

氏名	川合隆嗣
学位の専攻分野の名称	博士（心理学）
学位記番号	甲文第166号（文部科学省への報告番号甲第555号）
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	2015年3月17日
学位論文題目	行動切り替えに関わる神経メカニズムの探求 —無脊椎動物の生得的生理機能とサル高次脳機能の研究—
論文審査委員	（主査）教授 佐藤暢哉 （副査）教授 中島定彦 高田昌彦（京都大学教授） 松本正幸（筑波大学教授）

論文内容の要旨

本研究では二つの行動切り替えに関する研究を取り扱う。一つ目は交替性転向反応と呼ばれる生得的な行動切り替えパターンに関する研究である。交替性転向反応とは、動物が壁などの障害物に出会うたびに進行方向を左右交互に切り替えるような行動パターンのことをいう。これは直進運動を維持するために動物に備わった原始的なメカニズムであると考えられている。非常に多くの動物種がこの行動パターンを有していることから大きな注目を集めてきたが、統一された実験デザインで研究されてこなかったために、研究間で報告される内容に大きな不一致が存在していた。

そこで本研究では、被験体と実験デザインを統一した上で、交替性転向反応のメカニズムを知る上で重要な手がかりとなる要因の効果を検討した。被験体には、交替性転向反応の研究で最もよく用いられるワラジムシ目の動物（ダンゴムシ）を用いた。実験の結果、動物はある方向に曲がってから次に分岐点に差し掛かると、以前とは逆の方向を選ぶように行動を切り替える傾向にあることを確認した。また、特定の方向に何度も無理やり曲がったり、あるいはより急な角度で曲がったりした場合には、次の分岐点で逆を選択する傾向がより強く見られた。しかし、ある地点で曲がってから次の分岐点までの距離が長くなると、行動を切り替えて逆を選ぶ頻度は激減した。こうした行動パターンは、この種の動物に両脚の運動量差を均衡にする生理的メカニズムが備わっているとする仮説を支持するものであった。今後はそうしたメカニズムが動物の神経系にどのように備わっているのか明らかにしていくことが望まれる。

二つ目は、経験に基づく行動切り替えの神経メカニズムに関する研究である。我々は、ある行動の結果、失敗や怪我といった“嫌な”経験をすると、次の機会にはその行動を避けて別の行動に切り替えることができる。この“嫌な”経験を避ける行動は、動物が変化する環境を生き抜く上で非常に重要であるにも関わらず、その脳内メカニズムは明らかではなかった。本研究では、“嫌な”出来事に対して強く反応することで知られる、脳の外側手綱核と前部帯状皮質に着目し、これらの領域の神経細胞活動が“嫌な”経験に基づく行動の切り替えにそれぞれどのように関わっているか詳細に検討した。

この目的を達成するために、まずサルに逆転学習課題を訓練した。この課題では、サルがパソコンの中央に呈示された点を一定時間見ると、両脇にターゲットが呈示される。サルは自分の好きな方のターゲットを選択することができる。一方のターゲットを選択すると50%の確率で報酬（ジュース）が与えられるが、も

う一方のターゲットを選択しても報酬は与えられない(“嫌な”経験)。50%の確率で報酬をもたらすターゲットの位置は、しばらくの間固定され、その後、明示的なインストラクションなしに左右の位置が入れ替わる。

この課題においてサルは、一方のターゲットを選択しても報酬が得られない(“嫌な”)試行が長く繰り返されると、次の試行で選択するターゲットの位置を切り替えて、報酬をもたらすターゲットの位置を適応的に学習した。この課題を遂行しているサルから神経細胞活動を記録したところ、外側手綱核と前部帯状皮質の多くの神経細胞が、報酬が得られなかったときに非常に強い興奮性の活動を示した。特に重要な点は、前部帯状皮質の興奮性の活動が、サルの将来の選択を予測するような振る舞いを見せたことである。すなわち、無報酬(“嫌な”経験)に対する活動がより強い場合に、サルは次の試行で選択するターゲットを変えようとする傾向にあった。加えて、この前部帯状皮質の神経細胞の活動は、過去に経験した無報酬の履歴を反映していた。すなわち、興奮性の活動は無報酬を繰り返し経験するたびに、段階的に変化した。無報酬の繰り返しがサルの選択の切り替えを引き起こすことから、このような活動の変化がサルの選択行動を調節していると考えられる。一方、外側手綱核ではサルの選択を反映するような活動はあまり見られなかったが、無報酬に対する反応がより速いタイミングで生じていた。以上の結果から、外側手綱核は、現在起こった“嫌な”経験をよりすばやく検出することに関わっており、一方、前部帯状皮質は過去に起こった“嫌な”経験の情報をまとめて、将来の行動を適応的に変化させることに関わっている可能性が示唆される。

解剖学的には、外側手綱核は中脳の腹側被蓋野にあるドーパミン作動性ニューロンを介して前部帯状皮質に入力している。本研究の成果から、嫌悪的な事象はまず外側手綱核でいち早く検出され、その信号がドーパミン作動性ニューロンを介して前部帯状皮質でより行動制御に関連した信号へと変換されている可能性が考えられる。

論文審査結果の要旨

動物は自身を取り巻く生存環境に適応するために自身の行動を最適化させてきた。しかし、ある環境における最適な行動が常にそうであるとは限らず、その環境が変化した場合には、それまでは最適であった行動が不利に作用することもあり得る。環境変化への対応には、それまでに行っていた行動を切り替えることが生存に有利に働くと考えられる。個体レベルにおいても、このような行動を切り替えるということはあらゆる動物に見られ、環境への適応に重要な役割を担っていることを示唆している。

