

はじめに

脳の情報表現を調べる方法のひとつに、生体が産出した行動や内的な体験と、何らかの方法で計測した脳の活動性とを対応させ評価するやりかたがある。しかし動物実験の場合、動物の体験する内的表象を知りうる手段は無く、行動評価から間接的に内的状態を推測し、傍証を重ねる必要がある。その手法は、動物の種類や動物に課す課題によってさまざまであり、一元的に語ることは困難である。そこでここでは、モチベーションに関する著者の研究を一例として紹介したい。

脳内には様々な行動を制御するための情報処理に関わっていると考えられるループ回路が複数存在する。このうち、腹側線状体や前帯状皮質を含むループ回路では、情動やモチベーションに関する計算過程が遂行されていると考えられ、生体の行動産出性に大きな役割を果たしている。著者は、サルの腹側線状体や前部帯状皮質に、モチベーションに関与していると思われる神経細胞を特定することができた。著者の研究が、動物実験に関する理解の一助となれば幸いである。

モチベーションの定義

生体がひとたび環境の変化を察知したり、種々の刺激にさらされたりした場合、生体はこうした外的要因に柔軟に反応し、その生体にとって適切と考えられる行動を産出することができる。この一連の過程に重要な役割を果たしているのがモチベーション(動機付け)である。モチベーションは、注意や情動などと並び、生体があらゆる行動を起こす上で欠くことのできない機能単位のひとつである。意欲や能動性なども広くモチベーションに含めるべきか否か、その是非について研究者間で多少の異同はあるが、諸家の最大公約数的見解を集約するものとして、McGear と Kornhuber の次のような定義を紹介したい。

The "intention" to respond (McGear, 1976)

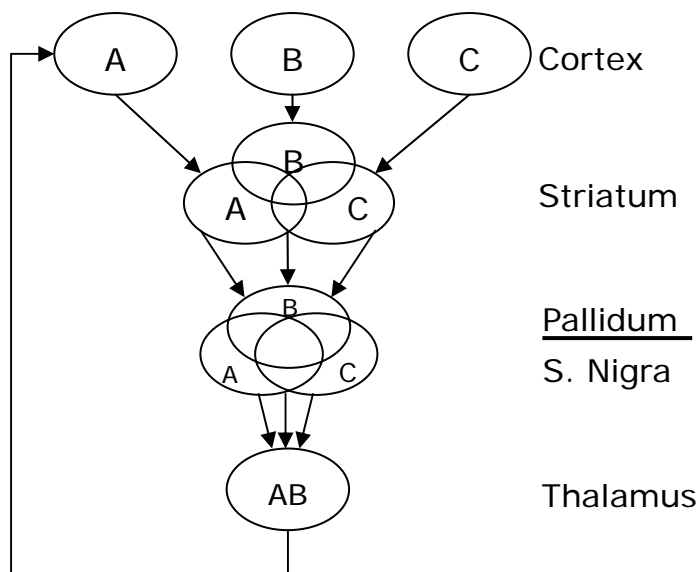
Movements are parts of actions, and actions have to satisfy the needs of the organism and secure survival of the species. Therefore, they must be guided by messages from the internal milieu as well as from the environment. (Kornhuber, 1974)

すなわちモチベーションとは、種々の行動を起こす上で不可欠の内的状態や内的条件のこととよい。以下では、思考などの行動を伴わない内的生産性や、知覚や注意などの認知機能を修飾しているより根源的な能動性などについては議論を避け、行動レベルで観察可能なモチベーションに限定した議論を進めてゆきたい。

腹側線状体と前帯状皮質を含むループ回路の果たす役割

Alexander ら(1986)は、解剖組織学的に見て再帰的な連絡関係を持っていると考える構造が、脳内には複数存在することを指摘した(図 1)。それらの回路では、皮質の広範の部位が線状体に属する特定の神経核へと投射し、その後淡蒼球や黒質を経由し、視床に集約された後、もとの皮質領域に含まれるある特定の部位へと再投射するという構造が認められている。こうした構造は閉ループ回路を構成しており、ループをたどってゆくと、あたかも「漏斗」のように投射が集約され絞り込まれる過程を繰り返すことになる。彼らは、視床からの再帰的な投射を受ける皮質領域として、運動野、運動眼野、前頭前野背外側部、前頭眼野外側部、前帯状皮質の 5 つを詳解しており、それぞれが解剖学的に比較的独立した閉ループ回路を構成していることを示した。さらに彼らは、こうした解剖学的特長が高次機能の遂行に重要な役割を果たしている可能性を示唆した。実は古くから知られていたパペーツの情動回路も、こうした閉ループ回路の一例と解釈しうるが、各々の閉ループ回路への神経科学的な意味づけについて十分解明が進んでいるとは言えないのが現状である。

