

論文要旨

Different Reward Processing in the Primate Prefrontal Cortex and Striatum Using a Reward Inference Task Hongwei Fan

推論は動物にとって重要な能力である。推論の神経基盤について、人間を対象とした fMRI 研究が多く行われたが、fMRI の時間的又は空間的な解像度が高くないため、推論に関わっている脳部位以外、個々の細胞がどのように活動して推論を行なっているのかがまだはっきり分かっていない。そこで、我々は単一ユニット記録法を用いて、ニホンザルが非対称的報酬スケジュール（大報酬 vs 小報酬）を導入した報酬推論課題における脳活動を記録して、細胞レベルで推論の研究を行なった。

前頭前野（PFC）は外部世界に関する抽象的なルールを抽出でき、既存の知識を元に未経験の課題を解決できる能力を持つため、推論に関わっている部位だと考える。一方、解剖学的に線条体（STR）が密に前頭前野と繋がっている。しかし、線条体は前頭前野と違い、モデルフリーの学習戦略を使って報酬予測をされている。そこで、本研究の目的は報酬推論課題で動物が報酬を予測する際に、前頭前野外側部（LPFC）及び線条体の神経細胞がどのような機能的な差異を持つかを調べることである。

本課題において、刺激を2セット用意し、セット1では刺激A1ならばB1、B1ならばC1という刺激間の関連構造を設け、セット2ではA2ならばB2、B2ならばC2の構造を持つ。課題はブロックデザインで、1ブロックにおいて最初の3、4試行は報酬教示課題（RIT）と言い、C1ならば大報酬（多めのジュース）、C2ならば小報酬（少なめのジュース。報酬関係はブロックによってランダムに変わる）の情報をニホンザルに教える。RITの後、同じブロック内に対連合課題（SPAT）を10試行くらいニホンザルにやらせる。対連合課題では、最初の刺激としてA1又はA2をニホンザルに見せた後、2番目の刺激としてB1とB2の両方を同時に画面上に表示する。ニホンザルは最初の刺激と同じセットに属する刺激を選ばなければならない（例：最初の刺激がA1であれば、ニホンザルはB1を選ぶべきである）。もしニホンザルが正しく選択できれば、引き続き3番目の刺激としてC1とC2をニホンザルに見せる。この場合も、ニホンザルが最初の刺激と同じグループの刺激を選ばなければならない（例：最初の刺激がA1であれば、C1を選ぶべきである）。2回連続ニホンザルが正解を選べば、最後にRITで教示した刺激→報酬連合に則した量のジュースを飲める（例：C1→大報酬、C2→小報酬）。




トレーニングを繰り返した結果、2番目の刺激のB1又はB2をニホンザルが選択する時の正解率は、大報酬をもらえる試行では高く、小報酬をもらえる試行では低いことが行動データで確認した。これはニホンザルが最初の刺激を見て将来どんな報酬をもらえるかを予測できたことを示唆している。さらに、最初の刺激を見た瞬間に、LPFC及びSTRで大報酬と小報酬を区別する活動を示す神経細胞（Reward neuron）を見つけた。これらのReward neuronは報酬予測に関わる細胞だと考える。

次に、ニホンザルが直接経験のない場合、報酬予測できるかを確認するために、新規刺激を導入した。新規刺激（例：N1とN2）をA1又はA2の代わりに最初の刺激として提示する。しかし、事前にニホンザルは新規刺激とB1やB2の関係（N1ならばB1、N2ならばB2）しかわからなく、新規刺激とC1やC2の関係を教えない。新規刺激を初めてSPAT課題に導入した時の試行で、ニホンザルが報酬予測できることを正解率で確認できた（新規刺激が大報酬を予示する場合は小報酬を予示する場合より正解率が高い）。これはニホ

ンザルが推論を使って（例：N1 ならば B1、B1 ならば C1、且つ C1 ならば大報酬であれば、N1 ならば大報酬）直接の経験のない状態で、刺激と報酬の関係をわかったことを意味している。細胞レベルでは、LPFC の Reward neuron は新規刺激導入後の最初の試行から報酬を予測する活動を示したが、STR の Reward neuron は予測できなかった（報酬の種類によって異なる発火率を示せなかった）。また、STR にはなく、LPFC にのみ刺激がどのセットに属すかのグループ情報を表現する Stimulus-reward neuron があることを突き止めた。これらの Stimulus-reward neuron は一つのグループ（例えば、A1 グループ）に属する全ての刺激に対して報酬条件を区別するが、もう一つのグループの刺激に対して報酬条件を区別しない。これは LPFC が新規刺激の属するカテゴリー情報（大報酬グループか小報酬グループ）を利用して新規刺激の预示する報酬の種類を予測した可能性があることを示唆している。さらに、我々の課題設定では刺激が必ずペアの形で提示しているので、片方の刺激が大報酬（或いは小報酬）になれば、刺激ペアの中のもう片方が必ず小報酬（或いは大報酬）になるのである。新規刺激を使った場合、STR は最初に提示した片方の刺激（例：N1）の预示する報酬を予測できなかったが、その刺激と結びつく報酬（例えば、大報酬）を一回貰えば、もう片方の刺激（例：N2）を見た瞬間に、その刺激と結びつく報酬（小報酬）を予測できた。これは、線条体は推移的推論ができないが、選言的推論法を用いて報酬予測できることを示唆している。

