

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 16 日現在

機関番号：26402

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25560433

研究課題名(和文) 側頭葉ガンマ波増強操作による記憶想起機能向上への可能性

研究課題名(英文) Exploration of relationship between gamma-band activity and memory function in the temporal lobe

研究代表者

中原 潔(Nakahara, Kiyoshi)

高知工科大学・公私立大学の部局等・教授

研究者番号：50372363

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：光遺伝学的手法と皮質脳波の多点記録法(ECoG)を組み合わせ、ラット視覚野皮質の水平方向と垂直方向で、皮質脳波の異なる伝播様式が存在することを明らかにした。  
また、並行して、霊長類の側頭葉に128チャンネルECoG電極を設置し、視覚性連合記憶課題における皮質脳波応答を記録した。その結果、シータ帯域の皮質脳波応答の空間パターンが視覚性連合記憶を表現することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In the first project, by combining optogenetics and electrocorticography (ECoG), we found that local-field potential propagates differentially between horizontal and vertical directions in the rodent visual cortex. In the second project, we captured ECoG response patterns in the temporal lobe of monkeys while they performed an associative memory task. We found that the ECoG response patterns can represent associative memory.

研究分野：認知神経科学

キーワード：光遺伝学 側頭葉 皮質脳波 連合記憶 齧歯類 霊長類

### 1. 研究開始当初の背景

記憶がどのように獲得、貯蔵、想起されるのか、その脳機構の解明は、神経科学における中心問題の一つである。この問題を解明するため殊に重要なのは、ヒトと脳の構造・機能が類似のマカクザルを用い、その神経回路活動を解析することである。脳損傷患者やサルにおける研究から、側頭葉に位置し機能的に連関する皮質領域 (TE 野、嗅周皮質、嗅内皮質) が、記憶において本質的な役割を果たすことが明らかとなりつつある。これまでに申請者らは、微小電極記録や fMRI を使って霊長類の高次脳機能研究に実績を挙げてきた。

我々は、独自開発したサル多点皮質脳波 (ECoG) 電極を用いた、大脳皮質表面から直接的に脳波を多点記録する手法による、内側側頭葉の記憶システムの研究を開始した。この研究において最近、内側側頭葉記憶システムに含まれる嗅周皮質の局所において、50 - 70Hz のガンマ波が記憶の想起に相関して増大することを発見した。さらにこのガンマ波の振幅は、7Hz 付近のシータ波の位相と同期して変化する、いわゆる cross-frequency coupling を示していた。サルが記憶想起に失敗したときには、このガンマ波は減衰していた。我々はこの発見から発想を飛躍させ、嗅周皮質のガンマ波や、そのシータ波との cross-frequency coupling を増強することによって、記憶想起機能を向上させることができるのではないかと、この着想に至った。

### 2. 研究の目的

サルが記憶想起課題を行う間、電気刺激あるいは光遺伝学によって嗅周皮質局所にガンマ波を誘導する。課題の難度を上げた場合に、刺激によって記憶想起成績の低下を抑制できることを実証する。さらに誘導するガンマ波とシータ波との cross-frequency coupling や、刺激周波数、刺激の部位等のパラメータを変えることにより、刺激効果の時間空間的な特異性を明らかにすることが当初の研究目的であった。しかし研究を進める中で、嗅周皮質を中心とした脳活動の空間的パターンが記憶を表現するのではないかとこの新しい着想が生まれたため、当初計画から目標修正を行った (下記研究方法及び結果の(2))。

### 3. 研究の方法

(1) 予備的実験として、ラット視覚野ニューロンに 9 型アデノ随伴ウイルスベクターを使って、CaMKII プロモータ制御下でチャンネルロドプシンを発現させた。次に発現領域に対してオプトロードを刺入し、様々な周波数による光刺激を行った。この光刺激による局所フィールド電位 (LFP) 応答を、発現領域直上に設置した 32 チャンネル ECoG 電極で記録した。

(2) サルが視覚性連合記憶課題を学習させた。これは 10 種の図形を視覚刺激とし、これらの図形を 2 個ずつ組み合わせ、図形のペア (対連合) を学習し、これを想起する課題である。この課題をサルが行う間、128 チャンネル ECoG 電極を用いて、下部側頭葉から内側側頭葉にかけての領域から皮質脳波の多点記録を行った (図 1)。

### 4. 研究成果

(1) LFP が皮質内をどのように伝播するか、LFP の各周波数帯域ごとに解析を行った。その結果、ラット視覚野において、LFP が皮質内を垂直方向に伝播する場合と水平方向に伝播する場合とは、異なる伝播様式を示すことが明らかとなった。すなわち垂直方向伝播では、伝播に伴って低周波帯域の減衰が小さく、またガンマ帯域の成分が新たに追加され生じていた。これに対して水平方向伝播では、周波数成分による違いは少なかった。