行動の切り替えは、生得的なレベルから高度に学習されたレベルまで、様々な行動のレベルにおいて生じる。生得的なレベルとしては、現在進んでいる方向を、何らかの外的シグナルに応答する形や、あるいは自発的に切り替えるというような現象が知られている。一方で、我々は過去に行った選択を省みて、適切ではない選択であった場合は自身の行動を切り替えて新しい行動をすることで、その場面において適切な行動を取ろうとする。

川合隆嗣氏の博士論文は、このような行動切り替えに関わる仕組みについて包括的にアプローチすることを試みている。一つは、行動切り替えの定型的な現れとして、無脊椎動物であるオカダンゴムシの交替性転向反応に着目し、そのプロセスに行動学的手法を用いて迫っている。もう一つは、より我々の日常に近く、高度な認知過程を要する場面として、過去の失敗をもとに自身の行動を切り替えるという現象に注目し、よりヒトに近いマカクザルを対象として、その神経メカニズムに迫っている。

本論文の第1部では、動物に生得的に備わっている行動切り替えの性質として、オカダンゴムシの交替性転向反応を取り上げている。交替性転向反応に関する先行研究についてレビューした上で、これまでに行われてきた研究の問題点を指摘し、その問題点の解消を目指した実験研究を実施している。交替性転向反応とは、動物が選択を交互に切り替える行動パターンのことであり、直進的な移動を維持するための原始的なメ

カニズムであると考えられている。非常に多くの動物種がこの行動パターンを有していることから、生存に重要な行動様式であることが窺える。また、その神経メカニズムについても大きな注目を集めており、その解明のために比較的単純な神経系を有する無脊椎動物がモデル動物として多く使われてきたという経緯がある。しかし、これまでになされてきた研究の実験結果には一致しない点が多く存在していた。川合氏は、その理由を研究間で異なった実験デザインが用いられてきたことと捉えた。そこで、本論文では統一された実験デザインを採用し、交替性転向反応に関する網羅的な実験研究に取り組んでいる。その結果、両脚にかかった運動量の差異を均一化させようとするメカニズムによって交替性転向反応が引き起こされているという仮説を支持する結果を得た。実施された実験のデザインは洗練されており、さらに得られたデータも明確である点は高い評価に値する。

第2部では、マカクザルを対象として、自身の経験にもとづいて行動を変容させていく神経メカニズムについて検討している。我々ヒトを含め、学習性の行動を示す動物の多くは、ある行動を行った結果として嫌悪的なことが起きた後に、次に同様の機会があった場合には、以前の経験にもとづいて、その時とは異なった行動を取ることができる。このような嫌悪的な事象をもとにした行動の切り替えの神経メカニズムを、洗練された実験課題を用いて明らかにしようと試みている。

嫌悪的な事象の処理に関わることが示唆されている視床上部に位置する外側手綱核と大脳皮質の内側に位置する前部帯状皮質に着目し、先行研究の詳細なレビューを通して、現状において、それら二つの脳領域の機能の違いが明らかにされていない点を指摘している。その上で、行動課題を行っているサルから単一ニューロン活動を記録し、そのデータを詳細に検討することによって、嫌悪的な事象の処理における二つの脳領域の機能の違いについて明らかにしている。具体的には、外側手綱核が嫌悪的な事象の検出をすばやく行う機能を担っており、前部帯状皮質は、その嫌悪的な事象についての情報を溜めておき、それらをもとに将来の行動を適応的に変化させるプロセスを引き起こすことに関与していることを明確に示した。多くのニューロン活動のデータを丁寧かつ詳細に分析することによって明確な結果を得たこと、また、それにより、これまで明らかではなかった二つの脳領域の機能の違いについて明らかにした点は非常に高く評価できる。この研究成果の一部についての発表に対して、2013年度の日本動物心理学会にて最優秀発表奨励賞を受賞したことも、川合氏の研究が高く評価されていることの現れだといえる。

あらゆる動物に一般的に認められる行動の切り替えという現象に焦点を当て、その生得的な側面と学習された高度な側面を網羅的に捉え、まとめようとする努力、また博士論文としての構成、文章の完成度などについては高く評価できる。しかし、一方でそれらの間をつなげ、より一般性を高めることなどを通して、理論的な側面を掘り下げるといった点については、もう少し議論を深めることができたのではないと思われる。この点は今後期待したいところである。また、研究成果に関しては、すでに専門的な学術雑誌等に発表されたものもあるが、博士論文提出時には未発表のものも一部見受けられた。学術的な成果として社会に貢献するという意味でも、それらを学術雑誌等へ発表することも今後の課題と考える。しかし、その点については、今後川合氏が本論文の成果を着実に論文として発表につなげていくことを審査委員全員が確信している。口頭試問の際の受け答えからも、その意欲は十分に感じられた。さらに、残された課題や、今後の研究の展開などについても熟考しており、すでにいくつかのアイデアを持っていることも窺え、今後の研究の発展が強く期待できる。

以上、本論文審査委員4名により、本論文を慎重に審査しました結果、また2015年1月22日に実施した公開発表会および2015年1月27日に実施した口頭試問から判断しまして、川合隆嗣氏が博士（心理学）の学位を授与されるにふさわしいとの結論に達しましたので、ここに報告いたします。