

令和元年6月17日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K18367

研究課題名(和文) 霊長類における出典記憶大脳ネットワークの解明：fMRI・光遺伝学の複合アプローチ

研究課題名(英文) Research on the cortical network for source memory in primates

研究代表者

長田 貴宏 (Osada, Takahiro)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：00456104

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、出来事の起きた時間的文脈の記憶を調べる時間順序識別記憶課題を用いて、大脳記憶ネットワークにおける前頭葉の果たす役割の解明を目的とした。機能的磁気共鳴画像法(fMRI)により同定された課題遂行中に活動する脳領域から構成されるネットワークについて検討し、前頭葉領域を神経活動不活性化したところ、課題遂行に影響が出ることが認められた。さらに、fMRIで同定された脳領域・ネットワークに対しての介入の適用を広げ、反応抑制ネットワークやメタ記憶ネットワークについて明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、fMRIにより同定された脳領域・ネットワークに対し、介入手法を組み合わせ、(1) 時間的文脈での出典記憶に関わる前頭葉の役割、(2) 反応抑制に関わる大脳ネットワーク、(3) メタ記憶に関わる大脳ネットワークについて明らかにした。これらは、記憶想起に関わる大脳ネットワークの作動原理など、さまざまな認知機能の関わる神経機構の解明につながると考えられる。また、これらの成果は、高次認知機能脳障害の診断や治療法の確立につながることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We aimed to reveal the role of the frontal area in the cortical network for temporal contextual memory. By intervention to the frontal area detected in functional magnetic resonance imaging (fMRI), impairment in the task performance was observed. Furthermore, we applied this combined intervention method to other cognitive functions: response inhibition and metamemory.

研究分野：神経科学

キーワード：機能的磁気共鳴画像法 前頭葉 記憶 霊長類 神経活動不活性化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高次認知機能において、記憶は大きな役割を果たしている。その中で、記憶の想起がどのような大脳ネットワークによりどのように成り立っているのかは、神経科学にとって重要な問題である。記憶において、出来事の内容についての記憶と並び、出来事がどのような文脈で起きたかに関する記憶（出典記憶）がある。出典記憶の中でも、時間的文脈の記憶を調べる課題において、ヒトやサルでの前頭前野損傷の報告(Milner, *Br Med Bull*, 1971; Petrides, *Proc R Soc B*, 1991)や、課題遂行中サルでの機能的磁気共鳴画像法(fMRI)によるわれわれの研究(Osada et al., *PLOS Biol*, 2015)などにより、背側外側前頭前野を中心とした前頭葉が関与し、前頭葉を含む大脳ネットワークを形成し機能を担っていることが示唆されてきた。しかし、大脳認知ネットワークにおける前頭葉領域の果たす役割はよくわかっていない。そこで本研究では、大脳認知ネットワークに対し介入手法を用いることで課題遂行への影響を検証することとした。

2. 研究の目的

本研究は、時間的文脈の記憶を調べる時間順序識別記憶課題を用いて、大脳記憶ネットワークにおける前頭葉の果たす役割の解明を目的とした。fMRIにより同定された課題遂行中に活動する脳領域に対し、神経活動不活性化を行い、介入による課題遂行への影響を検証した(目標(1))。さらに、fMRIにより同定された課題遂行中に活動する脳領域・ネットワークに対しての介入の適用を広げ、高次認知機能のひとつである反応抑制ネットワークの解明(目標(2))、メタ記憶ネットワークの解明(目標(3))も目指すこととした。

3. 研究の方法

上記目標のため、以下のように研究を進めた。(1)においては、時間順序識別課題遂行中のマカクザルに対し、ムシモル(GABA_A受容体アゴニスト)を用いてfMRIにより同定された前頭葉部位に薬理的介入を行い、課題遂行への影響を検討した。この課題は、視覚刺激を連続的に呈示した後、その刺激リストに含まれていた2つを見せどちらがより最近に現れていたかを選択させるものである。なお、当初は光遺伝学手法による神経活動抑制を予定していたが、予備実験での検討の結果、技術的困難が解消できないため、薬理的介入による神経活動抑制を行うよう研究計画を変更した。(2)においては、ヒトを対象とし、経頭蓋磁気刺激法(TMS法)による介入を用いた。高次認知機能のひとつである反応抑制機能を調べるストップシグナル課題を遂行中の被験者に対し、fMRIによりネットワークを同定し、その上でTMS法による介入を行い、課題遂行への影響を検証した。反応抑制機能は不適切な行動を抑制する機能であり、変化する環境の中で目的の行動を達成するには必要不可欠な能力である。(3)においては、メタ記憶課題遂行中のマカクザルに対し、fMRI計測を行い、活動する脳領域・ネットワークを同定し、さらに介入を行うことで因果的影響を検証した。

