

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：26402

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H00891

研究課題名(和文) 脳の通奏低音 認知・意識における自発的脳活動の機能解明

研究課題名(英文) Investigation of functional roles of ongoing brain activity in cognition and consciousness

研究代表者

中原 潔 (Nakahara, Kiyoshi)

高知工科大学・情報学群・教授

研究者番号：50372363

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究プロジェクトの前半では、エピソード記憶の記録成績と脳全体のネットワークがどのように時間的に変化するか、その関係を明らかにするfMRI研究を行った。グラフ解析の結果、エピソード記憶の記録成績が高いとき、脳の特定領域のネットワークの統合が高まることが明らかとなった。この研究結果はeLife誌に論文発表された。

プロジェクト後半では、遠隔記憶のシステムレベル固定化に関する研究をfMRI実施し、現在論文準備中である。

この他、共同研究として、前頭葉機能に関するfMRI研究、及びマカクザルにおける皮質脳波法による研究を行い、複数報の論文発表を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果によって、エピソードが記憶として脳に記録される際の記憶成績と、脳の全体にわたるネットワークの結合状態の時間的変動との関係について、また、遠隔記憶のシステムレベル固定化においてどの脳領域が関与するかについて、世界で初めて明らかとなった。

特に、システムレベル固定化において、海馬がどのように関与するかについて大きく2つの仮説が存在し、依然として決着がついていない。本研究の結果は2つの仮説のどちらでもない新しいシステムレベル固定化のメカニズムを示唆するものであり、記憶の神経科学研究に大きな一歩を記す特に重要な研究成果である。

研究成果の概要(英文)：In the first half of this research project, we conducted an fMRI study to determine the relationship between encoding performance of episodic memory and temporal changes in networks throughout the brain. Graph analysis revealed that network integration in specific brain regions is enhanced when encoding performance is high. The results were published in the journal eLife.

In the second half of the project, we conducted an fMRI study on system-level consolidation of remote memory and are currently preparing to publish a paper.

In addition, we conducted collaborative fMRI studies on frontal lobe function and a ECoG study on macaque monkeys, and published several papers.

研究分野：認知神経科学

キーワード：エピソード記憶 記憶記録 自発的脳活動 遠隔記憶 システムレベルの固定化 前頭葉機能 機能的  
磁気共鳴画像法 皮質脳波法

## 1. 研究開始当初の背景

脳広域ネットワークの機能的結合の状態と記憶記銘成績との関係

安静時や課題遂行時において、離れた脳領域の間で脳活動の時系列相関がしばしば観察される。これは脳のネットワークとしての活動の指標の一つと考えられ、脳領域間の機能的結合 (Functional connectivity) と呼ぶ。機能的結合は、最近の研究では、脳全体に広がる機能的結合のネットワークの状態 (パターン) が数十秒程度のタイムスケールで変動し、様々な認知機能のパフォーマンスに関係することが示されている。このような機能的結合の状態の時間的変化を特に Dynamic functional connectivity (dFC) と呼ぶ。研究開始当初、dFC と記憶記銘の成績との関係については殆ど不明であった。

遠隔記憶は脳にどのように貯蔵・表象されるのか

最近に獲得された新しい記憶を近時記憶、10年以上前に獲得された古い記憶を遠隔記憶と呼ぶ。近時記憶が年単位の時間をかけて遠隔記憶へと固定化される過程のことを、システムレベルの固定化と呼ぶ。

患者 H.M. に代表される海馬を含む内側側頭葉損傷による健忘症の特徴として、損傷以前数年程度の記憶を想起することができないが、さらに以前の古い記憶は保たれていることが示されている。このことは記憶固定化過程における海馬の関与に時間的勾配が存在することを示唆する。これを説明するモデルとして、標準モデルと呼ばれるモデルが提案された。標準モデルによれば、記憶の獲得において内側側頭葉、殊に海馬が重要な役割を果たす。その後、時間が経過するに従って、記憶は内側側頭葉から大脳皮質の別の領域へと転送され、海馬の関与は失われ、最終的に10年程度以上前の古い記憶として固定化される。

