

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	李 玉哲
論文題目	Computational Investigations on Uncertainty-Dependent Extinction of Fear Memory (不確実性に依存した恐怖記憶に関する理論的研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>恐怖条件付き学習によって獲得した恐怖記憶の消去は、学習時に経験した不確実性に大きく依存することが知られ、部分強化消去効果と呼ばれる。条件刺激に対して非条件刺激を確率的に提示する部分強化の場合、確実に提示する全強化と比べ、獲得した恐怖記憶は消去に対して抵抗性を示す。部分強化消去効果は学習心理学の分野ではよく研究されてきた一方で、神経科学的研究ではほとんど部分強化は扱われてこなかった。したがって、部分強化消去効果の神経メカニズムは全く分かっていない状況であった。</p> <p>一方、恐怖記憶の獲得と消去の神経基盤は良く調べられている。その結果、扁桃体が恐怖記憶を表現し、下辺縁皮質が扁桃体を抑制することで恐怖記憶が消去し、消去記憶を獲得するモデルが広く受け入れられてきた。しかしながら、最近、下辺縁皮質は一時的な消去記憶の獲得には必要ないが、消去記憶の固定化には必須であること、また消去記憶の取り出しにも必要ないことが報告され、従来のモデルでは下辺縁皮質の機能的役割を説明できないことが示された。</p> <p>本研究ではまず始めに、神経回路の数理モデルを構築し、部分強化消去効果を説明する神経メカニズムを提案した。モデル構築に関して、扁桃体および下辺縁皮質で観測される活動パターンの異なる三種の神経細胞群 (Fear neurons・Persistent neurons・Extinction neurons) に注目し、それぞれの神経細胞群に対応するユニットから成る回路モデルを構築した。このモデルでは、Fear neurons が危険度、Persistent neurons が非条件刺激の強度、Extinction neurons が安全度を符号化し、それぞれの予測誤差が学習シグナルとなり、シナプス可塑性を制御する。このモデルをシミュレーションした結果、部分強化消去効果を再現することができた。また、Extinction neurons の学習シグナルが「非条件刺激が提示されないことに対する驚きの度合い」を符号化していることが、部分強化消去効果を生み出す原因であることを示した。さらには、モデルからの予測として、部分強化消去効果を緩和することができる学習法を提案した。</p> <p>次に、モデルの拡張を行い、Fear neurons に対応した扁桃体中心核、Persistent neurons に対応した扁桃体外側核、Extinction neurons に対応した下辺縁皮質および核間細胞群からなる神経回路を構築した。また、シナプス可塑性に長期および短期の時定数のダイナミクスを導入した。シミュレーションの結果、核間細胞群において形成された消去記憶が下辺縁皮質の活動依存的にゆっくりと固定化していった。したがって、下辺縁皮質がなければ消去記憶は固定化されないが、下辺縁皮質がなくても消去記憶を取り出せることが示された。またこの拡張モデルは、部分強化消去効果をも再現した。</p> <p>以上の結果、恐怖記憶の獲得と消去において不確実性がどのように神経回路のレベルで処理されているのか、また下辺縁皮質がどのような役割を果たしているのかに関する理解が進んだと言える。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、環境の不確実性が神経回路においてどのように情報処理されるのかについて、恐怖記憶の部分強化消去効果を例にとり研究を行ったものである。申請者は恐怖記憶の獲得・消去の神経基盤である扁桃体・下辺縁皮質に着目し、初めて部分強化消去効果を説明することができる神経回路モデルを提案した。多くの実験によって、扁桃体および下辺縁皮質で三種の異なる活動パターンを示す神経細胞群 (Fear neurons・Persistent neurons・Extinction neurons) の存在が報告されていたが、それらの計算論的役割は不明であった。申請者のモデルは、これらの神経細胞群がどのように相互作用することで、環境の不確実性を計算し、恐怖記憶の獲得・消去を制御しているのかを示した点において、大変意義深い。またモデルの立場から、消去に対して大きな抵抗性を示す恐怖記憶を取り除くことを目的とした学習法を提案しており、今後の実験的検証が待たれる。さらには、モデルを扁桃体の亜核 (中心核・外側核・核間細胞群) および下辺縁皮質を含んだよりリアリスティックな神経回路モデルへと拡張することで、最近議論の的になっている消去記憶の獲得・固定化・取り出しにおける下辺縁皮質の役割を説明することができた。

本論文は、論理的かつ一貫性をもって記述されており、不確実性の高い環境において記憶の獲得・消去を司る神経情報処理機構について新しい知見を加えている。また、その内容は申請者の生命科学に関する高度で幅広い学識、専攻分野における優れた研究能力を十分に示すものである。以上より、本論文を博士 (生命科学) の学位論文として価値あるものと認めた。

なお、平成 29 年 1 月 30 日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第 8 条の規定により、猶予期間は学位授与日から 3 ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： _____ 年 _____ 月 _____ 日