

令和 2 年 5 月 16 日現在

機関番号：26402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K07062

研究課題名(和文) 光遺伝学的神経活動攪乱によるサル前頭葉 - 側頭葉間記憶ネットワークの解明

研究課題名(英文) Optogenetic manipulation of neural activity to elucidate the memory network between the frontal and temporal cortices in monkeys

研究代表者

竹田 真己 (Takeda, Masaki)

高知工科大学・総合研究所・特任教授

研究者番号：00418659

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：側頭葉ニューロン群が知覚情報から関連する記憶を想起する際にどのように協調して働くのか、その動作原理は明らかではなかった。そこで、記憶課題を学習したサルを用いて、記憶想起時の側頭葉神経回路の働きについて調べた。その結果、視覚知覚・記憶想起という異なる認知プロセスに依存して、側頭葉記憶神経回路は皮質層レベルで異なるダイナミクスを示すことが示唆された(Takeda et al, 2018, Nature Communications)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「記憶は脳のどこに蓄えられ、表象として取りだされるのか」との問いに対し、これまで記憶課題遂行中のサルの電気生理学的実験や脳部位破壊実験、ヒトのfMRI実験や神経心理学的研究といったアプローチにより、記憶の記録・想起に関わる脳領域、特に側頭葉ニューロンの記憶情報表現についての知見が蓄積されてきた。本研究は従来困難だった皮質層レベルの神経回路動態に迫るために多点同時計測法、局所フィールド電位計測など複数の手法を組み合わせる点で、記憶回路動態にアプローチする新しい手法を提案しており、記憶障害といった脳高次機能障害の診断・治療法の確立のためのより詳細な回路動態の基礎的理解に貢献すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：It is unclear how neurons in the temporal cortex cooperate during recalling relevant memories from perceptual information. In this study, we investigated the dynamics of neural circuitry in the temporal cortex during memory recall using monkeys that had learned the memory task. The results suggest that the memory neural circuits exhibit different dynamics at the cortical layer level, depending on the different cognitive processes, visual perception and memory recall (Takeda et al, 2018, Nature Communications).

研究分野：神経科学

キーワード：電気生理学 長期記憶 脳神経回路

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

「記憶は脳のどこに蓄えられ、どのような形で表象として取りだされるのか」との問いに対し、これまで記憶課題遂行中のサルの電気生理学的実験や脳部位破壊実験、ヒトの fMRI 実験や神経心理学的研究といったアプローチが取られてきた。こうした研究手法により、記憶の記録・想起に関わる脳領域、特に側頭葉ニューロンの記憶情報表現についての知見が蓄積されてきた。申請者もこれまで、視覚性対連合記憶課題を遂行中のサルにおいて電気生理学的実験を行い、連合記憶に関与するニューロン群が下部側頭葉にあること (Takeda et al., Neuron, 2005)、下部側頭葉ニューロン群の記憶想起に関わる局所神経回路・皮質層神経回路の作動原理 (Takeuchi et al., Science, 2011) などを明らかにしてきた。また、最近、記憶想起時における下部側頭葉の複数領域間の信号伝達過程を皮質層レベルで明らかにした (Takeda et al., Neuron, 2015)。こうした下部側頭葉ニューロン群の記憶想起に対する神経相関は、破壊実験 (Higuchi and Miyashita, PNAS, 1996) やエラー解析 (Takeda et al., Neuron, 2015) の結果から、因果的に重要であることが示唆されている。

2. 研究の目的

側頭葉ニューロン群が「ものを見た」知覚情報から記憶を想起する際 (cued recall) にどのように協調して働くのか、その動作原理は明らかではなかった。本研究では、記憶課題を学習したサルを用いて、「ものを見て、ものを思い出す」際の側頭葉神経回路のはたらきを皮質層レベルで明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

まず、神経回路のはたらきに関する2つの脳内モデル (仮説) を立てた (図1)。一つ目のモデルは、ある側頭葉ニューロンは、ものを見ている際も、ものを思い出す際も同じ神経回路に組み込まれていて、cued recall の二つの認知プロセスとも同じニューロン群から情報を受け取り、また同じニューロン群に情報を送っているというモデルである。もう一つのモデルは、ある側頭葉ニューロンは、ものを見ている際と、ものを思い出す際には、別の神経回路を構成しており、cued recall の二つの認知プロセスでは、別々のニューロン群に情報を送っているというモデルである。後者のモデルが正しいとすると、情報を送るニューロン群は皮質層単位に異なる可能性があると考えた。

