

博士学位論文審査要旨

2019年7月24日

論文題目： Effects of different reinforcement schedules on neuronal operant conditioning

ニューロン活動の条件づけにおける強化スケジュールの効果

学位申請者： 宋 基燦

審査委員：

主査： 脳科学研究科 教授 高橋 晋

副査： 脳科学研究科 教授 藤山 文乃

副査： 脳科学研究科 教授 御園生 裕明

要 旨：

脳と機械を直結させるブレイン・マシン・インタフェースを開発する上で鍵となるのは、ニューロン活動を強化し変化させるニューラルオペラント条件づけと呼ばれる手法である。行動に基づく従来のオペラント条件づけの強化スケジュールに関しては、定率、変率といった基本スケジュールに関する強化効果が解明されているが、ニューラルオペラント条件づけの強化スケジュールに関する系統的な研究は殆どなされていなかった。そこで本論文では、運動野の単一ニューロンに焦点を当て、ニューラルオペラント条件づけの強化スケジュール効果に関する研究を実施した。

定率スケジュールと変率スケジュールで、ニューラルオペラント条件づけによりラットの運動野にあるニューロン活動を操作した。ここでは、標的となる運動野ニューロンの活動頻度があらかじめ設定した強化閾値に達する度に報酬が与えられ、その活動頻度が強化される。まず、定率スケジュール群と変率スケジュール群に分け、それぞれの強化効果量を評価した。分散分析の結果、強化スケジュールの主効果と、強化スケジュールと条件づけに費やした期間の相互作用には、有意差が認められた。多重比較の結果、定率スケジュールによる強化効果が変率スケジュールに対して有意に高いことが示唆された。実際に、定率スケジュールに従うと、ニューラルオペラント条件づけにより、標的ニューロンの活動頻度を増強することができるが、変率スケジュールでは、訓練最終日まで増強がみられなかった。

本論文では、ニューラルオペラント条件づけを介し、標的とするニューロンの活動頻度を操作する際に、強化スケジュールが果たす役割の一端を明らかにした。本研究成果は、ニューラルオペラント条件づけの神経メカニズムや理論的背景の議論だけでなく、信頼性の高いブレイン・マシン・インタフェースの開発に繋がる成果となり、神経補綴技術としてリハビリテーションなどの医療応用に寄与する可能性がある。よって、本論文は、博士（理学）（同志社大学）の学位を授与するにふさわしいものであると認められる。

総合試験結果の要旨

2019年7月24日

論文題目： Effects of different reinforcement schedules on neuronal operant conditioning

ニューロン活動の条件づけにおける強化スケジュールの効果

学位申請者： 宋 基燦

審査委員：

主査： 脳科学研究科 教授 高橋 晋

副査： 脳科学研究科 教授 藤山 文乃

副査： 脳科学研究科 教授 御園生 裕明

要 旨：

宋基燦氏は、2019年7月17日13時30分から90分間に渡り実施された公聴会において、「ニューロン活動の条件づけにおける強化スケジュールの効果」と題する学位論文の内容を英語により報告し、その後、17時00分から40分間に渡り口頭試問を受けた。

学位論文では、脳内の運動野にあるニューロンの活動頻度を操作する必要があるため、行動する動物の脳内から複数の単一ニューロン活動を記録する手技や、その記録されたニューロン活動からリアルタイムにフィードバック信号を生成する装置の作製などといった研究遂行に必要な技術を習得していることが認められた。更に、その結果を分析し、強化スケジュールの種類により条件づけの強化効果の変動することを明らかにしたため、最先端の研究活動を遂行するために必要な実験機器を操作する能力や、そのデータの解析能力が認められた。また、定率スケジュールと変率スケジュールを組み合わせた実験設計や定率スケジュールの場合にだけニューロン活動頻度の上昇がみられることを見出すなどの発見があったことから、実験結果から適切な結論を導き、その結論の妥当性を検証する能力や、テスト可能な仮説の提唱を行う能力があることが示された。加えて、実験計画は、宋氏自らが計画しており、学位研究の成果に関しては国際会議などでも発表していることから、主体性や国際交流を通じた協働性などが芽生えていることが認められた。また、英語により聴衆に対して学位論文の内容を明確に説明することができたため、研究に必要な外国語に通じていることが認められた。

以上のように、宋氏には、脳科学研究科が求める、研究者としての知識、技能、思考力、判断力、表現力、主体性、多様性、協働性が認められた。よって、総合試験の結果は合格であると認める。

博士学位論文要旨

論文題目 : Effects of different reinforcement schedules on neuronal operant conditioning

ニューロン活動の条件づけにおける強化スケジュールの効果

氏名 : 宋 基燦

要旨 :

Neuronal operant conditioning, in which rewards (reinforcement) are given for modulations of neuronal activities satisfying preset criteria, is one of the most important process for better operation of brain-machine interface (BMI), enabling neuroprosthetic control of external devices by neuronal activity instead of behavior. Recently, given its relation to BMI, researches investigating neuronal operant conditioning are becoming more prolific. However, there have been few systematic investigations of the methodology for operant conditioning of neuronal activity. In particular, few studies have investigated the role of reinforcement schedules in neuronal operant conditioning, although they are known to have a significant effect on an animal's operant responses in behavioral studies. Neuronal operant conditioning is based on behavioral operant conditioning, in which the voluntary behavior immediately followed by reward soon becomes more frequent to get more rewards. Nevertheless, it has not been clearly demonstrated how different reinforcement schedules affect the learning in neuronal operant conditioning. In the present study, we focused on the effects of reinforcement schedules applied to single neurons of the motor cortex during neuronal operant conditioning in rats.

