

平成24年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書 〔追跡評価用〕

◆記入に当たっては、「平成24年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書等記入要領」を参照してください。

平成24年 4月 27日現在

研究代表者 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
研究課題名	大脳認知記憶システムの分散型メカニズムの解明:サル fMRI 法に基づく統合的研究		
課題番号	14002005		
研究組織 (研究期間終了時)	研究代表者 宮下 保司 (東京大学・大学院医学系研究科・教授)		

【補助金交付額】

年度	直接経費
平成14年度	144,000 千円
平成15年度	112,600 千円
平成16年度	104,800 千円
平成17年度	99,000 千円
平成18年度	99,000 千円
総計	559,400 千円

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか

特別推進研究によってなされた研究が、どのように発展しているか、次の(1)～(4)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究の概要

(研究期間終了後における研究の実施状況及び研究の発展過程がわかるような具体的内容を記述してください。)

本研究終了後、特別推進研究「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」(平成19-23年度)を獲得し、この研究費によって更に大きく研究の発展が見られた。実際、この特別推進研究は平成20年7月の研究進捗評価現地調査において「当初に掲げた研究課題および技術革新、いずれも当初計画以上に進んでおり、成果発表も着実に行われている」とのコメントを得ており、また平成22年8月の研究進捗状況評価において「評価結果：A 当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる」との評価を与えられている。具体的には、この特別推進研究の当初計画は5つの下位目標を有していたが、全ての下位目標において優れた成果が得られた。第1の下位目標は「サル用高磁場磁気共鳴画像システムによる大脳認知機能マッピング」、第2の下位目標は「大脳認知機能マップに基づく単一神経細胞活動記録および局所神経回路の機能解析」であった。磁気共鳴画像システムによる大脳認知機能マッピングに基づいた単一神経細胞活動記録の成果としては、Kamigaki et al. (*Neuron* 61, 941-951, 2009) 等が挙げられる：サルに認知シフト課題を訓練しfMRI計測で同定した頭頂葉領域から、行動レベルのシフトの成功/失敗を予測するニューロン群を発見した。更に、側頭葉においては局所神経回路ごとに大脳皮質6層構造の層間神経回路における情報の流れを明らかにした(Takeuchi et al. *Science* 331, 1443-1447, 2011)。即ち、対連合記憶課題の記憶想起手掛かり提示期においては、4層 → 2/3層 → 5/6 層の順に信号が流れるのに対して、記憶想起期間には信号の流れが5/6 層 → 2/3層と、逆向きに流れることを発見した。また、36野においてニューロン間相互作用は従来想像されていたより更に時間的に複雑なforward-backward-forward型の微細構造(tri-phasic dynamics)を有することを発見した(Hirabayashi et al. *J. Neurosci.* 30, 10407-10421, 2010)。第3の下位目標は「可逆的ニューロン活動抑制による局所および大域情報伝達の解析」であったが、上述の神垣らによる研究は前頭葉領域に拡張され、fMRI計測で同定された局所領域からシフト予測ニューロン(頭頂葉とは先読みに関する性質が異なる)を発見し、当該前頭葉部位へのmuscimol注入によって行動レベルのシフト障害が誘発されることを見出した(Kamigaki et al. in submission)。また、側頭葉36野-TE間の双方向性記憶情報伝達の解析が進んでいる(Takeda et al. in preparation)。こうした局所神経回路の同定には大脳6層構造のどの部位から記録をとっているかの確定が必須であるが、高磁場MRI新撮像法開発による微小電極先端可視化(Matsui et al. *Nature methods* 4, 161-168, 2007)に引き続き、鉄マーカ分子の微小沈着をMRI下で可視化する方法を開発した(Koyano et al. *J. Neurophysiol.* 105, 1380-1392, 2011.)。これらの方法は今後更なる発展が見込める有力な方向である。第4の下位目標は「大域ネットワークにおける情報交換と階層処理のダイナミクス」であったが、大脳領域間の機能結合としてrsFCを指標とした研究において、大域ネットワークの結合は直接神経結合投射経路のみによって規定されているのではなく、従来予想されていた以上に、多シナプス経路を介する大脳ネットワーク全体の構造に強く依存することを発見した(Adachi et al. *Cereb. Cortex* doi:10.1093/cercor/bhr234, 2012)。またrsFC指標と皮質内微小電気刺激によるBOLD指標を直接比較することによって、後者では皮質-視床-皮質を介する間接経路の寄与が大きいことを明らかにした(Matsui et al. *Cereb. Cortex* 21, 2348-2356, 2011)。第5の下位目標は「ヒト大脳機能マップによる新しい認知システム構造の解析」であった。fMRI法により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. *J. Neurosci.* 29, 10335-10340, 2009)。図形対についての対連合記憶を8週間を隔てて形成し、新規記憶は海馬にそして固定化された記憶は側頭葉前部に存在することが明らかになった。これは認知記憶固定化における側頭葉皮質の役割について固定化仮説を支持する証拠であり学問的意義は大きい。注意シフト課題およびGO/NOGO課題において大脳前頭葉および頭頂葉内の機能構築、ことに下前頭回内の微小機能構造を明らかにし、また側頭葉と頭頂葉の新しい機能結合についての知見を得た(Chikazoe et al., *J. Neurosci.* 29, 15870-15877, 2009)。また上記の目標を超えて、新しい分子遺伝学的方法の開発を進めた。まだ予備実験段階ではあるが、Lentivirus vector によってラット小脳のトレーサーとしての応用を報告し(Ohashi et al., *MCN* 46, 136-147, 2011)、分子種特異的にChr2やeNhpHRを発現させてニューロン反応の特異的制御に成功し血圧制御のような行動レベルへのインパクトを示すことにも成功しているTsubota et al., *PLoS One*, 6, e22400, 2011; *Neuroscience*, doi:10.1016/j.neuroscience.2012.03.014, 2012)。これらの成果は、今後サルを用いて分子遺伝学的研究を行う為の大きな突破口になることが期待されている。

