

平成29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〕

平成29年 4月 21日現在

研究代表者 氏名	宮下 保司	所属研究機関・ 部局・職 (研究期間終了時)	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		
課題番号	19002010	研究期間	平成19年度～平成23年度
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】（研究期間全体）（直接経費）： 535,500 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。)

霊長類の認知記憶は思考をはじめとするさまざまな高次精神機能の基礎となる。本特別推進研究終了後において、第1に、この認知記憶システムの構成要素である記憶ニューロン群(記憶形成に関わる記憶ニューロンや記憶の引き出しに関わる想起ニューロン)を生み出す大脳側頭葉・前頭葉皮質の微小神経回路のはたらきを調べ、これらがどのように大域的に組織化されて記憶や想起という現象が可能になるか、を明らかにする研究に注力した。第2に、これらの知見を基礎として、記憶の記憶・想起プロセス自体だけではなく、そうしたプロセスを内省的にモニタする認知システムの解明をめざした。この『記憶プロセスを内省的にモニタする認知システム』は、記憶・想起自体を実現する実行機能である「狭義の記憶システム」に対比して、「メタ記憶システム」と呼ばれている。これら2つの目標を体系的に追求した結果、現在までにまず、多点電極で同時記録される神経信号間の因果的依存関係を解析することにより、記憶想起信号が側頭葉内の cell assembly 間の相互作用によって生み出され、大脳各層にわたる神経回路に伝達されていく様子が明らかになった (Takeuchi et al., *Science* 2011; Koyano et al., *Neuron* 2016)。この結果は、かつて60年以上も前に Donald Hebb が提唱した『“Phase sequence”が脳情報処理の基礎である』との仮説を支持する直接的証拠を与える画期的成果である。更に、こうした各領域内の微小神経回路からの信号が領野間で伝達されることにより記憶信号が形成されていく様子も明らかになった。この過程は、従来の考えとは異なり、「前駆コード生成→増殖仮説」という新しい仮説によって尤も良く説明されることを明らかにした (Hirabayashi et al., *Science* 2013; Takeda et al., *Neuron* 2015)。一方、「メタ記憶システム」に関しては、再認の成功・不成功に関する自己の確信度を判断する課題(メタ記憶課題)をマカクサルに訓練し、fMRI 計測によって2つの「メタ記憶」関連領域(前頭葉9野, 6野)を同定した。その神経活動と行動の間の直接的な因果関係を調べるための介入実験として、ムシモール(GABAA 受容体アゴニスト)を用い、fMRI 実験によって同定されたそれぞれの領域に対して別々に薬理的介入を行うと、それぞれの介入による行動指標への影響に乖離が見られることを発見した。即ち、9野に対する介入は遠隔記憶のメタ判断を特異的に阻害し、6野に対する介入は近時記憶のメタ判断を特異的に阻害することが明らかになった (Miyamoto et al., *Science* 2017)。以上のように、新しい仮説・概念の創出によって、上記の目標に大きな発展をもたらすことができたことを高く自己評価している。

更に、分子生物学的方法、ことに光遺伝学的方法(optogenetics)をサル大脳皮質記憶神経回路に適用して、行動を制御する(記憶判断を制御する)ことに成功した (Tamura et al., to be published)。これにより、高次精神機能のように霊長類においてのみ研究可能な脳機能の研究の技術的発展に大きな突破口を拓いた。こうした新しい方法の開発によって、脳神経回路の制御技術の創出という目標にも大きな発展をもたらすことができたことを高く評価している。こうした成果を挙げる前提として、サル大脳への高効率低侵襲遺伝子導入法開発、複数遺伝子の経路特異的導入法開発を始め、さまざまな分子生物学的方法を開発・実用化してきたことを特記したい。また、複数多点電極同時記録やそこから得られる膨大な時系列情報を解析する新しい方法(STA_y法)の開発、複数スパイク時系列間の Granger Causality 法の実用化等の電気生理学的領域における新しい方法の開発にも貢献している。こうした新しい方法論の開発に当たっては、本研究室における2つの研究グループ【『大脳側頭葉における局所神経回路の解析』グループと『領野間相互作用を担う神経回路の解析』グループ】の連携が大変上手く機能した。新規方法論は、通常まず前者『大脳側頭葉における局所神経回路の解析』グループにおいて開発・テストされ、その実用性・堅牢性が確認された後に、後者の『領野間相互作用を担う神経回路の解析』グループで採用されるという手順に従った。これは局所神経回路の空間的サイズが 100 μ m \sim 1mm であるのに対し、領野間相互作用の神経回路は 1mm \sim 10mm であって技術的ハードルが高いことに由来する。こうした本研究の基本構想が、成果を挙げるにあたって極めて有効であったことを強調したいと思う。

