

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26290008

研究課題名(和文) 判断の柔軟性の分子メカニズムの解明

研究課題名(英文) Molecular mechanisms of flexible decision making

研究代表者

宇賀 貴紀 (UKA, Takanori)

山梨大学・総合研究部・教授

研究者番号：50372933

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：環境に応じて柔軟に判断を切り替えるタスクスイッチングは、霊長類特有の重要な認知機能である。NMDA受容体拮抗薬であるケタミンの低用量全身投与は、このような柔軟性を障害するが、その神経回路メカニズムは不明である。本研究では、2つの判断課題を柔軟に切り替えるタスクスイッチ課題を遂行中のサルの大脳皮質LIP野ニューロン活動を計測した。ケタミン投与は、不必要な情報の排除を障害し、判断関連活動の開始を遅らせた。これらの結果は、ケタミンが「いつ」、「どの」情報を処理すればよいのかに影響を与えたことを示唆する。

研究成果の概要(英文)：Flexible decision making is a hallmark of human cognition. Subanesthetic dose of ketamine, an N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist, impairs such flexibility, but how it affects decision making circuits remains unclear. We recorded single unit activity in the lateral intraparietal area (LIP) while monkeys switched between a direction discrimination task and a depth discrimination task. Ketamine administration increased neural sensitivity to irrelevant information, and delayed the onset of decision-related neural activity. These results suggest that ketamine affected "what" information to process and "when" to process it.

研究分野：神経生理学

キーワード：脳・神経

1. 研究開始当初の背景

環境に応じて柔軟に判断を切り替えるタスクスイッチングは、霊長類特有の重要な認知機能である。我々はこれまで、2つの環境に応じて判断を切り替えるタスクスイッチ課題を独自に開発し (Sasaki & Uka, *Neuron*, 2009)、柔軟な判断の神経メカニズムを電気生理学的に解明してきた。特に最近、頭頂葉 (外側頭頂間 (LIP) 野) における神経活動記録を用い、タスクスイッチングには判断に必要な情報収集 (感覚情報の時間積分) 過程の適切な調節が関わっていることを明らかにした (Kumano et al., *J Neurosci*, 2016)。このような認知機能および認知機能障害に関わる分子の研究を提案し、成果が得られたので報告する。

NMDA 受容体に作用するフェンサイクリジン (PCP) やケタミンの投与により、統合失調症様症状や認知機能障害が引き起こされることから、NMDA 受容体機能不全が統合失調症と関連しているとする仮説が有力視されている (e.g. Moghaddam & Javitt, *Neuropsychopharmacology*, 2012)。ヒトへのケタミン低用量全身投与は陽性症状、陰性症状や認知機能障害を引き起こし (e.g. Krystal et al., *Arch Gen Psychiatry*, 1994) 動物へのケタミン投与もタスクスイッチ障害などの認知機能障害を来す (Stoet & Snyder, *Neuropsychopharmacology*, 2006)。このため、ケタミン低用量全身投与モデルは認知機能障害モデルとして論じられることもある。

一方、近年の理論研究によると、NMDA 受容体はチャンネルの開口時定数が長いため、再帰的な神経回路 (大脳皮質連合野第 1 層のスパインなど; Goldman-Rakic, *Neuron*, 1995) に組み込まれると時間積分を実現できると言われている (Wang, *Neuron*, 2002)。実際、サル前頭前野で局所的に NMDA 受容体の NR2B サブユニットをブロックすると、時間積分神経回路を使うとされる前頭前野ニューロンの遅延期間活動が減弱することが報告されている (Wang et al., *Neuron*, 2013)。

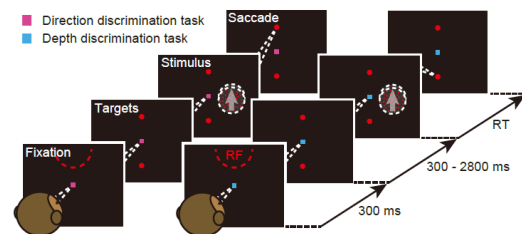
2. 研究の目的

本研究では、タスクスイッチングというヒトも含めた霊長類特有の認知機能およびその障害に関わる分子の影響を探ることを目的とした。我々が開発したタスクスイッチ課題には、判断に必要な情報収集 (感覚情報の時間積分) 過程の適切な調節が関わっていると考えられる。そのため、本研究ではタスクスイッチ課題を用い、NMDA 受容体が判断形成と切り替えのどの部分に作用しているのか、行動学的レベルと神経活動レベルとで比較し、障害の神経メカニズムを解明することを目標とした。

