



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
Author(s)	澤頭, 亮
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14952号
Issue Date	2022-03-24
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14952
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/86889
Type	doctoral thesis
File Information	SAWAGASHIRA_Ryo.pdf



学 位 論 文

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)

2022 年 3 月

北海道大学

澤頭 亮

学 位 論 文

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 effects of psychotropic agents on them)

2022 年 3 月

北海道大学

澤頭 亮

目 次

発表論文目録及び学会発表目録	1 頁
要旨	3 頁
略語表	6 頁
緒言	7 頁
方法	10 頁
結果	16 頁
考察	30 頁
結論	34 頁
謝辞	35 頁
利益相反	36 頁
引用文献	37 頁

発表論文目録及び学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Sawagashira R, Tanaka M. (2021). Ketamine-induced alteration of working memory utility during oculomotor foraging task in monkeys. *eNeuro* 6;8(2):ENEURO.0403-20.2021

本研究の一部は以下の学会に発表した。

- 1 The oculomotor foraging task: novel behavioral paradigm to evaluate multiple components of working memory
Ryo Sawagashira, Masaki Tanaka
The 7th congress of Asian College of Neuropsychopharmacology 2021
2021 年 10 月 22 日 (オンライン)
- 2 採餌モデルを用いた作業記憶の定量評価とケタミンの影響
澤頭 亮、田中真樹
第 43 回日本生物学的精神医学会・第 51 回日本神経精神薬理学会合同年会
2021 年 7 月 15 日 京都
- 3 新規採餌行動課題を用いた作業記憶の定量的評価
澤頭 亮、田中真樹
第 97 回日本生理学会大会 2020 年 3 月 17 日 (誌面開催)
- 4 採餌行動のモデルとケタミンによる変化
澤頭 亮、田中真樹
第 99 回日本生理学会北海道地方会 2019 年 8 月 31 日 旭川
- 5 Ketamine-induced alterations in memory capacity and exploratory behavior during oculomotor foraging in monkey
Ryo Sawagashira, Masaki Tanaka

第 42 回日本神経科学大会・第 62 回日本神経化学大会 (NEURO2019) 2019
年 7 月 26 日 神戸

要旨

【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、統合失調症の薬理学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及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) サッケ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ケ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、サッケード後のドリフトの大きさとサッケ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。試行中のサッケ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及び拮抗薬の影響を 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、個体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 ($24 \mu\text{g/kg}$) のニコチンでサッケード数が減少し、高用量 ($56 \mu\text{g/kg}$) 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、個体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ケード数の減少、眼球速度の低下、サッケ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（オキソトレモリン）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。サッケード後のドリフトやサッケ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ケード数の減少、サッケ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。

略語表

本文中及び図中で使用した略語は以下のとおりである。

AChR	acetylcholine receptor
ANOVA	analysis of variance
CD	coefficient of determination
DREADD	designer receptors exclusively activated by designer drugs
ISI	intersaccadic interval
med	medetomidine
mAChR	muscarinic acetylcholine receptor
nAChR	nicotinic acetylcholine receptor
NMDA	N-methyl-D-aspartate

緒言

作業記憶(ワーキングメモリ)は、電話をしながらメモに書き留めたり、複数の料理を同時に調理したり、散らかった部屋で探し物をしたりする時など日常生活に欠かせない認知機能である(Christophel et al., 2017; Goldman-Rakic, 1995)。Baddeleyらによるマルチコンポーネントモデル(図 1)によると、作業記憶には一時的な情報を保持したり、これを操作したりする機能が含まれ、大きくスレーブシステムと中央実行系に分けられる(Baddeley and Della Sala, 1996; Baddeley and Hitch, 1974)。

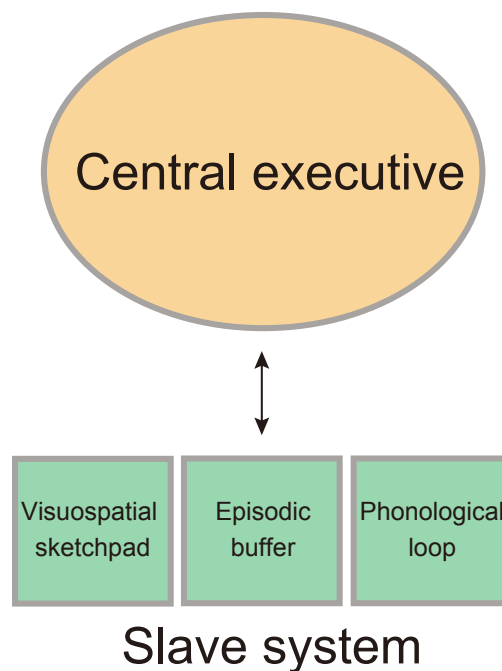


図 1. 作業記憶のマルチコンポーネントモデル(Baddeley & Hitch, 1974)
3つのスレーブシステムと中央実行系からなる。

これらの機能は前頭連合野が主座と考えられており(Constantinidis et al., 2001; Courtney et al., 1997; Funahashi et al., 1989; Fuster and Alexander, 1971; Miller et al., 1996; Mishkin and Manning, 1978)、統合失調症や認知症など多くの精神神経疾患でその障害が認められる(Elvevag and Goldberg, 2000; Goldman-Rakic et al., 2004; Lett et al., 2014; van Os and Kapur, 2009)。したがって、その評価は臨床的

にも重要であるが、既存の前頭連合野の検査バッテリーは、作業記憶の容量を評価するものがほとんどで、検査に時間を要し、指示が複雑であるものが多い。そのため、小さな子供や高齢者、重症度の高い患者などに対して検査の実施そのものが困難であるという問題がある(Della Sala et al., 1999; Heaton et al., 1993; Shallice, 1982)。

一方、単純な視覚探索課題を用いて作業記憶の複数のコンポーネントを定量化できるかもしれない。限られた時間で効率的に視覚探索を行うためには、被験者は一度見た視覚刺激を二度と見ないことが望ましい。視覚探索に関しては「抑制性のタグ付け (inhibitory tagging)」や「復帰抑制 (inhibition of return)」という現象が知られており、直近に探索した刺激への注意の配分が減少すると考えられている (Klein, 1988; Müller and von Mühlenen, 2000; Snyder and Kingstone, 2007; Takeda and Yagi, 2000; Wang and Klein, 2010)。そのメカニズムとして、前頭葉-頭頂葉が担う注意システムの表現系である「優位性マップ (priority map)」が視覚探索中にダイナミックに変化することが機能画像や実験動物を用いた研究により明らかになっている (Lepsien and Pollmann, 2002; Mayer et al., 2004; Mirpour et al., 2009; Mirpour et al., 2019; Zhou and Chen, 2008)。優位性マップは、トップダウン制御を強力に受けるため、前頭連合野の作業記憶システムが視空間情報に関わるシグナルを頭頂連合野に送り、優位性マップをダイナミックに変化させているのかもしれない (図 2) (Bisley and Goldberg, 2010; Itti and Koch, 2001; Veale et al., 2017; Zelinsky and Bisley, 2015)。実際、視覚探索中の二度見行動と変化検出課題における記憶容量が相関することが知られている (Shen et al., 2014)。

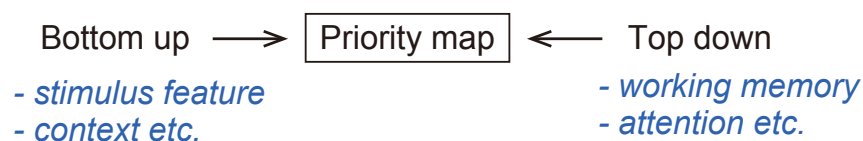


図 2. 優位性マップの概念

トップダウン制御に作業記憶 (working memory) が関わっている可能性がある。

そこで本研究では、視覚探索中の作業記憶を評価する新たな方法を開発した。採餌行動課題では、同時に多くの視覚刺激を提示し、制限時間内に連続的にサックードを行うことで標的を探すように指示する。効率的な探索を行うためには、トランプゲームの神経衰弱と同様に、二度見を最小限に抑えなければならない。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 foraging model で評価した。まず、モデルの妥当性を調べた。次に NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体拮抗薬(ケタミン)を全身投与して同課題を行わせ、作業記憶のパラメータへの影響を検討した。低用量のケタミン投与は、統合失調症の薬理的動物モデルとして利用されている(Blackman et al., 2013; Condy et al., 2005; Gil-da-Costa et al., 2013; Skoblenick and Everling, 2012; Wang et al., 2013)。さらに、アセチルコリン受容体の作動薬と拮抗薬の投与実験も行った。これらの薬剤の一部は、認知症や統合失調症の認知機能障害を改善させることが知られている(Foster et al., 2014; Sun et al., 2012)。

方法

被験体

実験には 5 頭のニホンザル (*Macaca fuscata*、オス 4 頭、メス 1 頭、5.5–8.0 kg、S、O、E、T、N) を用いた。サル飼育管理及び全ての実験手技は北海道大学動物実験委員会の承認を受け、文部科学省ナショナルバイオリソース計画の指針を遵守して行った。最初に樹脂製のモンキーチェアに座るようにサルを訓練した。その後、イソフルレンと笑気による全身麻酔下で無菌的操作によって頭蓋骨にチタン製骨ネジを埋め込み、歯科用セメントを用いて頭部固定用器具 (ヘッドホルダー) を前後 2 箇所に取り付けた。術中及び術後 2 日間はペンタジン (6.0 mg/day) とケトプロフェン (1.5 mg/day) の筋注により鎮痛を行った。さらに 1 週間以上の回復期間を経て、再び無菌的操作によって片側の眼球結膜下に眼球運動をモニターするためのステンレスワイヤー (アイコイル) を埋め込んだ。これら一連の手術から十分な回復期間を経た後で、数ヶ月にわたって眼球運動課題の訓練を行った。十分に訓練された段階で本実験を行い、データを収集した。実験期間中はサルの動機付けのために、摂取水分量を厳重に管理した。また、定期的に体重測定を行い、食事摂取量、脱毛の有無などを確認し、サルの健康管理に努めた。

視覚刺激と行動課題

実験中はサルを暗室に入れ、周囲の雑音が気にならないようにラジオの音声を流した。視覚刺激はサルの眼前 40 cm の距離に置かれた 27 インチの液晶ディスプレイ (XL2720Z, BenQ; refresh rate, 144 Hz; 視度 $77^\circ \times 62^\circ$) に提示した。行動課題の制御とデータの取得には Windows 上でプログラム可能な市販の DOS システム (TEMPO, Reflective Computing) を用いた。採餌行動課題 (図 3) は、まず、画面の中央またはそこから斜め方向 12° 離れた 4 箇所のうちいずれかに提示された赤色の固視点 (0.6° 、正方形) の出現によって開始された。サルが $\pm 3^\circ$ の精度で固視をすると、500 ms–1000 ms のランダムな期間の後、固視点を消し、それと同時に 15 個の視覚刺激を提示した。これらはいずれも同形同色で区別がつかず (0.6° 、正方形)、互いに 4° 以上離れており、刺激の位置は $25^\circ \times 40^\circ$ の範囲の 4° グリッド (76 箇所) から試行毎にランダムに選んだ。視覚刺激のうち、1 つのみを報酬と紐づけた。サルが眼球運動によって 6 秒以内に標的を見つけることができた場合に報酬を与えた。実験中は、各視覚刺激の中心から 2° 以内に 100 ms 以上視線がとどまった場合に、その視覚刺激を見た (固視した) と判断した。サルが標的を見つけると、標的は赤色に変わり、200 ms の遅延期間において、金属製のストローから報酬のジュースを与えると同時に正解音 (1200 Hz, 100 ms) を提示した。サルが 6 秒以内に標的を見つけることができなかった場合、試行を終了するととも