こうした基礎研究としての成果を基に、医療の革新に大きく寄与する成果も挙げている。まず、磁気共鳴機能画像法(functional magnetic resonance imaging 法; fMRI 法)を用いて脳領域間の大域ネットワークを同定し、このネットワーク内の領域が損傷を受けた際に示す障害の程度を予測する方法の開発に成功した。この成果は今後、脳損傷や脳外科手術における後遺症の予測へと展開してゆくことが期待されている。また、脳腫瘍の遺伝子治療において最重要課題となっている効率が安全なベクターの開発においても、大脳皮質に遺伝子導入を行うにあたり、異なるプロモーターを用いる場合にどのような発現特性および組織障害性が現れるかを系統的にスクリーニングする方法を開発した。この成果はまだラボサイズであるが、大規模スクリーニングの実用化に進むことも期待されている。

以上のように、本研究は、基礎的な学術研究としての成果とともに医療の革新に寄与する成果を挙げることに成功してきたと評価している。

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。）

—— 発表論文 ——

1. Miyamoto K, Osada T, Setsuie R, Takeda M, Tamura K, Adachi Y, Miyashita Y (2017) Causal neural network of metamemory for retrospection in primates. *Science* 355, 188-193.
2. Koyano KW, Takeda M, Matsui T, Hirabayashi T, Ohashi Y, Miyashita Y (2016) Laminar module cascade from layer 5 to 6 implementing cue-to-target conversion for object memory retrieval in the primate temporal cortex. *Neuron* 92, 518-529.
3. Takeda M, Koyano WK, Hirabayashi T, Adachi Y, Miyashita Y (2015) Top-down regulation of laminar circuit via inter-area signal for successful object memory recall in monkey temporal cortex. *Neuron* 86: 840-852.
4. Osada T, Adachi Y, Miyamoto K, Jimura K, Setsuie R, Miyashita Y (2015) Dynamically allocated hub in task-evoked network predicts the vulnerable prefrontal locus for contextual memory retrieval in macaques. *PLoS Biol.*, 13:6, e1002177.
5. Matsuyama M, Ohashi Y, Tsubota T, Yaguchi M, Kato S, Kobayashi K, Miyashita Y (2015) Avian sarcoma leukosis virus receptor-envelope system for simultaneous dissection of multiple neural circuits in mammalian brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 112, 2947-2956.
6. Watanabe T, Hanajima R, Shirota Y, Tsutsumi R, Shimizu T, Hayashi T, Terao Y, Ugawa Y, Katsura M, Kunimatsu A, Ohtomo K, Hirose S, Miyashita Y, Konishi S. (2015) Effects of rTMS of pre-supplementary motor area on fronto-basal-ganglia network activity during stop-signal task. *J. Neurosci.* 35, 4813-4823.
7. Tsubota T, Okubo SR, Ohashi Y, Tamura K, Ogata K, Yaguchi M, Matsuyama M, Inokuchi K, Miyashita Y (2015) Cofilin 1 controls transcolumar plasticity in dendritic spines in adult barrel cortex. *PLoS Biol* 13: 2, e1002070.
8. Hirabayashi T, Tamura K, Takeuchi D, Takeda M, Koyano WK, Miyashita Y (2014) Distinct Neuronal Interactions in Anterior Inferotemporal Areas of Macaque Monkeys during Retrieval of Object Association Memory. *J Neurosci* 34: 9377-9388.
9. Watanabe T, Takezawa M, Nakawake Y, Kunimatsu A, Yamasue H, Nakamura M, Miyashita Y, Masuda N (2014) Two distinct neural mechanisms underlying indirect reciprocity. *Proc Natl Acad Sci USA* 111: 3990-3995.
10. Miyamoto K, Adachi Y, Osada T, Watanabe T, Kimura HM, Setsuie R, Miyashita Y (2014) Dissociable memory traces within the macaque medial temporal lobe predict subsequent recognition performance. *J Neurosci* 34: 1988-1997.
11. Watanabe T, Kan S, Koike T, Misaki M, Konishi S, Miyauchi S, Miyashita Y, Masuda N (2014) Network-dependent modulation of brain activity during sleep. *NeuroImage* 98: 1-10.
12. Yaguchi M, Ohashi Y, Tsubota T, Sato A, Koyano WK, Wang N, Miyashita Y (2013) Characterization of the Properties of Seven Promoters in the Motor Cortex of Rats and Monkeys after Lentiviral Vector-Mediated Gene Transfer. *Hum Gene Ther Methods* 24: 333-344.
13. Hirabayashi T, Takeuchi D, Tamura K, Miyashita Y. (2013) Microcircuits for hierarchical elaboration of object coding across primate temporal areas. *Science* 341: 191-195.
14. Miyamoto K, Osada T, Adachi Y, Matsui T, Kimura HM, Miyashita Y (2013) Functional differentiation of memory retrieval network in macaque posterior parietal cortex. *Neuron* 77: 787-799.
15. Watanabe T, Hirose S, Wada H, Imai Y, Machida T, Shirouzu I, Konishi S, Miyashita Y, Masuda N (2013) A pairwise maximum entropy model accurately describes resting-state human brain networks. *Nat Commun* 4: 1370.
16. Hirabayashi T, Takeuchi D and Tamura K, Miyashita Y (2013) Functional micro-circuit recruited during retrieval of object association memory in monkey perirhinal cortex. *Neuron* 77: 192-203.
17. Hirose S., Watanabe T., Wada H., Imai Y., Machida T., Shirouzu I., Miyashita Y., Konishi S. (2013) Functional Relevance of Micro-Modules in Human Association Cortex Delineated with High-Resolution fMRI. *Cereb Cortex* 23: 2863-2871.
18. Iwai L, Ohashi Y, van der List D, Usrey WM, Miyashita Y, Kawasaki H (2013) FoxP2 is a parvocellular-specific transcription factor in the visual thalamus of monkeys and ferrets. *Cereb Cortex* 23: 2204-2212.
19. Tamura K, Ohashi Y, Tsubota T, Takeuchi D, Hirabayashi T, Yaguchi M, Matsuyama M, Sekine T, Miyashita Y (2012) A glass-coated tungsten microelectrode enclosing optical fibers for optogenetic exploration in primate deep brain structures. *J Neurosci Methods* 211: 49-57.
20. Miyamoto K, Hirabayashi T, Miyashita Y (2012) To bet, or not to bet: that is the question of SEF spikes. *Neuron* 75: 358 - 360.
21. Hirose S, Chikazoe J, Watanabe T, Jimura K, Kunimatsu A, Abe O, Ohtomo K, Miyashita Y, Konishi S (2012) Efficiency of Go/No-Go Task Performance Implemented in the Left Hemisphere. *J Neurosci* 32: 059-9065.
22. Kamigaki T, Fukushima T, Tamura K, Miyashita Y (2012) Neurodynamics of Cognitive Set Shifting in Monkey Frontal Cortex and Its Causal Impact on Behavioral Flexibility. *J Cogn Neurosci* 24: 71-2185.
23. Watanabe T, Kimura HM, Hirose S, Wada H., Imai Y, Machida T, Shirouzu I, Miyashita Y, Konishi K (2012) Functional Dissociation between Anterior and Posterior Temporal Cortical Regions during Retrieval of Remote Memory. *J Neurosci* 32: 9659-9670.
24. Adachi Y, Osada T, Sporns O, Watanabe T, Matsui T, Miyamoto K, Miyashita Y (2012) Functional Connectivity between Anatomically Unconnected Areas Is Shaped by Collective Network-level Effects in the Macaque Cortex. *Cereb. Cortex* 22: 1586-1592.

