

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：34310

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2012～2016

課題番号：24243069

研究課題名(和文)多様な記憶情報の活用を担う機能的神経回路の解析

研究課題名(英文) Research on functional networks of neurons underlying processing of various memory

研究代表者

櫻井 芳雄 (Sakurai, Yoshio)

同志社大学・脳科学研究科・教授

研究者番号：60153962

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 30,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、多様な記憶情報の活用を担う機能的神経回路、すなわちセル・アセンブリの活動を神経科学的に実証することを目的とした。様々な記憶課題を考案し、それらを遂行中のラットからマルチニューロン活動を記録し解析した。その結果、時間弁別課題、報酬確率予測課題、順序弁別課題など多様な記憶課題の遂行中に、海馬、扁桃体、前頭前野などでニューロン活動が変化することがわかり、さらにそれらの部位間で同期的に活動するニューロン集団、つまりマクロなセル・アセンブリの活動を検出することができた。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to experimentally detect activity of functionally connected population of neurons, that is "cell assembly", underlying various memory processing. We recorded and analyzed multi-neuronal activity of rats performing various memory tasks. The main results are that synchronous activity of neuronal populations between the dorsal hippocampus, amygdala and/or prefrontal cortex appeared when the rats were performing the reward probability discrimination, temporal discrimination, and order discrimination tasks. These findings suggest that activity of macro cell assemblies connecting the different brain region might be the common feature of the mechanisms for processing of various types of memory.

研究分野：神経科学、実験心理学

キーワード：記憶 神経回路 セル・アセンブリ 海馬 扁桃体 前頭前野 ラット

1. 研究開始当初の背景

記憶に関する認知心理学的研究は、人間を対象とした多くの実験から、記憶された情報が多様で重複したネットワークとして形成され、それが新たな記憶の形成に伴いさらに変化し再編成されることを示してきた。またそのような情報ネットワークの多様性と再編成が、無限と言われる長期記憶の容量、経験に伴う記憶の変容、経験に基づく新たな発想、などを可能にしていると唱えてきた。

しかし、そのように多様な記憶情報の保持と活用を担っている神経回路の実態は、まだわかっていない。特に、実際に多様な記憶を形成し随時活用している脳を対象とした実験研究は、ほとんどない。脳内には記憶情報のネットワークに対応するような機能的神経回路が実際に存在し活動しているのであろうか？ またそのような機能的神経回路は、記憶情報の違いに応じどのように変化し再編成されるのであろうか？ さらには、そのような機能的神経回路は、主に脳のどこで作られ活動するのであろうか？

これらの問いに答えることは決して容易ではないが、すでに心理学は半世紀以上も前に、記憶情報の多様性と柔軟性を可能にする機能的神経回路を仮定していた。それが D.O.Hebb 博士によるセル・アセンブリ仮説である。その実在と実態の解明は、記憶の神経メカニズムの解明にとって必須と言える。

2. 研究の目的

本研究は、これまで認知心理学や情報科学が示してきた記憶情報のモデル、すなわち、多様で重複した情報ネットワークの形成や、新たな記憶情報の活用に伴うネットワークの再編成を、実際の機能的神経回路の活動として検出することを目指した。それは、かつて心理学者 D.O.Hebb が唱えた細胞集成体(セル・アセンブリ)を神経科学的に実証することでもある。

同時に本研究は、単なる実証にとどまらず、多様な記憶情報の活用に応じて活動するセル・アセンブリの実態を明らかにすることで、認知心理学や情報科学に新たな神経科学的知見を提供することも目的とした。

3. 研究の方法

まず、多様な記憶情報を活用する記憶課題を設定し同じラットに訓練した。視覚情報、聴覚情報、時間情報、順序情報それぞれを弁別し記憶する課題を開発し、その効果的な訓練方法を明らかにした。同時に、マルチニューロン活動を長期間安定して記録する方法についても、電極の作製法や手術法を中心に改良し、データ解析法の精度と速度も向上させた。

