

【基盤研究(S)】

総合・新領域系（総合領域）



研究課題名 光遺伝学と磁気共鳴機能画像法の融合による 大脳記憶機構の解明

東京大学・大学院医学系研究科・教授 みやした やすし
宮下 保司

研究分野：総合領域

キーワード：認知神経科学

【研究の背景・目的】

霊長類の大脳記憶システムの動作様式解明に向けた最近の進歩は、主に電気生理学的アプローチを中心とする局所神経回路に関する知見の蓄積によるところが大きい。しかし一方、大域的大脳ネットワークの動作原理の解明にはそうした方法を直接に適用することが困難であり、磁気共鳴画像法が主な方法となってきたがそれだけではネットワーク動作の因果的側面まで踏み込んだ解析は困難であった。本研究では、磁気共鳴画像法による全脳の大域的解析の利点を生かしながら、最近開発されつつある光遺伝学的方法と組み合わせることによって、記憶生成・想起を協同的に支える大域的大脳ネットワークの動作様式ことに大脳側頭葉と前頭葉を結ぶネットワーク機能の因果的理解を目的とする。

【研究の方法】

（1）サル大脳への神経回路特異的な光遺伝学刺激法／抑制法の確立

まずサル大脳において光遺伝学的に刺激／抑制を可能にする遺伝子の導入法およびオプトロードシステムを確立する。遺伝子導入法としては、レンチウイルスおよびアデノ随伴ウイルス（特に、AAV-5、AAV-8およびAAV-9）を用いる。神経細胞の光刺激および光抑制には、チャンネルロドプシン及びハロロドプシン遺伝子を用いる。これらの遺伝子の神経回路特異的導入には、逆行性軸索輸送を利用する。これらの技術は単体としては、当教室でラットを用いて準備が進んでいるが、サル大脳における単体技術の総合的実現が必要である。

（2）サル大脳ネットワークへの因果的擾乱ダイナミクスのfMRI計測

サルfMRI法による巨視的脳機能マッピング技術（BOLD賦活反応を記録する技術）は当教室において既に確立されている。しかし、局所の因果的擾乱が大脳全体にどのようなfMRI上の動的変化を引き起こすか、ことに神経ネットワークの機能結合自体にどのような変化を引き起こすか、を調べる方法の確立が必要である。まず薬理学的擾乱によって起こる神経ネットワーク結合の動的変化解析を行う。Muscimol等のGABAアゴニストの局所注入とresting state Functional Connectivity (rsFC)解析を組み合わせ、局所的な擾乱がどのように大脳ネットワーク全体のダイナミクス変化として広がっていくかを調べる。もし上記下位目標（1）が実現すれば、その段階においては光遺伝学的擾乱を用いて

部位・時間特異性の高い因果的擾乱が実現可能となるので、擾乱部位から離れた遠隔部位との機能結合、遠隔部位同士の機能結合変化の解析を行う。

（3）認知課題遂行中のサル大脳ネットワークの光遺伝学的擾乱ダイナミクスの解析

上記（1）および（2）が実現した段階で、記憶課題遂行中のサル大脳の大域的動作様式を解析する。リスト型再認記憶課題および新近性記憶課題をサルに学習させ、課題遂行中の全脳活動をfMRI計測する。次に、rsFCによって、BOLD賦活で同定された機能領域間の機能結合を同定する。更に、BOLD賦活で同定された機能領域にチャンネルロドプシンまたはハロロドプシンを特異的に発現させ、上記課題遂行中に光遺伝学的擾乱を加えて引き起こされる行動学的ならびに機能画像的变化とそのダイナミクスを計測する。

【期待される成果と意義】

本研究の学術的な特色は、光遺伝学的擾乱法と高磁場4.7T磁気共鳴画像法とを組み合わせることで全脳の大域的ダイナミクスを解析する試みであり、極めて独創性が高い。認知課題遂行中のサル大脳においてこの解析が成功すれば、現代の認知神経科学研究のフロントを大きく拡大することになり、その学術的インパクトは極めて大きいと考える。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Takeuchi, D., Hirabayashi, T., Tamura, K. and Miyashita, Y. : Reversal of interlaminar signal between sensory and memory processing in monkey temporal cortex. *Science* 331, 1443-1447, 2011.
- 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.

【研究期間と研究経費】

平成24年度－28年度
167,300千円

【ホームページ等】

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