

氏 名	わた 渡 なべ 邊 けい 慶
学位(専攻分野)	博 士 (人間・環境学)
学 位 記 番 号	人 博 第 411 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	人 間 ・ 環 境 学 研 究 科 共 生 人 間 学 専 攻
学位論文題目	意思決定に関与する前頭連合野神経機構の解明

論文調査委員 (主 査) 教 授 船 橋 新 太 郎 教 授 大 東 祥 孝 教 授 齋 木 潤

論 文 内 容 の 要 旨

本研究は、いくつかの選択肢の中から眼球運動方向を自由に選択できる条件下でサル前頭連合野のニューロン活動を解析し、自由反応選択場面において、ある眼球運動方向が選択されるメカニズムに前頭連合野がどのように関わっているかを明らかにすることにより、自由反応選択場面の意思決定における前頭連合野の関与を解明することを目的とした。

本論文は5章で構成されている。第1章では、意思決定の神経メカニズムに関するこれまでの研究の流れを概説し、本研究の意義・位置づけ・目的を説明した。先行する研究では、主として、①非対称性報酬条件下での行動選択、②あいまいな感覚的手がかりに基づく行動選択、③自由反応選択場面における行動選択を用いた研究が行われ、①②では動物を用いた研究によりその神経メカニズムの一端が明らかにされてきている。しかし、③の自由反応選択場面における行動選択を対象とした研究では、ヒトを用いたPET、fMRIなどの脳機能イメージング研究が行われ、前頭連合野の関与が示唆されているものの、詳細な神経メカニズムは未解明であった。一方、行わなければならない運動が予め外的に指示される場面（強制選択場面）における行動の選択・実行に関与する前頭連合野の神経メカニズムは、多くの先行研究により詳細に検討されている。そこで本研究では、予め外的に運動方向が指示される行動課題（遅延眼球運動課題：ODR課題）と、4つの選択肢の中からサルが自分で眼球運動方向を決定する課題（遅延自由選択課題：S-ODR課題）を導入し、サル前頭連合野のニューロン活動を比較した。

第2章では、ODR、S-ODR両課題遂行中のサル前頭連合野主溝領域から記録された単一ニューロン活動を解析し、S-ODR課題において眼球運動方向の決定に関与する課題関連ニューロン活動の同定を試みた。その結果、ODR課題中に方向選択性を持つ遅延期活動を示すニューロンのみが、S-ODR課題においても遅延期の早い時期から方向選択性のある遅延期活動を示すことから、この活動がS-ODR課題における眼球運動方向の決定に重要な関与をすることが明らかになった。さらに、このようなニューロンが集団として示す方向選択性の強度が、S-ODR課題の遅延期において、時間経過とともに徐々に増強することが観察された。S-ODR課題の遅延期にみられる方向選択性強度の増強プロセスが、運動方向に関する情報の生成・増強プロセスを反映していることが示唆された。

第3章では、第2章で観察されたS-ODR課題の遅延期における方向選択性強度の増強に関わる神経メカニズムを明らかにすることを試みた。先行研究より、ODR課題中に方向選択性を示す遅延期活動には様々な活動特性を示すものがあり、それぞれ異なる機能的役割を担っていることが報告されている。そこで、ODR課題中に記録された方向選択性を示す遅延期活動を、方向選択性強度の時間パターンと遅延期活動強度の時間パターンによって分類し、どの分類に属する遅延期活動をもつニューロンがS-ODR課題においても方向選択性を示すのかを検討した。その結果、ODR課題で遅延期の早い時期から有意な方向選択性を示すと同時に、眼球運動の開始に向けて活動強度を徐々に増強させるニューロンがS-ODR課題の遅延期中に有意な方向選択性を示すことが明らかになった。また、このニューロンは、S-ODR課題の遅延期開始後、時間差

を伴って逐次的に方向選択的活動を開始していることが観察された。これらの結果から、S-ODR課題の遅延期においてニューロン集団に見られた方向選択性強度の増強プロセスは、以下のような神経メカニズムで生じていることが示唆された。即ち、ODR課題で遅延期の早い時期から方向選択性を示しはじめる遅延期活動をもつニューロンが、S-ODR課題においても遅延期の初期に方向選択性を示す活動を開始し、同時に、類似した方向選択性を示す他のニューロンを次々に賦活する。これにより、遅延期の進行に伴ってより多くのニューロンが賦活し、ある運動方向に対する選択性強度が増強していく。このような連鎖的な促進作用により、ニューロン集団全体がある運動方向に対する選択性強度を増強していくことが示唆された。

