

# 博士学位論文審査要旨

2020年7月16日

論文題目: Coherent choice-direction representations between task epochs are supported by dynamic coordination of the perirhinal cortical neurons

(嗅周皮質の神経細胞の動的協調による選択方向の一貫した表象)

学位申請者: 大貫 朋哉

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 坂場 武史

副査: 脳科学研究科 教授 高森 茂雄

要 旨:

高次な皮質領域の神経細胞は、手掛かり刺激、選択反応、報酬などの異なる計算処理を伴う複数の事象（イベント）に対し、柔軟に応答することが知られている。本研究では、嗅周皮質に着目し、異なるイベントにおける神経細胞集団の活動動態を詳しく解析し、それを個々の神経細胞の応答パターンと関連付けることで、嗅周皮質の機能的な役割を解明することを目指した。

呈示された手がかり刺激（視覚／嗅覚）に基づき左右を選択する二者択一課題をラットに訓練し、課題遂行中の嗅周皮質神経細胞の活動を電気生理学的手法により記録した。その結果、多くの細胞が選択反応の開始前（刺激区間）と反応後（報酬区間）のタイミングで、ラットが行う選択反応の種類（左・右）を表現していることを発見した。両区間において選択反応を表現する細胞が多数存在し、またそれらの細胞は、表現する選択反応を逆転させていた。さらに、そのように選択反応を表現する神経細胞の活動は、ラットが誤った選択をした場合、報酬区間では減少するが、刺激区間では変化しなかった。これらのことから、嗅周皮質にある個々の神経細胞は、刺激区間では選択反応につながる意思決定や運動準備を表現する一方で、報酬区間では選択反応と報酬の組み合わせを表現していることが示唆された。

次に、刺激区間と報酬区間における神経細胞集団の活動動態について、主成分分析に基づく次元圧縮法により解析し、その結果を個々の細胞の応答パターンと関連付けた。その結果、嗅周皮質の神経細胞集団による選択反応の表現パターンは、個々の細胞の活動においてみられたように、刺激区間と報酬区間で逆転していた。更に、選択反応という情報の維持と異なるイベントの判別が正の相関を示した。これらの結果から、嗅周皮質の個々の神経細胞は、異なるイベント間で選択反応に関連した情報を統合する一方で、それらのイベント間で神経細胞集団による情報表現への貢献をダイナミックに変化させると考えられた。

本論文は、従来から報告されてきたイベント間で一貫した応答を示す神経細胞が、細胞集団の一員として多様な役割を持ち、イベントに応じた異なる計算処理を柔軟に実現していることを明らかにした。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

2020年7月16日

論文題目: Coherent choice-direction representations between task epochs are supported by dynamic coordination of the perirhinal cortical neurons

(嗅周皮質の神経細胞の動的協調による選択方向の一貫した表象)

学位申請者: 大貫 朋哉

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 坂場 武史

副査: 脳科学研究科 教授 高森 茂雄

要 旨:

大貫朋哉氏は、2020年7月15日10時05分から80分間に渡り実施された公聴会において、“Coherent choice-direction representations between task epochs are supported by dynamic coordination of the perirhinal cortical neurons”と題する学位論文の内容を英語により報告し、その後、11時30分から30分間に渡り口頭試問を受けた。

学位論文では、脳内の嗅周皮質にある神経細胞の活動頻度を記録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神経細胞活動を記録する手技や、その記録されたニューロン活動を解析する統計解析法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、その結果をまとめ、嗅周皮質の神経細胞が細胞集団の一員として多様な役割を持ち、イベントに応じた異なる計算処理を柔軟に実現してい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、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、大貫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、大貫氏には、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。

# 博士學位論文要旨

論文題目：Coherent choice-direction representations between task epochs are supported by dynamic coordination of the perirhinal cortical neurons  
(嗅周皮質の神経細胞の動的協調による選択方向の一貫した表象)

氏 名： 大貫 朋哉

要 旨：

高次な皮質領域の神経細胞は、手掛かり刺激・選択反応・報酬といった異なる計算処理を伴う複数の出来事（イベント）に対し、柔軟に応答することが知られている。近年、神経細胞集団全体を1つの情報処理ユニットとして見なす計算論的なアプローチが盛んとなり、そうした異なるイベントにおける個々の細胞の多様な応答パターンが、その時々に必要な計算処理の柔軟な切り替えに寄与することが示されている。一方で、単一の細胞の応答に着目した研究からは、個々の神経細胞は異なるイベントで一貫した応答パターンを示すことがしばしば示されており、そのような応答により異なるイベント間で関連した要素が統合されることで、より高次の情報表現が実現されていると考えられている。例えば、前頭前野の神経細胞は、手掛かり刺激から予測される報酬と実際に経験した報酬の両方に対し応答し、価値情報を統合しているとされる。つまり、これまでの研究は、神経細胞の複数のイベントに対する応答について（1）神経細胞集団のダイナミクスによりイベント間で異なる計算処理を実行するポピュレーションコーディングと、（2）個々の神経細胞が異なるイベントの情報を高次情報へと統合する単一ニューロンコーディングという異なる仮説を生み出している。

