

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19476

研究課題名（和文）n-back課題を用いた中央実行系の神経機構の解明

研究課題名（英文）Neural mechanism of updating short-term memory during oculomotor n-back task in monkeys

研究代表者

田中 真樹（Tanaka, Masaki）

北海道大学・医学研究院・教授

研究者番号：90301887

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：作業記憶は情報を一時的に保持し、それを選択・操作・更新する脳機能であり、複雑な行動制御や会話、思考などに必要となる。この機能系は下位システムである短期記憶の貯蔵庫と、その操作をする中央実行系（上位システム）で構成され、前頭連合野にその首座がある。記憶保持中の持続した神経活動については多くの報告があるが、中央実行系の神経メカニズムについては多くが明らかにされていない。本研究では、前頭葉機能検査のひとつであるn-back課題を改変してサルに訓練し、記憶更新時の神経活動を探索した。外側前頭前野の一部のニューロンは記憶更新時に特異的に活動し、同部の電気刺激によって特定の記憶を消去することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトの複雑な行動を制御するために前頭連合野は不可欠である。作業記憶はその中心となる機能であり、統合失調症や認知症をはじめとする多くの疾患で障害されることがよく知られている。とくに、短期記憶を更新できない保続は、前頭葉機能障害を評価する上で臨床的にも重要である。本研究はその機能メカニズムの一端を神経細胞のレベルで明らかにしたものであり、新規性が高く、学術的に重要である。また、特定の記憶を消去する技術は将来的に保続などの症状を改善させる医療技術への応用につながるものと期待される。

研究成果の概要（英文）：Working memory is a brain function that temporarily holds information and selects, manipulates, and updates it, which is necessary for complex behavioral control, conversation, and thinking. This functional system is located in the frontal association cortex, consisting of the short-term memory storages (the lower system) and the central executive system (the higher system) that operates them. Although there are many reports on the neural activity during memory retention, the neural mechanism of the central executive system remains largely unknown. In this study, we trained monkeys on a modified n-back task, a test of frontal lobe function, to explore neural activity during memory updating. We found that some neurons in the lateral prefrontal cortex were specifically active during memory updating, and that electrical stimulation of the same area erased specific visuospatial memories.

研究分野：システム神経科学

キーワード：作業記憶 中央実行系 消去 保続 n-back 前頭前野 眼球運動 非ヒト霊長類

## 1. 研究開始当初の背景

認知課題の遂行中に情報を一時的に保持し、これを操作する機能は作業記憶とよばれ、思考や会話、複雑な行動制御などに不可欠である。認知科学の分野で広く受け容れられている Baddeley らのモデル (1974 ~) によれば、作業記憶は記憶の貯蔵を担う複数のスレーブシステム (下位システム) と、情報の統合・操作を行う中央実行系 (上位システム) の大きく 2 つに分けられる。いずれも前頭連合野が主座と考えられており、そのメカニズムの解明を目指して多くの実験心理学研究や症例研究、脳画像研究、さらには実験動物を用いた神経生理学研究などが行われてきた。中でもサルを用いて短期記憶の神経表象を単一細胞レベルで明らかにした研究は 70 ~ 80 年代にまで遡ることができる。

一方、作業記憶における中央実行系の神経表象をとらえた研究は数少ない。類似概念である選択的注意に関する研究は多いが、一度取り込んだ記憶を管理し、最終的に消去する際に前頭連合野ニューロンがどのような活動を示すのかわらかではない。先駆的な例として、前頭葉の一般的な機能検査である Wisconsin Card Sorting Test (WCST) を改変した課題をヒトとサルに行わせた研究が複数あり、外側前頭前野の 45 野や前頭眼窩野が記憶しておくべき課題ルールの変更に参与することが示唆されている (Nakahara ら 2002 ; Kamigaki ら 2012 ; Buckley ら 2009) 。 WCST では、被験者は不意に変わる課題ルールを自らの失敗に基づいて探索しなければならず、したがって、短期記憶の更新は自分の行動に対する予測しなかった負の評価や葛藤を伴う。

しかし、料理をしたり会話をしたりといった日常的な状況では、とくに強い情動を伴うこともなく次々に短期記憶の操作が行われている。このような状況を調べる一般的な前頭葉機能検査として、n-back 課題がよく知られている。この課題では、被験者は眼前のスクリーンに短時間で次々に呈示される視覚刺激 (通常はアルファベットや数字など) が n 個前のものと同じであれば反応するように指示される。このためには、被験者は常に n 個の文字を記憶し、これを新たな刺激が呈示されるたびに更新する必要がある。本研究ではこの課題を改変してサルに訓練し、前頭連合野の神経活動を探索した。

