

## 【Best Articles of the Year】

## ニコチンは短期記憶の容量を変えずに利用率を向上させる

澤頭 亮 田中 真樹

北海道大学大学院医学研究院神経生理学教室

作業記憶（ワーキングメモリ）は、私たちの日常生活に欠かせない認知機能であり、短期記憶の貯蔵庫とその操作・消去・統合などの中央実行系からなるマルチコンポーネントモデルで概念的に説明される。その障害は、統合失調症をはじめとする様々な精神神経疾患で見られるが、作業記憶の複数のコンポーネントを定量化することは困難である。最近我々は、新たな採餌行動課題（oculomotor foraging task）を開発し、これをサルに適用して作業記憶のマルチコンポーネントの定量化に成功した[1]。今回、この課題を用い、ニコチン性アセチルコリン受容体（nAChR）とムスカリン性アセチルコリン受容体（mAChR）の作動薬及び拮抗薬が作業記憶に及ぼす影響を調べた。

採餌行動課題では、15個の均一な視覚刺激がランダムな位置に呈示される（図1A）。そのうち一つのみが報酬と結びついており、サルは眼球運動を行うことで、6秒以内にそれを見つけなければならない。トランプゲームの「神経衰弱」と同じように、効率よく報酬を得るためには一度見た視覚刺激を二度と見ないことが望ましい。この時の行動は図1Bに示す採餌モデル（foraging model）によって説明可能である[1]。活用モード（exploitation）では、短期記憶を参照しながら視覚刺激の選択を行い、その際の行動は、記憶容量（capacity）と忘却率（decay）で規定される。一方、探索モード（exploration）では、短期記憶を利用せずにランダムに視覚刺激の選択を行う。これらのモードは、利用率（utility rate）というパラメータで規定される。

AChR作動薬及び拮抗薬を3頭のサルに全身投与し、上述のパラメータの変化を調べたところ、ニコチン（nAChR作動薬）とメカミラミン（nAChR拮抗薬）の両方で、利用率の上昇が見られたが（図1C中段）、記憶容量と忘却率は変化しなかった。メカミラミンについては眼球運動パラメータにも大きな変化がみられたため、これを

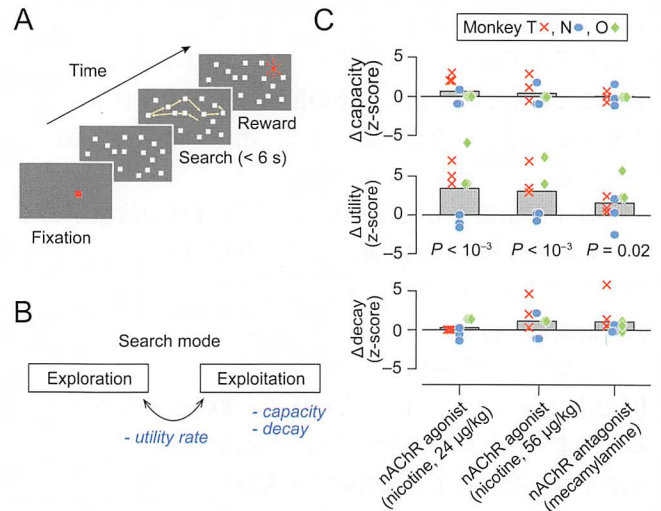


図1. A) 採餌行動課題：試行毎に15個の均一な視覚刺激がランダムな配置で呈示される。制限時間内に標的を見つけ出すことができればサルは報酬を得ることができる。B) 採餌モデル：視覚探索中の探索モードは、利用率によって規定される。活用モードは、記憶容量と忘却率によって規定される。C) ニコチン性アセチルコリン受容体作動薬・拮抗薬の影響：ワーキングメモリの各パラメータの変化量。

考慮した線形混合効果モデルを用いて調べたところ、メカミラミンの利用率に対する効果は消失したが、ニコチンの効果は頑健に残った。従って、ニコチンの利用率に対する影響は眼球運動への影響と独立に生じていることが明らかとなった。一方、mAChR関連薬の投与は作業記憶のいずれのパラメータも変化させなかった。

これらの結果により、ニコチンの作業記憶向上効果は、記憶容量ではなく、利用率の上昇によることが明らかとなった。今後、作業記憶障害の病態に応じた特異的な薬物療法の選択等につながることが期待される。

## 文献

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