これらの仮説を統合的に理解することは、脳の基本的な計算原理を理解するうえで重要であるが、両者を結び付けその関係を詳細に検討した研究は未だない。そこで本研究は、異なるイベントにおけるポピュレーションコーディングを詳しく解析し、それを個々の細胞の応答パターンと関連付けることで、これらの仮説がどのような関係にあるのかを明らかにした。

呈示された手がかり刺激（視覚／嗅覚）に基づき左右を選択する二者択一課題において、8割以上の正答率が得られるまでラットを訓練した。電気生理学的手法を用い、訓練した5頭のラットから、課題遂行中の神経細胞の活動を記録した。広く感覚野や報酬系と結合する高次領域の中でも、連合記憶や物体の同一性の認識に重要とされる嗅周皮質において、207個の神経細胞の活動を記録した。まず、嗅周皮質の神経細胞が行動課題を実行する上で重要な情報（手掛かり刺激、選択反応）をどのような応答パターンで表現していたかを解析した。その結果、多くの細胞が選択反応の開始前（刺激呈示中）と反応後（報酬呈示時）のタイミングで、ラットが行う選択反応の種類（左・右）を表現していることを発見した。本研究では、最も顕著な応答がみられた選択反応前400ミリ秒間と選択反応後200–600ミリ秒間をそれぞれ刺激区間（Cue epoch）、報酬区間（Reward epoch）と定義した。個々の神経細胞が刺激区間と報酬区間においてどのように応答を変化させるかを解析した結果、両区間において選択反応を表現する細胞が多数存在し、またこれらの細胞は、表現する選択反応を逆転させることも明らかになった。さらに、そうした選択反応を表現する神経活動は、ラットが誤った選択をした場合、報酬区間では減少するが、刺激区間では変化しないことが明らかになった。このことから、嗅周皮質の個々の神経細胞は、刺激区間では選択反応に対する意思決定や運動準備を表現する一方で、報酬区間では選択反応と報酬の組み合わせを表現していることが示唆された。以上から、嗅周皮質では、異なる計算処理を伴うイベント間での一貫した応答パターンが存在することが示された。そうした応答パターンは、嗅周

皮質における統合された選択対象（左・右）の表現に寄与していることが示唆された。

最新の研究から、一見、選択反応を表現しているようにみえる神経活動でも、実際には動物の頭部の傾き（姿勢・視野）や空間位置（場所）を表現しているに過ぎないという、従来の定説を覆す結果が報告され始めている。そこで、本研究で発見した選択反応を表現する嗅周皮質の神経活動についても、より詳細な検討を行い、実際にそれらがどのような情報を反映しているのかを明らかにした。2頭のラットから記録した105個の神経細胞の活動について、本研究に最も関連すると考えられる、頭部の傾き、空間位置、リッキング（水報酬を舐める行動）の影響を定量的に評価した。その結果、刺激区間と報酬区間のどちらにおいても、大多数の神経細胞の活動はそれらの交絡変数ではなく選択反応を表現していることが確認できた。

次に、刺激区間と報酬区間におけるポピュレーションコーディングを個々の細胞の応答パターンと関連付けて解析した。主成分分析を用いて、各区間において207個の神経細胞集団の活動をそれらの線形結合からなる二次元情報に圧縮した。そして、異なる選択反応および手がかり刺激が、細胞集団のどのような活動パターンにより表現されていたのかを調べた。その結果、それぞれの区間において、異なる選択反応や手がかり刺激に対して細胞集団の異なる活動パターンが割り当てられていることが明らかとなった。さらに、多数の神経細胞がこれらの区間両方において選択反応の表現に関与することで、細胞集団レベルでも一貫した情報保持が可能になっていることが示された。また、そのような一貫した情報表現に個々の細胞がどのように寄与していたのかを調べるため、各細胞の重みづけ値が刺激区間から報酬区間にかけてどのように変化したのかを調べた。その結果、重みづけ値はこれらの区間で緩やかに相関していることが明らかとなり、多数の神経細胞により、両区間におけるポピュレーションコーディングの一貫性が保たれている一方で、個々の細胞の貢献度はイベント間でダイナミックに変化することが示された。このことから、個々の神経細胞が異なるイベント間で一貫した情報表現を担う場合でも、それらの細胞の集団としての活動パターンはよりダイナミックに変化していることが示された。

個々の細胞の活動においてみられたように、神経細胞集団による選択反応の表現パターンは刺激区間と報酬区間で逆転していた。このことにより、嗅周皮質の細胞集団は、一貫して選択反応を表現するだけでなく、これらの区間の違いも表現していた。これらの情報表現がどのような関係にあったのかを解析したところ、選択反応の情報の維持と異なるイベントの判別が正の相関を示すことが分かった。この結果は、嗅周皮質の神経細胞が、物体の同一性を維持しつつ文脈情報を適切に統合することで、海馬や嗅内皮質とともにエピソード記憶を担っているという仮説と合致するものであった。

以上から、嗅周皮質の個々の神経細胞は、異なるイベント間で選択反応に関連した情報を統合する一方で、それらのイベント間でポピュレーションコーディングへの貢献をダイナミックに変化させることが明らかとなった。本研究の結果は、従来から報告されてきたイベント間で一貫した応答を示す細胞が、細胞集団の一員として多様な役割を持ち、イベントに応じた異なる計算処理を柔軟に実現していることを示唆する。