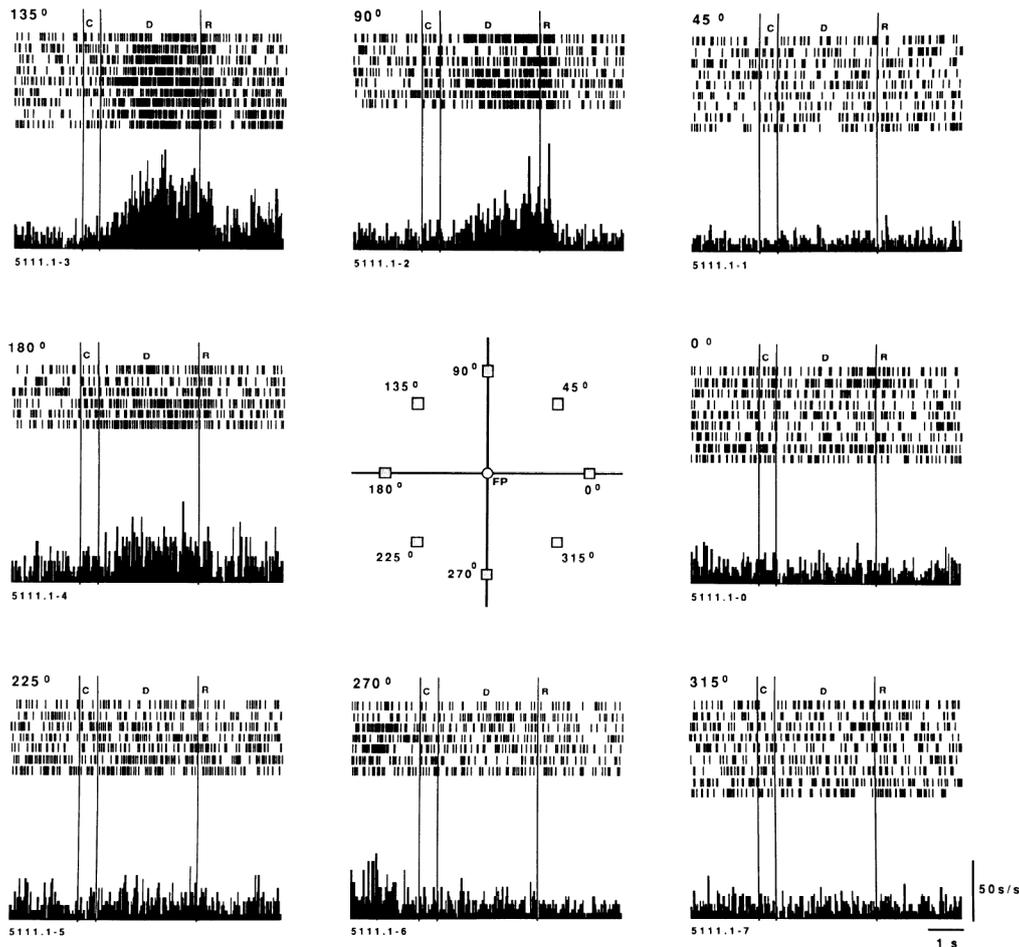


Figure 1.3 ODR 課題中の IPFC ニューロンの方向選択的活動

方向選択性をもつ単一の IPFC ニューロンの活動の代表例。ラスタ・ヒストグラムの表示は Figure 1.2 に従う。呈示された手がかり刺激の位置によって試行を 8 条件に分類し、条件ごとのニューロンの活動をラスタ・ヒストグラムとして表わした。パネルの位置により各条件での刺激呈示位置を示す。このニューロンは左上方向に刺激が呈示された試行でのみ強い遅延期間活動をみせた。Funahashi et al. (1989) より転載。

いてみられたことは、こうした脳内の持続的なニューロンの活動が、空間位置情報の作業記憶の神経基盤そのものである可能性を示唆していた。すなわち視覚刺激によって与えられた空間位置の情報は、その位置に選択的な一群のニューロンの持続応答として、刺激が消えたあとも保持される。そしてその情報をもとに眼球運動を行なう必要が生じたときに、これらのニューロンの活動が FEF や上丘 superior colliculus (SC) のニューロンを活性化させ、その方向への眼球運動を駆動すると考えられた (Funahashi et al., 1989, 1990, 1991)。

こうした IPFC ニューロンの活動への意味づけは、初期の段階では、課題関連活動に基づく憶測や解釈を含んだものであった。しかし同様の結果が記憶誘導性眼球運動 **memory-guided saccade** パラダイムを用いた後続の研究で繰り返し報告されるにつれ、記憶中の空間位置と相関した遅延期間の持続発火が、IPFC ニューロンの代表的な活動特徴であると認められていった。複数ニューロンの同時記録を用いた研究からは、IPFC の方向選択性ニューロンが、実際に手がかり刺激呈示期-遅延期-反応期の順に情報の伝達を行なっていることが明らかにされた (Funahashi

and Inoue, 2000; Constantinidis et al., 2001b; Takeda and Funahashi, 2007)。また、刺激位置と反応すべき眼球運動方向を 90° 回転させ、入力される感覚情報と出力する運動情報を乖離させた課題により、IPFC ニューロンの方向選択的な遅延期間活動は、およそ 70% が呈示された刺激の空間位置情報を、残りの 30% がこれから行なう運動の方向を表現していることがわかった (Funahashi et al., 1993b; Takeda and Funahashi, 2002)。解剖学的に前頭連合野と強い相互投射関係にある視床背内側核においても、IPFC ニューロンと同様の方向選択性が見出された (Watanabe and Funahashi, 2004a,b; Watanabe et al., 2009)。こうした数々の知見から、サルを用いた前頭連合野外側領域の電気生理学的研究においては、持続性発火による空間位置情報の短期的な保持が、前頭連合野の担う中核的な機能のひとつであることが認められていった (Funahashi, 2013)。

1.4 本研究の目的

前節までで、過去の研究から示唆された前頭連合野と自由選択との関係と、前頭連合野についての基礎的知見を概観した。これを踏まえ本節では、前頭連合野が自由選択に担う役割について、直接的な先行研究とその問題点を挙げ、さらに本研究の仮説と目的を明らかにする。

1.4.1 前頭連合野ニューロンの活動と自由選択

前項のとおり、これまで IPFC のニューロン活動の役割は、視空間性作業記憶との関連を中心に研究されてきた。一方で損傷研究やイメージング研究では、前頭連合野がさまざまな種類の意思決定に共通する要素機能とし

ての自由選択に関与することが示唆されてきた。これらの知見を結びつけるには、これまでの電気生理学的研究の枠組みに則った課題構成を用いて、自由選択遂行中の前頭連合野ニューロンの活動を調べる必要がある。

単一の視覚刺激を呈示してサルにその方向を覚えさせる先行研究の ODR 課題は、意思決定の観点では、サルに選択の余地を与えず、呈示した刺激の位置を強制的に選択させる条件だとみなすことができる。その意味で、これまで知られている前頭連合野の方向選択性ニューロンとは、特定の方向に眼球運動を強制される試行において、特異的に活動をする細胞だとみなすことができる。こうしたニューロンが、サルみずからが眼球運動方向を選択する場合にはどのような活動をするのかを調べれば、これまでの遅延眼球運動課題を用いた知見と、前頭連合野における自由選択の神経メカニズムとを統合的に理解することが可能になると考えられる。

1.4.2 先行研究

Watanabe et al. (2006) および Watanabe and Funahashi (2007) は、ODR と同様の遅延眼球運動課題において、複数の視覚刺激を選択肢として呈示し、サル自身に眼球運動方向を選択させる **自由選択遅延眼球運動課題 self-selection ODR task (SODR 課題)** を作成し、自由選択場面における IPFC ニューロンの活動を調べた (Figure 1.4)。実験においては、まず上下左右の 4 ケ所のうち 1 ケ所に刺激が呈示される ODR 課題を行ない、記録中のニューロンの作業記憶課題における課題関連活動と、その方向選択性が調べられた。そののちに SODR 課題では、毎試行、上下左右の 4 ケ所すべてに繰り返し選択肢が呈示され、サルはそのなかから、みずから選んだ 1 ケ所へと記憶誘導性眼球運動を行

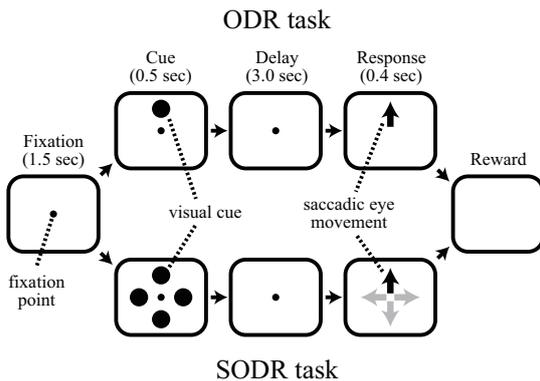


Figure 1.4 Watanabe et al. (2006) の SODR 課題
SODR 課題では、ODR 課題と同様の手がかり刺激が、注視点の周辺 4ヶ所に同時に呈示された。サルは遅延期の終了後、呈示された 4ヶ所のいずれの位置に眼球運動を行なっても報酬を与えられた。Watanabe et al. (2006) をもとに作成。

なった。サルがいずれの方向を選択した場合も、その反応は同量の報酬によって強化された。

こうした課題遂行中のサル前頭連合野外側領域の単一ニューロン活動の記録により、Watanabe et al. は、IPFC の方向選択性ニューロンの活動を ODR 課題と SODR 課題で比較した。その結果、ODR 課題中に方向選択性を示すニューロンのなかに、SODR 課題中にも方向選択的な活動を示すものがあることが明らかになった (Figure 1.5)。Figure 1.5 は、両課題における IPFC ニューロンの活動を、手がかり刺激が呈示された方向 (左: ODR 課題) およびサルがみずから選んだ方向 (右: SODR 課題) によって分類し、ラスター・ヒストグラムとして表示したものである。たとえば Figure 1.5a・b に示されたニューロンは、ODR 課題において右方向に対する方向選択性を示し、SODR 課題においても、サルが最終的に右方向を選択した試行でより高い発火をみせた。このように IPFC の方向選択性ニューロンは、自由選択場面においても、作業記憶課題遂行時と同様の方向選択性を示した。

しかし、SODR 課題中におけるこのニューロンの活動に注目すると、ODR 課題中と比べ、全体的な発火頻度が高くなっていることがわかる。ニューロン集団の活動でみると、SODR 課題中における方向選択性ニューロンの活動は、サルがどのような選択をした試行においても手がかり刺激呈示後に一過的に増加していた。しかしそのような活動増加は、その後サルがニューロンの受容野方向を選択した試行でのみ維持・増強され、サルがそれ以外の方向を選んだ試行では、遅延期間のあいだに減衰してしまっていた (Figure 1.5d)。

これらの結果をもとに Watanabe et al. は、眼球運動方向の自由選択における、IPFC 方向選択性ニューロン間での抑制的競合の重要性を指摘した (Figure 1.6)。これによれば、SODR 課題においては 4ヶ所の潜在的な眼球運動方向すべてに選択肢が呈示されるため、手がかり刺激呈示直後は、どの方向に選択性をもつニューロンも一様に賦活される。しかしその後の遅延期のあいだに、異なる方向選択性ニューロン集団間で抑制的な競合が生じ、特定の方向に選択性をもつ集団の活動だけが生き残る。他の方向に選択性をもつ集団は抑制され、もとの発火頻度へと戻ってしまう。最終的に反応期には、高い発火頻度を保つことのできた一群のニューロン集団のもつ選択性の方向へと眼球運動が行なわれる。このような**勝者総取り winner-take-all**の競合過程により、一旦活性化された方向選択性ニューロンのなかから、特定の方向に選択性をもつものだけが選ばれる過程こそが、眼球運動方向の自由選択の神経基盤であると提案された。

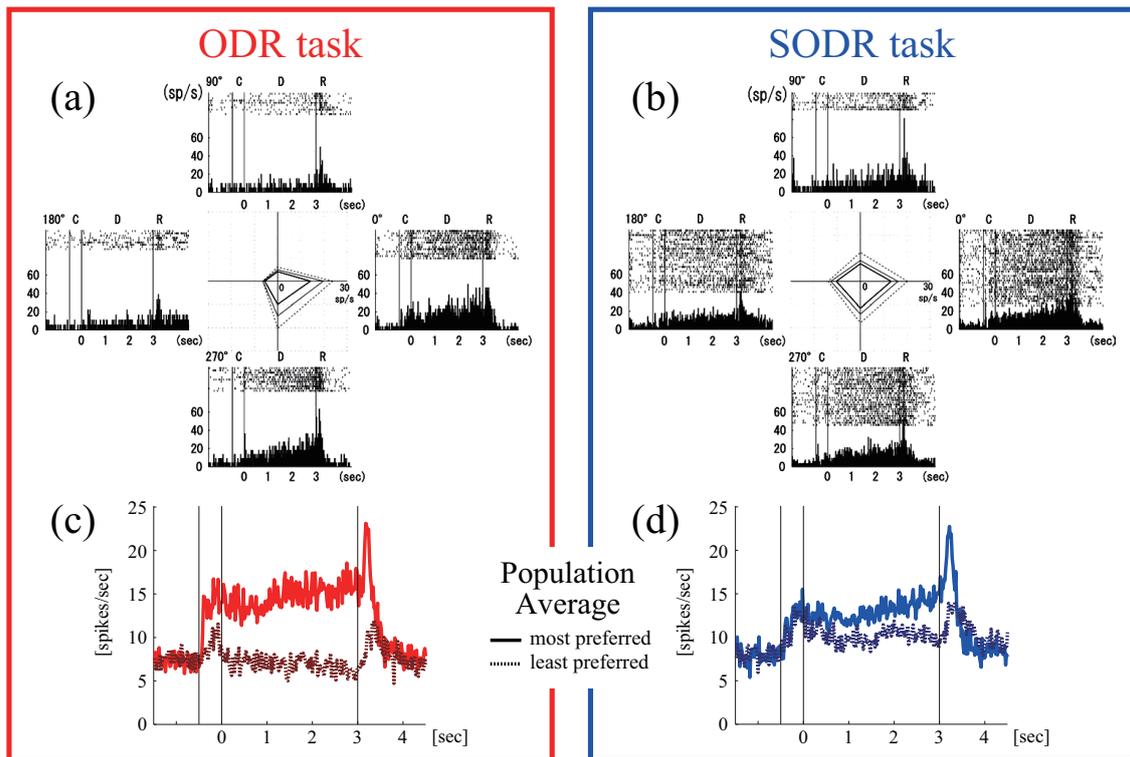


Figure 1.5 自由選択課題における IPFC ニューロンの方向選択性

(a・b) ILPFC ニューロンにおける ODR 課題および SODR 課題中の活動の代表例。同一のニューロンにおける ODR 課題 (a) と SODR 課題 (b) 中の活動を示す。ラスタ・ヒストグラムの表示は Figure 1.2 に従う。このニューロンは、ODR 課題において右方向を指示された試行で発火するとともに、SODR 課題では、サルが最終的に右を選択した試行の遅延期において活動を増加させた。(c・d) 方向選択性 IPFC ニューロンにおける ODR・SODR 課題中の活動のポピュレーション平均。実線は各ニューロンのもっともよく応答する方向へ、点線はそれと正反対の方向へとサルが眼球運動を行なった ODR 課題 (c) および SODR 課題 (d) の試行における活動を示す。SODR 課題では、最終的な選択方向に関わらず、手がかり刺激の呈示によりニューロンは一過的に活動を増加させたが、その活動は、サルがその試行でニューロンの最大応答方向を選んだ場合にのみ持続的に維持されていた。Watanabe and Funahashi (2007) のデータをもとに許可を得て作成。

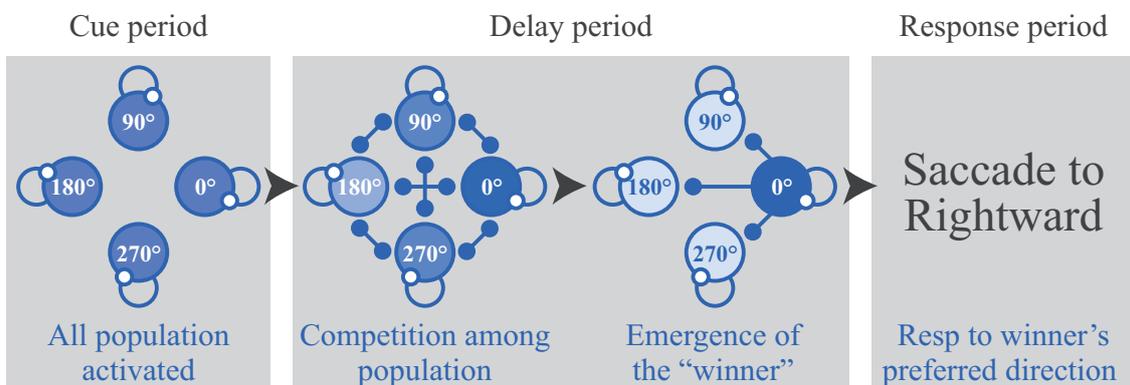


Figure 1.6 方向選択性ニューロン間の抑制的競合による眼球運動方向の自由選択

丸はそれぞれの方向に選択性をもつニューロンの集団を表わし、色が濃いほど発火頻度が高いことを示す。複数の手がかり刺激呈示により同時に活性化されたニューロンは、その後反応期までのあいだに相互抑制により競合し合い、最終的に単一の方向に選択性をもつ集団の活動のみが生き残る。

1.4.3 先行研究の問題点

このように Watanabe et al. は、サルみずからに眼球運動方向を選択させる SODR 課題遂行中の IPFC のニューロン活動を記録し、異なる方向選択性ニューロン間の抑制的競合によって、眼球運動方向の自由選択が行なわれている可能性を示した (Watanabe et al., 2006; Watanabe and Funahashi, 2007)。このような先行研究における発見は、これまで作業記憶の神経科学的基盤と考えられてきた方向選択性 IPFC ニューロンの活動を、個体の為す自由選択の過程と結びつけるものであった。

しかし、彼らの研究には、複数の問題点が存在する。ひとつは、課題パラダイム上の問題である。彼らの実験では、ODR・SODR 課題はブロックとして別々に実施され、SODR 課題ブロックでは、毎試行おなじ4ヶ所に選択肢が呈示され続けた。このような課題設定は、おなじ方向の反復選択を誘発することになり、サルの選択は特定の方向へと偏った。そのため Watanabe et al. は、SODR 課題ブロックにおいて、4 試行を超えておなじ方向を連続して選択した場合、その試行は誤答とみなして報酬を与えないことで、サルがランダムな選択を行なうよう誘導した。しかしこのような手続きのもとでサルが行っていた選択が、自由選択とみなせるかどうかには疑問の余地がある。そもそも SODR 課題ブロックにおいては、選択肢が呈示される4ヶ所は常に固定されており、試行を経ても変化しなかった。そのためこの課題では、前出の Coe et al. (2002) の実験と同様、サルは試行が開始される前の時点で、次の反応方向を決めておくことができた。よって彼らの課題手続きでは、遅延期にみられたニューロン活動が本当に選択過程に関与したものであるかわ

からない。このような問題は、自由選択における選択肢の位置を試行ごとに変化させ、手がかり刺激呈示後にしか選択ができないようにすることで解決できる。そのうえでサルの選択方略を行動学的に詳細に検討し、サルが試行ごとに自由選択を行なっていることを確かめることで、SODR 課題中のニューロン活動と自由選択の関連性をより正確に検討することができる。

ふたつめの問題は、ニューロンの方向選択性に関するものである。Watanabe et al. は記録したそれぞれの IPFC ニューロンについて、まず ODR 課題で方向選択性を確認し、そののちに SODR 課題を実施して、自由選択課題中の活動を記録した。しかしこのとき、SODR 課題における4ヶ所の手がかり刺激位置は、上下左右の4ヶ所か、それを45°回転させた斜めの4ヶ所かのどちらかであり、ODR 課題中の活動の観察をもとに実験者によって恣意的に決定された。そのためこうした方向選択性をもつニューロンが、そのニューロンの正確な受容野の位置に呈示された選択肢の自由選択にどのように関わるかは、精査できなかった。この問題は、ODR 課題によって得られた方向選択性をもとに SODR 課題における刺激位置を回転させ、選択肢のひとつがそのニューロンの正確な受容野位置となる条件を導入することで解決できる。また ODR・SODR 両課題をブロック化せずに混ぜ合わせて行なわせれば、ニューロンの課題関連活動や方向選択性が一定であることを継続的に確認し、SODR 課題中の活動が、ブロックの進行による平均発火頻度の変化などのアーティファクトではないことを確かめることができる。

またこれと関連して、手がかり刺激が必ず上下左右または斜めの4方向すべてに呈示されるため、複数の空間位置表象間の競合の過程が精査できないという問題もある。IPFC

の方向選択性ニューロンは、他の運動・感覚皮質と同様に対側優位性を有し、ニューロンの存在する半球と反対方向の半視野に対して選択性をもつ場合が多いことが知られている。これはすなわち、前頭連合野において方向選択性を維持するための神経機構に、局所回路構造としての側性化効果が存在し、半視野内および半視野間で異なる競合過程が発生しうることを示唆している。しかしながら Watanabe et al. (2006) や Watanabe and Funahashi (2007) の課題では、上述のとおり4刺激の呈示方法が固定されていたため、半視野内/間の眼球運動方向の選択と、それにとまなう神経活動の違いを調べることは不可能だった。

1.4.4 問題点の改善と発展

こうした先行研究の問題点を踏まえ、本研究ではそれらを改善し、自由選択におけるIPFCニューロンの役割を明らかにすることを目的として、あらたに二肢選択の眼球運動方向の自由選択課題を作成した (Figure 2.1)。この課題では、サルは毎試行2つの視覚刺激を呈示され、遅延期間ののちに、そのうち一方への眼球運動を求められた。このとき2つの選択肢は、記録中のニューロンの受容野の位置を起点として、90°きざみの4ヶ所の刺激位置のなかからランダムに選ばれ、試行ごとに異なるペアが呈示された。またこの課題では、自由選択課題だけを繰り返すのではなく、単一の刺激しか呈示しない強制選択課題をランダムに混ぜて行なわせた。これによりサルは、試行開始前から眼球運動方向を決めておくことはできず、毎回の手がかり刺激呈示から反応までのあいだに選択を行なわなければならない。

ニューロン活動記録に際しては、それぞれのニューロンについて、まず8方向の遅延眼

球運動課題によって、課題関連活動や方向選択性の有無を確認した。そのうえで、記録中のニューロンに方向選択性がみられた場合、ニューロンの受容野の位置が刺激位置のひとつとなるよう手がかり刺激を注視点まわりに回転させ、これを用いて自由選択課題遂行中の活動を記録した (Figure 2.2)。こうした手続きにより、本研究では、課題遂行中のニューロンの方向選択的活動を正確に定量しつつ、それが眼球運動方向の自由選択に為す役割を検討した。またこの課題では、自由選択における選択肢が2つずつのペアとして呈示されたため、記録中のニューロンが受容野として担う空間位置に対して、もう一方の選択肢が空間的にどこに配置されているかにより、空間位置表象間の競合過程に差異が生じるかどうかを検討することが可能になった。

1.4.5 本研究の目的

以上のように本研究では、先行研究の結果とその問題点を基盤として二肢選択の自由選択課題を作成し、自由選択課題中のサルの選択行動と、IPFCのニューロン活動との関係を検討した。これにより本研究は、空間位置情報の表象・保持を担う前頭連合野外側領域の神経回路網のなかで、複数の表象間での競合により単一の空間位置が選択される過程を、ニューロン集団の活動の動態として理解し、自由選択行動を支える細胞レベルの神経基盤を解明することを目的とした。

1.4.6 論文の構成

ここまで第1章では、自由選択に関連したこれまでの意思決定研究の流れと、前頭連合野がその神経基盤であることを示唆する先行研究の知見を概観した。とくに、本研究で扱って立つ視空間性作業記憶と前頭連合野の関係に焦点をあて、IPFCニューロンの方向

選択的活動と眼球運動方向の自由選択について、本研究の仮説と目的を明らかにした。

第2章では、この課題において実際に動物が毎試行の反応方向を自由に選択することを確認し、本課題を用いて自由選択の神経基盤を検討する妥当性を示すことを目的として行なった、行動実験の説明と結果の報告を行なう。この章では、サルが行なった選択の割合や眼球運動反応の運動学的特徴などを詳細に定量することで、自由選択課題において動物の為す選択行動の特徴を調べ、試行内のどの課題期間において眼球運動方向の選択が行なわれたのかを行動学的に検討する。

続く第3章では、先行研究で報告された自由選択課題中のIPFCニューロンの方向選択的活動を、ニューロンごとの受容野にもとづいた刺激配置を用いてより厳密に調べることを目的として行なった、ニューロン活動記録の説明と結果の報告を行なう。解析においては、方向選択性ニューロンに知られている神経回路的特徴に注目し、異なる局所回路構造により連絡された集団間での競合が生じるような状況をつくり出すことで、サルが最終的に同一の反応を行なった場合でも、ニューロンの活動においては異なる競合過程が観察されうるかを検討する。また、空間位置の自由選択に関与するニューロンの活動が、これまで知られてきた視空間性作業記憶に関するIPFCの活動特性とどのように関わるのかを明らかにする。

さらに第4章では、複数の試行をまたぐような比較的長い時間経過での履歴効果について、行動実験セッションのサルに観察された特徴を報告する。こうした解析は、試行内での行動(第2章)や神経活動の推移(第3章)とは異なるレベルの行動学的特性を検討したものであり、先行する章で報告する内容との直接の関連性は低い。本研究の課題構成を用いることで明らかになった、意

思決定と運動実行の関係についてのあらたな知見である。

最後に第5章では、本研究で得られた結果をまとめ、個体の為す自由選択行動とそれを支える神経科学的基盤について総合考察を行なう。

第2章

自由選択課題におけるサルの意思決定過程の行動学的検討

本研究では、動物実験により自由選択の神経基盤を細胞レベルで明らかにするために、二肢選択の記憶誘導性眼球運動課題をサルに訓練した。本章では、実験で用いた課題および手続きを説明したのち、行動実験で得られたデータを提示し、課題中のサルの選択行動の特徴を行動学的に検討する。

2.1 緒言

意思決定課題において、動物の行動は選択肢のもつさまざまな性質によって影響を受ける。たとえば視覚刺激の色や輝度など、物理的にある特定の属性を有した選択肢のみが正答として報酬につながり、それ以外は誤答とみなされて報酬を得られないのであれば、動物は正しい特徴をもった選択肢のみを選ぶとする。また選択肢ごとに行動上の価値が異なり、ある選択肢が他の選択肢よりも多くの報酬を与えるのであれば、動物は得な選択肢をより多く選ぶ。しかし本研究では、第1章で議論した研究背景と目的から、視覚的にまったくおなじ2つの刺激を選択肢として呈示し、そのどちらを選んでも常に等量の報酬が得られる自由選択課題を構築してサルに遂行させた。こうした自由選択場面において動物がどのような選択をみせるかについては、先行研究の報告が少ない。またこの

課題では、選択が完全に動物に委ねられているので、実験者側が動物のとり選択方略を制御することはできない。そのため、課題遂行中のIPFCの活動を電気生理学的に記録するニューロン活動記録の実施に先立ち、行動実験を行ない、本課題における動物の基本的な行動パターンを明らかにする必要がある。

選択肢のうちどれを選んでもおなじ結果が得られるとき、行動主体はどのような選択を行なうだろうか。たとえば平易な日常生活の場面において、2つの枠におなじ商品が入った自動販売器で飲料を買うような状況を考えてみる。販売機の表示上はおなじ外見のボトルが並んでいるし、どちらのボタンを押して商品を買ったとしても、その結果支払う金額も、得られる飲料の質や量も変わらない。このような場合、結局はおなじものが得られるのだから、あるひとは完全にランダムにボタンを押すかもしれない。しかしひとによっては、出てくる飲料は変わらないにもかかわらず、いつも一方の決まったボタンばかりを押すこともありうるだろう。これとおなじことが、動物の行動にも想定できる。報酬強化スケジュールにおける古典的な学習理論である**マッチングの法則 matching law**によれば、価値の等価な選択肢のあいだでは、動物の反応はおなじ割合に分配されるはずである

(Herrnstein, 1961)。一方で課題のルールを十分に学習し、どんな選択をしようとも結果が変わらないことを理解してしまえば、動物はわざわざ複数の選択肢へと反応を分配することなく、ある決まった選択肢のみを選び続けるようになるかもしれない。実際、先行研究においても、サルのそうした固定化された反復選択を抑制するために、規定回数以上の反復選択を強化しないという制約を設定していた (Watanabe et al., 2006; Watanabe and Funahashi, 2007)。

このように自由選択場面においては、個体を取りうる選択のパターンや方略に大きな自由度が存在する。そこで本章では、本研究で用いた自由選択による記憶誘導性眼球運動課題の手続きを説明したうえで、この課題においてサルがみせた選択行動の詳細を報告する。解析ではこれに加え、眼球運動における反応速度や正確性などの運動学的パラメータや、注視位置の推移に関しても検討した。こうした解析から、1 試行のなかでサルがどのようなタイミングで選択を行っていたのかを推定し、後続の章におけるニューロン活動データの解析に先立って、眼球運動方向の自由選択過程について行動学的に可能な考察を行なう。

2.2 方法

2.2.1 実験動物

2頭のニホンザル *Macaca fuscata* (monkey O および E) が実験に参加した。動物は個別ケージで飼育した。ケージにおける給水は制限され、必要な水分は実験中に課題正答の報酬として与えた。課題報酬だけでは十分な水分を得られなかった場合、実験終了後ケージにて追加の給水や野菜・果物の給餌を行ない、必要な水分量を補った。また最低で

も週に1日は休養日とし、十分な給水を行なった。

サルの飼育・管理および実験手続きは、京都大学霊長類研究所 (2010) および「ニホンザル」バイオリソース運営委員会 (2007) の指針に準拠した。本研究は京都大学 大学院人間・環境学研究科 人間・動物実験倫理委員会の承認のもとで実施した。

2.2.2 実験装置

実験は防音処理された暗室内で、完全暗黒条件のもと行なった。サルはセッション (実験日) ごとにケージからモンキーチェアに移し、実験ブースに移動した。ブース内では、ステンレス製頭部固定装置によりサルの頭部をモンキーチェアに固定し、動きを制限した。視覚刺激は眼前約 40cm に設置した 20 インチ CRT ディスプレイ (Dell UltraScan D2026T-HS, Dell, Round Rock, TX) に呈示した。実験中、サルの注視および眼球運動は、眼球結膜に埋め込んだ眼球サーチコイルによりモニタし、サルは眼球運動を用いて課題における反応を行なった。課題の進行、刺激呈示、眼球運動反応の取得および報酬制御は、TEMPO システム (Reflective Computing, Olympia, WA) を用いて行なった。

2.2.3 課題

本研究では、強制選択課題および自由選択課題の2種類の眼球運動課題を用いた (Figure 2.1)。

強制選択課題 instructed choice task (ICT) は、視覚的に呈示された刺激の位置を、短い遅延期間ののちに眼球運動によって報告させる、視空間性作業記憶課題であった (Figure 2.1 上段)。各試行の開始後、画面中央に視角 0.50° の十字を注視点として呈示した。サルが 1.0 秒間の注視 (注視期

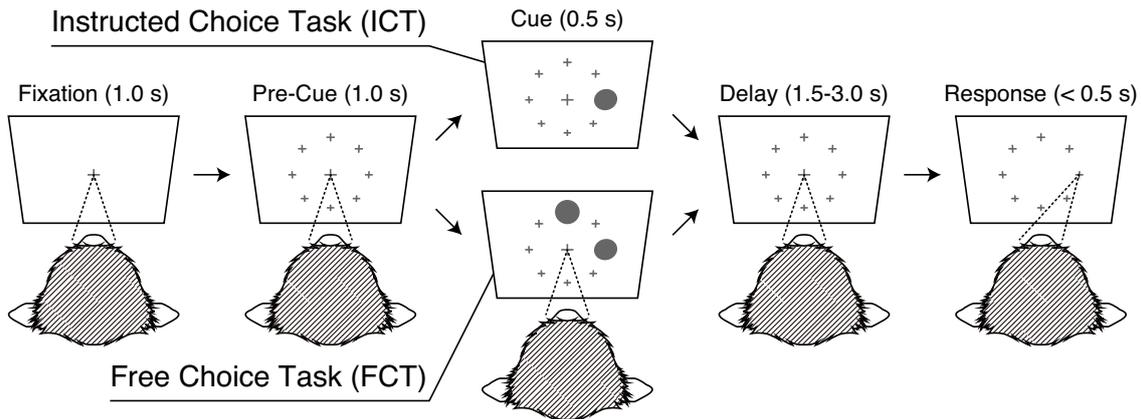


Figure 2.1 強制選択課題と自由選択課題

強制選択課題（ICT）では、サルは手がかり刺激呈示期に呈示された刺激位置を記憶し、1.5–3.0 秒の遅延期間ののち、注視点消失を合図にその場所へと眼球運動を行なった（上段）。自由選択課題（FCT）では、手がかり刺激呈示期に 2 つの刺激が同時に呈示され、サルは遅延期の終了までに一方を選択する必要があった（下段）。いずれの選択肢を選択した場合も、サルは ICT と同量の報酬を与えられた。両課題とも、注視点消灯から 0.5 秒以内に眼球運動を完了できなかった場合は誤答とみなされた。

fixation period) に成功したら、注視点の周辺 8ヶ所、視角 13° の位置に、視角 0.75° の十字を一斉に呈示した（前刺激期 pre-cue period）。これは反応時に眼球運動の基準とするターゲット刺激であった。サルは前刺激期の段階ではこのターゲットを無視し、中央注視点を注視し続けなければならなかった。周辺ターゲットの呈示から 1.0 秒後、これらの 8ヶ所のいずれか 1ヶ所に、視角 2.5° の正円を、手がかり刺激として 0.5 秒間呈示した（手がかり刺激呈示期 cue period）。手がかり刺激の呈示終了後、1.5–3.0 秒の一樣分布するランダムな待ち時間（遅延期 delay period）をはさみ、中央注視点を消灯した。サルは注視点の消灯を合図に、その試行で手がかり刺激が呈示された位置へと眼球運動を行なうことを求められた（反応期 response period）。正しいターゲットへの眼球運動ののち、0.3 秒間の注視を維持できれば、報酬として少量のジュースを与えた。報酬呈示後、数秒の試行間隔ののち、次試行を開始した。

試行開始の注視から反応期の注視点消灯までのあいだ、サルは注視を継続しなければ

ならず、視点が注視点から一定距離（視角約 2.5° ）以上離れた場合、注視エラー fixation break による誤答とみなした。反応期において、注視点消灯から 0.5 秒以内にいずれかのターゲットへの眼球運動を行なわなかった、または、反応後に 0.3 秒間のターゲットの注視に失敗した試行も、同様に誤答とした。いずれの場合も、誤答が起きた時点でその試行は終了され、10–15 秒程度のタイムアウトののち、次試行を開始した。

自由選択課題 free choice task (FCT) においても、試行内期間の順序や持続時間、視覚刺激等は ICT とまったく同一とした。ただし FCT では、手がかり刺激呈示期において、ICT とおなじ正円を周辺 2ヶ所に同時に呈示した (Figure 2.1 下段)。サルは遅延期間ののち、その試行で呈示された 2ヶ所のうちいずれか一方に眼球運動を行なえば、報酬が与えられた。FCT において 2 つの刺激が呈示される位置は、注視点の上下左右 4 方向のみとした (Figure 2.2a)。よって FCT における刺激呈示位置の条件は 6 通りとなった。

実験では、ICT および FCT の 2 種の課題の試行を、セッション内においてランダムな

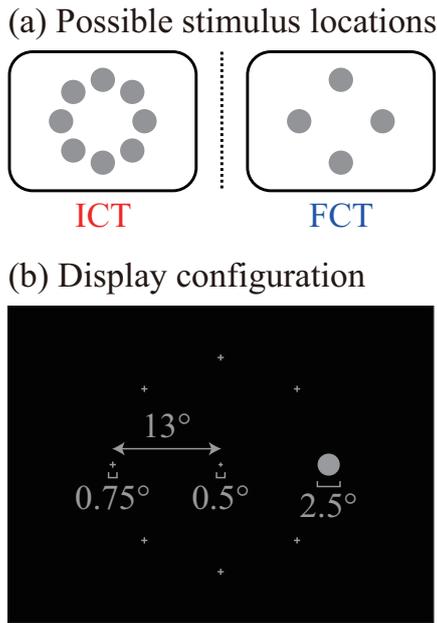


Figure 2.2 刺激の条件とサイズ

(a) ICT・FCTにおける刺激位置。手がかり刺激は周辺8ヶ所のうち1ヶ所（ICT）または周辺4ヶ所のうち2ヶ所（FCT）に呈示した。(b) 刺激サイズ。課題は完全暗黒条件のもと、白色の視覚刺激を用いて行なった。

順序で混ぜ合わせて実施した。ICTとFCTは手がかり刺激呈示期以外には完全におなじであるため、サルは試行開始後、手がかり刺激が呈示されるまでのあいだ、その試行がICT試行かFCT試行かを知ることはできなかった。課題は完全暗黒条件下で行ない、画面背景は100%黒色、すべての刺激は50–80%輝度の白色で呈示した（Figure 2.2b）。

2.2.4 実験手続き

サルは実験者および実験暗室への十分な馴致ののち、標準的な無菌麻酔環境下において、頭部固定装置と眼球サーチコイルを埋め込まれた。手術においては、ケタミン（ケタラール®筋注用500mg、第一三共株式会社、東京）50mgによる不動化ののち、ペントバルビタールナトリウム（ネンプタール®注射液、大日本住友製薬株式会社、大阪）最大25mg/kgBWによって麻酔状態を保った。術

中は電気あんかによる体温維持を行ない、心電計により覚醒状態と心肺機能をモニタした。頭蓋骨露出後、補強のためのステンレス製ネジ数個を頭蓋骨に埋め込み、ステンレス製頭部固定装置とともに歯科用セメント（ユニファストトラッド、ジーシー、東京）で固定した。眼球サーチコイルは、眼球結膜切開により結膜内に埋め込んだ（Judge et al., 1980）。術後、回復のため最低2週間の休養を与えた。

サルの回復後、再度、実験暗室への馴致を行なったのち、画面上の十字の注視、手がかり刺激への眼球運動抑制、遅延期終了後の手がかり刺激位置への眼球運動の順でICTを訓練した。サルがICTを十分習得してから、セッション内の一部の試行で手がかり刺激が2つ同時に呈示されるFCTを導入した。サルがいずれの課題においても十分な成績を達成した時点で訓練期間を終了とし、それ以降を本セッションとして行動データ解析の対象とした。

1セッション内において、ICTとFCTは混ぜ合わされたランダムな順序で実施し、サルは試行ごとに、指示された、またはみずから選択した手がかり刺激位置へ眼球運動反応を行なった。各試行がICT・FCTのいずれになるかは、試行の開始時にコンピュータによってランダムに決定された。またICT・FCTにおける試行ごとの刺激呈示位置もランダムに決定した。

2.2.5 データ解析

すべての統計解析には、統計解析環境R 3.1.1を用いた（R Core Team, 2014）。検定の有意水準は他に言及しないかぎり5%とし、複数回の検定を一群の解析として行なう必要が生じた場合には、各個体のデータについて、Bonferroniの方法により偶然水準を調整

して危険率を統制した。

試行条件

解析にあたり、ICT・FCTの課題の違いを、以降、課題条件と呼ぶ。またICTにおいて、呈示された手がかり刺激の位置の条件を刺激条件と呼ぶ。同様にFCTにおいて、呈示された2つの刺激対の組み合わせをペア条件と呼び、各ペア条件の試行において、サルがみずから選んだ方向の条件を選択条件と呼ぶ。課題条件はICT・FCTの2条件、ICTの刺激条件は45°きざみの8方向で8条件、FCTのペア条件は上下左右4方向のうち2ヶ所を呈示するため6条件、選択条件は各ペア条件について2条件となった(Table 2.1)。ペア条件と選択条件の組み合わせのように、複数の条件の組み合わせについて言及する場合には、まとめて試行条件と呼ぶこととする。

ICT・FCTにおける課題・刺激・刺激ペア・選択のすべての条件を合わせると、20の試行条件が存在した。ただしICTの8刺激条件については、FCTにおいて選択肢として呈示される上下左右の4方向をおもな解析対象とした。行動解析においては、他に断わらない限り正答試行のデータのみを用いた。

正答率

記憶誘導性眼球運動課題では、サルは眼球運動を遂行するまでのあいだ、中央注視点の注視を継続することを求められる。反応期に入る以前にサルの視点が注視点を離れた場合、その試行は注視エラー試行とみなされたが、正答率の算出にこれらの試行は含めなかった。すなわち各課題条件における正答率は、サルが反応期まで注視エラーを起こさずに注視を保った試行数を分母とし、それに対する、正しいターゲット位置へと眼球運動を行なった試行数の割合とした。これはサルの課題遂行成績として、モチベーションの大小

による注視維持率の変化等の影響を排し、記憶の可否による成績の高低を検討するためである。

選択率・選好順位

FCT試行では、呈示された刺激ペアのうちどちらの方向を選んでも、おなじ量の報酬が与えられた。このような条件下において、サルがどのような方略で選択を行なうかを調べるため、各セッションにおいて、ペア条件ごとにそれぞれの方向を選ぶ選択率を算出した。

一方、サルが特定の方向に対して選好性をもっていた場合、その方向が選択肢として含まれるペアであれば、いずれのペア条件でもそれを選びやすいと考えられる。こうしたペアに依存しない選好性を調べるため、ペア条件をつづした方向ごとの選択率として**総選択率 total choice proportion**を算出した。方向dの総選択率 P_d は、そのセッションにおいて方向dが選択肢として呈示されたFCT試行数に対する方向dが選択された回数の割合とし、方向aとbを呈示されてサルが方向aを選んだFCT試行の数を $n_{a,b}$ と表わすこととすると、

$$P_d = \frac{\sum_{i \neq d} n_{d,i}}{\sum_{i \neq d} (n_{d,i} + n_{i,d})}$$

によって計算した。総選択率が高いほど、サルがある方向を呈示されたとき、どのようなペアとして呈示されたかに関わらずそれを選びやすかったことを意味する。さらに計算された総選択率を上下左右の4方向間で比較し、総選択率がもっとも高かった方向を1位、もっとも低かった方向を4位として、4方向間に対する選好性の強さを順位づけした。これを**選好順位 preference rank**と呼ぶこととする。選好順位はセッションごとに算出し、セッションの経過によるその推移のパターンを検討した。

Table 2.1 ICT・FCTにおける全試行条件

ICT 刺激	選択								
	0°	45°	90°	135°	180°	225°	270°	315°	
0°	○								(右)
45°		○							
90°			○						(上)
135°				○					
180°					○				(左)
225°						○			
270°							○		(下)
315°								○	

FCT 刺激ペア	選択				
	0°	90°	180°	270°	
0° vs 90°	○	○			(右 vs 上)
0° vs 270°	○			○	(右 vs 下)
0° vs 180°	○		○		(右 vs 左)
90° vs 270°		○		○	(上 vs 下)
90° vs 180°		○	○		(上 vs 左)
270° vs 180°			○	○	(下 vs 左)

角度表示は右水平方向を0°とした反時計回りの角位置。丸により起こりうる刺激-選択の組み合わせを示す。最右列括弧内は本文中での上下左右の呼称との対応。

選好順位のセッション間推移の定量には、各方向について、全セッションを通じた順位の推移を**連長圧縮 run length encoding**し、同順連続長の平均を算出した。たとえばある方向が10セッションのあいだにとった順位の推移が「2-2-2-1-1-2-2-2-3-4」であった場合、連長圧縮した順位は「2-1-2-3-4」、連続長は「3-2-3-1-1」となるから、平均同順連続長は後者の平均から2.0と計算される。これにより、各方向の選好順位の平均的な高低そのものとは分離して、おなじ選好順位にどれだけの期間とどまっていたかを定量した。同順連続長の有意性検定には、各個体につい

てセッションの順をランダムに入れ替えた並べ替え標本を抽出し、実データとおなじ手続きで平均連続長を算出する並べ替え検定を行った。個体ごとに、それぞれ独立な1000回の標本再抽出を行ない、計算された平均同順連続長の分布から調整済み95%信頼区間を算出して実データと比較した。並べ替え標本では、それぞれの方向が各順位になった回数は実データと変わらない。よってこれと実データにおける平均同順連続長を比較することで、方向ごとの選好順位の不均一を加味したうえでの同順連続長の期待値を求め、そこからの有意な差の有無を検討した。

眼球運動

眼球サーチコイルからの信号は 1kHz で記録した。課題遂行中のサルの注視や反応の判定には、5ms ごとの平均の注視位置の $x \cdot y$ 座標を用いたが、事後解析用のデータには 1ms ごとの平均化前の信号を用いた。解析においては、 $x \cdot y$ 座標信号を幅 31ms の boxcar フィルタで処理し、高周波のノイズをとり除いた。

眼球運動の計測においては、時間経過による計測器機からの信号のドリフトの影響が避けられない。そこで、注視や眼球運動の座標位置に関する解析に際しては、試行ごとに、対象となる期間の直前の注視の位置を原点とするようデータを校正して用いた。眼球運動の終点分布の解析では、各試行、眼球運動終了の 500ms 前から 300ms 前までの 200ms 間の平均座標を計算し、それに対する、眼球運動終了後 100ms から 300ms までの 200ms 間の平均座標を眼球運動の終点位置とした。また試行中の注視位置の推移に関する解析では、各試行、刺激呈示の瞬間から 200ms 前までの 200ms 間の平均座標を計算し、その値をその試行での眼球運動データの $x \cdot y$ 座標から差し引いた。

