

# 博士学位論文審査要旨

2021年1月30日

論文題目： A neural mechanism of observational learning in rats using Barnes maze

(バーンズ迷路を用いたラットの他個体観察学習の神経メカニズム)

学位申請者： 山田 基樹

審査委員：

主査： 脳科学研究科 教授 御園生 裕明

副査： 脳科学研究科 教授 貫名 信行

副査： 脳科学研究科 教授 高橋 晋

要 旨：

この学位論文では、動物個体が他個体の行動を観察することで効率的に行動を学習する「観察学習」を研究するために、動物モデルとして神経科学で広く用いられているげっ歯類に対する観察学習課題を開発し、またそれを用いて観察学習の神経メカニズムの検討を行なっている。

これまで観察学習の研究では主にヒトやサルを対象に研究が行われてきた。しかし、侵襲性のある実験や、近年発達した光遺伝学の手法を用いた神経メカニズム研究を行うには、ラットやマウスなどのげっ歯類モデルを用いた実験系が望ましい。そこで本学位研究では、報酬などの解釈を複雑化する要素を極力排し、かつラットが自発的かつ迅速に観察学習を行うような行動実験をまず開発した。明所を忌避するラットが、逃避できる暗所の場所を自発的に学習するバーンズ迷路を課題とし、すでに学習が成立している他個体の行動を観察させることにより、効率的な「観察学習」が起こるかどうかを検討した。その結果、視覚に依存した効率的な学習を行うことが明らかとなり、この課題が観察学習の神経メカニズム研究の学習課題となりうることを示した。そこで、この課題の遂行時、特に他個体の忌避行動を観察しているであろうと考えられる時期に、特定の脳領域に電気刺激を行うことにより局所的な回路障害を行い、観察学習に重要な脳部位の同定を試みた。その結果、内側前頭前野刺激によって学習が抑制されたことから、この部位が観察学習に重要な役割を果たしていることが示唆された。実際にラットが何を観察しているのか、電気刺激が十分であったのか、また観察のみに影響を与えているのかなど、今後の実験的な検証が必要であるが、本研究で開発された学習課題は有用であると考えられる。

1月27日に行なった公開口頭試問では、英語による適切な研究発表を行った。質疑応答では論文についての問題点がいくつか指摘されたが、それに対して満足できる回答・討論を行い、学位研究のdefenseを行うことができたと判断できる。

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る。

## 総合試験結果の要旨

2021年1月30日

論文題目： A neural mechanism of observational learning in rats using Barnes maze

(バーンズ迷路を用いたラットの他個体観察学習の神経メカニズム)

学位申請者： 山田 基樹

審査委員：

主査： 脳科学研究科 教授 御園生 裕明

副査： 脳科学研究科 教授 貫名 信行

副査： 脳科学研究科 教授 高橋 晋

要旨：

博士学位候補者の山田氏に対して、2021年1月28日午後1時より約1時間程度をかけて総合試験を行った。

山田氏の学位研究は、動物モデルとして神経科学研究で広く用いられているげっ歯類における観察学習課題を開発し、またそれを用いて観察学習の神経メカニズムの検討を行うものである。そこで総合試験では主に、社会性神経科学、行動実験や電気刺激の基礎、および専門的な知識についての試問をおこなった。なお、語学試験については、総合試験の前に行った公開口頭試問を英語で行ったため、研究に必要な外国語が通じていると認められた。

山田氏は、審査委員の質問について適切に答え、不明な点に関しては論理的な考察を行った。関連分野の基礎知識は十分に備わっていると判断した。専門的な知識については、まだまだ不十分な点も認められるが、概して満足のできるレベルにあると判断した。

以上を踏まえて、審査委員一同の協議の結果、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： A neural mechanism of observational learning in rats using Barnes maze (バーンズ迷路を用いたラットの他個体観察学習の神経メカニズム)

氏名： 山田 基樹

### 要旨：

動物が新規の環境や課題などに対して適応的な学習を行う際、他個体の行動を観察することが有効な手段になる。このような観察学習 (observational learning) の存在は、社会心理学者 Bandura による「Social Learning Theory (1977)」以降、ヒトやモデル動物による数多くの行動実験を通じて実証されてきた。観察学習とは、ある学習課題を設けた上で、通常通りの学習を行う個体とは別に、学習済みの他個体の行動を前もって観察した個体の学習効率の向上を示すことによって実証される。事実、様々な動物がある学習課題を行う際、あらかじめ他個体の学習行動を観察した群は、通常通りその課題を学習した群よりもより効率的に学習することが示されている。

