

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月28日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2008～2011

課題番号：20243035

研究課題名（和文）長期記憶の多様性と再構成を担う機能的神経回路の解析

研究課題名（英文）Analysis of functional neuron circuits underlying variability and reconstruction of long-term memory

研究代表者

櫻井 芳雄（SAKURAI YOSHIO）

京都大学・大学院文学研究科・教授

研究者番号：60153962

研究成果の概要（和文）：本研究は、一旦憶えると長期間続く記憶、すなわち長期記憶が、脳内でどのように形成され変化するのかについて、実験的に調べることを目的とした。そのため、独自の電気生理学的記録法とデータ解析法を開発し、動物が長期記憶を形成し活用する際の神経細胞（ニューロン）集団の活動を記録し解析した。その結果、記憶が形成され働く時、海馬と前頭前野内で局所的な神経回路が活動すること、また、さらに記憶の内容が変わると、海馬と前頭前野を結ぶマクロな神経回路が働き出すことがわかった。

研究成果の概要（英文）：This study intended to experimentally investigate how brains form and use long-term memory, the memory retained for a long time once it is formed. Our concrete procedures were that we first developed original methods of electrophysiological recording and data analysis and then actually recorded and analyzed activities of multiple neurons when animals were forming and using long-term memory. The main results suggest that local circuits of neurons are formed and in active in the hippocampus and the prefrontal cortex when long-term memory has been formed and active. The results also suggest that broad circuits of neurons between the hippocampus and the prefrontal cortex are formed when contents of the memory have changed.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	8,400,000	2,520,000	10,920,000
2009年度	7,600,000	2,280,000	9,880,000
2010年度	7,000,000	2,100,000	9,100,000
2011年度	7,000,000	2,100,000	9,100,000
総計	30,000,000	9,000,000	39,000,000

研究分野：社会科学

科研費の分科・細目：心理学・実験心理学

キーワード：長期記憶・神経回路・ニューロン・海馬・前頭前野・ラット

## 1. 研究開始当初の背景

長期記憶の形成と保持に関する認知心理学や情報科学の研究は、人間を対象とした多くの実験やシミュレーションから、記憶情報が多様で重複したネットワークとして形成され、それが新たな記憶の形成に伴いさらに

変化し再構成されることを示してきた。またそのような情報ネットワークの多様性と再構成が、無限ともいわれる長期記憶の容量、記憶情報の変容、新たな情報の生成などを可能にしていると唱えてきた。

しかし、そのように柔軟な長期記憶の形成

と保持を担っている神経回路網の実態は、まだわかっていない。特に、実際に長期記憶を形成し処理している脳を対象として解析した実験研究はほとんどない。脳内には実際に記憶情報のネットワークに対応するような機能的神経回路が存在し活動しているのだろうか？ また、そのような機能的神経回路は、形成する記憶情報の違いに応じどのように形成され変化するのであるだろうか？ さらには、そのように形成された機能的神経回路は、新たな長期記憶の形成に伴いどのように再構成され、その活動や構造を変化させるのであるだろうか？ これらの疑問に対し実証的に答える実験研究が必要とされていた。

## 2. 研究の目的

本研究は、これまで認知心理学や情報科学が示してきた長期記憶の形成と保持に関するモデル、すなわち、多様で重複した情報ネットワークの形成や、新たな記憶形成に伴う情報ネットワークの再構成を、実際の機能的神経回路の活動として検出することを目指した。それは、独自の電気生理学的記録法とデータ解析法を駆使することで、かつて心理学者 D.O.Hebb が唱えた機能的神経回路（セル・アセンブリ）を実証することでもあった。同時に本研究は、セル・アセンブリの単なる実証にとどまらず、記憶情報に対応し柔軟に活動するセル・アセンブリの実態を実験的に明らかにすることで、既存の認知心理学・情報科学的モデルに新たな神経科学的知見を提供することも目指した。