## 2. 研究の目的

短期記憶の維持と更新を必要とする n-back 課題を用いて、中央実行系の脳内機構を具体的な前頭前野のニューロン活動で明らかにする。また、記録部位の微小電気刺激を行うことで、これらの神経活動が行動に与える影響を調べる。

## 3. 研究の方法

文科省ナショナルバイオリソース「ニホンザル」から提供を受けた動物を用いて研究を行った。研究計画については、北海道大学動物委員会の事前の倫理審査・承認を受け、特定動物の飼養については札幌市の許可を得た。

実験に用いた n-back 課題ではサルが画面中央の固視点を見ている間に、一定の遅延期間をはさんで周辺視野に手がかり刺激を次々にフラッシュさせた。固視点の形が または× の場合は、固視点が消えた後に直前の手がかり刺激の場所に向かって記憶誘導性に眼を動かすと報酬が与えられる (1-back 条件) 。固視点の形が または× の場合は、ふたつ前の手がかり

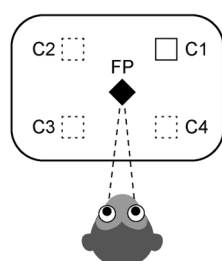


図1. n-back課題. 手がかり刺激(C1-4)は800ミリ秒の間隔をおいてランダムな順で2~4回出現する。固視点が消えるとその形によって最新またはそのひとつ前の刺激位置にサッカードする。

り刺激の場所が正解となる(2-back条件)。固視点が消えるタイミングは試行ごとにランダムとし、前者の条件ではサルは最新の手がかり刺激の場所のみを覚えておけばよいが、後者の条件では連続した2か所の記憶を順に更新する必要がある。

合計3頭のサルにこの課題を訓練し、行動中に主溝尾側部を中心とした4半球の前頭前野外側部から単一ニューロンの活動を記録した。記録部位はMRIで確認するとともに、電気刺激によって弓状溝前壁にある前頭眼野(FEF)を生理学的に同定し、その相対位置から記録部位を推測した。また、課題中に前頭前野の記録部位に微小電気刺激を与えて行動への影響を調べた。

#### 4. 研究成果

課題に関連して活動を変化させるニューロンを前頭前野外側部から約150個記録して解析した。神経活動は定性的に大きく3種類に分けることができた。視覚ニューロンは、主に反対側の受容野に手がかり刺激が呈示されると一過性の応答を示した。記憶保持ニューロン(図2A)は、特定の視覚刺激の場所を記憶している遅延期間中に持続的な活動を示した。この活動の持続時間は課題条件によって異なり、1-back条件では次の刺激の出現によって活動が停止あるいは大きく減弱したのに対し(図中矢印)、2-back条件ではさらに次の刺激が呈示されるまで活動が持続した。記憶消去ニューロンは、特定の刺激位置の情報を消去するタイミングで一過性の活動を示した。例えば、図2Bに示したニューロンは、C1の位置に呈示した視覚刺激にはごく弱い応答を示すのみであったが、1-back条件では次の刺激が何であろうとこれに対して強く応答し、2-back条件では2つ後の刺激に対して活動を示した(図中矢印)。

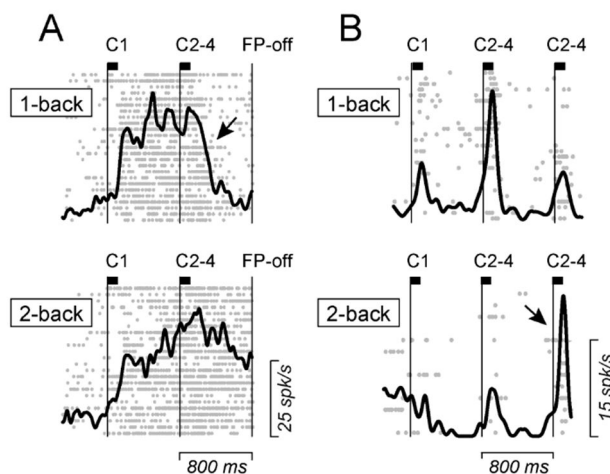


図2. (A) 記憶保持ニューロン. (B) 記憶消去ニューロン.

