HOKKAIDO UNIVERSITY

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
Description	配架番号：2694
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14952号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85815
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SAWAGASHIRA_Ryo_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　澤頭　亮

主査　准教授　乗　本　裕　明
審査担当者　副査　教授　岩　崎　倫　政
副査　教授　藤　山　文　乃

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)

ワーキングメモリ（作業記憶）は私たちの日常生活に必須の認知機能であり、認知症や統合失調症など様々な精神神経疾患で障害されることが知られている。ワーキングメモリは、短期記憶の貯蔵庫であるスレーブシステムとその操作、消去、統合などに関わる中央実行系の二過程から成るモデルで考えられている。しかし、これらを簡便に評価する適切な検査法はこれまで存在しなかった。申請者は視覚探索課題に着目し、新たな採餌行動課題を開発した。同課題をニホンザルに訓練し、二度見行動に着目することで、ワーキングメモリに関するパラメータを「記憶容量」や「利用率」など複数のパラメータに分け、同時に定量化することに成功した。従来ワーキングメモリを障害または、向上させることが知られている薬剤を実験動物に投与し、パラメータの変化を調べた。ケタミンの投与によってワーキングメモリの容量の軽度減少と利用率の顕著な減少が認められたこと、ニコチンの投与によってワーキングメモリの利用率の顕著な増加が見られたこと等を報告した。本実験系を用いることで、種々の薬剤のワーキングメモリに対する影響を詳細に検討できる可能性、ヒトを対象とした臨床応用の可能性が示唆された。

審査にあたり、まず副査の岩崎教授から、ニコチンはワーキングメモリの利用率を向上したということだが、治療薬開発につながるのかという質問があった。申請者は、ニコチンが直接治療薬になりうるかは不明であるが、類似した機能を持つアセチルコリンエステラーゼ阻害薬は既に抗認知症薬として臨床応用されていると回答した。

続いて、副査の藤山教授から、ケタミンによる眼球運動ダイナミクスへの影響はどのようなメカニズムで生じたか、マイクロサッカードと関連しているのかという質問があった。申請者は、ケタミンは大脳皮質だけでなく、脳幹にも直接作用して眼球速度と眼球位置のシグナルを生成する神経積分器に影響を与え、固視の障害を起こすと考えられている。また、文献的にはケタミンのマイクロサッカードへの影響は報告されておらず、本研究でもそのような影響はないものと考えていると回答した。さらに、セッション毎に行なったパラメータ推定の結果から、採餌モデルの utility と capacity（または decay）の間に相関関係はないという結果を示したが、相関があっても良いのではないかという質問があった。これに対して申請者は、ワーキングメモリの

マルチコンポーネントモデル基づくと機能的にはこれらの間で相関があって然るべきなのだが、モデルのパラメータとしては、むしろ相関が強いということは多重共線性を持つことになるので望ましくない。その観点から、utility は実験動物の行動を説明する上で必須のパラメータであると考えられると回答した。

最後に、主査の乗本准教授からは、臨床応用する際のハードルは何か、ムスカリン性のアセチルコリン受容体の関連薬でネガティブな結果であったのは何が原因かといった質問があった。申請者は、前半の質問に対して、ヒトに応用するにあたり、視覚刺激の数を調整したり、戦略を取らないように課題のパラメータを工夫する必要があると回答した。後半の質問に対して、薬剤の投与経路、投与量は先行研究と同一なので、採餌行動課題そのものの影響が大きいと考えられる。ムスカリンの影響は先行研究で使用された課題では捉えられ、我々の採餌行動課題では検出できなかった可能性があると回答した。さらに、今後この課題を用いてメカニズムを解明する研究を行う際に、どのような戦略を考えているかという質問があった。申請者は、視覚探索とワーキングメモリとの関連が報告されている、前頭連合野や頭頂連合野から記録を行い、行動との因果性を調べるために、それらの脳領域を薬理学的に操作する実験系等が考えられると回答した。

この論文は、ワーキングメモリの複数の成分を簡便かつ精度良く定量化できる新規の行動課題を開発した点において高く評価される。これらの成果は、ワーキングメモリの新たな脳内メカニズムの解明やワーキングメモリ障害の臨床評価に将来応用できるものと期待される。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。