## 3. 研究の方法

(1) 多様な長期記憶を調べるため数種類の課題を開発しラットに訓練した。それらの代表が遅延条件性音-位置連合記憶課題であり、具体的方法の例を以下に示す。

- ① ラットが中央の穴へ鼻先を入れる（ノーズポーク）ことにより試行が開始し、1 秒間ノーズポークをそのまま持続すると 6kHz もしくは 4 kHz の音が 1 秒間、天井から呈示された。
- ② 音の呈示終了後から 1 秒間の遅延期間をばさんだ後に反応期間となり、6 kHz の音が呈示された時は右の穴へノーズポークすることにより報酬が与えられ、2kHz の音が呈示された時は左の穴へノーズポークすることで報酬が与えられた。
- ③ 訓練を続け、6 kHz 音→右へ反応、2kHz 音→左へ反応という記憶が形成された後、同様の課題を 9 kHz と 7 kHz の音を用いて訓練した（9 kHz 音→右へ反応、7 kHz 音→左へ反応）。
- ④ その記憶が形成された後、同様の課題を 3 kHz と 1 kHz の音を用いて訓練した（3 kHz 音→右へ反応、1 kHz 音→左）。

⑤ これら全ての訓練中、多数のニューロン活動（マルチニューロン活動）を海馬や前頭前野などから記録し続けた。

(2) マルチニューロン活動を記録するシステムについては、これまでに開発した同時記録のシステムをさらに改良した。具体的には以下のとおりであった。

① 長期間記録の方法を確立するため、単一ニューロン活動に分離したスパイク波形の類似性と日ごとのスパイク波形の変動を解析し、常に同じニューロンの活動を追跡した。

② マイクロドライブの電極装着箇所を海馬と前頭前野など離れた複数箇所に分岐させることにより、異なる部位から多数ニューロンを同時記録し相互作用を解析した。

(3) 記録したマルチニューロン活動の解析については、これまでの解析システムのハードウェアとソフトウェアを共に改良した。具体的には以下のとおりである。

① 記録したマルチニューロン活動を個々のニューロン活動にリアルタイムで正確に分離するプログラムのアルゴリズムを改良し、さらに高性能コンピュータの導入によりその精度と処理速度を上げた。

② ニューロン集団を構成するための機能的シナプス結合とその変化については、相互相関解析以外に、多数のニューロン間の機能的結合をそのまま視覚化し、機能的神経回路の動作を一気に表す方法についても検討し活用した。

## 4. 研究成果

(1) 記録したマルチニューロン活動を解析した結果、さまざまな音（高音と低音）と位置（右と左）の連合記憶を形成する過程で、海馬と前頭前野それぞれの中でニューロン間の同期発火が見られるようになり、局所的なニューロン集団が次第に形成されることがわかった。

(2) 異なる連合記憶をさらに形成する際、海馬と前頭前野の間でも機能的結合が一時的に働くことがわかった。

(3) これら部位間の機能的結合は、ニューロン同士ではなく、より大きな集団同士で生じており、マルチニューロン活動よりも局所的電場電位 (LFP) でより明瞭に検出されることがわかった。

(4) 以上より、長期記憶が形成される際は、まず海馬や前頭前野などの個々の部位内で局所的な機能的回路が作られ働くようになり、さらに新たな長期記憶を作る際には、海馬と前頭前野を結ぶよりマクロな機能的回路が作られることが分かってきた。

(5) 記憶を機能的神経回路の活動として検出したこれらの成果と実験手法は、脳の記憶情報により身体ではなく機械を動かすブレインマシン・インタフェース (BMI) の開発にも活用できることがわかった。