一方、記憶の固定化において海馬の関与は最後まで失われまいとするモデルが、より最近になって提案されている。そのようなモデルの一つに Multiple-trace theory (多重痕跡理論) がある。このように、システムレベル固定化の結果、遠隔記憶が脳内にどのように表象されるかという問題は、記憶の神経科学研究における重要な問題の一つとなっている。

## 2. 研究の目的

本研究プロジェクトでは、第一に、エピソード記憶の記憶記銘成績と脳の大規模ネットワークの dFC との関係性を調べる fMRI 実験を行った。第二に、近時記憶と遠隔記憶の脳内表象を fMRI 計測によって同定し、特に遠隔記憶の脳内表象に海馬が関与するかどうかを明らかにする実験を行った。第二のプロジェクトの研究結果について現在論文発表準備中であるため、本稿では第一のプロジェクトの研究結果について述べる。

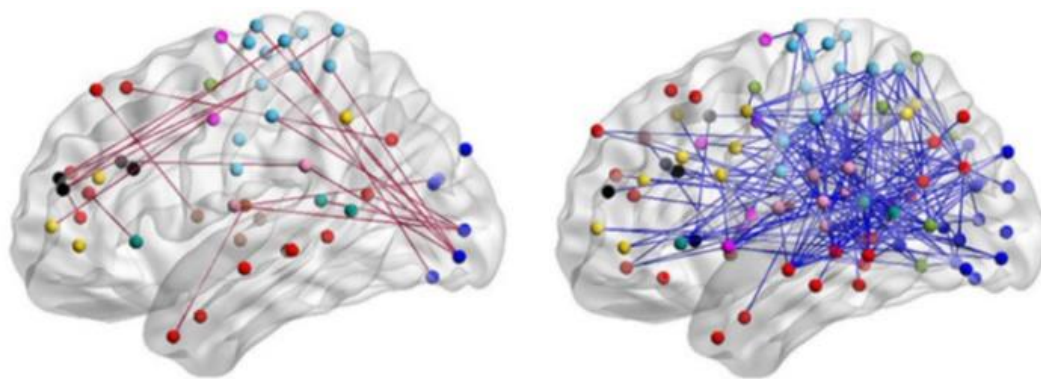
## 3. 研究の方法

実験では、再認記憶課題の実験パラダイムを用いた。実験参加者に様々な物体や風景や生き物などが写った写真を1枚ずつ、計360枚提示した。このとき、実験参加者に一見記憶記銘とは関係のない課題であるそれぞれの写真に写っているものが人工物であるか自然物であるかを判別する課題を課した。この間、実験参加者は写真を見たことを偶発的にエピソード記憶として記銘することが期待される。この間の実験参加者の脳活動を fMRI で計測した。fMRI 計測の後、20分間の休憩を行った。この間、fMRI スキャン中に見た写真について、いかなる形でも想起が生じないように、全く無関係なビデオゲームをプレイさせた。その後、

実験参加者に事前の予告なく fMRI スキャン中に見た写真についての再認記憶テストを実施した。再認記憶テストでは、fMRI 撮像中に実験参加者に見せた写真と同数の新しい写真を混ぜて、ランダムな順序で提示し、実験参加者は「確信をもって見たことがある」、「確信はないが見たことがある」、「見たことがない」の三択で回答した。各被験者における fMRI 撮像の全体時間約 30 分間を、およそ 30 秒間の時間窓に分け、それぞれの時間窓を、記憶記録成績の高かった時間窓 (H)、低かった時間窓 (L) に分類した。

