

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月18日現在

機関番号：12601

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の解明

研究課題名（英文）Dynamical mechanisms underlying cognitive memory in primates:

Functional analysis of 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

研究成果の概要（和文）： 認知記憶のメカニズムを、2つの観点から明らかにした： 1）大脳情報処理ユニット内部の局所神経回路が記憶情報をいかに生成・変換するか、および 2）これら情報処理ユニット間ネットワークにおいていかに制御信号が交換されるか、である。大域ネットワーク解析では、磁気共鳴機能画像法（fMRI）による BOLD 信号を指標とした神経結合・ネットワーク解析に多くの成果をあげた。局所神経回路では、視覚情報処理や記憶想起などの目的に応じて、大脳皮質内6層の層間ネットワーク信号の流れを自在に切り替える柔軟性が存在することを発見し、大脳皮質の動作原理解明へ大きく前進した。

研究成果の概要（英文）： We analyzed the neural mechanisms underlying cognitive memory from two view-points : one is a local circuit (or processing unit) that generates and transforms encoding/recall signals, and the other is a global cortical network in which local processing units exchange bottom-up or top-down search signals. We identified many functional global networks using effective connectivity measures in BOLD fMRI. We also found a flexible recruitment of interlaminar connectivity in the local circuit of six-layered association cortices, depending on the cognitive demand. Our study provided a breakthrough in understanding of the operation principles of the primate cerebral cortex for cognitive memory.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	147,907,500	44,580,000	192,487,500
2008年度	114,700,000	34,410,000	149,110,000
2009年度	88,100,000	26,430,000	114,530,000
2010年度	88,100,000	28,710,000	124,410,000
2011年度	88,396,523	26,520,000	114,916,523
総計	527,204,023	160,650,000	695,454,023

研究分野：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. 研究開始当初の背景

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。脳における長期記憶情報の物質的基盤たるシナプス可塑性を分子的言語で解明する作業も格段に進展した。脳全体の大域的活動を非侵襲的に計測する脳機能マッピングも進捗した。しかし、機能的・情動的観点からこれらの巨視的知見と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く、このダイナミクス解明の為には、一方で、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、また他方で、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、との問いが重要であることが認識された。

2. 研究の目的

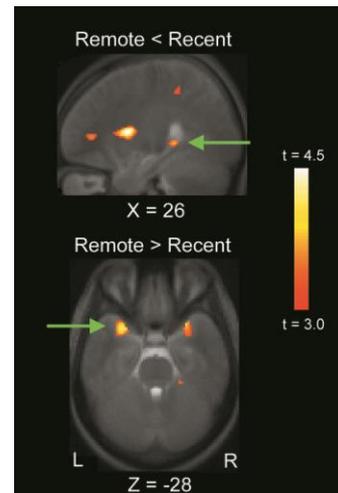
上記の問いに答える為に必要な最初のステップは、機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) に基づく巨視的脳機能マッピングであるが、fMRI 法は時間分解能が遅くまた空間分解能も疎であり数ミリメートルより微細な構造は分解できない。この壁を突破する方法としてマカクザルを用いて、fMRI 法の巨視的脳機能マッピングの知見を生かすと共に、侵襲的な計測/操作法を導入するアプローチを導入する。まず fMRI 法の空間解像度を向上させ、そこで同定された脳全体に分散する多数の情報処理ユニット間の情報交換のダイナミクスを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

以下のアプローチを用いた。(1)ヒトを被験者とする fMRI マッピングにより高次認知機能の大域構造を解析する。(2)サル用高磁場 MRI システムにパラレルイメージング法を導入し空間解像度を向上し fMRI マッピングを行う。(3) 前頭葉・頭頂葉・側頭葉の認知ユニットにおいて、微小電極法による単一ニューロン活動記録によって情報処理内容を明らかにし、局所神経回路の機能解析を行う。(4) ニューロン活動の選択的抑制や刺激により、行動上やニューロン回路内の他のニューロン活動上に引き起こされる変化を調べる。(5)多数の情報処理ユニット間における情報交換を、BOLD 信号レベルの functional connectivity 解析や微小電極記録からの相互相関・コヒーレンス解析によって明らかにする。

