

氏 名	MANOJ KUMAR ERADATH
博士の専攻分野の名称	博士（理学）
学位記番号	博理工甲第987号
学位授与年月日	平成27年3月24日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	TIME CONTEXT OF VISUAL CUE-OUTCOME ASSOCIATIONS REPRESENTED BY NEURONS IN PERIRHINAL CORTEX OF MACAQUE MONKEYS (嗅周皮質神経細胞による手掛かり－結果連合の時間的文脈の表現)
論文審査委員	委員長 連携准教授 程 康 委 員 教 授 中井 淳一 委 員 連携教授 下郡 智美 委 員 連携准教授 平瀬 肇 委 員 准 教 授 大倉 正道 委 員 理化学研究所認知機能表現研究チームチームリーダー 田中 啓治

論文の内容の要旨

The perirhinal cortex (PRh) is a polymodal area that has reciprocal connections with later cortical stages of various sensory modalities as well as the orbitofrontal cortex (OFC), amygdala and entorhinal cortex (ERh) and receives dopaminergic projection from the ventral tegmental area (VTA). There is a considerable amount of evidence in macaque monkeys showing that PRh is involved in associations of various types of information about objects. Cells in macaque PRh respond to both of paired visual stimuli that the monkey has learned to associate with each other. Furthermore, monkeys with lesions in PRh have difficulty in learning the visual paired association. Combined lesions of PRh and ERh also produce deficits in visual-taste and visual-tactile associative learning. Not only associations between sensory stimuli, but also associations between visual stimuli and reward-related events are stored in PRh. PRh cells, in their responses to associated visual cues, represent the position of a current trial in reward schedules or forthcoming outcome types. Associations of various types of information about objects may be the core of semantic memory, and PRh may contribute to the semantic memory by associating various types of information about objects.

The question that arises is what types of associations PRh participates in. Several groups of authors have commonly proposed that the information of objects, or items, conveyed by PRh is integrated in the hippocampus with the information of contexts, especially that of spatial contexts, conveyed by the parahippocampal areas. According to these ideas, associations that occur in PRh are limited to those for objects or items. The present study aimed at determining the extent of the types of associations that occur in PRh, in comparison with area TE, which is the main source of visual inputs to PRh. We expected the comparison with TE to reveal unique functions that emerge at the stage of PRh. We let monkeys experience a consistent contingency between visual cues and different types of outcomes (water reward and

sound-only acknowledgement) in a particular time context for many days, and then recorded neuronal activities from PRh and TE to examine whether representations of cue-outcome associations in these areas included the time context.

We found that PRh cells represented, in their responses to visual cues, the outcome type (water reward or sound only) contingent to the cue, and that this representation appeared only in the trial part in which the monkeys had experienced the stimulus-outcome contingency. This time-context-dependent representation of stimulus-outcome contingency in PRh cells was not a mere reflection of the monkey's expectation of particular outcomes or the consequent changes in motivation level. Two clear dissociations found between the monkey's behavior and PRh cell activities support this idea. Firstly, when the monkeys had experienced a sequence of no visual stimulus and water reward, the monkeys showed a full anticipation of the reward while activities of PRh cells were not significantly different from their baseline activities. Secondly, after the first context switch in the second series of experiments, the monkeys started to show stronger expectation of outcome types in the newly contingent part of the trial than in the previously contingent part of the trial within three days, while PRh cell activities started to adapt to the context switch after another ten-day delay. PRh cells may be located in the middle of the translation of visual inputs to the associated outcome type, and not just representing outputs of the translation. The second dissociation also suggested that the representation of stimulus-outcome contingency in PRh cells reflected the long-term experience of the contingency for the past ten days or longer.

