

「脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出」  
平成23年度採択研究代表者

H24 年度  
実績報告

宮下 保司

東京大学 大学院医学系研究科・教授

サル大脳認知記憶神経回路の電気生理学的研究

## §1. 研究実施体制

### (1) 宮下グループ

①研究代表者: 宮下 保司 (東京大学大学院医学系研究科、教授)

#### ②研究項目

・サル大脳側頭葉において記憶・想起を生み出す局所神経回路の解析

- i. 対記憶ニューロン回路・対想起ニューロン回路の **Cross-correlation** および **Granger Causality** 解析
  - ii. 対記憶ニューロン回路・対想起ニューロン回路の大脳層構造解析
  - iii. 細胞の機能マーカーに基づく局所神経回路解析と記憶形成の分子機構解明への応用
- ・ サル大脳における領野間相互作用を担う神経回路の解析
- i. 側頭葉 TE 野と 36 野間の対記憶ニューロン回路・対想起ニューロン回路解析
  - ii. 側頭葉領野と前頭葉・頭頂葉領野間の機能結合検索
  - iii. 前頭葉・頭頂葉領野と側頭葉間の情報処理の複数線形型多点電極同時記録による解析

## §2. 研究実施内容

本研究は、霊長類の高次脳機能のなかでも思考過程の基礎となる認知記憶システムの解明をめざしている。このシステムの構成要素である記憶ニューロン群(対連合記憶ニューロンや対連合想起ニューロン)を生み出す大脳側頭葉・前頭葉皮質の微小神経回路のはたらきを調べ、これらがどのように協調的に組織化されて記憶や想起という現象が可能となるかを明らかにする。多点電極で同時記録される神経信号間の因果的依存関係を、近年開発されたノンパラメトリック型 **Granger Causality** 法等の信号解析法によって解きほぐしてゆく方法を中心にした集学的アプローチを実践することをねらいとしている。

本年度は、全体研究計画書に記載した研究計画(「研究の内容」)にしたがって、研究全体の基礎固めを行うと共に、最初の主要成果を得ることのできた年であった。研究全体のマネジメントに関わる部分としては、高額備品の購入の他、研究員の雇用を積極的に進めた。研究の基礎固めという点でも大きな進捗があったと評価している。

本年度に得られた研究成果のうち、2の研究下位目標のそれぞれについて最初の大きな成果を得たことが特筆される(Hirabayashi et al. *Neuron* 77, 192-203, 2013<sup>13)</sup> 同誌 SPOTLIGHT に掲載; Miyamoto et al., *Neuron* 77, 787-799, 2013<sup>14)</sup> 同誌 SPOTLIGHT に掲載)。前者は「大脳側頭葉における局所神経回路の解析」に関する成果であり、後者は「領野間相互作用を担う神経回路の解析」に関する成果である。その他、「領野間の機能結合検索」に関連した理論的解析も進捗した(Watanabe et al., *Nature Comm.*, 4, 1370, doi:10.1038/ncomms2388, 2013<sup>15)</sup>)。それ以外にも、「細胞の機能マーカーに基づく局所神経回路解析と記憶形成の分子機構解明への応用」を目指した方法論開発の一環として、慢性サル行動課題実験用の新しいoptrodeを開発し(Tamura et al., *J. Neurosci. Methods* 211, 49-57, 2012<sup>11)</sup>)、下記「§3. 成果発表等」に記載したように計15編の原著論文を発表した。

以下、成果(13)について詳述する。この実験では、サルに対連合記憶課題を課し、視覚性長期記憶の想起時における神経活動を記録・解析した。対連合記憶課題とは、あらかじめいくつかの図形の対を連想によって記憶し、特定の図形を見たときに、それと対になっている図形を連想によって思い出す課題である。

この課題を遂行中のサルの大脳側頭葉から、多チャンネル電極を用いて、神経細胞群の活動を同時に記録した。これらの神経活動を解析することにより、サルが実際に記憶を想起している時の神経回路の作動を調べることができた。その中で本研究では、呈示された特定の手がかり図形に回答し、その情報を保持する「手がかり図形保持ニューロン」と、特定の対図形の想起

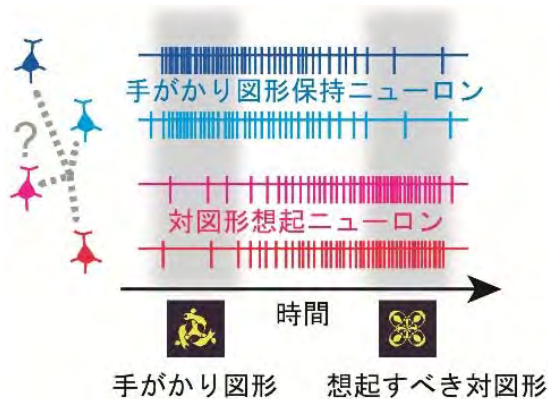


図1 側頭葉の対連合記憶ニューロン

時に活動する「対図形想起ニューロン」に着目し、想起期間におけるそれらのニューロン間の信号伝達を解析した(図1)。解析には、経済学において広く用いられているGranger因果性解析を用いた。これは、あるニューロンAの活動が、同時に記録されている別のニューロンBの活動によって予測される度合いを計算することによって、ニューロン間の信号伝達(ここでは、ニューロンBからAに向かう信号)の強さを推定する方法である。解析の結果、サルが対図形を想起している時に、対図形想起ニューロンにおい