4. 研究成果

上記(1)においては大脳機能構築についての新しい知見が得られた。記憶課題においては、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

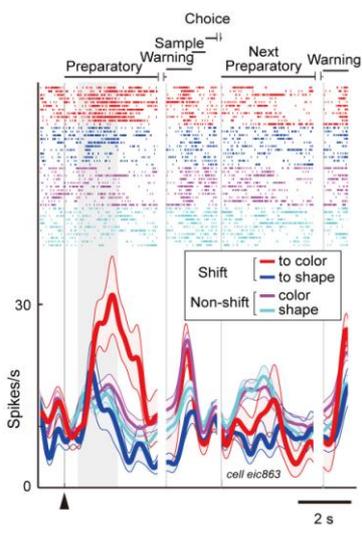
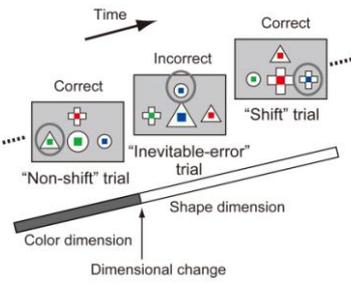


部位に新しい記憶表象が形成されるかを明らかにした (Yamashita et al., 2009)。図形対についての対連合記憶を 8 週間を隔てて形成し、新規記憶と固定化された記憶の脳内局在を検索したところ、新規記憶は海馬にそして固定化された記憶は側頭葉前部に存在することが明らかになった (上図)。これは認知記憶固定化における側頭葉皮質の役割について固定化仮説を支持する証拠であり学問的意義は大きい。注意シフト課題および GO/NOGO 課題において大脳前頭葉および頭頂葉内の機能構築、ことに下前頭回内の微小機能構造を明らかにし、また側頭葉と頭頂葉の新しい機能結合についての知見を得た (Chikazoe et al., 2009; Kimura et al., 2010)。

(2)においては、サル用 MRI へのパラレルイメージング法導入が完了し、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達成したと考える。

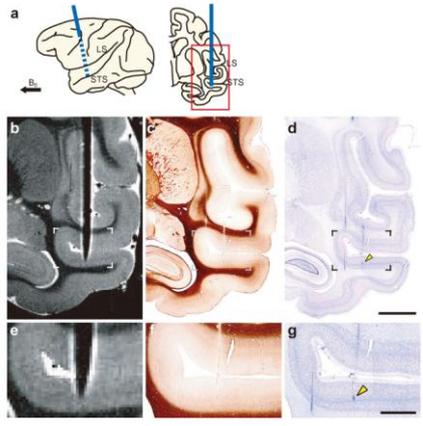
(3)においては、注意シフト課題の解析で成果を得た。ウィスコンシン・カード分類課題 WCST を遂行中のサル大脳・頭頂皮質より単一神経細胞活動を計測し、認知セット切替の準備中に特異的に発火するニューロン群を発見した。サル用に改変された WCST では、提示される図形に色と形という 2 つの次元があり、関連する 1 つの次元に基づいてカードを選択することが要求される。関連する次元は数試行ごとに変更され、この次元変

更のたびにサルは自らの認知セットを切り替え、新しい次元に基づいて行動しなければならない(上図)。発見されたニューロン群では、切り替え試行の準備過程に特異的な活動を示し、サルが認知セットを一方に切り替えるときにのみ選択的に発火する(例えば、形から色に切り替えるときには反応するが、色から形には反応しない)という活動特性を有しており、uni-directional shift-related (UDSR) ニューロンと命名した。しかもこれらのニューロン活動は、サルが実際に行動する約4秒前に出現し、認知セット切り替えが成功するかどうかを予測する性質をもっていた(左図)(Kamigaki et al. 2009)。