選択条件間の注視位置の差

1 試行内において、サルがどのタイミングで眼球運動方向を選択しているのかを行動学的に検討するため、手がかり刺激呈示期から遅延期にかけての注視の位置を、おなじペア条件における選択条件間で比較した。本解析には、各試行、刺激呈示の直前 200ms 間の平均注視座標を原点とするよう更正した、刺激呈示から最長 3.0 秒間の遅延期の終了までの 3500ms 間の注視座標のデータを用いた。また解析には、10ms ずつスライドする 20ms の時間窓を用い、全セッションのデータを試

行条件ごとにプールして用いた。

ペア条件ごとに、2 種の選択条件について、その時間窓における全試行での注視の座標の中央値を求めた。さらに、計算された各選択条件における注視位置の中央値間での距離を算出した。これは、サルがおなじ視覚刺激対を呈示され、そのなかから最終的に異なる選択を行なった試行のあいだで、手がかり刺激呈示期や遅延期の時点で、注視の位置がどれほど異なっていたかを計算したものと見える。ある時点において、サルがまだ眼球運動方向を選択していなければ、その時点での注視位置の選択条件間での差異はみられないはずである。一方、ある時点においてサルが眼球運動方向を選択し終えていた場合、あとに続く反応期に備えて異なる方向へと眼球運動準備を行なっていることを反映して、注視の座標にもわずかな差が生じ、それが各選択条件の注視位置間の距離の隔たりとして表われる可能性がある。こうした解析を、各ペア条件について時間窓ごとに行なうことで、選択条件間の注視位置の差が生じ始める時間推移から、眼球運動方向の選択のタイミングを検討した。

注視位置の条件間差異の有意性の検定には、選択条件のランダムな混合による並べ替え検定を行なった。各ペア条件・時間窓について、使用した 2 種の選択条件の試行のデータをランダムに入れ替えることで、選択条件の効果を排した並べ替え標本を抽出した。この並べ替え標本において、実データとおなじ手続きで選択条件間の注視位置間の距離を算出することで、元のデータにおいて偶然生じうる 2 条件間の注視位置のずれを求めた。このような並べ替え標本の再抽出を、各個体について独立に 1000 回行ない、得られた注視位置間の距離の分布から、上側 1% 水準の信頼区間上限を求めた。実データから得られた選択条件間の注視位置の距離が、並べ替

え標本から算出したこの 99% 信頼区間を 10 個の連続する時間窓で越えていたとき、この区間の最初の時間窓の開始点を、後続のサルの選択を反映した注視位置のずれのオンセットとみなした。

2.3 結果

2.3.1 正答率

各個体について、1 セッション中での正答試行数が 100 試行以上あったセッションを解析対象とした。monkey O は 98 セッションを遂行し、1 セッションにつき平均約 600 試行を正答した。monkey E も 98 セッションを遂行し、1 セッションにつき平均約 500 試行を正答した。

ICT・FCT における各個体の平均正答率は、monkey O では ICT で 96.1%、FCT で 98.0%、monkey E では ICT で 98.1%、FCT で 97.9% だった。検定の結果、monkey E では課題間に正答率の差はみられなかったが（対応のある t 検定、 $p = .40$ ）、monkey O では FCT において ICT より有意に正答率が高かった（ $p < .001$ ）。しかし monkey O においても、そもそもの正答率に対する課題条件間での正答率の差は大きくなく（Cohen's $d = .60$ ）、サルは概して高い精度で課題を遂行した。

2.3.2 選択率

FCT における眼球運動方向の自由選択について、サルがどのような方略により選択を行っていたかを検討するため、各方向の選択率についての解析を行なった。

FCT 試行においては、上下左右の 4 方向のうちランダムに選ばれた 2 ケ所がペアとして呈示され、サルはそのなかから好きなほうを選択して反応した。Figure 2.3 は 6 通りの

ペア条件の正答試行について、サルが行なった選択の割合を示したものである。両個体とも、多くのペア条件において、一方の方向をもう一方よりも多く選択する傾向をみせた。検定の結果、monkey O では 6 条件中 5 つのペア条件で、monkey E では 3 つのペア条件で、選択率が 50% よりも有意に偏っていた（ p 値調整済み 1 標本 t 検定）。この結果は、呈示された 2 ケ所のうちどちらを選んでも等しい報酬が得られる FCT においても、サルは反応方向をランダムに選択するのではなく、何らかの選択基準に基づいて自身がより好むほうの選択肢を多く選択していたことを示している。

このように FCT におけるサルの選択行動には、方向に対する選好性がみられた。この選好性の特徴についてさらに検討するため、セッション間における選好性の推移を調べた。サルがみせた選択率の不均衡が偶然のばらつきに起因するものであれば、実験日をまたいだ異なるセッションにおいて、選好性に一貫性はみられないはずである。一方、サルが何らかの基準により特定の方向をより多く選んでいたとすれば、その選好性は時間的に近接するセッション間で保たれている可能性がある。こうした検討のため、各セッションにおいて、それぞれの方向が選択肢として呈示された回数に対する、選択された回数の割合として、方向ごとの総選択率を算出した。そのうえで、総選択率の高い順に各方向の選好順位を決定し、そのセッション間推移を調べた。

Figure 2.4 に、反応方向に関する選好順位の推移を示す。ペア条件ごとの選択率の解析（Figure 2.3）から予想されたとおり、サルは特定の方向に対する選好性を持ち、高順位・低順位のそれぞれになりやすい方向が存在した。その一方、総選択率により定義される選好順位は完全に固定されているわけでは

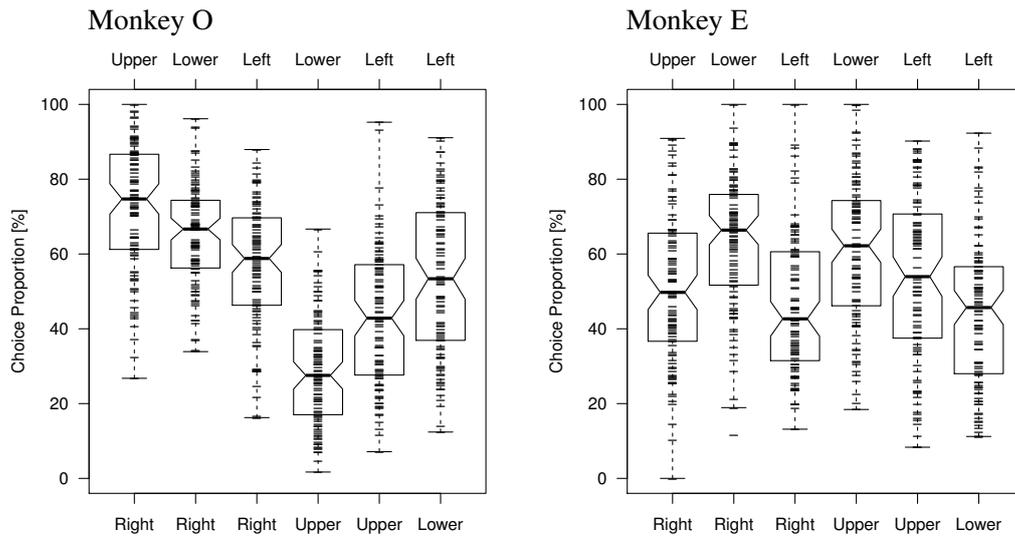


Figure 2.3 各ペア条件での選択率

各ペア条件におけるサルの選択率。横軸上下ラベルにペアとなる2方向を、縦軸にそのペア条件のFCT 試行におけるサルの選択率を表わす。短線はセッションごとの選択率。

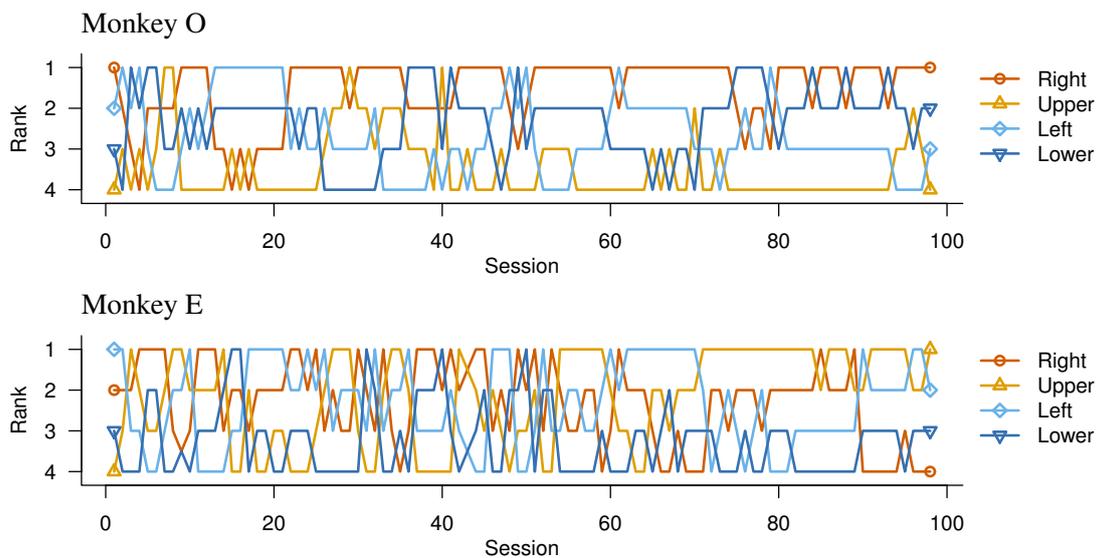


Figure 2.4 選好順位のセッション間推移

上下左右4方向の選好順位のセッション(実験日)経過による推移。横軸はセッション、縦軸は選好順位を示す。4色の線対応する方向の選好順位推移を表わす。

なく、セッションの経過により、それまで選好順位が低かった方向が突然よく選ばれるようになるといった、選好性の動的な変化が見出された。

こうしたセッション間での選好順位の移り変わりを定量するため、各方向がとった選好順位の推移から、同順位の平均連続長を算出した (Figure 2.5)。選好順位の平均連続長

は、ある方向がある順位になったとき、その後平均して何セッションのあいだおなじ順位にとどまったかを示している。セッションをランダムに並べ替えて算出した同順連続長の分布との比較から、各方向の選好順位は、偶然の連続によって期待されるよりも有意に長いあいだ、同順位にとどまっていたことがわかった (p 値調整済み並べ替え検定)。

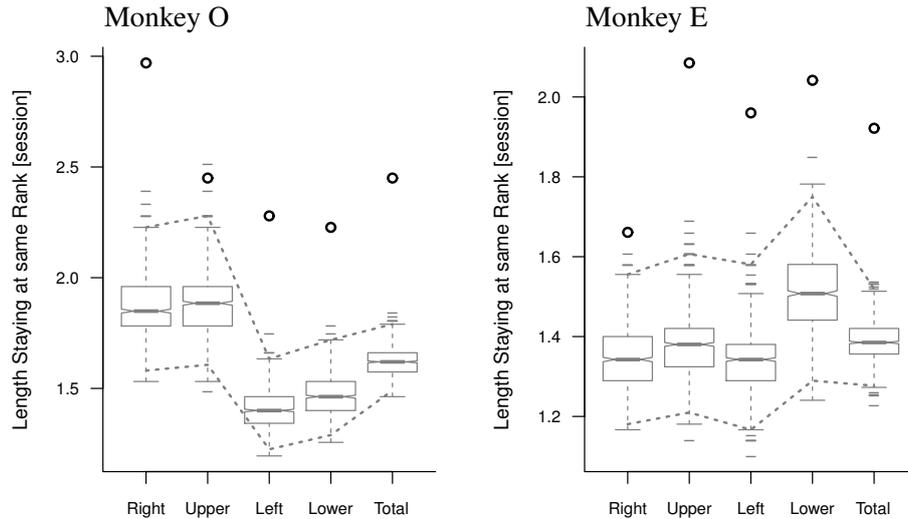


Figure 2.5 選好順位の連続長

各方向の選好順位の平均連続長。横軸は刺激条件を、縦軸はその刺激条件について、同順位にとどまった連続セッション数の平均値を示す。最右列は刺激条件をつぶして算出した平均値。黒点が実データから算出した平均同順連続長。灰色の箱ひげ図は 1000 回の並び替え標本での平均同順連続長の分布を表わし、点線の折れ線はそれをもとに計算した調整済み 95% 信頼区間を示す。

このことから FCT での眼球運動方向の自由選択において、サルは完全にランダムに選択肢のひとつを選んでいるのではなく、何らかの基準をもとに反応方向を選んでいることが示唆された。一方で、各方向について算出された選好順位は永続的なものでもなく、平均的には 2-2.5 セッション前後で他の順位に変化していた。このことは、報酬価値の等しい 2 選択肢からの選択を行なわせる FCT の課題手続きにおいても、サルの行なう選択は片一方の選択肢に完全に固定化されてしまうわけではなく、セッションを経るにつれ徐々に変化したことを示している。

2.3.3 反応時間

課題間でサルが行なった眼球運動反応に質的な違いがあったかを検討するため、ICT と FCT における正答試行の反応時間を比較した。反応時間は、反応期の開始（遅延期の終了）時に中央注視点が消灯されてから、サルの視点が正しい周辺位置へ移動するまでの時間とした。

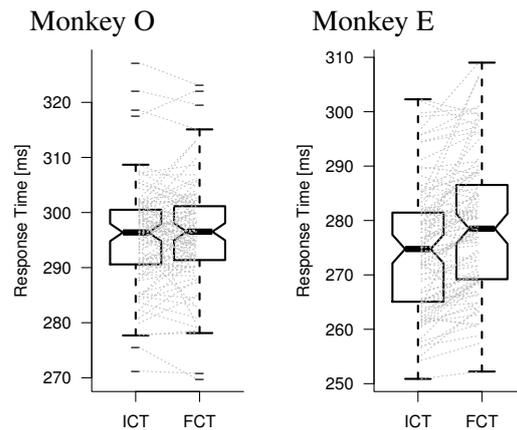


Figure 2.6 平均反応時間

横軸は課題条件、縦軸は各セッションでの平均反応時間を表わす。点線で結ばれた 2 点は同一のセッションにおける ICT および FCT の反応時間。

Figure 2.6 は各個体におけるセッションごとの平均反応時間を示している。monkey O については、ICT の反応時間（平均 ± 標準偏差）は 296 ± 9.3 ms、FCT の反応時間は 296 ± 9.4 ms となり、課題間に有意な反応時間の差はみられなかった（Wilcoxon の順位和検定、 $p = .35$ ）。monkey E においては、ICT の反応時間は 275 ± 11.6 ms、FCT の反応時間は 279 ± 12.4 ms となり、FCT の反

応時間のほうが有意に長かった ($p < .001$)。しかし monkey E においても課題条件間の反応時間の差は大きくなく (Cohen's $d = .34$)、両者の差は、課題内イベントのタイミングに関する実験システムの時間解像である 5ms 未満であった。これらの結果から、みずから反応方向を選択する必要のある FCT においても、サルは ICT とほとんど変わらない速度で眼球運動反応を遂行していたことが示された。

2.3.4 眼球運動の軌跡

運動の実行において、速度と精度はトレードオフの関係にある。前項から、サルの眼球運動の反応時間は課題間でほとんど差がないことがわかったが、一方で運動の正確性に差が生じている可能性がある。この検証のため、課題の違いや選択肢のペアの違いといった異なる試行条件のあいだで、サルが行なった眼球運動の軌跡を比較した。

Figure 2.7 は、ICT と FCT の各試行条件について、セッションごとの眼球運動の平均軌跡を示したものである。各列のパネルが、異なる試行条件においておなじ方向へと反応した試行の眼球運動の軌跡を示している。図より、ICT・FCT の課題条件間で、サルが行なう眼球運動に大きな差はないことが読みとれる。また、FCT の異なる刺激ペア条件間で比較しても、最終的に選んだ方向がおなじであれば、選ばなかったもう一方の選択肢の位置に関わらず、行なわれる眼球運動には大きな差がみられなかった。

2.3.5 眼球運動の終点分布

こうした眼球運動の違いを定量するため、各試行条件に関して、正答試行の眼球運動の終点分布を比較した。Figure 2.8 は、ICT と FCT の各試行条件について、全セッション

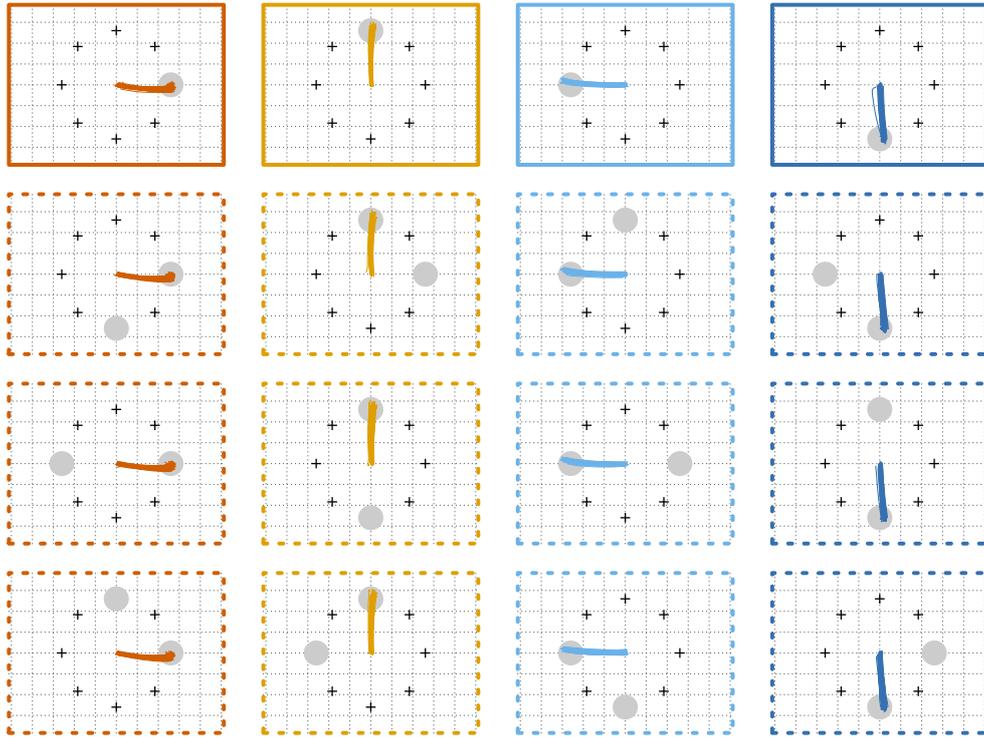
分のデータの眼球運動の終点分布を示したものである。いずれの個体においても、眼球運動の終点分布は運動方向によって大きく影響され、上・下方向へ反応した試行では上下に、左・右方向へ反応した試行では左右に長い分布をとった。しかし最終的におなじ方向へ反応した試行条件間で比較すると、その試行が ICT・FCT のいずれであったかや、FCT において選ばなかったもう一方の選択肢がどこであったか等に関わらず、眼球運動の終点分布はほとんどおなじ形状をとった。

Figure 2.9 は、セッションごとに ICT・FCT での各方向への眼球運動の平均終点座標を算出し、正確なターゲット位置からのずれを示したものである。これについて課題 (ICT・FCT)、方向 (上下左右)、座標軸 ($x \cdot y$) を要因とし、セッションに関する反復のある三元配置分散分析を行なったところ、両個体とも、有意な課題の主効果や、課題と方向の交互作用はみられなかった (monkey O について課題の主効果 $p = .48$ 、課題と方向の交互作用 $p = .97$ 、monkey E について $p = .48$ および $p = .27$)。このことから、みずから反応方向を選ぶ FCT においてサルが行なう眼球運動は、反応の速度だけでなく、反応の正確性の観点からも ICT とほぼ差がないことが示された。

2.3.6 注視位置の推移

反応時間と眼球運動終点分布の解析から、サルは FCT において、ICT とほとんど変わらない眼球運動を遂行していたことがわかった。これらの結果は、ICT と FCT で、サルが眼球運動の遂行のために同等なレベルの運動準備を行っていたことを示唆している。そこで、FCT 試行中にサルがどのようなタイミングで選択を行っていたかをさらに検討するため、反応期より前の時点におけるサ

Monkey O



Monkey E

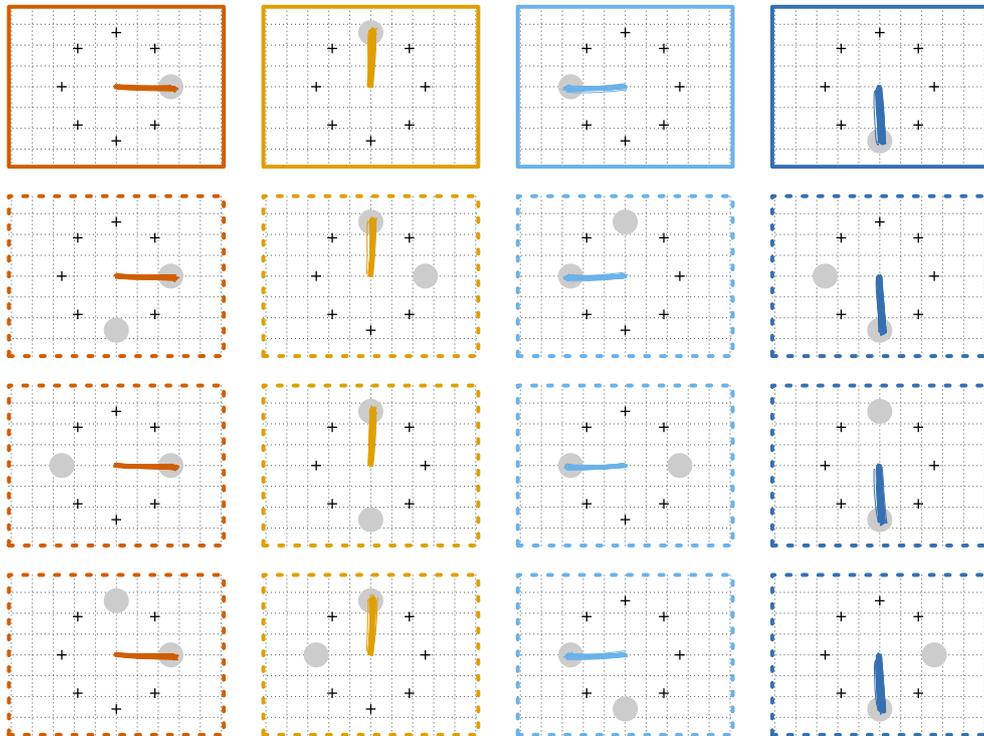


Figure 2.7 試行条件間の眼球運動軌跡の比較

各試行条件についてセッションごとに算出した正答試行の眼球運動の平均軌跡。各パネル、1本の線が1セッションの平均軌跡を示す。パネル外縁は実線がICT、点線がFCTのデータを意味し、異なる色は反応方向の違いを、灰色で描かれた1または2個の円が呈示された刺激位置を示す。

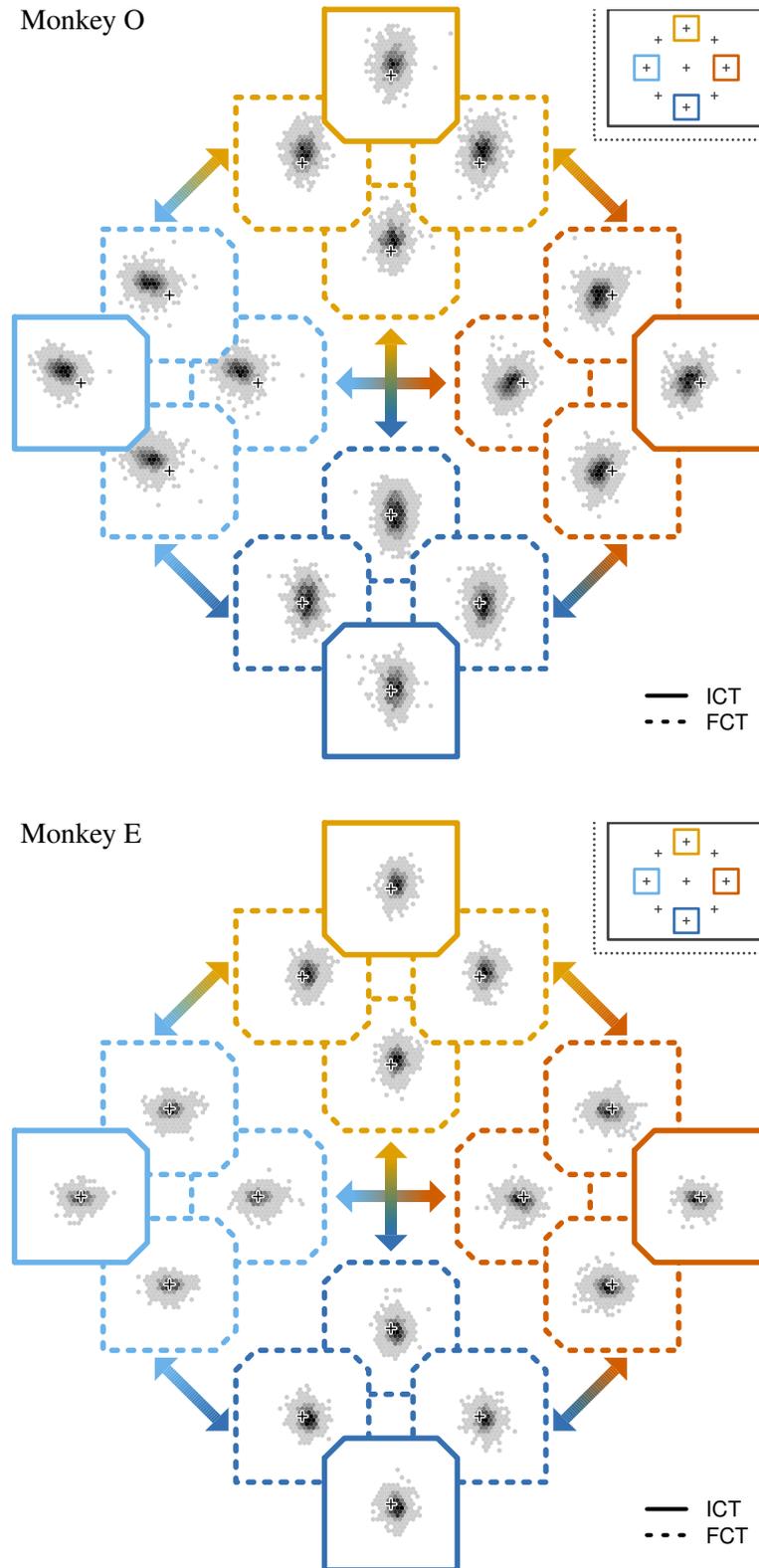


Figure 2.8 眼球運動の終点分布

全セッションの正答試行から求めた試行条件ごとの眼球運動の終点分布。グレースケールの濃い領域ほど、眼球運動がその位置に停止した割合が高いことを意味する。パネル外縁は実線が ICT、点線が FCT のデータを意味し、異なる色は反応方向の違いを示す。双方向矢印で結ばれた 2 枚のパネルが、その両端の色が表わす 2 方向が選択肢として与えられた FCT 試行において、サルがそれぞれの方向を選んだ試行での終点分布。個々のパネルは、各条件の試行での反応方向について、ターゲット位置を中心として拡大した視野領域を示している（右上差し込み図参照）。

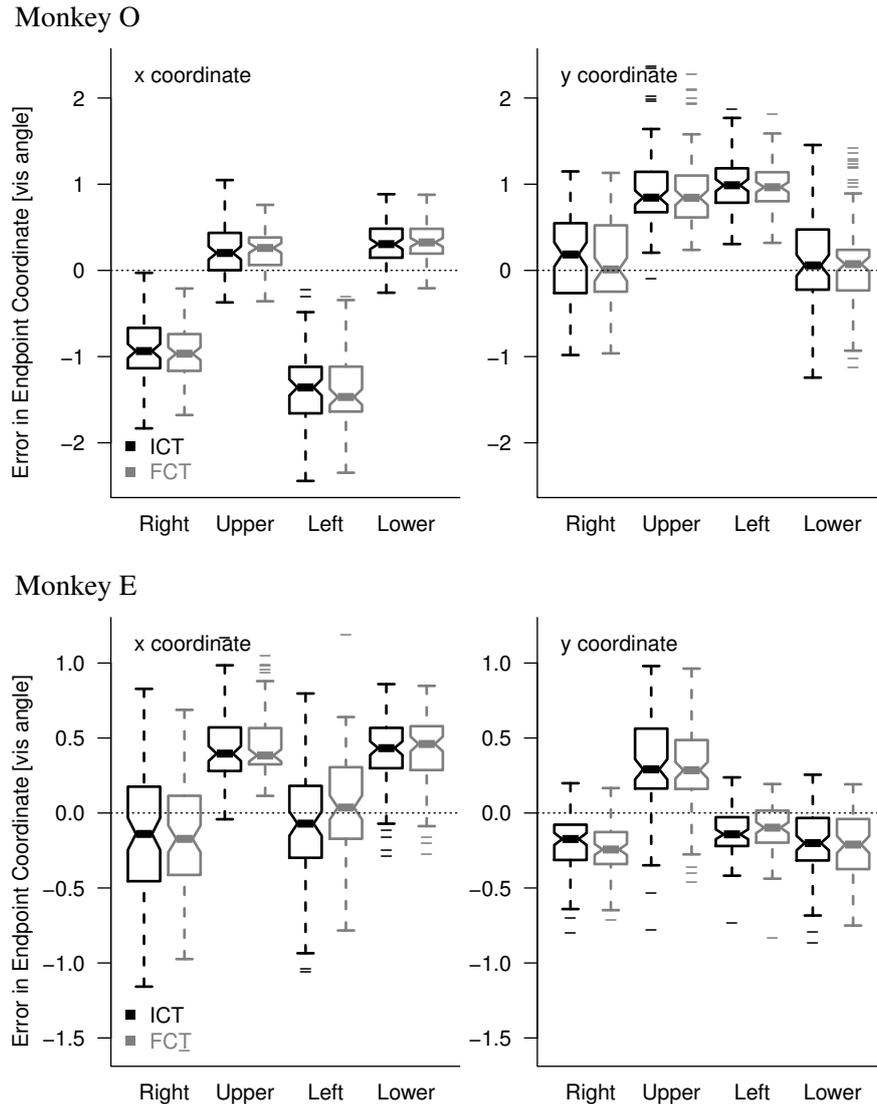


Figure 2.9 眼球運動の終点のずれ

横軸は眼球運動方向、縦軸はセッションごとの平均終点座標のターゲット位置からのずれを示す。黒色が ICT、灰色が FCT。

ルの眼球運動を解析した。

本研究で用いた記憶誘導性眼球運動パラダイムでは、サルが画面中央の注視点を注視することで試行が開始され、それ以降、反応期にいたるまで、注視を維持することを求められた。すなわちこれらの課題では、大部分の試行内期間において、サルは注視点の固視を維持しなければならないため、自発的に画面上の中央以外の場所をみることは不可能であり、随意的な長距離の眼球運動は存在しない。しかしそうした期間においても、注視中

の視点位置の推移を詳細に調べることで、手がかり刺激呈示期から遅延期にかけて、後続の反応期のためにサルが準備していた運動の違いが、微小な注視位置の変化として検出できる可能性がある。

こうした解析の可能性を検証するため、本研究では、まず ICT の各刺激条件の試行について、手がかり刺激呈示から遅延期までの注視位置の推移を調べた。Figure 2.10 は、各個体について得られた ICT 中の注視位置の推移である。図のように、注視位置の推移は

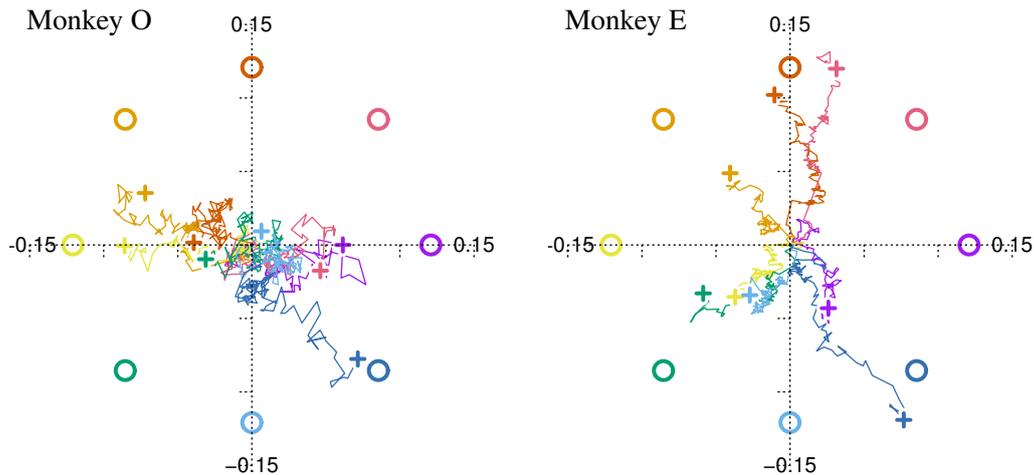


Figure 2.10 ICT 中の注視位置の推移

全セッションの ICT のデータから算出した注視位置の中央値の推移。両軸は各時間窓における全条件での注視位置の中央値に対する、各条件での注視位置の変移（視角）を表わす。手がかり刺激呈示の時点の注視の位置を起点（原点）として、遅延期半ば（十字）までの注視位置の推移を示した。線色は対応した色の丸で示された刺激条件を意味する。

個体間差異が大きく、刺激条件ごとに遅延期の経過にともなって生じる注視点からの視点のずれの軌跡には、一貫性がみられなかった。monkey O では全体として左右方向に、monkey E では上下方向にばらつきが大きい傾向にあった。しかし両個体とも、注視位置のずれが大きくなる場合、そのずれは直後に控えた眼球運動の方向と一致する傾向にあることが観察された。このように記憶誘導性眼球運動課題においては、眼球運動を準備している間、サルは画面中央の注視点に注視を継続してはいるものの、その位置はわずかに後続の眼球運動方向へとドリフトすることがわかった。

こうした注視位置の推移の特徴をもとに、FCT における眼球運動方向の自由選択のタイミングの推定を試みた。FCT 試行においては 2 つの空間位置が呈示され、サルはそのうち一方をみずから選択した。選択を行なってしまえば、その後は選んだ方向だけを記憶して運動を準備すればよいため、その時点で ICT・FCT 間に差はなくなる。そのため FCT 試行においては、サルが眼球運動方向を選択し終えたのちに、ICT と同様、その方向に対

する注視位置のドリフトが起こることが予想される。しかしサルが眼球運動方向を選択するまでのあいだは、最終的にいずれの方向へと反応する試行であれ、選択条件間で注視の位置に差はないはずである。そのためおなじペア条件の FCT 試行について、選択条件間で注視位置が異なりはじめるタイミングを調べることで、サルがいつ選択を行っていたかを調べることができる。

Figure 2.11 に、各刺激ペアにおける 2 選択条件間での、注視座標間距離の推移を示す。ICT での注視位置の推移から予想されたとおり、おなじ刺激ペアを呈示された FCT 試行でも、その後サルが 2 つの位置のうちどちらを選ぶかに依存して注視のドリフトの方向が異なり、その結果、選択条件間での注視位置の距離は遅延期を通じて増加していった。選択条件に関する並び替え検定の結果、選択条件間での有意な注視位置の違いは、手がかり刺激呈示期中や、遅延期初期といった、比較的早い時点で生じはじめることがわかった。各個体について、選択条件間での注視位置のずれのオンセットの平均は、刺激呈示から $1033 \pm 674\text{ms}$ 後 (monkey O) および 280

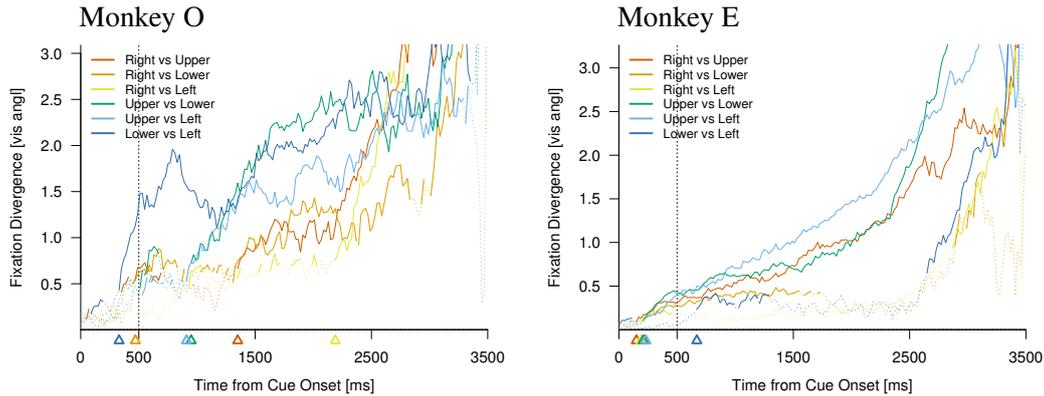


Figure 2.11 FCT中の注視位置の選択条件間差異

横軸は手がかり刺激呈示からの経過時間、縦軸は選択条件間での注視座標の中央値間距離。線色は異なるペア条件を表す。各条件、太い実線により並び替え検定から有意な注視位置の差が検出された期間を示し、横軸下の三角形はそのオンセット。

± 193ms 後 (monkey E) だった (平均 ± 標準偏差)。ICT 試行における注視位置について、FCT の各ペア条件を構成する 2 方向を対として、おなじ手続きから刺激条件間での注視位置の差を求めると、monkey O では刺激呈示から 1017 ± 889 ms 後、monkey E では 287 ± 281 ms 後となり、ICT と FCT で注視位置の差が生じ始めるタイミングには有意な差がみられなかった (対応のある t 検定、monkey O について $p = .96$ 、monkey E について $p = .97$)。この結果は、刺激呈示から反応までの任意のタイミングで選択を行なえる FCT において、サルの選択が早い時点で起こっていたことを示唆している。

2.4 考察

本章では、記憶誘導性眼球運動を用いた眼球運動方向の自由選択課題において、サルの課題遂行成績の行動学的な解析を行なった。FCT において、サルは特定の方向へと選好性を示し、結果としてペア条件ごとの各方向の選択率には差が生じたが、サルの選択は一方の選択肢に固定化されてしまうわけではなかった。一方、ICT・FCT の課題条件間で比較すると、サルが行なう眼球運動反応の速さ

や正確性には大きな違いがみられなかった。また、試行中の注視の位置の推移からは、おなじ刺激ペアを呈示された条件の試行でも、その後異なる選択を行なった試行間では、早い時点で注視の位置に差がみられはじめることがわかった。こうした結果から、サルは反応直前まで選択を保留しておくのではなく、早い段階で選択を行ない、遅延期間の大半は、選択した単一方向への運動準備を行なっていることが示唆された。

2.4.1 反応時間および眼球運動終点分布の課題間差異

FCT において、サルは呈示された 2 つの選択肢から一方を選ぶことを求められたが、その選択をいつ行なうかについては、本研究では動物に対する特別な訓練を行なわなかった。よってサルは、手がかり刺激を目にした時点ですぐに選択をしてしまうこともでき、逆に呈示された 2 選択肢を覚えておいて、反応期の段階ではじめて選択を行ない、その方向に眼球運動を行なうこともできた。前者の方略をつかった場合、手がかり刺激呈示期のうちにサルは眼球運動方向を決めてしまうため、遅延期すべてを後続の反応期に向

けた運動準備に用いることができる。この場合、FCTにおいてサルが行なう眼球運動の速さや正確性などの運動学的な特徴は、同様に遅延期間のすべてを運動準備に利用することのできるICTでのものと、ほとんど変わらないことが予想される。一方で後者のように、サルがFCTにおいて2つの空間位置の双方を記憶したまま選択を保留し、反応を求められてから選択を行っていたとすると、サルはその後500msの反応期のあいだに眼球運動方向を選択し、続けてすぐに反応を行わなければならない。この場合、FCTにおいて運動準備のためにあてられる時間はICTよりも極端に短くなるため、FCTにおいては、眼球運動の実行が遅くなったり、行なわれる眼球運動の正確性が低下したりする可能性がある。そこで本研究では、課題間での眼球運動の運動学的特徴を比較することで、サルがFCTにおいてとった選択方略を検討した。

解析の結果、サルが行なう眼球運動はICT・FCT間でほとんど差がなかった。サルはFCTにおいてもICTとほぼ等しい正答率で課題を遂行し、反応期にはすばやく正確な眼球運動を行っていたことがわかった。このことは、FCTにおいてサルが試行内の早い時点で選択を行っていたことを示唆する。これは課題遂行のために必要とされる記憶負荷の最小化の点からも、妥当な結果といえる。反応期まで選択を保留しておいた場合、サルは遅延期のあいだ2つの空間位置情報を記憶しておかねばならず、正しい選択肢の位置を忘れてたり、複数の方向の記憶が干渉したりするのを防ぐためには、より高い認知的な負荷が必要となるためである。すなわちサルは、最終的に反応を行わない方向を覚えることはせず、早急に選択を行ってしまうことで、記憶への負荷を抑えていたと考えられる。

もちろんFCTにおける上記2つの選択方

略は、もっとも極端な仮想例である。実際には、サルの選択は手がかり刺激呈示期から反応期までのあいだのいずれかの時点で行なわれる。本研究で行なった行動解析の結果は、その選択のタイミングが、手がかり刺激呈示期に近い、試行内の早い時点であったことを示すものである。しかし、行動学的特徴の比較から選択のタイミングを精密に議論するためには、手がかり刺激呈示の瞬間に選択を行なった場合(1)と、反応の直前に選択を行なった場合(2)の眼球運動の早さや正確性をそれぞれ定量し、それとサルの実際のFCTでの行動を比較する必要がある。ここで、そもそも選択を行なう必要のないICTは、刺激呈示の瞬間に強制的に選択が終了する条件だと考えることができるため、ICTでのサルの眼球運動特徴は(1)の条件にあたるデータだとみなすことができる。一方(2)の条件のデータを得るためには、たとえばFCTのうち一部の試行において、遅延期を省略して刺激呈示の直後に反応を求める条件を導入し、運動準備のための猶予なく選択と反応を一挙に行なわせたとき、サルの反応がどれほど攪乱されるかを調べる必要があった。しかしながらこのような条件の試行を導入した場合、サルは即時に反応を求められる試行が低確率ながら存在することを学習し、それに備えて早い時点で選択を行なう方略をとるようになることが予想される。すなわち遅延期なしのFCT試行の導入は、サルに対して早い時点で選択を行なうことを実験者側から訓練することになる可能性があった。本研究では、サルみずからの自発的な自由選択行動の特徴を調べるため、そうした即時反応条件は採用せずに、ICT・FCT間での行動学的特徴の比較から、サルの選択のタイミングを推定するに留まった。このような、FCTにおける自発的な選択方略に影響を与えないかたちで、ベースラインとなる視覚誘導性眼

球運動の運動学的パラメータ等を収集する方法については、今後の研究の課題といえる。

2.4.2 注視位置の選択条件間差異

実行される眼球運動の特徴とは別の観点からサルの選択のタイミングを推定するため、本研究では試行内における注視の位置に注目した。ICTにおける注視位置の観察から、一試行ごとでのサルの注視の位置はばらつきが大きく、ノイズの影響も受けやすいものの、条件ごとに全セッションのデータをプールした注視位置の中央値を比較すると、ある方向への眼球運動を準備しているあいだには、注視の位置がその方向へとわずかに遷移する傾向があることがわかった。これをもとに FCT における選択条件間での注視位置の距離を調べたところ、両個体において、試行内の早い時点で、後続の反応方向を反映した注視位置の変動が生じはじめることがわかった。このことは前項の眼球運動特徴の比較とおなじく、サルが試行内の早い時点で反応方向の選択を行っていたことを示唆している。

しかしこの解析では、個体間における差も見出された。monkey E においては、手がかり刺激呈示期中や遅延期の非常に早い時点において、選択条件間での注視位置の有意な違いがみられた。一方 monkey O では、そうした差がみられはじめるのが遅く、多くのペア条件では遅延期の途中になって有意な差がみられた。また monkey E の結果に関しても、一部のペア条件では、早い時点で注視位置の違いがみられるものの、遅延期の途中でそのような差が消失していた。

このような結果は、注視の位置の違いという本解析方法が有する特性に起因するものと考えられる。本解析は、異なる方向へと眼球運動を準備しているとき、それを反映して

注視の位置に微小な変化が生じることを前提としている。しかしながら ICT の各条件の注視位置の推移 (Figure 2.10) にもみられるとおり、注視位置の差は必ずしもすべての条件間で存在するわけではない。そのため、たとえばサルが方向 A・B それぞれに眼球運動を準備しているときの注視位置にそもそも違いがなければ、FCT で方向 A と B がペアとして呈示された試行において、選択条件間の注視位置の差はみられないかもしれない。またたとえばサルが選択を行なったとしても、その瞬間に注視の位置に変化が生じるとは限らず、その後しばらく運動準備を行なった段階で、注視の位置が遷移しはじめる可能性もある。すなわち、本解析で調べた FCT における注視位置のずれの開始点は、選択が起こった時点を推定するものではなく、あくまでその時点より以前のどこかのタイミングで選択が済んでいたことを示すものだと考えられる。よって monkey O でみられた注視位置の差の遅い生起は、必ずしもこの個体において、試行内の遅くまで選択が保留されていたことを支持するものではない。

また、一旦生じた注視位置の差が遅延期のあいだに消失する点についても、本研究の課題におけるそもそもの注視の性質に起因している。ICT の一部の刺激条件では、遅延期のあいだ注視位置がだんだんと後続の反応方向に向かって遷移していくことが観察されたが、これはすべての刺激条件において注視位置が変化し続けることを保証するわけではない。たとえば視覚刺激の呈示の瞬間は、物理的に刺激が表示されているため、それにつられて注視の位置が大きく乱されるかもしれない。しかし遅延期には、注視エラーにならないよう固視を継続するという強い課題要求が個体に作用するために、一旦みられた注視位置のずれが、この期間には消失する可能性もある。よって FCT において、選択条件

