

令和 6 年 4 月 2 9 日現在

機関番号：10101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K20674

研究課題名（和文）非ヒト霊長類を用いた短期記憶を操作する神経メカニズムの解明とその障害の病態理解

研究課題名（英文）Neural mechanism of memory manipulation using non-human primate and understanding of its disorder

研究代表者

澤頭 亮（Sawagashira, Ryo）

北海道大学・医学研究院・特任助教

研究者番号：40962866

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000 円

研究成果の概要（和文）：作業記憶（ワーキングメモリ、WM）は、短期記憶の貯蔵庫であるスレーブシステムとそれらの操作などに関わる中央実行系からなる（Baddeley & Hitch, 1974）。このうち、中央実行系の脳内メカニズムを調べた研究は実に少ない。申請者はこれを明らかにすべく行なった実験で、世界で初めて非ヒト霊長類（マカクザル）にN-back課題を適用し、前頭連合野から記憶の消去に関連した神経活動（消去ニューロン）を発見した。また、電気刺激を組み合わせた実験により、この神経活動が因果的に動物の行動に関与していることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

作業記憶は、短期記憶の貯蔵庫であるスレーブシステムとそれらの操作などに関わる中央実行系からなる。この脳内機構の解明は、従来から認知神経科学分野の重要な研究トピックスの一つである。一方、作業記憶は、認知症や統合失調症などの精神神経疾患で障害され、生活の質を大きく低下させる。本研究は、中央実行系の脳内機構の一端を明らかにしたものであり、認知神経科学分野に大きなインパクトを与え得るだけでなく、精神医学研究を大きく前進させるポテンシャルも持っている。

研究成果の概要（英文）：Working memory (WM) consists of a slave system, which serves as a storage space for short-term memory, and a central executive system responsible for operations related to it (Baddeley & Hitch, 1974). Research into the neural mechanisms of the central executive system is scarce. In an experiment conducted by the applicants to elucidate this, for the first time in the world, non-human primates (macaques) were subjected to the oculomotor N-back task. This experiment led to the discovery of neural activity related to memory erasure (extinction neurons) originating from the prefrontal cortex. Moreover, experiments combining electrical stimulation revealed the causal involvement of this neural activity in the animals' behavior.

研究分野：神経生理学

キーワード：作業記憶 前頭連合野 中央実行系 N-back課題 サル 記憶消去

## 1. 研究開始当初の背景

作業記憶（Working memory, WM）は、料理をしている時や電話をしながらメモをとる時など、我々の日常生活に欠かせない認知機能である。WM は、短期記憶の貯蔵庫であるスレーブシステムとそれらの操作などに関わる中央実行系から構成されるマルチコンポーネントモデルで説明される。また、認知症や統合失調症などの精神神経疾患で障害されることが知られており、新たな治療法の開発も望まれている。

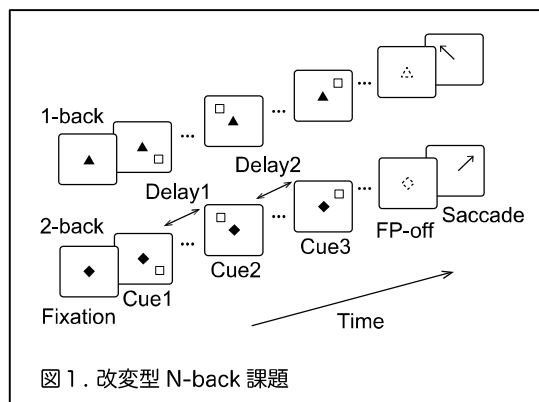
WM の脳内機構の解明に迫ろうと様々な研究が行われてきたが、ほとんどがスレーブシステムを対象としたものであり、中央実行系の神経活動を調べた研究は少ない。先行研究では、Wisconsin Card Sorting Test (WCST) をサルに訓練し、ルールの切り替えの神経相関と因果性が報告されており、これは中央実行系の一端を明らかにしたものと考えられる。WCST では、確信をもって行った行動に対して期待した結果が得られず、葛藤が生じることで行動戦略の更新が生じる。同課題において前頭眼窩野や前部帯状皮質などの辺縁系に属する領野の活動が上昇するのはそのためであるかもしれない。しかし、会話をしている時や手作業をしている時など、短期記憶の操作は葛藤がない状況でも生じており、普段の生活ではそうした場合の方がむしろ多いのかもしれない。