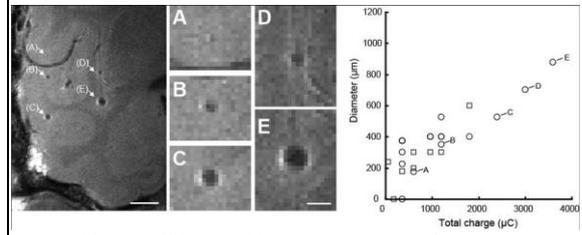


ニューロンと命名した。しかもこれらのニューロン活動は、サルが実際に行動する約4秒前に出現し、認知セット切り替えが成功するかどうかを予測する性質をもっていた(左図)(Kamigaki et al. 2009)。

局所神経回路解析においては、記録されたニューロンが全6層の大脳皮質のうちどの層に位置するかについての情報を得る為に、微小電極先端を高磁場MRIによって直接撮像法する新しい方法を開発した(Matusi et al., 2007)。この方法は通常では画像化困難な微小電極先端を50 μ m (in vitro 実績) ~ 150 μ m (in vivo 実績)の解像度で可視化する画期的方法であり(下図)、慢性行動サル



において単一ニューロン記録部位を同定する有力な方法である。更に、エルジロイ電極を用いてFeイオン沈着マーカをニューロン記録部位に残してMRIによって位置を同定する新しい方法を開発した。このエルジロイマーカは作成後6ヶ月後でもMRI上で検出可能であることも示され、電荷量

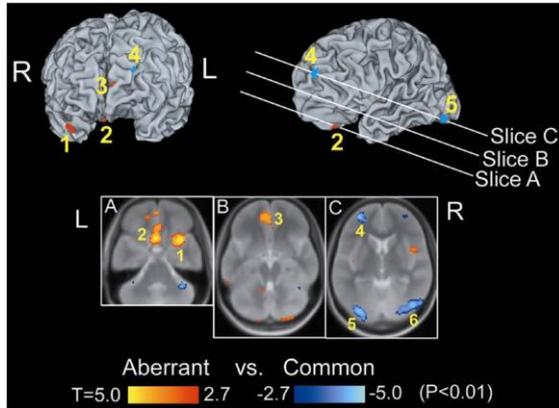


=電流 \times 時間 に対応してMRI上のマーカサイズが大きくなる性質(上図)を利用して、上記の直接撮像法と組み合わせ今後広く応用可能である(Koyano et al., 2011)。また、このエルジロイマーカ法を応用して、対連合課題遂行中のサル側頭葉の35野から単一ニューロン活動記録に成功した(Fujimichi et al., 2010)。

(4)においては、上述のKamigaki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. under review)。ニューロン活動の選択的抑制や刺激により、行動上やニューロン回路内の他のニューロン活動上に引き起こされる変化を調べるには遺伝学的方法が有効であることが次第に明らかになってきた。そうしたアプローチのfeasibilityを検討する為に、まずLentivirus vectorによって遺伝子を発現させる方法を検討し、サルを用いた実験が可能であるとの結論に到達した(Ohashi et al., 2011)。そこで、ラットを用いて機能制御を行う予備実験を進めると共に(Tsubota et al., 2011, 2012)、認知課題を遂行中のサルヘラットで開発した技術の転移を進める準備を進めている。即ち、種差による発現特異性の違い、細胞毒性の違い等の検討が進んでいる(Yaguchi et al., in submission)。

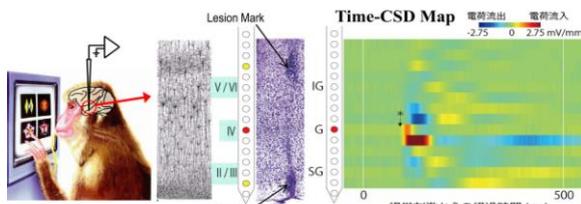
(5)においては、BOLD信号レベルのfunctional connectivity解析は、課題遂行時(Asari et al., 2010; Kimura et al. 2010)および静止時(Matsui et al. 2012; Adachi et al., 2012)において解析が進捗した。対象認知において非典型認知を引き起こす脳内ネットワーク解析では、曖昧図形の個々人における認知をその頻度によって分類し、非典型認知に関わる領域を同定した(Asari et al., 2008)。更に、これらの領域が非典型認知