間での注視位置の差が生じたからといって、それが以降の試行内期間に一貫して維持され続けるとは限らない。そのため本解析では、手がかり刺激呈示期から遅延期にかけてのいずれかの時点において、選択条件間で注視位置に差がみられれば、以降の試行期間のあいだに差が消失していた場合でも、その時点を有意な注視位置の差の開始点とみなした。とくに monkey E は、monkey O と比べて眼球運動信号のノイズが少なく、注視が安定している傾向があった (Figure 2.11)。こうした信号特徴の一部は、眼球サーチコイルの抵抗や計測器機の設定の違いなどのアーチファクトと考えられるが、一方で monkey E はそもそも注視の維持が堪能であったために、遅延期における注視位置の遷移が少なく、それが本解析における個体間差異につながった可能性もあると考えられる。

第3章

眼球運動方向の自由選択における前頭連合野ニューロンの役割

前章では、記憶誘導性眼球運動を用いた自由選択課題におけるサルの選択行動の特徴を、行動学的に検討した。本章では、おなじ自由選択課題を用いて、課題遂行中のサル前頭連合野外側領域から記録したニューロン活動について報告する。

3.1 緒言

第1章で論じたように、サルにおけるこれまでのニューロン活動記録の知見から、前頭連合野外側領域は視空間性作業記憶において重要な役割を担うと考えられている。IPFCニューロンは、空間位置に対応した異なるニューロン群の持続的活動として、外界刺激の非存在下でも、後続の反応に必要な情報を保持する機能をもつ (Funahashi et al., 1989, 1990, 1991, 1993b; Goldman-Rakic et al., 1990; Constantinidis et al., 2001b,a)。サル (Funahashi et al., 1993a; Sawaguchi and Iba, 2001) やヒト (D'Esposito and Postle, 1999; Müller et al., 2002; Mottaghy et al., 2002) における損傷研究や、機能的脳イメージング研究 (Courtney et al., 1998; Zarahn et al., 1999, 2000; Sakai et al., 2002) から、同様の結果が得られている。このことから、空間情報の表象と保持は、IPFCのはたらきを理解するうえで鍵となる機能だと考えられる (Fuster,

2008)。

一方で、こうした IPFC ニューロンの課題関連活動は、視空間性作業記憶よりも、反応選択における意思決定 (Rowe et al., 2000) や空間的な注意 (Lebedev et al., 2004; Messinger et al., 2009) の機能に関与したものだとする先行研究もある。とくにヒトのイメージング研究では、前頭連合野が自発行動や自由選択に関連して活動するという多くの報告がある (Frith et al., 1991; Hyder et al., 1997; Lau et al., 2004a,b; Haynes et al., 2007; Soon et al., 2008)。しかしこれらの知見と、電気生理学的に得られた IPFC ニューロンの活動特徴とのあいだには、大きな乖離が存在している。この問題の解決には、これまで単一ニューロン活動記録を用いた研究で利用されてきた記憶誘導性眼球運動パラダイムに則った適切な課題を用いて、空間位置の短期的記憶と自由選択が、IPFC ニューロンによりどのように担われているかを検討する必要がある。そこで本研究では、1つまたは2つの空間位置を呈示し、サルにそのうち1ヶ所に記憶誘導性眼球運動を行なわせる行動課題を用いて、課題遂行中のサル前頭連合野外側領域からニューロン活動を記録した。本章では、第2章で紹介した課題を用い、方向選択性 IPFC ニューロン活動記録の実験手続きを説

明し、さらに記録したニューロンの活動と、サルみずからが為す空間位置の自由選択行動との関係についての解析結果を提示する。

3.2 方法

3.2.1 実験動物

前章の行動学的検討とおなじ2頭のニホンザルが実験に参加した。サルの飼育・管理および実験手続きは、京都大学霊長類研究所(2010)および「ニホンザル」バイオリソース運営委員会(2007)の指針に準拠した。本研究は京都大学大学院人間・環境学研究科人間・動物実験倫理委員会の承認のもとで実施した。

3.2.2 実験装置

行動学的検討と同一の実験装置を用い、サルに行動課題を行なわせると同時に、課題成績や眼球運動を記録した。それに加え、DLPFCを中心とするサルIPFCから、課題遂行中の単一ニューロン活動を記録した。単離したニューロンの活動は、二値化した発火タイミング情報としてTEMPOシステムによって記録した。また一部のセッションでは、LabVIEWシステムを用いて波形データを並行記録した。

3.2.3 課題

神経活動記録では、行動実験と同様の強制選択課題(ICT)および自由選択課題(FCT)を用いて、課題遂行中のIPFCニューロンの活動を記録した(Figure 2.1)。

単一のニューロン活動を単離したのち、 0° (水平右方向)を起点とする 45° きざみの8ヶ所を用いたICTをサルに行なわせた。各刺激条件について平均8-10試行ずつ、ICT試

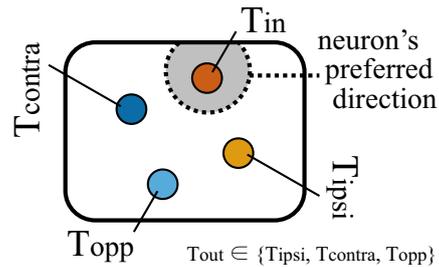


Figure 3.1 受容野に基づき回転した刺激位置

ニューロン活動記録セッションで用いた刺激位置の名称。FCTにおける選択肢は、ニューロンの受容野内(T_{in})、 T_{in} の同側 90° (T_{ippi})、対側 90° (T_{contra})、 180° (T_{opp})の4ヶ所のうち2ヶ所に呈示された。

行中のニューロンの活動を記録した。このICT中の活動をもとに、ニューロン活動の課題関連性と方向選択性を検討した。これにより試行中のいずれかの課題期間において方向選択的な活動を示したニューロンのみを選別した(方向選択性の判定基準は第3.2.6項参照)。

記録中のニューロンが方向選択性を示した場合、手がかり刺激位置のひとつがニューロンの受容野内に配置されるよう、刺激位置を注視点まわりに回転させた(Figure 3.1)。この回転させた配置を用い、さらに同一のニューロンのICT・FCT中の活動を記録した。ICTにおいては、ニューロンの受容野の位置を起点とする 45° きざみの8ヶ所のうち1ヶ所に刺激が呈示された。FCTにおいては、ニューロンの受容野の位置を起点とする 90° きざみの4ヶ所のうち2ヶ所に刺激が呈示された。回転した刺激位置のうち、FCTにおける選択肢が呈示される4方向について、以降、ニューロンの受容野の位置を T_{in} 、 T_{in} から同側半視野内に 90° 離れた位置を T_{ippi} 、対側 90° の位置を T_{contra} 、 180° 離れた位置を T_{opp} と呼ぶ。また T_{in} 以外の T_{ippi} ・ T_{contra} ・ T_{opp} を合わせて T_{out} と呼ぶこととする。サルは行動実験とおなじく、呈示された1ないし2ヶ所のうちいずれかの位

置へ記憶誘導性眼球運動を行なうと、報酬として少量のジュースを得た (Figure 2.1)。ICT および FCT 試行はランダムな順に混ぜ合わせて実施した。

3.2.4 電気生理学的記録

本研究では、標準的な電気生理学的記録手続きを用い、サルの前頭連合野**主溝周辺領域 peri-principal sulcal area** から単一ニューロン活動を記録した。記録にはガラス被覆した自作のエルジロイ電極 (1kHz でのインピーダンス 0.5–3.0Ω) を用いた。電極の刺入には、油圧式のマイクロマニピュレーター (MO-95、成茂科学器械研究所、東京) を用いた。マニピュレータは実験ブースの外から油圧チューブによって遠隔操作し、記録電極を脳実質へ刺入した。取得した信号は生体信号用アンプ (DAM80, World Precision Instruments Inc., Sarasota, FL) によって増幅し、低域通過フィルタによる濾波後、オシロスコープ (SS-7802A、岩通計測株式会社、東京) によってモニタした。さらにこの信号から、ウィンドウディスクリミネータ (DIS-1, Bak Electronics, Mount Airy, MD) により、波形をもとに単一ニューロンの活動を分離した。二値化された活動電位信号は、スピーカおよびオシロスコープを用いて聴覚的・視覚的にモニタすると同時に、アナログ-デジタル変換し 1kHz のサンプリングレートでコンピュータに保存した。一部のセッションでは、上記の手続きによりオンラインで単離した発火タイミング情報を保存すると同時に、生の波形データを自作 LabVIEW プログラムと電圧アナログ入力モジュール (NI 9215, National Instruments Corporation, Austin, TX) により記録した。

3.2.5 実験手続き

サルが課題に十分習熟したのち、頭部固定装置および眼球サーチコイルの埋め込み手術と同様の無菌・麻酔環境下で、電極刺入用のチェンバ (MO-903E、成茂科学器械研究所、東京) を取り付けた。チェンバ取り付け位置は、あらかじめ撮像した構造 MR 像をもとに決定し、標準ステレオ座標系において外耳道から前方 30.0mm、正中線から外側 15.0mm をチェンバ中心とした。この点を中心に直径 20.0mm のトレフィンで頭蓋骨を開頭し、そのうえで記録用チェンバを取り付けた。チェンバはステンレス製ネジによって頭蓋骨に設置後、歯科用セメントで固定した。

術後、サルの十分な回復を待って、課題成績の確認と再訓練のための行動実験セッションを再開した。さらに、刺激位置を注視点まわりにランダムに回転させた ICT および FCT を数セッション行ない、刺激位置の回転によってサルの課題成績が低下しないことを確認した。このような方法で、方向選択性 IPFC ニューロンの受容野に合わせた刺激位置を用いる実験手続きにおいて、サルの課題遂行に問題がないことを確認したのち、神経活動記録を開始した。

神経活動記録において、単一ニューロンの活動を単離するまでのあいだ、サルは行動実験と同様、刺激位置を回転させていない ICT・FCT を課された。サルに課題を遂行させながらマニピュレータを操作し、ニューロン活動を探索した。単一ニューロン活動を単離したのち、刺激位置を回転させない 8 方向 ICT を繰り返し実施し、標準的な記憶誘導性眼球運動遂行中のニューロンの発火パターンを調べた。十分な試行数のデータが得られた段階で、ICT 中の活動をもとに、ニューロン活動の課題関連性および方向選択性の有無を

検討した。方向選択的活動がみられたニューロンについては、さらにその受容野にもとづいて刺激位置を回転させた ICT・FCT のデータを記録した (第 3.2.3 項参照)。方向選択性を有しないニューロンについても、一部の課題期間に顕著な課題関連活動をみせたものについては、刺激位置を回転しないままで FCT のデータを記録したが、データ数の不足からこの活動については本論文では報告しない。方向選択的活動および顕著な課題関連活動がみられなかったニューロンについては、FCT のデータ記録は行なわなかった。

3.2.6 データ解析

すべての統計解析には、他に言及しないかぎり第 2 章の行動学的解析とおなじ基準を用いた。

方向選択性

ニューロン活動の解析に際しては、試行内の時間経過に沿って、ベースライン期 **baseline period**、注視期 **fixation period**、前刺激期 **pre-cue period**、手がかり刺激呈示期 **cue period**、遅延期前期 **early delay**、遅延期後期 **late delay**、反応期前期 **early response**、反応期後期 **late response**、報酬期 **reward period** の 8 つの時間窓を設定した (Figure 3.2)。ベースライン期の発火頻度は、各試行における注視期開始の直前 1.0 秒間の発火頻度とした。注視期・前刺激期・手がかり刺激呈示期は、それぞれ、注視開始・周辺ターゲット呈示・手がかり刺激呈示にはじまる 1.0 秒・1.0 秒・0.5 秒間とした。遅延期前期は遅延期開始から 1.0 秒後までの 1.0 秒間、遅延期後期は反応の終了の 1.0 秒前から 0.5 秒前までの 0.5 秒間とした。反応期前期は反応終了の 0.3 秒前から反応終了までの 0.3 秒間、反応期後期は反応終了から 0.3 秒後までの 0.3

秒間とした。報酬期は報酬呈示から 0.7 秒後までの 0.7 秒間とした。課題関連活動の有無の検討には、個々のニューロンについて、試行ごとの上記時間窓における発火頻度を算出し、ベースラインと 8 つの時間窓での発火頻度の差を、Dunnett の方法による補正付き多重比較で検討した。その結果、ひとつ以上の課題期間においてベースラインからの有意な発火頻度の増減がみられた場合、そのニューロンを課題関連活動をもつニューロンとした。

ニューロン活動の方向選択性の検討には、合成ベクトル法および周期性正規分布を用いたフィッティングの 2 種類を用いた。合成ベクトル法においては、それぞれの課題期間について、8 方向の ICT のデータをもとに刺激条件ごとの平均発火頻度を求めた。この平均発火頻度をそれぞれの刺激方向へ向かうベクトルのノルムとし、8 つのベクトルの和をとることで、その課題期間におけるニューロン活動の合成ベクトルの方向を算出した。

$$m_{w,d} = \frac{1}{n_d} \sum_{t \in t_d} f_{w,t}$$

$$M_w = \sum_d m_{w,d} \cdot e_d$$

ただし、

- M_w : 時間 w での神経活動の合成ベクトル
- $m_{w,d}$: 時間 w ・ 刺激条件 d での平均発火頻度
- t_d : 刺激条件 d の試行
- n_d : 刺激条件 d の試行数
- $f_{w,t}$: 試行 t における時間窓 w での発火頻度
- e_d : 方向 d への単位ベクトル

とする。これにより、記録中のニューロンがそれぞれの時間窓において、どの程度方向選択的な活動を有していたかを検討した。合成ベクトルのノルムが大きければ、その時間窓において、ニューロンが特定の刺激条件の試行で選択的に強く活動していたことを意味し

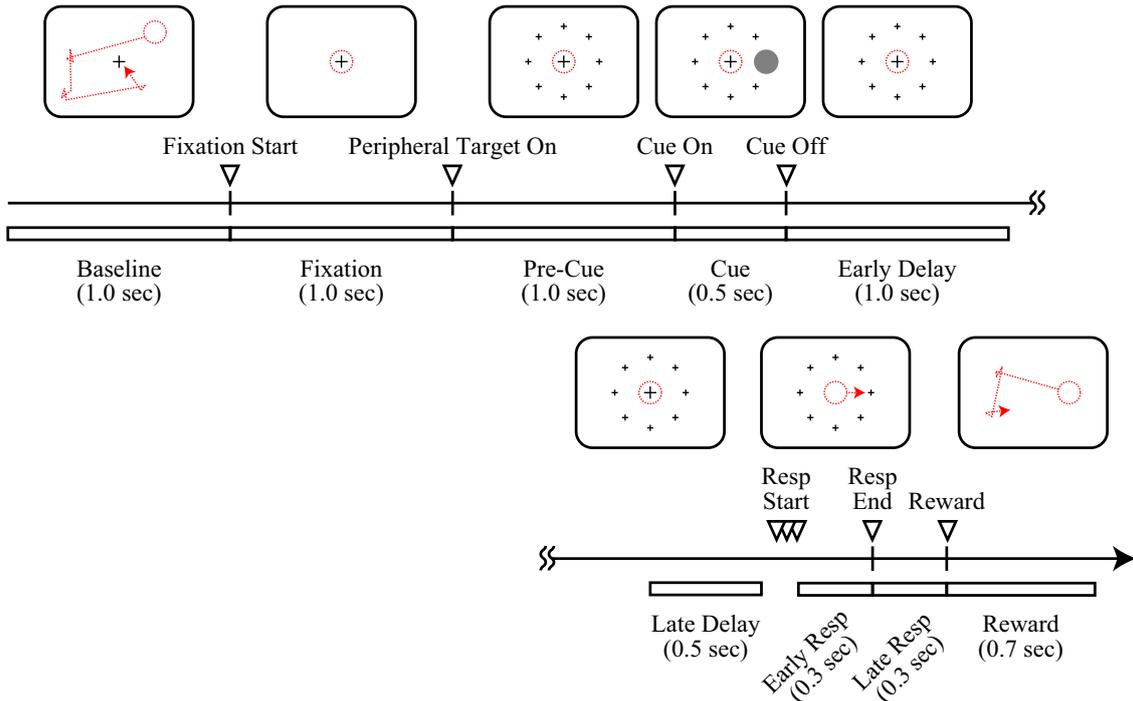


Figure 3.2 神経活動解析における時間窓

1 試行内における画面変化、サルの見点推移（赤線）および神経活動解析の時間窓。

ている。こうした方向選択的な応答をさらに定量するため、試行ごとのニューロンの発火頻度 f を、各試行の刺激条件 d の関数として周期性正規分布（von Mises 分布）によりフィッティングし、ニューロン活動のチューニング曲線を得た。

$$f(d | \mu, \beta, B, R) = B + R \cdot \frac{\exp(\beta \cdot \cos(d - \mu))}{\exp(\beta)}$$

ただし、

- $f(d)$: 刺激条件 d における発火頻度
- B : ベースライン発火頻度 (≥ 0)
- R : ピーク方向における拡大係数
- μ : 位置係数（ピーク角度）
- β : 密度係数

である。これにより求めたチューニング曲線の位置パラメータ μ を、そのニューロンの受容野方向とした。いずれの課題期間の発火頻度についてもフィッティングが収束しなかった場合、そのニューロンは方向選択性をもたないとみなした。

ROC 解析

本研究では、異なる試行条件間でのニューロンの発火頻度の差を定量するため受信者操作特性解析 **Receiver Operating Characteristic (ROC 解析)** を利用した (Britten et al., 1992; Shadlen and Newsome, 1996)。ROC 解析は、もともと精神物理学から派生した信号検出理論の枠組みにおいて、2つの心理量分布の差を定量するための手法である。しかし近年では、2群の発火頻度データについて、その分布の離れ具合を定量するための手法として、電気生理学的研究に広く利用されている。

解析では、50ms の時間窓を 25ms ずつスライドさせ、時間窓ごとに条件間の発火頻度の違いを定量した。各時間窓でのニューロンの発火頻度について、比較する 2 条件に含まれる試行での最小値から最大値までの範囲を 100 分割した。各分割点となる発火頻度につ

いて、その値よりも低い発火頻度を有した試行の割合をそれぞれの試行条件について算出してプロットすることで、**ROC 曲線**を得た。さらに ROC 曲線の下側面積 (**area under the ROC curve**) をとることで、2 条件間の発火頻度分布の分離を **ROC 値**として算出した。ROC 値は 0 から 1 までの値をとり、1 に近いほど目的とする一方の試行条件での発火頻度が高いことを、0 に近いほど対照群となるもう一方の試行条件での発火頻度が高いことを意味する。ROC 値が 0.5 であれば、2 つの試行条件間で発火頻度分布が重複し分離が悪いことを意味する。この ROC 値を各時間窓で求めることで、試行条件間での発火頻度の差の生起を ROC 値の時間推移として定量した。解析対象となるニューロン群の各時間窓での活動について、計算された ROC 値の 0.5 からの変移を 1 標本 t 検定により検定し、求められた無調整 p 値が連続した 5 つ以上の時間窓で 0.05 を下回ったとき、その期間の一番最初の時間窓の始点を、条件間での有意な活動の差のオンセットとした。

活動維持特性

IPFC の方向選択性ニューロンにおける空間位置情報の保持には、再帰的活動伝搬により発火状態を持続的に維持する神経回路のネットワーク特性が重要だと考えられる (Tsodyks et al., 1999; Kenet et al., 2003)。一方本研究では、これまでに知られている IPFC ニューロンの作業記憶関連応答が、個体自身による空間位置の自由選択に為す役割を明らかにすることを目的とする。そこで、記録された個々のニューロンについて、ある瞬間の活動が、時間をあけたのちの時間点においてどれだけ維持されているかを調べることで、細胞ごとの活動維持特性を定量し、こうした特性と自由選択との関連を検討した (Ogawa and Komatsu, 2010)。

ニューロンの活動維持特性の定量には、サルが空間位置情報の明示的な記憶をはじめめるまえの前刺激期の活動を用いた。前刺激期においては、その試行の課題条件や刺激・ペア条件はサルに知らされていないため、本解析ではすべての試行条件をプールして用いた。解析においては、まず前刺激期の開始後 0–800ms 間の期間を、100ms ごとの 8 つの時間窓に分割した。これらの時間窓について、1 試行ごとの発火頻度を求めた。さらに時間窓ごとのニューロンの平均発火頻度を算出し、その値をおなじ時間窓の各試行での発火頻度から差し引いた。これにより、1 試行ごとでの各時間窓での発火状態が、そのニューロンの平均的な発火パターンからどれだけばらついているかを算出した。そのうえで、一定の時隔を開けた 2 つの異なる時間窓のあいだで Pearson の積率相関係数を計算した。時間窓のあいだの時隔は 0ms (連続する 2 つの時間窓) から 600ms (最初の 100ms と最後の 100ms の時間窓) まで、100ms きざみの 7 条件となった。8 つの時間窓によりつくられる組み合わせのうち、時隔がおなじになるような異なる時間窓の組み合わせはプールし、ひとつの時隔条件についてひとつの相関係数を算出した。これにより個々のニューロンについて、0ms から 600ms までの 7 つの時隔条件について、その長さ離れた前刺激期の 2 つの時間窓のあいだで、試行ごとの発火状態の偶然の変動がどれだけ維持されているかを、7 つの相関係数の組として計算した。

ISI の系列相関

前項の解析では、刺激呈示前の神経活動の時間相関から、ニューロンの活動維持特性を定量した。しかしこうして求めた指標は、試行開始前の注視中という限られた期間の神経活動だけをもとに計算されたものである。

そこでこれとは別に、記録した全期間の活動をもとにニューロンの活動維持特性を定量する方法として、**スパイク間間隔 inter-spike interval (ISI)** の系列相関を算出した。ISI の系列相関の計算には、個々のニューロンについて、試行間間隔など課題外の期間も含む記録した全データを用い、隣接する発火間の時間差から ISI を計算した。そのうえで、連続する ISI のあいだで Pearson の積率相関係数を求めた。相関係数が高いほど、あるとき ISI が短ければそれに続く次の ISI も短く、また ISI が長ければ続く ISI も長くなる傾向にあることを意味する。ISI は各瞬間におけるニューロンの発火頻度の逆数に相当し、発火頻度そのものとおなじく細胞の活動状態の高さの指標であるため、ISI が時間的に相関しているということは、ニューロンが高い活動維持特性を有していることを意味する。

次元縮約

方向選択性 IPFC ニューロンの集団としての発火状態の違いを試行条件間で比較するため、**主成分分析 principal component analysis (PCA)** を用いた次元縮約を使用した (Briggman et al., 2005; Broome et al., 2006; Churchland et al., 2007; Shenoy et al., 2013)。この解析では、個々のニューロンについて、刺激呈示から $\pm 2000\text{ms}$ の 4000ms 間の各試行条件での活動を、 25ms ずつスライドする 50ms の時間窓で平均化した。こうして得られたニューロン集団の発火頻度推移を $M \times N$ の行列とし、主成分分析を適用した。ここで M は試行条件数と 1 試行での時間窓数の積、 N は解析対象としたニューロンの数である。主成分分析によって得られた第 1-3 主成分をもとに、各試行条件でのニューロン集団の発火パターンの状態変化を、3 次元空間内における点の軌跡として表わした。この 3 次元空間をニューロン集団活動による状態空

間 **neuronal state space** と呼ぶ。状態空間において、異なる試行条件間での集団の発火パターンの違いは、対応する 2 本の軌跡のあいだのユークリッド距離によって定量した。

集団活動の課題間相関

サルが空間位置を選ぶ過程で、IPFC ニューロンの表現する空間位置情報がどのように変化するかを検討するため、ICT と FCT におけるニューロン集団の発火パターンの相関を調べ、その類似性を条件間で比較した。ICT において、サルは単一の方向を呈示され、眼球運動の完了までのあいだ、その情報を保持しておかなければならなかった。よって ICT の正答試行における反応の直前の IPFC ニューロン集団の活動は、単一の空間位置情報を保持し、その方向への眼球運動を十分に準備し終えた状態とみなすことができる。一方で FCT においては、サルは 2 つの方向を呈示され、そのうち一方の方向をみずから選んで記憶誘導性眼球運動を遂行しなければならない。このとき、選択肢を呈示された時点では 2 つの空間位置情報が IPFC ニューロンの集団活動として符号化されるが、反応期が近づくにつれ、その活動は 1 方向への眼球運動を準備している ICT のものに類似していくと予想される。そこで本研究では、FCT 試行中における方向選択性 IPFC ニューロンの活動パターンが、ICT における反応期直前の状態とどの程度似ているかを調べることで、眼球運動方向の自由選択に必要な空間位置情報の保持と操作が、前頭連合野の神経回路網のなかでどのように実行されるかを検討した。

ICT に関しては、各ニューロンについて、眼球運動終了の 1000ms 前から 500ms 前までの 500ms 間の遅延期後期を時間窓として、試行条件ごとの発火頻度を求めた。FCT に関しては、試行内期間全域にわたり、 1ms ず

つスライドする 250ms の時間窓を用いて試行条件ごとの発火頻度を求めた。さらに各時間窓で求めた発火頻度について、ニューロンごとにその時間窓での全条件間の平均発火頻度を計算し、その値と各条件での発火頻度との差を求めた。これにより、そのニューロンの活動が、全条件の平均と比較して各試行条件でどれほど増減していたかを算出した。こうして求めた値について、ある方向へと反応した ICT 試行の反応期直前の時間窓と、おなじ方向をみずから選んで反応した FCT 試行の各時間窓とのあいだで、Kendall の順位相関係数を求めた。たとえば T_{in} へと反応した試行については、FCT の各ペア条件においてサルが T_{in} をみずから選んだ試行 (T_{in} 選択試行) での活動と、ICT における T_{in} 刺激試行での活動との相関を、FCT について時間窓を 1ms ずつスライドさせながら算出した。 T_{in} 以外の方向へと反応した試行については、FCT の各ペア条件においてサルが T_{out} をみずから選んだ試行 (T_{out} 選択試行) での活動と、ICT においておなじ方向を指示された試行での活動との相関を算出した。また T_{in} 以外へ反応した FCT 試行に関しては、おなじ T_{out} に反応を行なった ICT 試行との相関だけでなく、ICT の T_{in} 選択試行における反応直前の活動との相関も検討した。これは FCT において、最終的に T_{in} を選ばなかった試行における IPFC ニューロンの空間位置表象が、ICT において T_{in} の位置情報を保持しているときの活動とどのように異なるかを調べるためである。

ICT と類似したニューロン集団の活動パターンが、FCT における刺激呈示前後のどのタイミングでみられはじめるかを調べるため、各条件間で有意な相関が生じるオンセットを算出した。各試行条件、FCT の時間窓ごとに ICT との相関係数を計算すると同時に、その相関の有意性を無相関検定により確

認した。そして、求められた無調整 p 値が 0.05 を下回り、かつそれが FCT の手がかり刺激呈示期前後の期間における最後の時間窓 (遅延期開始後 1250–1500ms) まで継続していたとき、その期間の一番最初の時間窓の始点を有意な相関のオンセットとした。

3.3 結果

3.3.1 行動成績

前章での行動学的解析と同様に、神経活動記録中のサルの行動成績を調べた。ICT・FCT 各課題条件におけるサルの平均正答率は、monkey O ではそれぞれ 98.0% (ICT) と 98.3% (FCT)、monkey E では 99.8% と 99.9% だった。いずれの個体においても、課題間での有意な正答率の差はみられなかった (対応のある t 検定、無調整 $p = .35, .09$)。両課題の正答試行における反応時間は、monkey O では 304ms (ICT) と 299ms (FCT)、monkey E では 278ms (ICT) と 275ms (FCT) となり、やはり課題条件間での有意差はみられなかった (対応のある t 検定、無調整 $p = .15, .22$)。

3.3.2 方向選択的活動

課題遂行中の 2 頭のサルの IPFC より、計 444 個のニューロンの活動を記録した。このうち 107 個のニューロンが、刺激位置を回転させていない 8 方向の ICT の 1 つ以上の課題期間において、方向選択的な活動を示した。

Figure 3.3 に、代表例のニューロンにおける ICT 中の方向選択的活動を示す。このニューロンは、右上方向に視覚刺激が呈示されると一過性の強い応答を示し、さらに遅延期から眼球運動反応にかけて漸増する活動をみせた。こうした活動は、他の方向に刺激が呈示され、その位置をサルが覚えている遅延

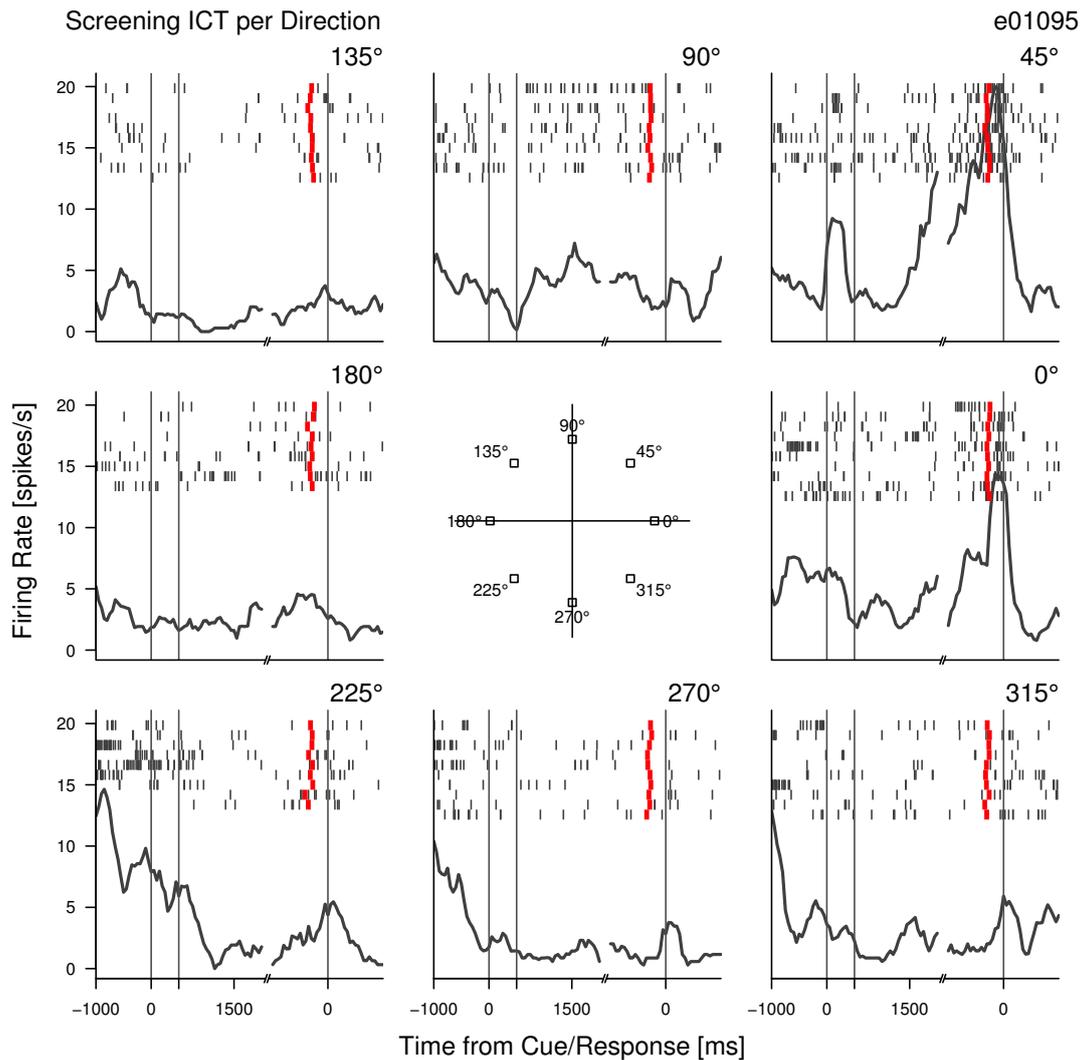


Figure 3.3 方向選択的な IPFC ニューロン活動

方向選択性をもつ単一の IPFC ニューロンの活動の代表例。横軸は試行内時間、縦軸はヒストグラムにより示されるニューロンの発火頻度を表わし、パネルの位置により各条件での刺激呈示位置を示す。各パネル、左半分は手がかり刺激呈示を、右半分は眼球運動の終了をゼロとして、ニューロンの活動を整理した。

期間においては、ほとんどみられなかった。

このような方向選択性をもったニューロンに関して、8 方向の ICT での活動から、もっとも強くニューロンが活動する刺激方向（受容野）を推定した。たとえば Figure 3.3 のニューロンは、右上および右方向の刺激条件において強く応答しており、最適となる受容野は 36° の方向と推定された。こうして推定されたニューロンの受容野をもとに、刺激の位置を注視点まわりに回転させ (Figure 3.1)、さらに ICT と FCT 中の活動を

記録した (Figure 3.4)。結果、84 個のニューロンについて、回転した刺激位置を用いた各試行条件を最低 5 試行ずつ記録できた。以下の解析では、これらのニューロンに関して、FCT 中のサルの選択と関連する課題関連活動を検討する。

3.3.3 選択予測応答

Figure 3.5 は、代表例の 2 つのニューロンにおける、回転した刺激位置での ICT お

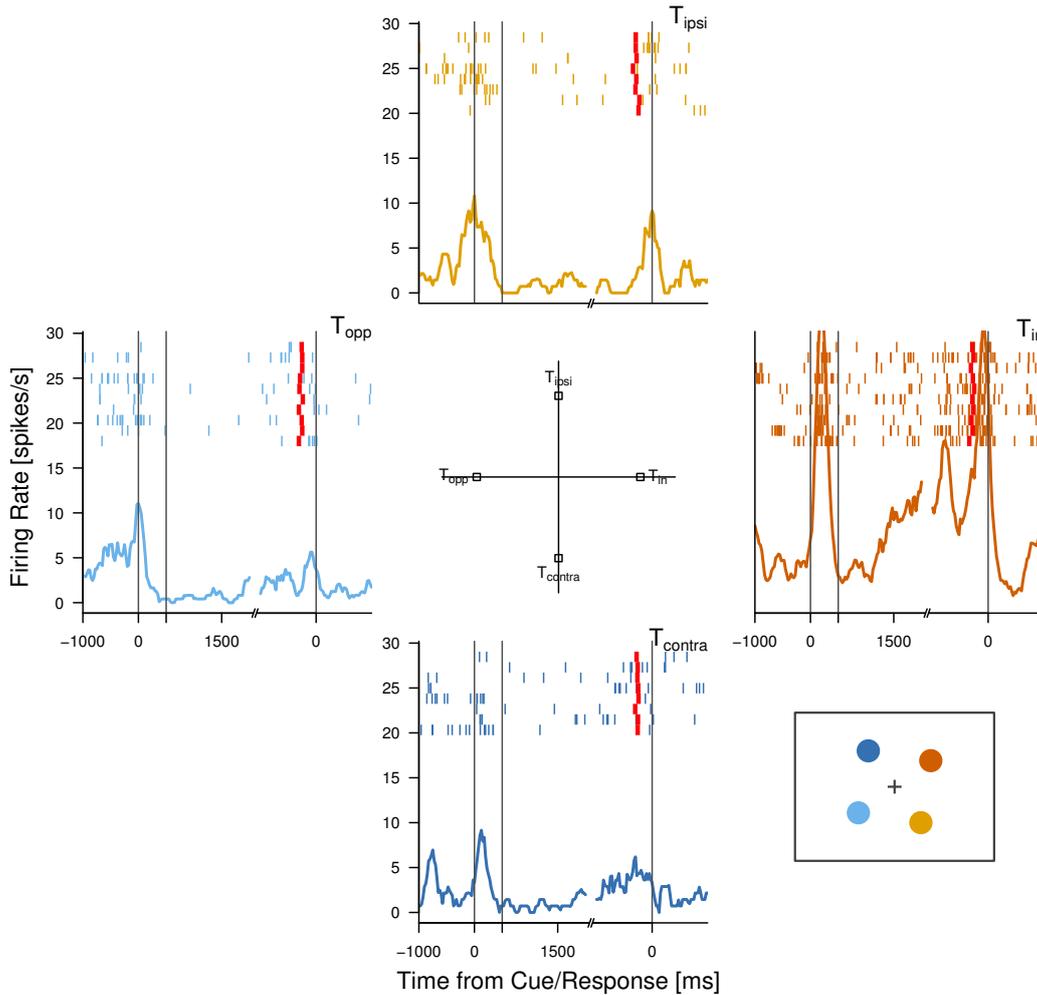


Figure 3.4 回転した刺激位置での方向選択性

Figure 3.3 と同一のニューロンにおける、回転した刺激位置を用いた ICT での T_{in} ・ T_{ipsi} ・ T_{contra} ・ T_{opp} 刺激試行での活動。ラスタ・ヒストグラムの表示は Figure 3.3 に従う。異なる色は刺激条件を表わし、右下差し込み図に実際の刺激位置を示す。このニューロンの受容野は周期性正規分布でのフィッティングから 36° と推定された。

よび FCT 中の活動である。a・b いずれのニューロンも、ICT の T_{in} 刺激条件で、他の位置に刺激が呈示された試行よりも強い応答をみせた。手がかり刺激呈示期の発火頻度について、 T_{in} 刺激試行と T_{out} 刺激試行間での対応のない t 検定から、両ニューロンとも、 T_{in} 刺激試行で有意に強い活動を示していた ($p < .05$)。そこでこれらのニューロンについて、さらに FCT 中の活動を検討した。Figure 3.5a に示したニューロンは、FCT においても、手がかり刺激呈示期に一過性の発火頻度増加をみせた。これは Figure 3.5 に示した 3 種類のペア条件において、いずれの試

行でも、刺激の一方がニューロンの受容野内に含まれていたためと考えられる。こうした視覚刺激対に対する応答は、各ペア条件において、サルが最終的にどちらの方向を選んだ試行であっても差がなかった。すなわちこのニューロンは、後続のサルの選択行動に関わらず、自身の受容野内に視覚刺激が呈示されれば、それに対しつねにおなじような応答をする細胞とみなすことができる。

一方、Figure 3.5b に示すニューロンも、FCT の手がかり刺激呈示期において、ICT と同様の一過性の活動増加をみせた。しかしその視覚刺激誘発性応答の強さは、おなじ刺激

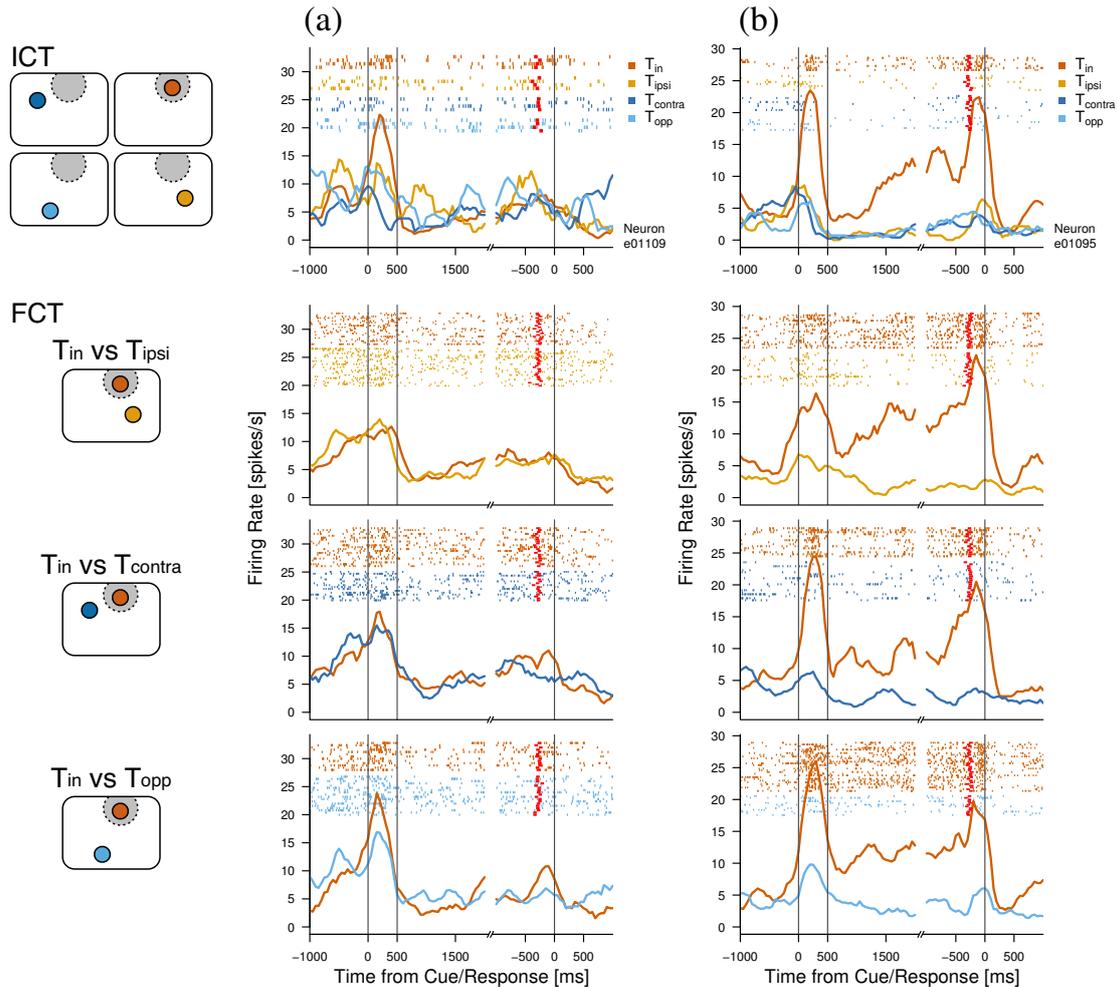


Figure 3.5 選択予測性応答

2つの代表例のニューロンにおける ICT・FCT 中の活動。ラスター・ヒストグラムの表示は Figure 3.3 に従う。各列はそれぞれ単一のニューロンの活動を表わしており、最上段が ICT、下3段は T_{in} を含む3種類のペア条件の FCT (上から T_{in} vs T_{ipsi} 、 T_{in} vs T_{contra} 、 T_{in} vs T_{opp}) での活動。ラスター・ヒストグラムの色は反応方向を表わす。

ペアが呈示された FCT 試行であっても、のちにその試行でサルが選択した方向に依存して異なっていた。呈示された T_{in} と T_{out} の2つから、サルが最終的に T_{in} を選択した試行において、このニューロンは、ICT での T_{in} 刺激試行と同様の強い一過性応答を示した。一方サルが T_{out} を選択した試行では、手がかり刺激として T_{in} が呈示されているにも関わらず、このニューロンは弱い応答しか示さなかった。このように、おなじ刺激ペアを呈示された FCT 試行において、サルの選択の違い(選択条件)に依存して生じたニューロン活動の差を、**選択予測応答 choice-predictive**

activity と呼ぶこととする。おなじペア条件の試行では、物理的にサルに呈示されている視覚刺激はおなじであるため、選択予測応答は外界からの刺激入力の違いによっては説明できない。サルみずからの選ぶ眼球運動方向を予測するような活動の差が、こうした試行内の早い時点からみられたことは、方向選択性ニューロンの活動が、空間位置の自由選択に何らかの役割を担っていることを示唆している。

試行内の選択予測応答の生起の推移をより詳細に検討するため、Figure 3.5b のニューロンの活動について、手がかり刺激呈示期

よりもさらに遡り、前刺激期の活動を調べた。その結果、ICTの前刺激期には T_{in} 刺激試行と T_{out} 刺激試行間で活動の差はみられなかったが（対応のない t 検定、 $p = .86$ ）、FCTにおいて、このニューロンは前刺激期の時点で有意な選択予測応答をみせていたことがわかった（ $p < .05$ ）。前刺激期においては自発発火自体が弱いため、条件間での発火頻度の差は小さいものの、手がかり刺激呈示期でみられたのと同様に、このニューロンの活動は、のちにサルが T_{in} を選択する試行において、 T_{out} を選択する試行よりもわずかに強くなっていた。このように、視覚刺激の呈示に先行してみられた、後続のサルの選択を予測する発火頻度の差を、**先行性選択予測応答 early choice-predictive activity** と呼ぶこととする。

本研究で用いた FCT では、手がかり刺激が4ヶ所のうちランダムな2ヶ所に呈示されるため、サルは刺激ペアが呈示されるまで、その試行でどの位置が選択肢となるのかわからない。また ICT と FCT はランダムに混ぜて呈示されるため、サルは手がかり刺激呈示期に入るまで、その試行が ICT か FCT かを知り得なかった。こうした手続き上の制約から、FCTにおいて、サルが刺激呈示よりもまえに、その試行での反応方向を選択しておくことは困難であった。このような課題構成において、前刺激期の時点からニューロンの活動にサルの選択を予測する差が認められたことは、この神経活動が単に個体の選択の結果を反映したものではなく、こうしたニューロンの活動の何らかの要因による強弱が、直後に続くサルの選択行動をバイアスするよう作用したことを示唆している（第3.4.1項参照）。

3.3.4 集団活動

代表例のニューロンで観察された選択予測性の発火頻度の違いや、手がかり刺激呈示以前の先行性選択予測応答は、記録した方向選択性ニューロン群の集団活動においても確認された。Figure 3.6 は、手がかり刺激呈示期に方向選択性を示した59個のニューロンについて、ICT・FCTにおける各試行条件での平均発火頻度と、 T_{in} - T_{out} 試行間で計算した ROC 値の推移を示したものである。ICTにおいては、 T_{in} 刺激試行と T_{out} 刺激試行間でニューロン活動に差が生じるのは手がかり刺激の呈示以降であったが、FCTにおいては、 T_{in} 選択試行と T_{out} 選択試行間で、前刺激期の時点から発火頻度に差がみられた。先行性選択予測応答は、 T_{in} を選択肢として含む3つのペア条件のすべてでみられた。時間窓ごとでのニューロン集団活動から、 T_{in} 選択試行と T_{out} 選択試行間での有意な発火頻度の差異は、刺激呈示の750ms前の時点から生じることがわかった。ただしペア条件ごとにみると、遅延期中盤までにかけての選択予測応答は T_{in} vs T_{ipsi} ペア条件でやや弱く、 T_{in} vs T_{contra} や T_{in} vs T_{opp} のペア条件よりもゆっくりと生起する傾向にあった（Figure 3.6d）。こうした T_{in} - T_{out} 条件間での発火頻度の差は、ICTにおいては刺激呈示の150ms後以降にのみ現われ、前刺激期にはみられなかった。