—— 国際会議等への招待講演 ——

- 2017.8.1-5 Rio de Janeiro, Brazil.
38th World Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS), Plenary Lecture
- 2015.6.19-22 Suzhou, China.
Cold Spring Harbor Asia Conference on International Brain Projects, Invited Lecture
- 2014.7.12-13 Kyoto, Japan.
Kyoto University-Inamori Foundation Joint Kyoto Prize Symposium, Invited Lecture
- 2014.12.6-7 Tokyo, Japan.
International Symposium 'Vision, Memory, Thought', Invited Lecture
- 2012.4.15-17 San Diego, U.S.A.
The Neuroscience Institute, Fiftieth Anniversary Celebration "Neuroscience and Higher Brain Function: State of the Art", Special Lecture

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）

AMED 委託研究費 革新的先端研究開発支援事業 「サル大脳認知記憶神経回路の電気生理学的研究」
平成 23 年度 29,000,000 円（直接経費のみ）
平成 24 年度 96,000,000 円（直接経費のみ）
平成 25 年度 94,000,000 円（直接経費のみ）
平成 26 年度 70,400,000 円（直接経費のみ）
平成 27 年度 22,000,000 円（直接経費のみ）

科学研究費補助金 基盤研究(S) 課題番号 24220008
「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」
平成 24 年度 33,200,000 円（直接経費のみ）
平成 25 年度 25,200,000 円（直接経費のみ）
平成 26 年度 25,200,000 円（直接経費のみ）
平成 27 年度 42,000,000 円（直接経費のみ）
平成 28 年度 41,700,000 円（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

上記「研究の概要」でも略述したように、新しい仮説・概念の創出によって、システム神経科学に大きな発展をもたらすことができたことを高く自己評価している。例えば、60 年以上も前に Donald Hebb が提唱した”Phase sequence”が脳情報処理の基礎であるとの仮説を支持する直接的証拠を与える画期的成果を収めることができた。更に、こうした各領域内の微小神経回路からの信号が領野間で伝達されることにより記憶信号が形成されていく様子を明らかにして、従来の学説とは異なる「前駆コード生成→増殖仮説」という新しい学説を打ち立てる成果を得た。