および典型認知時にどのようなネットワークを形成するかを Physio-physiological Interaction 法によって明らかにした (下図)

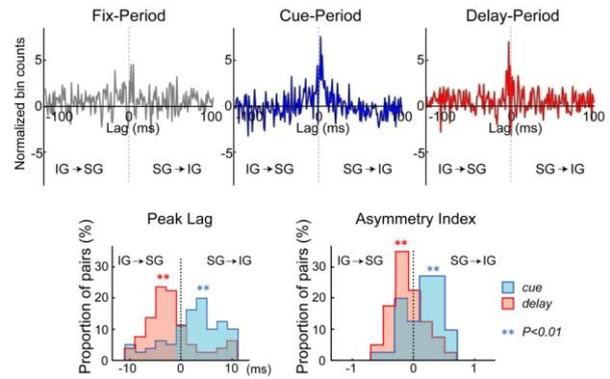


(Asari et al., 2010)。

ニューロン間情報交換の解析法開発ではまだ世界的に熾烈な競争が続いており、我々も従来から用いてきたスパイク相互相関法に加えて新たに Granger Causality 法を開発した (Hirabayashi et al. 2010)。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時間解像度をあげることができ、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できる点で回路解析に極めて有用であることが判明した。一方、多点電極による電場解析は、単なる局所電場電位の解析では空間解像度が不十分であることが判明し、皮質層方向における電流源密度(CSD)解析を導入して計測精度が向上した。層間の情報のやり取りを、多点電極によって同時記録し、CSD 法によって層位置を決め、spike-field 相関解析を用いて神経ネットワークを明らかにするというアプローチを開発した (下図)。この方法

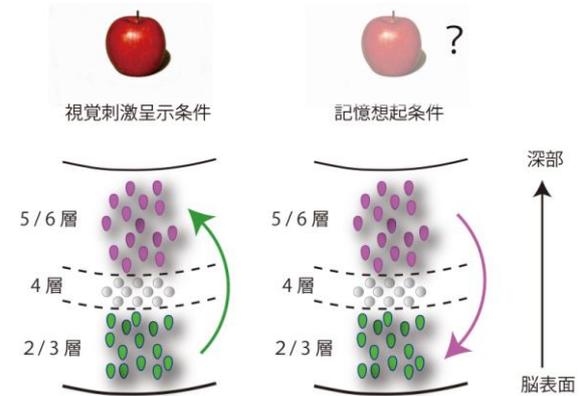


を用いて、記憶課題をおこなっている最中のサルの大脳側頭葉皮質の全ての層から、同時に神経活動を記録し、サルが図形を見ている期間 (刺激呈示期間) と、図形を思い出す期間 (記憶想起期間) での皮質層間の情報の流れの方向を同定した。その結果、刺激呈示期間にはIV層 → II/III層 → V/VI 層の順に信号が流れるのに対して、記憶想起期間では信号の流れがV/VI 層 → II/III層と、逆向きに流れることを明らかにした (次段落 上図)。この結果は、脳が視覚情報処理や記憶想起などの目的に応じて、大脳皮質内の層間ネット



ワークでの信号の流れを自在に切り替える柔軟性をもつ、ということを示している点で大きな成果と考えられる (下図) (Takeuchi et al. 2011)。

以上のように、本研究は、(1)–(5)の全ての目標に関し、まだ全体目標に対して十分な成果を上げたと考えられる。



矢印：大脳皮質内信号の伝播方向

5. 主な発表論文等

(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 38 件) (すべて査読有)

1. Watanabe, T., Kimura, H. M., Hirose, S., Wada, H., Imai, Y., Machida, T., Shirouzu, I., Miyashita, Y. and Konishi, K. : Functional Dissociation between Anterior and Posterior Temporal Cortical Regions during Retrieval of Remote Memory. *J. Neurosci.*, 掲載確定, 2012.
2. Tsubota, T., Ohashi, Y., Tamura, K. and Miyashita, Y. : Optogenetic inhibition of Purkinje cell activity reveals cerebellar control of blood pressure during postural alterations in anesthetized rats. *Neuroscience*,

