

氏 名	ほそ かわ たか ゆき 細 川 貴 之
学位(専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 2936 号
学位授与の日付	平 成 17 年 3 月 23 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	理 学 研 究 科 生 物 科 学 専 攻
学位論文題目	Neuronal Responses of the Macaque Orbitofrontal Cortex Related to the Prediction of Rewarding and Aversive Outcomes (報酬および嫌悪の予測に関わるサル前頭眼窩野ニューロン活動)
論文調査委員	(主 査) 教 授 三 上 章 允 教 授 林 基 治 助教授 大 石 高 生

論 文 内 容 の 要 旨

これまでの前頭眼窩野を調べた電気生理学的研究の多くは、前頭眼窩野での報酬情報の処理に関する側面ばかりを強調してきた。しかし、前頭眼窩野は視覚情報を主に処理している側頭葉から多くの入力を受けており、前頭眼窩野のニューロン活動は視覚情報によっても影響されることが予想される。本研究では、視覚情報を手掛かりとした報酬情報処理の脳内機構を調べるため、視覚刺激と報酬の種類との関係(組み合わせ)を入れ替えたとき、前頭眼窩野ニューロン活動がどのように変化するか調べた。その結果、手掛かり刺激に反応する前頭眼窩野ニューロンの約60%が特定の視覚刺激が特定の報酬を予告するときに選択的な活動をするようになった。この結果は、前頭眼窩野ニューロンの多くは報酬情報だけでなく、視覚情報に対しても依存した活動を示している。

また、手掛かり刺激提示期と報酬期の両方に活動を示す前頭眼窩野ニューロンにおいて、両期間の活動に何らかの関係があるのか調べたところ、両期間の反応の大きさに対応関係が見られた。つまり、ある報酬を予告する手掛かり刺激に対して大きな反応を示すニューロンは、その予告された報酬が与えられている時期にも大きな反応を示した。この結果は、前頭眼窩野において視覚情報と報酬情報が統合されていることを示している。

つぎに、前頭眼窩野のニューロンが嫌悪の情報をどのように処理しているのか調べるため、嫌悪刺激として電気刺激を導入した。これまで、イメージングの研究においては前頭眼窩野が報酬だけでなく嫌悪刺激に対しても反応することが示されていたが、ニューロンレベルで嫌悪刺激に対する反応を調べた研究はほとんどない。また、先行研究において前頭眼窩野のニューロンは、課題に正解することで与えられる報酬の相対的な選好性に依存した活動を示すことが報告されている(Tremblay and Schultz, 1999, Nature)。そこで、前頭眼窩野において嫌悪の情報と報酬の情報が別のニューロン群によって処理されているのか、それとも同一のニューロン群が報酬および嫌悪の情報を相対的な選好性としてコードしているのかどうかを調べた。報酬の条件として、ジュースおよび水が与えられる Juice-Water condition と、水または無報酬(エラーをすると電気刺激)が与えられる Water-ESA condition を設けた。多くのニューロンは Juice-Water, Water-ESA condition の両条件下で結果を予告する手掛かり刺激に反応したが、そのうち約40%のニューロンは結果の相対的な選好性に依存した反応を示した。この結果は、前頭眼窩野ニューロンの多くは、報酬と嫌悪の情報を同一の軸上で相対的な選好性としてコードしていることを示している。

本研究の結果は、前頭眼窩野が視覚情報と報酬情報を統合することで、将来の結果を予測し、その結果の好ましさに応じた。適応的な行動を選択する上で非常に重要な役割を果たしていることを示した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

報酬や嫌悪の予期はヒトや動物の行動選択場面で重要な役割を担っている。一方、刺激呈示の難しさや情動の客観的な評価の難しさから、感覚や運動に直接関わるシステムの研究に比較して報酬や嫌悪の問題を取り上げた研究は少ない。申請者

はこの課題に取り組み、さらに手掛かりとなる視覚刺激と報酬、嫌悪との関係を入れ替えることによって、前頭眼窩野の神経細胞がどの情報をどのように扱っているかを解析した。本研究で前頭眼窩野を取り上げたのは、前頭眼窩野が側頭葉から視覚情報を受け、大脳辺縁系とも密接に連絡し、さらに前部帯状回や前頭前野背外側部へと出力している点、脳損傷後の脱落症状や脳機能イメージング研究の結果から判断し適切である。先行研究によると、前頭眼窩野の神経細胞は報酬を予告する手掛かり刺激に応答する。しかし従来の研究では手掛かり刺激とその手掛かり刺激の予告する報酬との組み合わせが固定されていたために、前頭眼窩野の神経細胞が手掛かり刺激の物理的特性に応答しているのか、それとも手掛かり刺激が予告する報酬に応答しているのかが明確でなかった。申請研究では、手掛かり刺激と報酬の種類との関係を数十試行ごとに入れ替えてテストすることによって、手掛かり刺激に反応する前頭眼窩野神経細胞の約60%が特定の視覚刺激が特定の報酬を予告するときに選択的に活動することを示した。また、報酬と視覚刺激の両方に選択性を示す細胞の応答の時間経過は、報酬にのみ選択性を示す細胞の応答と視覚刺激にのみ選択性を示す細胞の算術加算の時間経過とはほぼ一致することを示した。さらに、手掛かり刺激提示期と報酬期の両方の時期に活動する神経細胞は、両期間の反応の大きさに相関が見られた。つまり、ある報酬を予告する手掛かり刺激に大きな反応を示す神経細胞は、その報酬が与えられている時期にも大きな反応を示した。これらの結果は、前頭眼窩野が単一神経細胞のレベルで、報酬情報と視覚情報の両方をコードしており、前頭眼窩野において視覚情報と報酬情報が統合されていることを示すものであり、前頭眼窩野の情報処理についての新しい知見である。

申請研究ではさらに、正答でジュースまたは水が与えられる Juice-Water 条件と、正答で水が与えられるかまたは電気刺激が回避できる Water-ESA 条件を設け、手掛かり刺激提示期の応答を解析した。多くの神経細胞は Juice-Water, Water-ESA の両条件下で手掛かり刺激に反応した神経細胞のうち約40%は、個々の試行の最終結果が相対的により好ましいかより好ましくないか（相対的選好性）に依存した反応を示した。この結果は、前頭眼窩野神経細胞が、報酬と嫌悪の情報を同一の軸上の相対的な選好性としてコードしていることを示しており、新しい知見である。また、これらの研究成果は、前頭眼窩野が視覚情報と報酬情報を統合することで、将来の結果を予測し、その結果の好ましさに応じた適応的な行動を選択する上で非常に重要な役割を果たしていることを示唆している。

以上のように、申請研究は行動発現において重要な要因となる報酬や嫌悪とその予告情報による行動選択の問題を適切なテスト条件で詳細に検討し、報酬や嫌悪とそれらを予告する視覚刺激の情報処理における前頭眼窩野の働きについて、細胞レベルで多くの新しい知見を示した。以上の評価に基づき、申請論文は博士（理学）の学位論文として価値あるものと認めるとともに、論文内容とそれに関連した試問の結果合格と認めた。