特筆すべき新たな展開としては、記憶研究の究極の目標である「個人の意識体験の連続性」や「自己意識の基礎となる」システムの解明という目標に対して、単に記憶の記録・想起プロセス自体だけではなく、そうしたプロセスを内省的にモニタする認知システムの解明に切り込んだことが挙げられる。この記憶プロセスを内省的・内観的にモニタする認知システムは、記録・想起自体を実現する実行機能である「狭義の記憶システム」に対比して、「メタ記憶システム」と呼ばれている。従来「メタ記憶システム」は、ヒトを被験者とする心理学で研究されてきた。心理学的には「メタ」という語の由来どおり「Cognition on Cognition」と位置づけられており（We know what we know）、その動作様式は内省的意識に直結している。しかし、ヒトを被験者とするかぎり、上記のような「狭義の記憶システム」研究で開発されてきた分子生物学的・遺伝学的方法や多細胞活動同時記録のような侵襲的方法を用いることは困難である。私達の研究グループは、最近、マカクサルに「メタ記憶」課題を実験室環境で遂行させることに成功し、この課題遂行中のマカクサルに、これまで「狭義の記憶システム」研究で開発してきた磁気共鳴画像法や電気生理学的方法を適用して、大脳メタ記憶神経回路の解明を進めている。その最初の成果（Miyamoto et al., *Science* 2017）は *Science* 誌 2017 年 1 月 13 日号の誌面において Top story の扱いを受け、その概説が Research 部の冒頭にて取り上げられたほか、Web 版においてもハイライトされた。また、朝日新聞・日本経済新聞・毎日新聞等の主要紙や、日刊工業新聞・科学新聞等の専門紙を含む少なくとも 20 の新聞媒体（和文、紙面）、更に TIME 誌、Smithsonian 誌、The Japan Times 誌など少なくとも 3 誌の英文媒体によって取り上げられている。この研究は、今後更に光遺伝学や分子生物学、多点電極による複数細胞活動同時記録法などの新しい解析方法によって更に進捗することが期待されており、意識の内実にも迫る内省プロセスの解明を通して、“おのれ自身を知れ”とのギリシャ以来の格言に対して自然科学的方法により答えようとする神経科学研究における重要な目標の達成が期待される。

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）

上記のように、「メタ記憶システム」に関する我々の研究の最初の成果 (Miyamoto et al., *Science* 2017) は *Science* 誌 2017 年 1 月 13 日号の誌面において Top story の扱いを受け、その概説が Research 部の冒頭にて取り上げられたほか、Web 版においてもハイライトされた。また、朝日新聞・日本経済新聞・毎日新聞等の主要紙や、日刊工業新聞・科学新聞等の専門紙を含む少なくとも 20 の新聞媒体（和文、紙面）、更に TIME 誌, Smithsonian 誌, The Japan Times 誌など少なくとも 3 誌の英文媒体によって取り上げられており、関連領域に大きなインパクトを与えている。

このような意識の内実に至る内省プロセスの解明の基礎となっている局所神経回路の解析 (Takeuchi et al., 2011) や大域神経結合メカニズム解析 (Adachi et al., 2011) 方法論の開発はそれぞれ引用数 50 を超えており、他の研究者に活用されている。これらの動物実験の成果と並んで、ヒトの認知機能を定量的に計測する方法を開発してきた実績は、ことに GO/NOGO 課題のようなシンプルかつ厳密な行動課題によってヒト抑制機能を fMRI を用いて計測する研究において他の研究者に広く活用されている。例えば、前頭葉の中でも右下前頭回を中心とした抑制システムについての論文は引用数が 250 を超えている (Chikazoe et al., 2007; Chikazoe et al., 2009)。

またこれらの成果が他の研究者に活用されている状況を反映して、下記のような多くの国際学会から招待講演を依頼されてきた（予定されている）：

2019.3.29-31 Kobe, Japan.

The World Congress of Federation of Asia Oceania Physiological Sciences (FAOPS), Special Lecture
2018.7.26-29 Kobe, Japan.

The 41st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Special Lecture

2017.8.1-5 Rio de Janeiro, Brazil.

38th World Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS), Plenary Lecture
2015.6.19-22 Suzhou, China.

Cold Spring Harbor Asia Conference on International Brain Projects, Invited Lecture

2014.7.12-13 Kyoto, Japan.

Kyoto University – Inamori Foundation Joint Kyoto Prize Symposium, Invited Lecture

2014.12.6-7 Tokyo, Japan.

International Symposium 'Vision, Memory, Thought', Invited Lecture

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

The Neuroscience Institute, Fiftieth Anniversary Celebration "Neuroscience and Higher Brain Function: State of the Art", Special Lecture

2011.10.17-19 Paris, France

Todai Forum 2011 "Aux frontières de la connaissance" (The Frontiers of Knowledge), Invited Lecture

2011.9.26-29 Oxford, United Kingdom.

