

氏 名 高桑 徳宏

学位(専攻分野) 博士(学術)

学位記番号 総研大甲第 1847 号

学位授与の日付 平成28年3月24日

学位授与の要件 生命科学研究科 生理科学専攻
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 Visual pathways for associative learning in blindsight
monkeys

論文審査委員 主 査 教授 南部 篤
教授 小松 英彦
教授 川口 泰雄
教授 松本 正幸 筑波大学
教授 伊佐 正 京都大学大学院

論文内容の要旨
Summary of thesis contents

Classical or Pavlovian conditioning is the way of learning the association between a reward-predicting (conditioned) stimulus (CS) and unconditioned reward (or punishment) (UCS). It is thought that midbrain dopamine (DA) neurons play a critical role in performing the associative learning. It has been proposed that DA neurons encode signal errors in reward prediction because DA neurons are initially activated by an unpredicted reward, but, when an association between a sensory predicting cue and reward is established, responses of DA neurons shift from the reward to the predicting CS. Under the later circumstances, the magnitude of DA response reflects the value of reward predicted by the CS.

Although these properties of DA neurons are well known, it is still unclear which pathways mediate the signals of reward predicting sensory cues to DA neurons. A recent study reported the existence of the direct pathway from superior colliculus (SC), a subcortical visual center, to DA neurons in the substantia nigra pars compacta (SNc). Because DA neurons are elicited by the visual stimulus with a short latency, it was hypothesized that the short latency visual CS responses in DA neurons could be mediated by the SC. To test this hypothesis might give a clue to understand how the reward value signal emerges in DA neurons.

In this study, I first trained three macaque monkeys with unilateral primary visual cortex (V1) lesions (a primate model of 'blindsight' in humans) in a Pavlovian conditioning task. It is known that after such damage to the V1, the visual awareness in the lesion-affected visual field is impaired. However some patients and monkeys with such lesion can localize the visual stimulus presented to the affected visual field. This phenomenon is called 'blindsight', in which the superior colliculus is known to function as the primary visual center. During fixation to the fixation point in the center of screen, the visual CS were presented to the lesion-affected visual fields. Two kinds of CSs were used; one predicting an immediate (0.7 or 1.3 after CS onset) and large reward (LR trial), while another predicting a delayed (1.5 s after CS offset) and small reward (SR trial). The CSs could be discriminated by their position (higher or lower) relative to the fixation point in the center of screen. The licking behavior was recorded to assess whether the monkeys learned the association between the CSs and subsequence reward.

(別紙様式 2)
(Separate Form 2)

If the licking responses occurred following CS presentation but before reward delivery, they were regarded as anticipatory, and their development would indicate that the Pavlovian conditioning was established by the visual CSs. Furthermore, to investigate the contribution of visual information via SC, I injected muscimol, a GABAA receptor agonist, into ipsi-lesional SC to reversibly inactivate the neuronal activity in SC. Then, the monkeys could not perform the anticipatory response. These results indicated that the visual information via SC was used for performing the anticipatory licking.

When the visual CSs were presented in the lesion-affected visual field, short latency phasic responses to CSs were observed in all the recorded DA neurons. Moreover, larger responses were elicited in LR trials than in SR trials, which suggest that they carry the information about the reward value. To investigate the contribution of SC to the visual CS responses in DA neurons, muscimol was injected into the SC while the activity of DA neurons were recorded. Then, the response of DA neurons was completely diminished.

These results indicate that the short latency phasic responses of midbrain DA neurons evoked by visual CSs presented to the monkey's V1 lesion-affected 'blind' field are mediated by the subcortical visual pathway, via the SC. Furthermore, the responses involve the information about the value of the predicted reward. These results would give insights into the neural mechanism to calculate the reward value signal.

(別紙様式 3)
(Separate Form 3)

博士論文の審査結果の要旨

Summary of the results of the doctoral thesis screening

動物は将来の報酬を得るため、または危機を回避するために、入力された感覚刺激とその後に続く報酬または罰などとの関係を頻繁に学習している。この学習は古典的条件付けと呼ばれ、連合学習の一つに分類され、後の結果を予測させる感覚刺激を条件刺激 (CS) と言う。1997 年に Schultz らの研究グループによって、中脳ドーパミン作動性 (DA) ニューロンは自分が予測していた報酬と、実際に得られた報酬の差に当たる「報酬予測誤差」を表現しており、連合学習の成立に教師シグナルとして重要な役割を果たしていることが提唱された。現在、この DA ニューロンの活動に関して多くの研究が進められており、その機能は徐々に明らかになりつつある。しかし、入力された感覚刺激がどのような神経経路を介して DA ニューロンに伝達されているかはまだ判っていない。2003 年に Redgrave らの研究グループが、皮質下の視覚システムである上丘から DA ニューロンへの直接投射があることを発見した。DA ニューロンは視覚刺激に対して非常に速い潜時で応答することから、上丘を経由する視覚情報が DA ニューロンの駆動に寄与している可能性がある。目から入った視覚情報の DA ニューロンへの伝達経路は、1) 第一次視覚野を通る皮質の経路、2) 上丘を通る皮質下の経路、の 2 つに大別される。本研究は、上丘を経由する視覚情報が、連合学習の成立や DA ニューロンの駆動に寄与しているかを検討するため、第一次視覚野を損傷したサルを用いて、第一次視覚野を介さない (上丘のみを介する) 視覚情報によって連合学習が成立するか、また、このような視覚情報が DA ニューロンを駆動することが可能かを検証した。

本研究では、片側の第一次視覚野を損傷した 3 頭のニホンザルを用いた。損傷視野に、後に与えられる報酬 (ジュース) の手掛かりとなる CS が提示される。2 種類の CS が使用されており、画面上方に CS が提示された場合は量の多い報酬 (LR trial) を、他方、下側に提示された場合は量の少ない報酬 (SR trial) をそれぞれ与えた。そして、学習を評価する指標として、ジュースが出てくるチューブを舐める (licking) 行動を記録した。

トレーニングを続けると、サルは損傷視野に提示された CS を手がかりに、報酬が与えられる前に予測的な licking を行うようになった (盲視モデル)。このことから、サルは第一次視覚野が損傷されても、損傷視野に提示された視覚刺激を使って連合学習を行えることがわかった。次に、ガンマアミノ酪酸受容体 (GABA_A 受容体) 作動薬であるムシモルを上丘に注入し活動を抑制すると、予測的な行動を行えなくなった。このことから、連合学習に使われた視覚情報は上丘経由で伝達されていたことが明らかとなった。更に DA ニューロンの記録を行うと、第一次視覚野がなくても DA ニューロンは CS に対して応答し、LR trial において SR trial よりも大きな応答が記録された。これは第一次視覚野を介さない視覚情報のみによっても、DA ニューロンにおいて報酬の価値を表現する活動が生じることを示している。さらに、上丘を抑制すると、DA ニューロンの CS に対する応答が消失した。これは上丘経由の視覚情報が、DA ニューロンの CS に対する応答に寄与していることを示している。

出願者は、第一次視覚野が損傷されても連合学習が成立すること、その際に上丘経由の視覚情報によって中脳 DA ニューロンに報酬価値が表現されることが重要であることを明らかにした。これらは、連合学習や DA ニューロンの機能に関しての画期的な知見である。以上の結果から、本研究は学位論文として十分な内容を有しているものと、審査委員会において全員一致で判断した。