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(2) 論文発表、国際会議等への招待講演における発表など（研究の発展過程でなされた研究成果の発表状況を記述してください。）

上記項目（1）において既述したような研究代表者の研究の発展は、海外においても沢山の研究者の関心の的となり、多数の国際会議等からの講演依頼が寄せられた。そのうちの主な招待講演実績を下記に記す。それらの中には、5000名以上もの聴衆を集めた米国神経科学学会大会における Presidential Special Lecture (Washington, DC, 2005) や米国The Neuroscience Instituteにおける Special Lecture (San Diego, 2011) のような大きな影響力を持った招待講演が含まれている。

2012.4.15-17 San Diego, U.S.A.

The Neuroscience Institute, Fiftieth Anniversary Celebration “Neuroscience and Higher Brain Function: State of the Art”, ISpecial Lecture
Cognitive Memory : How Global Brain-wide Networks Interact with Local Circuits ?

2011.10.17-19 Paris, France

Todai Forum 2011 "Aux frontières de la connaissance" (The Frontiers of Knowledge), Origine de la Mémoire Visuelle et de l'Imagerie chez les Primates

2011.9.26-29 Oxford, United Kingdom.

Oxford McDonnell Network for Cognitive Neuroscience: A symposium in honour of David Gaffan, Special Lecture,
“Neural mechanisms of memory of objects in the primate temporal cortex: local circuits and beyond”

2009.12.10 Jerusalem, Israel

The Annual Lecture in Computational Neuroscience in Memory of the late Professor Daniel Amit, Invited Lecture
“Neural mechanisms of associative memory in monkey cerebral cortex”

2008.7.9-11. Tokyo

The 31st Annual Meeting of Japan Neuroscience Society, Plenary Lecture, “Cognitive memory system: brain-wide networks and local circuits”

2008.6.15-16 Minneapolis, U.S.A.

The 44th Meeting of the US-Japan Cooperative Medical Science “Imaging and Medicine in the 21st Century”, Invited Lecture
“Memory and Cognitive Control in the Primate”

2008.6.4.-7 Svalbard, Norway

Fridtjof Nansen conference on Neural Networks and Behaviour, Invited Lecture “Memory circuit in the primate: Global and local”

2007.11.15-19 Titisee, Germany

94th International Titisee Conference "the dynamical brain", Invited Lecture
Dynamic representation of visual objects in the inferior temporal cortex of monkeys.

2007.4.16-18 Wageningen, Netherland

Institute PARA LIMES Workshop, Conceptual Neuroscience, Invited Lecture “Neural representation cognitive memory in the primate”

2006.6.28 New Castle, United Kingdom.

2005-2006 Distinguished Speaker Series, the Institute of Neuroscience
Cognitive Memory System in the Primate : Local Cell-Assemblies and Brain-Wide Cortical Network

2005.11.13 Washington, DC, U.S.A.

The 35th Society for Neuroscience Meeting, Presidential Special Lecture, “Cognitive Memory System in Primates: Local Circuits and Global Networks”

2005.3.6-9 San Diego, U.S.A.