ペア条件による選択予測応答の強さの違いを検討するため、手がかり刺激呈示期におけるニューロンの平均発火頻度を試行条件間で比較した（Figure 3.7）。手がかり刺激呈示期に方向選択性を示したニューロン（ $n = 59$ ）について、ICTの手がかり刺激呈示期の平均発火頻度は、 T_{in} 刺激試行（20.2 Hz）において T_{ipsi} 刺激試行（12.0 Hz）・ T_{contra} 刺激試行

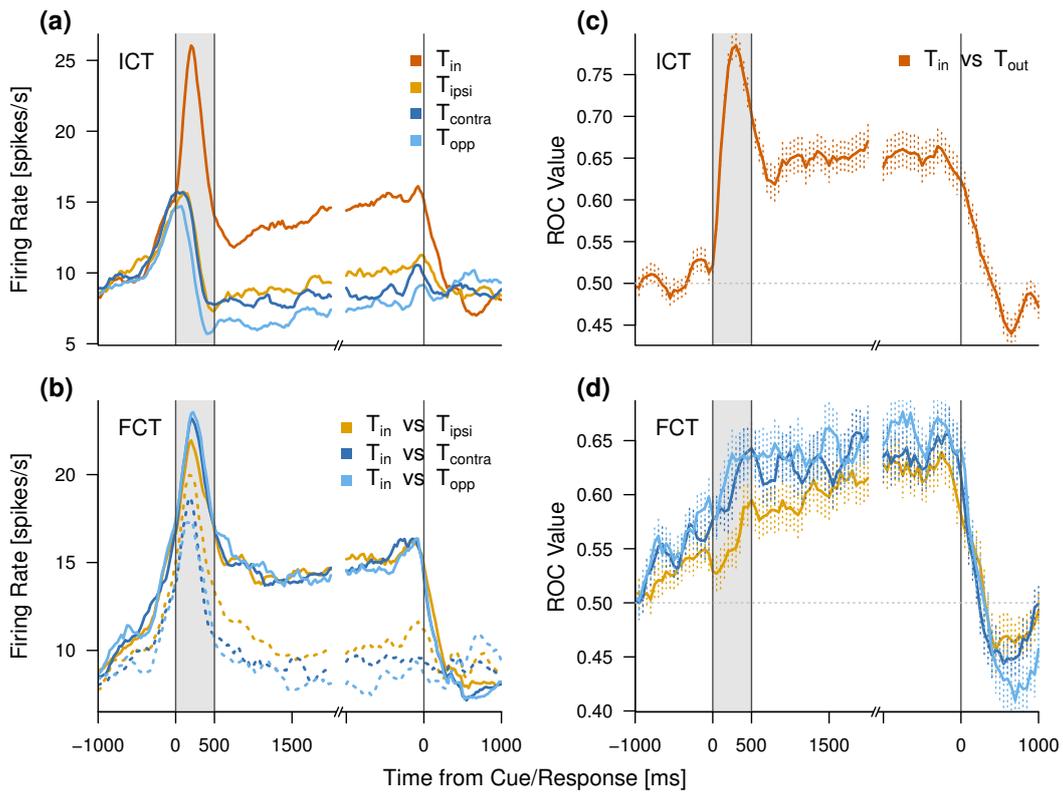


Figure 3.6 ポピュレーションヒストグラム

手がかり刺激呈示期に方向選択性をみせた 59 個のニューロンにおけるポピュレーションヒストグラム (a・b) と ROC 値の推移 (c・d)。a・c は ICT、b・d は FCT のデータを示す。

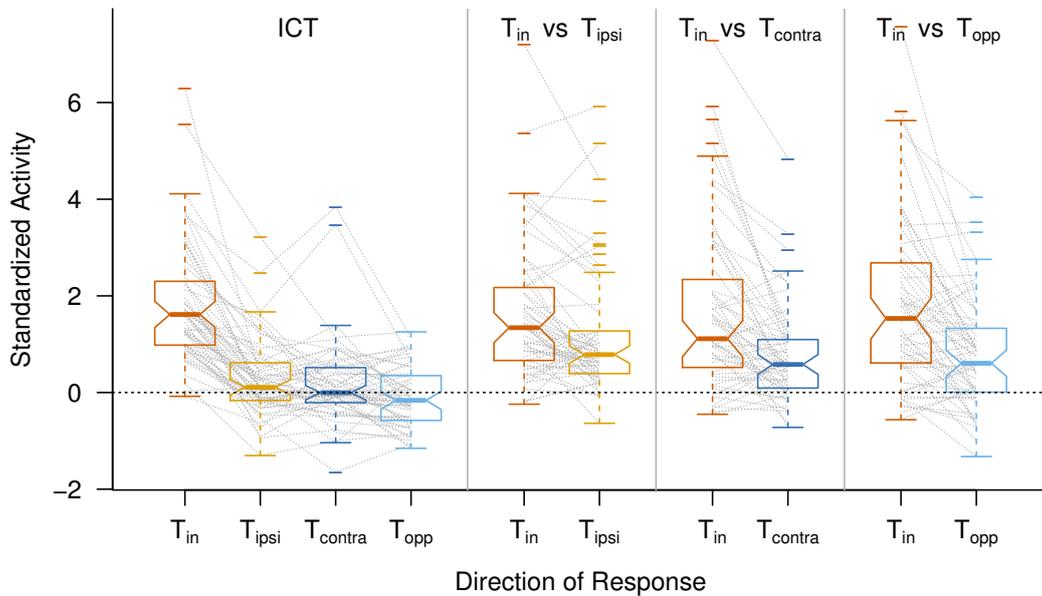


Figure 3.7 手がかり刺激呈示期における各試行条件での発火頻度

手がかり刺激呈示期における方向選択性ニューロンの平均発火頻度。横軸は試行条件、縦軸は標準化した発火頻度を表わす。左から、4 条件の ICT と、各 FCT ペア条件においてサルがそれぞれの方向を選んだ試行での活動。線で結ばれた点は同一のニューロンの発火頻度を意味する。各ニューロン、前刺激期の 1000ms 間の全試行条件間での発火頻度の平均と標準偏差をもとに、発火頻度を z 得点化して表示した。

(11.6 Hz)・ T_{opp} 刺激試行 (9.8 Hz) のいずれよりも高かった (対応のある t 検定、調整済み $p < .001$)。また、これらのニューロンの FCT の手がかり刺激呈示期の平均発火頻度について、同一ペア条件で異なる選択をした試行間で比較すると、 T_{in} 選択試行において T_{out} 選択試行よりも高かった (調整済み $p < .001$)。ペア条件間で T_{in} 選択試行の発火頻度を比較すると、 T_{in} vs T_{ipsi} 試行 (19.4 Hz)、 T_{in} vs T_{contra} 試行 (20.2 Hz)、 T_{in} vs T_{opp} 試行 (20.6 Hz) の3つのペア条件間で、どの組み合わせのあいだにも有意な違いはみられなかった (調整済み $p = .94, .89, .94$)。一方、 T_{out} 選択試行での発火頻度をペア条件間で比較すると、 T_{in} vs T_{ipsi} 試行 (16.9 Hz) において、 T_{in} vs T_{contra} 試行 (14.9 Hz) および T_{in} vs T_{opp} 試行 (14.9 Hz) のいずれよりも発火頻度が高い傾向がみられた (調整済み $p = .060, .065$)。 T_{in} vs T_{contra} 条件と T_{in} vs T_{opp} 条件のあいだでは、 T_{out} 選択試行での発火頻度に有意な差はなかった (調整済み $p = .97$)。

このように方向選択性 IPFC ニューロンは、最終的にサルがそのニューロンの受容野の位置を選ぶ試行 (T_{in} 選択試行) では、選ばなかった選択肢に関わらずおなじ程度の活動増加をみせた。一方でサルが最終的にニューロンの受容野の位置を選ばない試行 (T_{out} 選択試行) では、選択肢のうちひとつがみずからの受容野に含まれていたとしても、ニューロンは弱くしか応答しなかった。ただし、サルが選んだ T_{out} 選択肢がニューロンの受容野に対して同側半視野にあった場合 (T_{in} vs T_{ipsi} 条件での T_{out} 選択試行)、選択した方向が対側半視野にある場合 (T_{in} vs T_{contra} および T_{in} vs T_{opp} 条件での T_{out} 選択試行) と比べて、ニューロンはやや強く応答する傾向がみられた。

同様の結果は、手がかり刺激呈示期の活

動に基づく ROC 値の比較からも得られた (Figure 3.8)。手がかり刺激呈示期に方向選択性を示したニューロンについて、手がかり刺激呈示期の選択条件間での ROC 値を計算したところ、Figure 3.6d でみられていたとおり、 T_{in} vs T_{ipsi} 、 T_{in} vs T_{contra} 、 T_{in} vs T_{opp} のすべてのペア条件において、平均の ROC 値は有意に 0.5 より大きかった (1 標本 t 検定、調整済み $p < .001$)。しかしペア条件間で比較すると、 T_{in} vs T_{ipsi} 条件における平均 ROC 値がもっとも小さく、このペア条件においては、 T_{in} - T_{out} 条件間での発火頻度の差異が小さかったことが示唆された。

3.3.5 選択予測応答と活動維持特性

このように前頭連合野の方向選択性ニューロンは、集団全体として選択肢の空間位置情報を不均一に表現し、初期の時点でより強く表現されていた方向が、その試行での選択方向になりやすい傾向が見出された。しかし記録したすべてのニューロンがこのような選択予測応答をもったわけではない。Figure 3.9 は、Figure 3.6 に示した ICT の手がかり刺激期に方向選択性を示したニューロンを、さらに FCT における前刺激期・手がかり刺激呈示期の選択予測応答の有無によって二分し、それぞれの集団のポピュレーションヒストグラムを描いたものである。図に示すとおり、方向選択性ニューロンのなかには、FCT 試行の前刺激期や手がかり刺激呈示期に、これまでみてきたような選択予測応答をみせるニューロン (Figure 3.9a) と、そのような活動はみせないニューロン (Figure 3.9b) の双方が存在した。

これらの2群は、あくまで FCT における選択予測応答の有無によって分類したものである。しかし両ニューロン集団には、その方向選択的な課題関連活動の様態にも明確な違

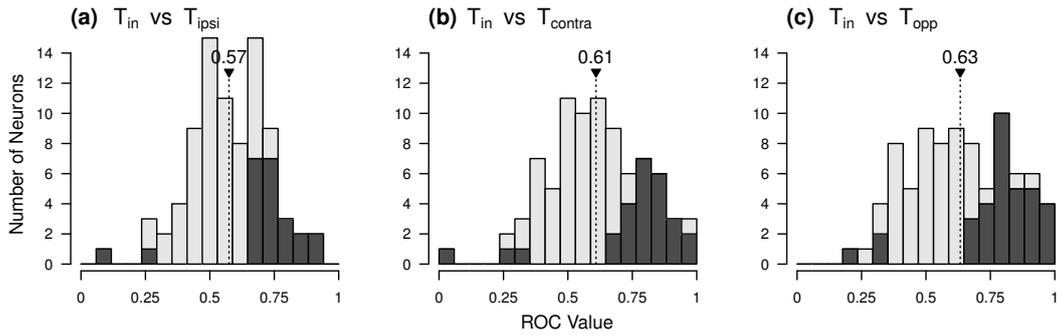


Figure 3.8 手がかり刺激呈示期の ROC 値の分布

手がかり刺激呈示期に方向選択性を示したニューロンにおける、FCT の各ペア条件での手がかり刺激呈示期の ROC 値の分布。横軸は T_{in} - T_{out} 選択試行間での ROC 値、縦軸はニューロン数。各パネルは異なるペア条件のデータを表わす。

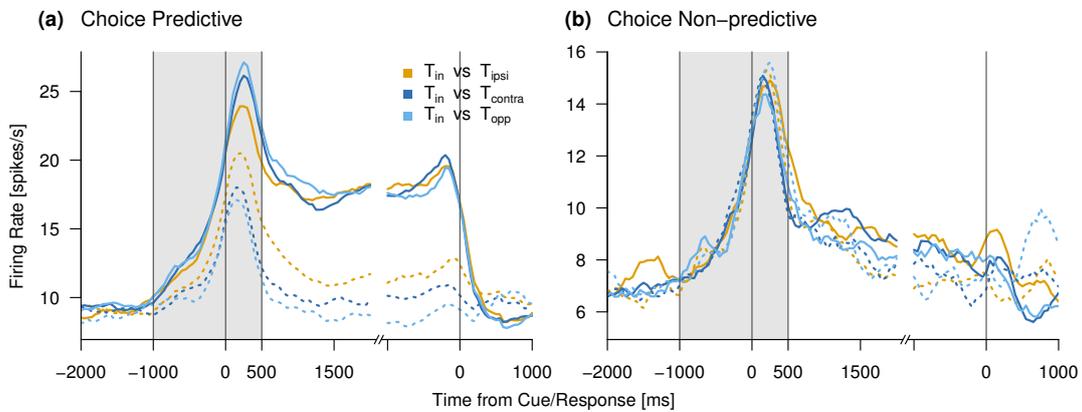


Figure 3.9 選択予測応答の有無と記憶関連活動

手がかり刺激呈示期に方向選択性を示したニューロン ($n = 59$) を、FCT の前刺激期・手がかり刺激呈示期における選択予測応答の有無により 2 群にわけ、群ごとに算出した FCT 中の活動のポピュレーションヒストグラム。横軸は手がかり刺激呈示および眼球運動終了からの時間、縦軸は発火頻度を表わす。

いがみられた。FCT において選択予測応答をもつニューロンは、遅延期においても T_{in} 選択試行では持続的な活動を維持していた (Figure 3.9a)。こうした遅延期における選択条件間での活動の差は、ICT における遅延期間の持続発火とおなじく、すでに選び終えた T_{in} という方向の情報を保持することに関連した活動と考えられる。しかし FCT において選択予測応答をもたないニューロンは、 T_{in} および T_{out} 選択条件間で発火頻度に差がないだけでなく、手がかり刺激呈示期に生じた一過性応答がすぐに終息し、遅延期においては活動が大幅に減弱していた (Figure 3.9b)。この結果は、自由選択条件においてニューロ

ンの活動の強弱が後続の選択と相関するかどうか、そのニューロンが空間位置情報を持続的に保持する能力を有する否かと密接に関連している可能性を示している。

このように、FCT での眼球運動方向の自由選択において方向選択性ニューロンが与える影響は、持続性の遅延期応答として観察されるような、空間位置情報を保持する IPFC ニューロンの特徴的な機能と関連している可能性がある。こうした点をさらに検討するため、ICT・FCT の両課題において、同一のニューロンがみせる課題関連活動の関係を調べた。各ニューロンについて、FCT の前刺激期および手がかり刺激呈示期 (刺激呈

示の 1000ms 前から 500ms 後までの 1500ms 間)における活動について、ペア条件をプールし、 T_{in} 選択試行と T_{out} 選択試行のあいだでの ROC 値を求めた。これはこの期間における、ニューロンの選択予測応答の強さの指標とみなすことができる。一方、ICT の遅延期中盤(遅延期開始の 1000–1500ms 後の 500ms 間)の活動から、 T_{in} 刺激試行と T_{out} 刺激試行のあいだでも ROC 値を計算した。この値はニューロンごとの方向選択性遅延期間活動の強さを示している。これは言い換えれば、手がかり刺激が消灯されてもなお、ニューロンがその空間位置の情報を、自身の発火頻度としてどれだけ保持しておくことができるかを表わす指標といえる。これらの指標間の相関を調べたところ、ICT において方向選択性遅延期応答の強いニューロンほど、FCT における前刺激期や手がかり刺激呈示期の選択予測応答が強いことがわかった (Figure 3.10a, $p < .001$)。このことは、FCT において方向選択性ニューロンの早期の活動が後続のサルの選択を左右するという現象が、ICT での持続的な遅延期間活動にみられるような、IPFC ニューロンの活動維持特性と関連していることを示唆する。

そこで Figure 3.9 とおなじく、FCT の前刺激期・手がかり刺激呈示期での選択予測応答の有無によってニューロンを分類し、グループ間において、ニューロンの活動維持特性の指標を比較した。その結果、FCT において早期の選択予測応答を示すニューロンは、前述のとおり ICT での方向選択性遅延期間活動が強く (Figure 3.10c、対応のない t 検定、 $p < .001$)、また前刺激期の活動において、長い時隔によって隔てられた時間窓のあいだでも、試行ごとでの偶然の発火状態の高低が維持されていた (Figure 3.10d、 $p < .05$)。さらに ISI の系列相関からも、FCT で早期の選択予測応答を示すニューロ

ンのほうが、高い活動維持特性を示す傾向がみられた (Figure 3.10e、 $p = .07$)。

3.3.6 状態空間を用いた集団活動の比較

各ペア条件の FCT 試行において、方向選択性ニューロンによる情報表現の推移を調べるため、主成分分析による次元縮約と、状態空間を用いたニューロン集団の活動状態の可視化を行なった。この解析では、すべての方向選択性ニューロン ($n = 84$) の活動をもとに、各試行条件の手がかり刺激呈示期前後の発火パターンの違いを、状態空間内の軌跡として表わした (Figure 3.11)。ICT において、 $T_{in} \cdot T_{ipsi} \cdot T_{contra} \cdot T_{opp}$ の 4 刺激条件の軌跡は、手がかり刺激呈示期に入るまで、空間内の近傍の範囲にとどまっていた (Figure 3.11a)。その後、手がかり刺激呈示期に入ると、刺激呈示による方向選択的な強い一過性応答を反映して、 T_{in} 刺激試行の軌跡が他の刺激条件の軌跡から大きく分離した。一方 FCT においては、 T_{in} 選択条件と T_{out} 選択条件の軌跡は前刺激期に分離しはじめ、手がかり刺激呈示期の開始の時点で、空間内のわずかに離れた位置に達していた (Figure 3.11b)。その後、刺激が呈示されると、 T_{in} 選択試行では ICT の T_{in} 刺激試行に、 T_{out} 選択試行では ICT の T_{out} 刺激試行にそれぞれ類似した軌跡をとり、選択条件間で大きく離れた位置へと移行した。

しかし T_{in} vs T_{ipsi} ペア条件の T_{out} 選択試行では、状態空間内に表わされた集団活動パターンは、他のペア条件と比べ T_{in} 選択条件のものにより近い軌跡をとる傾向がみられた。こうしたペア条件の効果を定量するため、各ペア条件の T_{in} - T_{out} 選択試行間で、各時間点ごとに対応する 2 点間の距離を計算することで、2 つの軌跡の分離の時間推移を調

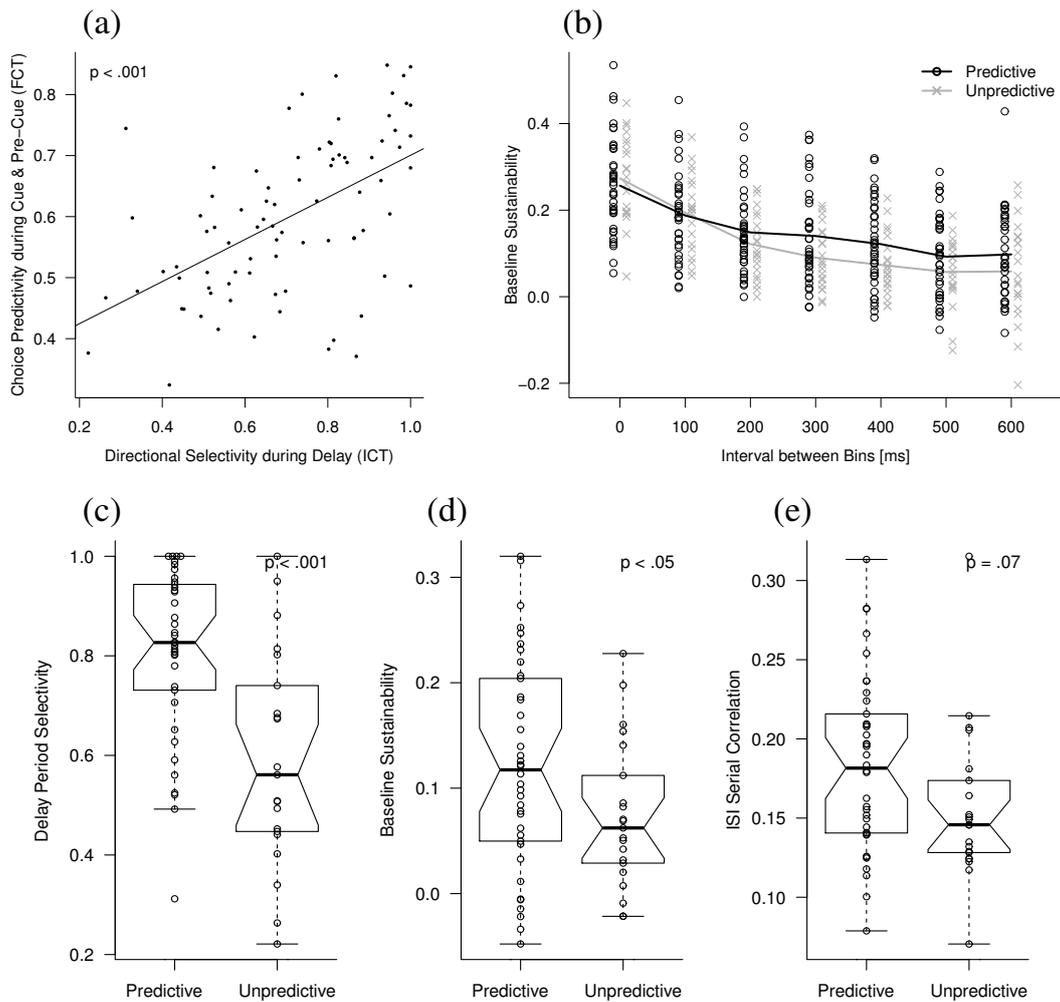


Figure 3.10 選択予測応答の強さと活動維持特性の関係

(a) ICTの遅延期の活動から算出した記憶関連応答強度と、FCTの前刺激期・手がかり刺激呈示期の活動から算出した選択関連応答強度の相関。両者のあいだには強い正の相関がみられた ($p < .001$)。 (b) 発火頻度の時間相関により求めたニューロンの活動維持特性の群間比較。選択予測応答を示すニューロン (黒色) は、より長い時隔で隔てられた時間窓のあいだでも、比較的高い発火頻度の相関を保っていた。 (c-e) 選択予測応答の有無による、グループ間での活動維持特性の指標の比較。FCTの前刺激期や手がかり刺激呈示期に選択予測応答を示すニューロンは、ICTの遅延期に方向選択的発火を維持しており (c)、長い時隔条件での活動維持性も高かった (d、時隔=400ms)。またISIの系列相関においても、より高い活動維持特性をみせる傾向にあった (e)。

べた (Figure 3.11c)。その結果、 T_{in} vs T_{contra} および T_{in} vs T_{opp} ペア条件では、 T_{in} 選択試行と T_{out} 選択試行での軌跡間の距離は、手がかり刺激の呈示と同時に大きく増加した。しかし T_{in} vs T_{ipsi} ペア条件では、手がかり刺激呈示期における軌跡間の距離は比較的小さく、その後、遅延期にかけてだんだんと増加していく傾向にあった。手がかり刺激呈示期に含まれる全時間点での T_{in} - T_{out} 選択条件間距離の平均は、 T_{in} vs T_{ipsi} ペア条件で 24.7、

T_{in} vs T_{contra} ペア条件で 66.5、 T_{in} vs T_{opp} ペア条件で 72.8 となり、 T_{in} vs T_{ipsi} ペア条件でもっとも小さかった。対応のある t 検定により、すべてのペア条件間で、手がかり刺激呈示期の T_{in} - T_{out} 選択条件間距離に有意な差がみられた (調整済み $p < .001$)。

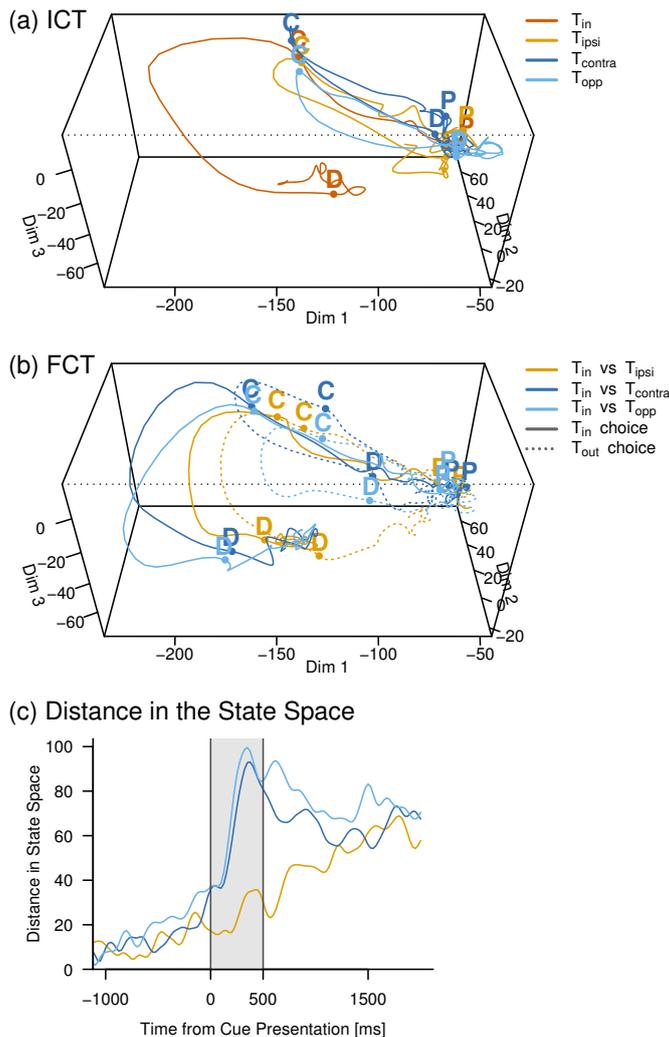


Figure 3.11 状態空間における集団活動パターン

(a・b) 前刺激期から遅延期半ばまでの方向選択性ニューロンの活動状態の推移。全ニューロンにおける各試行条件での活動の推移をPCAにより次元縮約し、状態空間内の軌跡として表わした。ICT (a) および FCT (b) での活動は、単一のPCAによりおなじ主成分空間へ縮約したが、軌跡の識別のため別個のパネルに表示した。軌跡の色は刺激条件 (ICT) またはペア条件 (FCT) を表わし、FCTにおける実線と点線は T_{in} および T_{out} 選択条件を示す。アルファベットは、それぞれ前刺激期 (P: pre-cue)、手がかり刺激呈示期 (C: cue) および遅延期 (D: delay) の開始の時点を示す。(c) FCTにおける T_{in} - T_{out} 条件の軌跡間の距離。横軸は刺激呈示からの時間、縦軸は状態空間内での距離。手がかり刺激呈示期 (網掛け部) において、 T_{in} vs T_{ipsi} 条件では軌跡間の急激な分離がみられなかった。

3.3.7 空間位置表象形成の時間推移

ここまでの解析から、空間位置情報の表象を担うIPFCの方向選択性ニューロンの活動が、サル自身による眼球運動方向の自由選択にも関与していることがわかった。またそのとき、方向選択性ニューロンの活動による空間位置情報の符号化と選択にともなう修飾の過程は、2つの選択肢が同一半視野内に存在する場合と、両半視野にわかれて存在する場合とで、異なる時間経過をたどる可能性が示唆された。こうした結果を精査するため、ICT・FCTという異なる課題間で、ニューロン集団の活動パターンの相関を調べた。こ

の解析では、ICTにおける眼球運動反応直前の方向選択性ニューロンの発火パターンを、単一の空間位置情報を符号化しているときのIPFCの見本的活動状態とみなした。そのうえで、FCTにおける神経活動がこの見本状態とどの程度似ているかを調べることで、FCTで呈示された複数の空間位置情報から、求められた眼球運動反応のための単一の空間位置情報がどのように形成されるのかを、異なるペア条件・選択条件間で比較した。

Figure 3.12a・bは、FCTにおける各条件の試行について、その条件とおなじ方向へと反応したICTの活動との相関を調べた結果を示している。相関係数が高くなるほど、その時点におけるFCT中の方向選択性ニュー

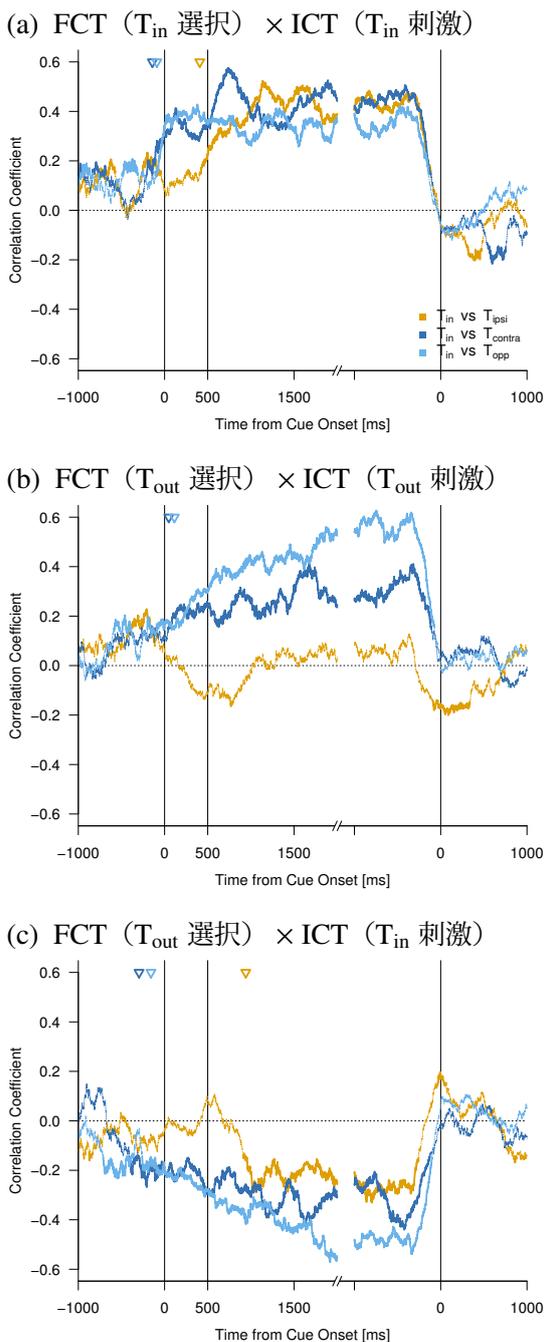


Figure 3.12 FCTにおける空間位置表象形成過程

ICTにおける反応直前の活動状態との相関から求めた、FCTの各試行条件における空間位置表象の形成過程。横軸は試行内時間、縦軸は相関係数。異なる色はFCTにおけるペア条件を表わし、太い実線は有意な相関のみられた範囲を、パネル上部の三角形はそのオンセットを示す。(a) FCTの各ペア条件の T_{in} 選択試行での活動と、 T_{in} が指示されたICTの反応直前での活動との相関。(b) FCTの T_{out} 選択試行と、おなじ方向が指示されたICTの T_{out} 刺激試行との相関。(c) FCTの T_{out} 選択試行と、ICTの T_{in} 刺激試行との相関。

ロンの活動パターンが、おなじ方向への眼球運動の準備を整えたICTの反応期直前の状態と類似していたことを示す。 T_{in} vs T_{contra} および T_{in} vs T_{opp} ペア条件では、手がかり刺激呈示期の早期やそれ以前の時点から有意な相関がみられ、各条件での有意な相関のオンセットは、 T_{in} vs T_{contra} 条件では刺激呈示の142ms前 (T_{in} 選択試行) および48ms前 (T_{contra} 選択試行)、 T_{in} vs T_{opp} 条件では90ms前 (T_{in} 選択試行) および113ms前 (T_{opp} 選択試行) だった。一方、 T_{in} vs T_{ipsi} ペア条件の場合、有意な相関のオンセットは T_{in} 選択試行で刺激呈示の408ms後であり、 T_{ipsi} 選択試行では、ICTでの活動パターンとの有意な相関が検出されなかった。このことは、2つの選択肢が同側半視野内に存在する場合、与えられたふたつの空間位置表象から一方が選択される過程が、選択肢が異なる半視野にわかれているときは異なる動態をとることを意味している。

さらにFCTの T_{out} 選択試行に関しては、同一の方向の情報を保持していたICT試行との相関だけでなく、ICTの T_{in} 刺激試行の反応期直前の活動との相関の時間推移も調べた (Figure 3.12c)。これは T_{out} をサルがみずから選んだ試行において、同時に呈示されていた T_{in} 刺激の情報を、その位置を担う方向選択性ニューロンがどのように表現していたかを調べるためである。解析の結果、 T_{in} vs T_{contra} および T_{in} vs T_{opp} ペア条件の T_{out} 選択試行では、刺激呈示の296ms前および158ms前から、ニューロンの活動パターンがICTの T_{in} 刺激試行とは異なりはじめ、以降の試行内期間を通じてそれが維持されていることがわかった。すなわちこうした T_{out} 選択試行では、視覚刺激としては T_{in} も呈示されてはいたものの、IPFCニューロンの活動として、 T_{in} の空間位置情報を表象した状態にはなっていなかったのだと考えることがで

きる。しかし T_{in} vs T_{ipsi} ペア条件では、最終的にサルが T_{ipsi} を選択した試行でも、ニューロンの集団活動が ICT の T_{in} 刺激試行と有意に異なりはじめるのは、刺激呈示の 941ms 後であった。この結果は、2つの手がかり刺激が同側半視野内にある場合、最終的には選択されない T_{in} の空間位置情報がネットワーク内から明示的に抑制されるまでにより長い時間がかかることを意味している。

3.4 考察

本章では、眼球運動方向の自由選択課題を用い、前頭連合野外側領域の方向選択性ニューロンが自由選択において為す役割を検討した。FCT で T_{in} (ニューロンの受容野内の刺激位置) が最終的に選ばれる試行において、手がかり刺激呈示期の方向選択的活動は、 T_{out} が選ばれる試行よりも強かった。こうした選択予測応答は、手がかり刺激呈示よりも前の時点からみられはじめていた。

IPFC ニューロンは空間位置情報を短期的に保持する視空間性作業記憶に関与することが知られているため、こうした FCT における選択と関連した手がかり刺激呈示期・前刺激期の活動と、ICT における記憶に関連した遅延期の活動との関係を調べた。その結果、ICT の遅延期において方向選択的な持続性応答を維持しているニューロンほど、FCT の手がかり刺激呈示期・前刺激期において、強い選択予測応答をみせることがわかった。またニューロンごとの活動維持特性の解析から、選択予測応答をもつニューロンは、活動状態を維持する能力がより高いことが示された。これらの結果は、IPFC ニューロンが空間位置表象の強さによって眼球運動方向をバイアスする過程に、活動状態の持続により外界刺激の非存在下でも情報を維持するための、作業記憶を支える前頭連合野神経回路網とお

なじ神経基盤が関与していることを示している。

さらに本研究では、FCT における 2つの選択肢の配置が、前頭連合野の空間位置表象間の競合にどのような影響を与えるかを調べた。その結果、 T_{out} 刺激が T_{in} 刺激とおなじ半視野内に存在する場合、両者が左右の半視野にわかれて配置された場合よりも、IPFC ニューロンのみせる選択予測応答が弱いことがわかった。このことは、IPFC の神経回路網における複数の空間位置表象間での相互干渉過程は、それらが半視野をまたぐか否かに依存して、異なる局所回路動態により進行する可能性を示している。

3.4.1 先行性選択予測応答の生起メカニズム

本研究の実験手続きでは、ICT と FCT が試行ごとにランダムに呈示された。また FCT 試行においても、選択肢は 4カ所のうち 2カ所がランダムに呈示された。そのためサルは、手がかり刺激呈示期に入るまで、その試行において眼球運動方向をみずから選択する余地があるかどうか、その選択肢がいずれの組み合わせになるのかも知り得なかった。このような課題構成においても前刺激期に選択予測応答がみられたことは、IPFC ニューロンのこうした活動が単にサルの選択の結果を反映したのではなく、サルの選択にバイアスを与える原因であることを示唆している。

手がかり刺激が呈示される以前にも、方向選択性 IPFC ニューロンの活動は一様ではなく、試行ごとに偶然の活動の強弱を有していると考えられる。こうした活動のゆらぎは、試行開始前の時点で IPFC に存在する空間位置表象の、ベースラインのゆらぎとみなすことができる。このような試行開始前の

空間位置表象のゆらぎは、個々のニューロンで独立に生じているわけではなく、方向選択性ニューロン間に存在する促通・抑制回路によって、多くの細胞間で共有されていると考えられる。すなわちある試行の開始前において、記録中のニューロンの発火頻度がたまたま高かったとすれば、そのニューロンと似た方向選択性をもつニューロンの活動も相互促通を通してやや高まり、逆に異なる方向選択性をもったニューロンの活動は、介在ニューロンを介して抑制を受けるため、平均よりも弱められることが予想される。このような状態において、記録中のニューロンの受容野位置 (T_{in}) に選択肢が呈示されると、もともと存在したやや高い活動状態に後押しされるかたちで、通常よりも強く T_{in} の情報が表象される。その結果、その後の遅延期における 2 表象間の競合過程においても、先にバイアスを受けていた T_{in} が他の方向の表象に打ち勝ち、最終的にサルが T_{in} を選択する可能性が高くなると考えられる。そのため、サルが行なった選択の結果に基づいて試行を分類すると、前刺激期の時点で記録中のニューロンの活動が高かった試行が T_{in} 選択条件に、低かった試行が T_{out} 選択条件に集められるために、個体が選択肢の情報を知らない刺激呈示以前の時点から、選択予測応答がみられうると考えられる。

こうした神経活動のゆらぎによる後続の行動への影響は、価値に基づく意思決定 (Platt and Glimcher, 1999) や知覚的意思決定 (Shadlen and Newsome, 2001) の先行研究においても報告されている。たとえば Shadlen and Newsome (2001) は、ランダムドットモーション課題を用い、サル LIP のニューロン活動から後続のサルの知覚弁別の回答が予測できることを報告している。ランダムドットモーション課題において、点群の運動の同期率が高く、刺激の観察から正しい反応方向

が明確に判断できる試行においては、選択と相関する LIP ニューロンの神経活動は刺激呈示後に徐々に生じはじめる。それに対し、運動同期が 0% の完全にランダムな刺激が呈示された試行においては、刺激呈示よりも早い段階で後続の選択と相関する活動の差がみられる。一方で Rolls and Deco (2011) は、このような試行開始前に存在する神経活動のゆらぎが、刺激呈示後にネットワーク総体としての選択をバイアスしうることを、**integrate-and-fire** モデルによる計算機シミュレーションを用いて示している。本研究において、もっとも単純化された選択場面である自由選択課題において、こうした先行研究と一致する先行性選択予測応答がみられたことは、神経活動のゆらぎによる選択への影響が、特定の課題要素に依存せず、意思決定の神経科学的メカニズムにおいて通底する基本原理である可能性を示している。

3.4.2 記憶と意思決定の共通の神経基盤

これまでの遅延反応課題を用いた研究から、IPFC における方向選択性の持続的遅延期間活動は、視空間性作業記憶の神経基盤だと考えられている (Funahashi et al., 1989, 1990; Goldman-Rakic et al., 1990; Miller and Cohen, 2001; Fuster, 2008)。記憶内容に応じた異なるニューロン集団の、数百 ms から数秒のスパンで続く高頻度発火状態の維持は、単一ニューロン内での生理学的過程のみでは説明が困難である。そのためこうした IPFC ニューロンの活動特徴は、再帰性フィードバック入力によるループを含む、前頭連合野の神経回路特性によって支えられていると考えられている (Constantinidis and Wang, 2004; Wang, 2013)。

本研究の結果は、こうした前頭連合野の神

経回路網が有する特徴が、複数の空間位置表象間での競合を介する意思決定場面においては、刺激呈示に先行する神経活動状態のゆらぎを持続・拡大させ、そのゆらぎに、最終的な個体の選択をバイアスするだけの力を与える要因となっていることを示している。すなわち、空間位置情報の脳内表現を担う IPFC の方向選択性ニューロンによるネットワークは、類似の受容野をもったニューロン同士の相互促進により、行動上重要となる単一の空間位置情報を刺激の非存在下でも維持し、同時に相反する受容野をもったニューロンに対する抑制により、無関係なニューロン集団の活動による記憶情報への干渉を防いでいる。そして眼球運動方向の自由選択場面においては、この IPFC に特徴的な神経回路基盤を通じて、前刺激期の神経活動のゆらぎが増強され、刺激呈示まで維持されるために、刺激呈示の数百 ms 前の時点から選択予測応答がみられたものと考えられる。

3.4.3 半視野内/間での空間位置表象間の競合過程

前頭連合野において複数の空間位置表象が競合する過程をさらに調べるため、本研究では、FCT の異なるペア条件間で、サルを選択と関連した神経活動の生起の過程を比較した。その結果、 T_{in} vs T_{ipsi} 条件の試行では、 T_{in} vs T_{contra} や T_{in} vs T_{opp} 条件の試行と比べ、選択予測応答の生起が遅く弱かった (Figure 3.6d, Figure 3.11)。この T_{in} vs T_{ipsi} 条件における空間位置情報の競合的選択の遅延は、 T_{out} 選択条件の試行、すなわちこのペア条件からサルが T_{ipsi} を選択した試行において、選ばれなかった T_{in} に受容野をもつニューロンが比較的強く活動してしまう点に顕著だった (Figure 3.12)。

このような選択肢ペアの空間的な配置によ

る選択過程への影響は、IPFC の方向選択性ニューロンが有する対側優位な神経支配と関連していると思われる。視空間性作業記憶に関するこれまでの研究では、サルに単一の視覚刺激を呈示し、サルがそれを記憶している期間のニューロン活動が調べられてきた (Boch and Goldberg, 1989; Funahashi et al., 1989, 1990; Rainer et al., 1998)。これらの研究において、IPFC の方向選択性ニューロンは、記録半球と対側の空間位置に受容野をもつ場合が多いことが報告されている。また破壊実験においても、半側性の前頭連合野の損傷により、対側への記憶誘導性眼球運動が障害されることが示されている (Funahashi et al., 1993a)。こうした報告は、空間位置情報の保持を担う IPFC の神経回路網が、いま現在の視覚入力の情報処理を担う低次視覚皮質において知られているのと同様、それぞれの半球ごとに対側半視野の表象を優先する、対側優位な生理解剖学的基盤を有することを示唆している。

このような方向選択性ニューロンのネットワークが内蔵する性質は、複数の空間位置表象間の競合により単一の方向を選択する自由選択の状況においても、必然的にその競合的選択過程の動態に影響を与えうる。しかしながら Watanabe et al. (2006) および Watanabe and Funahashi (2007) の先行研究では、毎試行、定められた 4 ケ所すべてに刺激を呈示したため、半視野内および半視野間の空間位置表象がどのように相互作用するのかを検討することはできなかった。本研究では、二肢選択の自由選択課題を用いることで、2つの刺激の視野内における相対的配置と、その空間位置情報間の競合過程との関係を検討し、選択肢が同一半視野内に存在するとき、空間位置表象間の競合が遅くなることを見出した。この結果は、これまでの研究において知られた方向選択性ニューロンの対側優位性

と関係していると考えられる。IPFCにおいて、異なる半視野に受容野をもつニューロン同士は異なる半球間にわかれて存在する確率が高く、そうしたニューロン同士の相互作用には、脳梁を介した半球間連絡が必要になる。一方、おなじ半球にはその対側の視野に受容野をもつ方向選択性ニューロンが多く、それらのニューロンは、半球内の局所回路を通じてより密な神経連絡を有することが予想される。こうした局所回路による強い相互連絡により、おなじ半視野内に受容野をもつニューロンのあいだでは、前刺激期における神経活動のゆらぎも共有されうる。すなわちこれらのニューロン間では、共有されたゆらぎのため、選択をバイアスするような神経活動の事前の差がつきにくく、表象間の競合に決着がつくまでにより長い期間がかかるのだと考えられる。複数の記憶対象をサルに覚えさせた Matsushima and Tanaka (2014) の最近の研究においても、同側半視野内の空間位置表象はより相互作用しやすいことが示されている。このように、本研究で観察された刺激配置による選択予測応答の強度や生起速度の違いは、空間位置情報を担う IPFC が有する局所回路構造の観点から説明できる。ただし、本研究で用いた単一細胞記録では、複数のニューロン間で、自発活動におけるゆらぎの共有の強さを直接的に観察するのは困難である。こうした問題の解決には、将来の研究における、複数細胞同時記録の手法を用いた、方向選択性 IPFC ニューロンの大規模同時記録が不可欠だと考えられる。

第4章

自由選択における意思決定と運動実行の相反する履歴効果

前章まで、記憶誘導性眼球運動を用いた自由選択課題における、サルの選択行動の行動学的特徴（第2章）と、IPFCニューロンの活動による空間位置情報の選択と保持の神経機構（第3章）を検討してきた。本章ではこれに加えて、本研究の課題パラダイムを用いることで明らかになった、数試行をまたいで生じる過去の試行での行動の履歴効果について報告する。

4.1 緒言

Aristotle は人間の行動を「人格は繰り返す行動の総計である。(We are what we repeatedly do.)」と表現した。この一節に端的に表わされるとおり、あるひとつの行動は、前後の文脈から切り離された独立の事象として立ち起こるわけではなく、瞬間瞬間ごとにつぎつぎと行なわれる行動の連続として成り立っている。そして、刻々と変化する外環境のなかで適切な行動をとるためには、連続した行動のなかで、自身の過去の行動とその結果をモニタリングし、柔軟に行動を変化させていく必要がある。そのため、あるとき行なった行動がよい結果をもたらしたなら、動物は概してそれを繰り返すようになる。一方、ある行動がよくない結果につながるものがわかれば、動物はその後、おなじ行動をとるのをや