に、低いビーブ音 (50 Hz, 100 ms と 500 ms の組み合わせ) を提示した。試行間間隔は常に 800 ms とした。

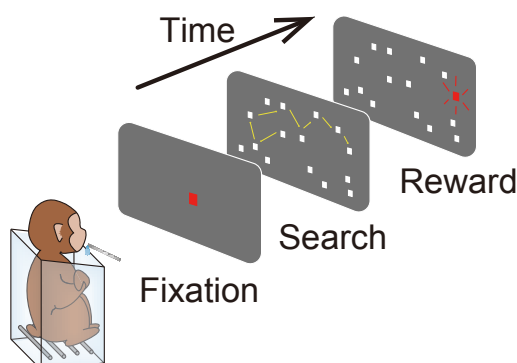


図 3. 採餌行動課題

1 つだけある標的を制限時間内に見つけることができれば報酬を与えた。

実験手続き

実験には 5 頭のサルを用いた。まず、3 頭で行動実験を行い、採餌モデルの妥当性を検討した。次に、そのうち 2 頭に対してケタミン投与実験を行い、作業記憶のパラメータの変化を調べた。最後に、このうち 1 頭と新たに課題を訓練した 2 頭を加えた合計 3 頭に対してアセチルコリン受容体作動薬及び拮抗薬を投与し、作業記憶のパラメータの変化を調べた。

行動実験では 1 セッションあたり 60 分以上にわたって採餌課題を行わせた (サル S: 9 セッション, O: 9 セッション, E: 4 セッション)。薬理実験では、ベースとなる 100 試行の後に生理食塩水あるいは後述する薬剤をサルの右大腿四頭筋に筋注した。その後 60 分以上課題を行うことができたセッションのみを解析対象とした。ケタミン (NMDA 受容体拮抗薬)、メドミジン ($\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬, 0.01 mg/kg)、ニコチン (ニコチン性 AChR 受容体作動薬)、メカミラミン (ニコチン性 AChR 受容体拮抗薬)、オキソトレモリン (ムスカリン性 AChR 受容体作動薬)、スコポラミン (ムスカリン性 AChR 受容体拮抗薬) の投与を行なった。各薬剤の用量は先行研究を参考に決定した (表 1) (Ghoneim et al., 1985; Katner et al., 2004; Ma et al., 2018; Morgan et al., 2004; Pouget et al., 2010; Stoet and Snyder, 2006;

Taffe et al., 2002; Vardigan et al., 2015; Witkin, 1989)。メデトミジンの用量は、麻酔用量の 10%を目安に設定した。薬物が残存する可能性を考慮し、投与間隔を 3 日以上とした。

表 1. 本研究で用いた薬剤投与量

薬剤名	投与量	参考文献
ケタミン	0.7 (mg/kg)	Ghoneim et al., 1985; Taffe et al., 2002; Stoet and Snyder, 2006; Pouget et al., 2010; Ma et al., 2018
	1.0 (mg/kg)	
	1.5 (mg/kg)	
ニコチン	24 (μ g/kg)	Katner et al., 2004
	56 (μ g/kg)	
メカミラミン	0.1 (mg/kg)	Katner et al., 2004
オキシトレモリン	0.003 (mg/kg)	Witkin, 1989
スコポラミン	0.02 (mg/kg)	Vardigan et al., 2015

データ取得及び解析

眼球位置はサーチコイルシステム(MEL-25, 演算子工業)で測定し、1 kHz (16-bit) でサンプリングした。データは実験中にリアルタイムでファイルに保存し、実験後に Matlab (Mathworks) を用いてオフラインで解析を行った。サッケードは、眼球速度が $70^\circ/\text{sec}$ 以上、眼球加速度が $1000^\circ/\text{sec}^2$ 以上、眼球位置が 2° 以上変位した場合に検出した。スクリーンの中央を中心とし、 $37^\circ \times 52^\circ$ の範囲($33^\circ \times 48^\circ$ に 4° のマージンを加えた範囲)から視線が外れた試行は、課題へ集中していなかったものと考え、オフラインで解析からは除外した(サル S: 1.2%, O: 0.94%, E: 7.9%)。各試行の眼球運動データから作業記憶を定量化するために、後述する採餌モデルを用いて解析を行った。また、課題中の眼球速度の定量化のために後述する指数関数によるフィッティングを行った。

採餌モデル

既存の視覚探索のモデル(Horowitz, 2006)を改変した採餌モデルを考案した。このモデルは、1) 記憶容量(memory capacity)、2) 忘却率(memory decay)、3) 利用率(utility rate)の 3 つのパラメータで定義される。記憶容量は、探索したことを憶えておくことのできる視覚刺激の数であり、今回の実験系では、1 から 15 までの値をとる。忘却率は、先行研究(Horowitz, 2006)で decay rate として定義されて

いたものに対応し、記憶容量が上限に達した際に記憶が失われる順番を規定するパラメータである。例えば、最も古い記憶から順に失われる場合、その値は 1 となり、古い 2 つの記憶のうち、ランダムに等しい確率でいずれかの記憶が失われる場合、その値は 2 となる。記憶した順番とは無関係にランダムに 1 つの記憶を失う場合、その値は記憶容量と等しい値となる。最後に、利用率は、短期記憶を参照して二度見行動を避けて行動する確率である。短期記憶を参照してまだ探索していない視覚刺激を常に選択する場合は 1 となり、全くランダムに探索を行う場合、0 となる(図 4)。

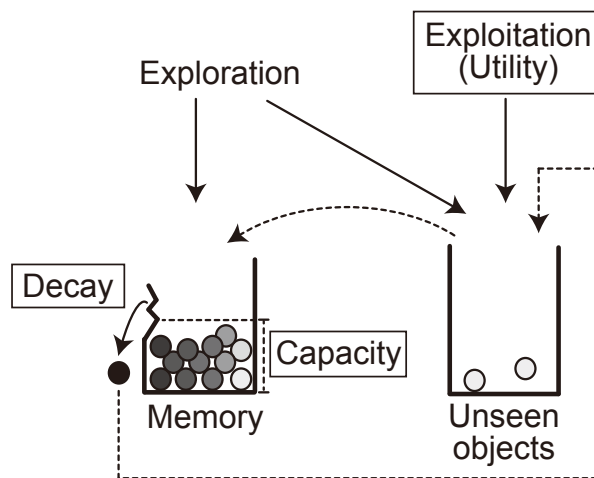


図 4. 採餌モデルの概要

個々のボールは視覚刺激を表す。短期記憶を参照する場合 (exploitation)、探索した視覚刺激は、右の箱 (unseen objects) から左の箱 (memory) に移動する。Memory に蓄えられた視覚刺激の数が上限に達すると、1 つの視覚刺激が抜け落ち、左の箱から右の箱へと戻される。一方、短期記憶を参照しない場合 (exploration)、14 個の視覚刺激の中からランダムに次の探索を行う。

次に、被験体の行動を予測するために、上述の 3 つのパラメータを用い、モンテカルロ・シミュレーションを行った (繰り返し回数: 5000 回)。Memory capacity は 1 から 15 の範囲を、memory decay は 1 から memory capacity の範囲を、utility rate は 0.0 から 1.0 (0.02 刻み) の範囲の値を取り得るものとした。6120 通り $([1+2+3...13+14+15] \times 51)$ 全てのパラメータの組み合わせに対して二度見行動

に関する 3 種類のプロットを行った。例えば図 5 は、memory capacity = 10、memory decay = 2、utility rate = 0.9 の条件でシミュレーションした時の、1) サッケード毎の二度見行動の割合(左)、2) 一度見と二度見の間隔(サッケード数)(中央)、3) 各試行におけるサッケード数(右)の分布を示したものである。

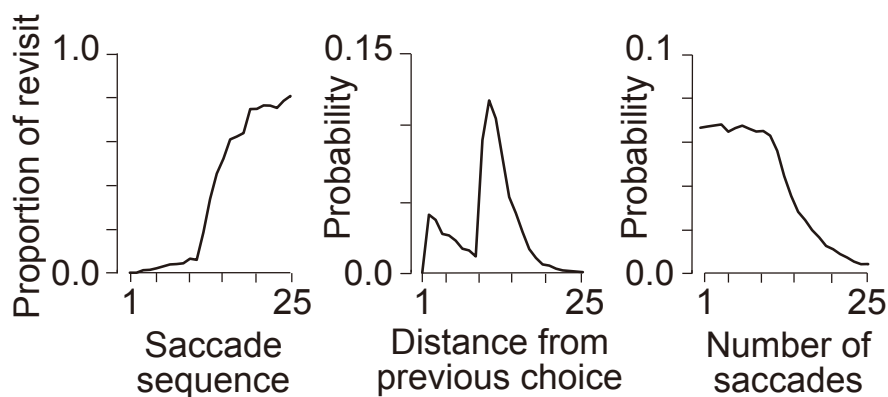


図 5. モンテカルロ・シミュレーションの一例

memory capacity = 10、memory decay = 2、utility rate = 0.9 の時の、1) サッケード毎の二度見行動の割合、2) 一度見と二度見の間隔(サッケード数)、3) 各試行におけるサッケード数の分布。

全 6120 組のパラメータについて行ったシミュレーションの結果と実際の行動データとの一致率を決定係数(CD: coefficient of determination)にて定量した。CD は以下の式で定義した(Gomi et al., 1998)。

$$CD_i = 1 - (M - S_i)^2 / \Sigma[M - \text{mean}(S_i)]^2$$

ここで、 S_i は i 番目のパラメータの組み合わせから予測された 3 種類の分布 (Simulation) であり、 M は被験体 (Monkey) から得た実データを表している。 S_i と M を計算する際には、3 種類の分布の曲線下面積が等しく 1 になるように正規化を行った。このようにして計算される CD が 1 に近いほどモデルが実データをよく説明できていると考えた。このような操作を各サル、各実験毎に行い、最適化されたパラメータの組み合わせを決定した。セッション毎に算出されたパラメータの組み合わせがその個体に固有のものであるかを調べるために、正規化したパラメータ

の全組み合わせの平方和を個体内と個体間に分けて算出し、比較を行った。また、ケタミン投与実験において、推定された各パラメータの生理食塩水と薬剤投与条件間の比較には、ダネット検定を用いた。また、AChR 作動薬及び拮抗薬の投与実験において、推定された各パラメータの生理食塩水と薬剤投与条件間の比較には、2-way ANOVA を用いた。

結果

採餌課題においては、二度見行動を避けながらできるだけ早期に標的を見つける行動が要求される。行動実験で用いた3頭のサルは、視覚探索中に明らかな戦略(全ての試行で端から探索する等)をとることはなかったが、隣接した視覚刺激をより選択しやすい傾向がみられた。実際3頭のサルにおいて、最初の5回のサッケードの振幅は、ランダムなサッケードと比較し有意に異なっていた(9.16 ± 1.02 対 19.32 ± 0.15 , 両側t検定; $t_{(21)} = 49.0$, $P = 10^{-23}$)。いずれの個体もほとんどの試行で標的に辿り着き、報酬を得ることができた(正解率:サル S; 90.8%, O; 97.6%, E; 87.2%)。

モデルに基づいた行動の評価

実際のデータ解析を行う前に各パラメータの変化に対してモデルの出力がどのように変化するのか検討した。シミュレーションから得られたデータに対して、二度見行動に関する3種類のプロットを行ったところ、サッケードの順番に対する二度見行動の割合は、記憶容量(memory capacity)と利用率(utility rate) (図6左)の変化に鋭敏に反応した。しかし、忘却率(memory decay)の変化はこのプロットには影響を与えなかった。同様に、各試行におけるサッケードの数に関しても、記憶容量と利用率の変化に鋭敏に反応したが、忘却率の変化はこの分布に影響を与えなかった。一方、初回に探索してから二度目に探索するまでのサッケードの数(distance from previous choice)に関しては、記憶容量、利用率、忘却率いずれのパラメータの変化に対しても鋭敏に反応した(図6中央)。