The Neuroscience Institute Associate Inaugural Lecture, The Neuroscience Institute, Invited Lecture
Cognitive Memory : Local Cell-Assemblies and Brain-Wide Cortical Network in the Primate

2004.8.24 Stockholm, Sweden

Joint Forum of Karolinska Institute - University of Tokyo, Special Lecture
Visual Memory and Imagery

2004.7.10-14 Lisbon, Portugal

Fourth Forum on European Neuroscience (The Federation of European Neuroscience Societies, FENS), Special Lecture, “Cognitive memory”

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(3) 研究費の取得状況（研究代表者として取得したもののみ）

特別推進研究「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」（平成 19-23 年度）535,500 千円

グローバル COE プログラム（研究拠点形成費等補助金）「生体シグナルを基盤とする統合生命学」（平成 19-23 年度）1,906,045 千円（全体、代表宮下保司）（当教室への直接配分額は、61,772 千円）

戦略的創造研究推進事業・脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出領域 「サル大脳認知記憶神経回路の電気生理学的研究」（H23-H27・科学技術振興機構）317,000 千円

以上、全て直接経費のみ

(4) 特別推進研究の研究成果を背景に生み出された新たな発見・知見

第一の大きな発見は、認知機能を実行しつつある大脳皮質の局所神経回路、ことに大脳皮質 6 層構造の層間神経回路における情報の流れを明らかにする方法論を確立したことである（e.g. Takeuchi et al. *Science* 331, 1443-1447, 2011）。従来、大脳皮質 6 層構造を有すること及び各層に存在するニューロンの種類は解剖学的方法によって詳細に解析され、それらニューロン間の線維結合もスライス標本等を用いて組織学と電気生理学を組み合わせることによって調べられてきた。しかし、高次認知機能の実現メカニズムを解析する中心的方法論であった行動課題遂行中のサル大脳においては、直接的に組織学的方法に頼れない為、ニューロン記録部位の同定ができず、その結果、認知課題が解かれているまさにその時の大脳皮質 6 層構造の層間神経回路における情報の動的な流れを明らかにすることができなかった。本特別推進研究の研究成果を背景として私は 2 つの新しい方法論を開発してこの問題にブレークスルーを与えることに成功した。第一の方法は、Current Source Density (CSD) 法（電流源密度解析法）であって、線形多点電極（Linear-array multi-contact microelectrode）を用いて同時記録した細胞外電位の空間 2 階微分により計測されるシナプス電流が最短潜時で視覚刺激に応答する部位を大脳皮質第 4 層として同定する方法である。この方法によって、実際に、対連合記憶課題の記憶想起手掛かり提示期においては、4 層 → 2/3 層 → 5/6 層の順に信号が流れるのに対して、記憶想起期間には信号の流れが 5/6 層 → 2/3 層と、逆向きに流れることを発見した。第二の方法は、高磁場 MRI における新撮像法開発である。まず pulse sequence および 磁場の幾何学的配置を最適することにより微小電極先端可視化法を開発し（Matsui et al. *Nature methods* 4, 161-168, 2007）、更に鉄マーカ分子の微小沈着を MRI 下で可視化する方法を開発した（Koyano et al. *J. Neurophysiol.* 105, 1380-1392, 2011）。これらの方法によって、大脳皮質の局所回路のダイナミクスの解析の発展が期待できる。

第二の大きな発見は、認知神経科学分野における長年の課題であった「大脳皮質内の記憶表現が modality ごとにどのように分散・統合されているか」という問題に対して、forward 型の実験デザインと Multi-voxel pattern analysis (MVPA) を組み合わせて答えを与えたことである。まず、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. *J. Neurosci.* 29, 10335-10340, 2009）。図形対についての対連合記憶を 8 週間を隔てて形成し、新規記憶は海馬にそして固定化された記憶は側頭葉皮質に存在することを明らかにした。これは認知記憶固定化における側頭葉皮質の役割について固定化仮説を支持する証拠であり学問的意義は大きい。さらに、この方法を複数 modalities（顔刺激と風景刺激）に拡張して、側頭葉後部には各 modality ごとに記憶部位が存在するが、これらの各 modality ごとに分散された記憶は、側頭葉前部に存在する modality によらない領域を介して想起されることを、これらの領域間の機能結合解析によって証明した（Watanabe et al. *J. Neurosci.* in press, 2012）。さらに注意シフト課題および GO/NOGO 課題において大脳前頭葉および頭頂葉内の機能構築（ことに下前頭回内の微小機能構造）を明らかにした（Chikazoe et al., *J. Neurosci.* 29, 15870-15877, 2009）。これらの発見は、認知記憶をはじめとする高次認知機能の大脳マクロネットワークに新しい知見を加えるものである。