図 1

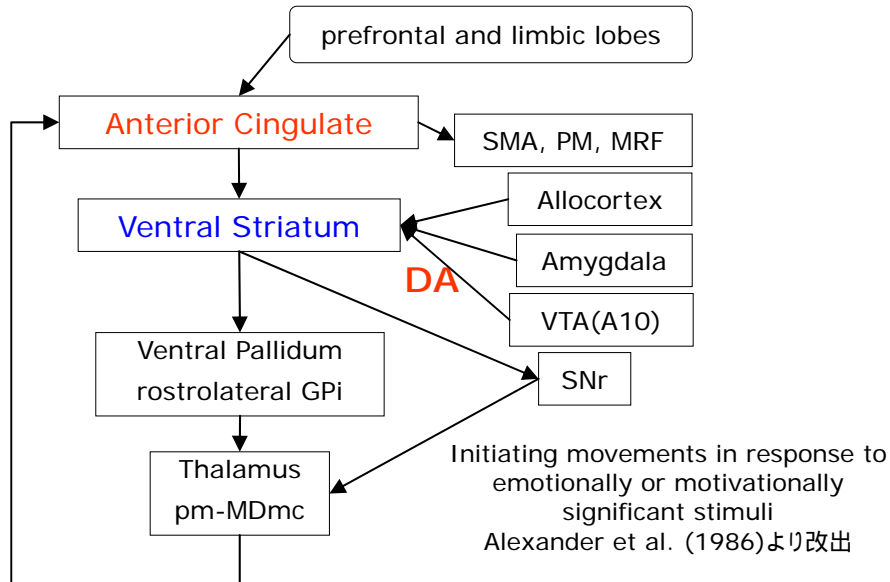


Alexander et al. 1986より

さて、彼らの示した閉ループ回路のうち、〔帯状皮質 腹側線状体 腹側淡蒼球 視床背内側核 前帯状皮質〕というループ(図 2)は、情動やモチベーションに関連する重要な刺激手がかりに反応し、行動を産出する際に機能しているといわれる。特に腹側線状体は、その解剖学的な連絡関係からも、辺縁系と運動系のインターフェースをとりうる位置にあり、モチベーションに関与しているのではないかとかねてから指摘されてきた。さらに、前帯状皮質は前頭前野、運動野、辺縁系などの多彩な部位と連絡を有しており、モチベーションに基づく計画・行動の制御に重要であると予測される。事実、これらの領域の異常が原因とされる臨床疾患では、モチベーションの障害が関与していると考えられる特異的な症状を呈する(後述)。