Oxford McDonnell Network for Cognitive Neuroscience, Special Lecture

2009.12.10 Jerusalem, Israel

The Annual Lecture in Computational Neuroscience in Memory of the late Professor Daniel Amit, Invited Lecture

2008.7.9-11. Tokyo

The 31st Annual Meeting of Japan Neuroscience Society, Plenary Lecture

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

2008.6.4.-7 Svalbard, Norway

Fridtjof Nansen conference on Neural Networks and Behaviour, Invited Lecture

2007.11.15-19 Titisee, Germany

94th International Titisee Conference "the dynamical brain", Invited Lecture

2007.4.16-18 Wageningen, Netherland

Institute PARA LIMES Workshop, Conceptual Neuroscience, 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・著者名・発行年・ページ数等	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. Chikazoe, J., Konishi, S., Asari, T., Jimura, K. and Miyashita, Y. (2007) J. Cogn. Neurosci. 19, 69-80.	ヒトの抑制機能に関する fMRI イメージング研究。大脳前頭葉右下前頭回部が、抑制機能に重要な役割を果たすこと、しかもこの抑制機能はそれに用いられる反応のモダリティによらずに発動されることが明らかになった。	145
2	Preparation to inhibit a response complements response inhibition during performance of a stop-signal task. Chikazoe, J., Jimura, K., Hirose, S., Yamashita, K-I., Miyashita, Y. and Konishi, S. (2009) J. Neurosci. 29, 15870-15877.	ヒトの抑制機能の発動が、大脳前頭葉内でどのように実現されるかを GO/NOGO 課題の一種であるストップ課題を用いて解明した。抑制機能の発動には、それに先立つ準備状態が重要な要素であることを fMRI イメージングと反応時間の解析で明らかにした。	138
3	Functional dissociation in right inferior frontal cortex during performance of go/no-go task. Chikazoe, J., Jimura, K., Asari, T., Yamashita, K., Morimoto, H., Hirose, S., Miyashita, Y. (2009) Cereb. Cortex 19, 146-152.	ヒトの抑制機能が大脳前頭葉右下前頭回部でどのように実現されているかの解析。GO/NOGO 課題を用いて、右下前頭回部が機能的に更に細分化されたモジュールからなることを fMRI イメージングによって明らかにした。	121
4	Functional Connectivity between Anatomically Unconnected Areas Is Shaped by Collective Network-level Effects in the Macaque Cortex. Adachi, Y., Osada, T., Sporns, O., Watanabe, T., Matsui, T., Miyamoto, K. and Miyashita, Y. (2011) Cereb. Cortex 22, 1586-1592.	サル大脳皮質における機能的神経結合 (FC) を resting-state fMRI イメージング法で解析し、この方法で得られる結合指標 (rs-FC) が、解剖学的に確認されている単シナプス結合だけでなく多シナプス結合によって決まっていることを示した。	71
5	Reversal of interlaminar signal between sensory and memory processing in monkey temporal cortex. Takeuchi, D., Hirabayashi, T., Tamura, K. and Miyashita, Y. (2011) Science 331, 1443-1447.	サル大脳皮質側頭葉連合野において、記憶想起時には層間情報が、通常の流れ (canonical flow) の方向と逆転して流れることを発見した。特殊な多点電極の開発により多数ニューロンからの同時記録を行い記憶想起メカニズム解明の大きな成果となった。	56
6	Toward understanding of the cortical network underlying associative memory. Osada, T., Adachi, Y., Kimura, H.M. and Miyashita, Y. (2008) Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci., 363, 2187-2199.	記憶の大脳全域を含む大域神経回路の解明に向けて、サル fMRI を用いたアプローチがどのように貢献するかを明らかにした総説。	31
7	Direct comparison of spontaneous functional connectivity and effective connectivity measured by intracortical microstimulation: an fMRI study in macaque monkeys. Matsui, T., Tamura, K., Koyano, K.W., Takeuchi, D., Adachi, Y., Osada, T. and Miyashita, Y. (2011) Cereb. Cortex 21, 2348-2356	resting-state fMRI イメージング法で解析したサル大脳皮質の機能的神経結合 (rs-FC) と電気刺激の効果を fMRI イメージング法で解析し実行神経結合の2つの指標をサル大脳皮質で直接的に比較して、両者の性質を明らかにした。	27
8	Right temporopolar activation associated with unique perception. Asari, T., Konishi, S., Jimura, K., Chikazoe, J., Nakamura, N. and Miyashita, Y. (2008) NeuroImage 41, 145-152.	ヒトの各個人ごとに異なる知覚生成の起源を fMRI イメージング法で解析し、大脳側頭葉前方極部が重要な役割を果たすことを解明した。	23
9	Unitized representation of paired objects in area 35 of the macaque perirhinal cortex. Fujimichi, R., Naya, Y., Koyano, K.W., Takeda, M., Takeuchi, D. and Miyashita, Y. (2010) Eur. J. Neurosci. 32, 659-667.	サル側頭葉傍嗅皮質の中でも 35 野が果たす役割は技術的困難からこれまで調べることができなかった。高解像度 MRI によってサル微小電極記録を行い、35 野では統合的な複雑な対連合表象が形成されることを明らかにした。	21
10	Exploring the neural basis of cognition: multi-modal links between human fMRI and macaque neurophysiology. Nakahara, K., Adachi, Y., Osada, T. and Miyashita, Y. (2007) Trend Cogn. Science 11, 84-92.	認知機能の大脳全域を含む大域神経回路の解明に向けて、fMRI と電気生理学指標の両者を直接比較できるサルを用いたアプローチがどのように貢献するかを明らかにした総説。	19

