

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：13101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25750399

研究課題名(和文)急速眼球運動におけるサル大脳半球間競合を担う神経経路の同定：光遺伝学的fMRI

研究課題名(英文) Investigation of network-level effect after perturbation of eye movement related cortical areas through optogenetics and fMRI in macaques

研究代表者

足立 雄哉 (Adachi, Yusuke)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：40625646

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：マカクザル大脳皮質弓状溝前壁の神経活動抑制が行動変化を引き起こす過程で、大脳領野間の多数の長距離相互連絡からなる機能的ネットワークにどのようなメカニズムが存在するのかはまだ解明されていない。本研究は、機能的核磁気共鳴画像法(fMRI)実験中のマカクザルに対して弓状溝前壁の可逆的な不活性化を施し、大脳皮質広域にまたがる脳領野間機能的結合強度に皮質局所活動変化が及ぼす大域的影響を検出した。とくに、微小注入領域から遠く離れた2脳領野間の機能的結合においても、その強度変化が、微小注入領域と遠隔領野との間の平常時の機能的結合と定量的関係をもっていることを見出した。

研究成果の概要(英文)：The cerebral cortex is a functional network consisting of a vast number of long-range interactions between brain areas, and the influence at the level of this global network in consequence of local cortical inactivation remains unclear. We reversibly inactivated the macaque prearcuate cortex during functional magnetic resonance imaging experiments and detected the global influence on the network of functional connectivity (FC) between cortical areas across the whole brain. Our results showed that quantitative relations exist between the changes in FC between distant areas and the FC between the inactivated site and these areas in the no-inactivation condition, even in area pairs remote from the inactivated site.

研究分野：認知神経科学

キーワード：マカクザル 機能的核磁気共鳴画像法 大脳皮質不活性化 functional connectivity

1. 研究開始当初の背景

霊長類の脳に存在する急速眼球運動関連領野、とくに弓状溝前壁に存在する前頭眼野において、左右半球のそれぞれの領野は反対側方向への眼球運動に関わることが広く知られている。左右いずれかの向きへの眼球運動が実現する際には、左右半球の眼球運動関連領野の間の競合の結果いずれかの半球が優位となる、という過程が存在すると考えられる。過去のマカクザルでの研究の中では例えば (Schiller and Chou, Nat. Neurosci., 1998) 前頭眼野の左右片側のみを損傷あるいは薬理的に神経活動を不活性化すると、両側視野への同時視覚刺激に対して、不活性化した側と同側の視覚刺激への急速眼球運動が起こる傾向が増加し、薬理的でないし電気生理学的に活性化すると反対側方向への眼球運動の傾向が増加することが知られている。

大脳皮質の局所不活化時には、操作を施した部位の神経活動が抑制されるだけでなく、長距離の神経軸索投射を通じてその影響が多くの脳領野の活動や領野間の機能的相互作用に対して及ぶと予想され、抑制部位の局所的情報処理の停止だけでなく皮質ネットワーク全域の情報処理全体の変化としてどのような現象が起こっているかを検証する必要があるが、方法的な制約もあり未だ明らかではない。

申請者はこれまでに、東京大学医学部宮下保司研究室において、覚醒下および麻酔下のサルにおいて機能的核磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 実験を遂行・報告してきており (Adachi et al., Cereb. Cortex., 2012, Miyamoto et al., Neuron 2013)、その中で世界に先駆けてサル大脳急速眼球運動関連領野を fMRI で同定した研究に従事している (Koyama et al., Neuron, 2004)。また、申

請者は同研究室において、サルにおける fMRI 実験と、グラフ理論およびスーパーコンピュータを用いた領野間相互作用の計算機シミュレーションとを融合し、領野間相互作用の局所的性質が、大脳全体の神経投射ネットワークの大局的構造特性に支配されていることを見出した (Adachi et al., Cereb. Cortex., 2012)。本研究は、申請者がこれまでに遂行してきたサルにおける fMRI 実験と大脳皮質局所的な擾乱実験とを併用することで、従来の方法的制約を克服し大脳皮質の局所的な活動変化が大脳皮質の広域にまたがる領野間相互作用ネットワークレベルの現象を引き起こすメカニズムの解明を目指すものである。

