

論文の内容の要旨

論文題目 知覚的意思決定を要する刺激に対するドーパミン応答

指導教員 笠井 清登 教授

東京大学大学院医学系研究科

2004年4月入学

医学博士課程

脳神経医学専攻

野元 謙作

中脳ドーパミンニューロンは報酬予測誤差信号をコードすると考えられている。報酬予測誤差信号とは予測していた報酬と実際にもらった報酬の差分であり、学習理論や機械学習の分野では学習を駆動する信号とされている。ドーパミンニューロンはこの信号を使って刺激—報酬連合の強度の更新に関わっていると考えられている。先行研究では、報酬そのものの種類に依存しない、報酬予告刺激の感覚モダリティに依存しないなど、ドーパミンニューロンの応答が純粋な報酬情報をコードしていることが強調されてきた。そのため、報酬情報を持った感覚刺激の特性によって、どのようにドーパミンニューロンの応答性が変化するかについての知見はほとんどなく、用いられた条件刺激はほとんど単純なものばかりであった。しかしながら、実際の環境には知覚的に単純な刺激から複雑な刺激まできわめて多くの刺激が存在しているので、知覚的に複雑な刺激に対する応答性の理解は実環境でのドーパミンニューロンの振舞いを知るうえで重要であると考えられる。そこで本研究では大脳皮質での知覚的意思

決定が弁別するのに必要とされているランダムドットモーション刺激（注 1）の方向を条件刺激として採用し、認知課題遂行中のサル中脳ドーパミンニューロンの応答性にどのような影響を与えるかという点について検討した。特に注目した点は以下の 2 点である。

- ・ドーパミンニューロンの応答潜時は比較的早い（約 100 ミリ秒），弁別にもっと時間がかかる刺激と連合して遅く入ってくるような報酬情報も表現できるか？ 大脳皮質を経由してくるような報酬情報について表現できるか？
- ・知覚的意思決定において行動選択がバイアスするような場合，ドーパミンニューロンの応答性も影響を受けるか？ ドーパミンニューロンは刺激—報酬連合と行動—報酬連合のどちらを反映しているか？

2 頭のオスのニホンザルを用い、ジュースを強化子として、即時反応型のランダムドットモーション方向弁別課題を訓練した。モーション刺激の方向は 2 種類（左右），コヒーレンスは 4 種類とした。報酬の効果をみるため、非対称報酬スケジュールを採用した。すなわち、あるブロックではたとえば右方向のモーション刺激が大報酬と連合され、左方向のモーション刺激が小報酬と連合された。方向の影響を統制するため、次のブロックでは報酬—方向連合を逆転させた。サルは眼球運動によって、モーション刺激の動き方向を報告した。課題訓練終了後、中脳に位置するドーパミンニューロンからタングステン微小電極による単一ニューロン活動記録を行なった。記録部位については実験終了後、組織学的検証を行なった。

課題正答率はコヒーレンスが高くなるとともに上がっていた。また一番簡単な高コヒーレンス条件を除き、方向判断は大報酬方向に偏ることを示した。サッカーカード潜時はコヒーレンスが高くなるとともに短くなり、大報酬方向へサッカーカードするときの方がより短かった。以上より、サルの行動は報酬—方向連合

の影響を受けることが分かった。

本実験においてランダムドットモーション方向を条件刺激にしたときにはドーパミン応答は先行研究で見られた一過性応答より時間的に延長した応答を示した。その応答のうち、初めの成分は課題条件（コヒーレンスと方向；報酬期待値が決まる）によらず一定の応答であったが、後の成分は課題条件に依存して、応答の大きさが変わった。このことはモーション刺激の弁別前後で変動する報酬予測を反映しているという仮説を立て、解析したところ、早期成分、後期成分はそれぞれモーション刺激の検出と弁別の時点での報酬予測誤差信号と対応していることが分かった。さらに早期成分はモーション刺激出現のタイミングの影響を受けていることを示した。これはドーパミン応答時間情報の影響を受けるという先行研究の知見と一致する。これらの結果はドーパミンニューロンが逐時的に報酬予測誤差信号をコードしていることを示す。以上より、1つ目の質問の答えは、ドーパミンニューロンは遅く入ってきた報酬情報も表現できる、である。しかしその応答パターンはこれまで知られていた単峰性の鋭い一過性応答ではなく、モーション刺激弁別の経時的過程に従うように2つの成分に分けられるという応答パターンであった。

さらに誤答試行を解析した結果、ドーパミン応答が選択した行動の影響を受けないことが分かった。信号検出理論に基づくモデルを使った解析により、ドーパミンニューロンは右か左かというようなカテゴリーカルな方向に基づく報酬予測を反映しているのではなく、試行毎にばらつきのある感覚野の神経活動そのものに基づく報酬予測を利用して、報酬予測誤差信号をコードしていることが分かった。以上より、2つ目の質問の答えは、ドーパミンニューロンは選択した行動の影響を受けない、である。たとえ非対称報酬スケジュールにより選択バイアスが生じて、ドーパミンニューロンは行動の影響を受けずにモーション刺激そのものに基づく報酬予測を反映して応答していると考えられる。これらの結果から、脳は曖昧な刺激に対して、悉無律的に報酬予測をするのでは

なく、曖昧な形のままで報酬予測をしていることが示唆される。

ランダムドットモーション方向を条件刺激として、サル中脳ドーパミンニューロンより単一ニューロン活動記録を施行した結果、ドーパミンニューロンは外部環境より入ってくる刺激に対して時間的に忠実に報酬予測誤差信号をコードすること、またこのとき脳内では刺激を表現している感覚野の神経活動のばらつきをそのまま反映するように報酬予測されていることが分かった。したがって、外部環境に忠実かつ行動の影響を受けない刺激—報酬マッピングの形成にドーパミンニューロンが関与していることが示唆される。このような客観的な刺激—報酬マッピングは環境の持つ生物学的意味をバイアスなく理解して適応的に行動していくうえで重要なものかもしれない。

(注 1) ランダムドットモーション刺激とは多数のドットのうち、きまった割合（コヒーレンスと呼ぶ）のドットが同じ方向に動く一方で、残りのドットはランダムに動く刺激である。あるビデオフレームで同じ方向に動くドットはランダムに選ばれるため、コヒーレンスが十分に低ければ、1つのドットだけを追って全体の方向を知ることはできない。したがって、正しく全体の動き方向を弁別するためには局所運動情報の時空間的に統合しなければならず、損傷実験や電気生理実験により、高次視覚野が必要であることが分かっている。