3. 研究の方法

(1) タスクスイッチ課題

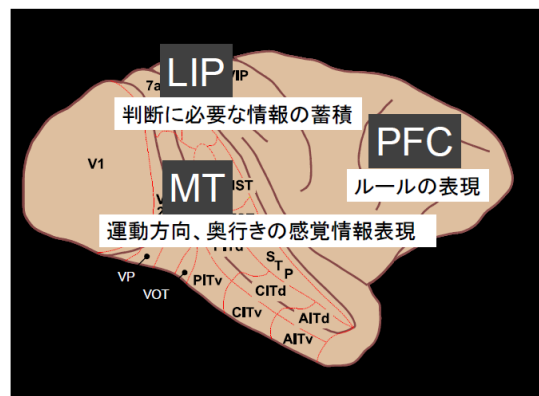
タスクスイッチ課題では、運動方向および奥行き弁別課題を課した。試行ごとに注視点の色を変え、ランダムに2つの弁別課題のどちらかを行なうように指示した。視覚刺激として、CRT モニターにランダムドットステレオグラムを呈示した。運動方向弁別の場合、ドットが上向きに動いていたなら目を上に向け、ドットが下向きに動いていたなら目を下に向けなければならない。奥行き弁別の場合、注視点よりもドットが奥にあれば目を上に向け、ドットが手前にあれば目を下に向けなければならない。この課題で一番重要なのは、運動方向・奥行きのいずれに注目するかにより、行なう行動を「切り替え」しなければならない点である。例えば、ドットが上向きに動いていて、手前に存在すれば、運動方向弁別を行っている時には上、奥行き弁別を行っている時には下と答えなければならない。



視覚刺激の強度を変化させるため、ドットが一定方向に動く割合 (motion coherence) とドットが一定の奥行きにある割合 (binocular correlation) をトライアル毎に変動させた。

(2) 神経活動記録

今回使用する運動方向弁別、奥行き弁別を切り替えるタスクスイッチ課題には少なくとも3つの脳領域の相互作用が重要である。大脳皮質中側頭 (MT) 野は運動方向、奥行きの感覚情報表現を司り、LIP 野は判断形成のための感覚情報収集を担当し、前頭前野 (PFC) はどちらの課題を行うかの環境 (ルール) に関する信号を生成する。



本研究では主に LIP 野から神経活動を記録し、

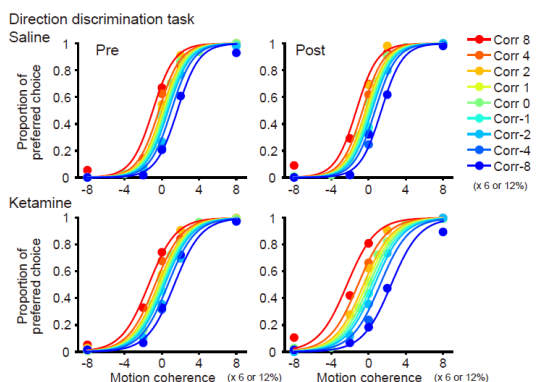
コントロールのために MT 野からも神経活動を行った。

(3) ケタミン投与

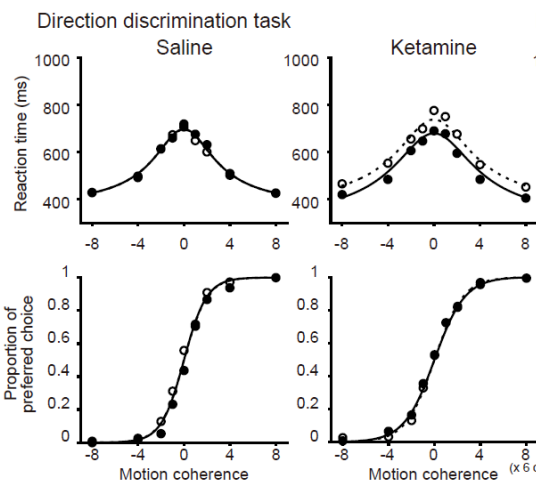
本研究では、認知機能障害モデルとしてよく用いられているケタミン低用量全身投与時の行動学的指標を定量化し、本課題に重要である MT 野、LIP 野ニューロン活動への影響を調べた。具体的には、タスクスイッチ課題遂行中のサルにケタミンを低用量全身投与 (0.25 ~ 0.5mg/kg, i.m.) し、投与前後の行動学的指標、および MT 野、LIP 野ニューロン活動を計測した。

4. 研究成果

(1) ケタミン投与の行動学的指標への影響
まず、ケタミン低用量全身投与による行動学的変化を定量化した。サルの回答から正解率を計算した後、運動方向、奥行きをロジスティック回帰モデルで定量化したところ、運動方向弁別を行っているときの奥行きの感度が上昇していた。つまり、判断に不必要な情報に対する感度が上昇した結果、2つの課題間の干渉が大きくなり、判断がバイアスされ、成績の悪化がみられたと解釈することができる。不必要な情報に対する感度上昇は、生理食塩水投与時にはみられなかった。



次に、反応時間を解析したところ、反応時間は刺激強度に依存せず、一定時間 (約 50 ミリ秒) 延長していた。



反応時間の計測結果に diffusion モデルを適用すると、感覚情報の蓄積スピードと判断が確定する閾値を逆算できる (Palmer et al., J Vision, 2005)。このモデルを解析に適用したところ、判断に関連しない時間が延長していたという結果が得られた。