これらの結果は、LFP が担う脳の情報伝達について重要な示唆を与えるものである。

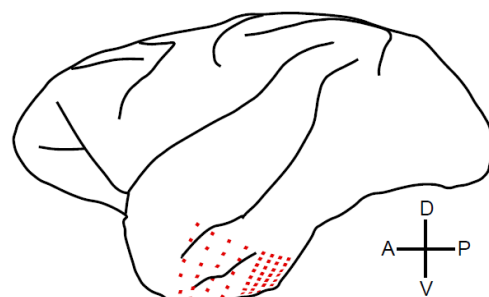
(2) まず皮質脳波応答の刺激選択性を解析したところ、シータ帯域の応答に強い選択性が見られた。

そこで 128 チャンネルのシータ帯域応答を空間パターンとして捉えたとき、連合記憶課題で連合学習された視覚刺激のペアが互いに類似したシータ帯域応答の空間パターンを生じさせるかどうかを解析した。その結果予想通り、視覚刺激のペアが統計的に有意に類似したシータ帯域応答の空間パターンを生じさせることを見出した (図 2)。

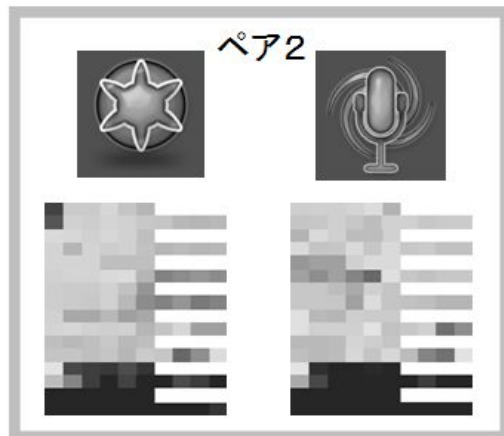
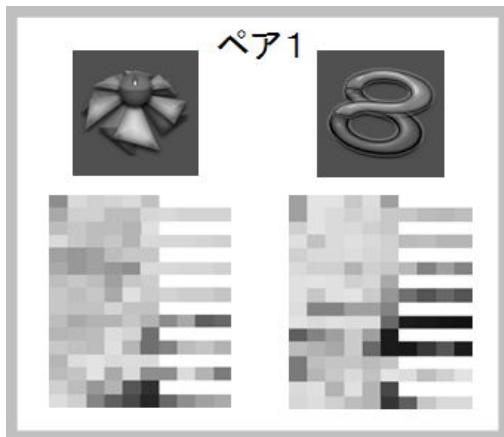
さらに、機械学習の手法を用いて、シータ帯域応答の空間パターンから記憶内容をデコードすることに成功した。

最後にここで見られたシータ帯域応答の空間パターンの類似性が対連合記憶の学習によって生じたものかを確認するために、サルに新たに 3 ペアの図形の対連合記憶を学習させ、学習前後でシータ帯域応答の空間パターンの類似性を比較した。その結果、学習前には見られなかった空間パターンの類似性が学習後に現れることが明らかとなった。

以上の結果は脳活動の空間パターンによって記憶が表現されることを示唆しており、記憶の神経機構を解明するための重要な手がかりを与えるものであり、Nature Communications 誌に in press となった。



**図1**：サルの左側頭葉に設置された128-ch ECoG 電極。個々のドットがそれぞれ独立した電極である。A-P: 前後, D-V: 背腹



**図2**：シータ波の空間パターンにコードされる連合記憶。

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1件)  
中原潔、安達賢、川寄圭祐、松尾健、澤畑博人、間島慶、竹田真己、杉山清佳、中田涼太、飯島淳彦、谷川久、鈴木隆文、神谷之康、長谷川功、Associative-memory representations emerge as shared spatial patterns of theta activity spanning the

primate temporal cortex、Nature Communications、査読有り、DOI:10.1038/ncomms11827

〔学会発表〕(計2件)

- (1) 安達賢、川寄圭祐、澤畑博人、松尾健、鈴木隆文、谷川久、飯島淳彦、長谷川功、中原潔、Cross-frequency coupling of cortical oscillations during long-term memory retrieval in the monkey medial temporal lobe、*Soc. Neurosci. Abstr.* (2014).
- (2) 安達賢、川寄圭祐、澤畑博人、松尾健、鈴木隆文、谷川久、飯島淳彦、長谷川功、中原潔、Cortical theta waves associated with a visual long-term memory task in the monkey medial temporal lobe、*Soc. Neurosci. Abstr.* (2013).

〔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〕  
特になし。

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者  
中原潔 (NAKAHARA, Kiyoshi)  
 高知工科大学総合研究所・教授  
 研究者番号：50372363

(2) 研究分担者  
 ( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：

(4)研究協力者  
安達賢 (ADACHI, Ken)