Associative properties of TE cells contrasted sharply with those of PRh cells in several aspects. Firstly, the dependence of cue responses on associated outcome types was much weaker in TE compared with PRh. Responses of TE cells continued to be determined primarily by visual properties of the cues even after training. Secondly, the associated-outcome-dependent components of cue responses in TE cells indiscriminately appeared in both the contingent and non-contingent parts of the trial. Therefore, once the system has learned the stimulus-outcome contingency over a long period, the differential responses of TE cells appeared whenever the stimulus occurred. These results, taken together, suggest that the differential activities in TE cells represent a categorization embedded into the stimulus selectivity of the cells. The translation from visual features to meanings (reward or no reward in this case) developed much more in PRh.

We here propose that various types of information related to objects, including the time context in which stimulus-outcome contingencies occur, are represented by PRh cell activities. This integration of time context with stimulus-outcome contingencies occurred slowly along many repetitions of the experience over more than a week. Such slow learning that requires many repetitions may be a common characteristic of association representations in PRh cells, which are advantageous to extract regularities existing over multiple events. However, we found that when a previously learned time context of stimulus-outcome contingency was re-experienced, the representation of the time context in PRh cells quickly recovered. Thus, once an association in a context is consolidated, and after its apparent extinction under a different context, it may quickly appear again when the context returns to the original. This flexible switching between consolidated association memories is advantageous for animals experiencing alternations between multiple but repeating environmental constraints.

Thus, PRh cells not only represented the stimulus-reward contingency but also represented the time context in which the contingency had existed. PRh is not specific to the representation of sensory and associative properties of objects themselves, but may represent broader information about objects including the time context in which the objects are associated with particular outcomes.

論文の審査結果の要旨

当学位論文審査委員会は、平成27年2月10日（火）14時より理化学研究所脳科学総合研究センター東研究棟1階セミナー室において公開で論文発表会を開催した。審査結果の要約は以下の通りである。

嗅周皮質は、種々の感覚モダリティー処理系の高次領野を初め多くの脳部位と結合する多感覚モダリティー性の大脳皮質領野である。マカク属サルでは、物体に関するいろいろな種類の情報の間の連合に嗅周皮質が関わるとの多くの証拠がある。例えば、マカクの嗅周皮質の多くの神経細胞は、サルが連合を学習した視覚刺激対の両方に反応する。感覚刺激の間の連合ばかりでなく、視覚刺激と報酬関連事項の間の連合も嗅周皮質には蓄えられる。手掛かり刺激が視覚刺激に対する嗅周皮質細胞の反応は報酬スケジュール（報酬に至るまでの課題試行の繰り返し）の中での現在の試行の位置、または試行の最後に与えられる結果（報酬の有無など）を示す課題を遂行中のサルでは、嗅周皮質細胞の手掛かり刺激への反応はこれらの報酬関連事項の情報を表す。物体に関わる種々の情報の連合は意味記憶の中核をなすので、嗅周皮質は物体に関わる種々の情報を連合することにより意味記憶に貢献している可能性がある。

本研究では、Eradath氏は、サルに刺激－結果連合を特定の時間文脈で経験させ、その後に単一神経細胞の電気活動を記録することにより、嗅周皮質が刺激－結果連合が起こる時間文脈の情報を表現する独特の機能を解明した。学位論文の概要は以下の通りである。

第一章は序論で、嗅周皮質の機能を見極めるためには、嗅周皮質が関わる連合の種類の範囲を決める必要があることを主張した。物体に関わる情報は嗅周皮質により、そして文脈の情報は海馬傍回により伝えられ、ふたつの情報が海馬において統合されとの考えが数個の研究グループにより提案されている。この考えによれば、嗅周皮質で起こる連合は物体に関する連合に限られ、文脈の情報は表現しないことになる。本研究では嗅周皮質が刺激－結果連合が起こる時間文脈の情報を表現するかどうかを決めることを目指した。嗅周皮質で初めて現れる独特の機能を明らかにするために、嗅周皮質に視覚入力を伝える主な源である下側頭葉皮質TE野との比較を実験の設計に加えた。