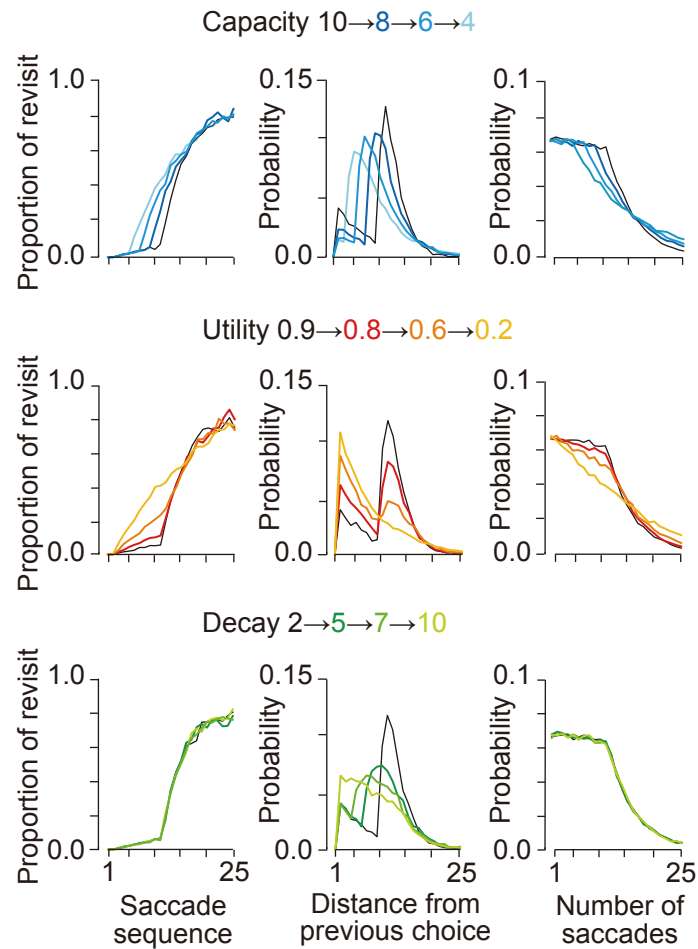


図 6. 各パラメータのシミュレーション結果への影響

1) サッケード毎の二度見行動の割合、2) 一度見と二度見の間隔(サッケード数)、3) 各試行におけるサッケード数の分布。Memory capacity = 10、memory decay = 2、utility rate = 0.9 を基準としてパラメータを変化させた。

次に、これらのシミュレーションデータを用い、実際のサルの行動を説明できる最適なパラメータを探った。図 7 は、複数セッションから得られた 3 頭のサルのデータ(図 7 灰色のヒストグラム)と最もよく適合するモデルの予測(図 7 カラー)を示す。各サルで最適化されたパラメータの組み合わせと決定係数を図の右上に示す。最適化されたパラメータの組み合わせは個体毎に異なるが、決定係数はいずれも 0.92 以上と高い値であった。

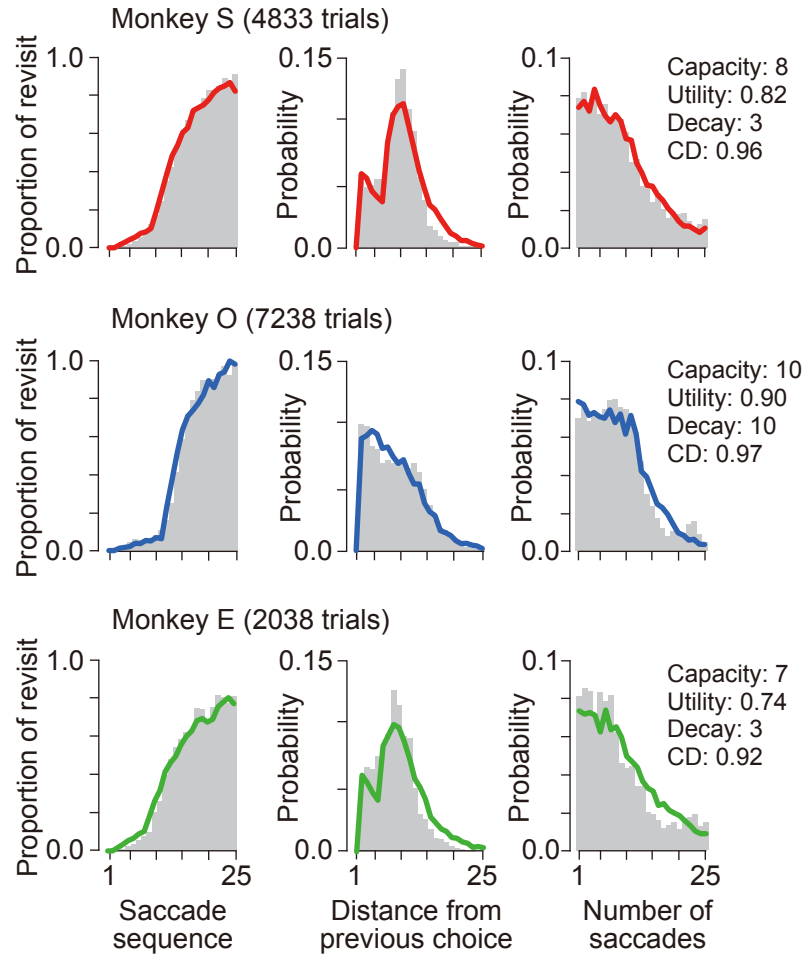


図 7. 行動データとモデルによるフィッティング

実際の行動データ(灰色のヒストグラム)と最適化されたモデル(カラーの線)。各個体において、複数のセッションを合計したデータを用いた(サル S: 9、サル O: 9、サル E: 4 セッション)。各個体で最適化されたパラメータと決定係数(CD)をそれぞれ右上に示した。

このようにして算出されたパラメータが各個体の特徴を再現性よく捉えているか調べるために、最適化されたパラメータを各セッションで算出した(図 8)。試行数が、358~1173 とばらついているため、モデルの適合度はデータ数の少ないセッションにおいてはやや悪化するものの、決定係数の平均値は概ね高かった(0.90 ± 0.05 , 範囲 0.74–0.95, $n = 22$ セッション)。3 つのパラメータの組み合わせは各サルの特徴をよく捉えているように見える。個体内(セッション間)変動と個

体間変動を比較すると、前者は後者より有意に小さかった(両側 t 検定: $t_{(229)} = -4.76$, $P = 10^{-6}$)。

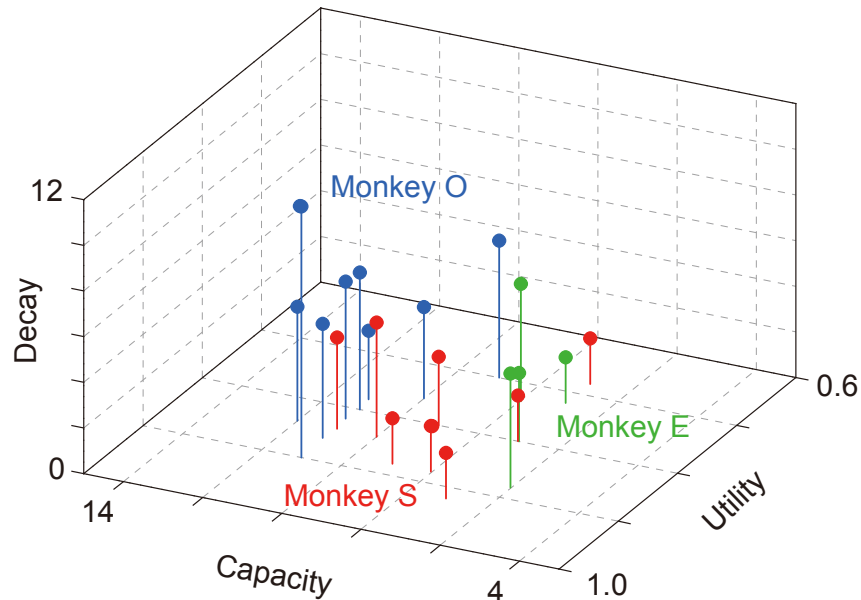


図 8. 各セッションでのパラメータの推定値

ケタミン投与による眼球運動系への影響

次に、作業記憶障害の薬理的動物モデルとされる低用量のケタミンの投与を行った。ケタミンは、認知機能に影響を与えるが、同時に脳幹の眼球運動回路(特に眼位信号を生成する神経積分器)に直接影響し、サッケード後のドリフトや潜時の延長を来すことも知られている(Godaux et al., 1990; Mettens et al., 1990; Shen et al., 2010)。実際、我々の実験でもサッケード後のドリフトとサッケード間間隔の延長が観察された(図 9A)。これを定量化するために、サッケード直後の 100ms 間の眼球位置の変位(ドリフトサイズ)とサッケード間の時間間隔(intersaccadic interval; ISI)を測定した(図 9B)。

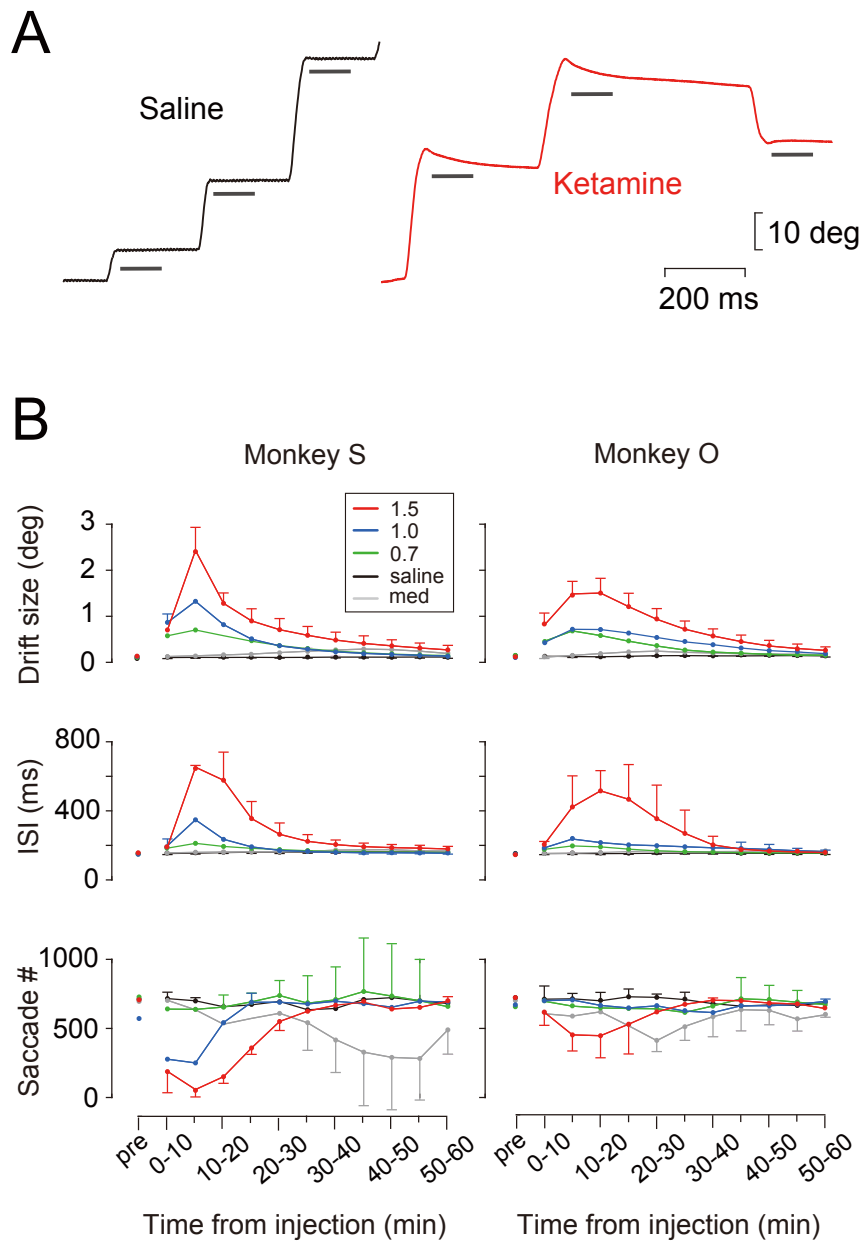


図 9. 眼球運動に対するケタミンの影響

A: ケタミン (1.5 mg/kg) 投与前後の眼球位置のトレース (赤色)。サッケード後のドリフトは 100 ms 中 (黒の横線) の眼位変化で定量した。

B: サッケード後ドリフトの大きさ (上段)、サッケード間隔 (中段)、サッケード数 (下段) の時間経過を薬物投与条件毎に示した。エラーバーは、各時点の最大値と最小値の 1SD のみをプロットしている。med: メドミジン。