【研究期間終了後に発表した論文】

No	論文名・著者名・発行年・ページ数等	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Mitigation of sociocommunicational deficits of autism through oxytocin-induced recovery of medial prefrontal activity : a randomized trial. Watanabe, T., Abe, O., Kuwabara, H., Yahata, N., Takano, Y., Iwashiro, N., Natsubori, T., Aoki, Y., Takao, H., Kawakubo, Y., Kamio, Y., Kato, N., Miyashita, Y., Kasai, K. and Yamasue, H. (2014) JAMA Psychiatry 71, 166-175.	自閉症患者における社会的コミュニケーションの障害が、oxytocin 投与によって軽減しうること、そしてこの軽減が内側前頭葉の活動回復によってもたらされることを無作為化試験によって明らかにした。	35
2	Diminished medial prefrontal activity behind autistic social judgments of incongruent information. Watanabe, T., Yahata, N., Abe, O., Kuwabara, H., Inoue, H., Takano, Y., Iwashiro, N., Natsubori, T., Aoki, Y., Takao, H., Sasaki, H., Gono, W., Murakami, M., Katsura, M., Kunimatsu, A., Kawakubo, Y., Matsuzaki, H., Tsuchiya, K.J., Kato, N., Kano, Y., Miyashita, Y., Kasai, K. and Yamasue, H. (2012) PLoS One 7, e39561.	複数の相矛盾する手がかりに基づいて行われる社会的判断は、自閉症では内側前頭葉の活動低下によって影響されていることを明らかにした。	28
3	Efficiency of go/no-go task performance implemented in the left hemisphere. Hirose, S., Chikazoe, J., Watanabe, T., Jimura, K., Kunimatsu, A., Abe, O., Ohtomo, K., Miyashita, Y. and Konishi, S. (2012) J. Neurosci., 32, 9059-9065.	GO/NOGO 課題によって計測されるヒトの抑制機能に対する左大脳前頭葉の貢献についての解析。	25
4	A pairwise maximum entropy model accurately describes resting-state human brain networks. Watanabe, T., Hirose, S., Wada, H., Imai, Y., Machida, T., Shirouzu, I., Konishi, S., Miyashita, Y. and Masuda, N. (2013) Nat. Commun. 4, 1370.	ヒトの resting-state fMRI イメージング法で得られる結合指標 (rs-FC) が、ある種のエントロピーの最大化による実現と一致することを示した理論研究。	21
5	A glass-coated tungsten microelectrode enclosing optical fibers for optogenetic exploration in primate deep brain structures. Tamura, K., Ohashi, Y., Tsubota, T., Takeuchi, D., Hirabayashi, T., Yaguchi, M., Matsuyama, M., Sekine, T. and Miyashita, Y. (2012) J. Neurosci. Methods 211, 49-57.	霊長類の深部脳において光遺伝学的操作を可能にする新しいオプトロードの開発に関する報告。	20
6	Microcircuits for hierarchical elaboration of object coding across primate temporal areas. Hirabayashi, T., Takeuchi, D., Tamura, K. and Miyahsita, Y. (2013) Science 341, 191-195.	大脳側頭連合野各領域内の微小神経回路からの信号が領野間で伝達されることにより記憶信号が形成されていく過程の解明。この過程は、従来の考えとは異なり、「前駆コード生成→増殖仮説」という新しい仮説によって尤も良く説明されることを明らかにした。	16
7	Functional micro-circuit recruited during retrieval of object association memory in monkey perirhinal cortex. Hirabayashi, T., Takeuchi, D. and Tamura, K. and Miyashita, Y. (2013) Neuron 77, 192-203.	多点電極で同時記録される神経信号間の因果的依存関係を解析することにより、記憶想起信号が側頭葉内のセル・アセンブリ間の相互作用によって生み出される様子を解明した。この結果は、60 年以上も前に Donald Hebb が提唱した” Phase sequence” 仮説を支持する直接的証拠を与える。	17
8	Functional differentiation of memory retrieval network in macaque posterior parietal cortex. Miyamoto, K., Osada, T., Adachi, Y., Matsui, T., Kimura, H.M. and Miyashita, Y. (2013) Neuron 77, 787-799.	サル fMRI イメージング法により、記憶想起過程において大脳頭頂葉の果たす役割を明らかにした。大脳頭頂葉内に機能の異なる複数部位が同定され、それらがそれぞれ大脳全体で異なる大域ネットワークに属することを示した。	14
9	Functional dissociation between anterior and posterior temporal cortical regions during retrieval of remote memory. Watanabe, T., Kimura, H. M., Hirose, S., Wada, H., Imai, Y., Machida, T., Shirouzu, I., Miyashita, Y. and Konishi, K. (2012) J. Neurosci. 32, 9659-9670	遠隔記憶の想起に際して、ヒト大脳側頭葉において、前部と後部が異なる役割を果たすことを明らかにした。	13
10	Bidirectional effects on inter-hemispheric resting-state functional connectivity induced by excitatory and inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation. Watanabe, T., Hanajima, R., Shirota, Y., Ohnami, S., Tsutsumi, R., Terao, R., Ugawa, Y., Hirose, S., Miyashita, Y., Konishi, S., Kunimatsu, A. and Ohtomo, K. (2014) Hum. Brain Mapp. 35, 1896-190.	ヒト大脳皮質への興奮性および抑制性の磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation) が、rs-FC で計測される半球間結合に対して、双方向性の効果を与えることを明らかにした。	12