次に、実際にラットがそれら多種の記憶課題を学習し遂行するプロセスをとおして、主に前頭連合野と海馬からマルチニューロン活動を記録し解析を進めた。そして、多様な

記憶情報の表現を可能にするセル・アセンブリの実態を、独立成分分析(ICA)や相互相関解析などの結果から明らかにした。

4. 研究成果

- (1) 視覚弁別課題、聴覚弁別課題、視聴覚複合弁別課題、時間弁別課題、報酬確率予測課題、順序弁別課題、タイミング運動学習課題など、多様な記憶課題を開発し、訓練方法も確立した。
- (2) マルチニューロン活動記録法の改良も進め、長期間安定して記録するために、電極とマイクロドライブの材質を変え、より小型軽量化することができた。データ解析法についても改良を進め、プログラムのアルゴリズムの改良により精度と処理速度を上げることができた。
- (3) ラットが報酬確率予測課題を遂行している際、海馬には行動の変化に対応した活動を示すニューロンが多く、扁桃体には報酬の確率に応じて活動を変えるニューロンが多いことがわかった。
- (4) 同じく報酬確率予測課題を遂行している際の局所電場電位(LFP)を解析したところ、報酬確率の予測に応じて、海馬と扁桃体の間のLFPに特異的なリズム(高周波オシレーション)の同調が生じることがわかり、報酬予測と行動制御をつなぐ広域なセル・アセンブリの存在を確認した。
- (5) 時間弁別課題をラットが遂行している際、背側海馬と内側前頭前野からマルチニューロン活動とLFPを同時記録し解析したところ、個々のニューロンが弁別すべき時間をコードしていることがわかった。また海馬の特定周波数帯のLFPが時間の長短がコードしており、マクロなセル・アセンブリの関与が示唆された。
- (6) 順序弁別課題を遂行している際の海馬ニューロン活動とLFPを解析したところ、手掛かりに基づき特定の順序を再生する過程が背側海馬のLFPに反映していることがわかった。
- (7) 同じく順序弁別課題を遂行している際の海馬と内側前頭前野にまたがるマクロな神経回路の同期についてLFPから解析したところ、特定の時間間隔や順序の再生時にリズムカルな同期が見られることがわかり、マクロなセル・アセンブリの反響的活動が示唆された。
- (8) 記憶した時間間隔に基づき運動するタイミング運動学習課題を遂行している際、ムシモールにより小脳を一時的に不活性化したところ、タイミングに基づく運動の制御に小脳核が強く関わっていることがわかった。
- (9) タイミング運動学習課題を遂行している

際、小脳核のニューロンがストップウォッチのような動作をすることで、時間のタイミングが計られていることもわかった。

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 19 件)