図2

Ventral Loop Circuit

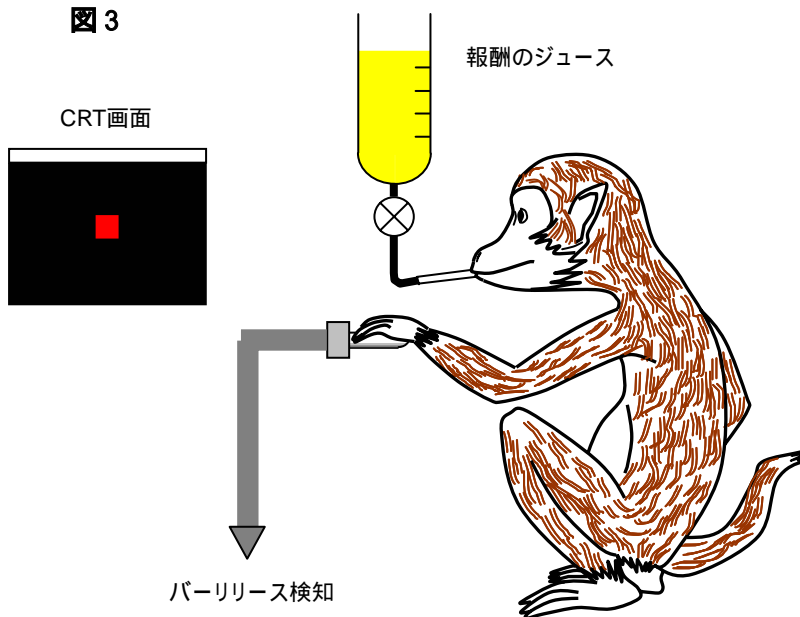


Multitrial Reward Schedule Task (多試行報酬スケジュール課題)

方法

基礎研究レベルで、モチベーションを定量的に測定する方法は多くは知られていない。ここでは、著者が用いた Multitrial Reward Schedule Task について解説する。まずアカゲザルに視覚弁別課題を訓練した。サルが収められたチェアの中にはバーが設置されている(図3)。

図3



サルが、画面上に表示される固視点(視野角0.07度)を固視しバーを握ると、同じ位置に赤い視覚刺激(視野角0.2度、wait signal)が表示され、その400ミリ秒から1200ミリ秒後に視覚刺激の色が緑(go signal)に変わる。このとき、サルは150ミリ秒から1000ミリ秒後以内にバーから手を離さないといけない。これに成功すると、視覚刺激の色は青(ok signal)に変わる(図4)。なおこのトライアルには最高で4回連続して成功しないとジュースが与えられない(図5)。すなわち、1回の成功でも報酬が与えられるスケジュール、2回連続して成功しないと報酬が与えられないスケジュール、3回連続して成功しないと報酬が与えられないスケジュール、4回連続して成功しないと報酬が与えられないスケジュール、の4通りがあり、これらの系列はランダムに試行される(腹側線状体の記録に用いたタスクでは、3段階の系列を用いた)。さらに、サルがどのスケジュールのどのトライアルを行っているかがわかるように、視覚刺激の上部に視覚的キューとして白い矩形を表示し(10.5×0.26度)、ジュースが与えられる最終トライアルに近づくにしたがってキューを明るく表示するようにした。ここでは、トライアルがスケジュールのどこにあるかを示す schedule fraction を、トライアル番号 / スケジュール長で表記するものとする。すなわち、トライアルには 1/1、1/2、2/2、1/3、2/3、3/3、1/4、2/4、3/4、4/4 の10通りがある(腹側線状体の記録に用いたタスクでは 1/1、1/2、2/2、1/3、2/3、3/3 の6通りがある)。キューの明るさが報酬までの距離に対応した paradigm を brightening paradigm とよぶ。対照実験として、キューの明るさの持つ意味を無くすために、キューの明るさの順序と報酬の順序をランダムにした random paradigm も試行した。この場合、サルは報酬がどのトライアルで得られるかを知るすべはない。そしてそれぞれの paradigm において、単一ニューロン活動を記録した。

図4 バーリリース課題

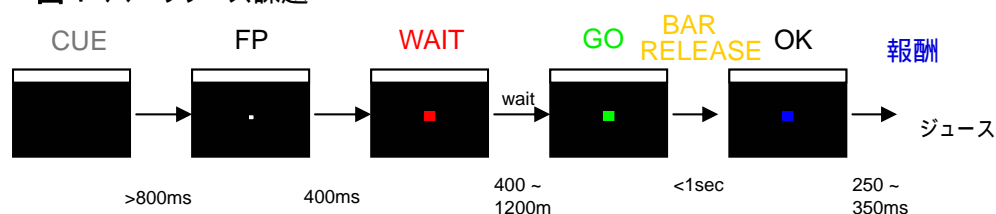
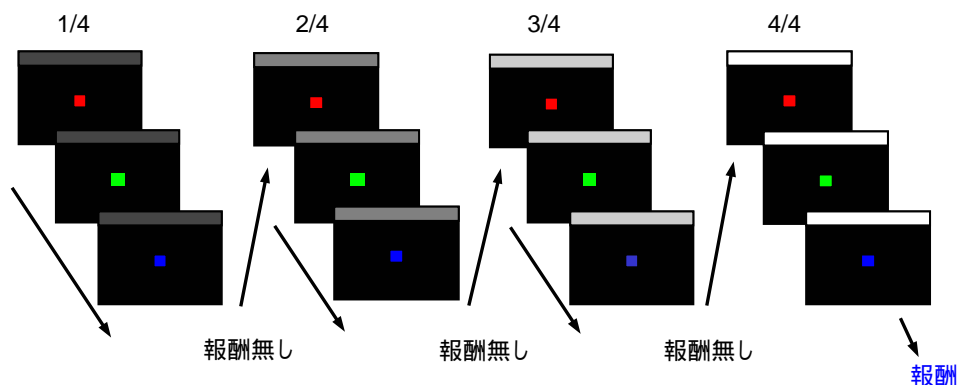