いずれのサルにおいても、ドリフトの大きさ、サッケード間隔、サッケード数は用量依存性に変化し、投与後 15 分以内に最大値に達した(図 9B)。ただし、ケタミン投与後に見られたドリフトの大きさは、視覚刺激間の最小距離である 4° よりも十分小さく、ドリフトが刺激選択に影響した可能性は極めて低いと考えられた。一方、ケタミンと同様に麻酔導入薬として広く用いられているメドミジンの投与では、ドリフトは認められずサッケード間隔も変化しなかったが、投与後 30 分以降でサッケード数が減少した。

いずれの個体も薬物投与下で問題なく視覚探索を行うことができたが、眼球速度の低下が見られた。20° のサッケードに対応する眼球速度を検定し、定量解析を行うために、サッケードの振幅と眼球速度との関係(main sequence)に対して、指数関数を以下の式でフィッティングした。

$$\dot{E} = \dot{E}_{\max} * [1 - \exp(-\tau * \text{Amp})]$$

ここで、 $\dot{E}$ と Amp はそれぞれ各サッケードの眼球速度と振幅を表し、 $\dot{E}_{\max}$ はセッション内で観察された最大眼球速度を表している。(図 10A、C)。次に眼球速度の変化を定量解析した(図 10B、D)。薬物投与実験においていずれも有意な減少を認めた(ダネット検定, $P < 0.01$)。また、ケタミンの用量依存性を調べたところ、1 頭でのみケタミンの用量と眼球運動速度に有意な相関を認めた(スピアマンの順位相関検定, サル O, $\rho_{(9)} = -0.87, P < 0.01$)。

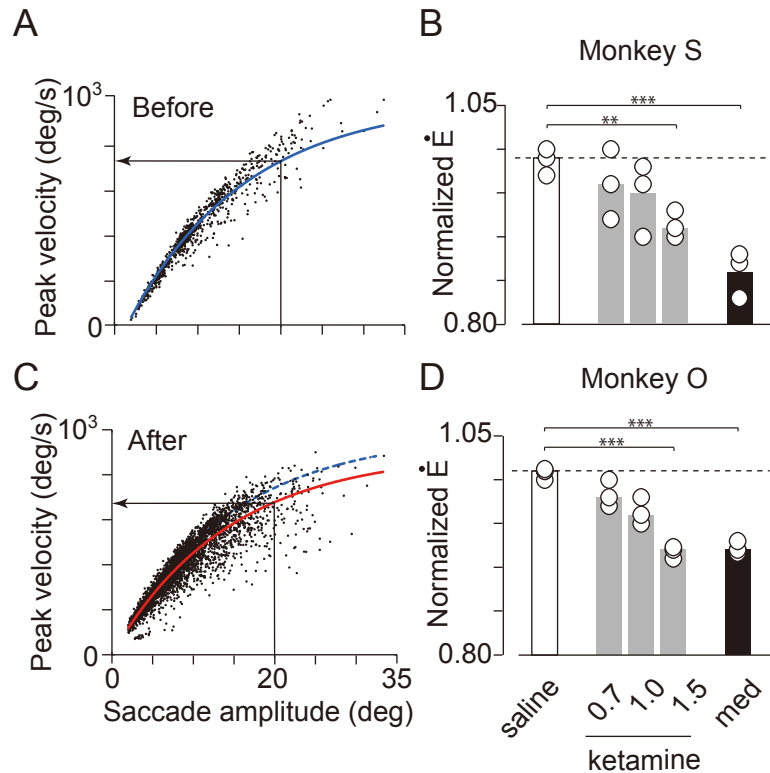


図 10. ケタミン投与による眼球速度への影響

ケタミン (1.5 mg/kg) 投与前 (A) と投与後 60 分間 (C) のサッケード振幅と速度の関係。フィッティングした曲線をカラーで示す。図の矢印は、 20° の振幅における眼球速度を示す。B, D: 投与前 10 分間のデータで正規化した 20° のサッケード速度。各条件には、3 セッションずつデータを含む。白色: 生理食塩水、灰色: ケタミン、黒色: メデトミジン。** $P < 10^{-3}$ 、*** $P < 10^{-4}$

ケタミン投与による作業記憶への影響

次に、低用量ケタミンが作業記憶に与える影響を調べた。図 11 は、ケタミン (1.5 mg/kg) と生理食塩水を投与した各 3 セッションのデータに最も適合したシミュレーション結果を示す。セッション間のばらつきは見られるが、投与条件で明らかな分布の違いが認められる。

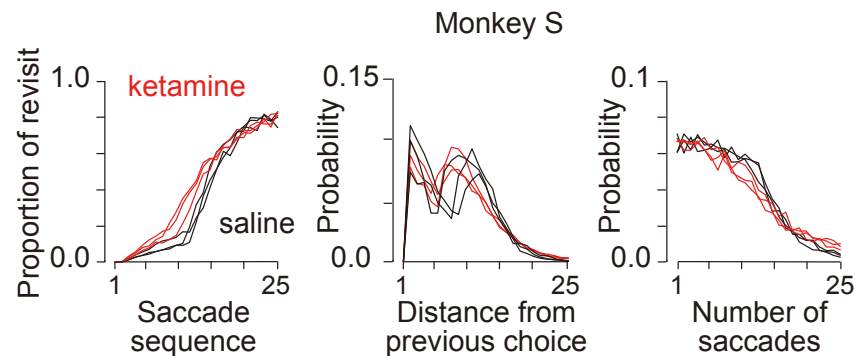


図 11. ケタミンと生理食塩水投与条件の二度見行動における違い
ケタミン(1.5 mg/kg)投与実験と生理食塩水投与実験のデータに最も適合したモデルの分布をプロットしている(各条件 3 セッションずつ)。

図 12 は、2 頭のサルで行った全 30 セッション(ケタミン: 18 セッション、メドミジン: 6 セッション、生理食塩水: 6 セッション)の結果をまとめたものである。全ての実験において、決定係数は 0.84 以上であり、フィッティングの精度は十分高かった。いずれのサルにおいてもケタミンでは記憶容量が有意に減少した(ダネット検定, $P < 0.05$)。また、ケタミンの用量依存性は見られなかった(スピアマンの順位和検定, $\rho_{(9)} = 0.59$, $P = 0.12$ [サル S], $\rho_{(9)} = 0.06$, $P = 0.89$ [サル O])。同様に記憶の利用率に関してもケタミン投与で有意な減少を認めた(ダネット検定, $P < 0.05$ [両サル]。また、1 頭のサルでのみ、用量依存性を認めた(スピアマンの順位和検定, $\rho_{(9)} = -0.79$, $P < 0.05$ [サル O], $\rho_{(9)} = 0.24$, $P = 0.55$ [サル S])。一方、忘却率に関しては、いずれのサルでも有意な変化が見られなかった($P = 0.73$ [サル S], $P = 1.00$ [サル O])。一方、メドミジンではいずれのパラメータにおいても変化が見られなかった(ダネット検定, 記憶容量: $P = 0.22$ [サル S], $P = 0.89$ [サル O], 利用率: $P = 0.91$ [サル S], $P = 0.82$ [サル O], 忘却率: $P = 0.53$ [サル S], $P = 0.69$ [サル O])。

生理食塩水投与条件と比べた時のケタミン(1.5 mg/kg)による各パラメータの平均変化率は、サル S と O において、9.4%、19.6%の記憶容量の減少、78.2%、34.7%の利用率の減少、11.1%、37.5%の忘却率の増加であった。また、図 9 で示した眼球運動系への影響が強く出ている薬剤投与後 15 分間のデータを除外して行った解析においても

同様の結果が得られた(ダネット検定, 記憶容量: ケタミン(1.5 mg/kg), $P < 0.05$ [サル S、 $P < 0.05$ [サル O]; メデトミジン, $P = 0.22$ [サル S]、 $P = 0.89$ [サル O]; 利用率: ケタミン(1.5 mg/kg), $P = 0.05$ [サル S]、 $P = 0.05$ [サル O]; メデトミジン, $P = 0.85$ [サル S]、 $P = 0.77$ [サル O]; 忘却率: ケタミン(1.5 mg/kg), $P = 0.73$ [サル S]、 $P = 0.74$ [サル O]; メデトミジン, $P = 0.53$ [サル S]、 $P = 0.65$ [サル O])。

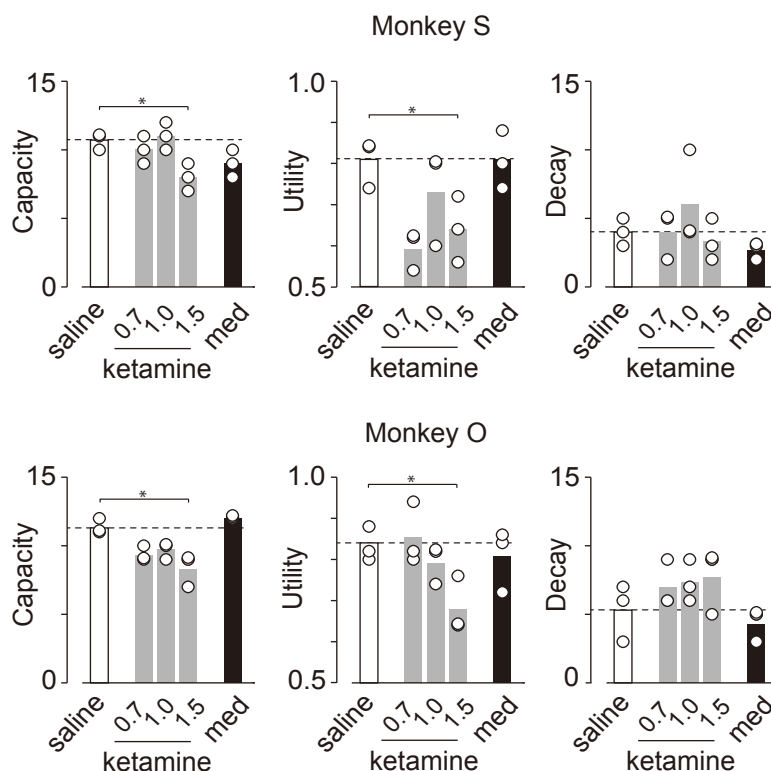


図 12. ケタミンの作業記憶への影響

投与後 60 分間のデータを用いて 3 つのモデルパラメータの推定値を求めた。

* $P < 0.05$

ニコチン性 AChR (nAChR) の作動薬及び拮抗薬の影響

nAChR も様々な認知機能に関与することが知られているため、同受容体の作動薬と拮抗薬を投与して採餌行動への影響を調べた。図 13A は、2 頭のサルにおけるニコチン投与後のデータを生理食塩水投与後のデータと比較している。サッケードの順番に対する二度見行動の頻度(図 13A 左)はニコチン投与条件で明らかに減少しており、