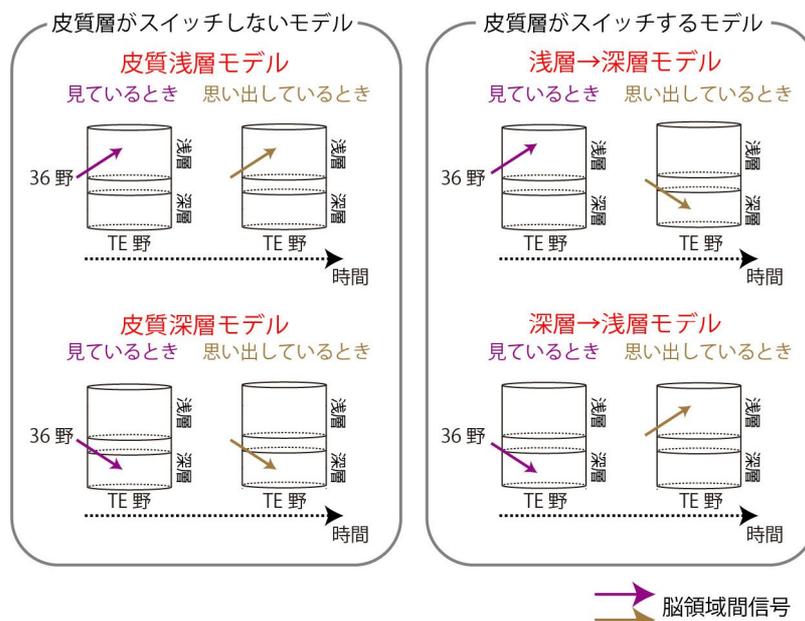


図1. 側頭葉記憶神経回路のモデル。(左) Cued recall の二つの認知プロセスで皮質層がスイッチしないモデル。(右) Cued recall の二つの認知プロセスで皮質層がスイッチするモデル。

これらのモデルを検証するために以下の実験を行った。2頭のサルに対し、対連合記憶課題を訓練した後、電気生理学的実験を行うための頭部固定具および記録用チャンバーを外科的手術により設置した。課題遂行中のサル 36野および TE野から電気生理学的マッピングを行い、記憶関連スポットを確認した (Koyano et al., Neuron, 2016) (図2)。36野からはタングステン電極を用いたスパイク活動計測を、また TE野からは多点電極を用いて全皮質層から局所フィールド電位を同時に計測した。同時に計測した領域間の活動の協調性を検証するためにスパイク・フィールドコヒーレンスを計算した。TE野から計測した神経活動の皮質層は current source density analysis により求めた。

「ものを見て、ものを思い出す」認知プロセス

神経活動を計測した脳領域

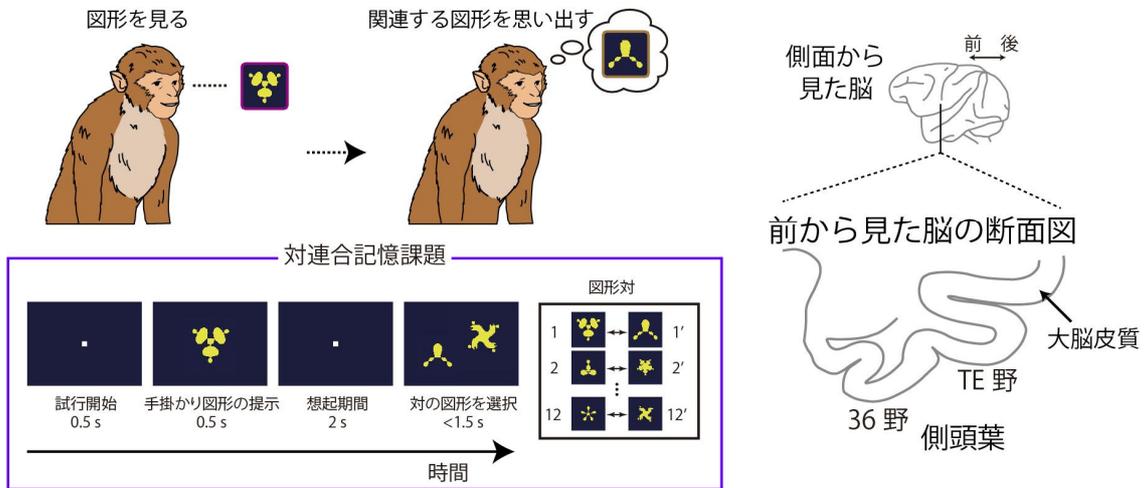


図2．対連合記憶課題と計測脳領域。(左)サルにあらかじめ図形の対を学習させた。課題の各試行では、一枚の図形を手掛かりとして提示し、サルはその対の図形を思い出して選択することが要求される。(右)本研究で調べた側頭葉36野とTE野の脳内位置。