- (1) Yamaguchi, K. and Sakurai, Y. (2016) Inactivation of cerebellar cortical curus II disrupts temporal processing of absolute timing but not relative timing in voluntary movements. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 査読有 10(article16),1-12. doi: 10.3389/fnsys.2016.00016.
- (2) Nakazono, T., Takahashi, S, and Sakurai, Y. (2015) Rule switching affects cross-frequency couplings in rat hippocampus. *Advances in Cognitive Neurodynamics (V)*, Springer, 査読有 283-290. doi:10.1007/978-981-10-0207-6_39.
- (3) 櫻井芳雄 (2015) セル・アセンブリと記憶 . 生体の科学, 査読無 67, 32-36.
- (4) 櫻井芳雄 (2015) ニューロフィードバックの基礎—神経活動のオペラント条件づけ . *Clinical Neuroscience*, 査読無 34, 155-159.
- (5) Nakazono, T., Sano, T., Takahashi, S. and Sakurai, Y. (2015) Theta oscillation and neuronal activities in rat hippocampus are involved in temporal discrimination of the time in seconds. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 査読有 9(article95), 1-12. doi:10.3389/fnsys.2015.00095.
- (6) Yamaguchi, K. and Sakurai, Y. (2014) Spike coding mechanisms of cerebellar temporal processing in classical conditioning and voluntary movements. *The Cerebellum*, 査読有 13, 651-658. doi:10.1007/s12311-014-0580-5.
- (7) Toyama, A., Katsuhara, M., Sakurai, Y. and Ohira, H. (2014) Effects of emotional context during encoding: An advantage for negative context in immediate recognition and positive context in delayed recognition. *Psychology*, 査読有 5, 994-1000. doi:10.4236/psych.2014.59111.
- (8) Sakurai, Y. (2014) Brain-machine interfaces can accelerate clarification of the principal mysteries and real plasticity of the brain. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 査読有 8(article104), 1-6. doi:10.3389/fnsys.2014.00104.
- (9) Ishino, S. and Sakurai, Y. (2014) Recall of sequences based on the position of the first cue stimulus in rats. *Cognitive Neurodynamics*, 査読有 8, 345-351. doi: 10.1007/s11571-014-9284-2.
- (10) Sakurai, Y., Song, K., Tachibana, S. and Takahashi, S. (2014) Volitional enhancement of firing synchrony and oscillation by neuronal operant conditioning: interaction with neurorehabilitation and brain-machine interface. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 査読有 8(article11), 1-11. doi: 10.3389/fnsys.2014.00011.
- (11) Yamaguchi, K. and Sakurai, Y. (2014) Novel behavioral tasks to explore cerebellar temporal processing in milliseconds in rats. *Behavioural Brain Research*, 査読有 263, 138-143. doi:10.1016/j.bbr.2014.01.030.
- (12) 櫻井芳雄 (2014) 意思決定と行動選択の心理学 . *Clinical Neuroscience (臨床神経科学)* 査読無 , 32, 16-19.
- (13) 山口健治・櫻井芳雄 (2013) Arduino マイコンを用いたリアルタイムの行動実験制御とデータロギング . *生理心理学と精神生理学*, 査読無 31, 203-212.
- (14) Terada, S., Takahashi, S. and Sakurai, Y. (2013) Oscillatory interaction between amygdala and hippocampus coordinates behavioral modulation based on reward expectation. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 査読有 7(article177), 1-12. doi:10.3389/fnbeh.2013.00177.
- (15) Sakurai, Y., Nakazono, T., Ishino, S., Terada, S., Yamaguchi, K. and Takahashi, S. (2013) Diverse synchrony of firing reflects diverse cell-assembly coding in the prefrontal cortex. *Journal of Physiology - Paris*. 査読有 107, 459-470. doi:10.1016/j.jphysparis.2013.05.004.
- (16) 石野誠也・山口健治・佐野知美・櫻井芳雄 . (2013) 順序情報を表現する海馬セル・アセンブリダイナミクス. *心理学評論*, 査読無 56, 320-337.
- (17) 中園智晶・寺田慧・櫻井芳雄 . (2013) 海馬の可塑性と領野間相互作用. *心理学評論*, 査読無 56, 338-354.
- (18) Sakurai, Y. and Takahashi, S. (2013) Conditioned enhancement of firing rates and synchrony of hippocampal neurons and firing rates of motor cortical neurons in rats. *European Journal of Neuroscience*, 査読有 37, 623-639. Online in 2012: doi:10.1111/ejn.12070).

