

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔令和2（2020）年度 研究進捗評価用〕

平成 29 年度採択分
令和2年3月31日現在

大脳メタ記憶神経回路の解明：光遺伝学による内省の因果的制御
Elucidation of cortical neural circuits for meta-memory:
Optogenetic manipulation of retrospection

課題番号：17H06161

宮下 保司（MIYASHITA YASUSHI）

理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー



研究の概要（4行以内）

記憶・想起を担う「狭義の記憶システム」の研究は過去10年間に飛躍的な進歩を遂げた。しかし、記憶プロセスを内省的にモニタする「メタ記憶システム」研究は、従来はヒトを被験者としてのみ可能であった。本研究はサルを被験者として、その神経機構を侵襲的方法を用いて、即ち「狭義の記憶システム」解析で開発した光遺伝学的方法や磁気共鳴画像法により解明する。

研究分野：総合生物、神経科学、神経生理学・神経科学一般

キーワード：認知神経科学 磁気共鳴機能画像法 磁気刺激法 記憶 霊長類

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。しかし、「メタ記憶システム」は従来ヒトを被験者とする心理学でのみ研究されてきた。心理学的には「メタ」という語の由来どおり「Cognition on Cognition」と位置づけられており、その働きは内省的意識に直結している。しかし、ヒトを被験者とするかぎり、過去10年間に「狭義の記憶システム」研究で開発されてきた分子生物学的方法や光遺伝学的方法のような侵襲的方法を用いることは困難であった。それ故、「メタ記憶」課題を用いた侵襲的な神経科学研究はこれまで行われたことが無かった。

2. 研究の目的

上記の背景を踏まえて、本研究では、まずマカクサルに実験室環境で遂行可能な「メタ記憶」課題を開発する。課題遂行中のサル大脳に磁気共鳴機能画像法（fMRI法）や薬理的・光遺伝学的神経活動抑制法を適用することにより、「メタ記憶システム」を担う大脳ネットワークの解明を目的とする。

3. 研究の方法

サルにメタ記憶判断を行わせる行動課題を確立し、信号検出理論に基づく行動指標計測によって、ヒトで開発された精神物理学指標の基準をサルでも全て満たしうることをまず示す。当該行動課題を用いてfMRI法をサルに適用し、大脳メタ記憶大域神経回路を同定する。fMRI計測に基づき、薬理的・光遺伝学的神経活動抑制法と組み合わせて、メ

タ記憶判断が形成され行動として表出される神経回路とその動作様式を因果的に解析する。

4. これまでの成果

まずサルに遂行可能なメタ記憶課題として、『確信度判定課題』すなわち「自分の記憶がどの程度正しいか」に関する自己の確信の程度を問うメタ認知課題を開発した。サルが自己の確信度をどのくらい正確に報告しているかの行動学的評価を、meta-d prime index等のヒトで用いられている心理指標で行うことが可能であることを実証した。

次に、fMRI法によりこの課題遂行中に活性化される大脳皮質領域を同定した。遠隔事象に対する記憶、近時事象に対する記憶に関する内省的確信を形成するメタ記憶中枢が大脳前頭葉（9野および6野）に存在することを発見した。更に、ソクラテスの唱えた「無知の知」に代表されるような、自分自身が経験したことの無い出来事を対象としてメタ認知評価を行う心のはたらき（メタ記憶機能の中でも特に高度な心的機能と考えられる）について、確信度判断時に大脳皮質前頭葉のうちでも最前方に位置する前頭極（10野）が活性化することを発見した。

更に、GABAアゴニストである muscimol を用いた薬理的な大脳局所不活性化法を用いて、当該脳領域の活動を抑制した時に行動レベルで起こる確信度判断および記憶想起への影響を解析した。メタ記憶判断は各領域特異的に障害されるが、記憶想起機能自体は損なわれないことが明らかになった。この

結果から、上記大脳前頭葉領野(10野、9野および6野)がメタ記憶を因果的に生成するメタ記憶中枢であること、並びにこれらの領野が記憶内容そのものの処理と独立したメタ記憶中枢であることが立証された。