図5 多試行報酬スケジュール課題

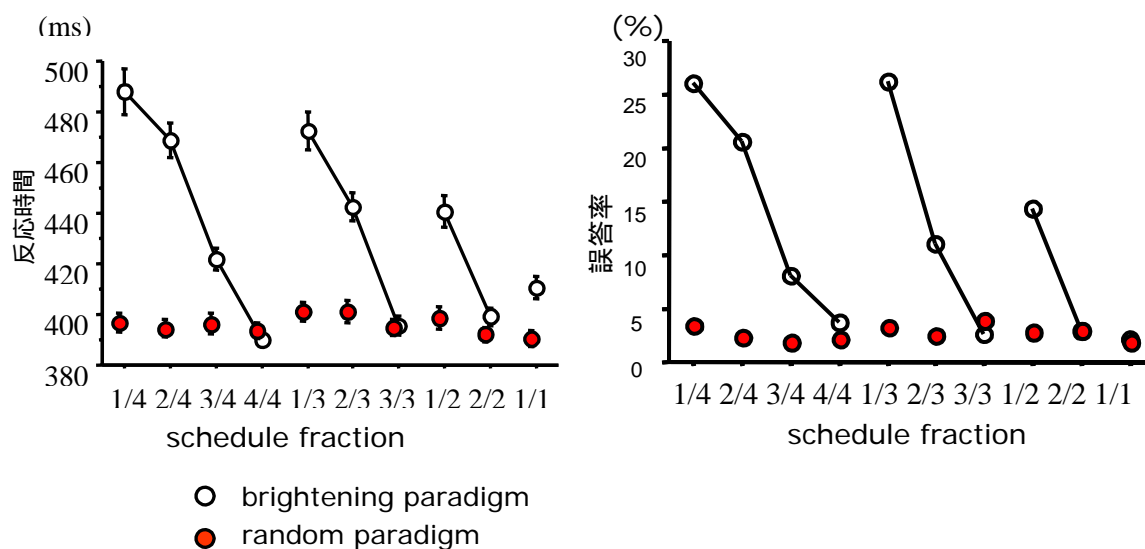


結果

行動学的パラメータ

タスクの正解率とパーリリスの反応時間の早さを解析した。その結果、brightening paradigm では、報酬が与えられる最終トライアルに近づくにしたがって正答率が上がり、パーリリスの反応時間も早くなった。一方で random paradigm においては、schedule fraction とは関係なく一貫して高い正答率を維持し、反応時間も短くほぼ一定であった(図 6)。このことから、1) サルが brightening paradigm におけるキューの明るさは報酬までの距離を表すということを学習したのではないか、2) 行動学的な評価からは、brightening paradigm は報酬への期待度やモチベーションを反映したタスクといえるのではないか、3) また random paradigm では報酬までの距離が不明なので、常に強いモチベーションが働き、反応時間は短く一定になったのではないかと推察される。

図 6 各 schedule fraction と、パーリリスの反応時間(左)および誤答率(右)の関係 (4 trials の場合)