## 2. 研究の目的

本研究では、WCST と並び代表的な前頭葉機能検査法である N-back 課題をサルに適用することで、葛藤の生じない自然な状況下での短期記憶の操作のメカニズムを調べる。

### 3. 研究の方法

本研究で用いる改変型 N-back 課題では、固視点の特徴により 1-back 条件か 2-back 条件かを区別させる。固視点から等距離の位置に短い遅延期間を挟んで手掛かり刺激 (cue) を次々に呈示する (図 1)。2~4 回目のいずれかの遅延期間の後に固視点が消失し、サルは cue のあった場所に向かって記憶誘導性にサックードを行う。1-back 条件では最新の、2-back 条件ではその直前の cue の位置を答えると報酬が与えられる。この課題を 3 頭のサルに訓練し、80%以上の正解率が得られた後、



のサルに訓練し、80%以上の正解率が得られた後、下記の2つの実験を行った。

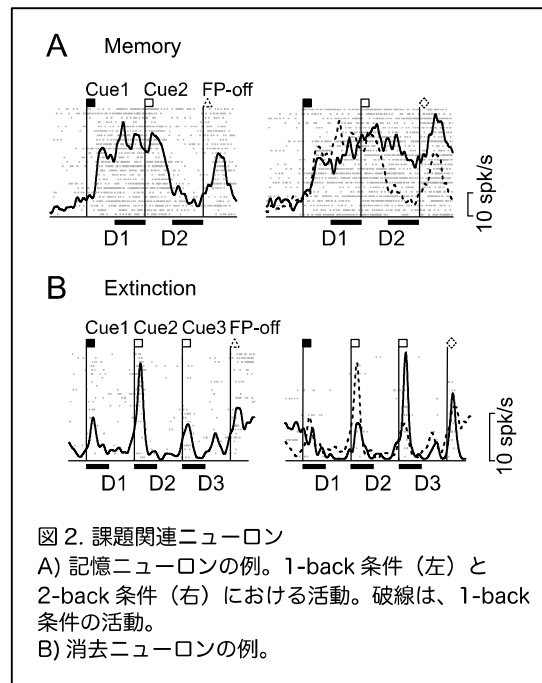
- 1) 外側前頭前野から単一神経活動記録を行い、課題関連ニューロンの局在を調べた。
- 2) 外側前頭前野に電気刺激を与え、動物の行動に変化が生じるか検討した。

#### 4. 研究成果

- 1) 外側前頭前野からの単一神経活動記録により、約 150 個の課題関連ニューロンを発見した。図 2 に代表的な 2 種類の課題関連ニューロンを示す。記憶ニューロン (Memory) は、短期記憶を保持すべき期間に持続的な発火活動を示し、ルールに応じて、持続期間を変化させた (図 2A)。一方、消去ニューロン (Extinction) は、短期記憶が不要になるタイミングで、一過性の活動上昇を示し、ルールに応じて、発火タイミングを変化させた (図 2B)。消去ニューロンが外側前頭前野のより腹側に局在している傾向があったが、統計学的に有意で

はなかった。

- 2) 2頭のサルの外側前頭前野に電気刺激を与え、動物の行動に変化が生じるか検討した。電気刺激実験では、課題を単純化し、0度と180度方向のcueのみを用いた。片側の外側前頭前野に対して、固視点が消失する直前の遅延期間に微小電気刺激を与えると、短期記憶が消去されたかのように動物の選択行動が有意に変化した。サッカードの潜時や精度の解析と合わせて単に同側視野のcueへの選択バイアスが增強したことでは説明できなかった。電気刺激の効果が見られた場所は、外側前頭前野の腹外側に限局していた。



以上から、我々の発見した外側前頭前野の消去ニューロンが中央実行系の神経活動の一端を担っている可能性が示唆され、動物の行動に因果的に関与していることが明らかになった。

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件／うち国際学会 1件）

1．発表者名 澤頭 亮
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 Ryo Sawagashira
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 Society for Neuroscience（国際学会）
4．発表年 2022年

1．発表者名 澤頭 亮
2．発表標題 N-back課題中の短期記憶の消去に関連した前頭連合野の神経活動
3．学会等名 第45回日本生物学的精神医学会（招待講演）
4．発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------