めるだろう。

実験室環境において、こうした系列行動において過去の体験から現在の行動が受ける影響は、行動の履歴効果として観察することができる。とくに近年では、価値に基づく意思決定の研究において、異なる報酬価の選択肢間での選択を求める報酬確率学習パラダイムにより、試行錯誤のなかで、動物が過去の経験からよりよい選択方略を学習する過程が調べられている。たとえば、サル (Lau and Glimcher, 2005) や齧歯類 (Kim et al., 2009a; Sul et al., 2010, 2011) の実験では、動物は過去の試行で報酬を得られた選択肢の反復選択を好む一方で、ときおり、過去の試行とは異なる選択肢へと行動をスイッチする傾向があることが知られている。このような動物の選択方略は、「探索と搾取 **exploration and exploitation**」と呼ばれ、自然環境下での採餌行動などにおいて有利となる、適応的な方略だと考えられている (Kumar and Varaiya, 1986; Bertsekas, 1987; Stephens and Krebs, 1987)。しかしながら、このような報酬確率学習課題において動物がとる行動は、選択肢の報酬確率がときおり秘密裏に逆転されるという課題のルールに強く制約されたものである (Cohen et al., 2007)。そのため、上述したような正負それぞれの履歴効果を呈

する動物の行動が、報酬確率学習以外の課題設定下においても生じうるかどうかはわからない。

またこれらの先行研究における履歴効果の検討では、その多くが、現在の動物の選択に影響する過去の事象を、過去の試行における選択履歴および報酬履歴の効果にわけて検討している (Kim et al., 2009a; Sul et al., 2011)。選択履歴の効果とは、過去の試行において動物自身がとった行動が、現在の試行での意思決定に与える影響である。一方報酬履歴の効果とは、過去の試行において動物が報酬を得られたかどうか、現在の試行での意思決定に与える影響である。ここで過去の試行での動物の「行動」には、「ある選択肢を選んだ」という**選択 decision** と、「実際にその選んだ選択肢へと反応した」という**運動 action** という、2つの過程が含まれている。先行研究の多くの課題においては、動物の行なった選択は、最終的に運動として実行されるため、これらの過程は区別できず、過去の行動の履歴効果としてひとまとめに扱われている。しかし実際には、「選択」はとりうる複数の選択肢間での行動上の価値やコストの比較の過程であり、「運動」は効果器に対応した具体的な運動指令の計画と出力を含む過程である。そのためこれらの認知的過程が、じつはそれぞれに、将来の動物の行動に対し異なる履歴効果を発揮している可能性がある。

前章までのとおり、本研究ではサルに特定の反応を強制する強制選択課題 (ICT) と、みずから反応方向を選ばせる自由選択課題 (FCT) を用い、自由選択の神経基盤を検討した。この課題において、前者の課題ではサルは選択の余地なく反応だけを行なうが、後者の課題ではそれに加え、反応方向のみずから選ぶ選択の過程が必要であった。そのため、これら異なる条件の試行が後続の試行でのサルの選択に与える影響を調べることで、

先行研究では分離できなかった選択と運動の履歴効果を分離して検討することが可能である。また、報酬確率学習を用いた課題と異なり、本研究ではどんな選択や反応をしようとも、サルは等量の報酬を得ることができた。そのためこの課題においては、逆転学習のような特殊な課題状況に依存しない、意思決定において動物がもつ生得的な傾向を調べることができる。そこで本章では、前章までで行なった1試行内での選択の過程やその神経メカニズムの検討とはべつの視点から、試行系列において複数の試行をまたがる長いスパンで生じる履歴効果について検討する。

4.2 方法

4.2.1 データセット

第2章の行動学的解析で用いたものとおなじデータを使用した。

4.2.2 データ解析

すべての統計解析には、他に言及しないかぎり第2章の行動学的解析とおなじ基準を用いた。

ロジスティック回帰分析

過去の試行で行なった行動が現在の試行での眼球運動方向の選択に与える影響を調べるため、**ロジスティック回帰モデル logistic regression model** を用いた解析を行なった。この解析では、個々の FCT 試行におけるサルの選択を、それに先行する10試行のあいだの行動の履歴から予測し、眼球運動方向の自由選択に影響を与える要因を調べた。すなわち、サルが先行する試行においてある方向へと行動を行なったとき、それによって後続の試行でその方向を選択する確率がどのように変化するかを、試行条件ごとに推定した。

モデルにおいて、先行する ICT 試行と FCT 試行での反応は、現在の試行での選択に異なる影響を与えると仮定した。また先行する FCT 試行に関しては、現在の試行で呈示されているのとおなじ刺激ペアが呈示された試行 (FCTs 試行)、現在の試行で選ぶる選択肢の一方を、現在の試行とは異なる刺激ペアから選んだ試行 (FCTd 試行)、現在の試行で選ぶる選択肢の一方を、現在の試行とは異なる刺激ペアから選ばなかった試行 (FCTu 試行) の 3 種をさらに分類し、それぞれわけて履歴効果を推定した。解析には正答試行のデータのみを用いた。

各個体について、方向 A および B を選択肢とする任意のペア条件について、全セッションのデータから、そのペア条件の FCT 試行でサルが選んだ反応方向、およびそれに先行する 10 試行のあいだの試行履歴を集めた。このデータに以下のロジスティック回帰モデルをあてはめることで、先行する試行が現在の試行での選択に与える効果を定量した。

$$\log\left(\frac{p_A}{p_B}\right) = \sum_{j=-1}^{-10} \iota_j \cdot i_j + \sum_{j=-1}^{-10} \sigma_j \cdot s_j + \sum_{j=-1}^{-10} \delta_j \cdot d_j + \sum_{j=-1}^{-10} u_j \cdot u_j + \gamma$$

ただし p_A および p_B は、現在の試行で方向 A および B を選ぶ確率である。変数 $i_j \cdot s_j \cdot d_j$ は、サルが実際に行なった行動による履歴効果を表わす変数で、 j 試行前の ICT 試行 (i_j)・FCTs 試行 (s_j)・FCTd 試行 (d_j) において、サルが方向 A へ反応していたとき 1、方向 B へ反応していたとき -1、A・B いずれとも異なる方向へ反応していたとき 0 とした。変数 u_j は、サルが選択肢として呈示されたにも関わらず行なわなかった行動による履歴効果を表わす変数で、 j 試行前の FCTu 試行において、サルが呈示された方向 A を選ば

なかったとき 1、方向 B を選ばなかったとき -1、それ以外のとき 0 とした。 ι_j (ICT)・ σ_j (FCTs)・ δ_j (FCTd)・ u_j (FCTu) は、上記 4 種の変数に対する係数であり、 γ はバイアス項である。 $\iota_j \cdot \sigma_j \cdot \delta_j$ については、推定された係数が正に大きいほど、先行する試行で反応を行なったその方向を、現在の試行でも選びやすいことを意味している。逆に回帰係数が負に大きければ、先行する試行で行なったのとおなじ反応を、現在の試行で繰り返しくなっていたことを意味する。 u_j については、先行する試行でサルが敢えて選ばなかった方向を基準とするため、係数が正に大きいほど、先行する FCTu 試行で選ばなかったその方向を現在の試行で選びやすく、負に大きいほど、先行する試行で選ばなかった方向を現在の試行でも選びにくいということを意味する。FCTs 試行では、一方の方向へ反応を行なったことによる効果と、もう一方の方向へ (呈示されたにも関わらず) 反応しなかったことによる効果が完全な従属関係にあり、分離できない。また ICT では、そもそも 1 つの選択肢しか呈示されないため、呈示された選択肢を選ばなかったことによる効果は調べられない。そのため、行なわなかった行動による履歴効果は、現在の試行と異なるペアが呈示された先行する FCT 試行に関してのみ検討可能だった。添字 j は、特定の条件の試行のみを遡って数えるのではなく、もとの試行系列において現在の試行を 0 としたときの試行数による距離を示す (Figure 4.1)。たとえば ι_3 は、現在の FCT 試行で呈示されている選択肢のうち一方が、ちょうど 3 試行前の ICT 試行での反応方向だったとき、現在の試行において、その方向の選択確率がどのような影響を受けるかを表わしている。

上記のモデルにより、各個体、6 通りのペア条件について、それぞれ 40 個の回帰係数 (4 条件 × 10 試行、バイアス項は除く) が算

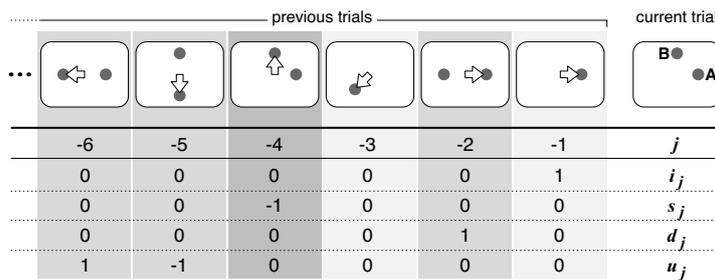


Figure 4.1 ロジスティック回帰における変数

架空の試行系列を用いた、ロジスティック回帰における説明変数値の例。現在の試行を0とし、6試行前までの試行条件が図のとおりだったとき、 $i_j \cdot s_j \cdot d_j \cdot u_j$ がとる値を示す。黒丸はその試行において呈示された選択肢、矢印はサルへの反応方向。

出された。現在の選択肢と過去の行動との関係や、強制選択・自由選択という課題の文脈の違いが現在の試行での選択に与える影響は、特定の刺激ペアに依存しないと考えられるため、得られた係数はペア条件間で平均化し、各個体について、40個の平均回帰係数を得た。

回帰係数として定量した過去の試行の履歴効果の有意性を調べるため、試行系列の並べ替えにより、これらの係数についての調整済み95%信頼区間を求めた。この解析では、まず元の各セッションのデータについて、全FCT試行を、同一セッション内のおなじペア条件の別の試行と無作為に入れ替えた。これにより、そのセッション内での各ペア条件における選択率や、方向ごとでみた総選択率、およびセッション内でサルが経験した課題条件やペア条件の順序などは保ったまま、FCT試行における選択の結果を、それに先行する試行系列から分離することができる。この並び替えデータについて、元データとおなじ手続きによりロジスティック回帰を行なうことで、40個の回帰係数を得ることができる。この並び替えと回帰係数の算出を独立に2000回繰り返し、得られた各条件の回帰係数の分布(分位点)をもとに、信頼区間を計算した。

強化学習モデル

ロジスティック回帰モデルとは別に、先行する試行における運動・選択履歴の影響の累積を直接的に推定するため、**強化学習モデル reinforcement learning model**を用いた解析を利用した(Sutton and Barto, 1998)。この解析では、上下左右という選択肢がそれぞれ個別に行動価(価値関数 **value function**)を有し、それが試行を経るに連れ、サルが行なった行動をもとに異なる**更新 value update**を受けていくという仮定のもと、FCTにおけるサルの選択を動的に予測した。ただし、本研究における課題パラダイムでは、試行錯誤による報酬確率学習を用いた多くの先行研究と異なり(Lau and Glimcher, 2005; Kim et al., 2009a; Sul et al., 2010, 2011)、サルは正しい位置へ反応を行えば、必ず等量の報酬を得ることができた。そのため、行動の結果、報酬が得られたかどうかによって価値関数の更新をし分ける一般的な強化学習モデルと異なり、本研究では、報酬がどのような条件の試行において、どのような行動によって得られたのかをもとに、各方向の価値に異なる更新を適用した。価値関数の更新には、その方向が実際の運動として反応されたことによる更新(Δ_R)、サルによってみずから選択されたことによる更新(Δ_C)、呈示されたものの選択されなかったことによる更新(Δ_U)の3種類の更新パラメータを用いた。試行*i*におけ

る方向 A の価値を $Q_{A,i}$ とすると、その試行の結果、方向 A の価値は

$$Q_{A,i+1} = \alpha \cdot Q_{A,i} + \Delta$$

によって更新された。ただし Δ は、方向 A が ICT 試行において反応した方向の場合 Δ_R 、FCT において選択され反応した方向の場合 $\Delta_R + \Delta_C$ 、FCT において呈示されたものの選択されなかった方向の場合 Δ_U とし、その試行で呈示されていない方向については 0 とした。係数 α は試行経過にともなう価値割り引きである。試行 i において方向 A と B が呈示されたとき、サルが方向 A を選ぶ確率 $p_{A,i}$ は、ソフトマックス関数

$$p_{A,i} = \frac{\exp(Q_{A,i})}{\sum_{a \in \{A, B\}} \exp(Q_{a,i})}$$

によって決定されるものとした。

強化学習モデルを用いた解析では、全 3 種の更新パラメータのうち、実際にモデル内で採用するパラメータの組み合わせを変えることで、3 種類のモデルを検討した。第 1 のモデルでは Δ_R のみを採用し、 Δ_C と Δ_U は 0 に固定した。よってこのモデルでは、サル自身が選択した、あるいはしなかったことによる特別な価値更新は存在せず、ICT と FCT では反応方向の価値のみがおなじように更新された。このモデルを R モデルと呼ぶ。R モデルは、強化学習理論の文脈においては、報酬の得られた行動の価値のみが変化する一般的な Q 学習モデルに対応するとみなすことができる (Watkins and Dayan, 1992; Sutton and Barto, 1998)。第 2 のモデルでは、 Δ_R に加えて Δ_C を採用し、 Δ_U は 0 に固定した。よってこのモデルにおいて、FCT 試行で反応した方向は、サル自身がみずからその方向を選んだという事実に基づいて、ICT 試行での反応方向と異なる価値更新 ($\Delta_R + \Delta_C$) を受けた。このモデルを R+C モデルと呼ぶ。第 3 のモデルでは、 $\Delta_R \cdot \Delta_C \cdot \Delta_U$ のすべての

パラメータを採用した。よってこのモデルでは、FCT 試行において呈示されたものの選択されなかった方向は、そもそも呈示されなかった方向とは異なる価値更新 (Δ_U) を受けた。このモデルを R+C+U モデルと呼ぶ。R+C+U モデルは、実際には選ばなかった選択肢について、仮に選んでいた場合の結果を呈示し、それによる価値関数の更新を考慮した先行研究のモデルと類似するものである (Lee et al., 2005; Abe and Lee, 2011; Hayden et al., 2009)。

各セッションのデータについて、上記の 3 種類のモデルそれぞれをサルが実際に行なった選択の系列にあてはめ、モデルごとに価値更新パラメータの値を推定した。モデルのあてはめには R の最尤推定関数 **optim** を使用した (Nelder and Mead, 1965; Nash, 1980)。サルの行動に対するモデルのあてはまりのよさは、**赤池情報量規準 Akaike's information criteria (AIC)** を用いて比較した。また、モデル間の比較には、**leave-one-out** 手続きでの**交差検証 cross-validation** により、推定された価値更新パラメータの平均値を用いた、テストセッションでのサルの選択の予測成績の比較も行なった。この方法では、各モデルについて、1 セッションを除いた他の全セッション分のパラメータ推定値の平均を求め、その値を使って、除外したテストセッションのデータがどれだけ正確に予測できるかを調べた。モデルの予測成績は、テストセッションの全 FCT 試行数に対し、選択方向の価値のほうが非選択方向の価値よりも高くなっていった (サルが実際に行なった選択のほうが起こりやすいとモデルが予測した) 試行数の割合とした。

4.3 結果

4.3.1 ロジスティック回帰モデルに基づく履歴効果

ロジスティック回帰分析では、現在の FCT 試行での選択が過去の試行での行動の履歴によって受ける影響を、ICT 試行での行動 (ICT)、現在の試行とおなじペア条件の FCT 試行での行動 (FCTs)、現在の試行と異なるペア条件の FCT 試行でとった (FCTd) およびとらなかった行動 (FCTu) の 4 種類に分離した。そのうえで、現在の試行から 10 試行前までのこれら 4 種の履歴効果の強さを、ロジスティック回帰における回帰係数として定量した。

Figure 4.2a・c は、各個体について、推定された 4 種の履歴効果のペア条件間での平均を表わしている。どちらの個体においても、先行する ICT に関する回帰係数は、現在の試行の 3-4 試行前で急激に低下した。これは FCT において、その試行の直前数試行のあいだに ICT で強制された方向が選択肢として呈示されても、サルはそれを選びにくかったことを意味する。先行する FCTd・FCTu 試行の効果についても、FCTd については正に、FCTu については負にそれぞれわずかにシフトしているものの、概して ICT の履歴効果と類似していた。すなわち、現在の試行と異なる刺激ペアが呈示された先行する FCT 試行についても、実際に選んだか選ばなかったかに関わらず、近傍の試行で選択肢として呈示された方向は、概してサルに選ばれにくくなっていたことがわかった。

しかし、現在の試行とおなじ刺激ペアが呈示された先行する FCTs 試行の効果は、ICT・FCTd・FCTu 条件についてみられたパターンと大きく異なっていた。monkey E におい

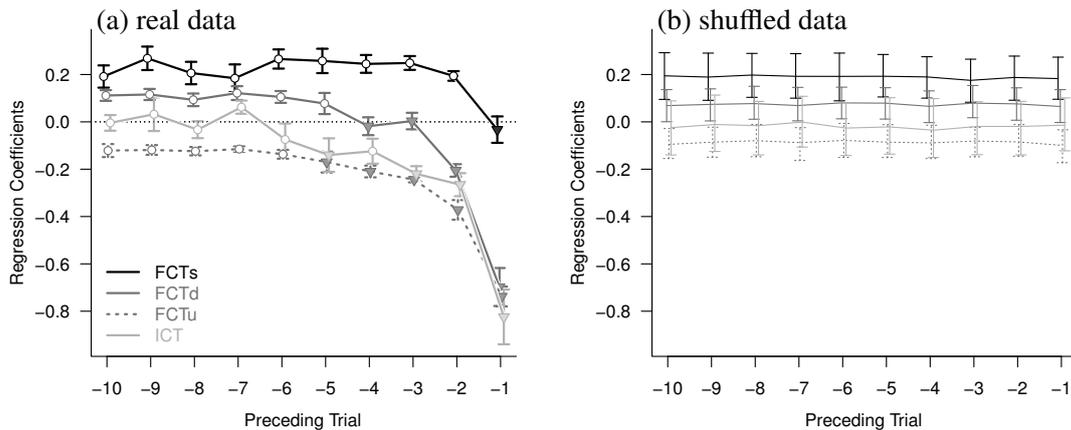
て、FCTs 試行の回帰係数は 10 試行の先行する試行のあいだ常に正の値をとり、現在の試行の 1-2 試行前の期間では若干の増加がみられた。一方 monkey O においては、monkey E と同様に FCTs 試行の回帰係数は正の値を維持したが、現在の試行の 1 試行前においてのみ低下し、ほぼ 0 となった。すなわち、いずれの個体においても、サルはおなじ刺激ペアの FCT を近接して呈示されると、過去の試行とおなじ選択を繰り返す傾向があったが、monkey O においてのみ、連続した 2 試行でおなじ刺激ペアが呈示されると、その正の履歴効果が消失した。このように、過去の試行を 4 種に分類し、ロジスティック回帰分析によって履歴効果を検討した結果、2 頭のサルで概して一貫した結果が得られたが、直前の FCTs 試行の効果には個体間差異がみられた。

4.3.2 選択と運動の履歴効果の分離

前項のロジスティック回帰モデルによる解析では、現在の試行での選択が過去の行動から受ける履歴効果を、過去の試行の種類の違いのみを考慮して検討した。しかし実際には、ICT と FCT はよく似た行動課題であり、それらの遂行が後続の試行に与える影響は、部分的に類似している可能性がある。そこで、課題遂行のために必要とされる作業の課題間での比較から、それぞれの課題において必要とされる要素的認知機能のそれぞれが、後続の試行での選択に与える影響を検討した。

ICT において、サルは単一の手がかり刺激により反応方向を指示され、みずから選択を行なう余地なく、強制的にその方向へと反応を行わなければならない。よって先行する ICT 試行が後続の選択行動に与える影響は、先行するある方向への眼球運動の実行が、の

Monkey O



Monkey E

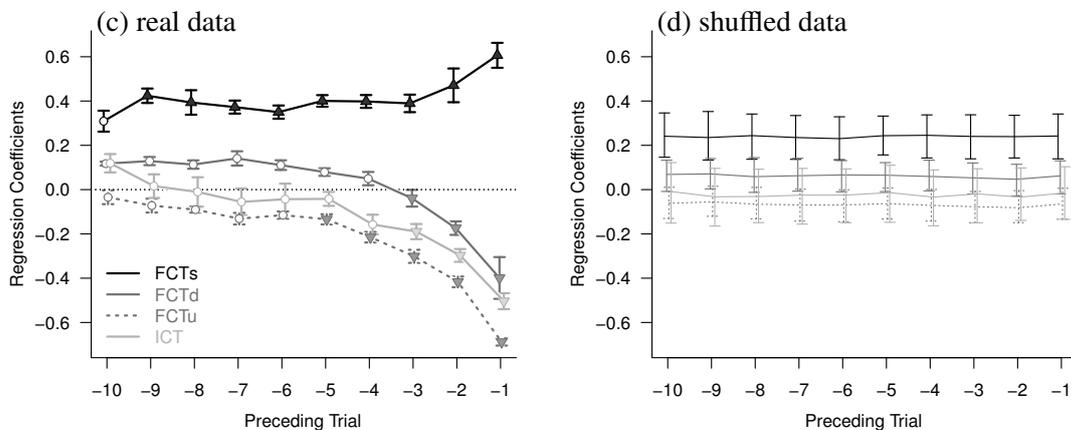


Figure 4.2 ロジスティック回帰係数

ロジスティック回帰分析により推定された、先行する試行の4種の試行分類（ICT・FCTs・FCTd・FCTu）ごとの履歴効果。横軸は現在の試行に対する先行する試行数、縦軸は回帰係数。色および線種の違いは4種の試行分類を表わし、エラーバーはペア条件間での標準誤差。(a・c) 実データをもとに推定された回帰係数。塗りつぶされた点が、並べ替え標本との比較により有意な履歴効果を示した条件。(b・d) 並べ替え標本から算出した調整済み95%信頼区間。

ちのちその方向を自発的に選択するというこ
とに与える履歴効果（運動の履歴効果）だと
みなすことができる。一方、FCTにおいて、
サルは呈示された2つの刺激から一方の方
向を選び、その方向へと眼球運動反応を行な
うことで、みずからの選択の結果を表明する
必要があった。すなわち単一のFCT試行内
で、サルはある方向を選択することと、その
方向へと反応を実行することの両方をしなけ
ればならなかった。よって先行するFCT試
行が後続の選択行動に与える影響は、先行す
るある選択が後続の意思決定に与える影響
（選択の履歴効果）と、実際にその方向への

Table 4.1 試行分類と課題内要素の関係

課題分類	履歴効果を与える課題内要素
ICT	運動
FCTs	選択 + 運動
FCTd	選択 + 運動
FCTu	非選択

現在の試行との関係により分類した、先行するICT・FCT試行に含まれる課題内要素。

反応を行なうことで、それが後続の意思決定
に与える影響（運動の履歴効果）の足し合わ
せだと考えることができる（Table 4.1）。

これらのことから、FCTにおける選択と運動の履歴効果を分離し、ある方向を選択すること自体による純粋な選択の履歴効果を定量するため、推定されたFCTの回帰係数と、運動の履歴効果そのものにあたると思われるICTの回帰係数との差を計算した。この解析では、FCTs条件の回帰係数 σ_j およびFCTd条件の回帰係数 δ_j から、対応する試行 j のICT条件の回帰係数 ι_j を差し引いた。これにより、FCTsおよびFCTd条件の先行する試行において、サルが現在の試行で呈示されている選択肢の一方とおなじ方向を選択していたとき、その過去の選択が現在の試行に与える影響を、それぞれ $\sigma_j - \iota_j$ および $\delta_j - \iota_j$ として算出した。

Figure 4.3aは、推定された選択と運動の履歴効果を表わしている。運動の履歴効果から分離された選択の履歴効果は、FCTs条件においては、両個体とも先行する10試行のあいだ常に正の値をとり、とくに現在の試行の直前3-4試行の期間には、並び替え標本から導かれた信頼区間 (Figure 4.3b) を大きくうわまわった。一方、運動の履歴効果から分離したFCTd試行における選択の履歴効果は、いずれの個体においても弱く、並び替え標本の結果と有意に異なることはなかった。これらの結果は、眼球運動方向の自由選択課題において、サルがみずから行なったある方向の選択は、後続の試行において、まったくおなじ選択肢から選択を行なう場合にのみ影響を及ぼすことを示している。直前のFCTs試行の回帰係数にみられた個体間差異 (Figure 4.2) は、monkey Oにおいて運動の負の履歴効果が強く、そのせいで選択の正の履歴効果が打ち消された結果として生じたものであったと考えられる。

4.3.3 強化学習モデルに基づく履歴効果

ロジスティック回帰モデルを用いた解析により、先行する試行における選択と運動は、それぞれ異なるかたちで、現在の試行におけるサルの行動に影響を与えうることが示された。そこで、これらの履歴効果を、もともと異なる価値更新パラメータとしてモデル化した強化学習モデルを用いて、その影響の大きさを直接的に定量した。このモデルでは、上下左右それぞれの方向が個別に価値関数を有し、その値は、1試行ごとにサルがとった行動に基づいて、異なる更新パラメータにより更新された。本研究では、Rモデル・R+Cモデル・R+C+Uモデルの3種のモデルを用い、各モデルにおいて推定されたパラメータの比較、およびモデル間でのサルの行動との一致性の高さの比較を行なった。Rモデルにおいては、ICT・FCTの課題条件の区別なく、サルが反応を行なうことで報酬を得ることとなった方向の価値のみを、 Δ_R によりおなじように更新した。R+CモデルとR+C+Uモデルでは、FCTにおいてサルがみずから選択を行なったという事実による価値の変化を想定し、FCT試行での反応方向には Δ_R に加えて Δ_C の価値更新が与えられた。R+C+Uモデルにおいては、さらにFCTにおいてサルが選ばなかった方向に対して、 Δ_U の価値更新が加えられた。

Table 4.2に、最尤推定により得られたセッションごとのパラメータの推定値、および各モデルのあてはまりのよさの指標の平均値を示す。AICに基づくモデル選択の結果、 Δ_C パラメータを含むモデル (R+Cモデル・R+C+Uモデル) のほうが、 Δ_R パラメータのみによるモデル (Rモデル) よりも多く選択された (monkey Oでは98セッション中96

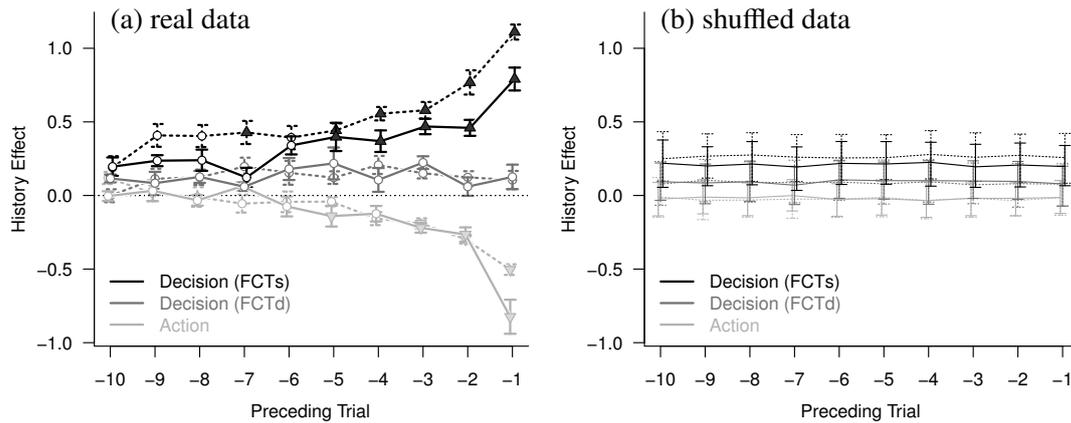


Figure 4.3 選択と運動の履歴効果

ロジスティック回帰係数の差から求めた、先行する FCTs・FCTd 試行における選択の履歴効果。グラフの表示は Figure 4.2 に従う。色の違いは異なる履歴効果を表わし、実線は monkey O、点線は monkey E のデータを示す。運動の履歴効果は、Figure 4.2 における先行する ICT 試行の回帰係数をそのまま再掲した。(a) 実データをもとに算出された履歴効果の強さ。(b) 並べ替え標本から算出した調整済み 95% 信頼区間。

Table 4.2 強化学習モデルにおける推定されたパラメータと予測成績

	α	Δ_R	Δ_C	Δ_U	AIC	Prediction (%)
Monkey O (98)						
R (2)	0.96 ± 0.17	-0.16 ± 0.35	—	—	1.34 ± 0.05	52.8 ± 4.5
R+C (12)	0.98 ± 0.08	-0.08 ± 0.28	0.13 ± 0.30	—	1.26 ± 0.11	63.0 ± 6.9
R+C+U (84)	0.90 ± 0.22	-0.16 ± 0.35	0.06 ± 0.28	-0.21 ± 0.29	1.23 ± 0.11	62.6 ± 4.2
Monkey E (98)						
R (3)	0.98 ± 0.06	-0.09 ± 0.27	—	—	1.35 ± 0.06	52.0 ± 6.6
R+C (15)	0.98 ± 0.03	-0.06 ± 0.18	0.16 ± 0.23	—	1.26 ± 0.11	64.0 ± 7.7
R+C+U (80)	0.92 ± 0.12	-0.13 ± 0.28	0.11 ± 0.25	-0.28 ± 0.27	1.23 ± 0.11	66.2 ± 5.7

各セルの値は平均 \pm 標準偏差。セッションごとの AIC は、そのセッションにおける FCT 試行数で割ることで標準化した。個体名およびモデル名に隣接する括弧内の数字は、その個体における総セッション数、および AIC に基づいてそのモデルが最適と選択されたセッション数を示す。

セッション、monkey E では 98 セッション中 95 セッション)。前者の 2 モデルのあいだでは、R+C+U モデルのほうが多く選択されていたが、サルはほとんど変わらなかった。これら 2 つのモデルにおいて推定されたパラメータを調べたところ、いずれのモデルでも、 Δ_R は有意に 0 より小さかった (Wilcoxon の順位和検定、R+C モデル・R+C+U モデルそれぞれについて、monkey O では調整済み $p < .01$ および $p < .001$ 、monkey E では $p < .01$ および $p < .05$)。すなわちこれらのモデルでは、サルがある方向へと反応を行なうことで、その方向の保持する価値関数は減少し、後続の

試行でその方向が選択される確率を下げる方向にはたらいたことがわかる。一方、 Δ_C は両モデルで有意に 0 より大きく (Wilcoxon の順位和検定、R+C モデル・R+C+U モデルそれぞれについて、monkey O では調整済み $p < .001$ および $p < .05$ 、monkey E ではともに $p < .001$)、サルがみずから眼球運動方向を選択すること自体は、その方向のもつ価値を増加させるはたらきをした。R+C+U モデルにおいては、 Δ_U は有意に負の値をとり (Wilcoxon の順位和検定、両個体とも調整済み $p < .001$)、呈示された方向をサルが敢えて選ばなかったとき、その方向のもつ価値は低下したことが示された。これらの結果は、

ロジスティック回帰分析において示唆されたとおり、「ある行為を選択すること」と「その行為を実際に実行すること」が、後続の試行における動物の行動に対して相反する履歴効果を与えうることを示している。

4.4 考察

本章では、強制選択と自由選択の記憶誘導性眼球運動課題を非ブロック化試行で行なわせることで明らかになった、先行する選択と運動の相反する履歴効果について報告した。意思決定課題を用い動物の為す選択行動の特徴を調べる研究において、動物の行なった選択の結果は、最終的に運動として実行される必要があるため、多くの場合これら2つの認知過程はほとんど区別されていない。しかしながら本研究では、それぞれが後続の試行に対して与える履歴効果に着目することで、動物行動における選択と運動の効果を分離した。先行する試行での意思決定は、後続の試行において同一の意思決定場面におかれたとき、おなじ選択の繰り返しを促進した。それに対し、先行する試行での運動実行は、後続の試行においてその行動の選択を忌避させる効果を与えた。これらの履歴効果は3-4試行のあいだ、とくに強くはたらいていた。これらの結果は、ロジスティック回帰モデルと強化学習モデルという、それぞれ異なる理論基盤に基づいたモデルでの解析において一貫していた。

4.4.1 動物の行動における反復の選択と忌避

認知心理実験においては、ヒト実験協力者にランダムな反応を求めた場合、一般におなじ行動の繰り返しを避ける傾向がみられることが知られている (Brugger et al., 1996)。

たとえば文字や数字の系列生成課題において、ヒトは数学的ランダムよりも有意に、おなじ要素の生成を忌避する (Rabinowitz et al., 1989; Brugger, 1997; Falk and Konold, 1997)。しかし一方で動物には、生得的におなじ行動を繰り返そうとする側面もしばしば見出される (Sandson and Albert, 1984)。こうした傾向は、脳損傷患者において運動 (Annoni et al., 1998; Na et al., 1999) や言語的 (Cohen and Dehaene, 1998) および非言語的表現 (Goldberg and Tucker, 1979; Cosentino et al., 2004) に現れる保続傾向にみてとれる。損傷例における保続は、低次の運動出力のみでなく、**ウィスコンシンカード分類課題 Wisconsin card sorting test** で測られるような高次認知機能においてもみとめられる (Milner, 1963; Nelson, 1976)。これらの知見から、動物は行動の反復を避ける傾向と好む傾向の双方を備えもっていることが示唆される。

一方、動物実験において、試行系列のなかでの動物の行動の推移を検討した研究の多くは、異なる強化率の選択肢間での報酬確率学習課題を用いた、価値に基づく意思決定の研究である。たとえば並列強化スケジュールを用いた古典的な課題では、動物は強化率や強化時隔の異なる複数の選択肢を与えられ、そのなかで繰り返し反応を行なう (Herrnstein and Loveland, 1974; Shapiro and Allison, 1978)。効率的に報酬を得るためには、動物は試行錯誤によって時間あたりの強化量がより多くなる選択肢を探し出し、その選択肢へと繰り返し反応を行なう必要がある。しかし多くの強化スケジュールや報酬確率学習課題では、規定の試行ごとに動物に知らせることなくルールが逆転され、それまで有利だった選択肢が、突然不利な選択肢に変更される。そのため動物は、ひとたび学習した選択肢の優劣に関するルールをもとに延々とおなじ反応を繰り返し続けるのではなく、

突然のルールの逆転に備えて、もう一方の選択肢に対する反応も少ない割合で行なっておく必要がある。結果として、こうした課題構成においては、動物はおなじ行動の反復の選好と忌避という双方の傾向を組み合わせた選択方略をとる。これは確率学習における「探索と搾取」として知られる、非常に一般的な動物の行動傾向である。

このような動物実験でよく知られた行動反復傾向は、ヒトにおいてみられた行動反復の選好と忌避の傾向と一見一致している。しかしながら動物実験においてみられる「探索と搾取」の方略は、強化スケジュールのルールや、報酬確率の逆転にともなう試行錯誤という、人為的につくられた課題構成に由来していると考えられる (Sutton and Barto, 1998; Samejima et al., 2005)。そのためこれまでの研究だけからでは、ヒトで知られた行動反復の選好と忌避の傾向が、実験動物においてもみられるか否かには疑問があった。しかし本研究では、報酬確率学習課題のような強化子に関する制約はなく、動物は呈示された選択肢のなかからみずから一方を選択することで、必ず等量の報酬を得ることができた。このような課題構成においても、サルは特定の選択肢のみを繰り返し選び続けるよう選択を固定化させるのではなく、過去の試行における選択を繰り返す一方で、過去の試行で行なった反応の繰り返しは忌避するという、正負双方の履歴効果をみせた。こうした結果は、ヒト・動物の双方に保存された、おなじ行動の反復を選好・忌避する相反する行動特徴の存在を示唆し、個体の為す意思決定における生得的な制約を明らかにした。

4.4.2 一般的な強化学習モデルとの関係

本研究の FCT において、サルは呈示された選択肢のいずれを選んだとしても、必ず等量の報酬を得ることができた。このような課題構成においてみられたサルの選択系列に対し、強化学習モデルの手法を適用することにより、本研究では、先行する試行での選択が選択肢の価値関数を増加させるのに対し、運動は選択肢の価値関数を減少させることで、選択と運動の相反する履歴効果を生じさせることを明らかにした (Table 4.2)。しかしながら一般的な強化学習モデルの研究においては、動物がある行動をとったのちに強化された場合、その行動のもつ価値関数は増加する (Sutton and Barto, 1998; Samejima et al., 2005)。このような価値関数の更新は、報酬確率学習において適応的な行動方略を **モデルフリー model-free** で獲得するためのもっとも根本的な原理となっている。

こうした観点からは、運動がその選択肢の価値関数を減少させるという本研究の結果は、一見、奇妙にみえるかもしれない。このような先行研究との不一致は、自由選択という本研究の課題構成に由来したものと考えられる。報酬確率学習における選択場面と異なり、本研究の FCT においてサルは毎試行必ず報酬を得られたため、適応的な選択方略を試行錯誤によってみつけだす必要はなかった。すなわち本研究でみられた動物の行動は、報酬獲得量の最大化という制約によって縛られた動物の学習行動の特徴ではなく、自由な行動系列においてみられる、動物の自然な行動特徴だと考えることができる。そのため、本研究において強化学習モデルから推定された価値更新パラメータの値は、一般的な強化学習モデルの報告と直接的に比較できる

ものではない。

4.4.3 選択の履歴効果における文脈特異性

ロジスティック回帰分析において、本研究では、先行する選択の影響を、選択肢がおなじ (FCTs) または異なる (FCTd) 試行の効果に分離し、それぞれについて現在の試行における選択への効果を調べた。これらの2条件は、現在の試行で選ぶる選択肢を、過去の試行でサルみずからが選んだという点では共通しているが、その選択をどのようなペア条件の試行で行なったかという、選択の文脈が異なっている。解析の結果、現在の試行とまったくおなじ選択肢のペアが呈示された先行試行における選択のみが、選択の正の履歴効果を発揮した。現在の試行と異なる刺激ペアからの選択は、ICTによって定量された運動の履歴効果とほとんどおなじ効果のみを示し、現在の試行の直前 ($j = -1$) においては強固な負の履歴効果を発揮した。すなわち、本研究において観察された選択の正の履歴効果は、ペア条件としての選択文脈に依存し、おなじ選択文脈の FCT 試行においてのみ発現した。

こうした結果は、系列行動において過去の試行が後続の試行に与える履歴効果に、選択場面の文脈が重要となることを示している。すなわち行動の履歴効果は、動物がどのような選択をし、どのような運動を行なったかのみならず、それがどのような選択肢の組み合わせのなかで行なわれたのかにも関係していた。ただしこの結果に関しては、FCTs 条件の履歴効果について、選択の効果と非選択の効果とが分離されていない点に注意を要する。FCT 試行においてある方向を選ばなかったことの効果は、現在の試行と異なる刺激ペアの FCT 試行においてのみ FCTd と FCTu の

効果として分離可能であったため、FCTs の効果には、選択・非選択の双方の効果が混在していると考えられる。これは FCTs 試行において、ある方向の選択ともう一方の方向の非選択が完全な従属関係にあったためである。二肢選択課題を用いた場合、選択肢間の選択・非選択の関係が一意に決まってしまうため、多重共線性を回避しながら両者の効果を独立に定量するのは原理的に不可能である。現在の選択場面とおなじ文脈における過去の試行の選択・非選択の効果を分離するためには、最低でも三肢以上の選択肢を同時に呈示し、選択と非選択の一意な相関関係を(部分的に)解消することで、多重共線性をコントロールした課題構成を用いた実験が必要と考えられる。

4.4.4 効果器の影響

本研究では、IPFC ニューロンに知られた眼球運動関連活動を記録する目的から、記憶誘導性眼球運動パラダイムのもと、サルに眼球運動方向の自由選択を課した。このような眼球運動課題は、身体の運動を極力制限しながら精密な動作を行なわせることができるため、サルの電気生理学的実験において広く用いられている。しかし一方で、眼球を効果器とした運動は、視野内からの情報探索行動という観点からは、視点を動かすことで、対象となる視野空間を視覚的に走査するという意味をもつ。そのため、本研究でみられた行動が、たとえば視覚的な採餌探索行動のような、サルが生得的に有する眼球運動特性に依存している可能性は排除できない。課題においてサルは試行間隔のあいだ自由に目を動かし、視野内の好きな場所をみることでため、試行内において「特定の空間位置を見たい」という動機づけが大きな影響をもったとは考えにくい、いずれにしても、他の

効果器を用いた課題でも本研究と同様の結果が得られるかは、更なる実験が必要である。

たとえば先行研究において Lee and Schieber (2006) は、前肢を用いた反応課題により、サルの系列反応における負の履歴効果を報告している。左右両肢での反応課題においてサル自身に反応を選択させると、サルは直前の試行と逆の選択肢を選ぶ傾向があった。こうした負の履歴効果は、本研究の報告した選択の正の履歴効果と矛盾していると考えられる。しかし一方で、この先行研究においては、サルは反応方向（左右どちらのボタンを押すか）を連続する試行で切り替えるだけでなく、反応肢（左右どちらの手で反応するか）を交互に切り替える強い傾向を示した。そのため Lee and Schieber (2006) は、左右の選択においてみられた負の履歴効果を、左右の手を交互に用いて反応することに対するサルの選好によるものだと結論づけた。このような効果器の左右による影響は、両眼が協調的に同期して運動する眼球運動においては存在しないものである。このように、系列選択課題における履歴効果は、課題において用いる効果器の特性に強く依存する。そのため、選択と運動による効果器に依存しない履歴効果を検討するためには、さまざまな効果器を対象とし、効果器の左右差などの影響に考慮した精巧な課題構成を用いた更なる研究が必要である。

第5章

総合考察

前章までにおいて、本研究で行なったサル行動実験および電気生理実験の手続きと、実験から得られた行動および神経活動データの解析結果の説明、またそれらに対する考察を行なった。本章ではこれらの結果を踏まえ、本研究によって明らかにされた前頭連合野と意思決定の関係について、さらに総合的な考察を行なう。

5.1 自由選択の神経基盤

本節では、本研究の実験で観察された前頭連合野外側領域のニューロン活動と意思決定の関係をもとに、自由選択の神経基盤について議論する。

5.1.1 本研究の結果の汎化性

本研究では、自由選択への関与が示唆される前頭連合野においてその神経基盤を探究するにあたり、IPFCニューロンの活動特徴がよく知られた記憶誘導性眼球運動パラダイムを採用し、課題の構築を行なった。こうしたアプローチにより、記録対象たるIPFCニューロンが有する空間位置情報の保持という役割を明確にしたうえで、異なるニューロン集団により表象された複数の空間位置間の競合によって、単一の位置が選択される過程を明らかにした。とくに空間位置情報間での競合的選択過程は、いったんすべての選択肢

が等しく表現されたうえで競合がはじまるのではなく、事前に神経回路網内に存在する活動のゆらぎに起因して、選択肢となる情報を最初に表現する時点で、後続の個体の選択を有意に予測できるだけの不均一な表象が形成されることが明らかになった。このような選択を左右するゆらぎの存在は、情報を持続発火として保持することのできる活動維持特性と、もっとも重要な単一の情報だけを安定して保存する相互排反な表象特性という、前頭連合野のネットワーク特徴に由来するものと考えられる。すなわち、IPFCニューロンが眼球運動方向の自由選択に与える影響は、この脳領域のニューロンに与えられた単一の空間位置情報の安定な保持という機能と、その実現のために神経回路が有する特徴に起因していると考えられる。

こうした結果は、IPFCニューロンが視空間性作業記憶に為す役割に基づき、記憶誘導性眼球運動パラダイムを採用したことで明らかにすることのできた、本研究のアプローチの長所といえる。しかしその一方で、IPFCニューロンがそもそも担っている空間位置情報の表現に特化した課題構成は、得られた実験結果から、特定の感覚・運動ドメインに限らない自由選択一般の神経基盤について考察するための制約となる。たとえば本研究において有意な選択予測応答が観察されたニューロンは、それらがもともと空間位置情報を担

ニューロンであり、かつ行動課題が空間位置を選択する課題であったからこそ、その事前の活動状態が、選択を左右するはたらきをもったものと考えられる。そのため、そもそもこれらのニューロンが反応しないような感覚・運動過程（e.g. 聴覚刺激に基づいた前肢運動課題）を用いた場合には、おなじニューロンが今回と同様の選択予測応答をみせるとは考えにくい。つまり本研究で報告した方向選択性 IPFC ニューロンによる自由選択のバイアスは、あくまでこの課題パラダイムを用いた場合に観察された現象であり、すべての自由選択場面に対して無条件に外挿できるものではない。

しかし一方で本研究は、特定の情報に選択性をもったニューロンの活動が、その情報に関する個体の意思決定に影響を与えるか否かにおいて、活動状態の維持特性という IPFC の回路的特徴が重要な要因となっていることを示した。この IPFC ニューロンの活動の持続性は、情報の一時的保持という記憶機能のために有用というだけでなく、さまざまな認知機能に関わる高次中枢として前頭連合野ニューロンが有する、もっとも重要な性質のひとつだと考えられている (Wang, 2013)。それとともに第 1.3 節で論じたように、前頭連合野へは、視覚のみにとどまらないさまざまな感覚情報が入力される (Barbas and Pandya, 1989, 1991; Petrides and Pandya, 1999; Petrides, 2005; Cavada et al., 2000)。実際 IPFC において、電気生理学的実験から、特定の聴覚刺激 (Bodner et al., 1996; Romanski and Goldman-Rakic, 2002) や体性感覚刺激 (Romo et al., 1999) に選択的な応答を示すニューロンが存在することが知られている。よってこうしたニューロンの活動が、刺激の非存在下でもある程度の持続性をもってゆらぐことで、視覚刺激以外の刺激に関する自由選択においても、本研究でみられたような刺

