

論文要旨

題目

ブロック単位およびトライアル単位のプロアクティブ抑制における
大脳皮質活動の領域特異的修飾

氏名

吉田純一

プロアクティブ抑制は行動抑制の一つであり、とくに開始しようとしている行動を中断しなくてはいけなくなる可能性がある状況下で、主体的にその行動の開始（反応時間）を遅らせる行動抑制のことである。この行動抑制には、動物が反応時間を遅くすることで適切な行動（その行動を実行するのか抑えるのか）を選択しやすくなるという利点がある。今日までプロアクティブ抑制を含む行動抑制の研究には、ストップ・シグナル課題がしばしば用いられてきた。この課題では被験体は go 信号に対してすばやく反応することが求められる (go 試行)。一方で、時に go 信号のあとに提示される stop 信号に対してはその反応を抑制することが求められる (stop 試行)。ヒト、サル、げっ歯類それぞれを被験体とした実験では、stop 試行直後の go 試行の反応時間は go 試行直後のそれよりも長くなることが報告されている。この遅延効果は数試行の内に消失する。このことはプロアクティブ抑制が試行単位という短いタイムスケールの文脈変化によって起こることを意味している。そこで、本稿ではこのようなプロアクティブ抑制を「トライアル単位のプロアクティブ抑制」と呼ぶことにする。一方、ヒトを対象とした研究では、go 試行と stop 試行の混ざったブロックにおける go 試行の反応時間は go 試行だけのブロックにおける反応時間よりも遅くなることが知られている。また、stop 試行があるかも知れないことを示す事前信号を提示する（ルールの変化を提示する）ことでも、ヒトやサルではプロアクティブ抑制が起こることが報告されている。これらの効果は文脈の変化が続く限り継続する。このことはプロアクティブ抑制がブロックやルールという比較的長いタイムスケールの文脈変化によっても生じることを意味している。本稿ではこのようなプロアクティブ抑制を「ブロック単位のプロアクティブ抑制」と呼ぶこと

にする。以上のことから、プロアクティブ抑制が異なるタイムスケールの文脈変化によって起こる可能性を考えられた。

プロアクティブ抑制の異常は、行動の実行と抑制のバランスを欠いたパーキンソン病) やトウレット症候群、アルコール依存症、摂食障害などの疾患で報告されてきた。それゆえに、プロアクティブ抑制の神経メカニズムを明らかにすることは神経生物学的な観点だけでなく、病態生理学的な観点においても非常に重要であると考えられる。近年の健康な被験者を対象とした機能的脳イメージング研究は、大脳皮質や線条体、中脳といった脳部位がストップ・シグナル課題におけるブロック単位やトライアル単位のプロアクティブ抑制に関わっていることを明らかにしてきた。とくに、大脳皮質-大脳基底核ループを構成する前運動皮質や補足運動皮質、頭頂皮質、下前頭回といった大脳皮質領域はプロアクティブ抑制との関係がくり返し示唆されてきた。しかしながら、一部の研究を除き、ほとんどの報告は集団の神経活動の解析に基づいており、ニューロン単位での神経活動の解析は行われていなかった。たとえば、トライアル単位のプロアクティブ抑制を示すサル運動関連領域におけるニューロンの活動やポスト・エラー・スローイング（失敗した試行の次の試行で起きる反応時間の遅延で、プロアクティブ抑制と類似の行動抑制として扱われるときがある）を示すラットの背内側前頭前皮質におけるニューロンの活動など、少数の研究例しか報告されていない。それに加えて、先行研究ではプロアクティブ抑制を誘導する文脈変化のタイムスケールの違いを考慮しておらず、トライアル単位のプロアクティブ抑制もブロック単位のプロアクティブ抑制もいずれも文脈の変化によって起こる同じ「プロアクティブ抑制」として区別されずに扱われてきた。結果として、トライアル単位とブロック単位のプロアクティブ抑制は同じ神経メカニズムによって制御されているのか、それとも全く異なるメカニズムによって制御されているのかは明らかになっていなかった。