一方、皮質の神経細胞が一般的に錐体細胞と介在細胞に分けられ、それぞれ高次認知機能に異なる機能を果たす報告がある。LPFC の Reward neuron が報酬を予測できることを分かったが、1)もし LPFC で記録した細胞を錐体細胞と介在細胞の2種類に分ければ、両方とも報酬情報を持つか；2)もし両方とも報酬情報を持てば、異なるメカニズムで報酬情報を表現するかの疑問が浮かんだ。その疑問を解くために、我々はさらに前頭前野外側部で記録した細胞を錐体細胞と介在細胞に分けて解析を行った。その結果は、両方とも確か報酬情報を持つことを判明した。その上、錐体細胞は最初の刺激を見た直後に、ベースラインより発火頻度を上げて好きな報酬の種類を表現し、介在細胞はベースラインより発火頻度を下げて嫌いな報酬の種類を表現することがわかった。

平成29年度 学位論文（博士）審査票

玉川大学大学院 脳情報研究科 脳情報専攻 博士課程後期	
学籍番号	1 0 2 7 1 0 0 1 2 氏名 范 宏玮
論文題目	Different Reward Processing in the Primate Prefrontal Cortex and Striatum Using a Reward Inference Task
指導教員	坂上 雅道
<p>審査要旨</p> <p>本学位論文は、霊長類動物の推論の神経基盤として、大脳の前頭前野および線条体が重要な役割を担っていることを、行動および生理学的に示したものである。先行研究より、前頭前野は、抽象的なルールを抽出し未経験の課題を解決する能力を有することから、推論に関与していると考えられている。一方、前頭前野からの投射を受ける線条体は、モデルフリーの学習戦略を使って報酬予測をおこなうと考えられている。そこで当該研究では、ニホンザルが報酬推論課題で報酬の大小を予測する際に、前頭前野外側部および線条体被殻・尾状核の神経細胞が、どのような機能的に異なる発火活動を示すのかを単一ユニット記録法により解明することを目的とした。</p> <p>ここで採用された報酬推論課題は、被検サルにとって未経験の視覚刺激の対連合のつながりであっても、正しく推論すると報酬の大小を予測できるという複雑だが巧妙な行動課題である。実際、被検サルの行動解析データは、期待通りに推論課題を遂行できていることを示していた。前頭前野と線条体の記録細胞は、課題に関連する機能的活動の違いから、Stimulus 細胞、Reward 細胞、Stimulus-Reward 細胞に分類された。興味深いことに、前頭前野の Reward 細胞は、新規刺激を導入した最初の試行から報酬を予測する活動を示したが、線条体の Reward 細胞は最初の試行では予測する活動を示さなかった。また、前頭前野にのみ、視覚刺激のグループ情報を表現する Stimulus-Reward 細胞が見出された。</p> <p>さらに、スパイク波形の違いを利用して、前頭前野の記録細胞を錐体細胞と介在細胞（推定）に分類して、それらの機能的相違を明らかにすることも試みた。その結果、確かに錐体細胞と介在細胞ともに報酬情報を有するが、両者の間で報酬の選好の表現様式が異なることを見出した。</p> <p>これらの研究内容は、国際誌に原著論文として発表済みである（Pan, Fan et al., J Neurosci, 34:1380-1396, 2014; Fan et al., PLoS ONE, 12:e0189771, 2017）。</p> <p>当該研究が特出している点は、巧妙な行動課題と複数領域の細胞活動計測を組み合わせ、推論を実現するための前頭前野と線条体の役割の違いを細胞レベルで明確にしたことである。また、錐体細胞と介在細胞に分類して神経回路の視点で切り込んだ研究姿勢も高く評価できる。</p> <p>以上のように、当該研究は霊長類の推論を担う神経基盤の理解に大きく貢献することが期待できるものである。よって、本学位論文は博士の学位に相応しいと判断し、合格とする。</p>	
審査委員	主査 磯村 宜和 
	副査 酒井 裕  副査 鮫島 和行 
	副査 中村 加枝 