第4章では、S-ODR課題の遅延期におけるニューロン活動の連鎖的賦活がどのようなメカニズムで開始されるのかを検討した。そのため、連鎖的賦活が生じる直前の時間帯である視覚刺激呈示直後から遅延期の初期の間のニューロン活動に注目し、詳細に分析した。その結果、S-ODR課題においては、1) 視覚刺激呈示直後に、様々な方向選択性を持つニューロンが一斉に活動を開始すること、2) この時期に、より早いタイミングでより強い活動を開始したニューロンはその後活動をしだいに増大させ、そうでないニューロンは活動をしだいに減衰させていくことが明らかになった。これらの結果から、S-ODR課題では、視覚刺激呈示直後にさまざまな方向選択性を示すニューロンの一斉活動が生じると同時に、異なる方向情報を表象するニューロン集団間に競合が起こり、競合に勝った「勝ち組」ニューロン集団の出現とこれによる同類ニューロン集団の賦活により、最終的な運動方向の情報が生成されることが示唆された。

第5章では、本研究の結果を総括し、本研究の意義・限界と今後の展望を示した。本研究の結果をまとめると、S-ODR課題における眼球運動方向の決定及び実行は、①異なる方向選択性を持つニューロン活動の競合、②「勝ち組」ニューロンの出現、③「勝ち組」ニューロンの表象する方向情報の連鎖的促進、④眼球運動の実行、という神経プロセスによって実現されていると考えられる。このように、本研究により、これまで明らかにされていなかった自由反応選択場面における意思決定の神経メカニズムの詳細が明らかになった。しかしながら、本研究の限界として、①複数ニューロン活動の同時記録が行われていないこと、②前頭連合野主溝領域という限られた領域における検討であること、③眼球運動方向の決定という限局された意思決定場面に寄与する神経メカニズムを検討したに留まること、が挙げられる。今後、特に、複数ニューロンの活動を同時にモニターすることで、異なる方向選択性を持つニューロン間の競合や、類似した方向選択性を持つニューロン間の連鎖的促進効果の直接的な証拠を提示する必要があると考えられる。

論文審査の結果の要旨

街中を散歩していてT字路の交差点に来た。さて、右に行くか、それとも左へ行くか、どちらに行こうかと迷うことがある。しかし、すぐに決断して、どちらかに向かって歩き出す。どちらの選択肢を選んでも結果として得られる報酬や対価に差がない場面においても、意思決定を行って何らかの選択を行う。このような場面における行動選択の仕組みを手がかりにして、意思決定に関わる神経メカニズムを明らかにしようと試みたのが本研究である。意思決定に関わる神経メカニズムの研究はサルを用いて行われているが、報酬条件をシステムティックに変化させ、その変化の履歴を使って行動選択を行わせる方法や、刺激特徴の違いの判別が難しい視覚刺激を用いて刺激を判別させる方法が用いられ、線條体、高次視覚野、頭頂連合野などのニューロン活動が解析されてきた。一方、ヒトの脳機能イメージング研究では、複数の選択肢のうちどの選択肢を選んでも得られる報酬に差がない、いわゆる自由反応選択場面と、あらかじめ選択肢を指定する強制反応選択場面が用いられ、両選択場面での脳活動を比較することにより、自由反応選択場面での行動選択に前頭連合野背外側部が重要な関与をしていることが示されてきた。しかしながら、自由反応選択場面を用いた動物実験は実施されていなかった。サルを用いた前頭連合野背外側部の研究では、予め眼球運動の方向を視覚刺激の呈示によって指定し、ある待ち時間（遅延期）の後にその方向に眼球運動を行わせる、いわゆる遅延反応課題を用いて研究が実施され、多くのデータが蓄積されている。遅延反応課題は、あらかじめ行動の選択肢を指定することから、強制反応選択課題と考えられる。申請者は、強制反応選択課題である遅延反応課題（ODR課題）に加えて、呈示する刺激や行動は遅延反応課題とほぼ同一であるが、眼球運動方向の手がかりとなる視覚刺激の呈示期に複数の視覚刺激を同時に呈示し、どれか1か所をサルに自由に選択させる自由反応選択課題（S-ODR課題）を考案し、両課題での前頭連合野ニューロン活動を比較することにより、自由反応選択場面における前頭連