- DOI:10.1016/j.neuroscience.2012.03.014, 2012.
3. Hirose, S., Chikazoe, J., Watanabe, T., Jimura, K., Kunimatsu, A., Abe, O., Ohtomo, K., Miyashita, Y. and Konishi, S. : Efficiency of Go/No-Go Task Performance Implemented in the Left Hemisphere. *J. Neurosci.*, 掲載確定, 2012.
 4. Adachi, Y., Osada, T., Sporns, O., Watanabe, T., Matsui, T., Miyamoto, K. and Miyashita, Y. : Functional Connectivity between Anatomically Unconnected Areas Is Shaped by Collective Network-level Effects in the Macaque Cortex. *Cereb. Cortex*, DOI:10.1093/cercor/bhr234, 2012.
 5. 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. DOI: 10.1126/science.1199967
 6. Koyano, K.W., Machino, A., Takeda, M., Matsui, T., Fujimichi, R., Ohashi, Y. and Miyashita, Y. : In vivo visualization of single-unit recording sites using MRI-detectable elgiloy deposit marking. *J. Neurophysiol.* 105, 1380-1392, 2011. DOI: 10.1152/jn.00358.2010
 7. Kamigaki, T., Fukushima, T. and Miyashita, Y. : Neuronal signal dynamics during preparation and execution for behavioral shifting in Macaque posterior parietal cortex. *J. Cogn. Neurosci.* 23, 2503-2520, 2011. DOI:10.1162/jocn.2011.21613
 8. Matsui, T., Tamura, K., Koyano, K.W., Takeuchi, D., Adachi, Y., Osada, T. and Miyashita, Y. : Direct comparison of spontaneous functional connectivity and effective connectivity measured by intracortical microstimulation: an fMRI study in macaque monkeys. *Cereb. Cortex* 21, 2348-2356, 2011. DOI: 10.1093/cercor/bhr019
 9. Konishi, S., Watanabe, T., Jimura, K., Chikazoe, J., Hirose, S., Kimura, H.M. and Miyashita, Y. : Role for presupplementary motor area in inhibition of cognitive set interference. *J. Cogn. Neurosci.* 23, 737-745, 2011. DOI: 10.1162/jocn.2010.21480
 10. Ohashi, Y., Tsubota, T., Sato, A., Koyano, K.W., Tamura, K. and Miyashita, Y. : A bicistronic lentiviral vector-based method for differential transsynaptic tracing of neural circuits. *Mol. Cell. Neurosci.* 46, 136-147, 2011. DOI: 10.1016/j.mcn.2010.08.013
 11. Tsubota, T., Ohashi, Y., Tamura, K., Sato, A., and Miyashita, Y. : Optogenetic manipulation of cerebellar Purkinje cell activity in vivo. *PLoS One* 6, e22400, 2011. DOI: 10.1371/journal.pone.0022400
 12. Hirabayashi, T., Takeuchi, D., Tamura, T. and Miyashita, Y. : Triphasic dynamics of stimulus-dependent information flow between single neurons in macaque inferior temporal cortex. *J. Neurosci.* 30, 10407-10421, 2010. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0135-10.2010
 13. Asari, T., Konishi, S., Jimura, K., Chikazoe, J., Nakamura, N. and Miyashita, Y. : Amygdalar modulation of frontotemporal connectivity during the inkblot test. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 182, 103-110, 2010. DOI: 10.1016/j.psychresns.2010.01.002
 14. Asari, T., Konishi, S., Jimura, K., Chikazoe, J., Nakamura, N. and Miyashita, Y. : Amygdalar enlargement associated with unique perception. *Cortex* 46, 94-99, 2010. DOI: 10.1016/j.cortex.2008.08.001
 15. Kamigaki, T., Fukushima, T., and Miyashita, Y. : Cognitive set reconfiguration signaled by macaque posterior parietal neurons. *Neuron* 61, 941-951, 2009. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.01.028
 16. 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. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3645-09.2009
 17. 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. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1328-09.2009
 18. Chikazoe, J., Jimura, K., Asari, T., Yamashita, K., Morimoto, H., Hirose,