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況

特別推進研究の研究成果が他の研究者に活用された状況について、次の(1)、(2)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 学界への貢献の状況（学術研究へのインパクト及び関連領域のその後の動向、関連領域への関わり等）

本特別推進研究の成果は、広範囲に他の研究者によって活用されているが、なかでも磁気共鳴機能画像法（functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI）を、世界に先駆けて、認知課題遂行中のサル大脳活動の解析に適用した研究は広範に活用されている。下記項目（2）における論文（1-3）はサル fMRI 論文であり、総引用数は 350 を超え、認知神経科学分野における引用数として群を抜いている。一般の教科書にも引用されており（例えば、Nigel Daw, “How Vision Works”, Oxford University Press, Oxford, 2011; Carlson, N.R., “Physiology of Behavior, 9th edition”, Allyn and Bacon, Boston, 2007）、学部学生や大学院生の教育に使われている。また、サル fMRI は、現在は電気生理学的方法との融合が進み、ことに顔ニューロン Face neuron システムの解析に世界中で広範につかわれるようになった（例えば、Freiwald WA, Tsao DY., Science. 330, 845-851, 2010）。上記引用数はその反映である。

更に、本研究で目標としたヒト大脳機能マップによる新しい認知システム構造の解析においても、ヒト fMRI 法による実績がその後の学術研究に貢献している。下記項目（2）における論文（4, 5, 8, 9）の引用数が 200 を超えたことは、認知神経科学分野における顕著な貢献であることを示している。これらのうち、注意シフト課題においては、下部前頭回に熟練段階の中枢を、中前頭回前部に非熟練段階で中心的役割を果たす新たな中枢を見出し、下前頭回内の微小機能構造を明らかにし、側頭葉と頭頂葉の新しい機能結合についての知見を得て、認知機能の分散型制御の実例を示す成果となった。近時記憶課題については、近時記憶自体の負荷の大小を直接比較する精密な方法を考案し、前頭葉外側面および内側面に複数の機能ユニットを発見した。ヒトのメタ記憶を Feeling-of-Knowing (FOK) 課題で解析する方法を開発した。FOK は、或る対象の想起に成功する以前にその対象が自己の記憶貯蔵庫の中にあるかどうかの判断を可能にする主観的直感的感覚であるが、FOK を実験室内で統制された条件下で引き起こし FOK の強さの自己評価の相関から FOK 関連領域を同定し類似課題が多数発表される世界的先駆けとなった。また、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。図形対についての対連合記憶を 8 週間を隔てて形成し、新規記憶と固定化された記憶の脳内局在を検索したところ、新規記憶は海馬にそして固定化された記憶は側頭葉前部に存在することが明らかになった。これは認知記憶固定化における側頭葉皮質の役割について固定化仮説を支持する証拠であり学問的意義は大きい。

更に、最近、認知機能を実行しつつある大脳皮質の局所神経回路、ことに大脳皮質 6 層構造の層間神経回路における情報の流れを明らかにする方法論を確立したことは、1. (4) で述べた (e.g. Takeuchi et al. Science 331, 1443-1447, 2011)。従来、大脳皮質 6 層構造を有すること及び各層に存在するニューロンの種類は解剖学的方法によって詳細に解析され、それらニューロン間の線維結合もスライス標本等を用いて組織学と電気生理学を組み合わせることによって調べられてきた。しかし、高次認知機能の実現メカニズムを解析する中心的方法論であった行動課題遂行中のサル大脳においては、直接的に組織学的方法に頼れない為、ニューロン記録部位の同定ができず、その結果、認知課題が解かれているまさにその時の大脳皮質 6 層構造の層間神経回路における情報の動的な流れを明らかにすることができなかつた。私が開発した 2 つの新しい方法論はこの問題にブレークスルーを与えた：線形多点電極（Linear-array multi-contact microelectrode）を用いた Current Source Density (CSD) 法（電流源密度解析法）並びに高磁場 MRI における微小電極先端可視化法と鉄マーカ分子の微小沈着を MRI 下で可視化する方法である。これらは最近の論文発表である為まだ引用数は多くはないが、大脳皮質の局所回路のダイナミクスの解析の発展に貢献することが期待できる。