## 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 21 件)

- ① Sakurai, Y. and Takahashi, S. (2013) Conditioned enhancement of firing rates and synchrony of hippocampal neurons and firing rates of motor cortical neurons in rats. *European Journal of Neuroscience*, 37, 623-639. 査読有 doi: 10.1111/ejn.12070
- ② Hirokawa, J., Sadakane, O., Sakata, S., Bosch, M., Sakurai, Y. and Yamamori, T. (2011) Multisensory information facilitates reaction speed by enlarging activity difference between superior colliculus hemispheres in rats. *PLoS ONE*, 6(9), 1-13. 査読有 doi:10.1371/journal.pone.0025283
- ③ 櫻井芳雄 (2011) 神経活動から心を読む: プレイン・マシン・インタフェース. *BRAIN MEDICAL*, 23, 7-13. 査読無
- ④ 櫻井芳雄 (2010) ニューラルネットワーク最新情報(3): 脳科学からの概説-神経回路の実態と特性. *知能と情報*, 22, 36-42. 査読無
- ⑤ 櫻井芳雄 (2010) 脳の情報表現を担うセル・アセンブリ: 局所的セル・アセンブリの検出. *生物物理*, 50, 084-087. 査読有
- ⑥ Choi, K., Hirose, H., Sakurai, Y., Iijima, T. and Koike, Y. (2009) Prediction of arm trajectory from the neural activity of the primary motor cortex with modular connectionist architecture. *Neural Networks*, 22, 1214-1223. 査読有 <http://dx.doi.org/10.1016/j.neunet.2009.09.003>
- ⑦ Sakurai, Y., Takahashi, S. and Nomura, M. (2009) Dynamic changes of firing frequency and synchrony of the rat hippocampal neurons caused by BMI. *Proceedings of 3rd International Symposium on Mobiligence*, 206-210. 査読有
- ⑧ Takahashi, S. and Sakurai, Y. (2009) Information in small neuronal ensemble activity in the hippocampal CA1 during delayed non-matching to sample performance in rats. *BMC Neuroscience*, 10, 115(1-11). 査読有 doi:10.1186/1471-2202-10-115
- ⑨ Takahashi, S. and Sakurai, Y. (2009) Sub-millisecond firing synchrony of closely neighboring pyramidal neurons in hippocampal CA1 of rats during delayed non-matching to sample task. *Frontiers in Neural Circuits*, 3, 9(1-18). 査読有 doi: 10.3389/neuro.04.009.2009
- ⑩ Takahashi, M., Lauwereyns, J., Sakurai, Y. and Tsukada, M. (2009) A code for spatial alternation during fixation in rat hippocampal CA1 neurons. *Journal of Neurophysiology*, 102, 556-567. 査読有 doi:10.1152/jn.91159.2008.
- ⑪ Takahashi, M., Lauwereyns, J., Sakurai, Y. and Tsukada, M. (2009) Behavioral state-dependent episodic representation in rat CA1 neuronal activity during spatial alternation. *Cognitive Neurodynamics*, 3, 165-175. 査読有 doi:10.1007/s11571-009-908-5
- ⑫ Sakurai, Y. and Takahashi, S. (2008) Dynamic synchrony of local cell assembly. *Reviews in the Neurosciences*, 19, 425-440. 査読有 doi:10.1515/REVNEURO.2008.19.6.425.
- ⑬ Hirokawa, J., Bosch, M., Sakata, S., Sakurai, Y. and Yamamori, T. (2008) Functional role of the secondary visual cortex in multisensory facilitation in rats. *Neuroscience*, 153, 1402-1417. 査読有 doi:10.1016/j.neuroscience.2008.01.011.
- ⑭ 櫻井芳雄 (2008) 脳の情報表現を見る. *同志社心理*, 55, 151-156. 査読無
- ⑮ 櫻井芳雄 (2008) 脳の情報表現のダイナミクス. *ダイナミクスからみた生命的システムの進化と意義*, 高等研報告書, 0802, 17-23. 査読無

[学会発表] (計 38 件)

- ① Sakurai, Y. Dynamic synchrony of firing in the prefrontal cortex in monkeys and rats. 3rd International Symposium on Prefrontal Cortex. 2012年11月29日, 京都.
- ② Yamaguchi, K. Cerebellar Purkinje-cell spikes interaction during a timing behavior task in the rat. 42th Society for Neuroscience Annual Meeting, 2012年10月17日, New Orleans (アメリカ).
- ③ Ishino, S. Planning-based behavior and neuronal activity in sequential order information task in rats. 42th Society for Neuroscience Annual Meeting, 2012年10月16日, New Orleans (アメリカ).
- ④ Nakazono, T. Multi-neuronal activities in prefrontal cortex and hippocampus during a rule-switching task in rats. 42th Society for Neuroscience Annual Meeting, 2012年10月16日, New Orleans (アメリカ).