腹側線状体におけるニューロン活動

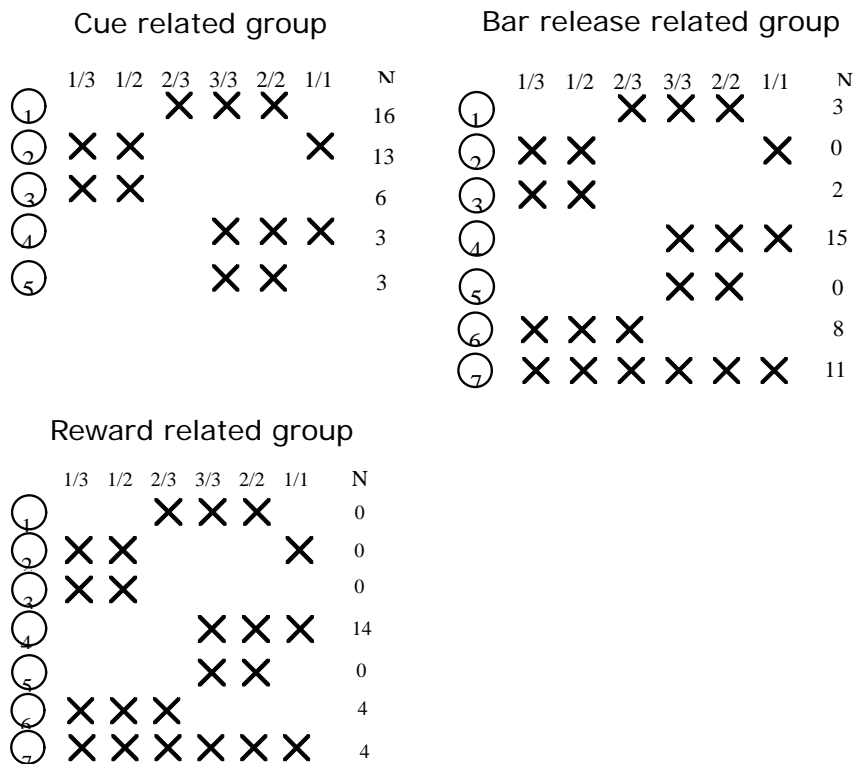
2頭のサルの腹側線状体から単一ニューロン活動を記録した。150 のニューロンのうち 89 において、キュー呈示、パーリリス、報酬などのタスクイベントの、いずれかもしくは複数と関連した反応が認められた。すなわちこれらのニューロンでは、特定のタスクイベントの直後から phasic な反応が見られ、タスクイベントを呈示されたタイミングとニューロン反応との時間的因果関係が明らかであった。さらにそれらの反応は、ポアソン確率で示される自然発火頻度の範囲を、有意に上回る発火頻度を示していた。

またこうした反応は、特定の schedule fraction において認められるものと、一見 schedule fraction とは無関係に認められるものとがあった。どのタスクイベントで反応するか、またどの schedule fraction で反応するか、といった反応様式の組み合わせを図 7 に示す。

ここで、視覚的キューに反応するニューロンのうちおよそ半数に random paradigm を施行したところ、そ

のすべてにおいて反応が消失し、自然発火頻度と変わらなくなった。このことから、視覚的キューの意味とニューロンの反応とに連合があることがわかる。一方バーリリースに反応するニューロンは視覚的キューに反応するニューロンとは異なり、特定の schedule fraction で発火頻度が増加したが、random paradigm において反応が消失することは無く、発火頻度はほぼ一定していた。実際に brightening paradigm における発火頻度と random paradigm における発火頻度の比をとって詳細に検討してみると、brightening paradigm における発火頻度は、random paradigm における発火頻度と比して、特定の schedule fraction において有意に増加ないし減少している、ということが認められた。また報酬に反応するニューロンでは、brightening paradigm の報酬が与えられるトライアルに強く反応するのが認められた。一方 random paradigm では、報酬の有無に関わらず殆どのトライアルで発火頻度が軒並み増加し、サルの行動レベルの変化と酷似していた。

図7



相互情報量の検討

個体の外部から与えた刺激条件の変化に対応して、ニューロンのスパイク発火頻度に変化が見られ、かつそのスパイク発火頻度の変化は統計的に有意であったとする。しかし、発火頻度の変化が数学的に有意であったとしても、それが神経回路にとって異なる内部表現の実現に足りうるような、意味のある変化であるとは言えない可能性もある。それを検証するためには、発火頻度の中に含まれる schedule fraction についての情報量がどの程度かを知る必要があり、発火頻度と schedule fraction という二つの

