



Title	視覚探索課題を用いた作業記憶の定量化と中枢神経作用薬の影響 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	澤頭, 亮
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第14952号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/85815
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2694
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	SAWAGASHIRA_Ryo_abstract.pdf (論文内容の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 澤頭 亮

学位論文題名

視覚探索課題を用いた作業記憶の定量化と中枢神経作用薬の影響

(Evaluation of multiple components of working memory using visual search paradigm
and the effects of psychotropic agents)

【背景と目的】 作業記憶は我々の日常生活に欠かせない認知機能である。Baddeley らのマルチコンポーネントモデルによると、作業記憶は短期記憶の貯蔵庫である複数のスレーブシステムと、それらの操作、更新、消去などに関わる中央実行系で構成される。その障害は、認知症や統合失調症など種々の精神神経疾患で広く認められるが、治療法はもとより定量的な機能評価も難しい。既存の検査バッテリーの多くは反応時間や正解率など主にスレーブシステムの評価を行うものであり、中央実行系の評価法とされるものも被験者に対する指示が複雑で検査に長時間を要するといった問題点がある。

一方、単純な視覚探索課題を用いることで作業記憶の複数のコンポーネントを同時に評価できる可能性がある。視覚探索中の行動は、視覚刺激そのものの特徴（ボトムアップ要因）と状況に応じて被験者がもつバイアス（トップダウン要因）の相互作用によって説明できると考えられている。このトップダウン要因の制御に中央実行系が重要であることが示唆されている。そこで本研究では、眼球運動を用いた新たな採餌行動課題（oculomotor foraging task）と採餌モデル（foraging model）を開発し、視覚探索中の作業記憶の複数のコンポーネントを定量化することを試みた。さらに、この課題を訓練したニホンザルに種々の中枢神経作用薬を投与し、行動の変化を調べた。

【対象と方法】 採餌行動課題では、サルが画面上の固視点をしばらく注視した後に、同形同色の 15 個の視覚刺激が提示される。その内の 1 つのみが報酬と結びついた標的となっている。サルは 6 秒の制限時間内に連続的にサックードを行うことでそれを見つけ出さなければならない。毎試行、固視点、視覚刺激、標的はランダムな位置に提示される。トランプゲームの神経衰弱と同様に、効率的な探索を行うためには二度見を最小限に抑える必要がある。今回我々は、5 頭のサルにこの課題を訓練し、行動データを採餌モデルに基づいて解析した。採餌モデルは、記憶容量（memory capacity）、忘却率（memory decay）、利用率（utility rate）の 3 つのパラメータで定義され、記憶容量と忘却率が作業記憶のスレーブシステムに、利用率が中央実行系に対応している。一組のパラメータについて 5000 回の試行を繰り返すモンテカルロ・シミュレーションを行い、疑似データを作成した。各個体から得られた行動データについて、6120 通りの疑似データとの適合率をそれぞれ計算し、最適なパラメータの組み合わせを探索した。また、統合失調症の薬理的動物モデルとされる低用量ケタミン（NMDA 受容体拮抗薬）と、認知機能の強力なモジュレータとして知られているアセチルコリン受容体の作動薬および拮抗薬をそれぞれ実験動物に全身投与し、採餌モデルの各パラメータに対する影響と眼球運動そのものへの影響を調べた。

【結果】 採餌課題中の行動に対して、1) サックード順ごとの二度見の割合、2) 初見から二度見までの間隔（いくつ前のものを二度見したか）、3) 各試行におけるサックード数に注目して解析を

行った。行動実験を行った 3 頭の全 22 セッションで求めた最適なモデルの決定係数の平均値は 0.90 ± 0.05 、最小値は 0.74 であり、サルは採餌モデルによってよく説明できた。また、最適化されたモデルパラメータの個体間での変動は、同一個体のセッション間での変動よりも有意に大きく、採餌モデルによって各個体の行動特性をよく捉えることができた。

2 頭のサルに低用量のケタミンを投与したところ、記憶容量は-15%、利用率は-57%の有意な低下を認めたが、忘却率の変化は有意ではなかった。また、投与直後には眼球運動そのものにも変化が生じ、サックード後のドリフトの大きさとサックード間隔には用量依存性が見られ、投与後約 15 分で最大となった。試行中のサックード数はすべての個体で減少し、投与後 15 分以内に最少となった。上述の採餌モデルのパラメータ変化は、眼球運動への影響が強く見られた投与後 15 分間のデータを除いて再解析しても、頑健に認められた。

また、アセチルコリン受容体の作動薬および拮抗薬の影響を 3 頭のサルで調べた。ニコチン投与によって全体として利用率の有意な上昇 (+7.7%) を認め、個別別に行った解析でも 3 頭中 2 頭で有意な効果がみられた。眼球運動そのものへの影響は一定せず、低用量 ($24 \mu\text{g}/\text{kg}$) のニコチンでサックード数が減少し、高用量 ($56 \mu\text{g}/\text{kg}$) では眼球速度が軽度低下した。一方、ニコチン性アセチルコリン受容体の拮抗薬 (メカミラミン) の投与によっても全体として利用率の有意な上昇 (+6.1%) を認めたが、個別別の解析ではいずれも有意ではなかった。眼球運動のパラメータに関しては、すべての個体でサックード数の減少、眼球速度の低下、サックード間隔の延長が認められた。また、ムスカリン性アセチルコリン受容体の作動薬 (オキシトレモリン) や拮抗薬 (スコポラミン) の投与では、採餌モデルのパラメータに有意な変化を認めなかった。

【考察】本研究では、単純な視覚探索行動をモデルに基づいて解析することで、作業記憶の複数のコンポーネントを定量化することに初めて成功した。見積もられたサルの記憶容量は 7~10 であったが、これは変化検出課題などを用いた先行研究の 4 前後という報告に比べて大きかった。採餌課題では、視覚刺激の配置パターンや密度などの空間的手がかりを利用して、より多くの視覚刺激の位置を記憶することができたものと考えられる。

低用量のケタミン投与によって、記憶容量の軽度の減少と短期記憶の利用率の大幅な低下が認められた。サックード後のドリフトやサックード間隔の延長など眼球運動そのものへの影響を除外しても利用率の低下は明らかで、ケタミンの作業記憶に対する作用は眼球運動の変化とは別の機構によって生じていたと考えられる。

ニコチンが様々な認知課題の成績を向上させることは多くの先行研究で示されている。本研究ではこれをさらに進め、ニコチンは主に短期記憶の利用率を上げることで作業記憶を改善させることを示した。眼球運動そのものへの影響は小さく、ニコチンは実行機能の主座である前頭連合野に直接作用したのと考えられる。他の認知課題におけるニコチンの効果に関しても、実行機能の変化によって説明できるか今後調べる必要がある。

一方、ニコチン性アセチルコリン受容体の拮抗薬 (メカミラミン) が作業記憶の利用率を上昇させたことは予想外であった。しかし同時に眼球速度の減少やサックード数の減少、サックード間隔の延長なども伴っており、メカミラミンの作業記憶への効果は、運動が緩慢になったことによる二次的なものである可能性も考えられる。

【結論】採餌課題を用いることで、低用量のケタミンやニコチンが短期記憶の利用率を変化させることが示唆された。利用率は中央実行系のパラメータであり、この手法を用いることで種々の中枢神経作用薬が作業記憶を変化させるメカニズムを詳しく調べることができる。また、採餌課題は従来の高次脳機能検査のような複雑な手続きの必要がなく、将来的に小児や高齢者、病期の進んだ患者などを対象にした臨床研究にも応用できると期待される。