4．研究成果

解析の結果、36野ニューロンの神経活動の一部は、図形を見たときにはTE野の浅層とよばれる皮質層と協調的に働くことが明らかとなった。一方、対となる図形を思い出す際にはTE野の浅層との協調的な活動は消失し、かわりにTE野の深層とよばれる別の皮質層と協調的に働いていた。この結果は、ものを見たときはTE野の浅層、思い出す際にはTE野の深層に神経回路を切り替えることを意味している。また、こうした性質を示す36野ニューロンの活動は、想起する図形そのものを表象していた。さらに、これらの領野間を伝達する信号は、図形の知覚時、想起時ともにTE野の皮質浅層のニューロン活動に影響を与えていた。サルが正しく対の図形を思い出したときと思い出すのに失敗したときのこの信号カスケードを比較したところ、この神経回路の切り替えがうまくいかないときサルは正しく図形を思い出すことができないことも明らかとなった(図3)。

認知プロセス依存的に、 伝達する皮質層を変化させる神経信号

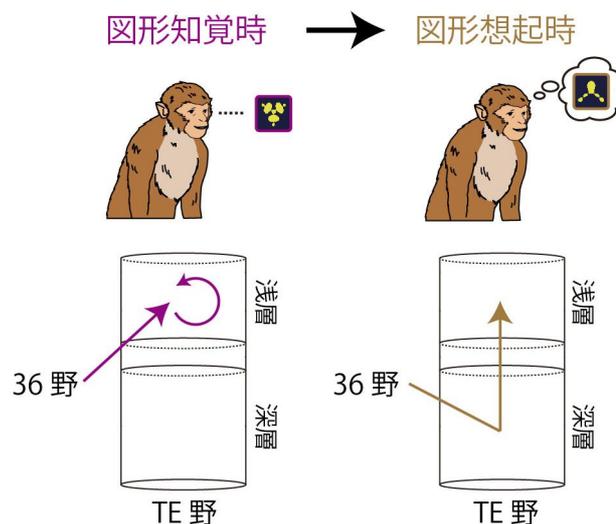


図3．本研究で明らかになった皮質層レベルの記憶神経回路の動作。図形知覚時には、36野はTE野浅層と協調的な活動を示し、図形想起時には、TE深層と協調的な活動を示し、さらに浅層のニューロン活動に影響を与えた。この信号の経路の切り替えが不十分な時には、サルは正しく図形を想起できなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Takeda, M., Hirabayashi, T., Adachi, Y., and Miyashita, Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 Dynamic laminar rerouting of inter-areal mnemonic signal by cognitive operations in primate temporal cortex	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4629
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-018-07007-1	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 Tamura, K., Takeda, M., Setsuie, R., Tsubota, T., Hirabayashi, T., Miyamoto, K., and Miyashita, Y.	4. 巻 357
2. 論文標題 Conversion of object identity to object-general semantic value in the primate temporal cortex.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 687-692
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/science.aan4800	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 Takeda, M.	4. 巻 142
2. 論文標題 Brain mechanisms of visual long-term memory retrieval in primates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 7-15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neures.2018.06.005	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 3件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 竹田 真己
2. 発表標題 霊長類における脳内視覚記憶システムの多階層性にせまる
3. 学会等名 社会神経科学共同研究拠点研究会「世界や社会と相互作用して生きるヒトや動物の視覚 - 生理学、心理物理学、計算論」（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹田 真己
2. 発表標題 視覚記憶のマルチスケール神経回路
3. 学会等名 電子情報通信学会ヒューマン情報処理研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Setsuie, R., Tamura, K., Takeda, M., Miyamoto, K., and Miyashita, Y.
2. 発表標題 ArchT-mediated optogenetic inhibition in vivo by red-shifted off-peak 594 nm light compared with that by on-peak 532 nm light.
3. 学会等名 日本神経科学学会（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹田 真己
2. 発表標題 霊長類大脳皮質における記憶想起の情報処理メカニズム
3. 学会等名 第20回認知神経リハビリテーション学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Takeda, M. (Opris, I and Casanova, M.F. Eds)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 783 (247-269)
3. 書名 Physics of the Mind and Brain Disorders: Integrated Neural Circuits Supporting the Emergence of Mind.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

「ものを見て、関連するものを思い出す」記憶のメカニズムを世界で初めて発見
<https://www.kochi-tech.ac.jp/news/2018/004154.html>
なじみ深さや目新しさの印象を支配する神経信号を発見！
<http://www.juntendo.ac.jp/news/20170818-01.html>

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
--	---------------------------	-----------------------	----