これらの他に、課題条件によって視覚応答や持続期間活動の大きさを変化させるルール感受性をもつニューロンや、試行中に視覚刺激が呈示された順番によって活動を変化させる順序感受性ニューロンが記録された。一般化線形化モデルを用いてそれぞれのニューロンがもつ情報を抽出すると、ほとんどすべてのニューロン(97%)が視覚、記憶保持、記憶消去、ルール、順序のいずれか1つあるいは複数の情報をもっていた。とくに、課題を遂行するために重要と考えられる方向選択的な視覚、保持、消去の情報はそれぞれ約4割のニューロンがもっていた。

前頭前野ニューロンが担う情報の精度をさらに調べるために、多数の神経活動から将来の動物の行動選択を機械学習によって予測することを試みた。ランダムに選んだ約90個のニューロンを用いることで9割以上の正解率で行動を予測でき、とくに記憶保持ニューロンと記憶消去ニューロンの貢献度が高かった。このことから、外側前頭前野の集団活動には動物の行動を制御するために十分な情報が含まれていることが明らかになった。

さらに、これらの神経活動と行動の因果性を証明するために、課題の最中に記録部位に微小電気刺激を与え、行動への影響を調べた。前頭前野の外側、弓状溝の下行脚の周囲の電気刺激によって、主に反対側の手がかり刺激の記憶を消去することができた。このことから、同部位の神経活動によって、短期記憶が保持され、その更新が行われるものと考えられる。

以上の研究成果は国内外の複数の学会で発表し、これにより共同研究者が2022年度国際学会発表奨励賞(日本生物学的精神医学会)、第42回高桑榮松奨学基金奨学金(北海道大学医学研究院)などを受賞している。なお、本研究成果は原著論文にまとめ、現在、国際誌に投稿中である。

#### <引用文献>

- Baddeley AD, Hitch G. "Working Memory" in Psychology of Learning and Motivation, Bower GH Ed. (Academic Press, 1974), vol. 8, pp. 47-89.
- Nakahara K, Hayashi T, Konishi S, Miyashita Y. Functional MRI of macaque monkeys performing a cognitive set-shifting task. Science 295, 1532-1536 (2002).
- Kamigaki T, Fukushima T, Tamura K, Miyashita Y. Neurodynamics of cognitive set shifting in monkey frontal cortex and its causal impact on behavioral flexibility. J Cogn Neurosci 24, 2171-2185 (2012).
- Buckley MJ, Mansouri FA, Hoda H, Mahboubi M, Browning PG, Kwok SC, Phillips A, Tanaka K. Dissociable components of rule-guided behavior depend on distinct medial and prefrontal regions. Science 325, 52-58 (2009).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sawagashira Ryo, Tanaka Masaki	4. 巻 239
2. 論文標題 Nicotine promotes the utility of short-term memory during visual search in macaque monkeys	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychopharmacology	6. 最初と最後の頁 3019 ~ 3029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00213-022-06186-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 澤頭 亮、田中真樹	4. 巻 76 (6)
2. 論文標題 注意と注意障害	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain & Nerve	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okada Ken-ichi, Takeya Ryuji, Tanaka Masaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Neural signals regulating motor synchronization in the primate deep cerebellar nuclei	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-30246-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Tanaka, M.
2. 発表標題 Two different subcortical signals for timing of self-initiated saccades
3. 学会等名 Gordon Research Conference on Eye Movements (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tanaka, M.
2. 発表標題 Role of the cerebellum in rhythm processing
3. 学会等名 WPI-ASHBi seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Okada K-I & Tanaka M.
2. 発表標題 Rapid changes in cortico-striatal signal transmission during adaptive behavior in monkeys.
3. 学会等名 Gordon Research Conference on Eye Movements (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sawagashira R & Tanaka M.
2. 発表標題 Prefrontal neuronal signals related to extinction of short-term memory during oculomotor n-back task in monkeys.
3. 学会等名 第45回日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masaki Tanaka
2. 発表標題 Rhythm processing in the cerebellum and basal ganglia
3. 学会等名 2023 Sharif Neuroscience Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masaki Tanaka
2. 発表標題 Neural representation of internalized rhythms in the cerebellum and basal ganglia
3. 学会等名 JANUBET Symposium 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masaki Tanaka
2. 発表標題 Role of the cerebellum in rhythm processing
3. 学会等名 Johns Hopkins Cerebellum Seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 澤頭 亮、田中 真樹
2. 発表標題 N-back課題中の前頭連合野ニューロンの神経活動
3. 学会等名 第45回日本神経科学大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sawagashira R & Tanaka M.
2. 発表標題 Prefrontal neuronal activity related to storage and extinction of short-term memory during oculomotor n-back task in monkeys
3. 学会等名 Soc Neurosci (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 田中真樹 (邦訳)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 メディカル・サイエンス・インターナショナル	5. 総ページ数 12
3. 書名 カンデル神経科学 第2版第35章「視線の制御」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究室HP <a href="http://niseiri.med.hokudai.ac.jp/">http://niseiri.med.hokudai.ac.jp/</a> 関連した研究の解説記事 <a href="http://niseiri.med.hokudai.ac.jp/gyouseki/documents/sawag.pdf">http://niseiri.med.hokudai.ac.jp/gyouseki/documents/sawag.pdf</a>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	澤頭 亮  (Sawagashira Ryo)  (40962866)	北海道大学・大学院医学研究院・特任助教   (10101)	研究遂行

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------