#### 4. 研究成果

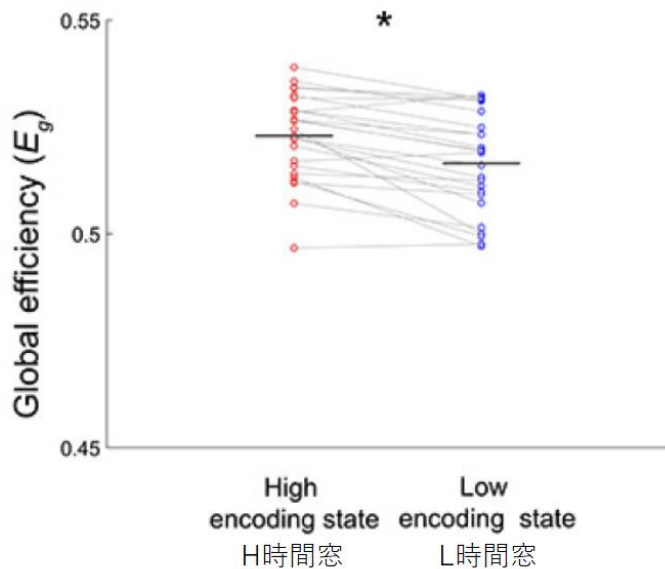
H 時間窓と L 時間窓との間で、脳全体のネットワークの結合状態がどのように異なるかを解析した。脳全体をカバーする 224 個の関心領域(ROI)を設定した。これらの ROI から脳活動の時間変化を抽出して各 ROI 間の脳活動の時間変化の相関係数をもとめ、機能的結合の指標とした。その結果、H 時間窓と L 時間窓との間で、脳の大規模ネットワークの機能的結合パターンに統計的有意差があることを見出した。記録成績が高いときには、脳の離れた領域間の長距離結合が多く見られたのに対して、記録成績が低いときには近距離間の結合が多く見られた (図 1)。



**図 1** 記憶記録時における脳全体の機能的結合。記録成績が高い時には長距離間での機能的結合が多く見られる (左) のに対して、記録成績が低い時には近距離間での機能的結合が多く見られる (右)。Keerativittayayut *et al.*, eLife (2018), open access.

最近の研究では、脳の機能的結合を定量的に解析するために、ネットワークを解析するための数学的手法の一つであるグラフ理論を用いることが広く行われている。そこで本研究において、ネットワーク全体の結合状態の効率を表す指標である global efficiency (Eg) を比較したところ、H 時間窓は L 時間窓と比較して Eg が有意に高いことが示された (図 2)。

これまでの研究から、脳全体のネットワークはそれぞれ異なる脳機能を担う複数のサブネットワークに分離されることが示されている。そこで本研究においてサブネットワーク間の結合を解析すると、H 時間帯では L 時間帯と比較して、デフォルト・モード、視覚視野、サリエンス、皮質下領域の各サブネットワークと、その他のサブネットワーク間の機能的結合が高まっていた。



**図 2** 記憶記銘成績とネットワークの統合度との関係。記銘成績が高い時（H 時間窓）には記銘成績が低い時（L 時間窓）と比較して、ネットワークの統合度の指標である  $E_g$  が統計的に有意に高い値を示した。Keerativittayayut *et al.*, *eLife* (2018), open access.