事象間における相互情報量を推定するのが適切である。具体的には、パーセプトロンなどの人工的な神経回路網に、実験から得られた発火頻度などのデータを与えて、刺激条件を分別するパフォーマンスが最大となりうるように係数を探索し、神経回路網の各種パラメータから相互情報量を算出する方法がある。その詳細は Kjaer et al 1994、Golomb et al 1997 らに譲るとして、ここでは実際に、著者らの考察においてどのような手順がとられたかを概説する。

計測された個々のニューロンの活動を、いま何番目の schedule fraction を遂行中か、ということに関する情報の伝達チャンネルとみなそう。なお、異なる schedule fraction の間で、ニューロンの活動に重複が見られないほど、そのニューロンにおける情報の弁別能は高いといえる。ここで、schedule fraction と発火頻度に関する相互情報量 $I(S; R)$ は次のように記述される。

$$I(S; R) = \left\langle \sum_s P(s|r) \log \left[\frac{P(s|r)}{P(s)} \right] \right\rangle_r$$

ここで、 $P(s|r)$ は、反応が r だった時に schedule fraction が s である条件付確率を、 $P(s)$ は schedule fraction のアプリアリな確率(腹側線状体に用いた課題では 0.17)をそれぞれ表す。したがって、 $P(s|r) \log_2 [P(s|r)/P(s)]$ は、全ての r に対する s の情報量の期待値となる。しかし $P(s|r)$ は不明であるので、実験で得たスパイク発火頻度を入力層に、各 schedule fraction を出力層に設定した 3 層パーセプトロンに誤差逆伝播学習を行い、 $P(s|r)$ の最大推定値を求めて $I(S; R)$ を計算した。その結果、視覚的キューに反応するニューロンの持つ情報量 $I(S; R)$ は、 0.267 ± 0.183 ビット、バーリリースに反応するものでは 0.183 ± 0.224 ビット、報酬に反応するものでは 0.187 ± 0.276 ビットであった。腹側線状体に対する実験に用いた課題では、6 通りの schedule fraction を用意したが、これを表現するのに必要な情報量は最低でも $\log_2 6 = 2.585$ ビットである。したがって、独立な反応様式のニューロンが 10 個から 20 個程度集合すれば、すべての schedule fraction を表現できることになるが、パーセプトロン上に 5 個ないし 10 個のニューロンの反応を入力信号として設定しても、6 通りの schedule fraction を全て表現するのに足りうるほどの $I(S; R)$ の増加は認められなかった。

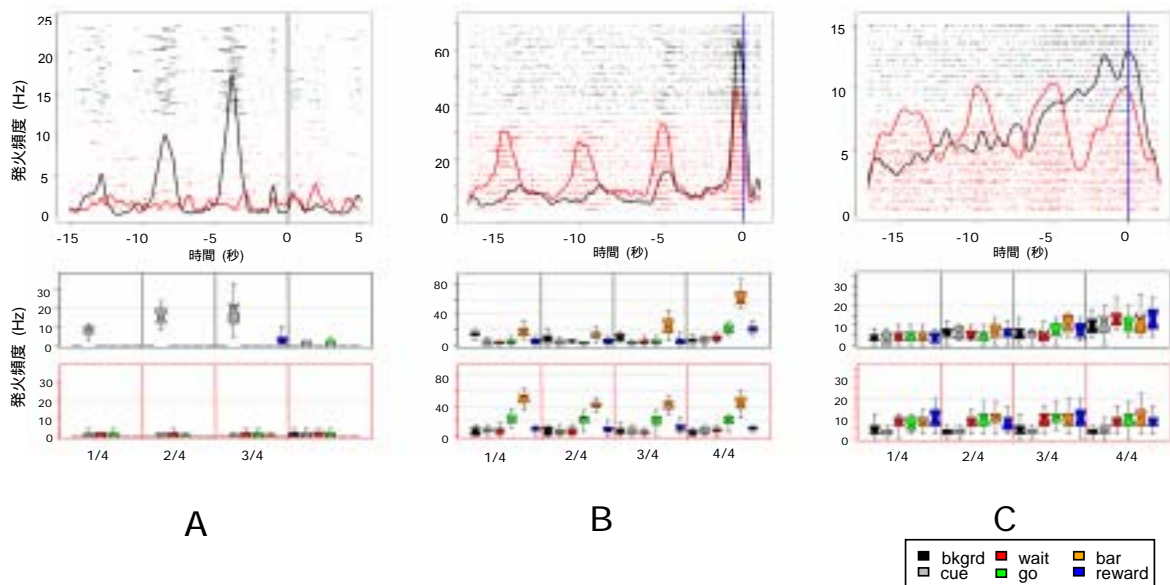
以上のように、今何番目のトライアルを遂行中であるかということを知覚するのに必要と考えられる理論上の情報量と、実験の結果得られた情報量との間に、大きな乖離があるのはなぜだろうか。ひとつの可能性として、スパイク発火頻度以外の何らかの反応様式(たとえば、潜時や同期、スパイク間隔など)が情報をエンコードしている可能性が考えられる。さらに、実験で観察の対象となったニューロンが、いずれも互いに独立ではなかったことも考えられる。ほかに、サルが今何番目のトライアルを遂行中であるか、を正確に数え上げて認識しているわけではないということも考えられる。ジュースをもらえる最終トライアルに近づくとしたがって、課題の正答率は上がり、反応時間は短縮するため、サルは現在遂行中のトライアルが何番目であるかを判別しているようにも見える。しかし実際には、schedule fraction の最初のトライアルか、途中のトライアルか、報酬をもらえるトライアルか、といった 3 段階程度の単純な認識で済ませている可能性も考えられ、一部の実験結果については、そのほうがよく説明できる側面もある。