- (19) 櫻井芳雄 (2012) ブレイン - マシン・インタフェースの神経科学. 分子精神医学, 査読無 12, 23-29.
- 〔学会発表〕(計 29 件)
- (1) 町野友理 再学習中の想起に関わる神経メカニズム. 第 9 3 回日本生理学会大会, 札幌コンベンションセンター (北海道・札幌市), 2016 年 3 月 24 日.
- (2) 高橋裕美 Effect of reward history under uncertainty. 脳と心のメカニズム第 16 回冬のワークショップ, 留寿都リゾート (北海道・蛇田郡留寿都村), 2016 年 1 月 6 日.
- (3) Song, K. Transfer of operantly conditioned firings between different neuron groups with BMI in rats. 45th Society for Neuroscience Annual Meeting, Chicago (米国), 2015 年 10 月 21 日.
- (4) 中園智晶 ルールスイッチングにおけるラット海馬のシータ・ガンマカップリング. 第 24 回海馬と高次脳機能学会, 岐阜大学 (岐阜県・岐阜市), 2015 年 10 月 11 日.
- (5) 中園智晶 ルール学習中のラット海馬におけるシータ・ガンマ・カップリングはガンマ波のタイプによって異なる. 第 38 回日本神経科学学会大会, 神戸国際会議場 (兵庫県・神戸市), 2015 年 7 月 30 日.
- (6) Nakazono, T. Rule switching affects cross-frequency couplings in rat hippocampus. The 5th international conference on cognitive neurodynamics, Sanya (中国), 2015 年 6 月 5 日.
- (7) Ishino, S. Coordinated activity between the hippocampus and the prefrontal cortex related to retrieval of learned sequences in rats. Vision, Memory, Thought: How Cognition Emerges from Neural Network, 東京大学 (東京都), 2014 年 12 月 6 日.
- (8) Nakazono, T. Rule switching affects cross frequency couplings in rat hippocampus. Vision, Memory, Thought: How Cognition Emerges from Neural Network, 東京大学 (東京都), 2014 年 12 月 6 日.
- (9) Ishino, S. Hippocampal-prefrontal coordination is involved in recall of learned sequences in rats. 44th Society for Neuroscience Annual Meeting, Washington, DC (米国), 2014 年 11 月 19 日.
- (10) Yamaguchi, K. Timed pauses of simple spikes and up-and-down patterns of deep cerebellar nucleus activity code cerebellar temporal processing during voluntary movement tasks. 44th Society for Neuroscience Annual Meeting, Washington, DC (米国), 2014 年 11 月 18 日.
- (11) 石野誠也 学習した系列の想起に関連する海馬-前頭連合野ネットワークの協調的活動. 第 37 回日本神経科学大会, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市), 2014 年 9 月 12 日.
- (12) 立花湘太 衝動性の制御における内側前頭皮質の機能と可塑性を解明するためのブレイン-マシン-インターフェイス. 第 37 回日本神経科学大会, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市) 2014 年 9 月 13 日.
- (13) 櫻井芳雄 (2014) Volitional enhancement of firing synchrony of hippocampal neurons by neuronal operant conditioning. 第 37 回日本神経科学学会大会, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市), 2014 年 9 月 11 日.
- (14) 中園智晶 ラット海馬シータオシレーションは時間間隔弁別に関与する. 第 37 回日本神経科学学会大会, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市), 2014 年 9 月 11 日.
- (15) 宋基燦 ラット皮質におけるオペラント条件づけした発火のニューロン集団間での転移. 第 37 回日本神経科学学会大会, パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市), 2014 年 9 月 11 日.
- (16) Nakazono, T. Theta-gamma couplings in rat hippocampus are affected by both rule learning and reward prediction. International Symposium on Prediction and Decision Making, 京都大学 (京都府・京都市), 2013 年 10 月 13 日.
- (17) 中園智晶 ラット海馬のシータ-ガンマカップリングにおけるルールスイッチング課題の影響. 包括脳ネットワーク夏のワークショップ, 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市), 2013 年 8 月 31 日.
- (18) 石野誠也 Hippocampal-prefrontal interaction is related to recall of learned sequences. 包括脳ネットワーク夏のワークショップ, 名古屋国際会議場 (愛知県・名古屋市), 2013 年 8 月 31 日.
- (19) 寺田慧 海馬と扁桃体間のガンマオシレーションの同期は報酬予測による行動調節に寄与する. 第 36 回日本神経科学学会大会, 京都国際会館 (京都府・京都市), 2013 年 6 月 20 日.
- (20) 山口健治 ラットのリズムに基づく行動中または時間間隔に基づく行動中に見られる小脳活動. 第 36 回日本神経科学学会大会, 京都国際会館 (京都府・京都市), 2013 年 6 月 20 日.
- (21) Sakurai, Y. Dynamic synchrony of