これらの貢献は、単に神経科学分野にとどまらず、関連学術領域にも大きなインパクトを与えている。例えば、心理学・認知科学分野においてもこれらの成果への関心は深く、総説執筆依頼に応じてこれらの成果を解説した (e.g. Nakahara et al., *Trend Cogn. Science* 11, 84-92, 2007)。また理論系関連領域からの関心も深く、招待講演の招請等に応じている (e.g. 2009. 12. 10 Jerusalem, Israel, The Annual Lecture in Computational Neuroscience in Memory of the late Professor Daniel Amit, Invited Lecture)。

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況（続き）

(2) 論文引用状況（上位10報程度を記述してください。）

【研究期間中に発表した論文】

No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Functional MRI of macaque monkeys performing a cognitive set-shifting task. Science 295, 1532-1536, 2002.	認知課題遂行中のサル大脳活動を磁気共鳴機能画像法によって研究可能であることを世界に先駆けて証明し、サルとヒトとの比較機能画像研究という領域を開拓した論文。	137
2	Functional magnetic resonance imaging of macaque monkeys performing visually guided saccade tasks: comparison of cortical eye fields with humans. Neuron 41, 795-807, 2004.	比較機能画像研究の具体例として、サッカド眼球運動の大脳メカニズムに関して、サルとヒトとの機能的相同領域を明らかにした。	119
3	Cognitive memory: cellular and network machineries and their top-down control. Science 306, 435-440, 2004.	認知記憶システムの大域構造として、側頭葉に存在する記憶内部表現を、前頭葉からのトップダウン信号が検索することによって active 想起が可能になる、という仮説を提唱した。	103
4	Hemispheric asymmetry in human lateral frontal cortex during cognitive set shifting. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 7803-7808, 2002.	反応抑制課題において、抑制実行機能は左半球下部前頭回が、フィードバック処理は右半球の対応部位が担っていることを示した。	75
5	Neural correlates for "feeling-of-knowing": an fMRI parametric analysis. Neuron 36, 177-186, 2002.	直感的な記憶検索のメカニズムを解明する為のモデルとして、Feeling-of-Knowing (FOK) 課題を確立し、FOK の生成には前頭葉の複数の部位が役割分担しつつ協調して働いていることを示した論文。	70
6	Conversion of working memory to motor sequence in the monkey premotor cortex. Science 301, 233-236, 2003.	作業記憶 Working memory の内容を操作するメカニズムを電気生理学的に解析して、背側運動前野の重要性を示した。	61
7	Forward processing of long-term associative memory in monkey inferotemporal cortex. J. Neurosci. 23, 2861-2871, 2003.	大脳側頭葉に記憶内部表現を形成する基礎的メカニズムとして、対連合記憶ニューロンがTE野から36野への処理過程で形成されることを示した。	54
8	Neural correlates of recency judgment. J. Neurosci. 22, 9549-9555, 2002.	大脳前頭葉損傷患者に典型的に示される記憶障害である親近性判断課題を、fMRI に適用可能な形式で作成し、前頭葉の複数領域が関与することを示した。	44
9	Transient activation of superior prefrontal cortex during inhibition of cognitive set. J. Neurosci. 23, 7776-7782, 2003.	Wisconsin カード分類課題において、Dual-match 刺激という新しいパラダイムによって、被験者が抑制の必要を意識しない implicit な場合には、上前頭葉が重要であることを示した。	43
10	Neural mechanism in anterior prefrontal cortex for release from inhibition of prolonged set interference. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102, 12584-12588, 2005.	Wisconsin カード分類課題において、Dual-match 刺激によって抑制が必要でない（抑制からの release）条件を作り出し、上前頭葉の機能を解析した。	30