- S., Miyashita, Y. and Konishi, S. : Functional dissociation in right inferior frontal cortex during performance of go/no-go task. *Cereb. Cortex* 19, 146-152, 2009.
DOI: 10.1093/cercor/bhn065
19. Osada, T., Adachi, Y., Kimura, H.M. and Miyashita, Y. : Toward understanding of the cortical network underlying associative memory. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, 363, 2187-2199, 2008.
DOI: 10.1098/rstb.2008.2271
20. Morimoto, H.M., Hirose, S., Chikazoe, J., Jimura, K., Asari, T., Yamashita, K., Miyashita, Y. and Konishi, S. : On verbal/nonverbal modality dependence of left and right inferior prefrontal activation during performance flanker interference task. *J. Cogn. Neurosci.* 20, 2006-2014, 2008.
DOI: 10.1162/jocn.2008.20138
21. Asari, T., Konishi, S., Jimura, K., Chikazoe, J., Nakamura, N. and Miyashita, Y. : Right temporopolar activation associated with unique perception. *NeuroImage* 41, 145-152, 2008.
DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.01.059
22. 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.
DOI: 10.1038/nmeth987
23. Nakahara, K., Adachi, Y., Osada, T. and Miyashita Y. : Exploring the neural basis of cognition: multi-modal links between human fMRI and macaque neurophysiology. *Trend Cogn. Science* 11, 84-92, 2007.
DOI: 10.1016/j.tics.2006.11.006
24. Chikazoe, J., Konishi, S., Asari, T., Jimura, K. and Miyashita, Y. : Activation of right inferior frontal gyrus during response inhibition across response modalities. *J. Cogn. Neurosci.* 19, 69-80, 2007.
DOI: 10.1162/jocn.2007.19.1.69

[学会発表] (計 68 件)

以下は研究代表者への主要な招待講演のみ

- ① The Neuroscience Institute, Fiftieth Anniversary Celebration

“Neuroscience and Higher Brain Function: State of the Art”,
Special Lecture 2012.4.15-17 San Diego, U.S.A.

“Cognitive Memory : How Global Brain-wide Networks Interact with Local Circuits ?”

- ② Today Forum 2011 "Aux frontières de la connaissance" (The Frontiers of Knowledge) 2011.10.17-19 Paris, France
“Origine de la Mémoire Visuelle et de l'Imagerie chez les Primates”
- ③ Oxford McDonnell Network for Cognitive Neuroscience: A symposium in honour of David Gaffan,
Special Lecture 2011.9.26-29 Oxford, United Kingdom.
“Neural mechanisms of memory of objects in the primate temporal cortex: local circuits and beyond”
- ④ The Annual Lecture in Computational Neuroscience in Memory of the late Professor Daniel Amit, Invited Lecture 2009.12.10 Jerusalem, Israel
“Neural mechanisms of associative memory in monkey cerebral cortex”
- ⑤ The 31st Annual Meeting of Japan Neuroscience Society, Plenary Lecture, 2008.7.9-11. Tokyo
“Cognitive memory system: brain-wide networks and local circuits”
- ⑥ The 44th Meeting of the US-Japan Cooperative Medical "Science Imaging and Medicine in the 21st Century", Invited Lecture 2008.6.15-16 Minneapolis, U.S.A.
“Memory and Cognitive Control in the Primate”
- ⑦ Fridtjof Nansen conference on Neural Networks and Behaviour, Invited Lecture 2008.6.4-7 Svalbard, Norway
“Memory circuit in the primate: Global and local”

[その他]

ホームページ :

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

6. 研究組織

(1) 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 : 4 0 1 1 4 6 7 3

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし