

令和4年7月19日

各報道機関 御中

国立大学法人山梨大学

## 柔軟な判断の障害に関わる神経メカニズムを解明

山梨大学 生理学講座 統合生理学教室の研究グループは、ルールに基づいた柔軟な判断の障害が、判断の形成に重要とされる頭頂葉神経細胞の活動変容により生じていることを明らかにしました。神経伝達を阻害する働きを持つケタミンを柔軟な判断が必要な課題を行う霊長類サルへ投与することにより、判断に不必要な情報に対して頭頂葉の神経細胞が活動しやすくなること、判断に関わる活動を開始するまでの時間が遅れることが分かりました。この研究成果は、精神神経疾患の診断、治療法開発研究への応用が期待されます。本研究成果は、日本時間 2022 年 7 月 20 日に英国科学誌 *Communications Biology* に掲載されました。

### 研究成果のポイント：

- ◆ 全く同じ環境下でもルールに基づいて柔軟に判断することは、日常生活を送る上で必要不可欠な能力です。このような柔軟な判断の障害は精神神経疾患の認知機能障害と関連する可能性が考えられますが、どのような神経メカニズムで生じるのかは不明でした。
- ◆ ルールに基づいて柔軟に判断することが求められるタスクスイッチ課題を霊長類サルに用い、NMDA 受容体拮抗薬のケタミンを投与することにより柔軟な判断が障害されることを確認しました。そして、その一因が、判断に必要な情報の処理ではなく、不必要な情報の処理が障害されることにあることを、頭頂葉の判断に関わる神経活動から明らかにしました。
- ◆ 柔軟な判断に関わる神経メカニズムの障害は精神神経疾患の病態に関連する可能性があることから、本研究成果は精神神経疾患の今後の診断、治療法開発研究への応用が期待されます。

### 概要：

私たちは、赤いインクで書かれた「青」という文字を見たとき、文字の色を聞かれれば赤色、文字の意味を聞かれれば青色と即座に答えることができます。複数の特徴を持つ情報に対して状況に応じて適切に判断する能力は、社会的ルールに基づいて柔軟に判断することが求められる私たちヒトにとって重要な脳機能の一つです。柔軟な判断の障害は精神神経疾患の認知機能障害と関連する可能性が考えられますが、どのような神経メカニズムで障害されるのか明らかではありませんでした。

山梨大学医学部統合生理学教室の須田特任助教と宇賀教授らは、柔軟な判断の障害が判断の形成に重要とされる頭頂葉の神経活動で生じていることを明らかにしました。具体的には、頭頂葉

の神経細胞が判断に不必要な情報に対して活動しやすくなることで適切に判断できなくなること、また、神経細胞の活動開始が遅れることにより判断するまでの時間が遅くなることを明らかにしました。この研究では山梨大学らの動物実験専門委員会の審査を受け、ヒトと同じ霊長類であるニホンザル（マカク属）へ高度な判断能力が求められるタスクスイッチ課題を訓練し、課題時の単一神経細胞活動への薬物投与の影響を確認しながら、判断に重要とされる頭頂葉から神経活動を調べました。

精神神経疾患ではタスクスイッチ課題の成績低下が報告されているため、柔軟な判断に関わる神経メカニズムの理解により、精神疾患における認知機能障害と判断メカニズムとの関連が明らかになる可能性があり、将来の診断や治療の開発に役立つことが期待されます。

なお、本研究は、科学研究費助成事業による支援を受けて行われ、科学誌「*Communications Biology*」(日本時間 2022 年 7 月 20 日)に掲載されました。

### 研究の背景：

タスクスイッチ課題では、異なる複数の情報を持つ視覚情報から、状況に応じて適切な情報を元に判断することが求められます。精神神経疾患でタスクスイッチ課題の成績が低下することが報告されていますが、判断に必要な情報に注目できないのか、それとも不必要な情報に惑わされやすくなっているのか、そして、その障害は判断に関わる脳領域のどのレベルで生じているのか明らかではありませんでした。タスクスイッチ課題の成績低下の生じるプロセスと、その背景にある神経メカニズムを理解するためには、ヒト同様の高度な判断機能を有する霊長類サルを用いて、タスクスイッチ課題の成績が低下している際の神経活動を詳細に調べる研究が必要でした。

### 研究の内容：

山梨大学医学部統合生理学教室の須田特任助教と宇賀教授は、注視点の色に応じて、目の前に出現する視覚情報の運動方向（上か下か）、あるいは奥行き（奥か手前か）のどちらかを答えなくてはならないタスクスイッチ課題（図 1）をニホンザルに訓練し、ケタミンという薬物を低用量投与することで、タスクスイッチ課題の成績低下を引き起こしました。ケタミンは NMDA 受容体を阻害する働きを持ち、ヒトへの低用量投与が精神病様症状を引き起こすことが報告されています。判断を形成するのに重要な頭頂葉の神経細胞の活動が、ケタミン投与によってどのように変化しているのか調べました。

その結果、運動方向を答えなくてはならないとき、サルの頭頂葉の神経細胞は奥行きの情報に対して活動しやすくなっていました（図 2）。このような変化は、運動方向の情報に対しては見られなかったため、タスクスイッチ課題の成績低下は、判断に不必要な情報に惑わされやすくなることで生じたと考えられます。また、薬物投与によって、サルが課題を答えるまでの時間が遅くなりましたが、頭頂葉の神経細胞の活動タイミングも遅れることを確認しました（図 3）。これら神経細胞の活動変化は、動きや奥行きを表現する後頭葉の神経細胞では確認できなかったことから、タスクスイッチ課題の成績低下は頭頂葉を中心とした判断の形成過程に関わる神経活動の変化により生じていることを初めて見出しました。

### 社会的意義：

今回の研究では、ケタミン投与に伴うタスクスイッチ課題の成績低下が判断に関わる神経活動の変容によって生じることを明らかにしました。柔軟な判断が必要とされるタスクスイッチ課題はヒトに代表される高度な判断機能を調べることができる課題であり、精神神経疾患との関連性も報告されています。ケタミンは NMDA 受容体の拮抗薬であることから、判断に関わる領域へ

の局所投与実験を進めることで、判断が障害されるメカニズムを分子レベルで調べることもできます。柔軟な判断を可能にする神経メカニズムの理解が進むことで、精神神経疾患の新しい診断や治療の開発に役立つことが期待されます。

**発表雑誌：**

雑誌名：*Communications Biology* (2022年7月20日)

論文タイトル：The NMDA receptor antagonist ketamine impairs and delays context-dependent decision making in the parietal cortex.

著者：Suda Y, Uka T.

DOI 番号：10.1038/s42003-022-03626-z

**用語解説：**

**注1：タスクスイッチ課題**

二つの異なる判断課題をランダムに行う課題です。マウス等げっ歯類に適用することは難しく、ヒトに代表される霊長類固有の高度な判断機能について調べることができます。

**注2：頭頂葉**

ヒトは判断に必要な証拠を収集・蓄積することで判断を形成することが、心理学的・神経科学的な研究により明らかとなっています。頭頂葉では、判断に必要な感覚情報を蓄積する神経活動が生じると考えられており、判断を形成する上で重要な領野と考えられています。

**注3：ケタミン**

国内では主に動物への麻酔薬に用いられています。抗うつ作用を持つことも確認されていることから、海外では臨床現場でも用いられることがあります。NMDA グルタミン酸受容体を阻害する働きを持ち、ヒトへの低用量投与によって精神病様症状を引き起こすことが報告されています。

添付資料 :