【研究期間終了後に発表した論文】

No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Activation of right inferior frontal gyrus during response inhibition across response modalities. J. Cogn. Neurosci. 19, 69-80, 2007.	反応抑制機能に関して、右下部前頭回がモダリティによらない普遍的機能を有することを、anti-saccade 課題と GO/NOGO 課題を用いて示した。	70
2	Functional dissociation in right inferior frontal cortex during performance of go/no-go task. Cereb. Cortex 19, 146-152, 2009.	前頭葉の中でも、下部前頭回が反応抑制に使われるのに対して、下部前頭溝と中心前溝の交差部が稀な刺激の処理に使われる領域であることを示した。	40
3	Preparation to inhibit a response complements response inhibition during performance of a stop-signal task. J. Neurosci. 29, 15870-15877, 2009.	反応抑制は、抑制実行機能と抑制準備機能の共同作業であるが、これらの機能は互いに相補的に協調して働くことを示した。	21
4	Exploring the neural basis of cognition: multi-modal links between human fMRI and macaque neurophysiology. Trend Cogn. Science 11, 84-92, 2007.	ヒト磁気共鳴機能画像法とサル微小電極電気生理学という2つの主要な研究方法の間に存在するギャップをどのようにして埋めるべきかを考察した。	13
5	Toward understanding of the cortical network underlying associative memory. Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci., 363, 2187-2199, 2008.	サルにおいて磁気共鳴機能画像法と微小電極電気生理学という2つの主要な研究方法の間に存在するギャップを埋める方法の提案と実際の実験成果を示した。	13
6	MRI-based localization of electrophysiological recording sites within the cerebral cortex at single voxel accuracy. Nature methods 4, 161-168, 2007.	課題遂行中の慢性サルの大脳から記録される神経細胞の存在部位を、大脳皮質の層構造レベルの解像度で解析することを可能にする新しい方法を、高磁場MRIを利用して開発した。	9
7	Right temporopolar activation associated with unique perception. Neuroimage 41, 145-152, 2008.	ロールシャハテストで用いられるような多義図形の認知において、極めて低頻度の知覚が起こるメカニズムを明らかにした。	9
8	Cognitive set reconfiguration signaled by macaque posterior parietal neurons. Neuron 61, 941-951, 2009.	サル大脳頭頂葉には、認知セットのシフトに伴う抑制実行に先だって抑制の成功失敗に高い活動相関を示すニューロン群が存在することを発見した。	8
9	On verbal/nonverbal modality dependence of left and right inferior prefrontal activation during performance flanker interference task. J. Cogn. Neurosci. 20, 2006-2014, 2008.	大脳左右半球の抑制機能が、言語的/非言語的実行機能にリンクしていることを、フランカー型抑制課題によって示した。	6
10	Reversal of inter laminar signal between sensory and memory processing in monkey temporal cortex. Science 331, 1443-1447, 2011.	大脳6層の層構造内におけるニューロン存在部位を多点微小電極を用いて同定する方法を開発し、その方法を用いて、認知課題に応じて柔軟に神経結合が切替わるメカニズムを発見した。	4

3. その他、効果・効用等の評価に関する情報

次の(1)、(2)の項目ごとに、該当する内容について具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究成果の社会への還元状況（社会への還元の程度、内容、実用化の有無は問いません。）

研究代表者の研究の発展は国内外で関心の的となり、多数の国際会議等からの講演依頼が寄せられ、米国神経科学学会大会における Presidential Special Lecture (Washington, DC, 2005) では、5000名以上もの聴衆を集め、また米国The Neuroscience Instituteにおける Special Lecture (San Diego, 2011) のような大きな影響力を持つ招待講演を行ってきたことは記述した。

こうした学術的な講演以外に、一般市民等を対象にした講演等にも招聘があれば積極的に応じている。たとえば、国外においては、世界各国にて開催されるTodai Forum等を通して外国の一般市民に直接発信する講演を行ってきた（例えば、2011年においては、仏国パリにてCollege de Franceとの共催で開催されたTodai Forum in Paris “Aux frontières de la connaissance” にて、フランス一般市民向けに” Origine de la Mémoire Visuelle et de l’Imagerie chez les Primates” と題した講演を行った）。国内においても、日本学術会議の一般市民向け広報活動と提携して、サイエンスカフェ等における講演依頼にも可能であれば積極的に応じている（例えば、2012年2月17日、サロン・ド・FUZAMBO Folioにて、「脳科学は総合的人間科学をめざす」、日本学術会議・富山房インターナショナル共催）。

その他、通常のマスメディアへの情報発信も行っており、東京大学の広報・情報公開手順に従って、記者発表や研究成果発表等の広報を行って社会・国民に発信している（例えば、2011年においては、Takeuchi et al., *Science* 331, 1443-1447, 2011 が記者会見にて発表された）。