横軸が小さい値においてより顕著である(矢印)。図 13B に比較のため、図 11 で示したケタミン投与条件のデータを再掲する。

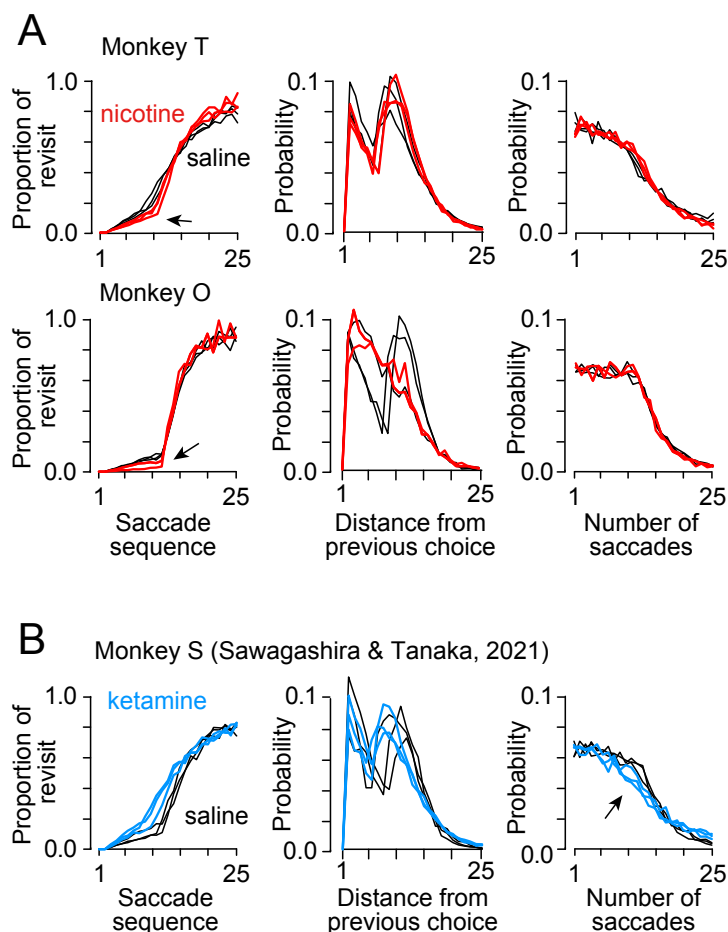


図 13. ニコチンの作業記憶への影響

A: ニコチン ($24 \mu\text{g/kg}$) と生理食塩水投与実験のデータに対する最適化されたモデルの分布(各条件 3 セッションずつ)。B: ケタミン投与条件(比較のため図 11 を再掲)。

図 14A と表 2 に 3 頭のデータをまとめる。ニコチン (24 及び $56 \mu\text{g/kg}$)、メカミラミン (0.01 mg/kg) 投与下において、有意な利用率の上昇を認めた (2-way ANOVA; $P < 0.05$, 表 2) が、記憶容量と忘却率に関しては有意な変化を認めなかった (2-way

ANOVA; 記憶容量: $P < 0.05$, 忘却率: $P < 0.05$, 表 2)。個体毎に検定を行ったところ、ニコチンは 3 頭中 2 頭で有意であった(両側 t 検定: $24 \mu\text{g/kg}$, $t_{(4)} = 5.1$, $P < 0.01$ [サル T], $t_{(7)} = 1.3$, $P = 0.24$ [サル N], $t_{(4)} = 3.2$, $P = 0.03$ [サル O], $56 \mu\text{g/kg}$, $t_{(4)} = 3.2$, $P = 0.03$ [サル T], $t_{(7)} = 0.13$, $P = 0.90$ [サル N], $t_{(3)} = 3.9$, $P = 0.03$ [サル O]) が、メカミラミンはいずれの個体でも有意ではなかった(両側 t 検定: $t_{(8)} = 1.8$, $P = 0.11$ [サル T], $t_{(6)} = 0.0$, $P = 1.0$ [サル N], $t_{(4)} = 2.7$, $P = 0.06$ [サル O])。

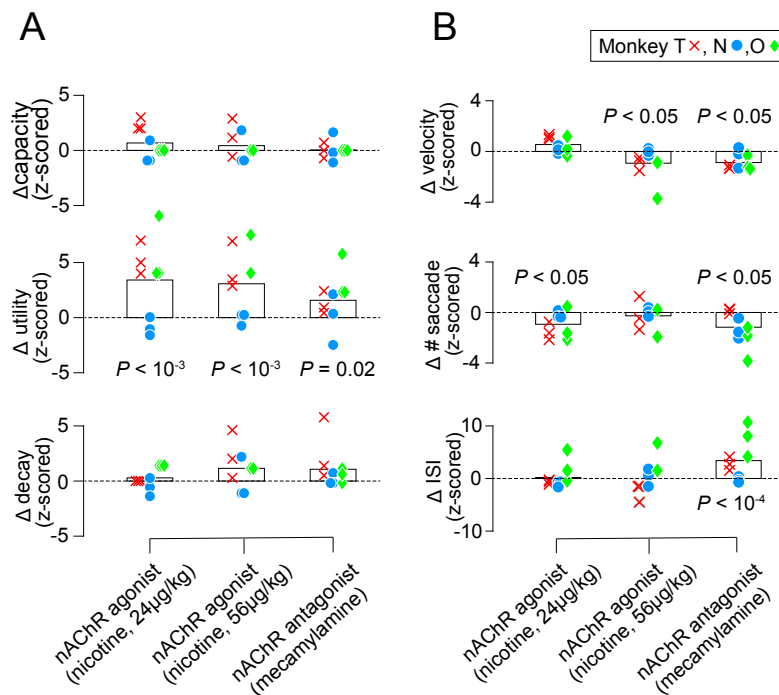


図 14. nAChR 作動薬及び拮抗薬の影響

3 種類のモデルパラメータ(A)と眼球運動パラメータ(B)の変化。データは生理食塩水条件で Z スコア化した。白色のバーは、各条件の平均値。

図 14B と表 3 に nAChR 作動薬及び拮抗薬の眼球運動に対する影響の結果を示す。ニコチン ($24 \mu\text{g/kg}$) とメカミラミン (0.01 mg/kg) は、サッケード数の有意な減少を示した (2-way ANOVA; $P < 0.05$, 表 3)。ニコチン ($56 \mu\text{g/kg}$) とメカミラミン (0.01 mg/kg) は、眼球速度の有意な減少を示した (2-way ANOVA; $P < 0.05$, 表 3)。メカミ

ラミン (0.01 mg/kg) は、サッケード間隔の有意な上昇を示した (2-way ANOVA; $P < 10^{-4}$, 表 3)。

ムスカリン性 AChR (mAChR) の作動薬及び拮抗薬の影響

mAChR の作動薬及び拮抗薬も様々な認知機能に対する強力なモジュレータとして知られている (Cools and Arnsten, 2021; Liu et al., 2018, 2017; Sarter and Lustig, 2019; Thiele and Bellgrove, 2018)。しかし、採餌行動課題中のサルに投与して作業記憶のパラメータの変化を調べたところ、いずれのパラメータにも変化が見られなかった (図 15A 及び表 2)。mAChR 作動薬及び拮抗薬の眼球運動に対する影響の結果を示す (図 15B)。スコポラミンのみが、眼球運動速度の有意な減少を示した (2-way ANOVA; $P < 0.05$, 表 3)。

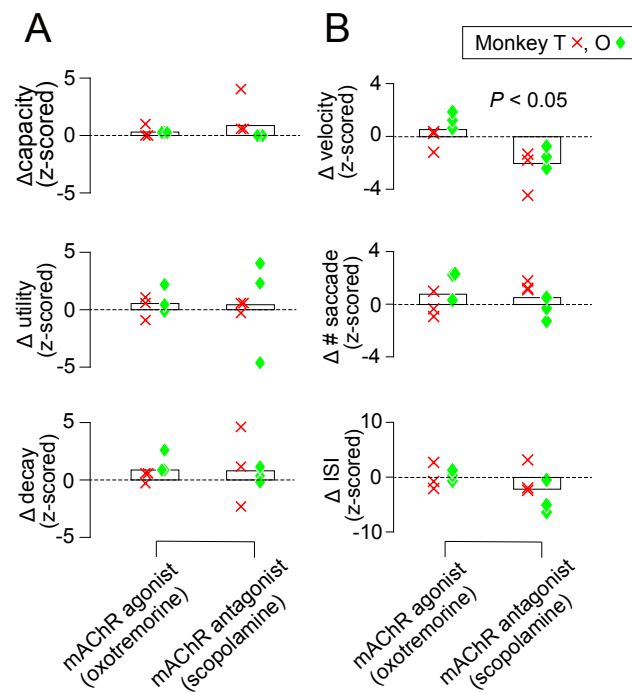


図 15. mAChR 作動薬及び拮抗薬の影響

3 種類のモデルパラメータ(A)と眼球運動パラメータ(B)の変化。データは生理食塩水条件で Z スコア化した。白色のバーは、各条件の平均値。

表 2. 作業記憶への影響

		Model parameters			ANOVA results		
		Animals	Saline	Drug	Drug	Monkey	Interaction
Nicotine (24 µg/kg)	Capacity	T	7.0 ± 1.0	9.3 ± 0.6	F(1, 20) = 3.4 $p = 0.085$	F(2, 20) = 5.1 $p = 0.02$	F(2, 20) = 5.1 $p = 0.02$
		N	4.5 ± 0.6	4.3 ± 0.6			
		O	11.0 ± 0.0	11.0 ± 0.0			
	Utility	T	0.68 ± 0.02	0.79 ± 0.03	F(1, 20) = 26.0 $p < 10^{-3}$	F(2, 20) = 11.3 $p < 10^{-2}$	F(2, 20) = 11.3 $p < 10^{-2}$
		N	0.92 ± 0.07	0.85 ± 0.06			
		O	0.85 ± 0.01	0.92 ± 0.04			
	Decay	T	2.0 ± 0.0	4.0 ± 1.0	F(1, 20) = 0.7 $p = 0.41$	F(2, 20) = 3.0 $p = 0.08$	F(2, 20) = 3.0 $p = 0.08$
		N	3.7 ± 1.2	3.0 ± 1.0			
		O	5.7 ± 3.8	11.0 ± 0.0			
Nicotine (56 µg/kg)	Capacity	T	8.3 ± 0.57	9.0 ± 1.0	F(1, 19) = 0.5 $p = 0.48$	F(2, 19) = 0.5 $p = 0.60$	F(2, 19) = 0.5 $p = 0.60$
		N	5.0 ± 1.10	5.0 ± 1.73			
		O	11.0 ± 0.0	10.5 ± 0.71			
	Utility	T	0.68 ± 0.04	0.83 ± 0.08	F(1, 19) = 28.5 $p < 10^{-3}$	F(2, 19) = 8.7 $p < 10^{-2}$	F(2, 19) = 8.7 $p < 10^{-2}$
		N	0.90 ± 0.08	0.89 ± 0.05			
		O	0.85 ± 0.01	0.92 ± 0.03			
	Decay	T	2.7 ± 1.2	5.3 ± 2.5	F(1, 19) = 3.2 $p = 0.09$	F(2, 19) = 1.25 $p = 0.32$	F(2, 19) = 1.25 $p = 0.32$
		N	4.33 ± 1.21	4.3 ± 2.3			
		O	5.67 ± 3.79	10.0 ± 0.0			
Mecamylamine	Capacity	T	10.0 ± 1.41	10.0 ± 1.00	F(1, 23) = 0.01 $p = 0.92$	F(2, 23) = 0.01 $p = 0.99$	F(2, 23) = 0.01 $p = 0.99$
		N	6.2 ± 1.10	6.3 ± 1.53			
		O	11.0 ± 0.0	11.3 ± 0.58			
	Utility	T	0.73 ± 0.08	0.83 ± 0.08	F(1, 23) = 7.3 $p = 0.02$	F(2, 23) = 2.8 $p = 0.09$	F(2, 23) = 2.8 $p = 0.09$
		N	0.86 ± 0.06	0.86 ± 0.13			
		O	0.85 ± 0.01	0.89 ± 0.02			
	Decay	T	3.4 ± 1.1	6.3 ± 3.2	F(1, 23) = 3.8 $p = 0.07$	F(2, 23) = 2.1 $p = 0.16$	F(2, 23) = 2.1 $p = 0.16$
		N	5.20 ± 1.1	5.3 ± 0.58			
		O	5.67 ± 3.79	7.67 ± 2.52			
Oxotremorine	Capacity	T	9.0 ± 1.00	9.3 ± 0.58	F(1, 12) = 0.45 $p = 0.52$	F(1, 12) = 0.01 $p = 0.94$	F(1, 12) = 0.01 $p = 0.94$
		O	10.8 ± 0.96	11.0 ± 0.0			
	Utility	T	0.71 ± 0.08	0.73 ± 0.08	F(1, 12) = 0.83 $p = 0.39$	F(1, 12) = 0.24 $p = 0.64$	F(1, 12) = 0.24 $p = 0.64$
		O	0.91 ± 0.03	0.93 ± 0.04			
	Decay	T	3.3 ± 1.2	3.7 ± 0.6	F(1, 12) = 2.88 $p = 0.12$	F(1, 12) = 1.3 $p = 0.29$	F(1, 12) = 1.3 $p = 0.29$
		O	9.50 ± 0.58	10.3 ± 0.58			
Scopolamine	Capacity	T	9.7 ± 0.58	10.7 ± 1.15	F(1, 11) = 1.8 $p = 0.22$	F(1, 11) = 1.8 $p = 0.22$	F(1, 11) = 1.8 $p = 0.22$
		O	11.0 ± 0.00	11.3 ± 0.58			
	Utility	T	0.79 ± 0.02	0.79 ± 0.01	F(1, 11) = 0.1 $p = 0.76$	F(1, 11) = 0.01 $p = 0.92$	F(1, 8) = 0.01 $p = 0.92$
		O	0.85 ± 0.01	0.86 ± 0.05			
	Decay	T	4.3 ± 0.6	5.0 ± 2.0	F(1, 11) = 0.53 $p = 0.49$	F(1, 11) = 0.11 $p = 0.75$	F(1, 11) = 0.11 $p = 0.75$
		O	5.67 ± 3.79	7.3 ± 2.52			