4. 研究成果

(1) 時間的文脈記憶における前頭葉ネットワークの解明

fMRIにより同定された時間順序識別課題(図1)遂行中に活動するマカクザルの脳領域(Osada et al., *PLOS Biol*, 2015)をもとに、大脳記憶ネットワークを調べ、階層性について検証したところ、前頭極10野を頂点とする階層的前頭葉ネットワークを形成していることを発見した(Osada et al., 第39回日本神経科学大会, 2016; Osada et al., *in preparation*)。

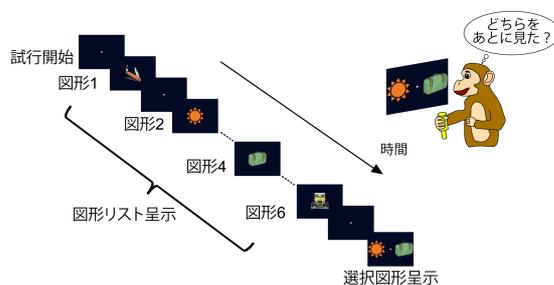


図1 時間順序識別課題

さらに、fMRIにより検出された大脳記憶ネットワークにおいてハブとして中心的な役割を果たしている前頭葉部位を同定し、ムシモルによる薬理的介入を行い、課題遂行への影響を検証したところ、課題成績の低下が見られた。以上の結果から、大脳記憶ネットワークにおいてハブ領域が、時間的文脈の記憶想起に因果的な役割を果たすことがわかった(Osada et al., *in preparation*)。また、ネットワーク分析手法を、ヒトを対象とした研究かつ皮質下領域である視床下部にも適用し、視床下部の種々の核をfMRIにおいて生きたままの状態でも機能的に同定する方法を開発し、グルコース摂取後の核の活動変化を計測することに成功した(Osada et al., *Neuroimage*, 2017)。

(2) 反応抑制における大脳ネットワークの解明

反応抑制機能は、下前頭皮質や前補足運動野の前頭葉領域が関与していることが過去の研究から報告されてきたが、前頭葉と機能的・解剖学的に結びつきの深い頭頂葉領域については、その関与が疑問視されてきた。頭頂葉の関与について検証するため、本研究ではストップシグナル課題遂行時に活動を示しかつ、下前頭皮質および前補足運動野とともに機能的結合性をもつ頭頂葉部位を fMRI により頭頂間溝領域に同定した。さらに TMS 法により刺激を課題遂行中に行い、頭頂間溝領域の活動を非侵襲的に一時的に不活性化した(図 2)。すると、非刺激時に比べて刺激時には反応抑制の効率低下が起き、反応抑制機能に支障が見られた(図 3A)。また、fMRI 計測で活動は見られたものの、下前頭皮質および前補足運動野とは結合性を持たない側頭頭頂接合部を刺激した際には、反応抑制機能に支障が見られなかった(図 3B)。以上の結果から、頭頂間溝領域が前頭葉領域と協調しながら、反応抑制機能を因果的に生み出す働きを担っていることが明らかになった(Osada et al., *Journal of Neuroscience*, 2019)。

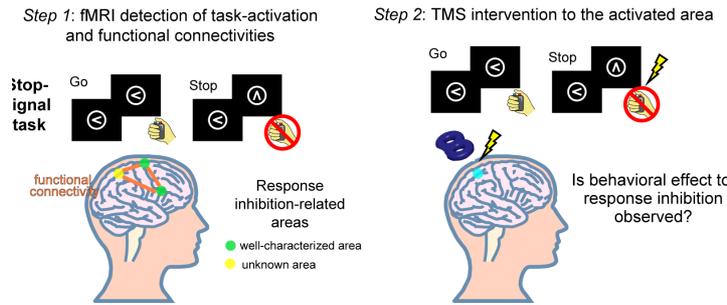


図 2 fMRI 計測による活動部位の同定と TMS 刺激による検証

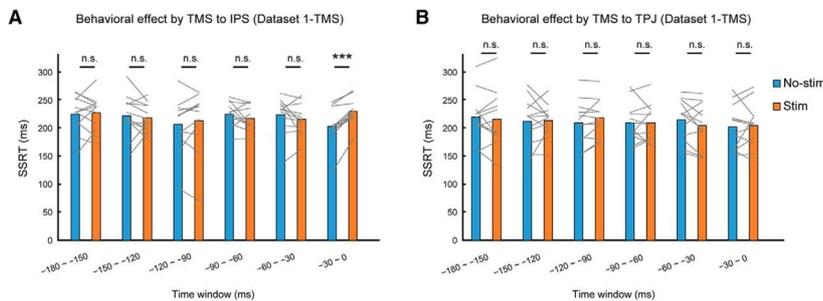


図 3 TMS 法による頭頂間溝(A)、側頭頭頂接合部(B) 刺激時の反応抑制効率への影響

(3) メタ記憶ネットワークの解明

自分自身の記憶を内省的にモニタリングする能力であるメタ記憶を司る大脳領域およびそのネットワークについて、マカクザルで fMRI 計測により同定したところ、背外側前頭前野の 9 野において活動することが見出された。9 野の活動領域に対してムシモルによる神経活動不活性化を行うと、記憶実行能力そのものは影響を受けず、メタ記憶能力のみが特異的に失われることを発見した(Miyamoto et al., *Science*, 2017)。さらに、自分自身が経験していない出来事への確信度判断(無知の確からしさへの自己評価)を司る大脳ネットワークを調べたところ、前頭極 10 野が活動することが見出された。前頭極の神経活動を不活性化すると、未知の出来事を未知だと判断する能力自体は保たれるが、その確信度を正しく評価する能力が失われた(Miyamoto et al., *Neuron*, 2018)。以上の成果により、既知の出来事に対する確信度判断を司る領域・ネットワークと、無知の知の自覚を司る領域・ネットワークが異なって存在することが示された(図 4)。

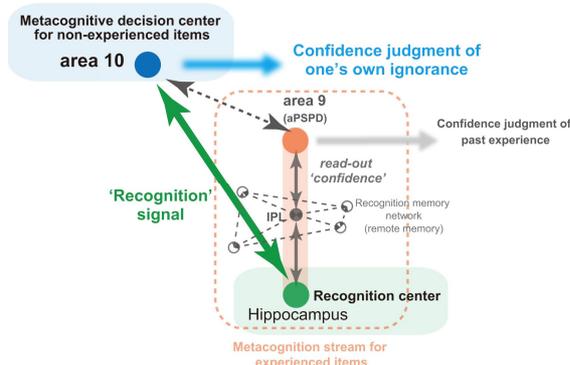


図 4 既知の出来事と未知の出来事に対するメタ認知に関わる大脳ネットワーク

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計7件)

- (1) Osada T, Ohta S, Ogawa A, Tanaka M, Suda A, Kamagata K, Hori M, Aoki S, Shimo Y, Hattori N, Enomoto H, Shimizu T, Hanajima R, Ugawa Y, Konishi S. An essential role of the intraparietal sulcus in response inhibition predicted by parcellation-based network. *Journal of Neuroscience* 39(13): 2509–2521, 2019. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2244-18.2019. (査読有)
- (2) Ogawa A[†], Osada T[†], Tanaka M, Hori M, Aoki S, Nikolaidis A, Milham MP, Konishi S (†equal contribution). Striatal subdivisions that coherently interact with multiple cerebrocortical networks. *Human Brain Mapping* 39: 4349–4359, 2018. DOI: 10.1002/hbm.24275. (査読有)
- (3) Yamasaki T, Ogawa A, Osada T, Jimura K, Konishi S. Within-subject correlation analysis to detect functional areas associated with response inhibition. *Frontiers in Human Neuroscience* 12: 208, 2018. DOI: 10.3389/fnhum.2018.00208. (査読有)
- (4) Miyamoto K, Setsuie R, Osada T, Miyashita Y. Reversible silencing of the frontopolar cortex selectively impairs metacognitive judgment on non-experience in primates. *Neuron* 97(4): 980–987, 2018. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.12.040. (査読有)
- (5) Osada T, Suzuki R, Ogawa A, Tanaka M, Hori M, Aoki S, Tamura Y, Watada Y, Kawamori R, Konishi S. Functional subdivisions of the hypothalamus using areal parcellation and their signal changes related to glucose metabolism. *Neuroimage* 162: 1–12, 2017. 査読有 DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.08.056. (査読有)
- (6) Miyamoto K, Osada T, Setsuie R, Takeda M, Tamura K, Adachi Y, Miyashita Y. Causal neural network of metamemory for retrospection in primates. *Science* 355(6321): 188–193, 2017. DOI: 10.1126/science.aal0162. (査読有)
- (7) Hirose S[†], Osada T[†], Ogawa A, Tanaka M, Wada H, Yoshizawa Y, Imai Y, Machida T, Akahane M, Shirouzu I, Konishi S (†equal contribution). Lateral-medial dissociation in orbitofrontal cortex-hypothalamus connectivity. *Frontiers in Human Neuroscience* 10: 244, 2016. DOI: 10.3389/fnhum.2016.00244. (査読有)