以上のように、本研究の第一のプロジェクトにおいて、エピソード記憶の偶発的記銘と脳広域ネットワークの機能的結合の状態との関係が初めて明らかとなった。また、本稿では述べるができなかったが、第二の研究プロジェクトでは、記憶のシステムレベルの固定化を経て、近時記憶と遠隔記憶の脳内表象がどのように変化するかを明らかにした。この問題は記憶の神経科学研究における最重要問題の一つの解明につながるものであり、特に重要な研究成果である。このように本研究プロジェクトの成果はヒトの記憶システムの動作原理の解明に向けて重要な一步を切り開いたものといえる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Tsumura K, Aoki R, Takeda M, Nakahara K, Jimura K	4. 巻 41
2. 論文標題 Cross-hemispheric complementary prefrontal mechanisms during task switching under perceptual uncertainty.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 2197-2213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2096-20.2021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanaka D, Aoki R, Suzuki S, Takeda M, Nakahara K, Jimura K	4. 巻 40
2. 論文標題 Self-controlled choice arises from dynamic prefrontal signals that enable future anticipation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 9736-9750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.1702-20.2020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Izuma Keise, Aoki Ryuta, Shibata Kazuhisa, Nakahara Kiyoshi	4. 巻 189
2. 論文標題 Neural signals in amygdala predict implicit prejudice toward an ethnic outgroup	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 341 ~ 352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2019.01.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Wake Stephanie J., Aoki Ryuta, Nakahara Kiyoshi, Izuma Keise	4. 巻 132
2. 論文標題 Elucidating the role of the posterior medial frontal cortex in social conflict processing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychologia	6. 最初と最後の頁 107124 ~ 107124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuropsychologia.2019.107124	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Keeratitivittayayut Ruedeerat, Aoki Ryuta, Sarabi Mitra Taghizadeh, Jimura Koji, Nakahara Kiyoshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Large-scale network integration in the human brain tracks temporal fluctuations in memory encoding performance	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 1~31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.32696	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Izuma Keise, Aoki Ryuta, Shibata Kazuhisa, Nakahara Kiyoshi	4. 巻 189
2. 論文標題 Neural signals in amygdala predict implicit prejudice toward an ethnic outgroup	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 341~352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2019.01.019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Toda Haruo, Kawasaki Keisuke, Sato Sho, Horie Masao, Nakahara Kiyoshi, Bepari Asim K., Sawahata Hirohito, Suzuki Takafumi, Okado Haruo, Takebayashi Hirohide, Hasegawa Isao	4. 巻 8
2. 論文標題 Locally induced neuronal synchrony precisely propagates to specific cortical areas without rhythm distortion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1~15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-26054-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsumura Kaho, Kosugi Keita, Hattori Yoshiki, Aoki Ryuta, Takeda Masaki, Chikazoe Junichi, Nakahara Kiyoshi, Jimura Koji	4. 巻 32
2. 論文標題 Reversible Fronto-occipitotemporal Signaling Complements Task Encoding and Switching under Ambiguous Cues	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 1911~1931
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhab324	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsui Teppei, Hattori Yoshiki, Tsumura Kaho, Aoki Ryuta, Takeda Masaki, Nakahara Kiyoshi, Jimura Koji	4. 巻 249
2. 論文標題 Executive control by fronto-parietal activity explains counterintuitive decision behavior in complex value-based decision-making	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 118892 ~ 118892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2022.118892	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanigawa Hisashi, Majima Kei, Takei Ren, Kawasaki Keisuke, Sawahata Hirohito, Nakahara Kiyoshi, Iijima Atsuhiko, Suzuki Takafumi, Kamitani Yukiyasu, Hasegawa Isao	4. 巻 39
2. 論文標題 Decoding distributed oscillatory signals driven by memory and perception in the prefrontal cortex	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 110676 ~ 110676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.110676	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsumura Kaho, Shintaki Reiko, Takeda Masaki, Chikazoe Junichi, Nakahara Kiyoshi, Jimura Koji	4. 巻 42
2. 論文標題 Perceptual Uncertainty Alternates Top-down and Bottom-up Fronto-Temporal Network Signaling during Response Inhibition	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 4567 ~ 4579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2537-21.2022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Nakahara K.
2. 発表標題 Dynamic reconfiguration of large-scale brain networks during memory encoding: Involvement of default-mode submodules.
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会・エルゼビア/NSRシンポジウム "The default mode network: the mastermind behind the scenes" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ruedeerat Keerativittayayut, Ryuta Aoki, Mitra T. Sarabi, Koji Jimura, Kiyoshi Nakahara
2. 発表標題 Dynamic integration of large-scale brain network predicts incidental memory encoding performance
3. 学会等名 24th Annual meeting of the organization for human brain mapping (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ruedeerat Keerativittayayut, Ryuta Aoki, Koji Jimura, Kiyoshi Nakahara
2. 発表標題 Dynamic reconfiguration of default-mode submodules associates with memory-encoding performance.
3. 学会等名 The 2nd Japanese Meeting of Human Brain Imaging
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	長谷川 功  (Hasegawa Isao)  (60282620)	新潟大学・医歯学系・教授    (13101)	
研究分担者	地村 弘二  (Jimura Koji)  (80431766)	慶應義塾大学・理工学部(矢上)・准教授    (32612)	
研究分担者	天野 薫  (Amano Kaoru)  (70509976)	東京大学・情報理工学系研究科・教授    (12601)	



6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	青木 隆太  (Aoki Ryuta)  (50751103)	東京都立大学・人文科学研究科・特任准教授    (22604)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関