

科学研究費補助金（特別推進研究）公表用資料  
〔研究進捗評価用〕

平成 19 年度採択分

平成 22 年 4 月 28 日現在

研究課題名（和文）**大脳認知記憶ダイナミクスの研究：**

**大域ネットワークと局所神経回路の機能の解明**

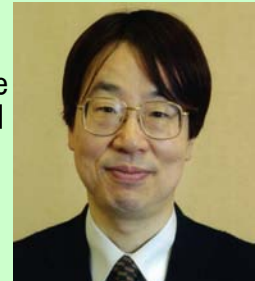
研究課題名（英文）Dynamical mechanisms underlying cognitive memory in primates: Functional analysis of its global network and local circuit

研究代表者 Miyashita Yasushi

氏名 **宮下 保司**

所属研究機関・部局・職

東京大学・大学院医学系研究科・教授



研究の概要： 記憶の神経科学研究を、大脳神経ネットワーク全体に散在する多数の情報処理ユニット間の情報交換、並びにこれら情報処理ユニット内部の局所神経回路がこの情報をいかに変換・生成するか、との観点から推進する。こうした問いに答えることを可能にする方法論として、高磁場 MRI パラレルイメージング法やニューロン間情報交換解析法の開発に注力する。細胞レベルから個体行動まで一貫した認知記憶メカニズム理解を構築する。

研究分野： 神経科学、神経生理学

科研費の分科・細目： 神経科学・神経科学一般

キーワード： 神経科学、大脳皮質、記憶、電気生理、磁気共鳴機能画像

1. 研究開始当初の背景

記憶の神経科学研究は、過去 10 年間に飛躍的な進歩を遂げた。脳における長期記憶情報の物質的基盤たるシナプス可塑性を分子的言語で解明する作業も格段に進展した。脳全体の大域的活動を非侵襲的に計測する脳機能マッピングも進捗した。しかし、機能的・情動的観点からこれらの巨視的知見と微視的知見を統合し、大脳神経ネットワークの時間軸に沿った動的な情報処理過程を解明する道程はまだ遠く、このダイナミクス解明の為には、一方で、脳全体に散在する多数の情報処理ユニット間でどのような情報が交換されるか、また他方で、これら情報処理ユニット内部の局所神経回路でこの情報がいかに変換・生成されているか、との問いが重要であることが認識された。

2. 研究の目的

上記の問いに答える為に必要な最初のステップは、機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) に基づく巨視的脳機能マッピングであるが、fMRI 法は時間分解能が遅くまた空間分解能も疎であり数ミリメートルより微細な構造は分解できない。この壁を突破する方法としてマカクザルを用いて、fMRI 法の巨視的脳機能マッピングの知見を生かすと共に、侵襲的な計測/操作法を導入するアプローチを導入する。まず fMRI 法の空間解像度を向上させ、そこで同定された脳全体に分散する多数の情報処理ユニット間の情報交換のダイナミクスを明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

以下のアプローチを用いる。(1)ヒトを被験者とする fMRI マッピングにより高次認知機

能の大域構造を解析する。(2)サル用高磁場 MRI システムにパラレルイメージング法を導入し空間解像度を向上し fMRI マッピングを行う。(3) 前頭葉・頭頂葉・側頭葉の認知ユニットにおいて、微小電極法による単一ニューロン活動記録によって情報処理内容を明らかにし、局所神経回路の機能解析を行う。(4) ニューロン活動の選択的抑制や刺激により、行動上やニューロン回路内の他のニューロン活動上に引き起こされる変化を調べる。(5)多数の情報処理ユニット間における情報交換を、BOLD 信号レベルの functional connectivity 解析や微小電極記録からの相互相関・コヒーレンス解析によって明らかにする。

4. これまでの成果

上記(1)においては、注意シフト課題および GO/NOGO 課題において大脳機能構築についての新しい知見が得られた(Chikazoe et al., 2007, 2009)。記憶課題においては、認知記憶の大脳皮質への固定化過程を検出する新しい課題 (対連合記憶課題の前向き差分法) を開発し、ヒト側頭葉内のどの部位に新しい記憶表象が形成されるかを明らかにした (Yamashita et al., 2009)。(2)においては、サル用 MRI へのパラレルイメージング法導入が完了し、ファントムおよび麻酔サルにおける S/N 計測では、従来比で spin-echo 画像では 2.97 倍 (表面)、acceleration factor2 でも従来比 2.08 倍との結果を得た。この結果はほぼ設計通りであって目標を達成した。(3)においては、注意シフト課題の解析でまず成果を得た。ウィスコンシン・カード分類課題を遂行中のサル大脳頭頂皮質より単一神経細胞活動を計測し、認知セット切替えの準備

中に特異的に発火するニューロン群を発見した。このニューロン群の発火は、4秒以上も後に起こるサルの切替え行動が成功するかどうかを予測可能な性質をもっていた (Kamigaki et al., 2009)。記録されたニューロンが全6層の大脳皮質のうちどの層に位置するかについての情報を得る為に、微小電極先端を高磁場 MRI によって直接撮像する新しい方法を開発した (Matusi et al., 2007)。更に、エルジロイ電極を用いて Fe イオン沈着マーカーをニューロン記録部位に残して MRI によって位置を同定する新しい方法を開発した (Koyano et al., in revision)。このエルジロイマーカー法を応用して、対連合課題遂行中のサル側頭葉の 35 野から単一ニューロン活動記録に成功した (Fujimichi et al., in revision)。(4)においては、Lentivirus vector によって遺伝子を発現させる方法の feasibility study が終了し、サルを用いた実験が可能であるとの結論に到達した。そこで、ラットを用いて機能制御を行う予備実験を進めると共に (Ohashi et al., in revision; Tsubota et al., in submission)、サル大脳に Lentivirus vector によって遺伝子を発現させる方法についてラットで開発した技術の転移を進め、種差による発現特異性の違い、細胞毒性の違い等を検討している (Ohashi et al., in submission)。(5)においては、BOLD 信号レベルの functional connectivity 解析は、課題遂行時 (Asari et al., 2010; Kimura et al. 2010) および静止時 (Matsui et al. in revision; Adachi et al., in submission) において成果を得た。ニューロン間情報処理の解析法として、従来から用いてきたスパイク相互相関法に加えて新たに Granger Causality 法を導入し情報伝達の方法を決める方法を開発した (Hirabayashi et al., 2010)。