て記憶想起信号が生成されるのに先立って、手がかり図形保持ニューロンから対図形想起ニューロンへと神経信号が伝達することがわかった(図2)。このことから、このニューロン間信号伝達によって、

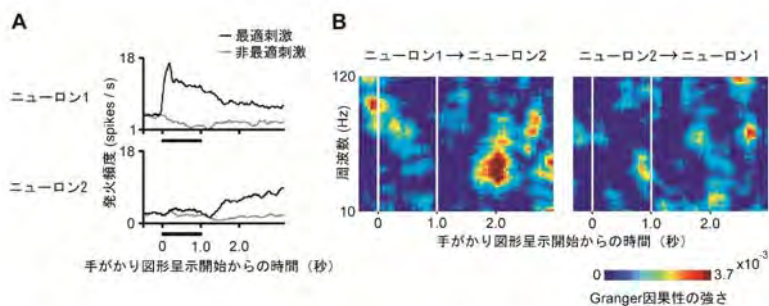


図2 対連合記憶課題を遂行中のサルから同時記録された、手がかり図形保持ニューロン(1)と対図形想起ニューロン(2)

において記憶想起信号が生成されることが示唆された。

次に、手がかり図形保持ニューロンから対図形想起ニューロンへの信号伝達の前後において、同時に記録されたもう一つの対図形想起ニューロンへの信号伝達を解析したところ、手がかり図形保持ニューロンから対図形想起ニューロンへの信号伝達が引き金となって、その信号がさらに次の対想起ニューロンへと伝播していくことが明らかになった(図3)。これは、手がかり図形保持ニュー

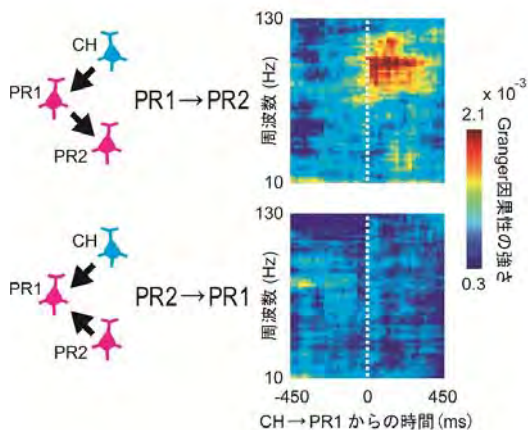


図3 手がかり図形保持ニューロンから対図形想起ニューロンへの信号伝達が引き金となってさらに次の対図形想起ニューロンへと信号が伝播する

ロンからの信号伝達によって対図形想起ニューロンで生成された記憶想起信号が、さらに増幅されていく過程を反映していると考えられる。これらの結果から、霊長類の側頭葉において、記憶の想起を司る神経回路とその動作が初めて明らかになった(図4)。