しかしながら、それらの観察学習がどのような神経メカニズムに基づくものであるかはほとんど明らかとなっていない。これまでは、ヒトやサルを対象とした脳波 (EEG) や脳機能イメージング (fMRI) 研究が行われてきた。そして他個体の学習課題を観察する際には、内側前頭前野 (mPFC) や下頭頂皮質などの脳領域が活性化することが知られてきた。さらに、ただ受動的に他個体の学習行動を観察しているだけではなく、その学習課題を能動的に学習しようとする場合においてのみ、それらの領域がより強く活性化することもわかっている。しかし、そうした研究だけでは脳表の一定範囲の神経活性を知るだけに留まり、より詳細な神経メカニズムの理解にはつながらない。そこで本研究では、観察学習時にどの脳領域の神経細胞群がより深く関係しているかを明らかにすることを目標とした。

まず、これまでのようにヒトやサルではなくげっ歯類での観察学習課題の開発が必要であると考えた。なぜならラットやマウスなどのげっ歯類は、薬理学的手法や電気生理学的手法など、様々な脳領域への侵襲的かつ直接的な効果をみる実験方法が多く確立されたモデル動物だからである。そこで本研究では、ラットの観察学習課題の開発を試みた。現在までに、ラットが実際に観察学習を行う可能性はいくつかの実験で示唆されている。そしてそれらの多くは、オペラントボックス内で報酬を与え学習させるオペラント学習課題がほとんどであった。しかしながらそうした学習課題の中でみられる観察学習には、実験手続き上生じ得る観察以外の様々な要因 (他個体の匂いなど) が混在していることや、数日間に渡る訓練期間のため観察学習が明確に検出できないといった問題点があった。つまり、複雑な実験環境や長い訓練期間を要しないラットの自然な習性に即した新たな観察学習課題が必要である。

そこで、バーンズ迷路を用いて他個体の回避行動を観察させる学習課題を開発した。この迷路は、明所を嫌悪するラットの習性を利用した迷路課題であり、訓練期間も短く、観察学習を調べる上でこれまでのオペラント学習課題よりも優れていると考えた。そして、十分に回避学習をさせたラット (モデル個体) と、モデル個体の回避行動を観察した後で同様に回避学習を行うラット (観察個体) との間の、回避完了までの潜時間時間を比較した。

その結果、特に学習初期の試行において、モデル個体よりも観察個体の方が有意に短い回避潜時を示すことが明らかとなった。さらにモデル個体の行動が視覚的に追えない状況をつくった場

合には、そうした有意差は見られなくなった。これらのことから、ラットでも観察学習を行うことが改めて実証されたと同時に、モデル個体の行動を視覚的に追うことが、つまり視覚的な観察がバーンズ迷路における観察学習に必要な不可欠であることも示された。

次に、同じ観察学習課題を用いて、観察学習に重要とされる脳領域を同定するための電気刺激実験を実施した。電気刺激実験は、特定の行動にかかわる脳領域を調べる方法として広く知られており、また先述のfMRIなどよりも、限局した脳領域を見る上でより有効な手段である。本研究では、げっ歯類の観察学習に関わる脳領域を調べた電気刺激実験の先行研究 (Jurado-Parras et al, 2012) に基づき、mPFCと背側海馬 (dHPC) を標的とした。その先行研究によれば、観察学習時にmPFCへ電気刺激を加えた場合には観察学習の阻害が見られ、一方でdHPCへの刺激では影響が見られなかったという。しかしその研究はオペラント学習課題を用いており、先述したような問題点を含んでいる。そこで本研究は、ラットの観察学習を研究する上でより適切であるバーンズ迷路による観察学習課題を用い、mPFCとdHPCへの電気刺激が観察学習を妨害するか否かについて検証することを目的とした。

その結果、モデル個体の回避行動を観察可能な時間帯にmPFCを電気刺激された観察個体は、回避潜時が有意に短くなることはなかった。一方、dHPCへ同様の電気刺激を受けた観察個体と、電子刺激を全く受けなかった観察個体では、先に示された通りに回避潜時がモデル個体よりも有意に短くなった。このことから、mPFCへの電気刺激によって観察学習の阻害が生じることが示唆された。以上より、mPFCが観察学習において重要な脳領域であることが明らかとなった。

本研究により、ラットの観察学習に関わる脳領域の一端が明らかになり、その詳細な神経メカニズムを解明していくための手がかりと方法論が確立できたと考えている。mPFCが他の様々な脳領域と神経回路を構築することは数多くの研究で明らかとなっているから、今後は、電気生理学的手法による神経活動の記録やオプトジェネティクスなどを用いて神経細胞間の投射を詳しく調べるなどにより、観察学習に関わる神経回路の働きを解明していくことが必要である。