前帯状皮質におけるニューロン活動

次に別のサルに schedule fraction を 4 段階に増やした課題を施行した。これにより報酬までの距離とニューロン活動との相関をより詳細に検証することが可能となる。

本実験では、前帯状皮質で計 106 個のニューロンを計測し、94 個において本課題と何らかの関連を有すると思われる反応が認められた。このうち 69 個においては、いくつかの schedule fraction において反応が見られたが、腹側線状体におけるのと同様、それぞれの反応の強さに有意差は認められなかった。しかし 33 個のニューロンにおいては、課題が進行して報酬への期待が高まるにつれて反応の大きさが徐々に変化するタイプであった。さらにこのうち 18 個のニューロンに対して random paradigm を施行したところ、課題の進行度に伴う反応強度の変化は消失した(図 8)。

図 8

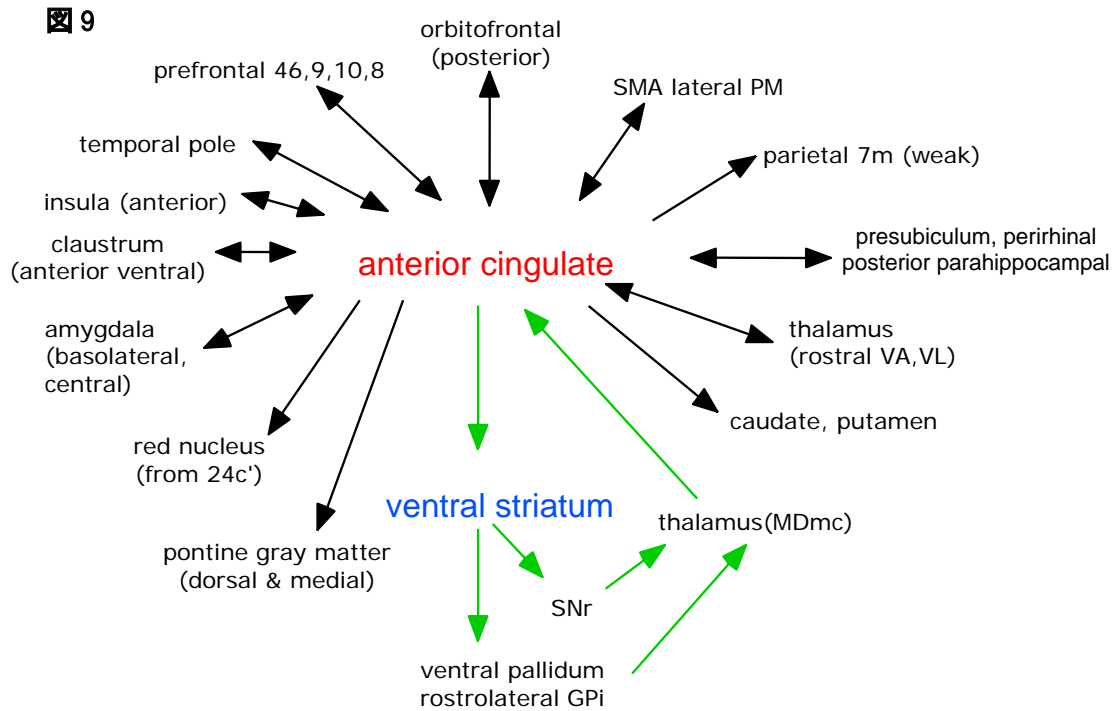


A は、視覚的キューに phasic に反応するニューロンの一例である。ラスタ図の 0 秒点は、報酬が与えられる schedule fraction において視覚的キューが呈示された時点にあわせてある。ラスタ図中の黒い曲線は、brightening paradigm における spike density を、赤い曲線は random paradigm における spike density を表す。このニューロンでは、課題の進行に伴って発火頻度が増大し、報酬が与えられる最終トライアルでは発火は認められなくなっている。また random paradigm で視覚的キューの持つ意味を無くすると、著明に発火頻度が減少しているのが分かる。ここで注意しなければならないのは、トライアル間隔や wait の時間は常に一定ではないので、報酬が与えられる schedule fraction において視覚的キューが呈示された時点を基準にとると、その基準点から離れるほどトライアル毎のタスクイベントのタイミングはグラフ上でずれることになる。このため、各トライアルのタスクイベントに原点を合わせて 500ms の間のスパ

イク数を box plot で表したが(黒棒が brightening paradigm、赤棒が random paradigm)、box plot 上でも、課題の進行に伴って発火頻度はやはり増加する傾向にあるのが分かる。B はバーリリースに対して phasic に反応するニューロンを示した。このニューロンでは、A のニューロンとは異なり、報酬が与えられる最終トライアルでの反応が最大になっている。しかし random paradigm の場合には全施行を通じてほぼ一定の発火頻度を保っている。C は持続的に反応するニューロンであるが、やはり課題の進行に伴い徐々に強く反応する様子が見られる。

前帯状皮質の機能