- ⑤ Terada, S. Interacted neuronal activities between hippocampus and amygdala modulate discrimination behavior expecting for different probability of reward in the rat. 42th Society for Neuroscience Annual Meeting, 2012年10月15日, New Orleans (アメリカ).
- ⑥ 櫻井芳雄 ニューラルオペラント中の海馬マルチニューロン活動の動態. 第21回海馬と高次脳機能学会, 2012年10月6日, 金沢.
- ⑦ 山口健治 ラットのタイミング行動課題における時間知覚と小脳プルキンエ細胞のスパイク発火. 第35回日本神経科学学会大会, 2012年9月20日, 名古屋.
- ⑧ 石野誠也 ラットは系列順序情報を想起したプランニング行動を示した. 第35回日本神経科学学会大会, 2012年9月19日, 名古屋.
- ⑨ 寺田慧 ラットの異なる報酬予測を担う海馬と扁桃体の相互作用. 第35回日本神経科学学会大会, 2012年9月18日, 名古屋.
- ⑩ Ishino, S. Behaviors and hippocampal neuronal activity in a serial reaction time task in rats. 42th Society for Neuroscience Annual Meeting, 2011年11月15日, Washington, D.C. (アメリカ).
- ⑪ Takahashi, M. Frequency shift of hippocampal gamma-band activity during alert immobility in rats. 42th Society for Neuroscience Annual Meeting, 2011年11月15日, Washington, D.C. (アメリカ).
- ⑫ Sakurai, Y. Brain freedom from body: Neuronal activity during goal-approach by behavior and goal-operation by BMI. International Symposium on Adaptive Motion in Animals and Machines (AMAM). 2011年10月11日, 淡路.
- ⑬ 中園智晶 異なる内的認知におけるラット海馬ニューロン活動の解析. 第34回日本神経科学学会大会, 2011年9月17日, 横浜.
- ⑭ 石野誠也 系列行動における反応方略の神経メカニズム. 第34回日本神経科学学会大会, 2011年9月16日, 横浜.
- ⑮ 櫻井芳雄 ニューラルオペラントはラット海馬ニューロンの発火頻度と同期発火を変化させる. 第34回日本神経科学学会大会, 2011年9月15日, 横浜.
- ⑯ Nakazono, T. A new behavioral task to detect cell assembly dynamics caused by internal information types. 40th Society for Neuroscience Annual Meeting, 2010年11月17日, San Diego (アメリカ).
- ⑰ Ishino, S. Neuronal mechanisms of sequential information processing in

rats. 40th Society for Neuroscience Annual Meeting, 2010年11月14日, San Diego (アメリカ).

- ⑱ 石野誠也 ラットの系列反応時間課題における順序情報処理. 第33回日本神経科学学会大会, 2010年9月3日, 神戸.
- ⑲ 中園智晶 異なる内的認知プロセスを担うセル・アセンブリ・ダイナミクスを解析するための行動課題. 第33回日本神経科学学会大会, 2010年9月3日, 神戸.
- ⑳ Sakurai, Y. Dynamic changes of firing frequency and synchrony of the rat hippocampal neurons caused by BMI. 3rd International Symposium on Mobiligence. 2009年11月20日, 淡路.

〔図書〕(計2件)

- ① 櫻井芳雄 岩波書店, 脳と機械をつないでみたら—BMIから見えてきた, 2013 (印刷中).
- ② 櫻井芳雄 ナカニシヤ出版, 心理学概論, 2011, 39-45.

〔その他〕

- ① 月刊ビジネスアスキー (2010年1月号) 『脳の信号を読み取って車椅子や身体を動かせる時代が来る』
- ② 読売新聞 (2009年12月7日) 『BMI 脳科学の最前線 <高齢脳>学習能力衰えない 心理学からのアプローチ』
- ③ 日本経済新聞 (2009年9月27日) 『「脳信号で操作」実用へ前進 患者の生活支援 ロボット連動も』
- ④ 朝日新聞 (関西版) (2009年5月4日) 『心の働き 実験で解明 老化脳は鍛えられる 京大院・櫻井芳雄教授』
- ⑤ 研究室ホームページ  
<http://www.bun.kyoto-u.ac.jp/~ysakurai/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

櫻井 芳雄 (SAKURAI YOSHIO)  
 京都大学・大学院文学研究科・教授  
 研究者番号: 60153962

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

金子 武嗣 (KANEKO TAKESHI)  
 京都大学・大学院医学研究科・教授  
 研究者番号: 90177519  
 青柳 富誌生 (AOYAGI TOSHIO)  
 京都大学・大学院情報学研究科・准教授  
 研究者番号: 90252486