firing in the prefrontal cortex in monkeys and rats. 3rd International Symposium on Prefrontal Cortex, 京都大学(京都府・京都市), 2012年11月29日.

- (22) Yamaguchi, K. Cerebellar Purkinje-cell spikes interaction during a timing behavior task in the rat. 42th Society for Neuroscience Annual Meeting, New Orleans (米国), 2012年10月17日.
- (23) Ishino, S. Planning-based behavior and neuronal activity in sequential order information task in rats. 42th Society for Neuroscience Annual Meeting, New Orleans (米国), 2012年10月16日.
- (24) Nakazono, T. Multi-neuronal activities in prefrontal cortex and hippocampus during a rule-switching task in rats. 42th Society for Neuroscience Annual Meeting, New Orleans (米国), 2012年10月16日.
- (25) Terada, S. Interacted neuronal activities between hippocampus and amygdala modulate discrimination behavior expecting for different probability of reward in the rat. 42th Society for Neuroscience Annual Meeting, New Orleans (米国), 2012年10月15日.
- (26) 櫻井芳雄(2012) ニューラルオペラント中の海馬マルチニューロン活動の動態. 第21回海馬と高次脳機能学会, 湯涌創作の森研修棟(石川県・金沢市), 2012年10月6日.
- (27) 山口健治 ラットのタイミング行動課題中における時間知覚と小脳プルキンエ細胞のスパイク発火. 第35回日本神経科学学会大会, 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市), 2012年9月20日.
- (28) 石野誠也 ラットは系列順序情報を想起したプランニング行動を示した. 第35回日本神経科学学会大会, 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市), 2012年9月19日.
- (29) 寺田慧 ラットの異なる報酬予測を担う海馬と扁桃体の相互作用. 第35回日本神経科学学会大会, 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市), 2012年9月18日.

〔図書〕(計3件)

- (1) 櫻井芳雄 日本発達心理学会(編) 脳の発達科学. 新曜社(東京), 神経システムの機能発達, 2015, 317(56-66).
- (2) 櫻井芳雄 サトウタツヤ・北岡明佳・土田宣明(編著) 心理学スタンダード, ミネルヴァ書房(京都), 生理-脳を知り心を知ろう, 2014, 276(113-126).

- (3) 櫻井芳雄 岩波書店(東京), 脳と機械をつないでみたら BMI から見えてきた, 2013, 190.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

- (1) 研究室ホームページ
<https://www1.doshisha.ac.jp/~ysakurai/>
- (2) 成果報道
・マイナビニュース(2013年12月10日)
『報酬期待が高い時、扁桃体-海馬間で高い周波数リズムが生じる - 京大』
・日刊工業新聞(2013年12月5日)
『報酬予測による行動調節 扁桃体と海馬が同調 京大 同志社』
・中日新聞(2013年12月4日)
『報酬期待し脳波が同調 京大 行動との相互作用解明』
・京都新聞(2013年12月4日)
『意欲と行動一致 脳動き突き止め 京大教授ら うつ病解明に期待』

6. 研究組織

(1) 研究代表者

櫻井 芳雄(SAKURAI YOSHIO)
同志社大学・脳科学研究科・教授
研究者番号: 60153962

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

金子 武嗣(KANEKO TAKESHI)
京都大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 90177519
青柳 富誌生(AOYAGI TOSHIO)
京都大学・大学院情報学研究科・教授
研究者番号: 90252486

(4)研究協力者
なし