第二章では、実験材料と方法が説明されている。サルに単純なレバー押しと固視の課題遂行を課し、一試行中に視覚手掛かり提示とその後の結果（成功への水報酬または音による成功の告知のみ）のシーケンスを2回繰り返した。試行の前半では2種類の結果を手掛かり刺激に随伴させ、試行の後半では随伴性をなくしてランダムに2種類の結果を与えた。このような時間文脈に依存した刺激－結果随伴を数週間経験させた後、嗅周皮質およびTE野から神経細胞活動を記録して、刺激－結果連合の表現が時間文脈依存的に現れるかどうかを調べた。

第三章では、結果が示されている。その内容は以下のように要約される。嗅周皮質細胞の視覚刺激への反応はその刺激と随伴する結果（水報酬あるなし）の情報を示した。さらにこの表現はサルが刺激－結果随伴を経験した時間文脈（試行の前半）でのみ現れた。サルの行動と嗅周皮質細胞の活動の間にはふたつの明確な乖離があったので、時間文脈依存的な刺激－結果随伴の表現はサルの結果予測の受動的な反映ではあり得ない。第一の乖離は、手掛かり刺激なしと水報酬の随伴をサルに経験させた後で現れた。サルは手掛かり刺激なしの後、水報酬と随伴した刺激の後と全く同じ強さで、水報酬を期待する証拠（高い成功率あるいは水を与えるチューブを水報酬が出るタイミングより前から吸い始める傾向）を示したが、嗅周皮質細胞の結果依存的活動は現れなかった。この乖離は、嗅周皮質細胞が視覚刺激の物理的特徴の表現から随伴する結果予測の表現への変換の途中に位置することを示唆した。第二の乖離は、刺激－結果随伴の時間文脈を変えた（刺激－結果随伴を各試行の後半に移動した）ときに現れた。サルの行動は3日以内に文脈変化に追従し、刺激

－結果随伴が起こる新たな時間文脈（各試行の後半）でより強く結果を予測する証拠を示したが、嗅周皮質細胞の活動はさらに10日ほど余計に遅れてから文脈変化に追従した。第二の乖離は、嗅周皮質細胞による刺激－結果随伴の表現は10日間以上の長期に渡る経験の反映であることを示唆した。

TE野細胞の刺激－結果随伴表現は数点で嗅周皮質の刺激－結果随伴表現と異なった。第一に、TE野細胞の手掛かり刺激反応の中の結果を表す成分の大きさは、嗅周皮質細胞に比べてずっと小さかった。逆の言い方をすれば、TE野細胞の反応は手掛かり刺激の物理的性質に大きく依存していた。第二に、手掛かり刺激へのTE野細胞の反応は、刺激－結果随伴の起こった時間文脈でも刺激－結果随伴のなかった時間文脈でも同じく随伴する結果を表現した。これらの結果は、TE野細胞の随伴結果依存性は刺激選択性の中に組み込まれたカテゴリー分けのようなものを表していることを示唆する。視覚刺激の物理的特徴から水報酬ありなしという意味への変換はTE野の細胞より嗅周皮質の細胞でずっと進んでいる。

第四章では、以上の結果を踏まえ、嗅周皮質細胞の活動は刺激－結果随伴の起こる時間文脈の情報を含む物体のいろいろな種類の情報を表すと結論した。時間文脈依存的な刺激－結果随伴の表現は1週間以上の長期に渡る随伴経験の結果である。このような長期に渡る何度も繰り返しを必要とするゆっくりした学習は嗅周皮質細胞による連合表現の共通した性質を表し、多くの事象に共通する特徴を抽出するために有利な性質であると推測した。このように、嗅周皮質細胞が刺激－結果随伴を表現するに留まらず、随伴が起こる時間文脈まで表現する。嗅周皮質の機能は、物体自身の種々の特徴とその連合の記憶・表現だけでなく、物体－結果随伴の起こる時間文脈を含む物体に関わる幅広い種類の情報を記憶し表現することにある。

以上のように、本論文は、学術的に有意義な研究結果が含まれている。結果の一部はすでに The Journal of Neuroscience に原著論文としてアクセプトされた（第一著者として）。当学位論文審査委員会は、本論文を博士（理学）の学位を授与するに値するものと判断し、合格とした。