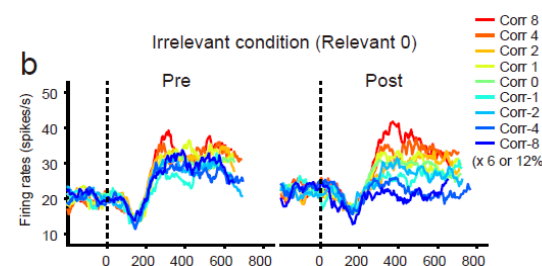
以上の結果は、ケタミンが行動学的には、課題間の干渉増加と、判断に関連しない時間の延長という、2つの障害を引き起こしていたことを示唆する。

(2) ケタミン投与のニューロン活動への影響

LIP 野は判断形成のための感覚情報収集を担当することが知られている。もし、ケタミン投与による障害が、環境に依存した感覚情報収集過程の調節が障害されたために起きたのであれば、LIP 野ニューロンの判断関連活動がケタミン投与により影響を受けるはずである。

本研究で用いたタスクスイッチ課題では、LIP 野は判断に必要な情報のみを収集することを先行研究で明らかにした (Kumano et al., J Neurosci, 2016)。必要な情報であれば、反応が漸増 (build-up) するスピードが刺激強度に依存して大きく異なるが、不必要な情報であれば、build-up 活動の刺激強度依存性が大きく減弱する。

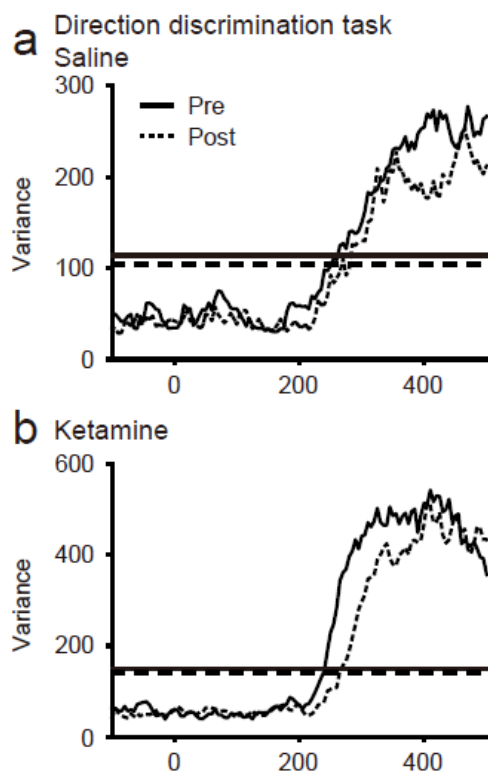
ケタミン投与による、build-up 活動の刺激強度依存性を解析したところ、運動方向弁別を行っていた際の奥行き情報に対する build-up 活動の刺激強度依存性がケタミン投与により大きく上昇した。



本来、不必要な情報であれば、build-up 活動の刺激強度依存性が大きく減弱するはずである。しかし、その調節がうまくいかず、不必要な情報に対する感度が上昇したと解釈できる。この結果は、行動学的に見られた不必要な情報に対する感度上昇に対応するものである。

次に、LIP 野ニューロンの判断形成開始時間への影響を観測するため、LIP 野ニューロン活動の刺激強度に依存したバラツキを評価した。刺激強度に依存した神経活動の分散が、定常状態よりも大きくなった時間を判断開始時刻と定義した。すると、判断開始時刻は

ケタミン投与により、約 50 ミリ秒延長した。



LIP 野ニューロン活動を眼球運動の開始でそろえると、眼球運動開始の約 100 ミリ秒前でピークを迎えることが知られている。LIP 野ニューロン活動ピークから眼球運動開始までの時間を計測したところ、ケタミン投与の影響は見受けられなかった。このことは、ケタミン投与は判断確定から眼球運動の開始までの時間に影響しなかったと解釈できる。また、ケタミン投与の MT 野ニューロン活動への影響を調べた結果、MT 野の反応潜時に影響を見出すことはできなかった。

以上の結果から、ケタミン投与により、必要な情報の収集および判断開始時刻が障害されたと言える。これらの結果は、行動学的にもニューロン活動からも再現することが可能であった。これらの結果は、ケタミンが「いつ」「どの」情報を処理すればよいのかに影響を与えたことを示唆する。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計1件)

Kumano H, Suda Y, Uka T.
Context-dependent accumulation of sensory evidence in the parietal cortex underlies flexible task switching. J Neurosci 36: 12192-12202, 2016.
DOI:10.1523/jneurosci.1693-16.2016

[学会発表](計2件)

Uka T, Suda Y. NMDAR antagonist ketamine

increases sensitivity to irrelevant information in the parietal cortex. 第39回日本神経科学大会2016年7月20日~22日、パシフィコ横浜、横浜市

Suda Y, Uka T. NMDAR antagonist ketamine affects sensitivity to irrelevant information and onset of build-up activity in the parietal cortex. Neuroscience2016, San Diego, アメリカ

6 . 研究組織

(1)研究代表者

宇賀 貴紀 (UKA, Takanori)

山梨大学・総合研究部・教授

研究者番号: 50372933

(4)研究協力者

須田 悠紀 (SUDA, Yuki)