激呈示前の神経活動状態による選択へのバイアスが起りうる。その意味で、高次連合野として活動状態を維持する回路特徴を有し、かつさまざまな感覚情報が集束する前頭連合野は、本研究で用いた記憶誘導性眼球運動パラダイムに限らない、個体の自由選択行動を左右する普遍的な神経基盤の有力な候補と考えられる。

5.1.2 自由選択の結果の表象

本研究の自由選択課題では、2つ呈示した視覚刺激のうち一方をサルみずからに選ばせ、その方向へと記憶誘導性眼球運動を行なわせた。それに対し対照となる強制選択課題では、一般的な視空間性作業記憶課題として、単一の刺激位置の記憶と、その方向への遅延期終了後の眼球運動を求めた。得られたデータをもとに、行動学的検討においては、ICT・FCT 間での眼球運動の性質の違いや、ICT でみられた注視位置の推移を手がかりに、FCT における眼球運動方向の選択のタイミングの検討を行なった。またニューロン活動の解析では、ICT において方向選択性を示したニューロンの FCT 中の活動から、後続のサルの選択が予測できることを見出し、課題間での神経活動の類似性の検討によって、各ペア条件の試行において単一の空間位置が選択されていく過程を調べた。

こうした課題構成や解析は、FCT において選択ののちに実施される過程が、選択のプロセスが存在しない ICT において行なわれているのとおなじ過程だということを、暗黙のうちに前提としたものである。すなわち、ある試行において記憶し運動準備を行なうべき方向がひとたび決まってしまうと、それが ICT において指示されたものか、FCT においてみずから選んだものかを考慮する必要はなく、サルはその1つの空間位置情報を保

持するというおなじ手順を遂行すればよい。それゆえ眼球運動方向の自身での選択という要素の存在する FCT は、試行内期間の初期においては ICT と明確に異なるが、最終的な反応の時点において、ICT と FCT は実質的に課題手続き上の差がなくなっているものとみなすことができる。

しかし先行研究においては、最終的に行なうべき反応がおなじであっても、それが強制的に指示されたものか、みずからの意思によって選択したものかによって、実際に行なわれる運動表出に差がみられたり、運動準備に関連した神経活動が異なるという報告もなされている。たとえば Obhi and Haggard (2004) は、指のタッピング課題における筋電計測から、みずから企図した運動には、外的に指示した運動よりも多くの運動準備が行なわれる可能性を示した。また Fleming et al. (2009) は、いったん外的に指示または内的に選択した反応について、実際の運動実行よりもまえに、反応を別の反応に切り替えさせた場合の柔軟性の点から、自由選択と強制選択において、選択の終了後に行なわれる運動準備過程にも違いがあることを報告している。

こうした行動文脈による最終的な運動の差や、それにいたるまでの神経科学的な運動準備過程の違いは、本研究における ICT と FCT のあいだにも存在した可能性がある。第 4 章での履歴効果の解析においても、先行する試行でサルがみずから選択を行なったという事実が、単にその方向へと運動したことは別の履歴効果を発揮したことから、少なくとも FCT において、ある単一の方向を選び終えた瞬間に、それを自身で選択したという文脈情報が、個体の記憶から完全に消失しているということは考えにくい。強制選択と自由選択の条件間で、選択肢間競合や作業記憶負荷の大きさを統制するのは一般に困難であるが (Botvinick et al., 2001; Hadland et al.,

2001; Lau et al., 2006)、内的に選択された結果の情報が、外的に指示された情報と異なるメカニズムによって脳内に表現される可能性については、さらなる研究が必要とされる。

5.1.3 自由選択そのものに対する課題関連活動

作業記憶に関わる IPFC における自由選択の神経基盤の探究という本研究のアプローチは、複数の空間位置情報からひとつを選択するという機能が、ひとつの空間位置情報を安定に保持するためのメカニズムと、本質的におなじ過程で実現できるという事実を端緒のひとつとしている。すなわち IPFC のニューロンは、おなじ選択性をもつニューロン間での相互促進と、異なる選択性をもつニューロン間での相互抑制によって、ネットワーク全体としてひとつの情報だけを安定に維持する性質をもつ (Compte et al., 2000)。よって記憶誘導性眼球運動の遂行のため行なわれているこの過程に、競合する 2 つの空間位置情報を与えれば、そのうちの 1 つだけを選びだす意思決定の機能がおのずから実現されるはずである。

このような発想から本研究では、空間位置情報の表象そのものを担う IPFC ニューロン、すなわち ICT において方向選択性をみせたニューロンのみを対象として、それらの細胞が FCT においてどのような時間推移で空間位置情報を表現するかを検討した。その一方で、ICT において方向選択性を示さないニューロンは、意思決定を空間位置情報間の競合として捉える場面では明確な役割をもたないため、実験において詳細な神経活動を記録する対象としなかった。また記録手続き上の実際的な理由として、こうしたニューロンは受容野をもたないため、受容野位置に基づいて刺激位置を変化させて記録する方向選択

性ニューロンとおなじ手続きで記録することができなかった。

しかし、とくに機能的脳イメージングを中心とする先行研究においては、自由選択条件と強制選択条件とのあいだで脳賦活の比較を行なうのが定石であり、実際、前頭連合野をはじめとして、自由選択時により大きな活動をみせるさまざまな脳領域が報告されている (Deiber et al., 1991; Bunge et al., 2002; Rowe et al., 2000; Lau et al., 2004b,a)。よって単一ニューロン活動のレベルにおいても、たとえば前頭連合野において、自由選択試行中のみ持続的な活動をみせるようなニューロンが存在する可能性はあると思われる。そのようなニューロンが、FCTにおいて必要な「自由選択を行なう」という事象そのものに選択性をもつとすれば、それらの細胞は ICT においてはほとんど活動しないと考えられる。またこうしたニューロンは、選択の内容とは無関係に、自由選択をすること自体に関連して活動するため、これらのニューロンが仮に ICT でもある程度の自発発火を有していたとしても、その活動は方向選択性をもたないはずである。よってこの種のニューロンの活動は、方向選択性 IPFC ニューロンのみを記録対象とした本研究の手続きのもとでは観察できない。

このような活動をもつニューロンが脳内に存在したとすれば、その役割は、選択肢間の抑制的結合を一時的に強めることでより素早い選択を促進したり、最初に表象すべき情報の数や量が異なる場面において、各情報を担うニューロン集団のチューニングやゲインを全体的に調整することであると予想される。しかしながら本研究では、選択肢の呈示以前の時点で、方向選択性ニューロンの活動としての空間位置情報表現に、後続の選択をバイアスするゆらぎが存在することを見出した。試行内のこの時点において、サルはその試行

が ICT か FCT かを知らないため、先に挙げたような自由選択時のみに活動するニューロンが存在したとしても、それらのニューロンはまだ活動状態にはないと考えられる。言い換えれば、空間位置情報を担う IPFC のネットワークは、自由選択の要不要をモニタリングするニューロン群が活動をはじめめる以前から、複数の情報のうちひとつを選びだすはたらきを提供している。その意味で、自由選択時にのみ特異的に活動するニューロンは、単一の情報を選択するという過程において、絶対的に不可欠な存在であるとは考えにくい。自由選択そのものに特化したニューロンが刺激呈示後に活性化したとすれば、その役割は、選択の原因となる初期のバイアスをつくりあげることではなく、すでに存在する不均一な表象状態をより増強することだと予想される。そのようなニューロンの活動が実際に存在し、方向選択性ニューロン間の競合を調節する役割を担っているかを明らかにするには、後述するような複数細胞同時記録などの手法を用いたさらなる研究が必要である。

5.2 自由選択の定義

本節では、本研究での自由選択の定義と、他の意思決定場面との比較における自由選択の意味ついてあらためて議論する。

5.2.1 自由選択の難易度

本研究では、自由選択を「選択肢間で得られる結果に差が存在しない場面での意思決定」と定義し、そのような選択場面における動物の行動の特徴と、その意思決定を支える神経科学的なメカニズムを検討した。自由選択場面では、選択肢ごとの報酬確率の計算や物理的属性の判断などが必要とされず、動物はただ、いずれかひとつの選択肢を選ぶこ

とさえすればよい。その意味で自由選択は、もっとも簡略化された、単純なかたちでの意思決定行動と考えられた。

しかし、こうした状況下における選択は本当に単純で簡単なものなのだろうか。たとえば、とるべき行動に明確なルールが設定された課題であれば、動物は課題上求められた行動の選択肢だけを選択し、それ以外の選択肢を選ばなければよい。一方で自由選択場面には「定められた正解」にあたる選択肢がなく、どんな行動を行なおうとも、最終的に「等量の報酬が得られる」という結果は変わらない。そのため選択を行なった選択主体の視点でみれば、結果の善し悪しに基づいて、自分の行なった選択が正しかったのかどうかを知ることができない状況であるともいえる。その意味で自由選択は、選択の結果をもとに行動方略を形成すればよい「正解のある」意思決定場面と比べると、何をすればよいかを知る手がかりが存在しないという点で、より難しい意思決定場面だと考えることもできる。

ただし、ここで想定された課題の難易度とは、課題についてまったく知らない状態から、試行錯誤的に課題の構造やルールを学習する場合の難易度のことを指したものである。たしかに自由選択課題では、どんな選択をしても最終的な結果が変わらないため、得られた報酬が自分が行なった行動のどの部分に対して与えられたものなのかはわかりづらい。また動物実験においては、近年、選ばなかった選択肢の（仮に選んでいたとすれば得られた）報酬価を呈示する手続きも開発されてはいるものの (Subiaul et al., 2004; Lee et al., 2005; Hayden et al., 2009)、基本的に課題の構造は、実際に行なわれた行動と、実際に得られた報酬との連合という報酬随伴性によって学習される。そのため動物実験において、選ばなかった選択肢を含めて、どれを選

んでもおなじ結果になることを直接的に訓練するのは困難である。しかしそれでも、第2章でみたように、自由選択条件下において動物の選択は完全に特定の選択肢に固定化はされず、呈示されたいずれの選択肢も選択された。このことから、どのような選択肢が呈示された試行において、どのような選択をしたとしても、常におなじ報酬が与えられるという経験を繰り返すことで、動物が、どちらを選んでも構わないという自由選択の概念を獲得することは可能だと考えられる。こうした自由選択という選択場面のルールをひとつび学習してしまえば、そのなかで1試行ごとに動物が行なう意思決定過程自体は、選択のためのさまざまな判断が必要とされる他の課題パラダイムと比べると、より単純化されたものだともみやすことが可能だと思われる。

これらの議論を実験上のデータに基づいて検討するためには、異なる意思決定課題間における難易度の定量的な比較が必要である。もちろん課題が異なれば、そもそもの正答率や反応時間といった指標にも必然的に差が生じるため、異なる課題間で直接的に行動学的指標を比較して、いずれの課題が一般的な難易度としてより難しいかを定量するのは困難である。しかし、たとえば何らかの一次課題に対し、報酬確率に基づく判断が必要な確率学習課題と、そうした計算のいらぬ自由選択課題のそれぞれを二次課題として課し、二重課題干渉の強さを比較するなどの手続きを用いれば、一次課題の成績を共通のものさしとして、自由選択課題とそれに類似した他の課題との難易度の直接的な比較・検討が可能かもしれない。

5.2.2 報酬確率学習

自由選択を指す“free choice”という表現は、先行研究においてさまざまな意味で用い

られている。前項での議論に引き続き、本項では、先行研究における「自由選択」と本研究での自由選択課題との関係について考察する。

もっとも頻繁に「自由選択」課題という表現がとられる代表例のひとつに、試行錯誤による報酬確率学習を用いた研究がある (Lau and Glimcher, 2005; Kim et al., 2009a; Sul et al., 2010, 2011)。こうした課題では、動物は決められた単一の反応を求められるわけではなく、報酬確率の異なる複数の選択肢を呈示され、そのうちいずれを選ぶことも許される。その意味で、この課題は動物が選択肢を「自由に選ぶ」ことのできる、自由選択課題と称される。

しかしながら、第1章においても論じたとおり、こうした意思決定場面における選択は、実際には報酬期待値の観点から、よりよい方略を探す過程である。その意味で報酬確率学習場面は、自由選択というよりは、代表的な価値に基づく意思決定場面だといえる。また報酬確率学習においては、その名称の示すとおり、動物は選択とその結果の積み重ねに基づき、その時点での最適な選択方略を常に学習していくことが要求される。一方で本研究の定義による自由選択場面では、選択肢がもつ報酬値が完全に同一であるというルール上、動物は試行を経て何らかのあらたな行動基準を学習する必要がない。このように報酬確率学習は、本研究における自由選択の定義とは明確に異なるものと考えられる必要がある。

5.2.3 不確実状況下の意思決定

報酬確率学習と類似した価値に基づく意思決定の様式として、**不確実状況下の意思決定 decision under uncertainty** がある (Platt and Huettel, 2008)。これは各選択肢の与え

る報酬が確率的に決定される場面において、報酬の期待値や分散などに基づいてなされる選択である。不確実状況下の意思決定は、さらにリスク状況下の意思決定 **decision under risk** とあいまい状況下の意思決定 **decision under ambiguity** とにわけられる。

認知心理学においてリスク **risk** は選択肢の与える報酬的価値の分散として定義される。多くのリスク状況下の意思決定の研究では、報酬の期待値はおなじであるが、安定して小さい報酬が得られる選択肢（低リスク）と、低確率ではあるが大きな報酬が得られる可能性のある選択肢（高リスク）を呈示して、それらのあいだでの選択を問う。さいころゲーム課題 **Game of Dice Task** (Brand et al., 2005) やケンブリッジギャンブル課題 **Cambridge Gambling Task** (Rogers et al., 1999) に代表されるようなギャンブル課題では、こうしたリスク状況下での意思決定が要求される。一方、課題上はこうした選択肢ごとの報酬確率構造が定められているものの、その情報が明確に呈示されていない場合の選択を、あいまい状況下での意思決定と呼ぶ (Knight, 1921; Ellsberg, 1961)。アイオワギャンブル課題 **Iowa Gambling Task** (Bechara et al., 1994) はあいまい状況下での意思決定を必要とする代表的な課題といえる。

あいまい状況下の意思決定は、報酬の確率構造がわからない状況から、試行錯誤によって最適な方略を探し出すという点で、報酬確率学習の手続きを内包する概念だと考えることができる。その意味であいまい状況下の意思決定は、前項の報酬確率学習とおなじく、最適方略がわからない状況における試行錯誤的な選択が、表面的には自由選択と類似するものの、実際には大きく異なった意思決定場面と考えられる。またリスク状況下の意思決定に関しては、自由選択における各選択

肢は報酬の確率や量が等しい以上、必ず報酬の分散も一致するため、リスクの高低に基づいて選択を行なう場面とはやはり本質的に異なる。このように自由選択課題は、行動主体にとっての選択肢の選びかたに自由度が存在する価値に基づく意思決定課題と表面上の類似性をもつが、課題遂行のために必要とされる認知過程の観点からは明確に異なり、こうした課題と比較すると、自由選択は極めて単純化された意思決定の過程とみなすことができる。

5.2.4 高難度の知覚的意思決定

前項までのとおり自由選択は、選択の自由度が高い価値に基づく意思決定と表面的には類似していた。一方、刺激の物理属性に関する知覚的な弁別を行ない、正しい選択肢を選ぶ必要のある知覚的意思決定では、意思決定主体みずからが自由にとれる選択の余地は少ない。しかしながら知覚的意思決定課題においても、正答率が偶然水準に近くなるような高難易度の条件においては、動物の選択にある種の自由度が生じる。

たとえばランダムドットモーション課題において、点群の運動同期が100%の条件では、すべての点がおなじ方向へと運動し、動物はその方向の選択肢を容易に選ぶことができる。しかし運動の同期率が下がると、より多くの点が運動している方向を見極めることが困難となり、正しい方向を選べる確率が低下する。そして最終的に2方向の運動が50%:50%の条件では、そもそも呈示されている刺激としては運動方向がランダムなので、どれほど入念に刺激を観察しても正しい選択を行なうことは不可能であり、正答率は偶然水準となる。

このランダムドットモーション課題においてサルが行なう知覚弁別は、先行研究か

ら、LIPの方向選択性ニューロンの活動の漸増によって担われていることが知られている(Shadlen and Newsome, 1996)。さらに、点群の運動が完全にランダムな条件の試行においては、サルのその試行での選択方向に選択性をもつLIPニューロンの活動が、刺激呈示の時点でわずかに高まっていることが報告されている(Shadlen and Newsome, 2001)。このような高難度の試行において観察された、選択と相関する選択肢呈示前の神経活動は、本研究において報告した前刺激期の選択予測応答と同質のものと考えられる。すなわち、選択に係る感覚情報を担うニューロン群の活動が、外界刺激の情報を脳内に表象する以前の段階からゆらいでいたことで、その初期表象にバイアスが生じ、それが後続の動物の選択を左右したと考えられる。

このように知覚的意思決定課題では、選ぶべき選択肢が物理的属性として決まっているにも関わらず、それが困難となるような条件の試行において、動物自身が自由に選択肢を選ぶことのできる自由選択と類似した意思決定場面が発生する。そして、こうした試行において、動物の行なう選択は、それを担う神経細胞群の事前の活動状態によって影響を受ける。このことは、第3章で報告したような先行する神経活動状態による動物の選択への影響が、本研究で用いた自由選択課題に限らず、明確なルールのもとでの選択を行なう意思決定場面においても作用することを示す例といえる。その一方で、ランダムドットモーション課題を用いた先行研究では、高難度な条件においても、動物には正しい単一解を選び出そうとする課題構造上の外圧がかかっていたと考えられる。そのためこうした実験でみられたLIPニューロンによる知覚的意思決定への影響は、ランダムドットの運動方向を見極めるといふ、課題上の強い制約に起因したものである可能性があった。本研究の結

果は、そうした課題要求なく、動物が知覚的に同一な選択肢間で自由に選択を行なえる単純な選択場面においても、先行する神経活動による、意思決定への同様の影響が生じることを示したものだといえる。

5.3 今後の研究への示唆

本節では、本研究において得られた結果をもとに、今後の研究において必要とされる検証点を挙げ、この研究領域のさらなる発展のための指針を示す。

5.3.1 複数細胞同時記録

本研究では、眼球運動方向の自由選択中のサル IPFC のニューロン活動の記録から、空間位置情報の表象を担う方向選択性ニューロンが有する事前のゆらぎが、活動状態の維持特性という IPFC ニューロンのネットワーク的特徴を介し、呈示された2つの選択肢の表象の強さに早期のバイアスを与えていることを見出した。これにより、刺激呈示の時点において空間位置の脳内表現の強さに差が生じ、より強く表現された位置が、最終的にその試行での個体の選択となる傾向にあった。またこうしたゆらぎによる後続の自由選択への影響は、刺激ペアの配置条件によって異なり、2つの選択肢がおなじ半視野内に存在する場合には、両者の競合により一方が選択される過程により長い時間が必要となることがわかった。この結果は、IPFC において知られた方向選択性ニューロンの対側優位性と関係していると考えられる。同側半視野に受容野をもつニューロン同士は同側半球内に存在する確率が高く、局所回路を通じて刺激呈示以前の神経活動のゆらぎが共有されるため、選択肢の空間位置情報をバイアスするような偶然の差が生じにくいと考えられるからで

ある。

これらの観察についてさらなる直接的な検討を進めるためには、今後の研究において、複数細胞同時記録の手法を用いた、複数の方向選択性ニューロンの同時記録が不可欠である。単一ニューロン記録の場合、個々のニューロンは別セッションにおいて記録されたものであるため、各試行条件におけるニューロンごとの平均発火頻度をもとめ、それらを擬似的に同時に観察した集団とみなすことで、ネットワーク全体の活動と機能を推測するしかない。しかし複数細胞同時記録においては、現実におなじ試行内において複数のニューロンがとった発火状態が記録できる。こうしたデータを用いると、同時に記録したニューロン間での試行ごとの発火頻度のノイズ相関 **noise correlation** として、細胞間での相互作用の有無が検討できる。もし本研究で指摘したように、IPFC の方向選択性ニューロン間の競合により選択が行なわれているのであれば、類似した方向選択性をもつニューロンのあいだには正の、異なる方向選択性をもつニューロンのあいだには負のノイズ相関が存在し、それらの強さが、個々のニューロンが発揮する選択予測応答の強さと関連しているはずである。また半視野内/間でのゆらぎの共有の強さについても、同側半視野に選択性をもつニューロンが刺激呈示前の活動のゆらぎを共有していれば、それらのニューロン間には高いノイズ相関が観察されるはずである。今後の研究においては、こうした複数のニューロンの同時記録により、神経回路網における活動のゆらぎの伝搬の過程や、それに基づく複数の空間位置表象間の競合の過程を直接検討することが必要だと考えられる。

5.3.2 計算機シミュレーションによる理論研究

IPFC ニューロンの持続性応答による空間位置の表象と保持の過程は、情報の脳内表現と短期的保持のモデルとして、動物実験のみならず、人工ニューラルネットワークを用いた計算機シミュレーションにおいても多くの理論研究がなされている。こうした研究から、電気生理学的に知られた IPFC の神経回路特徴を模倣したネットワークモデルは、一瞬だけ外部から与えられた入力を素子間のフィードバック入力により持続発火として保持できると同時に (Zipser et al., 1993; Wang, 1999; Constantinidis and Wang, 2004)、異なる選択性をもつ細胞間の競合によって、保持すべき情報を阻害するディストラクターによる干渉を避け、安定して情報を保持可能であることが示されている (Compte et al., 2000)。また、細胞膜の蓄電特性や伝達物質ごとの受容体特性などを加味し、膜電位の推移を含めてシミュレートする integrate-and-fire モデル等を用いた研究では、定式化された細胞内電位のモデル式において一部の膜透過係数のみを変化させることで、特定のグルタミン酸受容体サブタイプや生体アミン類などが、持続発火による情報の保持に与える影響が検討されている (Wang, 1999, 2001; Tanaka, 2002a,b; Wang et al., 2004)。こうした理論的基盤のもと、電気生理実験と理論研究の相互フィードバックによる発達を通じて、IPFC の視空間性作業記憶ネットワークは、いまでは脳内における情報の保持と処理に関する最良のモデルのひとつと認められるに至った。

IPFC の人工ニューラルネットワークモデルにおいては、素子が有する方向選択性を角位置パラメータによって区別し、このパラメータの素子間での差に基づいて相互促進

や相互抑制の強さを変化させることで、方向選択性ニューロンに知られた回路特徴を再現している。しかしこうしたモデルにおいて、互いの受容野がおなじ半視野内にあるか否かにより、素子間の神経連絡の強度を変化させるような試みはこれまでなされていない。すなわちこれらのモデルでは、電気生理学的に知られている方向選択性ニューロンの対側優位性については考慮せず、左右の半球を合わせた外側前頭連合野全体を、受容野位置のパラメータのみによって記述している。もちろん実際の視空間性作業記憶機能の観点からいえば、IPFC は左右半球合わせて全方向の表現をカバーしているといえ、計算機モデルにおいては、それを踏まえた簡潔で汎用性の高い実装がとられていると考えられる。しかしながら本研究において、ふたつの空間位置表象が半視野をまたぐか否かにより両者の競合過程に差がみられたことは、特定の課題条件のもとでは、方向選択性ニューロンの対側優位性が、実際に観察可能な神経活動の違いをもたらしていることを意味している。こうした方向選択性ニューロンと半視野の関係は、心理学的に知られている半視野内/間での空間的注意の分配 (Alvarez and Cavanagh, 2005; Chen et al., 2013) や記憶容量 (Delvenne, 2005; Delvenne and Holt, 2012) の違いについて、神経科学的メカニズムの見地からの説明を与える可能性がある。そのため今後の計算論的研究においては、方向選択性 IPFC ニューロンのつくるネットワークを全方向に均質なものとして扱うのではなく、同一半視野内での局所回路における相互作用と、半視野をまたぐ脳梁を介した相互作用とを分離したモデルを構築していく必要があると考えられる。

5.3.3 方向選択性細胞の特異的刺激

本研究では、IPFC ニューロンに観察された先行性選択予測応答や、ニューロンの活動維持特性との関係から、こうした選択予測応答を単にサルが行なった選択の結果を反映したものとみなすのではなく、方向選択性ニューロンが有する空間位置表現のゆらぎが、後続の個体の眼球運動方向の選択を決定づけていると論じた。しかしながら、神経活動記録によって観察される行動と神経活動との関係はすべからず相関であり、こうした実験のみから、行動と神経活動の因果関係について結論するのは困難である。そのような方法論的な限界から、多くの研究では、行動との相関が観察された神経活動を電気刺激などにより人為的に惹起し、それにより動物の行動への影響がみられるかを調べることで、行動と神経活動との因果関係を直接的に検討する手法がとられる。

しかしながらこのような刺激実験を方向選択性 IPFC ニューロンについて行なうのは、前頭連合野の生理・解剖学的な特徴から困難である。第1章において説明したとおり、IPFC の方向選択性ニューロンは、低次の感覚・運動皮質と異なり、解剖学的にまとまった明確な柱状構造を形成しない。すなわち、ある記録点から特定の方向に選択性をもつニューロンが記録できたとしても、その周辺におなじ選択性をもったニューロンが集合しているとは限らない。よって FEF や LIP において行なわれているように、微小電極を刺入して周辺一帯の領域を電氣的に刺激することで、ある方向に対する空間位置表象だけを人為的に強めたり弱めたりすることは、IPFC においては不可能である。またニューロンの方向選択性はシナプス学習等により後天的に獲得される形質だと考えられ、特定の方向に

選択性をもったニューロンの集団を、遺伝子発現によって同定するのも困難である。

このような IPFC における生理学および解剖学的な構造上の制約から、本研究では、特定の方向選択性をもつニューロン集団だけを刺激し、それによってニューロンのもつゆらぎと個体の選択との因果関係を直接的に検討することはできなかった。この問題の解決は既存の刺激実験の方法論では困難であり、機能的に識別された特定の細胞集団の活動だけを特異的に操作するための、新しい刺激手法の開発が必要である。とくに方向選択性というニューロンの特徴は、課題遂行中における細胞の活動様態によってのみ規定されるものである。そのためこうした実験の実現には、活動依存的にニューロンを識別し、特定の活動特徴をもつニューロン集団のみを区別して刺激する方法が必要であり、技術的な障壁が大きい。

しかし齧歯類においては、近年、ニューロンの活動依存的なプロモータ制御や遺伝子組換えにより、ある特定の活動特徴をみせたニューロンだけを標識する技術が急速に発達している (Guenther et al., 2013; Kawashima et al., 2013, 2014)。また光遺伝学的な技術の発達により、チャンネルロドプシンやハロロドプシンなど、ニューロンに発現させて光刺激を与えることで、その活動を制御できる受容体タンパクもより高性能化してきている (Scanziani and Häusser, 2009; Zhang et al., 2010; Fenno et al., 2011)。今後、こうした技術を組み合わせることで、たとえば特定の方向選択性をみせたニューロンのみならず光感受性チャンネルタンパクを発現させ、その後、自由選択遂行中にオプトロードなどによって光刺激を与えることで、その方向の空間位置表象だけを選択的に操作することが可能になるかもしれない。こうした手法が確立されれば、機能的な発火パター

ンのみによって定義される方向選択性 IPFC ニューロンについて、その活動と個体の為す意思決定との因果関係を直接的に検討できるようになるだろう。現在のところ、サルにおけるこうした手続きの適用は発展途上であるが、霊長類を対象とした遺伝学・光遺伝学的手法の近年の急速な発達を鑑みると (Berdyeva and Reynolds, 2009; Diester et al., 2011; Gerits and Vanduffel, 2013; Ruiz et al., 2013)、近い将来、こうした実験が可能になることが期待できる。

5.4 選択を左右する神経活動と履歴効果との関係

本節では、ニューロン活動記録セッションで観察された IPFC ニューロンの活動と、試行間での履歴効果の解析によって観察された行動学的な傾向の関連について議論する。

5.4.1 単一ニューロン記録法の限界

本研究では、自由選択における前頭連合野の役割の細胞レベルでの解明を目指し、眼球運動方向の自由選択中のサル IPFC ニューロンの活動を調べた。その結果、第 3 章で示したように、方向選択性 IPFC ニューロンの表現する空間位置情報の強さにより、続くサルの選択行動が左右されることが明らかになった。その一方、実験においてサルがみせた選択行動の特徴を検討すると、セッション内で連続して行なわれる試行の系列のなかで、サルの為す自由選択は、過去の試行でとった行動の履歴に影響されることがわかった。こうした行動上の特徴を定量すると、第 4 章のとおり、サルは先行する試行で行なった選択の反復を好む一方で、先行する試行で行なったのおなじ運動の実行を忌避する傾向があった。

もし前頭連合野のニューロンがサルの自由選択を決定づける役割を担っているのならば、行動学的にみられたこのような先行する試行履歴の影響は、神経活動においてもおなじく観察されるはずである。たとえば、先行する FCT 試行においてある選択をしたとき、後続の試行でおなじ刺激ペアの FCT が呈示されると、行動上、サルはおなじ選択を繰り返しやすい。このことから神経活動においても、そのような近接する同一条件試行の前刺激期においては、過去の試行で選択されたのおなじ方向に選択性をもつニューロンの活動がわずかに強まっており、それによって刺激呈示時に、おなじ方向の表象が再度強く表現されるといったメカニズムが予想される。しかし本研究において、そうした過去の試行条件によるニューロン活動への影響は、予備的な解析の結果、行動上の履歴効果と一致するはっきりとした有意な効果を示さなかった。そのため本研究では、第 4 章において眼球運動方向の自由選択における行動学的な履歴効果を報告したが、その神経科学的なメカニズムに踏み込むことはできなかった。

このような結果が得られた原因として、いくつかの説明が考えられる。たとえば、行動学的に観察された過去の行動の履歴効果が非常に弱いために、神経活動記録においては、ニューロンの発火が有する大きなノイズによってかき消され検出できなかった可能性がある。履歴効果の検討では、行動実験セッションの全データを個体ごとにプールし、5 万試行前後のデータを用いて、ロジスティック回帰や強化学習モデルのフィッティングを行なった。そのため過去の試行の履歴効果が、実際の 1 回ごとの試行においては大きな影響を及ぼさなかったり、その時々サルのモチベーションの高低などに大きく攪乱されたとしても、全セッション分のデータという大きなサンプルの恩恵により検出することが

できた。しかしニューロン活動記録においては、個々のニューロンに関して記録できる試行数はせいぜい数百試行であるうえ、ニューロンの発火は試行ごとに非常に大きなばらつきを有している。そのため神経活動データについては、統計上の検出力が低下し、行動においてみられたような履歴効果が検出できなかった可能性がある。

そもそもニューロン活動記録において、本研究では、記録中のニューロンの受容野位置にもとづいて刺激位置を回転させた。そのためこれらのセッションについては、刺激条件やペア条件をもとにデータをプールすることができない。よって、行動実験で得られたデータに行なったのと同様の解析を、ニューロン活動記録中のサル単一の行動データについて行なうことも不可能である。その意味で、そもそもニューロン活動記録時において、行動実験時とおなじような行動上の履歴効果が存在していたかどうかについても、明確に断言することはできない。

こうした問題を解決するには、少なくとも行動実験とまったくおなじ課題設定のもとで、IPFCの方向選択性ニューロンの活動を記録する必要がある。本研究では、記録中のニューロンが空間位置情報の表象を担う正確な受容野位置と、サル自身がその位置を選ぶこととの関係を調べるため、ニューロンごとに刺激位置を変化させる手続きを優先したので、そのような検討は不可能であった。しかし仮にそうした条件でニューロン活動を記録したとしても、やはり細胞外記録法において、個々のニューロンについて収集可能な試行数の制限の問題は解決できない。近年では、埋め込み型のブレインマシンインタフェース **brain-machine interface** で用いられるような (Lebedev and Nicolelis, 2006)、脳内に電極を留置し、異なるセッション (実験日) をまたいでおなじ位置から細胞外記録

を行なう方法も洗練されてきている (Kralik et al., 2001; Nicolelis and Ribeiro, 2002)。しかしながらこうした手法を用いたとしても、電極周辺において生じる自然免疫反応などにより、記録される信号は変化していく。そのため複数のセッションを通じておなじ位置から単一ニューロン活動を単離できたとしても、それが同一の細胞であることを証明するのは困難である。また、異なる実験日において同一のニューロンの活動を記録できたとしても、行動解析において用いたような数万試行のデータを収集するほどの長期間にわたり、細胞外記録によって同一のニューロンの活動をとり続けることは、現実的に不可能であると思われる。

5.4.2 予想される神経メカニズム

ここで、実時間にして数十秒から分の単位で持続するような試行をまたいだ履歴効果が、そもそもどのような神経メカニズムによって生じうるかを考えたい。先行研究においては、直前の試行においてどのような反応を行なったかや、報酬を得られたかどうかによって、現在の試行中の発火頻度が変化するニューロンが報告されている (Kim et al., 2009b; Sul et al., 2011)。よって十分な統計的検出力のもとでは、行動においてみられたのとおなじような履歴効果が、ニューロンの持続的な発火状態として観察される可能性も十分にある。しかし一方で、本研究で注目した前頭連合野のニューロンは、Figure 3.6 や Figure 3.9 に示したような、試行中の特定のタイミングで一過性の強い応答をしたり、遅延期間のあいだ持続的に高い活動みせたりする細胞である。こうしたニューロンは多くの場合、試行間間隔に入ると活動をやめ、数 Hz 程度の弱い自発発火状態に戻ってしまう。このようなはっきりとした課題関連応答

をもつニューロンが、試行中や試行間間隔をまたいで、何試行も前の試行条件に依存した発火頻度の明らかな増減を維持しようとは考えにくい。言い換えれば IPFC のニューロンは、その発火によって空間位置情報の脳内表現と保持を担う以上、現在の試行において表象すべき空間位置とは本質的に関係のない数試行前の試行条件の違いを、数十秒間を超える持続的な発火状態として出力し続ける可能性は低いだろう。

このような理由から、IPFC において行動上観察された履歴効果の神経基盤を探すとすれば、ニューロンへの入力としてのシナプス強度や、閾下の細胞内電位状態のほうが、ニューロンの出力たる発火頻度よりも有力な候補だと思われる。たとえばある試行においてサルが選択を行なうと、その方向を担う方向選択性ニューロンの集団が活性化される。こうした一時的な高頻度発火により、それらの細胞が受けるシナプスにおいてシナプス後電位依存的なシナプス学習が起こり、以降の比較的長い期間における細胞の膜特性を変化させる可能性がある。このようなシナプス強度の変化は、ニューロンに対する入力がなければ意味がないため、試行間間隔における弱い自発発火状態では表面化しないかもしれない。しかし視覚刺激によってニューロンが強く活動するタイミングになれば、こうした細胞の内部的な状態として残っていた過去の試行の影響が、現在の試行での空間位置表象の強さに影響し、ひいては個体の選択へと影響を与える可能性がある。

5.4.3 履歴効果の神経基盤の検討に適した手法

もし前項で挙げたようなメカニズムによって履歴効果が生じているとすれば、刺激呈示以前の時点では表面化しないこのような細

胞内状態の変化を、細胞外記録によって検出するのは不可能である。これは細胞外記録法によって測れるものが、ニューロンの出力としての活動電位のみであるためだ。また齧歯類等で用いられる *in vivo* ホールセル記録などでは、閾下膜電位などの細胞内状態を記録可能であるが (Lee et al., 2006; Long and Lee, 2012)、それでも覚醒動物において、微弱な履歴効果を検出できるだけの膨大な試行数を記録できるとは考えにくい。

以上の点を踏まえると、現在の神経科学における方法論のなかでこの問題の検討にもっとも適した方法は、二光子顕微鏡等を用いたカルシウムイメージングだと思われる (Svoboda et al., 1997; Nikolenko et al., 2007; Kerr and Denk, 2008)。使用するカルシウムインジケータの種類により差はあるが、一般に神経系のカルシウムイメージングでは、細胞内カルシウム濃度をカルシウム感受性タンパクなどの蛍光によって定量し、ニューロンの活動状態を測定する (Denk et al., 1990; Yuste and Denk, 1995; Grienberger and Konnerth, 2012)。そのため出力としての活動電位のみを測る細胞外記録と比較すると、ノイズレベルにも依存するが、カルシウムイメージングは閾下の細胞内状態の変化をより検出しやすい。電氣的活動の記録と比べカルシウムイメージングは、比較的ゆるやかなカルシウムの細胞内動態に起因して時間解像が悪いという欠点があるが、試行間間隔や刺激呈示以前の時点での自発活動を記録するうえでは、刺激に対する一過性応答などに注目する場合ほど、時間分解能の悪さは問題とならない。またこうした光学的イメージングは、記録対象とする顕微鏡実視野 **field of view** 全体の細胞配置を撮像できるため、複数回の異なるセッションで記録したデータから、細胞配置をすり合わせることで、同一ニューロンを同定することができる (Masamizu et al.,

2014)。物理的にプローブを刺入する必要がないため、長期的な記録によって細胞や組織を変性させてしまう懸念が少ない点も利点である。

以上のような理由から、カルシウムイメージングを用いた同一ニューロンの活動の長期的な記録が実現すれば、行動解析によってみられたような、試行をまたいで生じる履歴効果の実態を、ニューロンの活動の履歴によって生じる内部的な発火しやすさの変化として捉えられるかもしれない。サルにおける光学的イメージングは現時点では発展途上であるが (Vnek et al., 1999; Chen et al., 2002; Lu and Roe, 2008; Tanigawa et al., 2010; Ruiz et al., 2013)、近年では、マカカ属のサルよりも遺伝学的手法の適用の点で優れたマーマモセットに、あらたな霊長類モデル動物としての期待が高まっている (Cyranoski, 2014; Kishi et al., 2014; Okano and Mitra, 2014)。コモンマーマモセットにおいてはすでに遺伝子改変個体の作製が成功しており (Sasaki et al., 2009)、今後、技術の進歩により、これまで齧歯類において行なわれてきた遺伝学や光遺伝学的なアプローチが、霊長類においても利用可能になっていくだろう。こうした新しい手法の確立により、細胞外単一ニューロン活動記録によっては捉えられなかった行動と神経活動との関係が、細胞や細胞下のレベルで解き明かされていくことが期待される。

結論

本研究では、自由選択の神経基盤の細胞レベルでの解明を目的とし、自由選択遂行中のサル前頭連合野外側領域から単一ニューロン活動を記録した。とくに本研究では、前頭連合野ニューロンにおける作業記憶機能の検討に用いられてきた記憶誘導性眼球運動パラダイムを採用することで、これまでの先行研究との関係性を明らかにしながら、方向選択性ニューロンによる空間位置情報の表象が、サルみずからが為す眼球運動方向の選択とどのように関わるのかを検討した。

行動実験の結果、ふたつの等価な空間位置間で自由に選択を行なう記憶誘導性眼球運動課題において、サルは呈示されたいずれの選択肢も選択するようになった。課題中の眼球運動の運動学的特徴や注視期間中の微小な注視位置の変移の解析から、自由選択課題において、サルは試行中の早い時点で眼球運動方向の選択を行なっていることが示唆された。また試行間での行動履歴による選択への影響の検討からは、過去の試行で行なった選択と運動の履歴が、現在の試行における意思決定にそれぞれ正負の相反する履歴効果をもたらすことがわかった。

一方、自由選択課題遂行中のサル前頭連合野外側領域からのニューロン活動記録により、選択肢の呈示に先立って方向選択性ニューロンが有する活動のゆらぎが、直後に呈示される空間位置情報の表象に初期のバイアスを与えることで、サルの選択を左右していることがわかった。ニューロンの発火特性の検討から、こうした活動のゆらぎによる動物の選択行動への影響は、ひとたび生じた活動状態をしばらくのあいだ持続させる、前頭連合野ニューロンの活動維持特性と関係したものであることが示された。また視覚刺激の空間的配置の影響の検討から、ふたつの刺激が同側半視野内に存在するとき、両表象間の競合的な選択過程により長い時間がかかることがわかった。これはこれまでの先行研究で知られた、外側前頭連合野における視空間性作業記憶の神経回路的基盤の知見と一致するものだった。

以上のように本研究は、記憶誘導性眼球運動による自由選択課題を構築し、この課題における眼球運動方向の選択が、視空間性作業記憶とおなじ神経回路内において、個々の空間位置情報を表象するニューロン間の競合により実現されていることを示すとともに、方向選択性ニューロンが有するネットワーク特性が、眼球運動方向の意思決定過程を左右する重要な要因となっていることを明らかにした。

研究業績

本論文内容に関連して行なった、または行なうことを予定している、投稿論文ならびに学会発表等における研究報告は以下のとおりである。

論文

- Mochizuki, K. and Funahashi, S. Opposing history effect of preceding decision and action in the free choice of saccade direction. *J Neurophysiol*, 112(4): 923–932, 2014.
- Mochizuki, K. and Funahashi, S. State of spatial representation in the primate prefrontal cortex predicts the animal's subsequent decision in a free choice saccade task. (in preparation)
- Mochizuki, K. and Funahashi, S. Eye movement during the visual fixation predicts subsequent free choice of memory-guided saccade direction. (in preparation)

講演

- 望月 圭. 眼球運動方向の自由選択における前頭連合野背外側部の役割. 生理研研究会 2012 認知神経科学の先端「推論の脳内メカニズム」, 2012.
- Mochizuki, K. Prefrontal neuronal activity during instructed and free-choice oculomotor tasks. *Symposium on Working Memory and Decision Making*, 2011.

国際学会発表

- Mochizuki, K. and Funahashi, S. Fluctuation of spatial representation and the dynamics of decision-making in prefrontal neuronal network. *2014 International Symposium "Vision, Memory, Thought: How Cognition Emerges from Neural Network"*, 2014.
- Harish, O., Mochizuki, K., Mongillo, G., Hansel, D., and Funahashi, S. Patterns of errors in oculomotor delayed-response tasks: A window into working memory role in action selection. *The 41st annual meeting of the Society for Neuroscience*, 2011.

国内学会発表

- 望月 圭, 船橋 新太郎. 自由選択行動を決定付ける前頭連合野外側部ニューロンの活動. 平成 25 年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ, 2013.
- 望月 圭, 船橋 新太郎. 等価選択肢間の選択における前頭連合野ニューロンの役割. 第 36 回日本神経科学大会, 2013.
- 望月 圭, 船橋 新太郎. 前頭連合野ニューロン活動のゆらぎが記憶誘導性眼球運動における選択に与える影響. 第 35 回日本神経科学大会, 2012.
- 望月 圭, 船橋 新太郎. 眼球運動方向の自由選択における運動と選択の相反する履歴効果. 第 6 回 Motor Control 研究会, 2012.
- 望月 圭, 船橋 新太郎. 眼球運動方向の自由選択遂行中における前頭連合野ニューロン活動. 第 34 回日本神経科学大会, 2011.
- 望月 圭, 船橋 新太郎. 自由選択遅延眼球運動課題における意思決定過程の行動的検討. 第 33 回日本神経科学大会, 2010.

