

氏 名	らふぁえる ぶれたす ぐいえいら RAFAEL BRETAS VIEIRA
学 位 の 種 類	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	富生命博甲第 100 号
学位授与年月日	平成 30 年 3 月 23 日
専 攻 名	認知・情動脳科学専攻
学位授与の要件	富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当
学 位 論 文 題 目	Neural representation of overlapping trajectories and reward acquisitions in the monkey hippocampus (サル海馬体における重複した移動軌跡および報酬獲得の再 現機構)
論 文 審 査 委 員	
(主査)	教 授 森 寿
(副査)	教 授 井ノ口 馨
(副査)	教 授 鈴木 道雄
(副査)	教 授 黒田 敏
指 導 教 員	教 授 西条 寿夫

Thesis abstract

Title: Neural representation of overlapping trajectories and reward acquisitions in the monkey hippocampus

(サル海馬体における重複した移動軌跡および報酬獲得の再現機構)

Rafael Bretas Vieira

System Emotional Science

Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences

University of Toyama

Abstract

Disambiguation of overlapping events is thought to be the hallmark of episodic memory. Recent rodent studies have reported that when navigating overlapping trajectories in the different routes place cell activity in the same overlapping trajectories were remapped according to different goal locations in different routes. However, it is unknown how hippocampal neurons disambiguate reward delivery in overlapping trajectories in different routes. In the present study, we recorded monkey hippocampal neurons during performance of three virtual navigation tasks in which a monkey alternately navigated two different routes that included overlapping trajectories (common central path) and acquired rewards in the same locations in overlapping trajectories by manipulating a joystick. The results indicated that out of 106 hippocampal neurons, 57 displayed place-related activity (place-related neurons), and 18 neurons showed route-dependent activity in the overlapping trajectories, consistent with a hippocampal role in the disambiguation of overlapping trajectories. Moreover, 75 neurons showed neural correlates to reward delivery (reward-related neurons), whereas 56 of these 75 reward-related neurons showed route-dependent reward-related activity in the overlapping trajectories. The ensemble activity of reward-related neurons represented reward delivery, locations, and routes in the overlapping trajectories. In addition, ensemble activity patterns of hippocampal neurons more distinctly represented overlapping trajectories than non-overlapping trajectories. The present results provide neurophysiological evidence of disambiguation in the monkey hippocampus, consistent with a hippocampal role in episodic memory, and support a recent computational model of "neural differentiation," in which overlapping items are better represented by repeated retrieval with competitive learning.

【論文審査の結果の要旨】

〔目的〕

時空間的に重複する事項の識別は、エピソード記憶における重要な特性の一つである。一方、海馬体は、ヒトのエピソード形成ならびに空間移動に重要な役割を果たしている。特に海馬体の場所細胞は、ヒトまたは動物が空間移動した特定の場所を符号化していることが報告されている。さらに近年の神経生理学的研究によると、げっ歯類の海馬体場所細胞は、異なる道順（ルート）で特定の場所を動物が通過した場合は、ルートに依存して異なる応答性を示すことが報告されている。しかし、霊長類の海馬体ニューロンがこのようなルート依存性場所応答を示すかどうかは不明である。一方、報酬に対する記憶も、エピソード記憶の重要な特性の一つであり、ヒトのfMRIを用いた研究により、報酬と連合した事項は海馬体の活動を増大させ、記憶干渉に対してより強い耐性を有することが報告されている。しかし、海馬体における、同一場所で獲得した報酬の識別機構は現在に至るまで不明である。本研究でVieira君は、エピソード記憶における時空間的に重複する事項の識別機構を明らかにするため、サルに仮想空間内の同一の場所（重複空間）を異なるルートで移動させ、また異なる移動ルートで訪れた同一場所で報酬（重複報酬）を獲得させる課題を遂行させ、サル海馬体ニューロンのルートならびに報酬に対する応答性を解析した。