To test the effect of different reinforcement schedules, we trained single neuron's activity in the motor cortex using fixed ratio (FR) and variable ratio (VR) schedules in rats. Nine male albino Wistar rats were used as subjects. A microwires were implanted into rats' motor cortex to record the multi-neuronal activity. The neuronal activity recorded from the rats was processed and separated into a single neuronal activity by real-time and automatic sorting of multi-neuronal activity using independent component analysis (RASICA) for real-time feedback. During the operant conditioning, a single neuron was recruited as a target and the number of spikes of the neuron was counted by a microcontroller in real time as the rats moved freely. Water was delivered as a reward to the rats whenever the number of the spikes reached a "reinforcement threshold", and thus the rats could get rewards more frequently if they successfully enhance the target neuron's firing rates. The rats were divided into two groups: one group was trained with the FR schedule and the other with the VR schedule. In the FR schedule, the values of the reinforcement threshold were fixed at 100% of the threshold value. In the VR schedule, on the other hand, the values of the reinforcement threshold were randomly varied from trial to trial, ranging 60, 80, 100, 120, and 140% of the previously determined thresholds.

During the whole sessions, 21 neurons from 9 rats were consistently recorded and used for data analysis (FR: n=5, VR: n=10, FR-VR: n=6). The time intervals between reward deliveries were used as the value of

“performance” of the neuronal operant conditioning. The ANOVA demonstrated only marginal significance in the main effect of reinforcement schedules as well as in the interaction between reinforcement schedules and time (conditioning days). However, the Bonferroni post-hoc analysis indicated that the performance in the FR schedule was significantly higher compared with the VR schedule ($p < 0.05$) on the last day of conditioning. In addition, t-test showed a statistically significant enhancement in the performance was observed on the final day of operant conditioning compared to the first day only in the FR schedule ($p < 0.05$), supporting the result of the former analysis. As a result, the rats in the FR schedule successfully learned to enhance their target neurons’ firing rates to obtain rewards more frequently. On the contrary, the rats reinforced by the VR schedule exhibited no such learning until the last day of the conditioning. Neuronal operant conditioning with successive FR-VR schedules was also performed to test the effect of different reinforcement schedules on neuronal activity on the identical neurons. The FR schedule was applied during the first two days and the VR schedule during the last two days. Simple linear regression analysis was used for the comparison of the performance during four consecutive days. The analysis of the FR, VR, and FR-VR data demonstrated that the recorded neurons in the FR-VR schedules improved their performance, which was similar in FR schedule, implying that the VR schedule may lead to successful operant conditioning of neuronal activity by being combined with different reinforcement schedules such as the FR. Moreover, the neuronal data analyzed off-line demonstrated that specific spike activity such as peak firing rates around reward delivery was selectively appeared in the FR schedule. These results suggest that the reinforcement schedules differentially affect the learning in neuronal operant conditioning and cause various changes in the activity of individual neurons.

Most previous studies investigating neuronal operant conditioning used a continuous reinforcement schedule (CRF) or simple intermittent reinforcement schedules in discrete type situations. This study was the first to investigate the effects of basic and different reinforcement schedules in the free operant type situation on neuronal operant conditioning using long-term recording of single neuronal spiking for four days of training. The result demonstrated that neuronal activity was successfully conditioned in the FR schedule but not in the VR schedule when they were applied individually. This was unexpected because animals’ responses can be easily conditioned in both schedules, and the conditioned response rates are generally higher in the VR schedule than in the FR schedule in behavioral operant conditioning. However, we could observe the rats in the FR-VR schedules showed very similar learning to the one in the FR schedule, implying that the training in the FR schedule could “shape” rat’s responses applicable in the VR schedule.

Through the present study, we ascertained that it is possible to cause various changes in the activity of individual neurons and small populations of neurons that make up the brain, through operant conditioning of neuronal activity. Such results from neuroscience research as well as discussions of mechanistic and theoretical backgrounds of neural operant conditioning will lead to the development of clinically significant and highly reliable BMIs using the plastic characteristics of the brain, and at the same time will contribute to developing methods of rehabilitation that restore or transform the brain functions and the research on the development of clinically significant and highly reliable BMIs using the plastic characteristics of the brain.