サル大脳皮質に対する回路特異的光遺伝学的介入による記憶行動制御法の開発に関しては、再認記憶課題遂行中のサルを用いる実験で成果があがっている。MRI画像によるガイド下にてAAV-CaMKIIa-ChR2-FYPを大脳側頭葉に注入し、新規開発したサル大脳深部用in vivo蛍光計測プローブによって、注入後の発現過程をモニタする方法を開発した。この再認記憶課題においては、trail-uniqueとなる多数の視覚刺激(New Stimuli)を用意して、既知刺激(Old Stimuli)の再認を行わせた。刺激提示時に視覚刺激にランダムドットマスクをかけることにより、New/Old valenceを連続的に変化させて、psychometric function計測を可能にした。この再認課題遂行中に、473nmレーザー光刺激により、サルの再認判断のpsychometric functionが有意に再認側にシフトすることを発見した。sham刺激および594nmレーザー光刺激によってはこうした変化は起こらず、光遺伝学的介入の特異性が証明された。この研究は、大脳側頭葉皮質ニューロンの活動が増加して“記憶にある”という情報の総和がある一定の閾値を超えることで『なじみ深い』という印象が生成される、との親近性/新奇性判断の神経情報処理モデルを導いた。

更に、ChR2以外の光遺伝学的介入、ことに抑制的介入の為に、ArchTを用いる方法の開発に成果があがっている。光遺伝学的抑制の為に、広範囲な脳領域へのレーザー光照射が必要であるが、光照射強度を抑えるにはヘモグロビン等の脳内吸光分子の吸収スペクトラムと重ならない波長領域の利用が有効である。ArchTの活性化波長帯域を考慮しつつ、最適波長を調べた。その結果、in vivoにおいては、in vitroにおける最適波長である532nmではなく、594nmレーザー光照射が最も広範囲の大脳皮質を活性化できることを見出した。この結果は、サルの光遺伝学実験において、オプシン分子活性化波長とヘモグロビン等の脳内吸光分子の吸収波長の両方を最適化することが必要であることを示し、今後のサル光遺伝学実験に大きな示唆を与えることとなった。

5. 今後の計画

上記4. で述べた大脳前頭葉の複数領域は、記憶の種類毎に特異的に機能するメタ記憶読み出し領域であることが判明したが、これらから統一的な確信度判断を導くプロセスは未知である。我々はこのプロセスに大脳頭頂葉と前頭葉の相互作用が重要であるとの仮説を持っており、fMRI法と局所神経活動

抑制法によってこの仮説を検証する。

上記4. で述べた大脳前頭極(10野)はヒトでもっとも発達した領野であり、その機能解析のためにヒトfMRI解析を進めると共に、遺伝学的解析の容易な霊長類であるマモセットを用いて、10野の投射経路を調べると共に行動課題を開発し、遺伝学的介入によって前頭極機能の因果的解析を行う。

6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)

(1) Miyashita Y.: Perirhinal circuit for memory processing. *Nat Rev Neurosci* 20, 577-592, 2019.

(2) Tamura K., Osada T., Ogawa A., Tanaka M., Suda A., Shimo Y., Hattori N., Kamagata K., Hori M., Aoki S., Shimizu T., Enomoto H., Hanajima R., Ugawa Y., Konishi S. : MRI-based visualization of rTMS-induced cortical plasticity in the primary motor cortex. *PLoS ONE* 14, e0224175, 2019

(3) Osada T., Ohta S., Ogawa A., Tanaka M., Suda A., Kamagata K., Hori M., Aoki S., Shimo Y., Hattori N., Shimizu T., Enomoto H., Hanajima R., Ugawa Y., Konishi S. : An essential role of the intraparietal sulcus in response inhibition predicted by parcellation-based network. *Journal of Neuroscience* 39, 2509-2521, 2019

(4) Takeda, M., Hirabayashi T., Adachi Y. Miyashita Y. : Dynamic laminar rerouting of inter-areal mnemonic signal by cognitive operations in primate temporal cortex. *Nature Commun.* 6;9(1): 4629, 2018.

(5) Miyamoto K., Setsuie R., Osada T., Miyashita Y. : Reversible Silencing of the Frontopolar Cortex Selectively Impairs Metacognitive Judgment on Non-experience in Primates. *Neuron* 97, 980-989, 2018

(6) Ogawa A., Osada T., Tanaka M., Hori M., Aoki S., Nikolaidis A., Milham M., Konishi S. : Striatal subdivisions that coherently interact with multiple cerebrocortical networks. *Human Brain Mapping* 39, 4349-4359, 2018

(7) Tamura K., Takeda M., Setsuie R., Tsubota T., Hirabayashi T., Miyamoto K. Miyashita Y. : Conversion of object identity to object-general semantic value in the primate temporal cortex. *Science* 357, 687-692, 2017

(8) Osada T., Suzuki R., Ogawa A., Tanaka M., Hori M., Aoki S., Tamura Y., Watada H., Kawamori R., Konishi S. : Functional subdivisions of the hypothalamus using areal parcellation and their signal changes related to glucose metabolism. *Neuroimage* 162, 1-12, 2017

7. ホームページ等

HP: <https://cbs.riken.jp/jp/faculty/y.miyashita/>