表 3. 眼球運動への影響

		Saccade parameters			ANOVA results		
		Animals	Saline	Drug	Drug	Monkey	Interaction
	Velocity	T	687 ± 8.3	697 ± 1.5	F(1,20) = 2.1 $p = 0.17$	F(2,20) = 0.65 $p = 0.54$	F(2,20) = 0.65 $p = 0.54$
		N	744 ± 10.6	745 ± 3.3			
		O	774 ± 14.4	779 ± 11.2			
	Nicotine (24 µg/kg)	T	8.3 ± 0.3	7.8 ± 0.2	F(1,20) = 4.6 $p = 0.049$	F(2,20) = 0.88 $p = 0.44$	F(2,20) = 0.88 $p = 0.44$
		N	9.9 ± 1.0	9.7 ± 0.3			
		O	8.8 ± 0.3	8.4 ± 0.4			
	ISI	T	220 ± 6.0	216 ± 2.5	F(1,20) = 0.1 $p = 0.77$	F(2,20) = 2.6 $p = 0.11$	F(2,20) = 2.6 $p = 0.11$
		N	209 ± 1.0	208 ± 0.6			
		O	185 ± 1.5	188 ± 4.6			
	Velocity	T	699 ± 16.0	684 ± 8.81	F(1,19) = 5.3 $p = 0.04$	F(2,19) = 1.9 $p = 0.18$	F(2,19) = 1.9 $p = 0.18$
		N	737 ± 11.4	737 ± 3.11			
		O	774 ± 14.4	741 ± 29.1			
	Nicotine (56 µg/kg)	T	7.68 ± 0.31	7.62 ± 0.42	F(1,19) = 0.45 $p = 0.52$	F(2,19) = 0.29 $p = 0.76$	F(2,19) = 0.29 $p = 0.76$
		N	9.00 ± 0.39	9.02 ± 0.14			
		O	8.75 ± 0.28	8.51 ± 0.42			
	ISI	T	219 ± 2.0	214 ± 3.46	F(1,19) = 0.77 $p = 0.39$	F(2,19) = 6.02 $p = 0.01$	F(2,19) = 6.02 $p = 0.01$
		N	210 ± 1.67	211 ± 2.78			
		O	185 ± 1.53	191 ± 5.66			
Mecamylamine	Velocity	T	688 ± 17.6	666 ± 2.7	F(1,23) = 5.29 $p = 0.03$	F(2,23) = 0.46 $p = 0.64$	F(2,23) = 0.46 $p = 0.64$
		N	736 ± 12.0	731 ± 10.0			
		O	774 ± 14.4	760 ± 8.41			
	# of saccades	T	7.38 ± 0.80	7.48 ± 0.16	F(1,23) = 7.64 $p = 0.01$	F(2,23) = 2.83 $p = 0.09$	F(2,23) = 2.83 $p = 0.09$
		N	8.90 ± 0.30	8.50 ± 0.24			
		O	8.75 ± 0.28	8.12 ± 0.38			
	ISI	T	210 ± 4.28	222 ± 5.51	F(1,23) = 29.6 $p < 10^{-4}$	F(2,23) = 12.4 $p < 10^{-3}$	F(2,23) = 12.4 $p < 10^{-3}$
		N	209 ± 2.83	208 ± 1.53			
		O	185 ± 1.53	196 ± 5.03			
Oxotremorine	Velocity	T	700 ± 12.9	698 ± 11.2	F(1,12) = 1.16 $p = 0.31$	F(1,12) = 2.05 $p = 0.19$	F(1,12) = 2.05 $p = 0.19$
		O	760 ± 11.6	774 ± 7.18			
	# of saccades	T	7.68 ± 0.33	7.66 ± 0.32	F(1,12) = 1.86 $p = 0.21$	F(1,12) = 2.26 $p = 0.17$	F(1,12) = 2.26 $p = 0.17$
		O	7.62 ± 0.34	8.18 ± 0.39			
	ISI	T	220 ± 2.31	220 ± 5.69	F(1,12) = 0.05 $p = 0.83$	F(1,12) = 0.05 $p = 0.83$	F(1,12) = 0.05 $p = 0.83$
		O	187 ± 2.06	188 ± 2.00			
Scopolamine	Velocity	T	718 ± 15.0	680 ± 25.3	F(1,11) = 8.92 $p = 0.02$	F(1,11) = 0.51 $p = 0.50$	F(1,11) = 0.51 $p = 0.50$
		O	774 ± 14.4	752 ± 12.0			
	# of saccades	T	7.10 ± 0.25	7.45 ± 0.09	F(1,11) = 1.12 $p = 0.32$	F(1,11) = 3.05 $p = 0.12$	F(1,11) = 3.05 $p = 0.12$
		O	8.75 ± 0.28	8.66 ± 0.25			
	ISI	T	210 ± 6.66	207 ± 20.6	F(1,11) = 2.6 $p = 0.15$	F(1,11) = 1.82 $p = 0.21$	F(1,11) = 1.82 $p = 0.21$
		O	185 ± 1.53	179 ± 4.73			

考察

全般的に実験動物のパフォーマンスは非常に高く、課題の正解率は 87%以上であった。採餌モデルによると、3 頭のサルの記憶容量は、7–10、利用率は 0.74–0.90 と推定された。また、低用量のケタミン投与により、前者は 15%低下し、後者は 57%低下した。これらの結果から、ケタミンによる作業記憶の劣化は、主に探索的行動が増加したことによると考えられる。一方、AChR の関与については、ニコチン (nAChR 作動薬) とメカミラミン (nAChR 拮抗薬) がともに短期記憶の利用率を増加させたが、個体別の解析では後者の効果は有意ではなかった。

採餌モデルの妥当性と有用性

採餌モデルから見積もられた作業記憶のパラメータは、実験セッション間で多少の変動が見られたものの、個体間での変動よりも有意に小さかった(図 8)。このことから採餌モデルは、各個体の特性を精度よく抽出できていたと考えられる。モデルによるシミュレーションでは、記憶容量と利用率は、二度見行動を同方向に変化させるように見えるが、Baddeley らのマルチコンポーネントモデルで当てはめると、記憶容量はスレーブシステムに対応し、利用率は中央実行系に対応するパラメータであると考えられる。さらに、図 8 でプロットした全データを用いて解析すると、記憶容量と利用率に相関は見られなかった(スピアマンの順位和検定, $\rho_{(22)} = 0.25$, $P = 0.27$)。このことから、これら 2 つのパラメータはシミュレーション上類似した挙動を示すものの、それぞれ異なる脳機能を反映している可能性がある。

本研究で推定された記憶容量は 7 から 10 であり、先行研究と比べて大きくなった(図 5)。記憶容量の推定には、遅延期間を挟んだサンプル期間とテスト期間に連続的に提示された刺激セットの違いを検出する変化検出課題が用いられることが多く、ヒトで 4、サルで 2 程度と見積もられる(Buschman et al., 2011; Elmore et al., 2011; Heyselaar et al., 2011; Luck and Vogel, 1997; Saiki, 2002)。本研究では、サルが隣り合った視覚刺激を順に探索するような明らかな戦略をとることはなかったが、視覚刺激の幾何学的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していた可能性は否定できない。ヒトを対象とした先行研究では、採餌課題中の記憶容量は 12 以上とする報告もあり、これを支持する(Dickinson and Zelinsky, 2007)。また変化検出課題では、視覚刺激の場所と同時に色や形を記憶する必要があるが、本研究で用いた採餌課題では、一度探索した視覚刺激が標的か否かを記憶するだけなので、記憶の負荷の程度も異なっている。こうした違いも先行研究との違いを説明できるかもしれない。今後、採餌モデルに相対的な視覚刺激の位置の情報などを組み込むことができれば、より正確なパラメータの推定が可能となるかもしれない。

今回の採餌モデルでは、記憶容量に加えて 2 つのパラメータを組み込んだ。利用率は、短期記憶の想起確率を表し、想起できなければ動物はランダムな探索を行う。採餌行動中に探索した場所を忘れてしまった場合、次の探索をあてずっぽうに行なってしまうような状況であり、ごく自然なパラメータと考えられる。一方、忘却率は短期記憶の容量が上限に達した際に、記憶を消去する順番を規定するパラメータである。これが小さければ古い記憶から失われ、大きい値であれば記憶した順番に関わらずランダムに忘れることになり、今回の実験では、3 から 10 の値となった(図 5)。シミュレーションによると忘却率は、二度見行動の分布に大きな影響を与えなかったため、他のパラメータより行動への影響は小さいように思われる。しかし、一度記憶したものをどのように失うかを規定することが重要であることは間違いないだろう。また、各個体内で、このパラメータは固有の値をとるため、作業記憶の異なる機能を反映していると考えられる。

現在までに開発されてきた前頭葉機能の検査バッテリーは、主に正解率や反応時間を測定するものがほとんどであり、検査者が付きっきりで面談を行いながら検査を進めていく。時に複雑な教示を要する場合もあるため、重症度の高い患者や小児、高齢者には遂行が難しいこともある。しかしながら、今回我々が開発した採餌行動課題は、難しい教示を必要とせず、単に「できるだけ早く制限時間以内に正解を見つけてください」と被験者に伝えるのみであり、検査者の負担も少ない。加えて、30 分程度の計測時間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利点もある。近年では安価な眼球運動測定装置が市場に出回っているため、コスト面でのハードルも高くない。本研究で用いた採餌行動課題をベースとしながら、視覚刺激の総数を増やすなどの若干の修正を加えれば、すぐに臨床応用できると考えられる。

低用量ケタミンの作業記憶に与える影響

低用量のケタミンが作業記憶を劣化させることは、齧歯類や霊長類を対象とした多くの研究で報告されている(Blackman et al., 2013; Condy et al., 2005; Enomoto and Floresco, 2009; Gil-da-Costa et al., 2013; Rushforth et al., 2011; Skoblenick and Everling, 2012; Wang et al., 2013; Wesierska et al., 1990)。ヒトでも、低用量のケタミン投与で統合失調症に類似の精神病症状や認知機能障害を呈することが知られている(Lahti et al., 2001; Xu et al., 2015)。これらの先行研究はいずれも、ケタミンが作業記憶を劣化させること示しているが、そのメカニズムは明らかにできていない。これに対し、本研究ではケタミンが短期記憶の利用率と記憶容量を減少させることを明らかにした。変化の割合からケタミンは前者に強く作用すると考えられる。

