

研究種目：特別推進研究
研究期間：2007～2011
課題番号：19002010
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解明
研究課題名（英文） Dynamical mechanisms underlying cognitive memory in primates: Functional analysis its global network and local circuit
研究代表者
宮下 保司 (MIYASHITA YASUSHI)
東京大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：40114673

研究代表者の専門分野：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. 研究計画の概要

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。しかし、機能的・情動的観点から脳全体の大域的活動の巨視的知見とシナプス可塑性についての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い。このダイナミクス解明の為に、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、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、との問いに答えることを目的とする。

2. 研究の進捗状況

この目的を達成するため、次の 5 つの下位目標を設定した。(1) 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、(2) 単一神経細胞活動記録および局所神経回路の機能解析、(3) ニューロン活動抑制・刺激による局所および大域情報伝達の解析、(4) 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、(5) 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。(1)においては、4.7テスラボア径40cmのサル用磁気共鳴画像装置へのパラレルイメージング法導入は、対応する8チャンネルRFコイルの製作も含めて完了した。ファントムおよび麻酔サルにおけるS/N計測では、従来のバー

ドケージコイルに比して、spin-echo画像では2.97倍（表面）・1.98倍（対象の80%体積）・1.51倍（中心部）、gradient-echo画像ではそれぞれ2.34倍・1.60倍・1.29倍のS/Nを得た。これらのS/Nは、acceleration factorの増加（2,3,4,5）に対してほぼ理論値通りに変化した（例えば、acceleration factor2のspin-echo画像表面で従来比2.08倍）。この結果はほぼ設計通りであって目標をほぼ達成したと考える。(2)においては、注意シフト課題の解析が先行して進捗した。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頭頂皮質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(Neuron 2009)。更に、認知セット切替えの準備から実行に移す段階に特異的な活動を示す別の新たな頭頂皮質ニューロン群を同定した。(3)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。現在、2つの方向の研究を進めている。第1は、ラットを用いて、発現遺伝子によって機能制御を行う実験であり、小脳プルキンエ細胞特異的プロモーターであるL7をLentivirus vector 用に短縮したものを開発してFMRとD₂を結合し、電気生

理および行動学的実験を進めており、近日中に論文発表の予定である。第2はサル大脳に Lentivirus vector によって遺伝子を発現させる方法の開発であり、種差による発現特異性の違い、細胞毒性の違い等を確認しつつ、各種プロモーターの開発を進めている。基本的にはラットで開発した技術の転移であるが、種差による発現特異性の違い、細胞毒性の違い等を確認した後に機能制御実験に進む計画である。(4)においては、ニューロン間情報処理の解析法として、従来から用いていたスパイク相互相関法に加えて新たに Granger Causality法を導入し時空間的変動に対する検出力を高める方法を開発した(J. Neurosci. in press)。500ms以下の短いタイムウィンドウを用いる場合には、スパイク相互相関法はスパイク数が不足して十分なS/Nを確保しづらくなる欠点があるが、Coherence法と同様にGranger Causality法では特定の周波数領域に解析を絞ることによってこの欠点を克服できることが分かった、更に、Coherence法に比してGranger Causality法では信号伝達の方向性を決めることが容易であり、単一ニューロンレベルの情報処理過程の解析にも極めて有用であることが判明した。異なる層の間の情報のやり取りを、16点多点電極によって同時記録し、spike-field相関解析およびfield-fieldのGranger Causality解析を進めている。(5)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(J. Neurosci. 2009)。記憶課題においては、認知記憶固定化における側頭葉の役割について固定化仮説を支持する証拠を得た(J. Neurosci. 2009)。

3. 現在までの達成度

当初の計画以上に進展している。

(理由)

前項2「研究の進捗状況」で述べたように、計画当初に設定した5つの下位目標全てにおいてその当時は予想できなかった新しい展開が進行中であり、進捗の早い部分では既に論文発表を行っている。

4. 今後の研究の推進方策

5つの下位目標の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。内容については、前項2「研究の進捗状況」を参照。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計18件)(全て査読有)

. 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.

. 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.

[学会発表](計43件)

. Ohashi, Y., Tsubota, T., Sato, A., Koyano, K.W., Tamura, K. and Miyashita, Y. : Transneuronal circuit tracing of the rat cerebellar pathways with a bicistronic lentiviral vector co-expressing green fluorescent protein and wheat germ agglutinin. 第39回北米神経科学学会, 2009年10月19日, シカゴ, 米国.

. Fujimichi, R., Takeda, M., Koyano, K.W., Naya, Y., Takeuchi, D., and Miyashita, Y. : Neuronal representation of stimulus-stimulus associations in area 35 of macaque perirhinal cortex. 第39回北米神経科学学会, 2009年10月17日, シカゴ, 米国.

. Koyano, K.W., Machino, A., Takeda, M., Fujimichi, R., Ohashi, Y., Matsui, T. and Miyashita, Y. : Electrolysis of an elgiloy electrode can create MRI-visible metal deposit marks at recording sites. 第38回北米神経科学学会, 2008年11月19日ワシントン D.C., 米国.