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。）

上記のように、「メタ記憶システム」に関する我々の研究の最初の成果 (Miyamoto et al., *Science* 2017) は *Science* 誌 2017 年 1 月 13 日号の誌面において Top story の扱いを受け、その概説が Research 部の冒頭にて取り上げられたほか、Web 版においてもハイライトされた。また、朝日新聞・日本経済新聞・毎日新聞等の主要紙や、日刊工業新聞・科学新聞等の専門紙を含む少なくとも 20 の新聞媒体（和文、紙面）、更に TIME 誌, Smithsonian 誌, The Japan Times 誌など少なくとも 3 誌の英文媒体によって取り上げられており、社会的関心の深い『意識の起源』という最重要課題に関してその内実に向ける内省プロセスの解明に踏み込んだ成果を挙げており、脳科学に託された社会からの要請に十分応える成果であると評価している。

基礎研究としての成果を基に、医療の革新に大きく寄与する成果も挙げてきた。まず、磁気共鳴機能画像法 (functional magnetic resonance imaging 法; fMRI 法) を用いて脳領域間の大域ネットワークを同定し、このネットワーク内の領域が損傷を受けた際に示す障害の程度を予測する方法の開発に成功した (Osada et al., 2015)。この成果は今後、脳損傷や脳外科手術における後遺症の予測へと展開してゆくことが期待されており、新聞報道でもそのような評価を受けてきた。また、脳腫瘍の遺伝子治療において最重要課題となっている効率が高く安全なベクターの開発においても、大脳皮質に遺伝子導入を行うにあたり、異なるプロモーターを用いる場合にどのような発現特性および組織障害性が現れるかを系統的にスクリーニングする方法を開発した (Yaguchi et al., 2013)。この成果はまだラボサイズであるが、大規模スクリーニングの実用化に進むことも期待されている。更に、最終的な臨床応用を目指して、すでにヒトを被験者とした研究グループ (ブリストル大学・増田研究室ならびに順天堂大学・小西研究室) および臨床研究グループ (東京大学医学部・精神科・笠井研究室、東京大学医学部・放射線科・大友研究室、および福島医科大学・神経内科・宇川研究室) との連携ネットワークを構築した。その成果がすでに下記のように論文発表されている (順天堂大学医学部・脳神経外科・新井研究室、および順天堂大学医学部・神経内科・服部研究室との共同研究を構築しつつあるが、現在まで論文発表には至っていない)

Watanabe, T., Hanajima, R., Shirota, Y., Tsutsumi, R., Shimizu, T., Hayashi, T., Terao, Y., Ugawa, Y., Katsura, M., Kunimatsu, A., Ohtomo, K., Hirose, S., Miyashita, Y. and Konishi, S. *J. Neurosci.* 35, 4813-4823, 2015.

Watanabe, T., Takezawa, M., Nakawake, Y., Kunimatsu, A., Yamasue, H., Nakamura, M., Miyashita, Y. and Masuda N. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 111, 3990-3995, 2014.

Watanabe, T., Hirose, S., Wada, H., Imai, Y., Machida, T., Shirouzu, I., Konishi, S., Miyashita, Y. and Masuda, N. *Nature Commun.* 4:1370, 2013.

Watanabe T, Abe O, Kuwabara H, Yahata N, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Aoki Y, Takao H, Kawakubo Y, Kamio Y, Kato N, Miyashita Y, Kasai K, and Yamasue H. *JAMA Psychiatry* 71, 166-175, 2013.