2. 研究の目的

本研究は、マカクザル弓状溝前壁の局所的神経活動変化が、大脳領野間の多数の長距離相互連絡にどのような変化を因果的に引き起こされているのかを明らかにするために、大脳の広域にまたがる皮質領野間の機能的結合ネットワークの fMRI を用いた測定法を用い、マカクザル弓状溝前壁を局所的に不活性化することによる大脳皮質機能的結合ネットワークへの大域的影響を検出することを目的とした。

3. 研究の方法

大脳の広域にまたがる皮質領野間の機能的結合性を同定するため、東京大学医学部宮下保司研究室の Bruker 社製 4.7-T MRI スキャナーにおいて麻酔下のマカクザルをもちいて fMRI 実験を行った (Adachi et al., Cereb. Cortex., 2012)。MRI 装置内での生理学実験を可能とするために、使用するサルに対しては実験前の段階で樹脂製のチェンバーを非磁性素材のみを用いて弓状溝近傍の頭蓋骨

に外科的に設置した。実験時には、MRI ボア内に入れることができる寸法の小型非磁性マニピュレータを用い、マイクロインジェクター上のシリンジとシリコンチューブで接続されたガラスカニューレを標的位置に刺入した状態でサルを MRI 内に入れた。サル頭部を MRI 内に固定した状態で弓状溝前壁に GABA_A 作動薬(ムシモル)を微小注入し、大脳皮質領野間の機能的結合ネットワークの検出に必要な MRI 機能画像の全脳にわたる撮像を局所的な不活性化中に実施した。大脳皮質領野ごとに関心領域 (ROI) を 3 次元 MRI 画像上に定義し、不活性化中および不活性化を行っていないときに取得した fMRI データのそれぞれについて大脳皮質の各領野間の機能的結合の強度をエッジとするネットワークを計算し、機能的結合強度やネットワークモジュール構造の不活性化による変化を同定した。

4 . 研究成果

不活性化中及び不活性化を行っていないときに取得した fMRI データから、大脳の各皮質領野の間の機能的結合性ネットワークを計算し、皮質の局所不活性化によるネットワークの変化を同定した。施した注入は微小・局所的なものであるにもかかわらず、機能的結合性の変化は、不活化領域がもつことが知られている解剖学的結合に対応する箇所にとどまらず、大脳の広域にわたる領野の間の結合において同定された。また実施した操作は GABA_A 作動薬による神経活動の抑制であるにもかかわらず、同定された機能的結合性の変化は増強・抑制の両方向の変化が確認された。とくに、微小注入領域から遠く離れた 2 脳領野間の機能的結合においても、その強度変化が、平常時の微小注入領域とその遠隔領野との間の機能的結合と定量的関係をもっていることが分かった。さらに、機能的結

合性で定義される大脳領野間ネットワークの機能的モジュール構成が、局所的な皮質の抑制により構造変化をおこしていることが分かった。本研究の結果は、微小な皮質領域の神経活動変化を局所の信号処理だけでなく広域の皮質ネットワークにまたがる大域的な協調活動の一端としてとらえる視点に関連して局所活動から大域ネットワークへの因果的・定量的な影響に関する知見を提供するものであり、今後の展開として経路に選択的な光刺激/抑制法や、皮質脳波法を用いた実験を通じた、行動変化につながる電気生理学的な局所活動変化と広域領野間相互作用ネットワーク動態との間の関係の検証への基礎となるものである。

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 5 件)

Osada T, Adachi Y, Miyamoto K, Jimura K, Setsuie R, Miyashita Y.

Dynamically allocated hub in task-evoked network predicts the vulnerable prefrontal locus for contextual memory retrieval in macaques.

PLoS Biol 13(6):e1002177 (2015).

査読有

doi: 10.1371/journal.pbio.1002177

Takeda M, Koyano KW, Hirabayashi T, Adachi Y, Miyashita Y.

Top-down regulation of laminar circuit via inter-area signal for successful object memory recall in monkey temporal cortex. Neuron 86(3):840-852 (2015).