また、低用量のケタミンは、サッケード後のドリフトやサッケード間間隔の延長、サッケード数の減少など眼球運動の異常を生じさせ、その影響は投与後 15 分以内にピークをむかえた。こうした眼球運動の異常がモデルのパラメータ推定に影響した可能性も考えられた。しかし、ケタミン投与後に見られたドリフトの大きさは、視覚刺激間の最小距離である 4° よりも十分小さく、ドリフトが刺激選択に直接影響した可能性は低い。さらに、眼球運動への影響が強く見られた投与後 15 分間のデータを除外しても作業記憶に対するケタミンの効果は認められ、眼球運動の異常と作業記憶の障害が強く交絡しているとは考えにくい。また、 $\alpha 2$ アドレナリン受容体の作動薬であるメデトミジンはケタミン同様に眼球速度を減少させたが、作業記憶のパラメータには変化を及ぼさなかった。これらのことを考慮すると、短期記憶の利用率が減少し、探索的な行動(exploration)が増えるのはケタミンに特徴的なかもしれない。NMDA 受容体を介した機能の低下が想定される前頭葉損傷患者において、活用行動(exploitative behavior)が減少するという報告(Barcelo et al., 2000; Voytek et al., 2010)や、ルールの切り替えが必要となるウィスコンシンカードソーティングテスト中の保続エラーがケタミン投与により増加するという報告(Krystal et al., 2000)もあり、本研究の結果を支持している。

AChR 作動薬と拮抗薬の作業記憶に与える影響

ニコチンが作業記憶を改善させることは、実験動物やヒトで多くの報告がある(Heishman et al., 2010; Kangas and Branch, 2012; Katner et al., 2004; Levin et al., 1996; Sultana et al., 2013)。Katner らは、複数の認知課題をサルに訓練し、ニコチンが課題の成績を向上させ、特に難易度が上がるとその効果が顕著となることを明らかにした。我々の実験でも、ニコチン投与は認知課題の成績を向上させた。さらに本研究では、ニコチンが作業記憶の利用率も上昇させることを示した。つまり、単一の行動課題で、作業記憶のコンポーネントのいずれに有効であるかまで詳細に調べることができたのである。

予想に反して、メカミラミンも作業記憶の利用率を有意に上昇させたが、個体別の評価では、メカミラミンはいずれも有意水準に達しなかった。さらに、ニコチンと異なり、メカミラミンはサッケードに関するパラメータも大きく変化させた。このことから、メカミラミンの一次的な効果はサッケードに対するものであり、利用率の上昇は二次的に生じたものかもしれない。サッケードが遅くなった状況でも効率的な視覚探索を行うために、サルはより慎重な選択を行うよう行動を最適化した可能性がある。最終的にみられた作業記憶の利用率の上昇には、このような背景があるのかもしれない。

多くの先行研究で mAChR が作業記憶に関与することが示されている (Buccafusco and Terry, 2004; Ogura and Aigner, 1993; Vijayraghavan and Everling, 2021; Vijayraghavan et al., 2018; Witkin, 1989; Zhou et al., 2011)。しかし予想に反し、今回の実験では、mAChR の作動薬も拮抗薬も効果が認められなかった。これに関しては、用いた行動課題や薬剤の投与経路が先行研究と異なっていたことが関係しているのかもしれない。また、mAChR には、M1~5 の 5 つのサブタイプがあり、本研究で用いた作動薬と拮抗薬はいずれもサブタイプ非特異的なものであった。採餌行動課題における作業記憶のパラメータを変化させるためには、前頭葉に広く分布する M1 に対して特異的に作用する薬剤を選択すべきだったのかもしれない。

本研究の限界

本研究では、薬剤を全身投与したため、行動を変化させた脳内の作用部位を特定することができなかった。今後、局所的な薬剤投与や DREADD (designer receptors exclusively activated by designer drugs) などの技術と脳活動の計測を併用することで、そのメカニズムを詳細に検討する必要がある。

本研究の展望

認知機能に重要なドーパミン (Barnes et al., 2011; Castner et al., 2000; Cools and Arnsten, 2021; Wang et al., 2019)、やセロトニン (Cools and Arnsten, 2021; Mendelsohn et al., 2009; Ogren et al., 2008) の関連薬に関しても同様の実験系で調べる必要がある。これらの薬剤に関しても作業記憶のどのコンポーネントに作用するかを検討できる。さらに、ケタミンやニコチン投与でみられた作業記憶の利用率の変化が、作業記憶に特化したものなのか、他の実行機能に汎化できるものなのかを調べる必要がある。具体的には、ルールに基づいた短期記憶の操作を要するウィスコンシンカードソーティングテスト、ルールに基づいた行動の抑制を要するアンチサッケード課題、選択的注意課題などへの影響と相関を調べることで、他の実行機能に対する影響を検討できる。

結論

本研究から以下の知見が得られた。

- 作業記憶の複数の成分を定量化できる採餌行動課題 (oculomotor foraging task) と採餌モデル (foraging model) を新たに開発した。
- 低用量のケタミンによって、短期記憶の利用率が大きく低下し、記憶容量が軽度減少した。
- ニコチンの投与では、眼球運動への影響はほとんど認められず、短期記憶の利用率が向上した。

本研究では、単純な視覚探索中の眼球運動をモデルに基づいて解析し、短期記憶の容量、忘却率、利用率といった複数の機能を同時に評価することに初めて成功した。薬理学実験の結果から、ケタミンとニコチンは共に短期記憶の利用率を変化させることが明らかになった。今後は、これら薬剤の効果が作業記憶に特異的なものなのか、あるいは前頭連合野の担う他の実行機能にも共通してみられるものなのか、行動抑制や情報統合、選択的注意などに関連した認知課題も用いて調べる必要がある。また、作業記憶への影響が知られているドーパミン、セロトニン等の関連薬についても、採餌課題を用いることでその作用メカニズムを明らかにできると期待される。さらに、本課題を用いることで、従来の認知検査バッテリーでは困難であった小児、高齢者、重篤な精神疾患患者等の機能評価を簡単に行えるようになる可能性がある。

謝辞

本研究の遂行に関して、多くの方々にご協力頂きました。研究全般において直接ご指導ご鞭撻を賜り、本学位論文の作成におきましてもご助力を頂きました北海道大学大学院医学研究院・田中真樹教授に心より感謝申し上げます。また、鈴木真理様、宮口尚絵様には、事務手続き及び実験動物の管理等に関して多大なサポートを頂きました。その他、日々のディスカッションをはじめとし、研究に関する様々なご助言を頂いた北海道大学大学院医学研究院神経生理学教室の全ての皆様に深く感謝申し上げます。また、神経生理学教室への大学院進学をご快諾頂いた北海道大学大学院医学研究院精神医学教室・久住一郎教授にも深く感謝申し上げます。最後に、2019 年度から特別研究員(DC1)として日本学術振興会よりご支援を賜りました。ここに改めて感謝申し上げます。

利益相反

本研究に際し、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- Baddeley, A., and Della Sala, S. (1996). Working memory and executive control. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* *351*, 1397–1403; discussion 1403–1394.
- Baddeley, A.D., and Hitch, G. (1974). Working Memory. In *Psychology of Learning and Motivation*, G.H. Bower, ed. (Academic Press), pp. 47–89.
- Barcelo, F., Suwazono, S., and Knight, R.T. (2000). Prefrontal modulation of visual processing in humans. *Nat Neurosci* *3*, 399–403.
- Barnes, J.J., Dean, A.J., Nandam, L.S., O’Connell, R.G., and Bellgrove, M.A. (2011). The molecular genetics of executive function: role of monoamine system genes. *Biol Psychiatry* *69*, e127–143.
- Bisley, J.W., and Goldberg, M.E. (2010). Attention, intention, and priority in the parietal lobe. *Annu Rev Neurosci* *33*, 1–21.
- Blackman, R.K., Macdonald, A.W., 3rd, and Chafee, M.V. (2013). Effects of ketamine on context-processing performance in monkeys: a new animal model of cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* *38*, 2090–2100.
- Buccafusco, J.J., and Terry, A.V. (2004). Donepezil-induced improvement in delayed matching accuracy by young and old rhesus monkeys. *J Mol Neurosci* *24*, 85–91.
- Buschman, T.J., Siegel, M., Roy, J.E., and Miller, E.K. (2011). Neural substrates of cognitive capacity limitations. *Proc Natl Acad Sci U S A* *108*, 11252–11255.
- Castner, S.A., Williams, G.V., and Goldman-Rakic, P.S. (2000). Reversal of antipsychotic-induced working memory deficits by short-term dopamine D1 receptor stimulation. *Science* *287*, 2020–2022.
- Christophel, T.B., Klink, P.C., Spitzer, B., Roelfsema, P.R., and Haynes, J.D. (2017). The Distributed Nature of Working Memory. *Trends Cogn Sci* *21*, 111–124.
- Condy, C., Wattiez, N., Rivaud-Pechoux, S., and Gaymard, B. (2005). Ketamine-induced distractibility: An oculomotor study in monkeys. *Biol Psychiatry* *57*, 366–372.

- Constantinidis, C., Franowicz, M.N., and Goldman-Rakic, P.S. (2001). The sensory nature of mnemonic representation in the primate prefrontal cortex. *Nat Neurosci* *4*, 311–316.
- Cools, R., and Arnsten, A.F.T. (2021). Neuromodulation of prefrontal cortex cognitive function in primates: the powerful roles of monoamines and acetylcholine. *Neuropsychopharmacology*.
- Courtney, S.M., Ungerleider, L.G., Keil, K., and Haxby, J.V. (1997). Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature* *386*, 608–611.
- Della Sala, S., Gray, C., Baddeley, A., Allamano, N., and Wilson, L. (1999). Pattern span: a tool for unwinding visuo-spatial memory. *Neuropsychologia* *37*, 1189–1199.
- Dickinson, C.A., and Zelinsky, G.J. (2007). Memory for the search path: evidence for a high-capacity representation of search history. *Vision Res* *47*, 1745–1755.
- Elmore, L.C., Ma, W.J., Magnotti, J.F., Leising, K.J., Passaro, A.D., Katz, J.S., and Wright, A.A. (2011). Visual short-term memory compared in rhesus monkeys and humans. *Curr Biol* *21*, 975–979.
- Elvevag, B., and Goldberg, T.E. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Crit Rev Neurobiol* *14*, 1–21.
- Enomoto, T., and Floresco, S.B. (2009). Disruptions in spatial working memory, but not short-term memory, induced by repeated ketamine exposure. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* *33*, 668–675.
- Foster, D.J., Choi, D.L., Conn, P.J., and Rook, J.M. (2014). Activation of M1 and M4 muscarinic receptors as potential treatments for Alzheimer’s disease and schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat* *10*, 183–191.
- Funahashi, S., Bruce, C.J., and Goldman-Rakic, P.S. (1989). Mnemonic coding of visual space in the monkey’s dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol* *61*, 331–349.
- Fuster, J.M., and Alexander, G.E. (1971). Neuron activity related to short-term memory. *Science* *173*, 652–654.