Hirose, S., Chikazoe, J., Watanabe, T., Jimura, K., Kunimatsu, A., Abe, O., Ohtomo, K., Miyashita, Y. and Konishi, S. *J. Neurosci.*, 32, 9059-9065, 2012.

更に、本研究のこれまでの成果が他の研究者に活用されている状況を反映して、既述のように多くの国際学会から招待講演を依頼されてきており、国際的場において我が国発の研究成果をアピールするという点においても研究成果の社会的還元寄与していると考えている。

また、下記(2)のように、本研究に参画した多数の若手研究者を、アカデミアは勿論のこと、広く社会全般に送り出しており (民間の製薬会社メディカル・エキスパートや学術関連コンサルテーション業務等を含む) 社会への還元寄与している。近年、我が国の大学の学部卒業生/大学院卒業生が卒業後に外国で活躍するケースが減少しているとの報告も聞かすが、本研究室出身の若手研究者は積極的に国際的場に活躍の舞台を求めており、「内向き」といわれる近年の状況を打破する貢献をしている。

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。）

- 教員 A・・・東京大学医学部准教授として本研究に参加後、順天堂大学医学部生理学第一講座教授。
- 教員 B・・・東京大学医学部助教として本研究に参加後、同学部特任講師、講師を経て、平成 27 年 4 月より量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所主任研究員。
- 教員 C・・・東京大学医学部助教として本研究に参加後、カナダトロント大学、米国コーネル大学研究員を経て、平成 27 年 4 月より自然科学研究機構生理学研究所生体機能情報解析室准教授。
- 教員 D・・・東京大学医学部講師として本研究に参加後、同学部講師、平成 27 年 4 月より順天堂大学医学部特任准教授。
- 教員 E・・・東京大学医学部特任講師として本研究に参加後、米国ワシントン大学院理学部研究員、テキサス大学オースチン校イメージングセンター研究員を経て、平成 27 年より慶應大学理工学部生命情報学科認知神経科学研究室准教授。
- 教員 F・・・東京大学医学部助教として本研究に参加後、平成 26 年 4 月より順天堂大学大学院医学研究科助教。
- 教員 G・・・東京大学医学部助教として本研究に参加後、平成 27 年 4 月より新潟大学大学院医歯学総合研究科助教。
- 教員 H・・・東京大学医学部助教として本研究に参加後、久留米大学医学院呼吸器・神経・膠原病・内科 助教を経て、九州大学医学研究院神経内科 助教。
- 教員 I・・・東京大学医学部助教として本研究に参加後、同学部特任講師を経て、外資系製薬企業メディカルアフエアーズ本部にてメディカルエキスパート。
- 教員 J・・・東京大学医学部特任助教として本研究に参加後、Institute of Cognitive Neuroscience, University College London のポスドクを経て、同研究所研究員。
- 教員 K・・・東京大学医学部特任助教として本研究に参加後、同学部助教、平成 26 年 1 月より NIH/NIMH laboratory of Neuropsychology にて、Postdoctoral Fellow。
- 博士課程大学院生 A・・・東京大学大学院博士課程大学院生として本研究に参加後、同大学院薬学系研究科ファーマビジネス・イノベーション教室特任助教。
- 博士課程大学院生 B・・・東京大学大学院博士課程大学院生として本研究に参加後、九州大学医学部分子生理学教室研究員、平成 28 年 4 月より東京大学医学部統合生理学教室助教。
- 博士課程大学院生 C・・・東京大学大学院博士課程大学院生として本研究に参加後、マサチューセッツ工科大学ポスドク。
- 博士課程大学院生 D・・・東京大学大学院博士課程大学院生として本研究に参加後、カリフォルニア大学バークレー校 分子細胞生物学部 博士研究員。
- 博士課程大学院生 F・・・東京大学大学院博士課程大学院生として本研究に参加後、同学部助教を経て、平成 28 年 11 月より、スイス連邦工科大学ローザンヌ校研究員。
- 修士課程大学院生 A・・・東京大学大学院修士課程大学院生として本研究に参加後、日本銀行 調査統計局に勤務、the London School of Economics and Political Science に研修留学。
- 修士課程大学院生 B・・・東京大学大学院博士課程大学院生に進学後、同学部特任助教を経て、理化学研究所脳科学総合研究センター 行動・神経回路研究チーム ポスドク研究員。
- 修士課程大学院生 C・・・東京大学大学院博士課程大学院生に進学後、日本学術振興会特別研究員 (PD) を経て、Oxford University (UK) ポスドク。
- 修士課程大学院生 D・・・東京大学大学院博士課程大学院生に進学後、博士課程大学院生、日本学術振興会特別研究員 (PD) を経て、マサチューセッツ工科大学 (USA) にポスドク。
- 修士課程大学院生 E・・・東京大学大学院修士課程大学院生として本研究に参加後、博士課程大学院生。現在、株式会社船井総合研究所経営戦略事業部コンサルタント。