査読有

doi: 10.1016/j.neuron.2015.03.047

Miyamoto K, Osada T, Adachi Y.
Remapping of memory encoding and retrieval
networks: insights from neuroimaging in
primates.

Behav Brain Res 275:53-61 (2014).

査読有

doi: 10.1016/j.bbr.2014.08.046

Iwaki S, Hokamura K, Ogawa M, Takehara
Y, Muramatsu Y, Yamane T, Hirabayashi K,
Morimoto Y, Hagiwara K, Nakahara K, Mineno
T, Terai T, Komatsu T, Ueno T, Tamura K,
Adachi Y, Hirata Y, Arita M, Arai H,
Umemura K, Nagano T, Hanaoka K.

Design Strategy for Small Molecule-based
Targeted MRI Contrast Agents: Application
for Detection of Atherosclerotic Plaques.

Org Biomol Chem 12(43):8611-8618 (2014).

査読有

doi: 10.1039/c4ob01270d

Miyamoto K, Adachi Y, Osada T, Watanabe
T, Kimura HM, Setsuie R, Miyashita Y.
Dissociable memory traces within the
macaque medial temporal lobe predict
subsequent recognition performance.

J Neurosci 30(31):10407-10421 (2014).

査読有

doi: 10.1523/JNEUROSCI.4048-13.2014

[学会発表](計8件)

Takeda M, Koyano KW, Hirabayashi T,
Adachi Y, Ishii T, Miyashita Y.

Inter-area signal targeting translaminar
processing during successful memory
retrieval in macaque temporal cortex.

Neuroscience 2015.

2015年10月21日、Chicago (U.S.A)

Osada T, Adachi Y, Miyamoto K, Jimura
K, Setsuie R, Watanabe T, Miyashita Y.

Hub-centric prefrontal network predicts
lesion-effective site for contextual
memory in macaques.

Neuroscience 2015.

2015年10月20日、Chicago (U.S.A)

Miyamoto K, Adachi Y, Osada T, Watanabe
T, Setsuie R, Kimura HM, Watanabe T,
Miyashita Y.

Dissociable memory formation processes
within the macaque medial temporal lobe.

Neuroscience 2014.

2014年11月19日、Washington, D.C.
(U.S.A)

Adachi Y.

Network-level collective effects on the
shaping of brain-wide functional
architectures: Perspectives from
functional MRI in macaque monkeys.

Symposium "From Cell to Organism:
Identification, Measurement and
Perturbation of Cellular Circuits in
vivo", The 87th Annual Meeting of the
Japanese Biochemical Society.

2014年10月18日、国立京都国際会館(京都
府、京都市)

Miyamoto K, Adachi Y, Osada T, Watanabe
T, Kimura HM, Setsuie R, Watanabe T,
Miyashita Y.

Dissociable activity patterns in the
macaque medial temporal lobe during memory
encoding predict subsequent recognition
performance.

The 37th Annual Meeting of the Japan
Neuroscience Society.

2014年09月03日、パシフィコ横浜（神奈川県、横浜市）

Miyamoto K, Osada T, Adachi Y, Matsui T, Kimura HM, Watanabe T, Setsuie R, Miyashita Y.

Neural correlates of primacy and recency effects in macaque memory retrieval network.

Neuroscience 2013.

2013年11月12日、San Diego (U.S.A)

Miyamoto K, Osada T, Adachi Y, Matsui T, Kimura HM, Watanabe T, Setsuie R, Miyashita Y.

Modular structures within macaque memory retrieval network implement functional differentiation during serial probe recognition task.

The 36th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society Meeting.

2013年06月21日、国立京都国際会館（京都府、京都市）

Adachi Y, Miyashita Y.

From the tracer-based anatomical network to behavioral impacts on recognition memory task: perspectives from spontaneous BOLD coherence in the macaque cortex.

Symposium (Morning Workshop) “Resting State connectivity: Views From Nonhuman Primates”, The 19th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping.

2013年06月18日、Seattle (U.S.A)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

足立 雄哉 (ADACHI, Yusuke)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：40625646

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし