

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：26402

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25282249

研究課題名(和文) 多点皮質電極記録による霊長類内側側頭葉における記憶想起機構の研究

研究課題名(英文) Research on memory retrieval mechanisms in the primate medial temporal lobe using high-density electrocorticography

研究代表者

中原 潔 (Kiyoshi, Nakahara)

高知工科大学・総合研究所・教授

研究者番号：50372363

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,200,000円

研究成果の概要(和文)：我々の研究グループは高密度皮質脳波(EECoG)法を使って、サルが記憶を想起する際の脳の側頭葉の活動を調べ、脳活動が作り出す空間的なパターンによって長期記憶がコード(表現)されることを明らかにしました。今回の実験では、サルの側頭葉と呼ばれる脳の領域に128チャンネルのEECoG電極を設置し、サルに記憶した図形を見せた時に生じる脳活動の空間パターンを調べました。その結果、シータ波と呼ばれる脳活動の空間パターンが図形の記憶を表現することが分かりました。

研究成果の概要(英文)：Using high-density electrocorticography (EECoG), we investigated local-field potentials spanning the monkey temporal lobes, and found that the visual pair-association memory is encoded in spatial patterns of theta activity in the primate medial temporal lobe.

研究分野：認知神経科学

キーワード：連合記憶 皮質脳波 内側側頭葉 霊長類

1. 研究開始当初の背景

記憶がいかんして獲得、貯蔵、想起されるのか、その神経機構の解明は神経科学における中心的问题の一つである。この問題の解明には、げっ歯類における研究に加えて、ヒトと脳の構造・機能が類似のマカクザルを用い、その神経回路活動を解析することが殊に重要となる (Nakahara *et al.* Trends Cogn. Sci. 2007)。脳損傷患者の症例研究や、サルを使った神経生理学研究から、内側側頭葉に位置し機能的に連関する皮質領域 (TE 野、嗅周皮質、嗅内皮質) が、記憶において本質的な役割を果たすことが明らかとなってきた。これまでに我々の研究グループは、サル内側側頭葉における慢性ニューロン記録等により、視覚性対連合記憶の貯蔵や想起の神経機構解明に実績を上げてきた (Tomita *et al.* Nature 1999 など)。

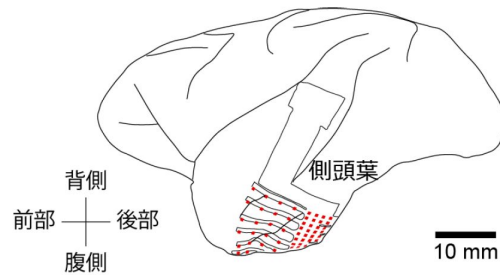
従来の脳活動計測は、単一電極を用いて電極先端近傍のニューロン活動を記録することが主流であった。これは脳活動を点で捉えるものであって、内側側頭葉記憶システムの大脳皮質で二次元的に生じる神経回路活動を捉えることができない。これを克服するため、我々は多点皮質電極 (ECoG 電極) を用いたサルにおける皮質脳波記録法を独自に開発した (Matsuo *et al.* Front. Syst. Neurosci. 2011)。この電極はパリレンを素材とする極薄のフィルム上に多数の電極をグリッド状に高密度に配置したもので、脳硬膜下に大脳皮質に密着させて留置し、1年以上の長期にわたって、高い時空間分解能で皮質脳波を慢性多点記録することができる。

2. 研究の目的

これまでの我々の研究から、主に嗅周皮質に局在するニューロン群が図形の対連合記憶を表現することが分かっていた。しかし、連合記憶表現の全体像はよく分かっていない。特に記憶表現の形成が少数のニューロン間のシナプス可塑性によって担われるのか、それとも脳領域に空間的広がりを持つ神経回路の再編を伴うものか、不明であった。我々が開発した ECoG 記録法を用いることによって、脳活動の空間的な広がりを二次元の空間パターンとして捉えることが可能である。そこで我々是对連合記憶が脳活動の空間パターンとして表現されるとの仮説をたて、これを検証する実験・解析を行った。

3. 研究の方法

2頭のニホンザルに複数の図形のペアを記憶学習させた後、TE 野、嗅周皮質、嗅内皮質



を同時記録できるように 128 チャンネルの ECoG 電極を留置した

図 1

(図 1)。電極間距離は最小 1.25 mm である。サルが連合記憶の想起課題を行う間、ECoG 電極により皮質脳波の空間パターンを記録した。記憶想起課題の各試行では、まず手掛かり刺激として図形が 1 sec 提示される。1.5 sec の遅延期間の後、手掛かり刺激とペアとなる正解図形、または妨害刺激が最大 3 個、順次提示される。サルは正解図形が提示されたら直ちにレバーを離すことが求められる。得られた ECoG データは MATLAB 等を使って解析した。記憶を表現する ECoG 応答の空間パターンのデコーディング解析は LIBSVM を用いて行った。

4. 研究成果

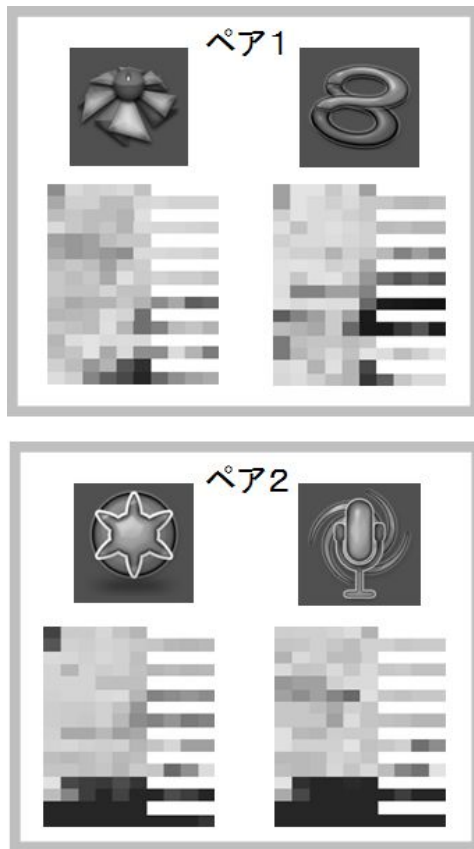
このサルが記憶の想起課題を行う間、皮質脳波を記録したところ、図形のペアに選択性を持つ応答、すなわち記憶痕跡と考えられる皮質応答を見出した。

まず皮質脳波応答の刺激選択性を解析したところ、シータ帯域の応答に強い選択性が見られた。

そこで 128 チャンネルのシータ帯域応答を空間パターンとして捉えたとき、連合記憶課題で連合学習された視覚刺激のペアが互いに類似したシータ帯域応答の空間パターンを生じさせるかどうかを解析した。その結果予想通り、視覚刺激のペアが統計的に有意に類似したシータ帯域応答の空間パターンを生じさせることを見出した (図 2)。

さらに、機械学習の手法を用いて、シータ帯域応答の空間パターンから記憶内容をデコードすることに成功した。

最後に、ここで見られたシータ帯域応答の空間パターンの類似性が対連合記憶の学習によって生じたものかを確認するために、サルに新たに 3 ペアの図形の対連合記憶を学習させ、学習前後でシータ帯域応答の空間パターンの類似性を比較した。その結果、学習前には見られなかった空間パターンの類似性が学習後に現れることが明らかとなった。



以上の結果は皮質脳波のシータ帯域応答の二次元空間パターンによって連合記憶が表現されることを示唆するものである。当初予想していた以上の興味深い知見が得られ、本研究成果はNature Communications 誌に論文発表された。全体を通じて本研究プロジェクトは大きな成功を収めることができたと考える。

図 2

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 1 件)

中原潔、安達賢、川崎圭祐、松尾健、澤畑博人、間島慶、竹田真己、杉山清佳、中田涼太、飯島淳彦、谷川久、鈴木隆文、神谷之康、長谷川功、Associative-memory representations emerge as shared spatial patterns of theta activity spanning the primate temporal cortex、Nature Communications、査読有り、DOI:10.1038/ncomms11827

〔学会発表〕(計 4 件)

- (1) 安達賢、川崎圭祐、澤畑博人、松尾健、鈴木隆文、谷川久、飯島淳彦、長谷川功、中原潔、Cross-frequency coupling of cortical oscillations during long-term memory retrieval in the monkey medial temporal lobe、Neuroscience 2014, Washington DC, USA. Nov. 16 (2014)

- (2) 安達賢、川崎圭祐、澤畑博人、松尾健、鈴木隆文、間島慶、谷川久、飯島淳彦、神谷之康、長谷川功、中原潔、サル内側側頭葉における皮質脳波の空間パターンによる連合記憶の脳内表現。第37回日本神経科学大会、横浜 Sept. 11 (2014).

- (3) 安達賢、川崎圭祐、澤畑博人、松尾健、鈴木隆文、谷川久、飯島淳彦、長谷川功、中原潔、Cortical theta waves associated with a visual long-term memory task in the monkey medial temporal lobe, Neuroscience 2013, San Diego, USA. Nov. 13 (2013).

- (4) 安達賢、川崎圭祐、澤畑博人、松尾健、鈴木隆文、谷川久、飯島淳彦、長谷川功、中原潔、長期記憶想起におけるサル内側側頭葉皮質脳波の周波数間結合。第36回日本神経科学大会、京都 Jun. 21 (2013).

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
<http://www.souken.kochi-tech.ac.jp/BrainCom/>

6. 研究組織

- (1)研究代表者
中原 潔 (NAKAHARA, Kiyoshi)

高知工科大学・総合研究所・教授
研究者番号：50372363

(2)研究分担者

川寄圭祐 (KAWASAKI, Keisuke)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号：60511178

(3)連携研究者

澤畑博人 (SAWAHATA, Hirohito)
豊橋技術科学大学・電気・電子情報工学
系・特任助教
研究者番号：40571774

(4)研究協力者

安達賢 (ADACHI, Ken)