受賞

- 平成 25 年度包括脳ネットワーク夏のワークショップ 若手優秀発表賞

参考文献

- Abe, H. and Lee, D. Distributed coding of actual and hypothetical outcomes in the orbital and dorsolateral prefrontal cortex. *Neuron*, 70(4):731–741, 2011.
- Akert, K. Comparative anatomy of frontal cortex and thalamofrontal connections. In Warren, J. and Akert, K., editors, *The Frontal Granular Cortex and Behavior*. McGraw-Hill, New York, 1964.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., and Strick, P. L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*, 9:357–381, 1986.
- Alvarez, G. A. and Cavanagh, P. Independent resources for attentional tracking in the left and right visual hemifields. *Psychol Sci*, 16(8):637–643, 2005.
- Annoni, G., Pegna, A., Michel, C., Estade, M., and Landis, T. Motor perseverations: a function of the side and the site of a cerebral lesion. *Eur Neurol*, 40(2):84–90, 1998.
- Barash, S., Bracewell, R. M., Fogassi, L., Gnadt, J. W., and Andersen, R. A. Saccade-related activity in the lateral intraparietal area. I. Temporal properties; comparison with area 7a. *J Neurophysiol*, 66(3):1095–1108, 1991a.
- Barash, S., Bracewell, R. M., Fogassi, L., Gnadt, J. W., and Andersen, R. A. Saccade-related activity in the lateral intraparietal area. II. Spatial properties. *J Neurophysiol*, 66(3):1109–1124, 1991b.
- Barbas, H. and Pandya, D. Patterns of connections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey associated with cortical architecture. In Levin, H. S., Eisenberg, H. M., and Benton, A. L., editors, *Frontal lobe function and dysfunction*. Oxford University Press, 1991.
- Barbas, H. and Pandya, D. N. Architecture and intrinsic connections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 286(3):353–375, 1989.
- Barracough, D. J., Conroy, M. L., and Lee, D. Prefrontal cortex and decision making in a mixed-strategy game. *Nat Neurosci*, 7(4):404–410, 2004.
- Bates, J. F. and Goldman-Rakic, P. S. Prefrontal connections of medial motor areas in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 336(2):211–228, 1993.
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., and Anderson, S. W. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50(1-3):7–15, 1994.
- Berdyyeva, T. K. and Reynolds, J. H. The dawning of primate optogenetics. *Neuron*, 62(2):159–160, 2009.
- Bernoulli, D. Exposition of a new theory on the measurement of risk. *Econometrica*, 22(1):

- 23–36, 1954.
- Bertsekas, D. P. *Dynamic Programming: Deterministic and Stochastic Models*. Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1987.
- Blasdel, G. G., Lund, J. S., and Fitzpatrick, D. Intrinsic connections of macaque striate cortex: axonal projections of cells outside lamina 4C. *J Neurosci*, 5(12):3350–3369, 1985.
- Boch, R. A. and Goldberg, M. E. Participation of prefrontal neurons in the preparation of visually guided eye movements in the rhesus monkey. *J Neurophysiol*, 61(5):1064–1084, 1989.
- Bodner, M., Kroger, J., and Fuster, J. M. Auditory memory cells in dorsolateral prefrontal cortex. *Neuroreport*, 7(12):1905–1908, 1996.
- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., and Cohen, J. D. Conflict monitoring and cognitive control. *Psychol Rev*, 108(3):624–652, 2001.
- Brand, M., Fujiwara, E., Borsutzky, S., Kalbe, E., Kessler, J., and Markowitsch, H. J. Decision-making deficits of korsakoff patients in a new gambling task with explicit rules: associations with executive functions. *Neuropsychology*, 19(3):267–277, 2005.
- Briggman, K. L., Abarbanel, H. D. I., and Kristan, W. B. Optical imaging of neuronal populations during decision-making. *Science*, 307(5711):896–901, 2005.
- Britten, K. H., Shadlen, M. N., Newsome, W. T., and Movshon, J. A. The analysis of visual motion: a comparison of neuronal and psychophysical performance. *J Neurosci*, 12(12):4745–4765, 1992.
- Brodmann, K. *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde*. Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth, 1909.
- Brodmann, K. *Brodmann's Localisation in the Cerebral Cortex*. Springer, 2006.
- Broome, B. M., Jayaraman, V., and Laurent, G. Encoding and decoding of overlapping odor sequences. *Neuron*, 51(4):467–482, 2006.
- Brugger, P. Variables that influence the generation of random sequences: an update. *Percept Mot Skills*, 84(2):627–661, 1997.
- Brugger, P., Monsch, A. U., and Johnson, S. A. Repetitive behavior and repetition avoidance: the role of the right hemisphere. *J Psychiatry Neurosci*, 21(1):53–56, 1996.
- Bunge, S. A., Hazeltine, E., Scanlon, M. D., Rosen, A. C., and Gabrieli, J. D. E. Dissociable contributions of prefrontal and parietal cortices to response selection. *Neuroimage*, 17(3):1562–1571, 2002.
- Carmichael, S. T. and Price, J. L. Sensory and premotor connections of the orbital and medial prefrontal cortex of macaque monkeys. *J Comp Neurol*, 363(4):642–664, 1995.
- Cavada, C., ny, T. C., Tejedor, J., Cruz-Rizzolo, R. J., and Reinoso-Suárez, F. The anatomical connections of the macaque monkey orbitofrontal cortex. A review. *Cereb Cortex*, 10(3):220–242, 2000.
- Chang, S. W. C., Gariépy, J.-F., and Platt, M. L. Neuronal reference frames for social decisions in primate frontal cortex. *Nat Neurosci*, 16(2):243–250, 2013.
- Chen, L. M., Heider, B., Williams, G. V., Healy, F. L., Ramsden, B. M., and Roe, A. W. A

- chamber and artificial dura method for long-term optical imaging in the monkey. *J Neurosci Methods*, 113(1):41–49, 2002.
- Chen, W.-Y., Howe, P. D., and Holcombe, A. O. Resource demands of object tracking and differential allocation of the resource. *Atten Percept Psychophys*, 75(4):710–725, 2013.
- Churchland, M. M., Yu, B. M., Sahani, M., and Shenoy, K. V. Techniques for extracting single-trial activity patterns from large-scale neural recordings. *Curr Opin Neurobiol*, 17(5):609–618, 2007.
- Coe, B., Tomihara, K., Matsuzawa, M., and Hikosaka, O. Visual and anticipatory bias in three cortical eye fields of the monkey during an adaptive decision-making task. *J Neurosci*, 22(12):5081–5090, 2002.
- Cohen, J. D., McClure, S. M., and Yu, A. J. Should I stay or should I go? How the human brain manages the trade-off between exploitation and exploration. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 362(1481):933–942, 2007.
- Cohen, L. and Dehaene, S. Competition between past and present. assessment and interpretation of verbal perseverations. *Brain*, 121 (Pt 9):1641–1659, 1998.
- Compte, A., Brunel, N., Goldman-Rakic, P. S., and Wang, X. J. Synaptic mechanisms and network dynamics underlying spatial working memory in a cortical network model. *Cereb Cortex*, 10(9):910–923, 2000.
- Constantinidis, C. and Wang, X.-J. A neural circuit basis for spatial working memory. *Neuroscientist*, 10(6):553–565, 2004.
- Constantinidis, C., Franowicz, M. N., and Goldman-Rakic, P. S. The sensory nature of mnemonic representation in the primate prefrontal cortex. *Nat Neurosci*, 4(3):311–316, 2001a.
- Constantinidis, C., Franowicz, M. N., and Goldman-Rakic, P. S. Coding specificity in cortical microcircuits: a multiple-electrode analysis of primate prefrontal cortex. *J Neurosci*, 21(10):3646–3655, 2001b.
- Cosentino, S., Jefferson, A., Chute, D. L., Kaplan, E., and Libon, D. J. Clock drawing errors in dementia: neuropsychological and neuroanatomical considerations. *Cogn Behav Neurol*, 17(2):74–84, 2004.
- Courtney, S. M., Petit, L., Maisog, J. M., Ungerleider, L. G., and Haxby, J. V. An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science*, 279(5355):1347–1351, 1998.
- Cyranoski, D. Marmosets are stars of Japan’s ambitious brain project. *Nature*, 514(7521):151–152, 2014.
- Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. M., and Damasio, A. R. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*, 264(5162):1102–1105, 1994.
- Deiber, M. P., Passingham, R. E., Colebatch, J. G., Friston, K. J., Nixon, P. D., and Frackowiak, R. S. Cortical areas and the selection of movement: a study with positron emission tomography. *Exp Brain Res*, 84(2):393–402, 1991.
- Delvenne, J.-F. The capacity of visual short-term memory within and between hemifields. *Cog-*

- niton, 96(3):B79–B88, 2005.
- Delvenne, J.-F. and Holt, J. L. Splitting attention across the two visual fields in visual short-term memory. *Cognition*, 122(2):258–263, 2012.
- Denk, W., Strickler, J. H., and Webb, W. W. Two-photon laser scanning fluorescence microscopy. *Science*, 248(4951):73–76, 1990.
- D’Esposito, M. and Postle, B. R. The dependence of span and delayed-response performance on prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 37(11):1303–1315, 1999.
- Diester, I., Kaufman, M. T., Mogri, M., Pashaie, R., Goo, W., Yizhar, O., Ramakrishnan, C., Deisseroth, K., and Shenoy, K. V. An optogenetic toolbox designed for primates. *Nat Neurosci*, 14(3):387–397, 2011.
- Divac, I., Björklund, A., Lindvall, O., and Passingham, R. E. Converging projections from the mediodorsal thalamic nucleus and mesencephalic dopaminergic neurons to the neocortex in three species. *J Comp Neurol*, 180(1):59–71, 1978a.
- Divac, I., Kosmal, A., Björklund, A., and Lindvall, O. Subcortical projections to the prefrontal cortex in the rat as revealed by the horseradish peroxidase technique. *Neuroscience*, 3(9):785–796, 1978b.
- Edwards, W. The theory of decision making. *Psychological Bulletin*, 51(4):380–417, 1954.
- Edwards, W. Behavioral decision theory. *Annu Rev Psychol*, 12:473–498, 1961.
- Ellsberg, D. Risk, ambiguity, and the savage axioms. *The Quarterly Journal of Economics*, 75(4):643–669, 1961.
- Falk, R. and Konold, C. Making sense of randomness: Implicit encoding as a basis for judgment. *Psychol Rev*, 104:301–318, 1997.
- Fenko, L., Yizhar, O., and Deisseroth, K. The development and application of optogenetics. *Annu Rev Neurosci*, 34:389–412, 2011.
- Fitzpatrick, D., Lund, J. S., and Blasdel, G. G. Intrinsic connections of macaque striate cortex: afferent and efferent connections of lamina 4C. *J Neurosci*, 5(12):3329–3349, 1985.
- Flechsig, P. Developmental (myelogenetic) localisation of the cerebral cortex in the human subject. *The Lancet*, 158(4077):1027–1030, 1901.
- Fleming, S. M., Mars, R. B., Gladwin, T. E., and Haggard, P. When the brain changes its mind: flexibility of action selection in instructed and free choices. *Cereb Cortex*, 19(10):2352–2360, 2009.
- Frith, C. D., Friston, K., Liddle, P. F., and Frackowiak, R. S. Willed action and the prefrontal cortex in man: a study with PET. *Proc Biol Sci*, 244(1311):241–246, 1991.
- Funahashi, S. Space representation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol*, 103:131–155, 2013.
- Funahashi, S. and Inoue, M. Neuronal interactions related to working memory processes in the primate prefrontal cortex revealed by cross-correlation analysis. *Cereb Cortex*, 10(6):535–551, 2000.
- Funahashi, S., Bruce, C. J., and Goldman-Rakic, P. S. Mnemonic coding of visual space in the monkey’s dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol*, 61(2):331–349, 1989.

- Funahashi, S., Bruce, C. J., and Goldman-Rakic, P. S. Visuospatial coding in primate prefrontal neurons revealed by oculomotor paradigms. *J Neurophysiol*, 63(4):814–831, 1990.
- Funahashi, S., Bruce, C. J., and Goldman-Rakic, P. S. Neuronal activity related to saccadic eye movements in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol*, 65(6):1464–1483, 1991.
- Funahashi, S., Bruce, C. J., and Goldman-Rakic, P. S. Dorsolateral prefrontal lesions and oculomotor delayed-response performance: evidence for mnemonic “scotomas”. *J Neurosci*, 13(4):1479–1497, 1993a.
- Funahashi, S., Chafee, M. V., and Goldman-Rakic, P. S. Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed anti-saccade task. *Nature*, 365(6448):753–756, 1993b.
- Fuster, J. M. Unit activity in prefrontal cortex during delayed-response performance: neuronal correlates of transient memory. *J Neurophysiol*, 36(1):61–78, 1973.
- Fuster, J. M. *The Prefrontal Cortex*. Academic Press, San Diego, 4th edition, 2008.
- Fuster, J. M. and Alexander, G. E. Neuron activity related to short-term memory. *Science*, 173(997):652–654, 1971.
- Gerits, A. and Vanduffel, W. Optogenetics in primates: a shining future? *Trends Genet*, 29(7):403–411, 2013.
- Giguere, M. and Goldman-Rakic, P. S. Mediodorsal nucleus: areal, laminar, and tangential distribution of afferents and efferents in the frontal lobe of rhesus monkeys. *J Comp Neurol*, 277(2):195–213, 1988.
- Gold, J. I. and Shadlen, M. N. The neural basis of decision making. *Annu Rev Neurosci*, 30:535–574, 2007.
- Goldberg, E. and Tucker, D. Motor perseveration and long-term memory for visual forms. *J Clin Neuropsychol*, 1(4):273–288, 1979.
- Goldman-Rakic, P. S. Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex. *Annu Rev Neurosci*, 11:137–156, 1988.
- Goldman-Rakic, P. S. The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 46(5):650–661, 1999.
- Goldman-Rakic, P. S. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In *Comprehensive Physiology*, chapter 9, pages 373–417. John Wiley & Sons, Inc., 2011.
- Goldman-Rakic, P. S., Funahashi, S., and Bruce, C. J. Neocortical memory circuits. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 55:1025–1038, 1990.
- Grienberger, C. and Konnerth, A. Imaging calcium in neurons. *Neuron*, 73(5):862–885, 2012.
- Groenewegen, H. J. and Uylings, H. B. The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information. *Prog Brain Res*, 126:3–28, 2000.
- Guenther, C. J., Miyamichi, K., Yang, H. H., Heller, H. C., and Luo, L. Permanent genetic access to transiently active neurons via TRAP: targeted recombination in active populations. *Neuron*, 78(5):773–784, 2013.

- Hadland, K. A., Rushworth, M. F., Passingham, R. E., Jahanshahi, M., and Rothwell, J. C. Interference with performance of a response selection task that has no working memory component: an rTMS comparison of the dorsolateral prefrontal and medial frontal cortex. *J Cogn Neurosci*, 13(8):1097–1108, 2001.
- Harlow, J. M. Passage of an iron rod through the head. *Boston Medical and Surgical Journal*, 39: 389–393, 1848.
- Harlow, J. M. Recovery from the passage of an iron bar through the head. *Bulletin of the Massachusetts Medical Society*, 2:327–347, 1868.
- Hayden, B. Y., Pearson, J. M., and Platt, M. L. Fictive reward signals in the anterior cingulate cortex. *Science*, 324(5929):948–950, 2009.
- Haynes, J.-D., Sakai, K., Rees, G., Gilbert, S., Frith, C., and Passingham, R. E. Reading hidden intentions in the human brain. *Curr Biol*, 17(4):323–328, 2007.
- Hernández, A., Nácher, V., Luna, R., Zainos, A., Lemus, L., Alvarez, M., Vázquez, Y., Camarillo, L., and Romo, R. Decoding a perceptual decision process across cortex. *Neuron*, 66(2):300–314, 2010.
- Herrnstein, R. J. Relative and absolute strength of response as a function of frequency of reinforcement. *J Exp Anal Behav*, 4:267–272, 1961.
- Herrnstein, R. J. and Loveland, D. H. Hunger and contrast in a multiple schedule. *J Exp Anal Behav*, 21(3):511–517, 1974.
- Huttenlocher, P. R. Synaptic density in human frontal cortex — developmental changes and effects of aging. *Brain Res*, 163(2):195–205, 1979.
- Huttenlocher, P. R. and Dabholkar, A. S. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol*, 387(2):167–178, 1997.
- Hyder, F., Phelps, E. A., Wiggins, C. J., Labar, K. S., Blamire, A. M., and Shulman, R. G. “Willed action”: a functional MRI study of the human prefrontal cortex during a sensorimotor task. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(13):6989–6994, 1997.
- Ilinsky, I. A., Jouandet, M. L., and Goldman-Rakic, P. S. Organization of the nigrothalamocortical system in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 236(3):315–330, 1985.
- Isoda, M. [Recent advances in social neuroscience research using macaques]. *Brain Nerve*, 65(6):679–686, 2013.
- Jacobsen, C. F. Functions of frontal association area in primates. *Arch Neurol Psychiat*, 33(3): 558–569, 1935.
- Jacobsen, C. F. Studies of cerebral function in primates. I. The functions of the frontal association areas in monkeys. *Comp Psychol Monographs*, 13(3):1–60, 1936.
- Jahanshahi, M., Dirnberger, G., Fuller, R., and Frith, C. D. The role of the dorsolateral prefrontal cortex in random number generation: a study with positron emission tomography. *Neuroimage*, 12(6):713–725, 2000.
- Judge, S. J., Richmond, B. J., and Chu, F. C. Implantation of magnetic search coils for measurement of eye position: an improved method. *Vision Res*, 20(6):535–538, 1980.

- Kawashima, T., Kitamura, K., Suzuki, K., Nonaka, M., Kamijo, S., Takemoto-Kimura, S., Kano, M., Okuno, H., Ohki, K., and Bito, H. Functional labeling of neurons and their projections using the synthetic activity-dependent promoter E-SARE. *Nat Methods*, 10(9):889–895, 2013.
- Kawashima, T., Okuno, H., and Bito, H. A new era for functional labeling of neurons: activity-dependent promoters have come of age. *Front Neural Circuits*, 8:37, 2014.
- Kenet, T., Bibitchkov, D., Tsodyks, M., Grinvald, A., and Arieli, A. Spontaneously emerging cortical representations of visual attributes. *Nature*, 425(6961):954–956, 2003.
- Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., Cho, R. Y., Stenger, V. A., and Carter, C. S. Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science*, 303(5660):1023–1026, 2004.
- Kerr, J. N. D. and Denk, W. Imaging *in vivo*: watching the brain in action. *Nat Rev Neurosci*, 9(3):195–205, 2008.
- Kim, H., Sul, J. H., Huh, N., Lee, D., and Jung, M. W. Role of striatum in updating values of chosen actions. *J Neurosci*, 29(47):14701–14712, 2009a.
- Kim, S., Hwang, J., Seo, H., and Lee, D. Valuation of uncertain and delayed rewards in primate prefrontal cortex. *Neural Netw*, 22(3):294–304, 2009b.
- Kishi, N., Sato, K., Sasaki, E., and Okano, H. Common marmoset as a new model animal for neuroscience research and genome editing technology. *Dev Growth Differ*, 56(1):53–62, 2014.
- Kisvarday, Z. F., Cowey, A., Smith, A. D., and Somogyi, P. Interlaminar and lateral excitatory amino acid connections in the striate cortex of monkey. *J Neurosci*, 9(2):667–682, 1989.
- Knight, F. H. *Risk, uncertainty, and profit*. University of Chicago Press, 1921.
- Kralik, J. D., Dimitrov, D. F., Krupa, D. J., Katz, D. B., Cohen, D., and Nicolelis, M. A. Techniques for chronic, multisite neuronal ensemble recordings in behaving animals. *Methods*, 25(2):121–150, 2001.
- Kritzer, M. F. and Goldman-Rakic, P. S. Intrinsic circuit organization of the major layers and sublayers of the dorsolateral prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 359(1):131–143, 1995.
- Kubota, K. and Niki, H. Prefrontal cortical unit activity and delayed alternation performance in monkeys. *J Neurophysiol*, 34(3):337–347, 1971.
- Kubota, K., Iwamoto, T., and Suzuki, H. Visuokinetic activities of primate prefrontal neurons during delayed-response performance. *J Neurophysiol*, 37(6):1197–1212, 1974.
- Kumar, P. and Varaiya, P. *Stochastic Systems: Estimation, Identification and Adaptive Control*. Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1986.
- Lau, B. and Glimcher, P. W. Dynamic response-by-response models of matching behavior in rhesus monkeys. *J Exp Anal Behav*, 84(3):555–579, 2005.
- Lau, H., Rogers, R. D., and Passingham, R. E. Dissociating response selection and conflict in the medial frontal surface. *Neuroimage*, 29(2):446–451, 2006.
- Lau, H. C., Rogers, R. D., Haggard, P., and Passingham, R. E. Attention to intention. *Science*, 303(5661):1208–1210, 2004a.

- Lau, H. C., Rogers, R. D., Ramnani, N., and Passingham, R. E. Willed action and attention to the selection of action. *Neuroimage*, 21(4):1407–1415, 2004b.
- Lebedev, M. A. and Nicolelis, M. A. L. Brain-machine interfaces: past, present and future. *Trends Neurosci*, 29(9):536–546, 2006.
- Lebedev, M. A., Messinger, A., Kralik, J. D., and Wise, S. P. Representation of attended versus remembered locations in prefrontal cortex. *PLoS Biol*, 2(11):e365, 2004.
- Lee, A. K., Manns, I. D., Sakmann, B., and Brecht, M. Whole-cell recordings in freely moving rats. *Neuron*, 51(4):399–407, 2006.
- Lee, D. and Schieber, M. H. Serial correlation in lateralized choices of hand and target. *Exp Brain Res*, 174(3):499–509, 2006.
- Lee, D., McGreevy, B. P., and Barraclough, D. J. Learning and decision making in monkeys during a rock-paper-scissors game. *Brain Res Cogn Brain Res*, 25(2):416–430, 2005.
- Levitt, J. B., Lewis, D. A., Yoshioka, T., and Lund, J. S. Topography of pyramidal neuron intrinsic connections in macaque monkey prefrontal cortex (areas 9 and 46). *J Comp Neurol*, 338(3):360–376, 1993.
- Long, M. A. and Lee, A. K. Intracellular recording in behaving animals. *Curr Opin Neurobiol*, 22(1):34–44, 2012.
- Lu, H. D. and Roe, A. W. Functional organization of color domains in V1 and V2 of macaque monkey revealed by optical imaging. *Cereb Cortex*, 18(3):516–533, 2008.
- Macmillan, M. *An Odd Kind of Fame: Stories of Phineas Gage*. The MIT Press, 2000.
- Markowitsch, H. J. and Pritzel, M. The prefrontal cortex: Projection area of the thalamic mediodorsal nucleus? *Physiol Psychol*, 7(1):1–6, 1979.
- Masamizu, Y., Tanaka, Y. R., Tanaka, Y. H., Hira, R., Ohkubo, F., Kitamura, K., Isomura, Y., Okada, T., and Matsuzaki, M. Two distinct layer-specific dynamics of cortical ensembles during learning of a motor task. *Nat Neurosci*, 17(7):987–994, 2014.
- Matsushima, A. and Tanaka, M. Different neuronal computations of spatial working memory for multiple locations within versus across visual hemifields. *J Neurosci*, 34(16):5621–5626, 2014.
- Messinger, A., Lebedev, M. A., Kralik, J. D., and Wise, S. P. Multitasking of attention and memory functions in the primate prefrontal cortex. *J Neurosci*, 29(17):5640–5653, 2009.
- Mikami, A., Ito, S., and Kubota, K. Modifications of neuron activities of the dorsolateral prefrontal cortex during extrafoveal attention. *Behav Brain Res*, 5(2):219–223, 1982.
- Miller, E. K. and Cohen, J. D. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci*, 24:167–202, 2001.
- Milner, B. Effects of different brain lesions on card sorting: The role of the frontal lobes. *Arch Neurol*, 9(1):90–100, 1963.
- Mottaghy, F. M., Gangitano, M., Sparing, R., Krause, B. J., and Pascual-Leone, A. Segregation of areas related to visual working memory in the prefrontal cortex revealed by rTMS. *Cereb Cortex*, 12(4):369–375, 2002.

- Mrzljak, L., Uylings, H. B., Kostovic, I., and Eden, C. G. V. Prenatal development of neurons in the human prefrontal cortex: I. A qualitative Golgi study. *J Comp Neurol*, 271(3):355–386, 1988.
- Mrzljak, L., Uylings, H. B., Eden, C. G. V., and Judás, M. Neuronal development in human prefrontal cortex in prenatal and postnatal stages. *Prog Brain Res*, 85:185–222, 1990.
- Mrzljak, L., Uylings, H. B., Kostovic, I., and van Eden, C. G. Prenatal development of neurons in the human prefrontal cortex. II. A quantitative Golgi study. *J Comp Neurol*, 316(4):485–496, 1992.
- Müller, N. G., Machado, L., and Knight, R. T. Contributions of subregions of the prefrontal cortex to working memory: evidence from brain lesions in humans. *J Cogn Neurosci*, 14(5):673–686, 2002.
- Na, D. L., Adair, J. C., Kang, Y., Chung, C. S., Lee, K. H., and Heilman, K. M. Motor perseverative behavior on a line cancellation task. *Neurology*, 52(8):1569–1576, 1999.
- Nachev, P., Rees, G., Parton, A., Kennard, C., and Husain, M. Volition and conflict in human medial frontal cortex. *Curr Biol*, 15(2):122–128, 2005.
- Nash, J. C. *Compact Numerical Methods for Computers: Linear Algebra and Function Minimization*. Adam Hilger, Adam Hilger, Bristol, UK, 1980.
- Nelder, J. A. and Mead, R. A simplex method for function minimization. *Comput J*, 7(4):308–313, 1965.
- Nelson, H. E. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, 12(4):313–324, 1976.
- Newsome, W. T., Britten, K. H., and Movshon, J. A. Neuronal correlates of a perceptual decision. *Nature*, 341(6237):52–54, 1989.
- Nicolelis, M. A. L. and Ribeiro, S. Multielectrode recordings: the next steps. *Curr Opin Neurobiol*, 12(5):602–606, 2002.
- Nikolenko, V., Poskanzer, K. E., and Yuste, R. Two-photon photostimulation and imaging of neural circuits. *Nat Methods*, 4(11):943–950, 2007.
- Niwa, M., Johnson, J. S., O'Connor, K. N., and Sutter, M. L. Activity related to perceptual judgment and action in primary auditory cortex. *J Neurosci*, 32(9):3193–3210, 2012.
- Obhi, S. S. and Haggard, P. Internally generated and externally triggered actions are physically distinct and independently controlled. *Exp Brain Res*, 156(4):518–523, 2004.
- Ogawa, T. and Komatsu, H. Differential temporal storage capacity in the baseline activity of neurons in macaque frontal eye field and area V4. *J Neurophysiol*, 103(5):2433–2445, 2010.
- Okano, H. and Mitra, P. Brain-mapping projects using the common marmoset. *Neurosci Res*, 2014.
- Padoa-Schioppa, C. and Assad, J. A. Neurons in the orbitofrontal cortex encode economic value. *Nature*, 441(7090):223–226, 2006.
- Padoa-Schioppa, C. and Assad, J. A. The representation of economic value in the orbitofrontal cortex is invariant for changes of menu. *Nat Neurosci*, 11(1):95–102, 2008.

- Passingham, R. E., Bengtsson, S. L., and Lau, H. C. Medial frontal cortex: from self-generated action to reflection on one's own performance. *Trends Cogn Sci*, 14(1):16–21, 2010.
- Petrides, M. Impairments on nonspatial self-ordered and externally ordered working memory tasks after lesions of the mid-dorsal part of the lateral frontal cortex in the monkey. *J Neurosci*, 15(1 Pt 1):359–375, 1995.
- Petrides, M. Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 360(1456):781–795, 2005.
- Petrides, M. and Milner, B. Deficits on subject-ordered tasks after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 20(3):249–262, 1982.
- Petrides, M. and Pandya, D. N. Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur J Neurosci*, 11(3):1011–1036, 1999.
- Platt, M. L. and Glimcher, P. W. Neural correlates of decision variables in parietal cortex. *Nature*, 400(6741):233–238, 1999.
- Platt, M. L. and Huettel, S. A. Risky business: the neuroeconomics of decision making under uncertainty. *Nat Neurosci*, 11(4):398–403, 2008.
- R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2014.
- Rabinowitz, F., Dunlap, W. P., Grant, M. J., and Campione, J. C. The rules used by children and adults in attempting to generate random numbers. *J Math Psychol*, 33(3):227–287, 1989.
- Rainer, G., Asaad, W. F., and Miller, E. K. Memory fields of neurons in the primate prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(25):15008–15013, 1998.
- Rangel, A., Camerer, C., and Montague, P. R. A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nat Rev Neurosci*, 9(7):545–556, 2008.
- Rao, S. G., Williams, G. V., and Goldman-Rakic, P. S. Isodirectional tuning of adjacent interneurons and pyramidal cells during working memory: evidence for microcolumnar organization in PFC. *J Neurophysiol*, 81(4):1903–1916, 1999.
- Rogers, R. D., Owen, A. M., Middleton, H. C., Williams, E. J., Pickard, J. D., Sahakian, B. J., and Robbins, T. W. Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbital prefrontal cortex. *J Neurosci*, 19(20):9029–9038, 1999.
- Rolls, E. T. and Deco, G. Prediction of decisions from noise in the brain before the evidence is provided. *Front Neurosci*, 5:33, 2011.
- Romanski, L. M. and Goldman-Rakic, P. S. An auditory domain in primate prefrontal cortex. *Nat Neurosci*, 5(1):15–16, 2002.
- Romo, R., Brody, C. D., Hernández, A., and Lemus, L. Neuronal correlates of parametric working memory in the prefrontal cortex. *Nature*, 399(6735):470–473, 1999.
- Rowe, J. B., Toni, I., Josephs, O., Frackowiak, R. S., and Passingham, R. E. The prefrontal cortex: response selection or maintenance within working memory? *Science*, 288(5471):1656–1660, 2000.

- Ruiz, O., Lustig, B. R., Nassi, J. J., Cetin, A., Reynolds, J. H., Albright, T. D., Callaway, E. M., Stoner, G. R., and Roe, A. W. Optogenetics through windows on the brain in the nonhuman primate. *J Neurophysiol*, 110(6):1455–1467, 2013.
- Sakai, K., Rowe, J. B., and Passingham, R. E. Active maintenance in prefrontal area 46 creates distractor-resistant memory. *Nat Neurosci*, 5(5):479–484, 2002.
- Samejima, K., Ueda, Y., Doya, K., and Kimura, M. Representation of action-specific reward values in the striatum. *Science*, 310(5752):1337–1340, 2005.
- Sandson, J. and Albert, M. L. Varieties of perseveration. *Neuropsychologia*, 22(6):715–732, 1984.
- Sasaki, E., Suemizu, H., Shimada, A., Hanazawa, K., Oiwa, R., Kamioka, M., Tomioka, I., Sotomaru, Y., Hirakawa, R., Eto, T., Shiozawa, S., Maeda, T., Ito, M., Ito, R., Kito, C., Yagihashi, C., Kawai, K., Miyoshi, H., Tanioka, Y., Tamaoki, N., Habu, S., Okano, H., and Nomura, T. Generation of transgenic non-human primates with germline transmission. *Nature*, 459(7246):523–527, 2009.
- Savage, L. J. *The Foundations of Statistics*. Dover Publications, New York, 2 revised edition, 1972.
- Sawaguchi, T. and Iba, M. Prefrontal cortical representation of visuospatial working memory in monkeys examined by local inactivation with muscimol. *J Neurophysiol*, 86(4):2041–2053, 2001.
- Scanziani, M. and Häusser, M. Electrophysiology in the age of light. *Nature*, 461(7266):930–939, 2009.
- Shadlen, M. N. and Newsome, W. T. Motion perception: seeing and deciding. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93(2):628–633, 1996.
- Shadlen, M. N. and Newsome, W. T. Neural basis of a perceptual decision in the parietal cortex (area LIP) of the rhesus monkey. *J Neurophysiol*, 86(4):1916–1936, 2001.
- Shapiro, N. and Allison, J. Conservation, choice, and the concurrent fixed-ratio schedule. *J Exp Anal Behav*, 29(2):211–223, 1978.
- Shenoy, K. V., Sahani, M., and Churchland, M. M. Cortical control of arm movements: a dynamical systems perspective. *Annu Rev Neurosci*, 36:337–359, 2013.
- Soon, C. S., Brass, M., Heinze, H.-J., and Haynes, J.-D. Unconscious determinants of free decisions in the human brain. *Nat Neurosci*, 11(5):543–545, 2008.
- Stephens, D. W. and Krebs, J. R. *Foraging Theory*. Princeton University Press, Princeton, NJ, 1 edition, 1987.
- Subiaul, F., Cantlon, J. F., Holloway, R. L., and Terrace, H. S. Cognitive imitation in rhesus macaques. *Science*, 305(5682):407–410, 2004.
- Sugrue, L. P., Corrado, G. S., and Newsome, W. T. Matching behavior and the representation of value in the parietal cortex. *Science*, 304(5678):1782–1787, 2004.
- Sul, J. H., Kim, H., Huh, N., Lee, D., and Jung, M. W. Distinct roles of rodent orbitofrontal and medial prefrontal cortex in decision making. *Neuron*, 66(3):449–460, 2010.

- Sul, J. H., Jo, S., Lee, D., and Jung, M. W. Role of rodent secondary motor cortex in value-based action selection. *Nat Neurosci*, 14(9):1202–1208, 2011.
- Sutton, R. S. and Barto, A. G. *Reinforcement Learning: An Introduction*. The MIT Press, Cambridge, MA, 1998.
- Svoboda, K., Denk, W., Kleinfeld, D., and Tank, D. W. *In vivo* dendritic calcium dynamics in neocortical pyramidal neurons. *Nature*, 385(6612):161–165, 1997.
- Takeda, K. and Funahashi, S. Prefrontal task-related activity representing visual cue location or saccade direction in spatial working memory tasks. *J Neurophysiol*, 87(1):567–588, 2002.
- Takeda, K. and Funahashi, S. Relationship between prefrontal task-related activity and information flow during spatial working memory performance. *Cortex*, 43(1):38–52, 2007.
- Tanaka, S. Multi-directional representation of spatial working memory in a model prefrontal cortical circuit. *Neurocomputing*, 44–46:1001–1008, 2002a.
- Tanaka, S. Dopamine controls fundamental cognitive operations of multi-target spatial working memory. *Neural Netw*, 15(4-6):573–582, 2002b.
- Tanigawa, H., Lu, H. D., and Roe, A. W. Functional organization for color and orientation in macaque V4. *Nat Neurosci*, 13(12):1542–1548, 2010.
- Thier, P. and Andersen, R. A. Electrical microstimulation distinguishes distinct saccade-related areas in the posterior parietal cortex. *J Neurophysiol*, 80(4):1713–1735, 1998.
- Tobias, T. J. Afferents to prefrontal cortex from the thalamic mediodorsal nucleus in the rhesus monkey. *Brain Res*, 83(2):191–212, 1975.
- Tsodyks, M., Kenet, T., Grinvald, A., and Arieli, A. Linking spontaneous activity of single cortical neurons and the underlying functional architecture. *Science*, 286(5446):1943–1946, 1999.
- Tversky, A. and Kahneman, D. Judgment under uncertainty: Heuristics and biases. *Science*, 185(4157):1124–1131, 1974.
- Vnek, N., Ramsden, B. M., Hung, C. P., Goldman-Rakic, P. S., and Roe, A. W. Optical imaging of functional domains in the cortex of the awake and behaving monkey. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(7):4057–4060, 1999.
- von Neumann, J. and Morgenstern, O. *Theory of games and economic behavior*. Princeton University Press, 1944, 1947.
- Wang, X. J. Synaptic basis of cortical persistent activity: the importance of nmda receptors to working memory. *J Neurosci*, 19(21):9587–9603, 1999.
- Wang, X. J. Synaptic reverberation underlying mnemonic persistent activity. *Trends Neurosci*, 24(8):455–463, 2001.
- Wang, X.-J. The prefrontal cortex as a quintessential “cognitive-type” neural circuit: Working memory and decision making. In Stuss, D. T. and Knight, R. T., editors, *Principles of Frontal Lobe Function*. Oxford University Press, Oxford, UK, 2013.
- Wang, X.-J., Tegnér, J., Constantinidis, C., and Goldman-Rakic, P. S. Division of labor among distinct subtypes of inhibitory neurons in a cortical microcircuit of working memory. *Proc Natl*

- Acad Sci U S A*, 101(5):1368–1373, 2004.
- Watanabe, K. and Funahashi, S. Prefrontal delay-period activity reflects the decision process of a saccade direction during a free-choice ODR task. *Cereb Cortex*, 17 Suppl 1:i88–100, 2007.
- Watanabe, K., Igaki, S., and Funahashi, S. Contributions of prefrontal cue-, delay-, and response-period activity to the decision process of saccade direction in a free-choice ODR task. *Neural Netw*, 19(8):1203–1222, 2006.
- Watanabe, Y. and Funahashi, S. Neuronal activity throughout the primate mediodorsal nucleus of the thalamus during oculomotor delayed-responses. I. Cue-, delay-, and response-period activity. *J Neurophysiol*, 92(3):1738–1755, 2004a.
- Watanabe, Y. and Funahashi, S. Neuronal activity throughout the primate mediodorsal nucleus of the thalamus during oculomotor delayed-responses. II. Activity encoding visual versus motor signal. *J Neurophysiol*, 92(3):1756–1769, 2004b.
- Watanabe, Y., Takeda, K., and Funahashi, S. Population vector analysis of primate mediodorsal thalamic activity during oculomotor delayed-response performance. *Cereb Cortex*, 19(6):1313–1321, 2009.
- Watkins, C. and Dayan, P. Q-learning. *Mach Learn*, 8:279–292, 1992.
- Yoshida, K., Saito, N., Iriki, A., and Isoda, M. Social error monitoring in macaque frontal cortex. *Nat Neurosci*, 15(9):1307–1312, 2012.
- Yuste, R. and Denk, W. Dendritic spines as basic functional units of neuronal integration. *Nature*, 375(6533):682–684, 1995.
- Zarahn, E., Aguirre, G. K., and D’Esposito, M. Temporal isolation of the neural correlates of spatial mnemonic processing with fMRI. *Brain Res Cogn Brain Res*, 7(3):255–268, 1999.
- Zarahn, E., Aguirre, G., and D’Esposito, M. Replication and further studies of neural mechanisms of spatial mnemonic processing in humans. *Brain Res Cogn Brain Res*, 9(1):1–17, 2000.
- Zhang, F., Gradinaru, V., Adamantidis, A. R., Durand, R., Airan, R. D., de Lecea, L., and Deisseroth, K. Optogenetic interrogation of neural circuits: technology for probing mammalian brain structures. *Nat Protoc*, 5(3):439–456, 2010.
- Zipser, D., Kehoe, B., Littlewort, G., and Fuster, J. A spiking network model of short-term active memory. *J Neurosci*, 13(8):3406–3420, 1993.
- 「ニホンザル」バイオリソース運営委員会. ニホンザルの飼育管理及び使用に関する指針., 2007.
- 京都大学霊長類研究所. サル類の飼育管理及び使用に関する指針., 2010.

付録

Mochizuki, K. and Funahashi, S. Opposing history effect of preceding decision and action in the free choice of saccade direction. *J Neurophysiol*, 112(4): 923–932, 2014. p.113

Opposing history effect of preceding decision and action in the free choice of saccade direction

Kei Mochizuki¹ and Shintaro Funahashi^{1,2}

¹Laboratory of Cognitive Brain Science, Department of Cognitive and Behavioral Sciences, Graduate School of Human and Environmental Studies, Kyoto University, Kyoto, Japan; and ²Kokoro Research Center, Kyoto University, Kyoto, Japan

Submitted 29 November 2013; accepted in final form 20 May 2014

Mochizuki K, Funahashi S. Opposing history effect of preceding decision and action in the free choice of saccade direction. *J Neurophysiol* 112: 923–932, 2014. First published May 21, 2014; doi:10.1152/jn.00846.2013.—When we act voluntarily, we make a decision to do so prior to the actual execution. However, because of the strong tie between decision and action, it has been difficult to dissociate these two processes in an animal's free behavior. In the present study, we tried to characterize the differences in these processes on the basis of their unique history effect. Using simple eye movement tasks in which the direction of a saccade was either instructed by a computer or freely chosen by the subject, we found that the preceding decision and action had different effects on the animal's subsequent behavior. While choosing a direction (previous decision) produced a positive history effect that prompted the choice of the same saccade direction, making a saccadic response to a direction (previous action) produced a negative history effect that discouraged the monkey from choosing the same direction. This result suggests that the history effect in sequential behavior reported in previous studies was a mixture of these two different components. Future studies on decision-making need to consider the importance of the distinction between decision and action in animal behavior.

free choice; history effect; decision-making; memory-guided saccade

AN ANIMAL'S BEHAVIOR is composed of sequences of actions. To behave properly in a complex environment, an animal has to monitor the results of its own actions and be able to change the next behavior flexibly based on previous experiences. If the previous actions were valid and produced a positive result, the animal should maintain the same behavioral strategy and repeat the same action. However, when previous actions were unfruitful or had a negative result, the animal must change its behavior to prevent future losses.

In recent studies, how an animal's behavior is influenced by past trial history has been extensively investigated with probability learning tasks. By assessing the animal's behavior during the exploration of multiple options with different reward probabilities, the experimenter can examine the animal's ability to flexibly change its behavior based on past experience. For instance, previous studies have reported a history effect of past trials in monkeys (Lau and Glimcher 2005) and rodents (Kim et al. 2009; Sul et al. 2010, 2011). In these studies, the animals tended to continue to choose previously rewarded options, along with a general tendency for alternation from their own previous response. This competition between repeating and changing from the previous response is often explained in the context of "exploration and exploitation," which is

advantageous when foraging in a natural environment (Bertsekas 1987; Kumar and Varaiya 1986; Stephens and Krebs 1987). However, in the framework of probabilistic learning, animals are highly trained to always beware of a possible changeover of the reward contingency and to search for a new response strategy (Cohen et al. 2007). Therefore, the animal's behavior and resultant positive and negative history effect observed in these studies might be caused by the specific task structure in a probabilistic learning paradigm with contingency reversal.

Moreover, previous studies have mainly focused on how an animal's choice history and reinforcement history could predict its response in the current trial (Kim et al. 2009; Sul et al. 2011). In these studies, "the decision to make a particular action" and "the physical execution of the chosen action" were not distinguished because they necessarily coincided in their paradigm. However, when animals make a voluntary action, there must have been a decision to do so before the action is executed. Although this close tie between decision and action is inevitable and the difference in their behavioral significance usually receives little attention, these two processes are not equal. While action execution requires precise planning and the actual transmission of motor commands to lower centers, decision-making involves the representation and evaluation of multiple options for motor output. The difference in the biological basis of these two processes may result in different effects on future cognitive functioning. Therefore, a preceding decision and action can have different effects on subsequent behavior, and they can be dissociated under an appropriate experimental setup.

In the present study, we investigated how an animal's behavior is modified by the preceding trial history, using a memory-guided saccade paradigm with macaque monkeys (Funahashi et al. 1989; Goldman-Rakic 1995). To dissociate the history effect of preceding action and decision, we used two types of tasks in which the monkey made a memory-guided saccade toward an instructed or personally chosen spatial location (Watanabe et al. 2006; Watanabe and Funahashi 2004). While the monkeys were required to choose the saccade direction by themselves in the latter task, there was no such requirement in the former task. Thus, while the action that the monkeys finally needed to make (a saccadic eye movement toward one direction) was identical in the two tasks, only in the latter task did they have to decide where to make the saccade. By contrasting the behavior in these two tasks that did and did not require the animal's own decision-making with regard to the saccade direction, we could dissociate the influence of the preceding action and decision on the following behavior. In

Address for reprint requests and other correspondence: S. Funahashi, Kokoro Research Ctr., Kyoto Univ., 46 Yoshida-Shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan (e-mail: funahashi.shintaro.2z@kyoto-u.ac.jp).

addition, the monkeys were always rewarded with the same amount of juice regardless of which task they performed or where they chose to make a saccade. Therefore, in the present study there was no task-structural bias for switching the response among possible actions, and the animal's natural tendency to repeat and change from the previous behavior could be examined. As a result, the preceding decision history had a positive effect that promoted saccades toward the same direction in subsequent trials. On the other hand, the preceding action history had an opposite effect, preventing the animals from repeating saccades toward the same direction. This finding offers new insight into studies of animal behavior and emphasizes the importance of distinguishing "the action itself" from "the decision to perform the action" in cognitive science.

MATERIALS AND METHODS

Animals

We used two Japanese monkeys (*Macaca fuscata*; monkeys O and E). The monkeys were housed in individual stainless steel home cages. Water intake was restricted in the home cage but provided as a reward in the laboratory. Additional vegetables and fruits were provided to fulfill the required water intake if necessary. All experimental procedures were conducted in accordance with the guidelines provided by the Primate Research Institute of Kyoto University and were approved by the Animal Research Committee at the Graduate School of Human and Environmental Studies, Kyoto University.

Apparatus

During experimental sessions, the monkey sat in a primate chair in a dark sound-attenuated room with its head movements restricted by

a head-holding apparatus. We used TEMPO software (Reflective Computing, Olympia, WA) for task control and data acquisition. Visual stimuli were presented on a 20-in. CRT monitor (Dell UltraScan D2026T-HS, Dell, Round Rock, TX) that was placed 40 cm from the subject's face. A scleral search coil system (Enzanshi Kogyo, Tokyo, Japan) was used to monitor the monkeys' eye movements (Judge et al. 1980; Robinson 1963).

Tasks

We used two types of memory-guided saccade tasks (Fig. 1A): the instructed choice task (ICT) and the free choice task (FCT). In both tasks, a trial started with the presentation of a fixation point (white cross, 0.5° in visual angle) at the center of the monitor. After the monkey maintained fixation on the fixation point for 1.0 s (fixation period), eight peripheral targets (white cross, 0.75° in visual angle) were presented at an eccentricity of 13° in visual angle (0–315°, separated by 45°). The monkey had to neglect these targets and keep watching the fixation point for another 1.0 s (precue period). Next, one or two visual cues (filled white circle, 2.5° in visual angle) were briefly blinked over the peripheral targets for 0.5 s (cue period). In the ICT, one cue was presented at one of the eight target locations. In the FCT, two identical cues were simultaneously presented at two peripheral locations. After the cues disappeared, the monkey had to maintain fixation for the following 1.5–3.0 s (delay period). At the end of the delay period, the fixation point was turned off, and the monkey was required to make a memory-guided saccade toward the cue location. A saccade to either of the two locations was regarded as correct in FCT trials. Every correct response was rewarded by a drop of juice, and there was no difference in the amount of reward regardless of the monkey's choice in the FCT or the type of the task.

ICT and FCT trials were not arranged in a blockwise fashion but were intermingled in a random order from trial to trial. The location of the cue in ICT trials was randomly determined as one of eight

A Behavioral tasks

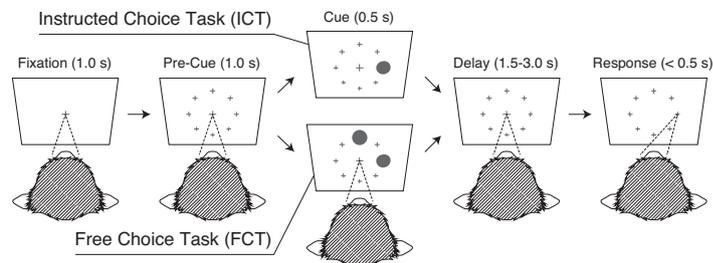


Fig. 1. A: schematic illustration of the 2 tasks. In the instructed choice task (ICT), the monkey was required to make a memory-guided saccade toward the cued location. In the free choice task (FCT), the monkey also needed to choose 1 of 2 cued locations before making a saccade. B: example of variables in the logistic regression analysis. The values of i_j (ICT), s_j (FCTs), d_j (FCTd chosen), and u_j (FCTd unchosen) in relation to directions A (right) and B (upper) that are available in the current trial are shown in a matrix. Circles and arrows indicate the location of the cue(s) and the monkey's response in each trial, respectively.

B Example of variables in the logistic regression analysis

previous trials						current trial
-6	-5	-4	-3	-2	-1	j
0	0	0	0	0	1	i_j
0	0	-1	0	0	0	s_j
0	0	0	0	1	0	d_j
1	-1	0	0	0	0	u_j

peripheral target locations. In FCT trials, possible cue locations were limited to four vertical and horizontal locations (0°, 90°, 180°, and 270°) to reduce the number of combinations of cue locations. In an FCT trial, cues were randomly presented at two of these four possible locations. Accordingly, trials consisted of eight cue conditions in the ICT and six pair conditions in the FCT. The proportion of FCT trials was approximately three times greater than that of the ICT to promote data collection regarding choice behavior.