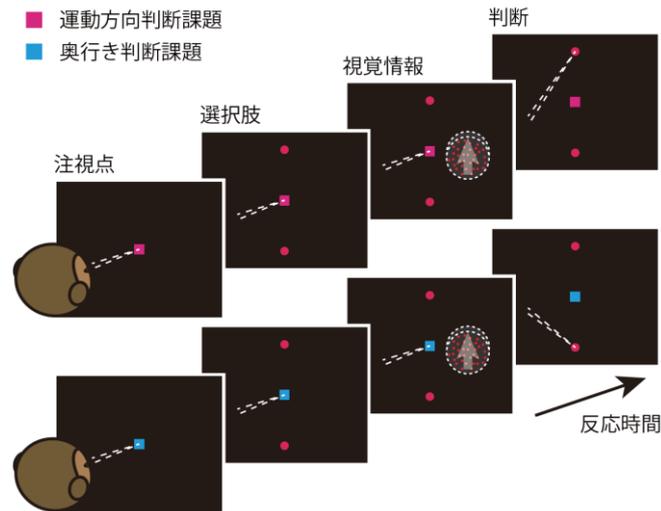


図 1 : タスクスイッチ課題

サルは、呈示される視覚情報をもとに目を動かして判断します。注視点の色がピンク色であれば赤いドットが上に動いているのか下に動いているのかという運動方向を、水色であれば注視点より手前に見えるのか奥側に見えるのかという奥行きを答えなくてはなりません。全く同じ視覚情報に対して、注視点の色というルールに応じて、視覚情報の中から判断に必要な情報だけに注目することが求められます。

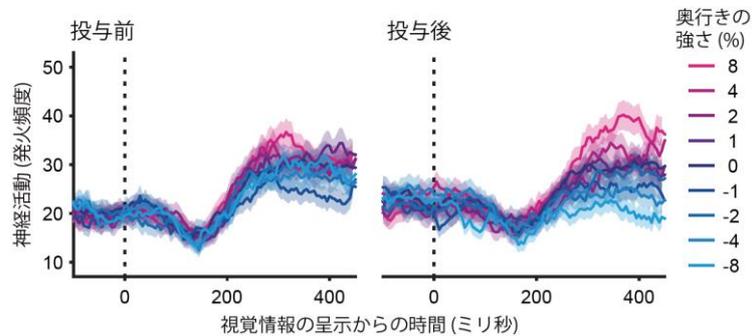


図 2 : ケタミン投与に伴う頭頂葉の神経細胞活動の変化

サルが運動方向を答えている際の、奥行きに対する頭頂葉の神経細胞活動を表しています。判断に不必要な奥行きに対する応答が、ケタミン投与に伴って大きくなっていることが分かりました。

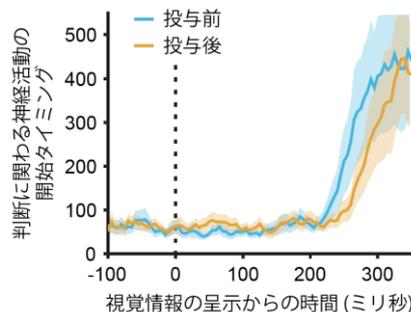


図 3 : ケタミン投与に伴う頭頂葉の神経細胞活動の開始タイミングの変化

頭頂葉の判断に関わる神経活動が生じるタイミングを表しています。判断に関わる活動の開始タイミングがケタミン投与に伴って遅れていることが分かりました。判断を始めるまでの時間が遅れたことを示しています。

**問い合わせ先：**

＜研究内容についての問い合わせ先＞

山梨大学大学院総合研究部医学域生理学講座統合生理学

教授 宇賀 貴紀（うか たかのり）

TEL：055-273-6730 FAX：055-273-6730 E-mail：tuka@yamanashi.ac.jp

＜広報についての問い合わせ先＞

山梨大学企画部広報企画課

TEL：055-220-8005, 8006 FAX：055-220-8799 E-mail: koho@yamanashi.ac.jp