そこで我々は、この問題に取り組むためにラットを使った新しいストップ・シグナル課題を開発した。ラットはこの課題を遂行中にブロック単位（長いタイムスケール）およびトライアル単位（短いタイムスケール）の文脈変化のそれぞれに応じて反応時間の遅延、すなわち、プロアクティブ抑制を示した。このストップ・シグナル課題中のラットの大脳皮質からマルチニューロン記録を行って単一ニューロンレベルで神経活動を解析した。その結果、ブロック単位とト

トライアル単位のプロアクティブ抑制では、両者の行動は見た目の上では非常に似通ったものであったものの、大脳皮質の各領域（一次および二次運動皮質 M1, M2、眼窩前頭皮質 OFC、後頭頂皮質 PPC）ではまったく異なる神経活動の修飾が観察された。たとえば、ブロック単位のプロアクティブ抑制では、一部の OFC のニューロン群は運動の準備から実行のタイミングに渡って活動が減弱していた。一方、M2 ニューロン群は運動の準備段階時に活動を亢進させ、そして M1 ニューロン群は運動の実行時に活動を減弱させていた。また、トライアル単位のプロアクティブ抑制ではブロック単位のととは異なり、OFC の一部のニューロン群は運動の準備から実行にかけて活動を亢進させていた。だが、M2 では顕著な活動の変化はいずれの時間帯にも観察されなかった。そして、M1 はブロック単位のととは反対に運動の実行時に活動が亢進していた。本研究は、行動的に同じような反応時間の遅延であっても、それを誘導する文脈の変化の違いによっては異なる神経メカニズムが制御を担っている可能性を示した、我々が知る限りでは初めての報告である。

平成 30 年度 学位論文（博士）審査票

玉川大学大学院 脳科学研究科 脳科学専攻 博士課程後期			
学籍番号		氏名	吉田 純一
論文題目	ブロック単位およびトライアル単位のプロアクティブ抑制における大脳皮質活動の領域特異的修飾		
指導教員	磯村 宜和		
<p>審査要旨</p> <p>吉田純一君は、行動決定の文脈が反応の遅延におよぼす影響を、ラットを使って実験的に調べ、行動実験で2種類の反応遅延があることを示し、ニューロン活動記録実験でもそれぞれの遅延に対応する神経活動があることを見出した。このような反応遅延を、吉田君は「プロアクティブ抑制」と呼び、それを検出するために、ラットにレバー反応をさせる新しい課題を考案した。行動実験の結果から、短いタイムスケールの文脈の影響を受ける反応遅延を「トライアル単位のプロアクティブ抑制」、比較的長いスケールの影響を「ブロック単位のプロアクティブ抑制」と呼んだ。ニューロン活動記録では、大脳皮質の広い領域（1次および2次運動皮質、眼窩前頭皮質、後頭頂皮質）から単一ニューロン活動の同時記録を行い、「トライアル単位のプロアクティブ抑制」では1次運動皮質と眼窩前頭皮質に、「ブロック単位のプロアクティブ抑制」では1次および2次運動皮質、眼窩前頭皮質に、反応遅延に関連する活動が見られた。特に、1次運動皮質と眼窩前頭皮質のニューロンは、「トライアル単位のプロアクティブ抑制」と「ブロック単位のプロアクティブ抑制」で正反対の活動を見せており、同じ反応遅延でも脳内のメカニズムはかなり異なることを示唆している。この実験の成果は、2018年 Neuroscience 誌に発表された。</p> <p>このような反応遅延については、行動抑制以外にも反応競合などで説明可能であることや、このような行動変化に強く関与していると思われる大脳基底核が今回記録の対象になっていない、反応遅延のメカニズムを示すにはよりシステムティックな解析が必要など、審査過程でいくつかの問題点も指摘されたが、これらの指摘を踏まえ議論を充実させるなど、学位論文提出にあたっては適切な対処がなされている。プロアクティブ抑制を短期・長期で2種類に分け、ニューロン活動との関係を議論できていることは、プロアクティブ抑制の研究としては新しく重要なものである。よって、吉田君に学位授与を与えることを審査員一同賛成する。</p>			
審査委員	主査	取手 雅彦 (印)	
	副査	鯨島 和行 (印)	副査 松元 健二 (印)
	副査	印	副査 田中 真樹 (印)