Surgery and Training Procedure

We implanted a stainless steel head-holding device and a scleral search coil in the monkeys. A scleral search coil was implanted onto the right eye globe by dissecting the conjunctiva (Judge et al. 1980). The monkeys were first anesthetized with an intramuscular injection of ketamine hydrochloride (10 mg/kg) and then an intravenous injection of pentobarbital sodium (10–15 mg/kg). Heart rate and respiration were monitored during the surgery. Stainless steel screws were put into the skull to ensure firm adhesion of the head-holding device. The connector for the search coil and the head-holding device were fixed to the skull with dental acrylic. All of the surgical procedures were performed under aseptic conditions.

After the monkeys recovered from surgery, we started the training of the tasks. We first trained the monkeys with the ICT. When the monkeys learned to perform the ICT (~85% correct on >5 consecutive experimental sessions), we started to intermingle FCT trials with ICT trials.

Data Analysis

All statistical analyses and data plotting were performed with the statistical software R 3.0.2 (R Core Team 2013). We used Bonferroni's correction method in testing statistical significance in multiple comparisons unless otherwise noted. The proportion correct was separately calculated for the ICT and the FCT by dividing the number of trials with correct target capture by the number of trials in which the animal reached the response period. To examine the individual differences of directional preference between the monkeys, we applied χ^2 -tests to the number of choices in the FCT. We first pooled the sessions within individuals and then performed χ^2 -tests to compare the number of choices in each pair condition between the subjects (pair-based preference). We also compared the number of the choice of a given direction against the number of trials in which that direction was available between the subjects (direction-based preference).

Logistic regression. To quantify how behavioral history in past trials would influence an animal's own choice of saccade direction in future trials, we performed a logistic regression analysis. We investigated how the monkey's choice in FCT trials could be explained based on the behavioral history in the 10 preceding trials. In this analysis, the effectiveness of preceding ICT and FCT trials for predicting the monkey's choice was separately estimated. Additionally, we divided preceding FCT trials into two types: those in which the monkey was presented with the same cue pair (FCTs trial) and those with different cue pairs (FCTd trial) compared with the current trial. On the basis of this categorization, the 10 preceding trials were classified into three trial types (ICT, FCTs, and FCTd) with regard to the current trial. By applying a logistic regression analysis, we measured how likely the monkey was to repeat choosing the same direction for a saccade that was instructed or freely chosen in preceding trials. For each monkey and for an arbitrary pair condition with directions *A* and *B*, we first collected the subject's choice in FCT trials with that pair condition and the prior behavioral sequence up to 10 trials before each of those FCT trials from all the sessions available for that subject. Then we estimated the history effect of preceding trials on the monkey's choice in the current trial, using the following logistic regression model:

$$\log\left(\frac{p_A}{p_B}\right) = \sum_{j=-1}^{-10} \iota_j \cdot i_j + \sum_{j=-1}^{-10} \sigma_j \cdot s_j + \sum_{j=-1}^{-10} \delta_j \cdot d_j + \sum_{j=-1}^{-10} \nu_j \cdot u_j + \gamma$$

where p_A and p_B are the probabilities of choosing directions *A* and *B*. The variables i_j , s_j , and d_j correspond to the effect of the previously executed behavior and are 1 if the monkey responded to direction *A*, -1 if the monkey responded to direction *B*, and 0 if the monkey responded to neither direction *A* nor direction *B* in the j th preceding ICT, FCTs, and FCTd trials, respectively. The variables u_j correspond to the effect of the previously withdrawn behavior and are 1 if the monkey gave up direction *A*, -1 if the monkey gave up direction *B*, and otherwise 0 in the j th preceding FCTd trials. The coefficients ι_j (ICT), σ_j (FCTs), δ_j (FCTd chosen), and ν_j (FCTd unchosen) denote the four types of the history effect explained above, and γ is a bias term. Note that there is no direction given up in the ICT, because only one cue was presented. Also, for the preceding FCTs trials the effect of not choosing a direction is not dissociable from the effect of choosing, because not choosing direction *B* is the same as the choice of direction *A*. Therefore, the effect of not choosing could be a subject for the investigation only in the preceding FCTd trials. The lags for the trials (j) were computed based on the number of trials from the current trial counting all the types of previous trials (ICT, FCTs, and FCTd) altogether. For example, ι_3 is the effect of the previous ICT trial located exactly three trials before the current trial, and not the effect of the third latest ICT trial by selectively counting the previous ICT trials (Fig. 1*B*). Estimated coefficients were then averaged across 6 pair conditions, resulting in 40 coefficients for each monkey (excluding the bias term).

To examine the statistical significance of the estimated history effect, we used a shuffling method. For each session's data, we shuffled the indexes for FCT trials respectively among each of the six pair conditions. Thus the monkey's choice in every FCT trial was exchanged with that of the other FCT trial with the same cue pair in that session. By this manipulation, we uncoupled the result of the monkey's choice from the trial history prior to each FCT trial. The sequence of task and pair conditions as well as the overall number of choices in each FCT pair condition were kept unchanged. Since the potential influence of the particular order of trial conditions possible in the data was preserved in this shuffled sample, we could dissociate the genuine effect of the behavioral history by comparing the results of regression for real data to those for shuffled data. We performed resampling 2,000 times for each subject and calculated the confidence intervals of every behavioral measure in the logistic regression analysis.

Reinforcement learning models. To directly estimate the history effect of preceding decision and action, we used a reinforcement learning model to fit the monkeys' performance (Sutton and Barto 1998). For each session, the values of each saccade direction were maintained separately and updated on the basis of the monkey's behavior. We assumed that choosing, not choosing, and responding to a direction would independently influence the values of the chosen, unchosen, and responded directions. In contrast to the probabilistic learning literature (Kim et al. 2009; Lau and Glimcher 2005; Sul et al. 2010, 2011), the monkeys in the present study could obtain the same amount of reward for every correct trial, regardless of the task or response direction. Therefore, the value of a direction was updated by simply adding a different increment based on how the response was made. We used three increment parameters for values of directions that were responded (Δ_R), chosen (Δ_C), or unchosen (Δ_U) by the animal. The value for direction *A* in the i th trial ($Q_{A,i}$) was updated by

$$Q_{A,i+1} = \alpha \cdot Q_{A,i} + \Delta$$

where Δ is Δ_R for the response direction in an ICT trial, $\Delta_R + \Delta_C$ for the response direction in an FCT trial, Δ_U for the direction presented but unchosen in an FCT trial, and 0 for directions that were not

presented in that particular trial. Coefficient α is a discount factor. For an arbitrary pair condition with directions A and B , the probability to choose direction A in trial i ($p_{A,i}$) was calculated according to a softmax function as follows:

$$p_{A,i} = \frac{\exp(Q_{A,i})}{\sum_{a \in \{A, B\}} \exp(Q_{a,i})}$$

We compared the three reinforcement learning models by embedding different combinations of the increment parameters to examine which model best illustrates the animal's behavior. In the first model, we implemented only the Δ_R parameter for the value update and the other two parameters (Δ_C and Δ_U) were set to 0 (R model). Therefore, the value of the response direction was equally updated in the ICT and the FCT. Although there is no variable to denote the presence or absence of the reward because of the guaranteed reward delivery in the present study, this model corresponds to a standard Q-learning model in which the values are updated only by the experienced outcome (Sutton and Barto 1998; Watkins and Dayan 1992). In the second model, we used the Δ_R and Δ_C parameters but Δ_U was set to 0 (R+C model). Therefore, the value of the response direction in the FCT was updated by Δ_C in addition to Δ_R . In the third model, we used all the Δ_R , Δ_C , and Δ_U parameters (R+C+U model). Therefore, the value of the unchosen direction presented in the FCT was differently updated. This model corresponds to the models with value updates for unchosen alternatives used in previous studies (Abe and Lee 2011; Hayden et al. 2009; Lee et al. 2005). For each session's data, we applied all the three models to the animal's behavior and calculated the parameters in the models, using the maximum-likelihood estimation method with the optim function in R (Nash 1980; Nelder and Mead 1965). We compared the goodness of the model by calculating Akaike's information criteria (AIC) to investigate whether choosing and not choosing a direction in the animal's own decision exhibited unique effects on the values of the spatial locations. We also compared each model's prediction performance of the animal behavior by a leave-one-out cross-validation. For each model, we averaged the parameters of the model across all the sessions except for one test session and then applied the same model with the averaged parameters to the test session. The prediction performance was calculated as the proportion of FCT trials in which the value of the chosen direction estimated under the model was greater than that of the unchosen direction.

RESULTS

General Performance

Both monkeys learned to perform well in the tasks. *Monkey O* performed 98 sessions. Figure 2A shows an example of saccadic responses in the ICT and FCT. Each session consisted of ~ 600 trials, and the average proportion correct was 96.1% for the ICT and 98.0% for the FCT. *Monkey E* performed 98 sessions. Each session consisted of ~ 500 trials, and the average proportion correct was 98.1% for the ICT and 97.9% for the FCT. The paired t -test revealed a slightly higher task performance for the FCT in *monkey O* ($P < 0.001$ for *monkey O*, $P = 0.40$ for *monkey E*). This might be related to the higher chance level to capture a correct location in the FCT if the monkey makes a saccade to one of the eight target locations by guessing. (There were two correct locations in the FCT, rather than just one.) However, in general, the monkeys seldom made erroneous responses in either task. In total, data for 59,454 and 47,301 correct trials for each monkey were acquired and used in further analysis.

The monkeys exhibited directional preferences but chose both directions in each FCT pair condition (Fig. 2B). Overall, the choice proportion was most biased in the upper vs. lower condition (0.26:0.74) for *monkey O* and the right vs. lower condition (0.64:0.36) for *monkey E*. To compare the preference for saccade directions between the monkeys, we applied χ^2 -tests to the proportion of choices in each pair conditions. The proportion of choosing each of the two directions was different between the monkeys in all pair conditions except for one condition (χ^2 -test, corrected $P = 0.74$ for right vs. lower pair condition, $P < 0.001$ for other pair conditions). The proportions of trials in which the monkey chose right, upper, left, and lower directions out of the total number of trials in which that direction was presented in the FCT were 65.1%, 31.3%, 49.5%, and 54.7% for *monkey O* and 53.6%, 53.8%, 52.5%, and 40.0% for *monkey E*, respectively. This direction-based rather than pair-based preference was different between the monkeys for all four directions (χ^2 -test, corrected $P < 0.01$ for all directions). The inconsistency of directional preference between the

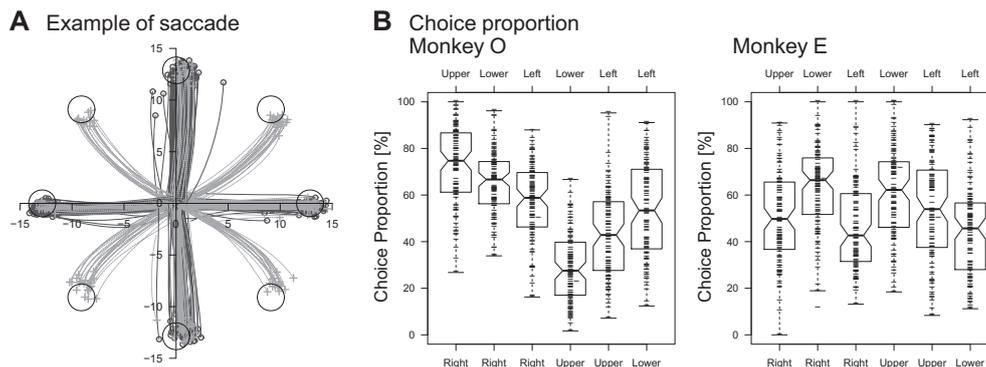


Fig. 2. A: example of saccadic responses in a session for monkey *E*. Saccade trajectories for all of the correct trials in a session are plotted in different colors and symbols (ICT, light crosses; FCT, dark circles). Eight black circles indicate the location and the size of the visual cues. Axes are scaled in visual angles. B: choice proportion for each pair condition in the FCT. For each box, the location of the median line (overall session average) and the small dots (each session) indicate the proportion of choosing the direction labeled at bottom from that at top (98 sessions each for monkeys *O* and *E*).

monkeys suggests that the preference for a particular direction was not a principal source of the characteristic history effect reported in the subsequent analysis.

History Effect Based on Logistic Regression Analysis

To quantify how preceding trials influence the free choice of saccade direction in the current trial, we performed a logistic regression analysis. In this model, the history effect of 10 preceding trials was used as regressors to explain the choice in the current FCT trial. Regression was performed separately for each FCT pair condition. The effects of preceding ICT and FCT trials were independently estimated as different predictors. The effects of preceding FCT trials were further differentiated into two conditions, i.e., the effects of preceding trials with the same (FCTs) and different (FCTd) cue pairs compared with the current trial (see MATERIALS AND METHODS). Also, the effects of choosing and not choosing a direction were separately examined for preceding FCTd trials. Therefore, there were 3 conditions of preceding trials (ICT, FCTs, and FCTd) that constituted four types of history effect (preceding ICT, FCTs, FCTd chosen/unchosen), and a set of 41 regression coefficients (10 preceding trials for 4 conditions and a bias term) was estimated for each FCT pair condition.

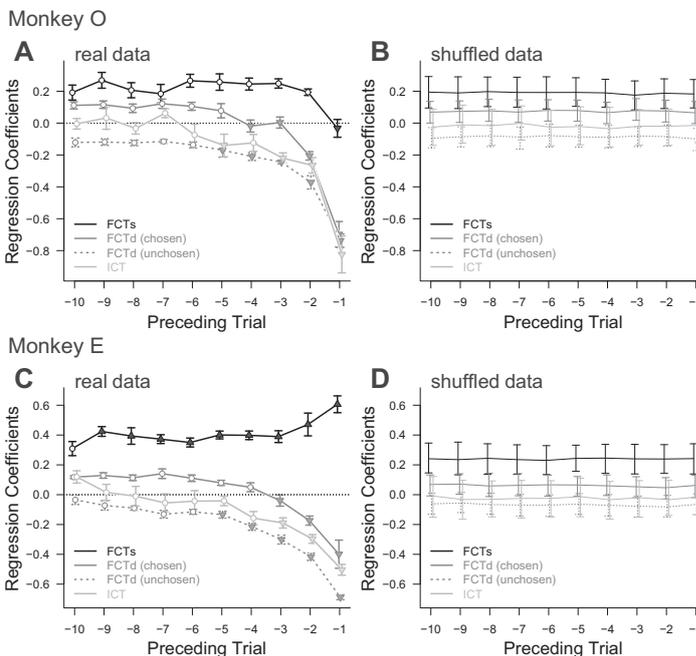
Figure 3, A and C, show the averaged coefficients of logistic regression for the six FCT pair conditions. In both monkeys, the coefficients for preceding ICT drastically decreased three or four trials prior to the current trial. This indicates that the monkeys were less likely to choose the direction that they had been forced to respond to immediately before that trial. The

coefficients of preceding FCT with different cue pairs (FCTd) were similar to those in the ICT except for a slight positive shift in the chosen direction and a negative shift in the unchosen direction. This suggests that the monkeys had a general tendency to avoid choosing the directions available in the previous trials, regardless of whether they were chosen or not.

On the other hand, the coefficients of preceding FCT with a cue pair identical to that in the current trial (FCTs) were largely higher than those of the ICT in both monkeys. In *monkey E*, the coefficients for the FCTs condition were positive throughout the preceding trials, indicating that the monkey was likely to choose the same direction when an identical cue pair was repeatedly presented in adjacent FCT trials. There was a slight increase in the effect in the latest and second latest preceding FCTs trials. In *monkey O*, the coefficients for the FCTs condition were also positive for most of the preceding trials but decreased to nearly zero in one trial before the current trial. This indicates that the monkey's tendency to choose the same direction in the FCTs condition disappeared when the same FCT condition was repeatedly presented in two consecutive trials. Thus there was an individual difference in history effect when the preceding trials were divided into four conditions.

In the logistic regression analysis based on the shuffled data, the results were identical between two monkeys (Fig. 3, B and D). Because the choice in the current FCT trial is uncoupled from its original history of trial sequence, the coefficients remained constant across preceding trials in each condition. In both monkeys, the regression coefficient for preceding ICT trials was virtually zero. For the FCT, the coefficients for

Fig. 3. A and C: the coefficients of logistic regression calculated from the real data. For both monkeys, the preceding ICT trials (light gray) had negative regression coefficients especially just before the current trial. The coefficients for preceding FCTd trials were slightly positive for the chosen direction (solid dark gray) and negative for the unchosen direction (dashed dark gray) compared with that of the ICT, but they were generally parallel among these 3 conditions. On the other hand, the coefficients for preceding FCTs trials (black) were highly elevated from those in the other conditions, and the difference drastically increased as a function of the number of preceding trials. Error bars indicate SE based on the 6 pair conditions. Filled symbols indicate the statistical significance based on the shuffled samples (upright and inverted triangles show significant increase and decrease, respectively). B and D: the confidence intervals for the coefficients based on the shuffled data (95% confidence intervals with correction for multiple comparisons).



preceding FCTs trials and choosing in preceding FCTd trials were positive. The coefficient for not choosing in preceding FCTd trials was negative. These history effects in FCT trials can be attributed to the animal's overall directional preference in each session, which led to correlated choices by chance in FCT trials within the same session.

Dissociation of Decision and Action History

The logistic regression model described above was based solely on the categorization of the trial type and does not consider the cognitive processes in each condition. Therefore, we further examined the effect of preceding decision and action history based on the coefficients obtained from the logistic regression. In ICT trials, the monkeys were only required to make a forced response toward the instructed direction and there was no room for a choice. Therefore, the regression coefficients obtained from preceding ICT trials could be directly regarded as the effect of preceding actions. On the other hand, in FCT trials, the monkeys needed to both choose the saccade direction by themselves and make a response toward it. In this regard, preceding FCT trials have both decision and action aspects, which could independently influence the current trial. Therefore, the estimated coefficients for preceding FCT trials would be a mixture of decision and action history effects.

To separate the effect of decision history from that of action history and solely examine the former, we subtracted the regression coefficients for the ICT from those for the FCT. The history effect of decision in the j th preceding trial was calculated as $\sigma_j - \nu_j$ for FCTs trials and $\delta_j - \nu_j$ for FCTd trials. These differences of the regression coefficients between FCT and ICT trials could represent how the monkey's tendency to make a particular choice overcame the effect of the past saccadic response toward that direction.

Figure 4 shows the result of the dissociation of decision history from action history. The effect of decision history in preceding FCTs trials was positive for both monkeys throughout the 10 trials of the analytic period and exceeded the confidence intervals calculated from the shuffled data (Fig. 4B) during the five trials before the current trial. On the other hand,

the effect of decision history in preceding FCTd trials was weak for both monkeys and did not exceed the confidence intervals from the shuffled samples. These results indicate that the monkeys tended to repeat the same decision in adjacent trials, but this effect of decision history was specific to the pair conditions. The individual difference of the regression coefficients for preceding FCTs trials between the monkeys (Fig. 3) could be the result of a strong negative action history effect in *monkey O*, which could have canceled the positive effect of decision history and led to a deterioration of choice predictability in the FCTs condition in one trial before the current trial.

History Effect Based on Reinforcement Learning Models

The results of the logistic regression analysis suggested that the preceding decision and action have different effects on the choice in subsequent trials. Therefore, we tried to directly characterize these effects by applying reinforcement learning models in which the effects of decision and action on the value for each saccade direction were separately implemented (see MATERIALS AND METHODS). In the models, each direction retained its own value and the choice in FCT trials was determined based on a comparison of the values of the two presented directions. We used three models. In all the models, the value of the responded direction was updated by Δ_R in both ICT and FCT trials. In two of the models, we tested the effect of the animal's own decision of saccade direction by further updating the value of the responded direction by Δ_C in FCT trials. In one of these models, we also tested the effect of not choosing a direction by updating the value of the unchosen direction by Δ_U in FCT trials.

We fit the models to the animal's behavior separately for each session. Table 1 shows the averaged parameters and the goodness of each model based on the AIC and the prediction performance. The models with the Δ_C parameter (R+C model and R+C+U model) performed better than the model with the Δ_R parameter alone (R model) in most of the sessions (96 of 98 sessions for *monkey O*, 95 of 98 sessions for *monkey E*). Between the former models, the model with the Δ_U parameter was more frequently selected, but the prediction performance

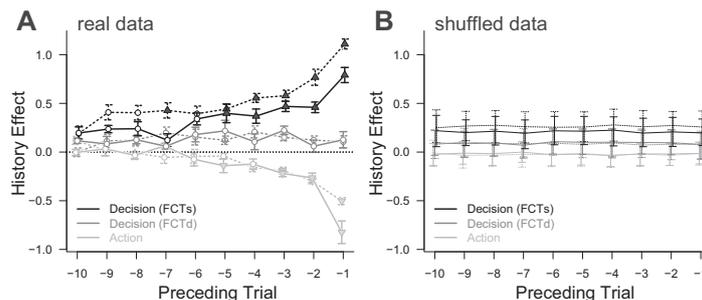


Fig. 4. *A*: the history effect of preceding decision and action calculated from the coefficients of a logistic regression analysis. Data for *monkey O* (solid) and *monkey E* (dotted) are plotted together. The history effect of preceding action is a direct reproduction of the regression coefficients for the ICT in Fig. 3. Making a response to a direction decreased the probability of choosing that direction in subsequent trials (light gray). On the other hand, choosing a direction increased the probability of the same choice in subsequent trials when the same cue pair was presented (black), but this effect of past decision did not take place when the cue pair was different (dark gray). Error bars indicate SE based on the 6 pair conditions. Filled symbols indicate the statistical significance based on the shuffled samples (upright and inverted triangles show significant increase and decrease, respectively). *B*: the confidence intervals for the history effect of preceding decision and action based on the shuffled data (95% confidence intervals with correction for multiple comparisons).

Table 1. Average parameter estimates in reinforcement learning models

	α	Δ_R	Δ_C	Δ_U	AIC	Prediction, %
<i>Monkey O (98)</i>						
R (2)	0.96 ± 0.17	-0.16 ± 0.35			1.34 ± 0.05	52.8 ± 4.5
R+C (12)	0.98 ± 0.08	-0.08 ± 0.28	0.13 ± 0.30		1.26 ± 0.11	63.0 ± 6.9
R+C+U (84)	0.90 ± 0.22	-0.16 ± 0.35	0.06 ± 0.28	-0.21 ± 0.29	1.23 ± 0.11	62.6 ± 4.2
<i>Monkey E (98)</i>						
R (3)	0.98 ± 0.06	-0.09 ± 0.27			1.35 ± 0.06	52.0 ± 6.6
R+C (15)	0.98 ± 0.03	-0.06 ± 0.18	0.16 ± 0.23		1.26 ± 0.11	64.0 ± 7.7
R+C+U (80)	0.92 ± 0.12	-0.13 ± 0.28	0.11 ± 0.25	-0.28 ± 0.27	1.23 ± 0.11	66.2 ± 5.7

Data are means ± SD. Values in parentheses next to the names of the animals and the models are the number of total sessions for each animal and the number of sessions in which the model was selected to be optimal based on the Akaike's information criterion (AIC), respectively. AIC was standardized by dividing the AIC in each session by the number of free choice task (FCT) trials in the same session that were used in the maximum-likelihood estimation. The models with the Δ_C parameter (R+C model and R+C+U model) were more frequently selected than the model without the Δ_C parameter. In both the R+C and R+C+U models, Δ_R was significantly smaller than zero and Δ_C was significantly larger than zero.

was similar between the two models. In both R+C and R+C+U models, Δ_R was significantly smaller than zero, indicating that making a saccadic response to a direction decreased its value (Wilcoxon signed-rank test, corrected $P < 0.01$ and $P < 0.001$ for R+C and R+C+U models in *monkey O*, $P < 0.01$ and $P < 0.05$ in *monkey E*). On the other hand, Δ_C was significantly larger than zero, indicating that choosing a direction increased its value (Wilcoxon signed-rank test, corrected $P < 0.001$ and $P < 0.05$ for R+C and R+C+U models in *monkey O*, $P < 0.001$ for both models in *monkey E*). In the R+C+U model, Δ_U was significantly smaller than zero (Wilcoxon signed-rank test, corrected $P < 0.001$ in both monkeys). These results indicate that "deciding to make an action" and "making an action itself" have opposite effects on the value of the executed behavior, which leads to the differential effects of decision and action history observed in the logistic regression analysis.

DISCUSSION

In the present study, we found that preceding decision and action had different effects on the subsequent behavior of the animal. These two behavioral components are generally considered to be indissociable in studies on decision-making, since the result of a decision always needs to be carried out as a physical action to be observed by the experimenter. In other words, the strong tie between decision and action makes it difficult to differentiate their effects on animal behavior. However, in the present study, we could successfully separate these two components by comparing the history effects in the ICT and the FCT. Choosing a direction produces a positive history effect that promotes the choice of the same saccade direction when the identical choice situation is presented repeatedly. On the other hand, making a saccadic response to a direction produces a negative history effect and discourages the monkey from choosing the same direction. Both of these effects were strongly manifested during three or four trials. Consistent results were obtained from the analysis using the reinforcement learning model.

Competing Tendencies for Repetitive Behavior and Repetition Avoidance

It is known that human subjects generally tend to avoid repeating the same behavior (Brugger et al. 1996). For example, subjects make more changes in their response than math-

ematically expected when asked to generate a random sequence of letters or numbers (Brugger 1997; Falk and Konold 1997; Rabinowitz et al. 1989). On the other hand, it is also known that humans sometimes show a robust tendency to repeat the same behavior (Sandson and Albert 1984). Persistence in repetitive behavior becomes particularly apparent in patients with brain damage and disorders, such as perseveration in motor control (Annoni et al. 1998; Na et al. 1999), verbal expression (Cohen and Dehaene 1998), and nonverbal expression (Cosentino et al. 2004; Goldberg and Tucker 1979). Perseveration is evident even in higher-order cognitive functions, as seen in the Wisconsin card sorting test (Milner 1963; Nelson 1976). Thus humans seem to possess opposing behavioral tendencies that support and discourage repetitions.

However, in animal studies on decision-making, most previous experiments have been performed with tasks that provide behavioral options with different reinforcement probabilities. For example, in studies using a concurrent reward schedule, animals are provided with two response options (e.g., left or right key) and allowed to choose one of them (Herrnstein and Loveland 1974; Shapiro and Allison 1978). These two options differ with respect to their reward ratio or interval, and the animals need to find which one is more advantageous by trial and error. In addition, after the animals learn the highly rewarding option, the reward contingency with two options changes without any announcement. Under such a task contingency, animals should continue to choose the same option once they identify which is advantageous. Nevertheless, they also have to keep monitoring the results of past trials and sometimes seek other choice options to deal with a sudden change in the reward contingency. Accordingly, animals often exhibit a mixed strategy of choice repetition and occasional alternation, which is reminiscent of the competing trends for repetition and repetition avoidance. However, this behavior may be an artifact of reinforcement schedules that include contingency reversal that are characteristic in animal studies. Recent studies using reinforcement learning models for probabilistic learning (Samejima et al. 2005; Sutton and Barto 1998) may have the same problem. Therefore, a detailed investigation of an animal's choice behavior under a task structure without contingency reversal was needed to investigate the conflict between repetition and repetition avoidance that has been suggested in human studies.

In the present study, there was no task-structural constraint for the monkeys to alternate choices because the same amount of reward was always delivered regardless of the saccade direction chosen in the FCT. With this experimental setup, we could avoid the undesirable bias for response alternation present in the probabilistic learning paradigm and examine the animal's innate tendency for repetition and repetition avoidance. As shown in RESULTS, both monkeys exhibited opposing history effect that promoted and restrained response repetition. This finding suggests that the competition between repetition and repetition avoidance is a common behavioral principle in humans and nonhuman animals that organizes the animal's choice behavior. Our work links human and animal studies regarding the choice between equally valuable options, and provides insights for future investigations of the nature of internally driven free choice behavior.

Generalization to Other Decision-Making Tasks

In the present study, the monkey could obtain a reward every trial regardless of the task or response direction. Application of reinforcement learning models to the monkey's behavior revealed that making a response decreased the value function of the response direction (Table 1). However, in standard reinforcement learning models, the value of a given action increases if the animal receives a reward after that response (Samejima et al. 2005; Sutton and Barto 1998). In fact, the increment of the value function after a reward is one of the most fundamental features of the reinforcement learning model, which enables the animal to learn an appropriate behavioral strategy. In this regard, the result reported in the present study may appear strange because it claims a decrease in the value function every time the monkey made an action to a direction and got rewarded. This discrepancy could be attributed to the task design used in the present study. In contrast to the decision situation in probabilistic learning, the animals in the present study were able to receive a reward every trial and did not need to search for an advantageous behavioral strategy. Thus the animals' behavior in the present study was not determined in terms of reward maximization. Therefore, the reinforcement learning models and estimated value updates in the present study cannot be directly compared to the other existing models for probabilistic learning.

The difference in task structures between the present and previous experiments could raise a limitation in generalizing the present results. The decision-making tasks used in cognitive science are composed of various complex features such as reward expectations and risks in value-based decision-making (Barracough et al. 2004; Dorris and Glimcher 2004; Platt and Glimcher 1999; Sugrue et al. 2004), discrimination about physical properties of the stimuli in perceptual judgment (de Lafuente and Romo 2005; DeAngelis et al. 1998; Newsome et al. 1989; Shadlen and Newsome 1996), and the relationship and interaction between actors in social decision-making (Chang et al. 2013; Yoshida et al. 2011). It is not clear whether the animal's tendency to avoid and prefer repetitive behaviors observed under a free choice condition with none of these features operates similarly in other decision situations. However, because the free choice paradigm we used did not depend on any of these specific task components, the present results could represent an innate behavioral tendency of animals that

may take place in any decision-making situation. According to the task constraints that strongly determine the optimal behavioral strategy in probabilistic learning and other types of tasks, whether the animal's natural tendency can be actually observed or not depends on each experimental paradigm. Nevertheless, knowledge about the animal's fundamental traits may help us to understand the behavioral patterns under various task constraints that take place over the preexisting natural tendency, and possibly resolves the inconsistency in observed behavior among different studies and tasks. Further studies are needed to investigate how the animal's own tendency in behavioral repetition is taken over by the requirements of the tasks.

Context Specificity of the Decision History Effect

In the logistic regression analysis, we differentiated the preceding FCT trials with the same (FCTs) and different (FCTd) cue pair compared with the current trial and examined their effects separately. Although these two conditions were identical in respect to "the effect of the past freely chosen response toward one of the two directions available in the current trial," they had quite different effects on the monkey's behavior (Fig. 3). The choice in preceding FCTd trials exhibited an effect similar to the preceding ICT trials and strongly prevented a repeated response to the same direction in consecutive trials. In contrast, the choice in preceding FCTs trials showed consistently greater coefficients than those of FCTd and ICT trials and mostly facilitated the repetitive response to the same direction throughout the 10 trials of the preceding trial period, except for the -1 trial for *monkey O*. Even in this exceptional case, the coefficients for the FCTs condition were neutral (about zero) and much greater than the coefficients for the ICT and FCTd conditions. In other words, according to the effect of preceding ICT and FCTd trials, *monkey O* had a robust tendency to avoid repeating the same response, but this tendency was counteracted for preceding FCT trials with a cue pair identical to the current trial. This result clearly indicates that making a decision promotes the same decision in subsequent trials, but this effect is highly context dependent and only manifests in trials with identical choice options. By canceling out the effect of preceding actions from the effect of preceding decisions (Fig. 4), a consistent result was observed. While the decision history in preceding FCTs trials positively influenced the choice in the current trial, the decision history in preceding FCTd trials exhibited only a small effect that did not exceed the chance level taken by a shuffling method.

These results suggest the importance of the decisional situation in sequential behavior and the history effect it exerts. Not only which action was chosen by the animal but also among which of the alternatives it was chosen may be a key to the history effect it exerts on subsequent trials. However, the effect of choosing in preceding trials was examined independently from the effect of not choosing only in FCTd trials. The dissociation of the effects of choosing and not choosing was possible because the cues presented in the preceding FCTd trial were different from those in the current trial. In FCTs trials, two cues available in the preceding and current trials were identical, and therefore not choosing a direction necessarily means the choice of the other direction. Because of this coupling, we could not dissociate the effect of choosing and not choosing in preceding FCTs trials. Therefore, it is not clear

whether the effect of the preceding FCTs trials was derived from a unique effect of choosing in the same decisional context or can be fully explained in terms of the negative history effect of not choosing that might have taken place in these trials. Because the strong coupling of choosing and not choosing in the same set of alternatives will cause a multicollinearity of the explanatory variables, the dissociation of these features is difficult. Future studies using experimental tasks with three or more action alternatives in a trial to sufficiently control the risk of multicollinearity will reveal the respective effects of choosing and not choosing under the same and different decisional contexts in the animal's free choice behavior.

Dependence on the Effector

In the present study, we used memory-guided saccade tasks in which the animals had to express their decision by saccadic eye movement. However, with respect to information seeking, making a saccade may not be a mere designation of a location but rather a completion of scanning that visual field. Therefore, it is possible that the monkeys' choice behavior in the present study was affected by their innate behavior in visual foraging, and thus limited to the saccadic motor domain. Since the monkeys could freely see everywhere during the intertrial interval, it is not likely that the urge to watch a certain location of the display made a large contribution to the choice behavior in the present study. Still, it is not clear that our results regarding decision and action history effects can be generalized to other effectors.

Previously, Lee and Schieber (2006) reported a monkey's tendency to switch its response direction in a hand-reaching task. When monkeys were allowed to choose from left and right targets by themselves, they frequently changed their response from the previous trial. This switching bias may seem to contradict the positive history effect of preceding decision observed in the present study. However, they also reported that the monkeys showed a robust tendency to change the hand used in target reaching in consecutive trials, as well as a strong preference to choose a target that was ipsilateral to the hand in use. In light of this finding, Lee and Schieber (2006) suggested that part of the monkeys' tendency to change the target choice could have been driven by the bias to switch the hand in use. Also, the effects of preceding decision and action were not explicitly separated in their analysis. Therefore, further studies will be needed to determine whether the difference between our result and those in the previous study was caused by a difference in the effector or some other experimental factor.

GRANTS

This research was supported by Grants-in-Aid for Scientific Research (21240024 and 25240021) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) of Japan to S. Funahashi and a Grant-in-Aid for JSPS Fellows (23-7155) from the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) to K. Mochizuki. The animals were provided by the National BioResource Project "Japanese Monkeys" supported by the MEXT, Japan.

DISCLOSURES

No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author(s).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Author contributions: K.M. and S.F. conception and design of research; K.M. performed experiments; K.M. analyzed data; K.M. and S.F. interpreted

results of experiments; K.M. prepared figures; K.M. and S.F. drafted manuscript; K.M. and S.F. edited and revised manuscript; K.M. and S.F. approved final version of manuscript.

REFERENCES

- Abe H, Lee D. Distributed coding of actual and hypothetical outcomes in the orbital and dorsolateral prefrontal cortex. *Neuron* 70: 731–741, 2011.
- Annoni G, Pegna A, Michel C, Estade M, Landis T. Motor perseverations: a function of the side and the site of a cerebral lesion. *Eur Neurol* 40: 84–90, 1998.
- Barracough DJ, Conroy ML, Lee D. Prefrontal cortex and decision making in a mixed-strategy game. *Nat Neurosci* 7: 404–410, 2004.
- Bertsekas DP. *Dynamic Programming: Deterministic and Stochastic Models*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1987.
- Brugger P. Variables that influence the generation of random sequences: an update. *Percept Mot Skills* 84: 627–661, 1997.
- Brugger P, Monsch AU, Johnson SA. Repetitive behavior and repetition avoidance: the role of the right hemisphere. *J Psychiatry Neurosci* 21: 53–56, 1996.
- Chang SW, Garipy JF, Platt ML. Neuronal reference frames for social decisions in primate frontal cortex. *Nat Neurosci* 16: 243–250, 2013.
- Cohen JD, McClure SM, Yu AJ. Should I stay or should I go? How the human brain manages the trade-off between exploitation and exploration. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 362: 933–942, 2007.
- Cohen L, Dehaene S. Competition between past and present. Assessment and interpretation of verbal perseverations. *Brain* 121: 1641–1659, 1998.
- Cosentino S, Jefferson A, Chute DL, Kaplan E, Libon DJ. Clock drawing errors in dementia: neuropsychological and neuroanatomical considerations. *Cogn Behav Neurol* 17: 74–84, 2004.
- de Lafuente V, Romo R. Neuronal correlates of subjective sensory experience. *Nat Neurosci* 8: 1698–1703, 2005.
- DeAngelis GC, Cumming BG, Newsome WT. Cortical area MT and the perception of stereoscopic depth. *Nature* 394: 677–680, 1998.
- Dorris MC, Glimcher PW. Activity in posterior parietal cortex is correlated with the relative subjective desirability of action. *Neuron* 44: 365–378, 2004.
- Falk R, Konold C. Making sense of randomness: implicit encoding as a basis for judgment. *Psychol Rev* 104: 301–318, 1997.
- Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS. Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 61: 331–349, 1989.
- Goldberg E, Tucker D. Motor perseveration and long-term memory for visual forms. *J Clin Neuropsychol* 1: 273–288, 1979.
- Goldman-Rakic PS. Cellular basis of working memory. *Neuron* 14: 477–485, 1995.
- Hayden BY, Pearson JM, Platt ML. Fictive reward signals in the anterior cingulate cortex. *Science* 324: 948–950, 2009.
- Herrnstein RJ, Loveland DH. Hunger and contrast in a multiple schedule. *J Exp Anal Behav* 21: 511–517, 1974.
- Judge SJ, Richmond BJ, Chu FC. Implantation of magnetic search coils for measurement of eye position: an improved method. *Vision Res* 20: 535–538, 1980.
- Kim H, Sul JH, Huh N, Lee D, Jung MW. Role of striatum in updating values of chosen actions. *J Neurosci* 29: 14701–14712, 2009.
- Kumar P, Varaiya P. *Stochastic Systems: Estimation, Identification and Adaptive Control*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1986.
- Lau B, Glimcher PW. Dynamic response-by-response models of matching behavior in rhesus monkeys. *J Exp Anal Behav* 84: 555–579, 2005.
- Lee D, McGreevy BP, Barracough DJ. Learning and decision making in monkeys during a rock-paper-scissors game. *Brain Res Cogn Brain Res* 25: 416–430, 2005.
- Lee D, Schieber MH. Serial correlation in lateralized choices of hand and target. *Exp Brain Res* 174: 499–509, 2006.
- Milner B. Effects of different brain lesions on card sorting: the role of the frontal lobes. *Arch Neurol* 9: 90–100, 1963.
- Na DL, Adair JC, Kang Y, Chung CS, Lee KH, Heilman KM. Motor perseverative behavior on a line cancellation task. *Neurology* 52: 1569–1576, 1999.
- Nash JC. *Compact Numerical Methods for Computers: Linear Algebra and Function Minimization*. Bristol, UK: Hilger, 1980.
- Nelder JA, Mead R. A simplex method for function minimization. *Comput J* 7: 308–313, 1965.

- Nelson HE.** A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex* 12: 313–324, 1976.
- Newsome WT, Britten KH, Movshon JA.** Neuronal correlates of a perceptual decision. *Nature* 341: 52–54, 1989.
- Platt ML, Glimcher PW.** Neural correlates of decision variables in parietal cortex. *Nature* 400: 233–238, 1999.
- R Core Team.** *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2013.
- Rabinowitz F, Dunlap WP, Grant MJ, Campione JC.** The rules used by children and adults in attempting to generate random numbers. *J Math Psychol* 33: 227–287, 1989.
- Robinson DA.** A method of measuring eye movement using a scleral search coil in a magnetic field. *IEEE Trans Biomed Eng* 10: 137–145, 1963.
- Samejima K, Ueda Y, Doya K, Kimura M.** Representation of action-specific reward values in the striatum. *Science* 310: 1337–1340, 2005.
- Sandson J, Albert ML.** Varieties of perseveration. *Neuropsychologia* 22: 715–732, 1984.
- Shadlen MN, Newsome WT.** Motion perception: seeing and deciding. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 628–633, 1996.
- Shapiro N, Allison J.** Conservation, choice, and the concurrent fixed-ratio schedule. *J Exp Anal Behav* 29: 211–223, 1978.
- Stephens DW, Krebs JR.** *Foraging Theory* (1st ed.). Princeton, NJ: Princeton Univ. Press, 1987.
- Sugrue LP, Corrado GS, Newsome WT.** Matching behavior and the representation of value in the parietal cortex. *Science* 304: 1782–1787, 2004.
- Sul JH, Jo S, Lee D, Jung MW.** Role of rodent secondary motor cortex in value-based action selection. *Nat Neurosci* 14: 1202–1208, 2011.
- Sul JH, Kim H, Huh N, Lee D, Jung MW.** Distinct roles of rodent orbitofrontal and medial prefrontal cortex in decision making. *Neuron* 66: 449–460, 2010.
- Sutton RS, Barto AG.** *Reinforcement Learning: An Introduction*. Cambridge, MA: MIT Press, 1998.
- Watanabe K, Igaki S, Funahashi S.** Contributions of prefrontal cue-, delay-, and response-period activity to the decision process of saccade direction in a free-choice ODR task. *Neural Netw* 19: 1203–1222, 2006.
- Watanabe Y, Funahashi S.** Neuronal activity throughout the primate medio-dorsal nucleus of the thalamus during oculomotor delayed-responses. I. Cue-, delay-, and response-period activity. *J Neurophysiol* 92: 1738–1755, 2004.
- Watkins C, Dayan P.** Q-learning. *Mach Learn* 8: 279–292, 1992.
- Yoshida K, Saito N, Iriki A, Isoda M.** Representation of others' action by neurons in monkey medial frontal cortex. *Curr Biol* 21: 249–253, 2011.

謝辞

本研究は決して私ひとりの力で成し得たものではなく、その実現までのあいだに、多くの方々から数限りないご支援をいただきました。こうした方々の支えなくして、本研究の完成はあり得なかったものです。そのお名前すべてをここに列挙しきることは到底できませんが、この場において、皆様に感謝を申しあげたいと思います。

大学院課程を通じた私の指導教員である京都大学 ころの未来研究センター 船橋新太郎教授は、サルを対象とした電気生理実験という貴重な研究の機会を与えてくださいました。船橋先生には、研究計画の立案にはじまり、こうして研究成果をまとめるに到るまで、あらゆる面でのご指導をいただきました。実験の実施に際しては、サルの飼育管理から、行動訓練の仕方、神経活動記録や眼球運動測定のための手術手技、電気生理学的単一ニューロン活動記録における手続きと注意点など、本研究の達成に不可欠だった数々の教を賜りました。また、博士課程を研究指導認定退学したのちも、現職であるころの未来研究センター 研究員として、引き続き研究の場と変わらぬご指導をいただいています。学部学生として神経科学を学びはじめたばかりのころ、講義やゼミを通じて私に神経科学研究のおもしろさを教えてくださったのが船橋先生であり、それ以降、先生には、学士課程・修士課程・博士後期課程、そしていま現在に到るまで、つねに私の研究を支えていただいています。先生のお力添えに心からの感謝を申しあげます。

京都大学 人間・環境学研究科 齋木潤教授には、本論文の副査を引き受けていただきました。齋木先生には、学部や修士課程の講義を通じ、心理学・認知科学の基礎を教授していただきました。学部時代、もとの専攻であった自然科学から認知科学に転学系したとき、私にこの学術分野の楽しさを教えてくれた先生の視覚科学の講義をいまでも覚えています。またしばらくのあいだ研究室のゼミに参加させていただき、実際の実験心理学研究の進めかたについて学ぶ貴重な機会を与えていただきました。先生には、学部・修士・博士のすべてにおいて論文の副査を引き受けていただきましたが、どのときも、研究発表会や公聴会において、必ず先生から剃刀のような質問が飛んできて、予想もしなかったような議論ができることが、楽しくて仕方ありませんでした。

京都大学 人間・環境学研究科 月浦崇准教授も、副査として、本論文の審査を快く引き受けてくださいました。論文の予備審査や公聴会での試問を通じ、月浦先生には、ニューロンという小さな相手を見つめすぎて小さく凝り固まってしまった私の視野に、本研究で記録した領域以外も含めた脳全体としての自由選択の神経基盤についてや、さらには本研究の認知哲学的な意味についての議論などの、より大きな視点を与えていただきました。普段、ニューロンの発するわずかな電氣的パルスばかりを聞いている私にとって、先生からいただく、脳の大域的機

能や認知発達・臨床といった応用的な視点からのご指摘は、かけがえのないものでした。

本教室の先輩である渡邊慶氏と田中暁生氏にも、挙げだせばきりが無いほど、さまざまな場面で助けていただきました。いつでも研究室にいて、日々の実験での困難から解析プログラムのバグまで、どんな些細な問題でも親身に教えてくださる先輩方の存在は、本当に頼もしいものでした。

実家の家族には、この場を借りて感謝と謝罪を述べたいと思います。いつもサルのことばかり考えていて、盆暮れ正月問わず何年も実家に帰らない不孝者の私を、家族たちは諦め半分の温かい目で見守ってくれました。研究に対する家族のこうした理解なしで、本論文を完成させることはできませんでした。わざわざサルの形で特注して贈ってくれたループタイは、ちゃんと着用して公聴会に臨みましたよ。

最後に、私の実験に参加したサルたちに心より感謝の意を表したいと思います。言うまでもなく、彼女たちの参加なくしては、本研究の実現はあり得ないものでした。サルにとっては、前頭連合野のニューロンが自由選択にどう関与するかなど、微塵も興味のないことでしょう。しかしそれでもこうしてデータを取り終え、研究成果としてまとめられるまで本研究に協力してくれた彼女たちには、どのような労いのことばも足りません。ひどく退屈でつまらないに違いない私の研究に辛抱強く付き合ってくれたサルたちに、最上の感謝を捧げます。

望月 圭