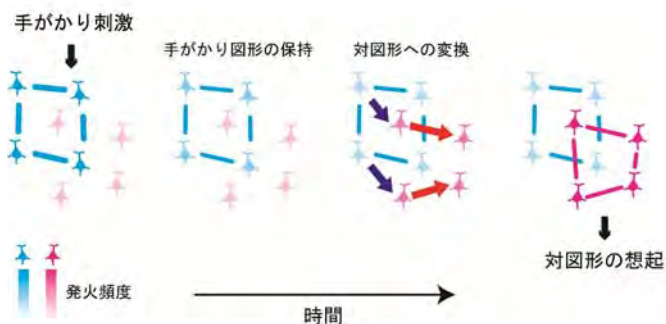


図4 側頭葉における対連合記憶の想起神経回路

### §3. 成果発表等

#### (3-1) 原著論文発表

##### ● 論文詳細情報

1. Adachi, Y., Osada, T., Sporns, O., Watanabe, T., Matsui, T., Miyamoto, K. and Miyashita, Y. (2012) Functional Connectivity between Anatomically Unconnected Areas Is Shaped by Collective Network-level Effects in the Macaque Cortex. *Cereb. Cortex* 22, 1586-1592. DOI:10.1093/cercor/bhr234
2. Tsubota, T., Ohashi, Y., Tamura, K. and Miyashita, Y. (2012) Optogenetic inhibition of Purkinje cell activity reveals cerebellar control of blood pressure during postural alterations in anesthetized rats. *Neuroscience* 210, 137-144. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.03.014
3. Watanabe, T., Kimura, H. M., Hirose, S., Wada, H., Imai, Y., Machida, T., Shirouzu, I., Miyashita, Y. and Konishi, K. (2012) Functional Dissociation between Anterior and Posterior Temporal Cortical Regions during Retrieval of Remote Memory. *J. Neurosci.* 32, 9659-9670. DOI:10.1523/JNEUROSCI.5553-11.2012
4. Hirose, S., Watanabe, T., Jimura, K., Katsura, M., Kunimatsu, A., Abe, O., Ohtomo, K., Miyashita, Y. and Konishi, S. (2012) Local Signal Time-Series during Rest Used for Areal Boundary Mapping in Individual Human Brains. *PLoS One*, 7, e36496. DOI:10.1371/journal.pone.0036496
5. Hirose, S., Chikazoe, J., Watanabe, T., Jimura, K., Kunimatsu, A., Abe, O., Ohtomo, K., Miyashita, Y. and Konishi, S. (2012) Efficiency of Go/No-Go Task Performance Implemented in the Left Hemisphere. *J. Neurosci.*, 32, 9059-9065. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0540-12.2012
6. Kamigaki, T., Fukushima, T., Tamura, K. and Miyashita, Y. (2012) Neurodynamics of Cognitive Set Shifting in Monkey Frontal Cortex and Its Causal Impact on Behavioral Flexibility. *J. Cogn. Neurosci.* 24, 2171-2185. DOI:10.1162/jocn\_a\_00277
7. Watanabe, T., Yahata, N., Abe, O., Kuwabara, H., Inoue, H., Takano, Y., Iwashiro, N., Natsubori, T., Aoki, Y., Takao, H., Sasaki, H., Gono, W., Murakami, M., Katsura, M., Kunimatsu, A., Kawakubo, Y., Matsuzaki, H., Tsuchiya, K.J., Kato, N., Kano, Y., Miyashita, Y., Kasai, K. and Yamasue, H. (2012) Diminished medial prefrontal activity behind autistic social judgments of incongruent information. *PloS One* 7, e39561. DOI: 10.1371/journal.pone.0039561

8. Iwai, L., Ohashi, Y., van der List, D., Usrey, W.M., Miyashita, Y. and Kawasaki, H. (2012) FoxP2 is a parvocellular-specific transcription factor in the visual thalamus of monkeys and ferrets. *Cereb. Cortex*, DOI: 10.1093/cercor/bhs207.
9. Miyamoto, K., Hirabayashi, T. and Miyashita, Y. (2012) To bet, or not to bet: that is the question of SEF spikes. *Neuron* 75, 358 – 360 DOI: 10.1016/j.neuron.2012.07.012
10. Hirose, S., Kimura, H.M., Kunitatsu, A., Abe, O., Ohtomo, Kuni, Miyashita, Y. and Konishi, S. (2012) Temporoparietal networks associated with episodic retrieval revealed by task-related functional connectivity. *Cereb. Cortex*, DOI: 10.1093/cercor/bhs268.
11. Tamura, K., Ohashi, Y., Tsubota, T., Takeuchi, D., Hirabayashi, T., Yaguchi, M., Matsuyama, M., Sekine, T. and Miyashita, Y. (2012) A glass-coated tungsten microelectrode enclosing optical fibers for optogenetic exploration in primate deep brain structures. *J. Neurosci. Methods* 211, 49-57. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2012.08.004
12. Matsui, T., Koyano, K.W., Tamura, K., Osada, T., Adachi, Y., Miyamoto, K., Chikazoe, J., Kamigaki, K. and Miyashita, Y. (2012) fMRI activity in the macaque cerebellum evoked by intracortical microstimulation of the primary somatosensory cortex: evidence for polysynaptic propagation. *PLoS ONE* 7, e47515. DOI: 10.1371/journal.pone.0047515
13. Hirabayashi, T., Takeuchi, D. and Tamura, K. and Miyashita, Y. (2013) Functional micro-circuit recruited during retrieval of object association memory in monkey perirhinal cortex. *Neuron* 77, 192–203. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.10.031
14. Miyamoto, K., Osada, T., Adachi, Y., Matsui, T., Kimura, H.M. and Miyashita, Y. (2013) Functional differentiation of memory retrieval network in macaque posterior parietal cortex. *Neuron* 77, 787-799. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.12.019
15. Watanabe, T. Hirose, S., Wada, H., Imai, Y., Machida, T., Shirouzu, I., Konishi, S., Miyashita, Y. and Masuda, N. (2013) A pairwise maximum entropy model accurately describes resting-state human brain networks. *Nat. Commun.* 4, 1370 DOI: 10.1038/ncomms2388