##### 5. 今後の計画

計画当初に設定した5つの下位目標それぞれにおいて現在進行中の研究を完成して論文発表する。進捗の早い部分では既に論文発表を行った。投稿中、投稿準備中の論文も多い。

##### 6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

- Hirabayashi, T., Takeuchi, D., Tamura, T. and Miyashita, Y. : Triphasic dynamics of stimulus-dependent information flow between single neurons in macaque inferior temporal cortex. *J. Neurosci.* in press, 2010.
- Asari, T., Konishi, S., Jimura, K., Chikazoe, J., Nakamura, N. and Miyashita, Y. : Amygdalar modulation of frontotemporal connectivity during the inkblot test. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, in press, 2010.
- Kimura, H.M., Hirose, S., Kunimatsu, A., Chikazoe, J., Jimura, K., Watanabe, T., Abe, O., Ohtomo, K., Miyashita, Y. and Konishi, S. : Differential temporo-parietal cortical networks that support relational and item-based recency judgments. *NeuroImage* 49, 3474-3480, 2010.
- Asari, T., Konishi, S., Jimura, K., Chikazoe, J., Nakamura, N. and Miyashita, Y. : Amygdalar enlargement associated with unique perception. *Cortex* 46, 94-99, 2010.

- Kamigaki, T., Fukushima, T. and Miyashita, Y. : Cognitive set reconfiguration signaled by macaque posterior parietal neurons. *Neuron* 61, 941-951, 2009.
- Chikazoe, J., Jimura, K., Hirose, S., Yamashita, K-I., Miyashita, Y. and Konishi, S. : Preparation to inhibit a response complements response inhibition during performance of a stop-signal task. *J. Neurosci.* 29, 15870-15877, 2009.
- Yamashita, K., Hirose, S., Kunimatsu, A., Aoki, S., Chikazoe, J., Jimura, K., Masutani, Y., Abe, O., Ohtomo, K., Miyashita, Y. and Konishi, S. : Formation of Long-Term Memory Representation in Human Temporal Cortex Related to Pictorial Paired Associates. *J. Neurosci.* 29, 10335-10340, 2009.
- Hirose, S., Chikazoe, J., Jimura, K., Yamashita, K., Miyashita, Y. and Konishi, S. : Sub-Centimeter Scale Functional Organization in Human Inferior Frontal Gyrus. *NeuroImage* 47, 442-450, 2009.
- Jimura, K., Yamashita, K., Chikazoe, J., Hirose, S., Miyashita, Y. and Konishi, S. : A critical component that activates left inferior prefrontal cortex during interference resolution. *Eur. J. Neurosci.* 29, 1915-1920, 2009.
- Chikazoe, J., Jimura, K., Asari, T., Yamashita, K., Morimoto, H., Hirose, S., Miyashita, Y. and Konishi, S. : Functional dissociation in right inferior frontal cortex during performance of go/no-go task. *Cereb. Cortex*, 19, 146-152, 2009.
- Morimoto, H.M., Hirose, S., Chikazoe, J., Jimura, K., Asari, T., Yamashita, K., Miyashita, Y. and Konishi, S. : On verbal/nonverbal modality dependence of left and right inferior prefrontal activation during performance flanker interference task. *J. Cogn. Neurosci.* 20, 2006-2014, 2008.
- Konishi, S., Morimoto, H., Jimura, K., Asari, T., Chikazoe, J., Yamashita, K-I., Hirose, S. and Miyashita, Y. : Differential superior prefrontal activity on initial versus subsequent shifts in naïve subjects. *NeuroImage* 41, 575-580, 2008.
- Osada, T., Adachi, Y., Kimura, H.M. and Miyashita, Y. : Toward understanding of the cortical network underlying associative memory. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, 363, 2187-2199, 2008.
- Asari, T., Konishi, S., Jimura, K., Chikazoe, J., Nakamura, N. and Miyashita, Y. : Right temporopolar activation associated with unique perception. *NeuroImage*, 41, 145-152, 2008.
- Nakahara, K., Adachi, Y., Osada, T. and Miyashita, Y. : Exploring the neural basis of cognition: multi-modal links between human fMRI and macaque neurophysiology. *Trend Cogn. Science* 11, 84-92, 2007.
- Matsui, T., Koyano, K.W., Koyama, M., Nakahara, K., Takeda, M., Ohashi, Y., Naya, Y. and Miyashita, Y. : MRI-based localization of electrophysiological recording sites within the cerebral cortex at single voxel accuracy. *Nature methods* 4, 161-168, 2007.
- Chikazoe, J., Konishi, S., Asari, T., Jimura, K. and Miyashita, Y. : Activation of right inferior frontal gyrus during response inhibition across response modalities. *J. Cogn. Neurosci.* 19, 69-80, 2007.

ホームページ等

<http://www.physiol.m.u-tokyo.ac.jp/>