合野の役割を明らかにすると同時に、自由選択条件における意思決定メカニズムとそれにおける前頭連合野の関与を明らかにしようと試みた。

ODR課題実行時に記録される前頭連合野ニューロン活動の特徴は、その大部分が視覚刺激の呈示方向や眼球運動方向に対する選択性（方向選択性）をもつことである。S-ODR課題における眼球運動方向の決定においても、前頭連合野ニューロンの方向選択性が重要な寄与をされると考えられることから、方向選択性に注目した解析を第2章で行った。典型的な課題関連活動のうち視覚刺激呈示期の活動はS-ODR課題時には方向選択性が消失した。反応期に見られる活動は強い方向選択性を示すものの、眼球運動パラメータとの関係が強固であることから、眼球運動の実行に関わるものの、眼球運動方向の決定プロセスには関わらないことが示された。一方、遅延期に持続的な活動を生じる遅延期活動は、S-ODR課題においても遅延期の早い時期から方向選択性を示すことから、S-ODR課題で眼球運動方向の決定に最も重要な役割を果たす課題関連活動は遅延期活動であることを明らかにしている。

第2章で行った解析により、S-ODR課題において方向選択性の強度が遅延期の時間経過とともに徐々に増加することが明らかになった。このような変化を生じる要因として、①多くのニューロンで方向選択性強度が徐々に増加する、②少数の選択性の強いニューロンの活動強度が徐々に増加する、あるいは③少数の選択性の強いニューロンの活動がトリガーになり、類似した選択性をもつニューロンの活動を次々に動員していく、などのメカニズムが考えられる。第3章では、S-ODR課題における方向選択性強度の増加にどのようなメカニズムが関わるかを解明するため、遅延期活動を方向選択性強度の時間パターンと活動強度の時間パターンで分類し、どの分類に属する遅延期活動がS-ODR課題の眼球運動方向決定に関わるかを検討した結果、上記の③のメカニズムが働いていることを明らかにした。

第4章では、S-ODR課題の遅延期に見られる方向選択性強度の増大のトリガーになる少数のニューロンが選択されるメカニズムを検討している。第2章での検討の折に作成したニューロン集団の活動パターンを見ると、ODR課題時には、最適応答方向が視覚刺激によって指示されると興奮性の遅延期活動が始まり、遅延期の間その活動が持続するが、そうでない方向が指示されると遅延期活動は生じず、自発活動レベルのまま推移する。ところが、S-ODR課題時には、眼球運動の方向の違いにかかわらず、視覚刺激呈示期から遅延期の初期にかけて一過性の興奮性活動が生じ、その後、最適応答方向に眼球運動する場合は活動が徐々に増強されていくが、そうでない方向へ眼球運動する場合は活動が徐々に減弱していくのを見出した。このことから、S-ODR課題では、視覚刺激呈示直後に、様々な方向選択性を持つニューロンが一斉に活動を開始し、お互いの中で競合を生じると考えられる。このような競合の中で、より早いタイミングでより強い活動を開始したニューロンは勝者となり、その後活動をしだいに増大させるが、そうでないニューロンは活動をしだいに減衰させていくのではないかと結論した。遅延期活動の開始タイミングの試行ごと、課題条件ごとの分布、遅延期活動開始時の活動強度の比較などにより、上記の仮説が正しいことを明らかにしている。

このように、本研究はヒトの精神機能の中でも最も重要な機能の一つである意思決定に関わる神経メカニズムを解明しようとした意欲的な試みである。限られた条件下ではあるが、そのメカニズムの一端を明らかにできた功績は大きく、今後のこのような研究に大きな展望を開く重要な研究であると考えられる。本研究の第2章、第3章に該当する部分は国際誌である *Neural Networks*, *Cerebral Cortex* に掲載され、高い評価を得ている。また、国内・国外での研究発表と同時に科研費特定領域研究会議などでも研究発表を行い、その内容に対して高い評価を得ている。

よって、本論文は博士（人間・環境学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成20年2月7日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。