こうした直接的な研究成果の社会への発信の他に、研究成果の重要性から横断的研究組織のリーダーシップをとる役目も果たしてきた。例えば、平成 19 年度に発足したグローバル COE プログラムにおいては「生体シグナルを基盤とする統合生命学」の拠点長として、総額 1,906,045 千円（平成 19-23 年度）を投じた拠点形成に貢献した。このグローバル COE プログラムは、東京大学の生命科学系研究者を部局を超えて連携させる初の試みであり、医学系研究科、理学系研究科、分子生物学研究所の 3 部局から多数の PI、ポスドク、大学院生が集まり、横断的学術研究の可能性を拓く重要な成果を上げた。

今回の特別推進研究は直接的な医療応用に繋がることを目的としたものではないが、医療応用そのものの実用化によって社会還元をはかることはしていない。しかし、人材養成の観点からは、次項に述べるように多数の優れた若手研究者の養成に貢献してきた。ことに、すぐれた MD 臨床研究者や研究医を輩出することによって、現在の日本において最も困難な課題の一つである「すぐれた研究医」の養成に貢献していることは、本研究課題が東京大学医学部という場において行われていることから要請される最も重要な使命の一つを果たしてきたと考えている。

3. その他、効果・効用等の評価に関する情報（続き）

(2) 研究計画に関与した若手研究者の成長の状況（助教やポスドク等の研究終了後の動向を記述してください。）

研究計画に関与した若手研究者は次のような独立ポジションを得て活躍中である：

- 国内国立大学教授 2 名、
- 国内国立大学准教授 4 名、
- 外国大学講師 1 名、
- 外国研究所主任研究員 2 名。

未だ独立ポジションを得る前の若手研究者としては、

- 国内大学・研究所助教 4 名、
- 国内大学ポスドク 2 名、
- 外国大学ポスドク 6 名、
- 国内病院医師 5 名。

その他、金融機関（日本銀行）勤務 1 名、企業オーナー（起業）1 名、開業医 1 名、というような異色の進路を選択した卒業生も存在するが、上記のように大部分が研究職へと進んでいる。

これらのうち、国内国立大学教授に就任した若手研究者達は、既に大型研究費を獲得して、大学院生・ポスドク等を雇用して独自の研究を進めている。国内国立大学准教授 4 名のうち、2 名が所謂独立講座系准教授であり、PI として研究費を獲得しポスドク等を雇用して独自の研究を進めている。外国大学講師 1 名は、女性研究者であるが、米国ハーバード大学医学部新生児医学部門にて NIH グラントを獲得し神経科学の研究を進めている。外国研究所主任研究員 2 名のうち、1 名は米国でのポスドク生活後に NIH に赴任したばかりであるが、もう 1 名は米国でのポスドク生活後にドイツ・マックスプランク研究所主任研究員として赴任し PI として大型研究費を獲得し野心的研究を開始している。

国内大学・研究所助教 4 名のうち、2 名は外国でのポスドク生活を終了後に現職に就任しているが、他の 2 名は当初から現職に就任している。国内大学ポスドク 2 名のうち、2 名とも外国でのポスドク生活を経ずに当初から現職に就任している。独立研究ポジションを獲得する為の実績を積みつつあり、今後の活躍が期待される。外国ポスドク 6 名のうち、2 名は昨年 9 月以降に赴任したばかりであるが、他の 3 名は外国でのポスドク生活がかなり長くなっており、論文発表実績が優れており NIH グラントの共同獲得者の実績を有する者もいるが、条件の良い国内研究ポジションがあれば帰国を希望している。これら外国で PI またはポスドク生活を送る元教室員（alumni, alumnae）達とは、メールを通じてキャリアの相談にのることもあり、米国神経科学学会大会 Society for Neuroscience Meeting 時には会合を開催することも多い。

また、当教室が医学部基礎系教室である為、大学院生として研究経験を積んだ MD 研究者が少なくないが、博士課程終了後、臨床医療の場に医師として戻る若手研究者も存在する。彼等が、MD 臨床研究者として発展することができることを期待しているが、現在の医療体制は臨床診療と研究活動の両立を少なからず困難にしている。博士課程で基礎研究の訓練を受けた人材が、臨床研究の場で活躍できるような医療環境を制度的に整備することが、今後の我が国の臨床研究発展にとって必須であると考えられる。