〔方法〕

1. 動物および装置

2頭のサルを用いた。前方スクリーンに仮想空間を投影し、ジョイスティックを操作することにより、仮想空間内に8字状に配置された報酬領域に侵入してジュース報酬を獲得する仮想空間移動課題（VN課題）をサルに訓練した。訓練後、麻酔下で頭部固定用特殊ホルダーを頭骨に慢性的に取り付けた。手術回復後、サル頭部の特殊ホルダーを、脳定位固定装置に無痛的に固定し、これら課題中のサル海馬体にクオーツ被覆プラチナ性テトロード電極を刺入してニューロン活動を記録した。

2. データ解析

記録されたニューロン活動はデジタル変換し、クラスター分析により単一ニューロン活動に分離した。1) 空間応答の解析では、移動空間を30 x 30 ピクセルに分解し、横にした8字（ ∞ ）状移動を8字の中央に位置する共通経路から左向きに回る左ルートと共通経路から右向きに回る右ルートに分け、それぞれのルートにおいて特定の場所で活動が上昇する場所ニューロンを同定した。2) 報酬応答は、報酬獲得前後のそれぞれ2秒間を解析した。3) 共通経路における重複空間および重複報酬に対する応答性は、それぞれルート x 空間応答（または報酬応答）による分散分析により解析した。4) これら重複空間および重複報酬に識別的に応答したニューロン集団（ニューロン集団の活動からなるポピュレーションベクトル）がルート、空間、および報酬情報を符号化している可能性をベイズ推定およびモンテカルロ法を用いて検討した。5) 最近新たに提唱された計算論的仮説であるNeural differentiation仮説（重複事項は非重複事項と比較し、それを符号化する神経回路間の競合がより強く作用するため、より識別的に符号化される）を神経生理学的に検証するため、それぞれ重複および非重複報酬応答ニューロンのポピュレーションベクトルを用いて重複報酬間および非重複報酬間の相関を比較・解析した。

〔結果〕

記録した106個の海馬体ニューロンのうち、57個が場所応答を示し、さらに18個のニューロンがルート依存性の場所応答を示した。さらに、ベイズ推定によりこれらルート依存性場所応答を示したニューロンのポピュレーションベクトルは、ルートおよび空間情報を符号化していることが明らかになった。一方、75個の海馬体ニューロンは報酬応答を示し、さらに56個のニューロンがルート依存性の報酬応答を示した。さらに、ベイズ推定およびモンテカルロ法により、これらルート依存性報酬応答を示したニューロンのポピュレーションベクトルは、ルートおよび報酬獲得の時間情報を符号化していることが明らかになった。

またNeural differentiation仮説の検討では、重複報酬間の相関は非重複報酬間の相関より有意に低いことが判明し、Neural differentiation仮説の妥当性が示唆された。

〔総括〕

本研究では、異なる道順（ルート）で同一の場所（重複空間）に侵入して報酬（重複報酬）を獲得する仮想空間移動課題中のサル海馬体ニューロン応答を解析した。その結果、1) 霊長類の海馬体においても、げっ歯類と同様にルート依存性空間応答が存在することが明らかになった。さらに、これら場所ニューロンの集団的活動により、ルートと空間的位置情報が符号化されていることが判明し、霊長類もげっ歯類と同様の重複空間識別機構を有していることが明らかになった。2) 報酬応答ニューロンもルート依存性応答を示すことが初めて明らかになった。さらに、これら報酬応答ニューロンの集団応答は、ルートと報酬獲得の時間情報を含んでいることが判明した。3) 重複事項を識別に関するNeural differentiation仮説の妥当性を神経生理学的に検討した結果、それを支持する結果が得られた。これら2) および3) の結果は霊長類で初めて明らかになった結果であり、今後げっ歯類でも検証する必要があると考えられる。

以上より、Rafael Bretas Vieira 君は、サルを用いてエピソード記憶の重要な特性である重複事項の識別機構を初めて明らかにした。とくにNeural differentiation仮説の検討は新規性があり、記憶の神経回路が競合的に形成されることを示すものである。また、重複報酬の識別機構は、エピソード記憶の重要な特性の神経生理学的基礎をなすことから医学における重要性が高いと評価された。さらに本研究はヒトと同じ霊長類に関わる神経生理学的機構を提供するものであり、今後の臨床的発展性もあると評価された。以上から本審査委員会は本論文を価値の高いものであると評価し、博士（医学）の学位に十分値するものと判定した。