- Ghoneim, M.M., Hinrichs, J.V., Mewaldt, S.P., and Petersen, R.C. (1985). Ketamine: behavioral effects of subanesthetic doses. *J Clin Psychopharmacol* *5*, 70–77.
- Gil-da-Costa, R., Stoner, G.R., Fung, R., and Albright, T.D. (2013). Nonhuman primate model of schizophrenia using a noninvasive EEG method. *Proc Natl Acad Sci U S A* *110*, 15425–15430.
- Godaux, E., Cheron, G., and Mettens, P. (1990). Ketamine induces failure of the oculomotor neural integrator in the cat. *Neurosci Lett* *116*, 162–167.
- Goldman-Rakic, P.S. (1995). Cellular basis of working memory. *Neuron* *14*, 477–485.
- Goldman-Rakic, P.S., Castner, S.A., Svensson, T.H., Siever, L.J., and Williams, G.V. (2004). Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)* *174*, 3–16.
- Gomi, H., Shidara, M., Takemura, A., Inoue, Y., Kawano, K., and Kawato, M. (1998). Temporal firing patterns of Purkinje cells in the cerebellar ventral paraflocculus during ocular following responses in monkeys I. Simple spikes. *J Neurophysiol* *80*, 818–831.
- Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G.G., and Curtiss, G. (1993). Wisconsin Card Sorting Test manual revised and expanded (Psychological Assessment Resources, Inc., Lutz.).
- Heishman, S.J., Kleykamp, B.A., and Singleton, E.G. (2010). Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacology (Berl)* *210*, 453–469.
- Heyselaar, E., Johnston, K., and Paré, M. (2011). A change detection approach to study visual working memory of the macaque monkey. *J Vis* *11*.
- Horowitz, T.S. (2006). Revisiting the variable memory model of visual search. *Visual Cognition* *14*, 668–684.
- Itti, L., and Koch, C. (2001). Computational modelling of visual attention. *Nat Rev Neurosci* *2*, 194–203.
- Kangas, B.D., and Branch, M.N. (2012). Relations among acute and chronic nicotine administration, short-term memory, and tactics of data analysis. *J Exp Anal Behav* *98*, 155–167.

- Katner, S.N., Davis, S.A., Kirsten, A.J., and Taffe, M.A. (2004). Effects of nicotine and mecamylamine on cognition in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* *175*, 225–240.
- Klein, R. (1988). Inhibitory tagging system facilitates visual search. *Nature* *334*, 430–431.
- Krystal, J.H., Bennett, A., Abi-Saab, D., Belger, A., Karper, L.P., D’Souza, D.C., Lipschitz, D., Abi-Dargham, A., and Charney, D.S. (2000). Dissociation of ketamine effects on rule acquisition and rule implementation: possible relevance to NMDA receptor contributions to executive cognitive functions. *Biol Psychiatry* *47*, 137–143.
- Lahti, A.C., Weiler, M.A., Tamara Michaelidis, B.A., Parwani, A., and Tamminga, C.A. (2001). Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology* *25*, 455–467.
- Lepsien, J., and Pollmann, S. (2002). Covert reorienting and inhibition of return: an event-related fMRI study. *J Cogn Neurosci* *14*, 127–144.
- Lett, T.A., Voineskos, A.N., Kennedy, J.L., Levine, B., and Daskalakis, Z.J. (2014). Treating working memory deficits in schizophrenia: a review of the neurobiology. *Biol Psychiatry* *75*, 361–370.
- Levin, E.D., Kim, P., and Meray, R. (1996). Chronic nicotine working and reference memory effects in the 16-arm radial maze: interactions with D1 agonist and antagonist drugs. *Psychopharmacology (Berl)* *127*, 25–30.
- Liu, R., Crawford, J., Callahan, P.M., Terry, A.V., Constantinidis, C., and Blake, D.T. (2018). Intermittent stimulation in the nucleus basalis of meynert improves sustained attention in rhesus monkeys. *Neuropharmacology* *137*, 202–210.
- Liu, R., Crawford, J., Callahan, P.M., Terry, A.V., Jr., Constantinidis, C., and Blake, D.T. (2017). Intermittent Stimulation of the Nucleus Basalis of Meynert Improves Working Memory in Adult Monkeys. *Curr Biol* *27*, 2640–2646.e2644.
- Luck, S.J., and Vogel, E.K. (1997). The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature* *390*, 279–281.

- Ma, L., Skoblenick, K., Johnston, K., and Everling, S. (2018). Ketamine Alters Lateral Prefrontal Oscillations in a Rule-Based Working Memory Task. *J Neurosci* *38*, 2482–2494.
- Mayer, A.R., Seidenberg, M., Dorflinger, J.M., and Rao, S.M. (2004). An event-related fMRI study of exogenous orienting: supporting evidence for the cortical basis of inhibition of return? *J Cogn Neurosci* *16*, 1262–1271.
- Mendelsohn, D., Riedel, W.J., and Sambeth, A. (2009). Effects of acute tryptophan depletion on memory, attention and executive functions: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* *33*, 926–952.
- Mettens, P., Godaux, E., and Cheron, G. (1990). Effects of ketamine on ocular movements of the cat. *J Vestib Res* *1*, 325–338.
- Miller, E.K., Erickson, C.A., and Desimone, R. (1996). Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque. *J Neurosci* *16*, 5154–5167.
- Mirpour, K., Arcizet, F., Ong, W.S., and Bisley, J.W. (2009). Been there, seen that: a neural mechanism for performing efficient visual search. *J Neurophysiol* *102*, 3481–3491.
- Mirpour, K., Bolandnazar, Z., and Bisley, J.W. (2019). Neurons in FEF Keep Track of Items That Have Been Previously Fixated in Free Viewing Visual Search. *J Neurosci* *39*, 2114–2124.
- Mishkin, M., and Manning, F.J. (1978). Non-spatial memory after selective prefrontal lesions in monkeys. *Brain Res* *143*, 313–323.
- Morgan, C.J., Mofeez, A., Brandner, B., Bromley, L., and Curran, H.V. (2004). Acute effects of ketamine on memory systems and psychotic symptoms in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* *29*, 208–218.
- Müller, H.J., and von Mühlenen, A. (2000). Probing distractor inhibition in visual search: inhibition of return. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* *26*, 1591–1605.
- Ogren, S.O., Eriksson, T.M., Elvander-Tottie, E., D’Addario, C., Ekström, J.C., Svenningsson, P., Meister, B., Kehr, J., and Stiedl, O. (2008). The role of 5-HT(1A) receptors in learning and memory. *Behav Brain Res* *195*, 54–77.
- Ogura, H., and Aigner, T.G. (1993). MK-801 impairs recognition memory in rhesus monkeys: comparison with cholinergic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* *266*, 60–64.

- Pouget, P., Wattiez, N., Rivaud-Péchoux, S., and Gaymard, B. (2010). Rapid development of tolerance to sub-anaesthetic dose of ketamine: an oculomotor study in macaque monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* *209*, 313–318.
- Rushforth, S.L., Steckler, T., and Shoaib, M. (2011). Nicotine improves working memory span capacity in rats following sub-chronic ketamine exposure. *Neuropsychopharmacology* *36*, 2774–2781.
- Saiki, J. (2002). Multiple-object permanence tracking: limitation in maintenance and transformation of perceptual objects. *Prog Brain Res* *140*, 133–148.
- Sarter, M., and Lustig, C. (2019). Cholinergic double duty: cue detection and attentional control. *Curr Opin Psychol* *29*, 102–107.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* *298*, 199–209.
- Shen, K., Kalwarowsky, S., Clarence, W., Brunamonti, E., and Paré, M. (2010). Beneficial effects of the NMDA antagonist ketamine on decision processes in visual search. *J Neurosci* *30*, 9947–9953.
- Shen, K., McIntosh, A.R., and Ryan, J.D. (2014). A working memory account of refixations in visual search. *J Vis* *14*, 11.
- Skoblenick, K., and Everling, S. (2012). NMDA antagonist ketamine reduces task selectivity in macaque dorsolateral prefrontal neurons and impairs performance of randomly interleaved prosaccades and antisaccades. *J Neurosci* *32*, 12018–12027.
- Snyder, J.J., and Kingstone, A. (2007). Inhibition of return at multiple locations and its impact on visual search. *Visual Cognition* *15*, 238–256.
- Stoet, G., and Snyder, L.H. (2006). Effects of the NMDA antagonist ketamine on task-switching performance: evidence for specific impairments of executive control. *Neuropsychopharmacology* *31*, 1675–1681.
- Sultana, R., Ameno, K., Jamal, M., Miki, T., Tanaka, N., Ono, J., Kinoshita, H., and Nakamura, Y. (2013). Low-dose nicotine facilitates spatial memory in ApoE-knockout mice in the radial arm maze. *Neurol Sci* *34*, 891–897.
- Sun, X., Jin, L., and Ling, P. (2012). Review of drugs for Alzheimer’s disease. *Drug Discov Ther* *6*, 285–290.

- Taffe, M.A., Davis, S.A., Gutierrez, T., and Gold, L.H. (2002). Ketamine impairs multiple cognitive domains in rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend* *68*, 175–187.
- Takeda, Y., and Yagi, A. (2000). Inhibitory tagging in visual search can be found if search stimuli remain visible. *Percept Psychophys* *62*, 927–934.
- Thiele, A., and Bellgrove, M.A. (2018). Neuromodulation of Attention. *Neuron* *97*, 769–785.
- van Os, J., and Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *Lancet* *374*, 635–645.
- Vardigan, J.D., Cannon, C.E., Puri, V., Dancho, M., Koser, A., Wittmann, M., Kuduk, S.D., Renger, J.J., and Uslaner, J.M. (2015). Improved cognition without adverse effects: novel M1 muscarinic potentiator compares favorably to donepezil and xanomeline in rhesus monkey. *Psychopharmacology (Berl)* *232*, 1859–1866.
- Veale, R., Hafed, Z.M., and Yoshida, M. (2017). How is visual salience computed in the brain? Insights from behaviour, neurobiology and modelling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* *372*.
- Vijayraghavan, S., and Everling, S. (2021). Neuromodulation of persistent activity and working memory circuitry in primate prefrontal cortex by muscarinic receptors. *Front Neural Circuits* *15*, 648624.
- Vijayraghavan, S., Major, A.J., and Everling, S. (2018). Muscarinic M1 receptor overstimulation disrupts working memory activity for rules in primate prefrontal cortex. *Neuron* *98*, 1256–1268.e1254.
- Voytek, B., Davis, M., Yago, E., Barcelo, F., Vogel, E.K., and Knight, R.T. (2010). Dynamic neuroplasticity after human prefrontal cortex damage. *Neuron* *68*, 401–408.
- Wang, M., Datta, D., Enwright, J., Galvin, V., Yang, S.T., Paspalas, C., Kozak, R., Gray, D.L., Lewis, D.A., and Arnsten, A.F.T. (2019). A novel dopamine D1 receptor agonist excites delay-dependent working memory-related neuronal firing in primate dorsolateral prefrontal cortex. *Neuropharmacology* *150*, 46–58.
- Wang, M., Yang, Y., Wang, C.J., Gamo, N.J., Jin, L.E., Mazer, J.A., Morrison, J.H., Wang, X.J., and Arnsten, A.F. (2013). NMDA receptors subserve persistent

- neuronal firing during working memory in dorsolateral prefrontal cortex. *Neuron* 77, 736–749.
- Wang, Z., and Klein, R.M. (2010). Searching for inhibition of return in visual search: a review. *Vision Res* 50, 220–228.
- Wesierska, M., Macias-Gonzalez, R., and Bures, J. (1990). Differential effect of ketamine on the reference and working memory versions of the Morris water maze task. *Behav Neurosci* 104, 74–83.
- Witkin, J.M. (1989). Central and peripheral muscarinic actions of physostigmine and oxotremorine on avoidance responding of squirrel monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 97, 376–382.
- Xu, K., Krystal, J.H., Ning, Y., Chen, D.C., He, H., Wang, D., Ke, X., Zhang, X., Ding, Y., Liu, Y., *et al.* (2015). Preliminary analysis of positive and negative syndrome scale in ketamine-associated psychosis in comparison with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 61, 64–72.
- Zelinsky, G.J., and Bisley, J.W. (2015). The what, where, and why of priority maps and their interactions with visual working memory. *Ann N Y Acad Sci* 1339, 154–164.
- Zhou, X., and Chen, Q. (2008). Neural correlates of spatial and non-spatial inhibition of return (IOR) in attentional orienting. *Neuropsychologia* 46, 2766–2775.
- Zhou, X., Qi, X.L., Douglas, K., Palaninathan, K., Kang, H.S., Buccafusco, J.J., Blake, D.T., and Constantinidis, C. (2011). Cholinergic modulation of working memory activity in primate prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 106, 2180–2188.