[学会発表](計13件)

- (1) Han S, Osada T, Ogawa A, Tanaka M, Hori M, Aoki S, Shimizu T, Enomoto H, Hanajima R, Ugawa Y, Konishi S. Functional connectivity changes after rTMS used to detect plasticity decline associated with obesity. FAOPS2019 2019/03/30 (Kobe Convention Center)
- (2) Miyamoto K, Setsuie R, Osada T, Miyashita Y. Causally essential neural network for performing metacognitive judgement on experience and ignorance in primates. Neuroscience2018 2018/11/05 (San Diego Convention Center)
- (3) Ogawa A, Osada T, Tanaka M, Hori M, Aoki S, Nikolaidis A, Milham MP, Konishi S. Striatal subdivisions interacting with multiple cerebrocortical networks. 第2回ヒト脳イメージング研究会 2018/09/07-08 (玉川大学)
- (4) Miyamoto K, Setsuie R, Osada T, Miyashita Y. Causal role of the frontopolar cortex for metacognitive judgement on non-experienced events in primates. 第41回日本神経科学大会 2018/07/27 (神戸コンベンションセンター)
- (5) Miyamoto K, Setsuie R, Osada T, Miyashita Y. Localisation and reversible silencing of metacognition networks for experienced and non-experienced events in primates. 11th FENS Forum of Neuroscience 2018/07/11 (Berlin ExpoCenter City)
- (6) Osada T, Suzuki R, Ogawa A, Tanaka M, Hori M, Aoki S, Tamura Y, Watada H, Kawamori R, Konishi S. Areal parcellation and nucleus-level analysis of human hypothalamus using high-resolution fMRI. The 3rd Congress, International Academy of Sportology 2017/10/14. (Juntendo University)

- (7) 長田貴宏、鈴木瑠璃子、小川昭利、田中政輝、堀正明、青木茂樹、田村好史、綿田裕孝、河盛隆造、小西清貴 高空間解像度 fMRI によるヒト視床下部の機能的分割および核単位機能解析 第 1 回ヒト脳イメージング研究会 2017/09/01-02 (玉川大学)
- (8) Osada T, Ogawa A, Tanaka M, Hori M, Aoki S, Konishi S. Connectivity-based parcellation of human hypothalamus revealed by high-resolution resting-state fMRI. 第 40 回日本神経科学大会 2017/07/21 (幕張メッセ)
- (9) Osada T, Ogawa A, Tanaka M, Hori M, Aoki S, Konishi S. Parcellation of human hypothalamus using high-resolution resting-state fMRI. Neuroscience2016 2016/11/13 (San Diego Convention Center)
- (10)Osada T, Hirose S, Ogawa A, Tanaka M, Wada H, Yoshizawa Y, Imai Y, Machida T, Akahane M, Shirouzu I, Konishi S. Heterogeneity of orbitofrontal cortex with reference to hypothalamus. 5th Biennial Conference on Resting State and Brain Connectivity 2016/09/21 (University of Vienna)
- (11)Osada T, Adachi Y, Miyamoto K, Jimura K, Setsuie R, Watanabe T, Miyashita Y. Hierarchical prefrontal network arising from frontal pole area 10 during contextual memory retrieval in macaques. 第 39 回日本神経科学大会 2016/07/20(パシフィコ横浜)
- (12)Ogawa A, Osada T, Hirose S, Tanaka M, Wada H, Yoshizawa Y, Imai Y, Machida T, Akahane M, Shirouzu I, Konishi S. Orbitofrontal-hypothalamic functional interaction revealed by high-resolution resting-state fMRI. 第 39 回日本神経科学大会 2016/07/20 (パシフィコ横浜)
- (13)Osada T, Hirose S, Ogawa A, Tanaka M, Wada H, Yoshizawa Y, Imai Y, Machida T, Akahane M, Shirouzu I, Konishi S. Neuroanatomical basis of orbitofrontal-hypothalamic interaction revealed by areal parcellation. OHBM2016 2016/06/29-30 (Geneva Palexpo Exhibition and Congress Centre)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年：
 国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 取得年：
 国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

- (1) 前頭極は未経験の出来事に対するメタ認知判断をつかさどる (ライフサイエンス新着論文レビュー) <http://first.lifesciencedb.jp/archives/17897>
- (2) 無知の知」はどのように生み出される? - 前頭極が未知の出来事への自信の判断を司る (academist Journal) <https://academist-cf.com/journal/?p=7024>

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。