特定の薬物摂取を常同的に繰り返す薬物依存の患者や、強迫性障害の患者などにおける fMRI や PET などの脳機能画像では、前帯状皮質付近に異常な活動性の亢進が観察されることが多い。強迫性障害では、不合理であると分かっているにもかかわらず、自分の意に反して手洗いや確認などの行為を反復してしまうといった、強迫行為が観察される。こうした強迫行為は、外界からの入力に対して適切な行動の産出を促すというモチベーションの機構が破綻した結果であると解釈することもできる。一方、精神分裂病やうつ病など、意欲の低下を中核症状とする疾患では、前帯状皮質の活動性が低下していることが指摘されている。さらにギャンブルタスクを遂行中や、葛藤状況に直面したとき、選択を迫られたとき、タスクのパフォーマンスやエラーを評価しなければいけない状況に直面したときなどに、前帯状皮質の活動性が亢進することが指摘されている。課題遂行中のこうした場面において、被検者は、報酬への近さがどの程度か、また実際に報酬が得られるか否か、といった見込みを打ち立てなければならぬと考えられる。また解剖学的に見て、前帯状皮質は、Alexander らの指摘にある基底核群のみならず、計画実行機能に関係するとされる前頭葉の各領域や、情動系に関わるとされる辺縁系の各領域とも密接な連絡関係にある(図 9)。以上より、前帯状皮質はモチベーションの機構、とりわけ報酬やゴールへの期待などに重要な関与をしていると推察される。



- 1) Alexander GE et al. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci*, 9:357-381, 1986.
- 2) Schultz W et al. Context-dependent activity in primate striatum reflecting past and future behavioral events. In: "Models of information processing in the basal ganglia" (ed. by Houk JC, Davis JL, Beiser DG), The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 1995, pp11-28.
- 3) Shidara M et al. Neuronal signals in the monkey ventral striatum related to progress through a predictable series of trials. *J. Neurosci*, 18(7):2613-2625, 1998.
- 4) Shidara M and Richmond BJ. Anterior cingulate: Single neuronal signals related to degree of reward expectancy. *Science* 296:1709-1711, 2002.